



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**  
**Programa de Pós-Graduação em Química**

**ROBERTA ROCHA MACÊDO**

**Síntese, caracterização e estudo das estruturas eletrônicas de  
complexos à base de rutênio(II) contendo  $\beta$ -dicetonas: avaliação da  
atividade leishmanicida**

Uberlândia-MG

2019

ROBERTA ROCHA MACÊDO

**Síntese, caracterização e estudo das estruturas eletrônicas de complexos à base de rutênio(II) contendo  $\beta$ -dicetonas: avaliação da atividade leishmanicida**

Dissertação de Mestrado Acadêmico apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Uberlândia, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Química.

**Orientador:** Prof. Dr. Gustavo Von Poelhsitz

Uberlândia-MG

2019

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

---

M141s      Macêdo, Roberta Rocha, 1991-  
2019      Síntese, caracterização e estudo das estruturas eletrônicas de complexos à base de rutênio(II) contendo  $\beta$ -dicetonas [recurso eletrônico]: avaliação da atividade leishmanicida / Roberta Rocha Macêdo. - 2019.

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.2019.324>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Química. 2. Rutênio. 3. Leishmaniose. 4. Compostos organometálicos. I. Poelhsitz, Gustavo Von, 1977- (Orient.) II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

---

CDU: 54

Maria Salete de Freitas Pinheiro - CRB6/1262



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 292/PPQUI.

DATA: 15/02/2019

DISCENTE: Roberta Rocha Macêdo

MATRÍCULA: 11712QMI009

TÍTULO DO TRABALHO: Síntese, caracterização, estrutura eletrônica e atividade leishmanicida de complexos organometálicos de rutênio(II) contendo  $\beta$ -dicetonas.

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Química

LINHA DE PESQUISA: Fotoquímica

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

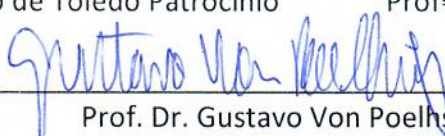
Às quatorze horas do dia quinze de fevereiro de dois mil e dezenove, no(a) Auditório Prof. Dr. Manuel Gonzalo Hernández-Terrones, piso superior do Bloco 5I no Campus Santa Mônica, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelo Prof. Dr. Antonio Otavio de Toledo Patrocinio, Universidade Federal de Uberlândia, Profª Dra. Zenis Novais da Rocha, Universidade Federal da Bahia e Prof. Dr. Gustavo Von Poelhsitz, 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 no Regulamento do Programa PPQUI. Em seguida, o(a) presidente da mesa concedeu a palavra ao(à) candidato(a) para a exposição do seu trabalho e, em sequência, aos examinadores, em ordem sucessiva, para arguir o(a) apresentador(a). A duração da apresentação e o tempo de arguição e resposta deram-se conforme as normas do Programa. Ultimada a arguição, desenvolvida dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu os conceitos finais e A provou o(a) candidato(a). Por sugestão da Banca Examinadora, o título do trabalho será

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DAS ESTRUTURAS ELETRÔNICAS DE  
COMPLEXOS À BASE DE RUTÊNIO(II) CONTENDO  $\beta$ -DICETONAS: AVALIAÇÃO DA  
ATIVIDADE LEISHMANICIDA

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 15 dias. Nada mais havendo a tratar, deu-se por encerrada a sessão às 17 horas e 05 minutos e lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pela Banca Examinadora.

  
Prof. Dr. Antonio Otavio de Toledo Patrocinio

  
Profª Dra. Zenis Novais da Rocha

  
Prof. Dr. Gustavo Von Poelhsitz

*Primeiramente à Deus, pelo discernimento e sabedoria.  
Aos meus pais, Josinéia e Roberto, e meus irmãos Ivana  
e Robertinho, que são meus alicerces, me dando força,  
incentivo e amor.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus toda honra e toda glória. Foi Ele que me colocou aqui, me deu discernimento e sabedoria para desenvolver o meu trabalho e força nos dias difíceis e em momentos de desânimo.

Aos meus pais Roberto e Josy e aos meus irmãos Ivana e Robertinho, por todo apoio, amor e educação dedicados a mim durante todos esses anos, inclusive em todas escolhas que fiz. Apesar da distância, nunca me deixaram sozinha e sempre se fizeram presentes de alguma forma. Amo muito vocês.

Ao meu orientador Gustavo Von Poelhsitz por ter acreditado no meu potencial, pela paciência, empenho e por ter se disponibilizado da melhor forma me auxiliando no crescimento e aprendizado. Muito obrigada.

Aos novos amigos e companheiros de laboratório que tive a sorte de conhecer em Uberlândia, por estarem sempre comigo dentro e fora da UFU. A vocês, Bruno, Bárbara, Cristiane, Josiane, Paulo e Verônica, meus sinceros agradecimentos pela amizade maravilhosa, carinho, respeito e por tornarem essa caminhada acadêmica mais leve e agradável, são laços verdadeiros que levarei para vida toda.

Aos meus vizinhos que se tornaram uma segunda família, em especial à Dona Austila e Dona Maria, que cuidam de mim com todo cuidado, afeto e me dão conselhos valiosos com suas experiências de vida.

Aos colegas do laboratório LAFOT pelo auxílio. Aos professores Antônio Eduardo da Hora Machado e Pedro Ivo Silva Maia como também à aluna de Doutorado Mônica Costa pela imensa colaboração no meu trabalho.

À CAPES pela concessão da bolsa de mestrado.

E por fim, ao GMIT (Grupo de Materiais Inorgânicos do Triângulo), CNPq, FAPEMIG, RQ-MG (Rede Mineira de Química) pelo apoio financeiro.

*Os meus passos são Teus, o meu próximo minuto é Teu. Se não for assim, não me deixe ir.*

*(Juninho Cassimiro)*

*Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.*

*(Charles Chaplin)*

*O único homem que está isento de erros é aquele que não arrisca acertar.*

*(Albert Einstein)*

## RESUMO

Este trabalho descreve a síntese, caracterização, estudo teórico das estruturas eletrônicas e atividade leishmanicida *in vitro* de oito novos complexos de rutênio(II), sendo quatro derivados do precursor do tipo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>], onde dppm = 1,1-*bis*(difenilfosfina)metano e quatro derivados do precursor [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cimeno)]<sub>2</sub>. Os complexos sintetizados apresentaram como fórmula geral *cis*-[Ru(O-O)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> e [RuCl(O-O)(η<sup>6</sup>-*p*-cimeno)], onde O-O corresponde às β-dicetonas inseridas, a saber: 1,3-butanodiona-1-fenil-4,4,4-trifluoro (BTA), 2-tenoiltrifluoroacetona (TTA), 1,3-butanodiona -1-(4-bromofenil)-4,4,4-trifluoro (TFBr) e 1,3-butanodiona-1-(4-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro (TFF). As formulas empíricas, bem como os modo de coordenação bidentado (O-O) dos ligantes inseridos e as geometrias dos complexos sintetizados foram sugeridos pelas técnicas de análise elementar (CHN), espectroscopia no infravermelho (ATR-FTIR), ressonância magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H (próton), <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (fósforo) e de <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} (flúor). As transições eletrônicas observadas nos espectros de UV-Vis foram confirmadas pelos cálculos teóricos e para os cristais obtidos do complexo [RuCl(TFBr)(η<sup>6</sup>-*p*-cimeno)], a técnica a difração de raios X por monocristal permitiu confirmar a estrutura proposta. Por meio dos ensaios de viabilidade *in vitro* contra a espécie *Leishmania (L.) amazonensis*, verificou-se que todos os complexos foram ativos, tendo maior desempenho os complexos derivados do precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>]. Os valores de IC<sub>50</sub> obtidos foram entre 24, 7 μM e 3,9 μM, sendo comparáveis a valores referentes aos compostos de segunda escolha usados atualmente no tratamento contra a leishmaniose, o que torna os complexos sintetizados promissores agentes leishmanicidas.

**Palavras-chave:** rutênio(II). β-dicetonas. dppm. Complexos organometálicos. Leishmaniose.



## ABSTRACT

This work describes the synthesis, characterization, theoretical study of electronic structures and *in vitro* leishmanicidal activity of eight new ruthenium(II) complexes obtained from the *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] and [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cymene)]<sub>2</sub> precursors, where dppm=1,1-bis(diphenylphosphine)methane. The synthesized complexes were defined as *cis*-[Ru(O-O)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> and [RuCl(O-O)(η<sup>6</sup>-*p*-cymene)], where O-O corresponds to the chelating β-diketones ligand: 1,3-butanedione-1-phenyl-4,4,4-trifluoro (BTA), 2-thenoyltrifluoroacetone (TTA), 1,3-butanedione-1-(4-bromophenyl)-4,4,4-trifluoro (TFBr) and 1,3-butanedione-1-(4-fluorophenyl)-4,4,4-trifluoro (TFF), respectively. The empirical formulas, as well as the bidentate coordination (OO) modes of the inserted ligands and the geometries of the synthesized complexes were suggested by the techniques of elemental analysis (CHN), infrared spectroscopy (ATR-FTIR), <sup>1</sup>H (proton), <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (phosphorus) and <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} (fluorine) nuclear magnetic resonance (NMR). The electron transitions observed in the UV-Vis spectra were confirmed by the theoretical calculations and for the crystals obtained from the [RuCl(η<sup>6</sup>-*p*-cymene)] complex, the technique for single-crystal X-ray diffraction confirmed the proposed structure. *In vitro* viability assays against the *Leishmania (L.) amazonensis* species, all the complexes were found to be active, with complexes derived from the *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] precursor. The IC<sub>50</sub> values obtained were between 24.7 μM and 3.9 μM, being comparable to values referring to the second choice compounds currently used in the treatment against leishmaniasis, which makes the complexes synthesized promising leishmanicidal agents.

**Keywords:** ruthenium(II). β-diketones. dppm. Organometallics complexes. Leishmaniasis.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1-</b> Estrutura química da cisplatina (1) e alguns de seus análogos: carboplatina (2) e laboplatina (3) .....	3
<b>Figura 2-</b> Mecanismo de ação proposto do complexo de rutênio(III) em células tumorais a partir da interação com a transferrina. ....	5
<b>Figura 3-</b> Complexos de rutênio contendo ligantes nitrogenados que apresentaram atividade bacteriostática: $[\text{Ru}(2,9\text{-Me}_2\text{phen})_2(\text{dppz})]^{2+}$ (1) e $[\text{Ru}(\text{Me}_4\text{phen})_3]^{2+}$ (2).....	6
<b>Figura 4-</b> Organometálicos de rutênio empregados no tratamento de diversas linhagens de células carcinogênicas. ....	7
<b>Figura 5-</b> Estrutura proposta do $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{L}_1)(\text{L}_2)]$ .....	9
<b>Figura 6-</b> Mecanismo de hidrólise do complexo de rutênio RAPTA-C no meio intracelular....	10
<b>Figura 7-</b> Organometálicos de rutênio que exibiram resultados satisfatórios de citotoxicidade em diversas linhagens de câncer. ....	11
<b>Figura 8-</b> Complexos organometálicos de rutênio com atividade antitumoral $[\text{RuCl}(\text{CipA-H})(\eta^6\text{-p-cimeno})]$ (1) e bactericida $[\text{RuCl}_2(\text{tcz})(\eta^6\text{-p-cimeno})]$ (2) com seus respectivos $\text{IC}_{50}$ . ....	12
<b>Figura 9-</b> Compostos contendo ligantes fosfínicos que apresentam atividade biológica: $[\text{Ru}(\text{dppb})(\text{SpymMe}_2\text{-N,S})_2]$ (1) e $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{ibu})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ (2).....	15
<b>Figura 10-</b> Representação da posição de carbonilas nas b-dicetonas, onde a)= $\alpha$ , b)= $\beta$ e c)= $\gamma$ . .	16
<b>Figura 11-</b> Equilíbrio tautomérico das $\beta$ -dicetonas. ....	16
<b>Figura 12-</b> Arenos de rutênio com potencial atividade anticarcinogênica tendo em sua estrutura o substituinte aril: 4-clorofenil, sendo (1) com ligante clorido e (2) com ligante pta. ....	18
<b>Figura 13-</b> Organometálicos de rutênio(II) com atividade citotóxica contendo em sua estrutura ligantes $\beta$ -dicetonas e fosfitos com substituintes R: etil (1), isobutil (2) e fenil (2). ....	19
<b>Figura 14-</b> Fármacos mais utilizados no tratamento da Leishmaniose Visceral: (1) Glucantime®, (2) Pentamidina, (3) Anfotericina B e (4) Miltefosina. ....	22
<b>Figura 15-</b> Complexos de rutênio(II) ativos contra a doença leishmaniose: (1) $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{MIm})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ , (2) $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{hmxato})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ , (3) $[\text{RuCl}((\text{dic})\eta^6\text{-p-cimeno})]$ e (4) $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{acac})(\text{ctz})][\text{BF}_4]$ . ....	26
<b>Figura 16-</b> Complexo precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-p-cimeno})]_2$ . ....	35
<b>Figura 17-</b> Esquema da síntese dos novos complexos derivados do $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-p-cimeno})]_2$ , sendo (1) $[\text{RuCl}(\text{TfBr})(\eta^6\text{-p-cimeno})]$ , (2) $[\text{RuCl}(\text{TfF})(\eta^6\text{-p-cimeno})]$ , (3) $[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-p-cimeno})]$ e (4) $[\text{RuCl}(\text{TTA})(\eta^6\text{-p-cimeno})]$ . ....	36
<b>Figura 18-</b> Esquema da síntese dos novos complexos derivados do $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$ , sendo (5) $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{BTA})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ (6) $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{TTA})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ , (7) $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{TfBr})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ e (8) $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{TfF})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ . ....	37

<b>Figura 19-</b> Modos vibracionais e atribuições de bandas no complexo cis-[Ru(BTA)(dppm) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub> (vermelho) que são inerentes do precursor cis-[RuCl <sub>2</sub> (dppm) <sub>2</sub> ] (preto).....	39
<b>Figura 20-</b> Espectro no IV do ligante BTA em sua forma livre (verde) e do complexo .....	42
<b>Figura 21-</b> Ampliação de regiões características no espectro de IV referente aos estiramentos C-H e O-H para o complexo cis-[Ru(BTA)(dppm) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub> (vermelho) e para o ligante livre BTA (verde). .....	42
<b>Figura 22-</b> Espectros no IV do complexo precursor [RuCl <sub>2</sub> (η <sup>6</sup> -p-cimeno)] <sub>2</sub> (preto) e do complexo [RuCl(BTA)(η <sup>6</sup> -p-cimeno)] (azul). .....	45
<b>Figura 23-</b> Ampliação dos espectros no IV do complexo [RuCl(BTA)(η <sup>6</sup> -p-cimeno)] (azul) e complexo precursor [RuCl <sub>2</sub> (η <sup>6</sup> -p-cimeno)] <sub>2</sub> (preto) referente ao estiramento Ru-Cl. ....	46
<b>Figura 24-</b> Espectro no IV ampliado na região referente às bandas características do ligante BTA em sua forma livre (verde) e presentes no complexo [RuCl(BTA)(η <sup>6</sup> -p-cimeno)] (azul) e suas atribuições. ....	48
<b>Figura 25-</b> Espectro de RMN – <sup>1</sup> H, obtido em CDCl <sub>3</sub> e frequência de 400 MHz, do complexo precursor [RuCl <sub>2</sub> (η <sup>6</sup> -p-cimeno)] <sub>2</sub> com os hidrogênios identificados.....	51
<b>Figura 26-</b> Espectro de RMN – <sup>1</sup> H, obtido em CDCl <sub>3</sub> e frequência de 400 MHz, do complexo [RuCl(BTA)(η <sup>6</sup> -p-cimeno)] com os hidrogênios identificados.....	52
<b>Figura 27-</b> Espectro de RMN – <sup>1</sup> H, obtido em CDCl <sub>3</sub> e frequência de 400 MHz, do complexo [RuCl(TFBr)(η <sup>6</sup> -p-cimeno)] com os hidrogênios identificados. ....	53
<b>Figura 28-</b> Espectro de RMN – <sup>1</sup> H, obtido em CDCl <sub>3</sub> e frequência de 400 MHz, do complexo precursor cis-[RuCl <sub>2</sub> (dppm) <sub>2</sub> ] e os com os hidrogênios identificados.. ....	57
<b>Figura 29-</b> Espectro de RMN – <sup>1</sup> H, obtido em CDCl <sub>3</sub> e frequência de 400 MHz, do complexo cis-[Ru(BTA)(dppm) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub> com os hidrogênios identificados. ....	57
<b>Figura 30-</b> Espectro de RMN <sup>31</sup> P{H} do complexo precursor cis-[RuCl <sub>2</sub> (dppm) <sub>2</sub> ] obtido em CDCl <sub>3</sub> e frequência de 400 MHz.....	62
<b>Figura 31-</b> Espectro de RMN <sup>31</sup> P{H}, obtido em CDCl <sub>3</sub> e frequência de 400 MHz, do complexo cis-[Ru(BTA)(dppm) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub> . ....	62
<b>Figura 32-</b> Espectro de RMN <sup>31</sup> P{H}, obtido em CDCl <sub>3</sub> e frequência de 400 MHz, do complexo precursor cis-[Ru(TTA)(dppm) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub> .....	63
<b>Figura 33-</b> Espectro de RMN – <sup>19</sup> F{H}, obtido em CDCl <sub>3</sub> e frequência de 400 MHz, do complexo [RuCl(TFF)(η <sup>6</sup> -p-cimeno)] (traço verde) e o ligante TFF (traço preto) em sua forma livre com as respectivas atribuições.....	66
<b>Figura 34-</b> Espectro de RMN – <sup>19</sup> F{H}, obtido em CDCl <sub>3</sub> e frequência de 400 MHz, do complexo [RuCl(TTA)(η <sup>6</sup> -p-cimeno)] (traço verde) e o ligante TTA (traço preto) em sua forma livre com as respectivas atribuições. ....	66

- Figura 35-** Espectro de RMN –  $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ , obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo *cis*-[Ru(TFF)(dppm) $_2$ ]PF $_6$  (traço verde) o ligante TFF (traço preto) em sua forma livre com as respectivas atribuições..... 67
- Figura 36-** Espectro de RMN –  $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ , obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo *cis*-[Ru(TTA)(dppm) $_2$ ]PF $_6$  (traço verde) e o ligante TTA (traço preto) em sua forma livre com as respectivas atribuições..... 67
- Figura 37-** Estrutura cristalográfica do complexo [RuCl(TFF)( $\eta^6$ -p-cimeno)]. ..... 70
- Figura 38-** Espectros no UV-Vis teórico e experimental dos complexos [RuCl(BTA)( $\eta^6$ -p-cimeno)] **(1)**, [RuCl(TTA)( $\eta^6$ -p-cimeno)] **(2)**, [RuCl(TFBr)( $\eta^6$ -p-cimeno)] **(3)** e [RuCl(TFF)( $\eta^6$ -p-cimeno)] **(4)**. ..... 74
- Figura 39-** Comparação das bandas dos espectros de absorção em regiões compreendidas entre 300 nm e 500 nm dos novos complexos **(1)**, **(2)**, **(3)** e **(4)** e do complexo precursor [RuCl $_2$ ( $\eta^6$ -p-cimeno)] $_2$ . ..... 78
- Figura 40-** Espectros no UV-Vis teórico e experimental dos complexos *cis*-[Ru(BTA)(dppm) $_2$ ]PF $_6$  **(5)**, *cis*-[Ru(TTA)(dppm) $_2$ ]PF $_6$  **(6)**, *cis*-[Ru(TFBr)(dppm) $_2$ ]PF $_6$  **(7)** e *cis*-[Ru(TFF)(dppm) $_2$ ]PF $_6$  **(8)** em metanol. .... 83
- Figura 41-** Comparação das bandas dos espectros de absorção em regiões compreendidas entre 300 nm e 500 nm dos novos complexos **(5)**, **(6)**, **(7)** e **(8)** e do complexo precursor *cis*-[RuCl $_2$ (dppm) $_2$ ] obtidos em metanol. .... 87

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> Análise elementar dos complexos sintetizados. ....	38
<b>Tabela 2-</b> Modos vibracionais ( $\text{cm}^{-1}$ ) e atribuições no espectro do IV correspondentes às principais bandas das bifosfinas e o contra-íon $\text{PF}_6$ nos complexos sintetizados. ....	39
<b>Tabela 3-</b> Modos vibracionais ( $\text{cm}^{-1}$ ) e atribuições do espectro no IV correspondentes às principais bandas referentes às $\beta$ -dicetonas em sua forma livre e quando coordenadas. ....	43
<b>Tabela 4-</b> Modos vibracionais ( $\text{cm}^{-1}$ ) e atribuições do espectro no IV correspondentes às principais bandas do precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-p-cimeno})]_2$ e seus derivados utilizando como ligantes as $\beta$ -dicetonas. ....	46
<b>Tabela 5-</b> Modos vibracionais ( $\text{cm}^{-1}$ ) e atribuições do espectro no IV correspondentes às principais bandas dos ligantes $\beta$ -dicetonas em sua forma livre e quando coordenadas pelo rutênio(II). ....	49
<b>Tabela 6-</b> Deslocamentos químicos (ppm), atribuições de sinais, valores das integrais e constantes de acoplamento (Hz) dos prótons existentes no complexo precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-p-cimeno})]_2$ e em seus derivados $[\text{RuCl}(\text{O-O})(\eta^6\text{-p-cimeno})]$ . ....	53
<b>Tabela 7-</b> Deslocamentos químicos (ppm), atribuições e valores das integrais dos prótons existentes no complexo precursor $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$ e em seus derivados $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{O-O})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ . ....	59
<b>Tabela 8-</b> Deslocamentos químicos (ppm) e atribuições de sinais e integrais existentes no $^{31}\text{P}$ RMN{H} do complexo precursor $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$ e em seus derivados de fórmula $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{O-O})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ . ....	63
<b>Tabela 9-</b> Deslocamentos químicos (ppm), constante de acoplamento e multiplicidade dos núcleos ativos de $^{19}\text{F}$ existentes nos complexos derivados dos precursores $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$ e $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-p-cimeno})_2]_2$ após inserção dos ligantes $\beta$ -dicetonas. ....	68
<b>Tabela 10-</b> Deslocamentos químicos (ppm) e multiplicidades observados no RMN $^{19}\text{F}$ para os ligantes $\beta$ -dicetonas em sua forma livre utilizando como solvente o metanol. ....	68
<b>Tabela 11-</b> Principais ângulos de ligações das espécies atômicas coordenadas ao rutênio(II) no complexo $[\text{RuCl}(\text{TFF})(\eta^6\text{-p-cimeno})]$ . ....	70
<b>Tabela 12-</b> Comprimentos de ligação ( $\text{\AA}$ ) para a estrutura cristalina obtida através do complexo $[\text{RuCl}(\text{TFF})(\eta^6\text{-p-cimeno})]$ . ....	71
<b>Tabela 13-</b> Valores de absorptividade ( $\epsilon_{\text{máx}}$ ) dos complexos (1), (2), (3) e (4) e as transições envolvidas. ....	73
<b>Tabela 14-</b> Valores de absorptividade ( $\epsilon_{\text{máx}}$ ) dos ligantes livres BTA, TTA, TFB $\text{r}$ e TFF e as transições envolvidas. ....	74
<b>Tabela 15-</b> Transições eletrônicas majoritárias teóricas e experimentais dos complexos (1), (2), (3) e (4) nos espectros UV-Vis e orbitais envolvidos com suas respectivas atribuições. ....	76

<b>Tabela 16-</b> Valores de absorvidade ( $\epsilon_{\text{máx}}$ ) dos complexos (5), (6), (7) e (8) e as transições envolvidas. ....	82
<b>Tabela 17-</b> Transições eletrônicas majoritárias teóricas e experimentais dos complexos (5), (6), (7) e (8) nos espectros UV-Vis e orbitais envolvidos com suas respectivas atribuições utilizando metanol como solvente.....	85
<b>Tabela 18-</b> Valores de $IC_{50}$ para o complexo precursor $[RuCl_2(\eta^6\text{-p-cimeno})]_2$ e seus derivados contendo $\beta$ -dicetonas.....	90
<b>Tabela 19-</b> Valores de $IC_{50}$ para o complexo precursor $cis-[RuCl_2(dppm)_2]$ e e seus derivados contendo $\beta$ -dicetonas.....	90
<b>Tabela 20-</b> Valores de $IC_{50}$ para outros complexos obtidos a partir dos precursores $cis-[RuCl_2(dppm)_2]$ e $[RuCl_2(\eta^6\text{-p-cimeno})]_2$ utilizando outras classes de ligantes .....	93

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

- acac**- ligante acetilacetato
- ADN**- ácido desoxirribonucleico
- ATR**- Reflectância total atenuada
- bbato**: ligante 4-butilbenzoato
- bipy**- bipyridina
- bb<sub>12</sub>**- *bis*-[4-(4-metil-2,2'-bipiridil)]-1,12-dodecano
- BTA**- 1,3- butanodiona-1-fenil-4,4,4-trifluoro
- CHN**- Teor de carbono, hidrogênio e nitrogênio
- ctz** – ligante clorotrimazol
- CipA**- 7-(4-(decanoil)piperazin-1-il)-ciprofloxacina
- DBO**: demanda bioquímica de oxigênio
- ddd**- duplo duplo dubleto
- DFT**: Teoria do Funcional de Densidade
- dic**- diclofenaco de sódio
- dppb**- 1,4-*bis*(difenilfosfina)butano
- dppe**- 1,2-*bis*(difenilfosfina)etano
- dppm**- 1,1-*bis*(difenilfosfina)metano
- DZP-DKH**: conjunto de base DZP com correção relativística
- en**- etilenodiamina
- FTIR** - Espectroscopia no Infravermelho com transformada de Fourier
- hmxbato** – 3-hidroxi-4-metoxibezoato
- ibu**- ibuprofeno de sódio
- IC<sub>50</sub>**- Concentração da droga empregada para redução de 50% da população de vírus, protozoários ou afins em análise
- IV**- Infravermelho
- lap**- lapachol
- LD<sub>50</sub>**- Dose letal necessária de uma dada substância para matar 50% de uma população em teste
- LIT**: triptose de infusão hepática
- mcz**- miconazol
- mtbato**- 4-(metiltio)benzoato
- (Me<sub>4</sub>phen)**- 3,5,6,8-tetrametil-1,10-fenantrolina
- MIC**- Concentração inibitória mínima

**MBIm** - 2-mercaptobenzimidazol

**MFIm** - 2-mercapto-4-fenilimidazol

**MIm** - 2-mercaptoimidazol

**MMIm** - 2-mercapto-1-metilimidazol

**MTT**: brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio

**nap**- naproxeno de sódio

**O-O**- ligante bidentado tendo como átomo doador o oxigênio

**p-bib**- 1-{4-[(1H-imidazol-1-il)metil]benzil}-1H-imidazol

**phen**- 1,10-fenantrolina

**P-P**- ligante bidentado tendo como átomo doador o fósforo

**PPh<sub>3</sub>**- trifenilfosfina

**pta**- 1,3,5, triaza-7-fosfatociclododecano

**RMN <sup>1</sup>H**: Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

**RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}**: Ressonância magnética nuclear de fósforo-31 com hidrogênio desacoplado

**RMN <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H}**: Ressonância magnética nuclear de flúor-19 com hidrogênio desacoplado

**SDS**: dodecil sulfato de sódio

**SpymMe<sub>2</sub>**- ligante 4,6-dimetil-2-mercaptopirimidina

**tcz**- ligante ticonazol

**TfBr**: 1,3-butanodiona -1-(4-bromofenil)-4,4,4-trifluoro

**TfF**: 1,3-butanodiona-1-(4-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro

**TTA**: 2-tenoiltrifluoroacetona

**UV-Vis**: região do espectro eletromagnético correspondente à luz ultravioleta e visível

**v**: Vibração de estiramento axial (**v<sub>as</sub>**: estiramento assimétrico; **v<sub>s</sub>**: estiramento simétrico)

**δ**: Vibração molecular de deformação angular simétrica no plano (“scissors”)

**β**: Vibração molecular de deformação angular assimétrica no plano (“rocking”)

**ω**: Vibração molecular de deformação angular simétrica fora do plano (“wagging”)

**γ**: Vibração molecular de deformação angular assimétrica fora do plano (“twist”)

**η<sup>6</sup>**: representa ligante hexadentado

**ε**: absorvidade molar

**λ**: comprimento de onda

**J**: constante de acoplamento



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1- Química bioinorgânica .....	1
1.1.1- Aspectos gerais e aplicações biológicas de compostos à base de rutênio .....	2
1.1.2- Organometálicos de rutênio(II) com ênfase em arenos.....	8
1.1.3- Complexos de rutênio contendo ligantes bifosfínicos .....	13
1.1.4- Ligantes β-dicetonas.....	15
<b>1.2- Leishmaniose .....</b>	<b>20</b>
<b>1.2.1-Agentes utilizados no tratamento da Leishmaniose .....</b>	<b>21</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>27</b>
<b>2.1-Gerais .....</b>	<b>27</b>
<b>2.2-Específicos .....</b>	<b>27</b>
<b>3. METODOLOGIA .....</b>	<b>28</b>
<b>3.1-Materiais e reagentes .....</b>	<b>28</b>
3.1.1- Reagentes .....	28
<b>3.2-Síntese dos complexos de rutênio(II) .....</b>	<b>28</b>
3.2.1- Síntese dos complexos precursores de rutênio(II).....	29
3.2.2- Síntese de complexos derivados do $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ .....	30
3.2.3- Síntese de complexos derivados do <i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$ .....	31
<b>3.3- Caracterização físico-química .....</b>	<b>32</b>
3.3.1- Análise elementar (CHN).....	32
3.3.2- Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV) .....	32
3.3.3- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear .....	32
3.3.4- Difração de raios X por monocristal .....	32
3.3.5- Espectroscopia de absorção na região do Ultravioleta Visível (UV-Vis).....	33
3.3.6- Estudos teóricos sobre estrutura eletrônica dos complexos sintetizados .....	33
<b>3.4- Avaliação da atividade biológica dos complexos sintetizados .....</b>	<b>33</b>
3.4.1- Ensaio de atividade biológica <i>in vitro</i> .....	33
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>35</b>
<b>4.1- Síntese dos complexos de rutênio(II) .....</b>	<b>35</b>
<b>4.2- Caracterização físico-química dos complexos sintetizados .....</b>	<b>38</b>
4.2.1- Análise elementar (CHNS).....	38
4.2.2- Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV) .....	38
4.2.3- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear .....	51

4.2.4- Difração de raios X por monocristal .....	70
4.2.5- Espectroscopia de absorção na região do Ultravioleta Visível (UV-Vis) com estudo teórico das estruturas eletrônicas .....	73
<b>4.3- Ensaio de Atividade Leishmanicida <i>in vitro</i>.....</b>	<b>90</b>
<b>5. CONCLUSÕES .....</b>	<b>95</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>96</b>
<b>APÊNDICE .....</b>	<b>113</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1- Química bioinorgânica

Uma das áreas da química em destaque há décadas é a química de coordenação que consiste do estudo investigativo de espécies metálicas do bloco d. A ampliação de estudos nessa área foi promovido por meio de descobertas realizadas por Alfred Werner (Prêmio Nobel em 1913). A partir de considerações do pesquisador Fred Basolo, em meados dos anos 90, foram desenvolvidos estudos de cinética, termodinâmica e mecanismos de reações inorgânica e, principalmente, bioinorgânica, sendo esta uma das áreas de fronteira da química inorgânica (BERALDO, 2011).

Além disso, a enorme capacidade de íons dos metais de transição controlarem processos ambientais, industriais e biológicos foi fundamental para despertar o interesse de diversos pesquisadores, o que resultou em descobertas importantes em diversos ramos da ciência (BERALDO, 2011). Como já mencionado, a bioinorgânica é uma das vertentes da química inorgânica que têm se destacado e apresentado grande avanço em detrimento do desenvolvimento de métodos teóricos, técnicas espectroscópicas e cristalográficas. O foco principal desta área envolve a relação entre a atividade biológica de um sistema com características fisiológicas específicas com o estudo de funções, aplicações e metabolismo de íons inorgânicos e seus complexos considerando fatores estruturais e eletrônicos (BENITE *ET AL.*, 2007a; QUE JR & BANCI, 2002; GAMBINO, OTERO, 2012).

Os principais objetivos da bioinorgânica envolvem a investigação de elementos inorgânicos que já existem naturalmente em sistemas biológicos, bem como a introdução de novas espécies metálicas nesses sistemas pela utilização de metalofármacos (MONGE et al., 2000; FARRELL, 2002; SADLER, 1991). O desempenho dessas espécies metálicas (o que os torna importantes na composição funcional e estrutural nesse tipo de sistema), é tendência em apresentar solubilidade em fluidos fisiológicos por meio da capacidade em formar cátions. Isso permitiu não apenas a interação com biomoléculas como, por exemplo, o DNA, enzimas, dentre outras, mas a descoberta de novos fármacos para o diagnóstico e tratamento de diversas doenças, facilitando também a compreensão desses sistemas pela elucidações mecanísticas. (BENITE *ET AL.*, 2007b)

Diante de tal fato, a química medicinal envolvendo metais de transição avançou significativamente nos últimos 40 anos, já que o surgimento de novas doenças proporcionou a busca e desenvolvimento de novos fármacos (AMARAL ET AL., 2017). A princípio, um dos principais motivos que impulsionou o avanço da bioinorgânica foi a descoberta feita por Barnett Rosenberg e colaboradores de propriedades farmacológicas do *cis*-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]: *cis*-diaminodicloroplatina(II), de nome comercial “cisplatina”, bastante aplicado em tratamento de diversas linhagens de câncer. Por isso, muitos metalofármacos passaram a ser frequentemente usados em diagnósticos e tratamentos de diversas doenças, podendo citar como exemplo alguns agentes terapêuticos à base de alguns metais como lítio(I), ouro(I) e bismuto(III), além da platina(II); suplementos minerais como ferro, zinco e cobre; agentes de contraste que auxiliam em diagnósticos utilizando ressonância magnética nuclear (gadolínio(III) e manganês); dentre outros. (NEGRÓN, 2005)

O emprego de espécies metálicas no âmbito medicinal se tornou possível através da relação de alguns mecanismos biológicos com características farmacológicas que essas espécies possuem e que muitas vezes não são alcançáveis por espécies orgânicas não coordenadas. Logo, a escolha do tipo de metal, o seu estado de oxidação bem como o sistema de ligantes adicionados à sua esfera de coordenação fornece diversas possibilidades de compostos de coordenação com uma gama de aplicações nos meios biológicos (BARRY, SADLER, 2013).

No entanto, apesar da eficiência, alguns desses fármacos apresentam efeitos adversos, como é o caso da cisplatina, que afeta as atividades normais do sistema nervoso (neurotoxicidade), nefrotoxicidade, a produção de células sanguíneas da medula óssea (mielossupressão), coagulação do sangue (trombocitopenia), dentre outros (KILPIN, DYSON, 2013). Diante disso, iniciou-se uma intensa busca por novas espécies com propriedades farmacológicas que também apresentassem atividade antitumoral aperfeiçoada e efeitos adversos minimizados, estimulando a busca e desenvolvimento de complexos de outras espécies metálicas dotados de propriedades antitumorais, como por exemplo, o gálio(III) (SHAKYA et al., 2006), o paládio(II) (KAPDI, FAIRLAMB, 2014) e o rutênio(III) (KOSTOVA, 2016).

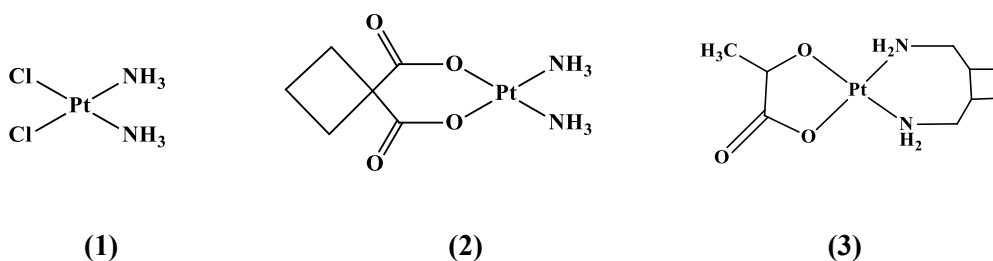
#### **1.1.1- Aspectos gerais e aplicações biológicas de compostos à base de rutênio**

As propriedades inerentes aos complexos à base de rutênio, como sua versatilidade química, têm permitido sua utilização a fim de substituir agentes farmacológicos provenientes de outros metais, tais como aqueles gerados a partir da Pt(II)

(Figura 1). Esses complexos têm ganhado destaque devido ao sucesso obtidos nos estudos dos mecanismos de ação *in vivo* e *in vitro* em distintos modelos celulares, principalmente contra linhagens de células que apresentam resistência à cisplatina (KOSTOVA, 2006).

Além disso, é um metal que, em geral, exibe baixa toxicidade e cinética de troca de ligantes relativamente lenta (em um intervalo de  $10^{-2}$  a  $10^{-3} \text{ s}^{-1}$ , aproximadamente), assemelhando-se bastante com a cinética do meio nuclear (estando na escala de tempo da reprodução celular, neste caso, a mitose). Esse fator é também preponderante para garantir que o íon metálico permaneça coordenado durante todo o tempo de meia vida da célula, o que diminui a possibilidade de geração de espécies que podem causar algum dano ao sistema biológico. O rutênio apresenta semelhança química com o ferro em termos de ligações com algumas moléculas como albumina sérica e transferrina, considerando que ambos são metais de transição que pertencem ao Grupo 8 (DE GRANDIS, 2016; BULLOCK *ET AL.*, 2014). Tais motivos são fundamentais para o emprego deste íon metálico em sistemas biológicos já que apresentam propriedades químicas semelhantes quando comparados com diversos fármacos. (SKOCZYNSKA *ET AL.*, 2017).

**Figura 1-** Estrutura química da cisplatina (1) e alguns de seus análogos: carboplatina (2) e laboplatina (3)



**Fonte:** Adaptado (BARRY, SADLER, 2013).

O rutênio em diversos compostos como os demais metais, apresenta com número de oxidação positivo (acidez de Lewis), e isso é fundamental para que haja interação dessa espécie com fragmentos de moléculas bioativas que apresentem características de base de Lewis, como as proteínas e ácidos nucleicos (BENITE *ET AL.*, 2007b; BERNHARDT *ET AL.*, 2008). A sua capacidade em apresentar distintos estados de oxidação sob condições fisiológicas, especificamente 2+ e 3+, torna-os elegíveis para aplicação em sistemas biológicos distintos, considerando que os mecanismos bioquímicos são

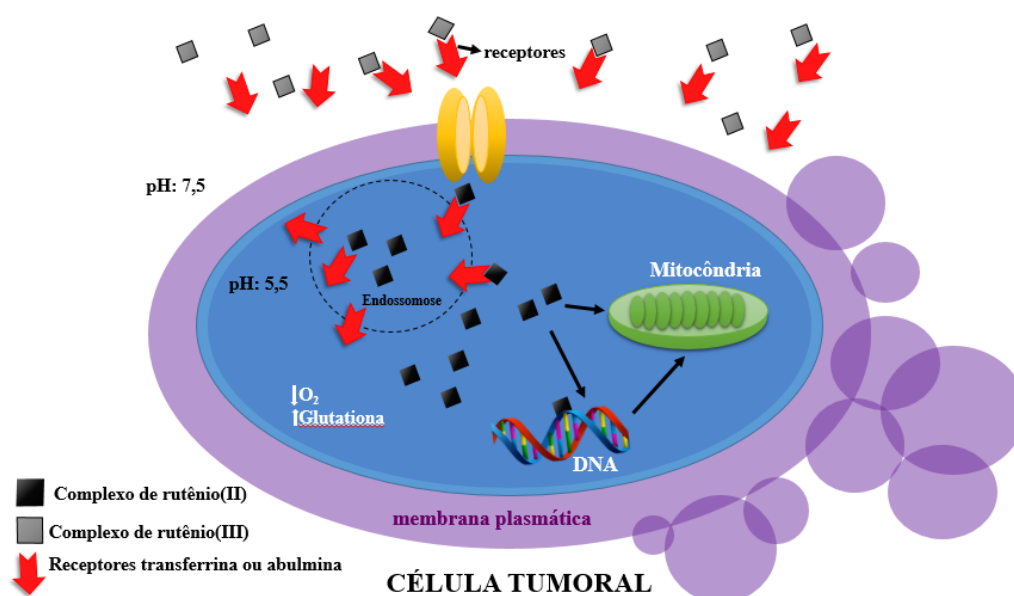
preferencialmente regidos por reações redox (MITAL, ZIORA, 2018; MUHAMMAD & GUO, 2014).

Os complexos à base de rutênio comumente empregados na área farmacológica são o rutênio(II) (configuração  $d^6$ , diamagnético) e rutênio(III) (configuração  $d^5$ , paramagnético) com geometria octaédrica e inertes à substituição de ligantes, em especial os complexos de rutênio(III) (RILAK *ET AL.*, 2011). As propriedades redox deste centro metálico são regidas pelo ambiente de coordenação ao qual está inserido. Normalmente, para que os complexos de rutênio(III) apresentem atividade biológica, as espécies devem ser reduzidas no interior das células. Nos ambientes em que há a existência de células cancerosas, por exemplo, são encontradas condições específicas como baixos valores de pH (resultante da produção de ácido láctico no processo bioquímico de glicólise anaeróbica) e anóxia, um agravante da hipóxia, (decorrente do consumo irregular dos nutrientes), tornando esse ambiente potencialmente redutor. A redução do rutênio(III) para rutênio(II) ativa o composto no interior das células, tornando-o capaz de atuar no sistema biológico (HARTINGER *ET AL.*, 2006), podendo ser convertido novamente na espécie inerte quando abandona este ambiente. Neste caso, a redução do rutênio permite o preenchimento dos orbitais  $d\pi(t_{2g})$  e, por isso, os ligantes de natureza  $\pi$  doador, que anteriormente se coordenavam fortemente ao rutênio(III), não são mais capazes de interagir com o rutênio(II) (LIMA, 2010). Essa característica permite sugerir que os compostos à base de rutênio apresentam maior seletividade e, consequentemente, maior capacidade em distinguir uma célula saudável de uma célula cancerosa, ao contrários dos compostos à base de platina(II) (BULLOCK *ET AL.*, 2014; SAVA, 1994).

O mecanismo proposto que demonstra a similaridade de interação com a transferrina e a atividade antitumoral promovida pela mudança de *nox* está exibido na Figura 2. Geralmente, as células quando não são saudáveis apresentam maior necessidade de ferro, e por isso, expressam uma maior quantidade de receptores de transferrina na superfície da membrana celular. Isto é resultante do aumento do fluxo sanguíneo (favorecido pela angiogênese, que causa o surgimento de mais vasos sanguíneos) para promover maior captação de nutrientes, já que as células cancerosas necessitam de requerimento nutricional elevado (KEPPLER *ET AL.*, 1990; ALESSIO *ET AL.*, 2001). Sendo assim, uma vez na circulação sanguínea, ocorre a interação do rutênio com a transferrina, transportando-o até os tecidos e posteriormente captados pelas células tumorais. Além disso, as condições de teor de oxigênio e pH que estão presentes nos tecidos tumorais propiciam a redução do rutênio(III), o que constitui uma explicação para

a citotoxicidade baixa sistêmica que os complexos desse metal possuem (BULLOCK *ET AL.*, 2014; SAVA, 1994).

**Figura 2-** Mecanismo de ação proposto do complexo de rutênio(III) em células tumorais a partir da interação com a transferrina.



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

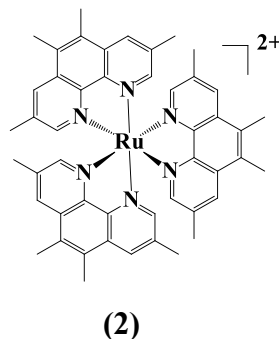
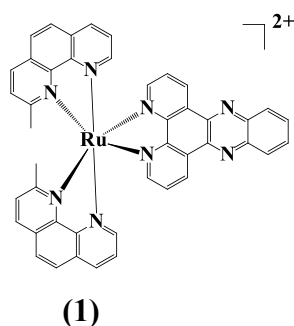
Ademais, a estabilidade dos complexos à base desse metal é proveniente do tipo de geometria preferencial, já que forma preferencialmente complexos com números de coordenação 6 (octaédrica). Esse tipo de geometria confere uma estabilidade adicional aos compostos quando comparados com os compostos de Pt(II), por exemplo e, por isso, exercem algumas vantagens em sistemas biológicos que exigem tais condições, evitando principalmente a formação de espécies secundárias que promovam mudanças indevidas nos sistemas biológicos (a citar, formação de radicais livres que promovem efeitos adversos). Por fim, a composição e, consequentemente, estrutura química pode ser facilmente modificada para melhorar algumas propriedades físico-químicas de seus complexos favorecendo, portanto, a interação e formação de ligação com diversas espécies. (MUHAMMAD & GUO, 2014).

Existem diversos trabalhos na literatura que contemplam o potencial biológico dos complexos de rutênio. Geralmente essas espécies apresentam capacidades farmacológicas no tratamento de doenças cardiovasculares atuando como sinalizadores cardiovasculares e neurais, a exemplo o óxido nítrico (MARCHESI *ET AL.*, 2012), no tratamento de doença

de Alzheimer (MESSORI *ET AL.*, 2013), como agente com capacidade imunoreguladora (SILVEIRA-LACERDA *ET AL.*, 2010), em terapias fotodinâmicas (ALBANI *ET AL.*, 2014; MARI *ET AL.*, 2015), além de possuir atividades antimicrobianas (GORLE *ET AL.*, 2014; LI *ET AL.*, 2015), destacando a tuberculose (PAVAN *ET AL.*, 2013) e antiparasitárias (DA SILVA *ET AL.*, 2012; SARNIGUET *ET AL.*, 2014).

Dentre esses complexos, pode-se citar como exemplo de complexos de rutênio que, segundo relatos na literatura, apresentaram atividade antimicrobiana. Compostos contendo ligantes polipiridínicos tais como 1,10-fenantrolina (phen) e seus derivados, apresentaram atividade bacteriostática frente a bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Esses estudos demonstraram também que, com aumento do grau de alquilação dos ligantes (ex: 3,5,6,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (Me<sub>4</sub>phen), observou-se um aumento da capacidade bactericida e, conseqüentemente, da atividade biológica contra bactérias Gram-positivas e *Mycobacterium tuberculosis* (agente da tuberculose). Além desse ligante, a 2,2'-bipiridina também foi utilizada na esfera de coordenação do rutênio e foi verificado que esses compostos foram ativos frente a bactérias mais resistentes como as espécies *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Staphylococcus aureus* (bactérias Gram-positiva), *Escherichia coli* (bactéria Gram-negativa), e fungos *Candida albicans* e *Trichophyton mentagrophytes*. Recentemente, estudos demonstraram também que *cis-α*-[Ru(phen)(bb<sub>12</sub>)]<sup>2+</sup>, em que bb<sub>12</sub> = *bis*[4-(4'-metil-2,2'-bipiridil)]-1,12-dodecano; apresentou atividade quatro vezes maior que [Ru(Me<sub>4</sub>phen)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> (Figura 3) contra *Pseudomonas aeruginosa* (LI *ET AL.*, 2017)

**Figura 3-** Complexos de rutênio contendo ligantes nitrogenados que apresentaram atividade bacteriostática: [Ru(2,9-Me<sub>2</sub>phen)<sub>2</sub>(dppz)]<sup>2+</sup> (1) e [Ru(Me<sub>4</sub>phen)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> (2).



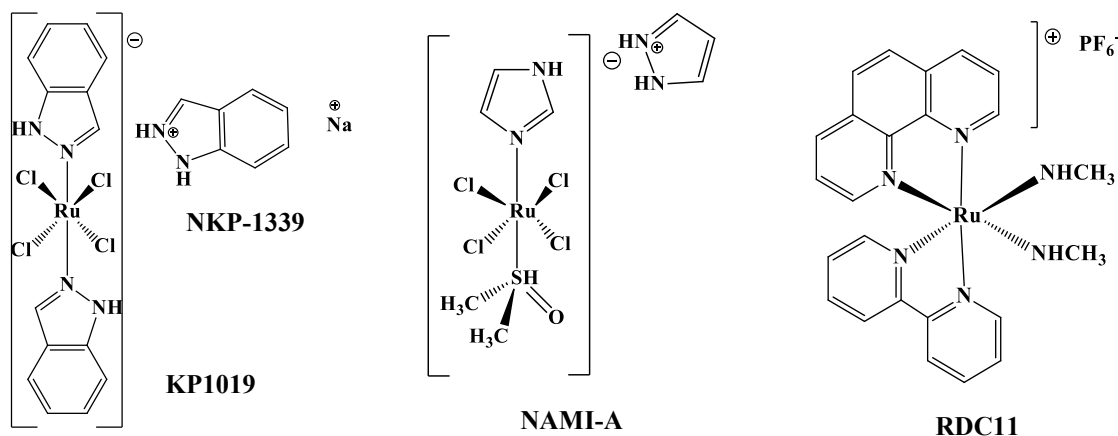
**Fonte:** Elaborado pela autora.



Contudo, uma das principais características que esses metalofármacos apresentam é a atividade antitumoral (EJIDIKE, AJIBADE, 2016; CHAN ET AL, 2017; WEI, RENFREW, 2018). Dentre as espécies testadas é necessário citar alguns compostos que apresentaram resultados satisfatórios contra algumas linhagens de câncer (ovário, pulmão, colón).

São estes: (NAMI-A): *trans*-tetracloro(dimetilsulfoxido)(imidazol)rutenato(III) com potencial atividade contra carcinoma de Lewis de pulmão, melanoma B16 e carcinoma mamário MCa, além de efeitos antimetastáticos não apresentado pela cisplatina (KEPPLER ET AL., 1990; HARTINGER ET AL., 2006); KP1019: *trans*-tetraclorobis(1Hindazol)rutenato(III), com bons resultados contra câncer de colorretal (KOSTOVA, 2006; TRONDL ET AL., 2014) NKP-1339 ou IT-139: *trans*-tetraclorobis(1Hindazol)rutenato(III) de sódio; além de RDC11 (MOHAN, 2018; HAGHDOOST ET AL., 2017). As estruturas desses compostos que já são utilizados em testes clínicos estão exibidas na Figura 4:

**Figura 4-** Organometálicos de rutênio empregados no tratamento de diversas linhagens de células carcinogênicas.



**Fonte:** Elaborado pela autora.

Esses compostos já foram empregados em alguns ensaios clínicos e, a partir desses testes verificou-se que os mesmos exibem diferentes atividades farmacológicas (SCOLARO ET AL., 2007). Comparando-se o NAMI-A com o KP1019, foi observado que o NAMI-A apesar de apresentar atividade citotóxica contra células tumorais, caso os tumores sejam primários não há nenhum efeito, permitindo o crescimento (metástase) desses tumores. Já o KP1019 apresenta eficácia frente a tumores primários e, em específico os colorretais, podendo também atuar como agente antimetástico. O análogo

do KP1019, mais conhecido como KP1339 / IT-139, demonstra similaridade no modo de ação e padrão de atividade e reatividade frente às proteínas citosólicas, alvos primários para ambos (DOLEGA *ET AL.*, 2017).

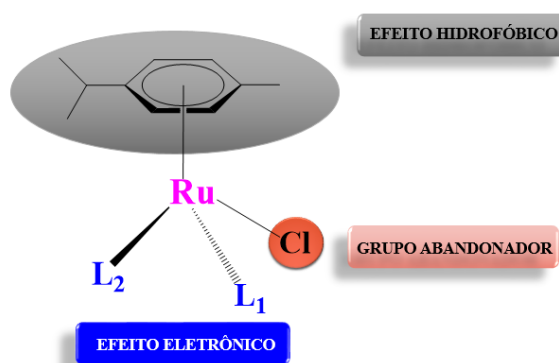
Outros pró-farmacos vêm sendo desenvolvidos, e dentre eles, a literatura relata complexos de rutênio contendo como ligante o lapachol, sendo lap=(2-hidroxi-3-(3-metilbut-2-enilnaftaleno-1,4-diona), de estruturas *cis*-[Ru(lap)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] e *trans*-[Ru(lap)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(phen)]PF<sub>6</sub>, sendo PPh<sub>3</sub>= trifenilfosfina, foram testados contra duas linhagens de câncer (pulmão A549 e mama MDA-MB-231), além da linhagem de câncer (pulmão V79). Além disso, foi realizado o estudo de interação dessas moléculas com ADN (traduzido do inglês DNA: *desoxirribunucleic acid*). Os estudos comprovaram que o composto *trans* apresentou maior interação com o ADN e consequentemente maior capacidade citotóxica contra as linhagens de câncer testadas (BATISTA *ET AL.*, 2017). Além de compostos de rutênio(III), também são verificados resultados promissores com a utilização de complexos de rutênio (II).

### 1.1.2- Organometálicos de rutênio(II) com ênfase em arenos

Os compostos organometálicos de rutênio(II) têm sido bastante explorados e empregados no desenvolvimento de novos fármacos para diversos tipos de doenças diante da potencial capacidade biológica: antitumoral (CHAN *ET AL.*, 2017), antimicrobiana (DEVAGI *ET AL.*, 2018), antiviral, antiparasitária (DE SOUZA *ET AL.*, 2015), dentre outras (KONG *ET AL.*, 2018; ZHANG, SADLER, 2017). A aplicabilidade desses compostos principalmente na área da bioinorgânica é proveniente da existência de algumas características atrativas como, por exemplo, as estruturas químicas com possibilidade de diversificação, os modos de ligação, as propriedades redox, bem como a estabilidade em meios biológicos (ANG *ET AL.*, 2011).

Adicionalmente, alguns organocomplexos de rutênio vêm demonstrando capacidade suficiente para substituir os fármacos de platina(II) (LIU *ET AL.*, 2018; PAITANDI *ET AL.*, 2017). Em se tratando da aplicação biológica, o complexo tem em sua estrutura, como exibido na Figura 5, um tipo de areno (*p*-cimeno), que é derivado de um metabólito bastante empregado na área de produtos naturais, o  $\alpha$ -felandreno. (SIQUEIRA, 2010).

**Figura 5-** Estrutura proposta do  $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{L}_1)(\text{L}_2)]$ .

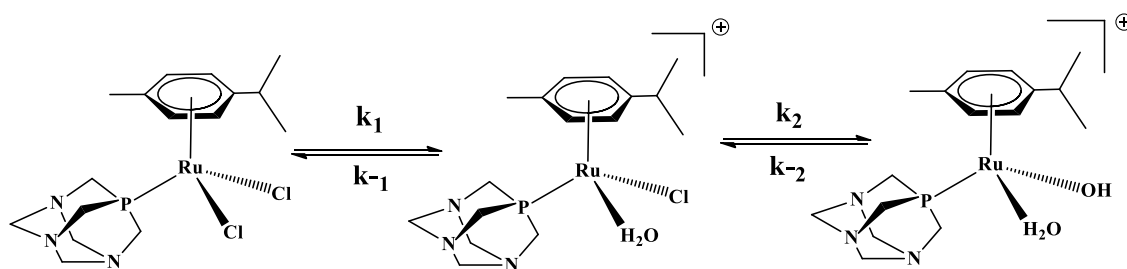


**Fonte:** Adaptado (MOHAN *ET AL.*, 2018).

Avaliando a estrutura geral deste tipo de complexo, é possível verificar que o grupo *p*-cimeno confere ao metal maior estabilidade no número de oxidação 2+, devido às ligações  $\pi$  existentes, apresentando a inércia necessária em reações de substituição. As propriedades anfífilas resultantes da combinação do caráter hidrofóbico do ligante areno e o caráter hidrofílico do centro metálico influenciam diretamente na interação com biomoléculas, já que a hidrofobicidade facilita o transporte da espécie ativa até a molécula-alvo no meio celular. (KUMAR *ET AL.*, 2018; NIKOLIĆ *ET AL.*, 2015; PASTUSZKO *ET AL.*, 2016).

Ainda assim, a reatividade dessas espécies é conferida através da labilidade do ligante clorido. Esse efeito é causado pela característica  $\sigma$ -doadora e  $\pi$ -receptora da ligação Ru-*p*-cimeno, havendo, desta forma, a doação de elétrons do *p*-cimeno para o ácido de Lewis (rutênio), o qual usa seus orbitais 4d e a retrodoação do rutênio, o qual usa seus orbitais cheios ( $4d^6$ ) para o *p*-cimeno (que usa os orbitais  $\pi^*$  vazios). (PAZINATO, 2014; PAL *ET AL.*, 2018). O mecanismo de ação citotóxica, neste caso, envolve diretamente a hidrólise da ligação Ru-Cl, originando espécies ativas com capacidade de interagir com a molécula-alvo. Essa aquação, que é melhor favorecida dentro do meio celular, permite a coordenação direta a alvos específicos e pode ser melhorada a depender da natureza dos ligantes inseridos nas posições  $\text{L}_1$  e  $\text{L}_2$ , como exibido na Figura 6 (PAL *ET AL.*, 2018; NAZAROV *ET AL.*, 2014).

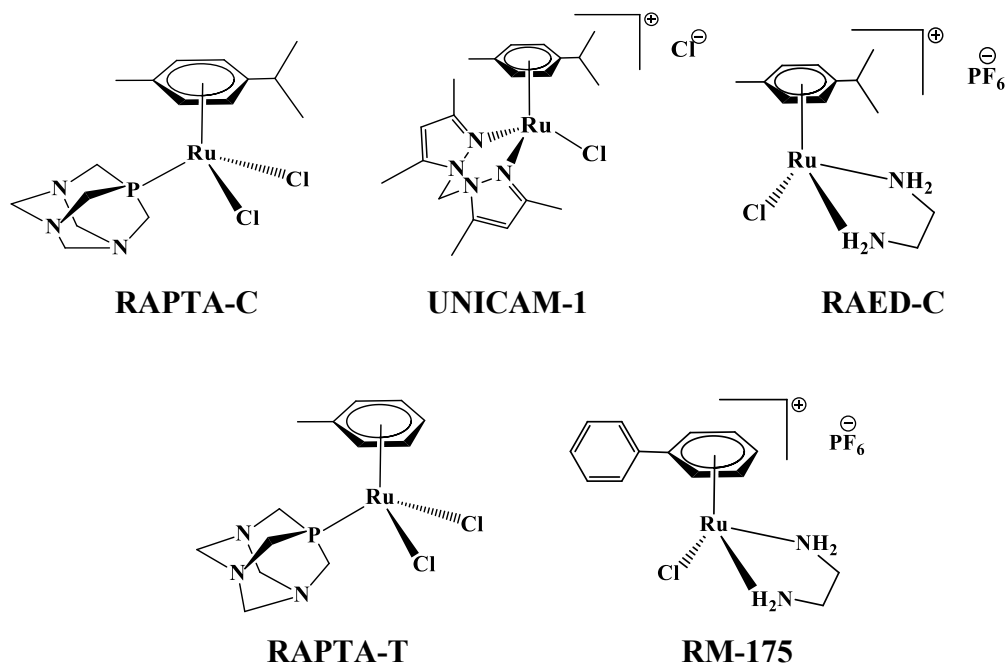
**Figura 6-** Mecanismo de hidrólise do complexo de rutênio RAPTA-C no meio intracelular.



**Fonte:** Elaborado pela autora (Adaptado de SCOLARO *ET AL.*, 2008).

Diante de tais características, a literatura já relata arenos de rutênio aplicados em diversas áreas, inclusive no tratamento de doenças como câncer. Sendo assim, é necessário salientar acerca de quatro compostos que têm sido explorados devido à sua significativa ação antimetastática. O primeiro deles, o RAPTA-C ( $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})\text{(pta)}]$ ), sendo pta=1,3,5-triaza-7-fosfaticiclododecano), apesar da citotoxicidade *in vitro* possuir um caráter moderado, apresenta alta seletividade (KUMAR *ET AL.*, 2018; FERREIRA, 2014). O complexo  $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})(\text{bis}(3,5\text{-dimetilpirazol-1-il})\text{metano})]\text{Cl}$ , mais conhecido como UNICAM-1, mostrou redução dos efeitos colaterais quando comparados com os fármacos NAMI-A e cisplatina, além de atividade anticarcinogênica significativa (MONTANI *ET AL.*, 2016). Além dos complexos citados, o RM175 bem como RAED-C, demonstrados na Figura 6, apresentaram resultados satisfatórios, e por isso, tem avançado nos ensaios pré-clínicos (THOTA *ET AL.*, 2018). O RAPTA-T apresenta atividade antimetastática, porém seu mecanismo de ação não está relacionado às interações com DNA, e sim com proteínas superficiais e da matriz extracelular, se assemelhando ao mecanismo do NAMI-A (MONTANI *ET AL.*, 2016). As estruturas dos compostos citados estão expostas na Figura 7.

**Figura 7-** Organometálicos de rutênio que exibiram resultados satisfatórios de citotoxicidade em diversas linhagens de câncer.



**Fonte:** Elaborado pela autora.

Ademais, alguns compostos dessa classe também apresentaram resultados promissores em outras atividades biológicas, além de atividade antitumoral. A princípio, complexos de fórmulas  $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{L}_1]$ ,  $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{L}_2]$  e  $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-hexametilbenzeno})\text{L}_1]$ , sendo  $\text{L}_1$ = quinolona e  $\text{L}_2$ = hidroxipirimidina-carboxamida, apresentaram atividade inibitória significativa contra o vírus HIV (CARCELLI ET AL, 2013). Já os compostos de fórmula estrutural  $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{CipA-H})]$  (Figura 8), sendo  $\text{CipA}$ =7-(4-(decanoil)piperazin-1-il)-ciprofloxacina, análogo do antibiótico ciprofloxacina apresentou alta citotoxicidade em baixas concentrações contra as linhagens de câncer de pulmão (A549), câncer de ovário (A2780), câncer de próstata (PC3), além da linhagem de câncer de cólon (HCT116p5 e HCT116), quando comparadas com a cisplatina. Esse complexo também apresentou atividade antibacteriana moderada em dois tipos de *Escherichia coli* (UDE ET AL., 2016).

Atividade antifúngica e antiparasitária foram verificadas também através do emprego de compostos tendo como componentes da esfera de coordenação moléculas que já apresentam atividade biológica. Os compostos de fórmula geral  $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{X}]$  e  $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{X}](\text{PF}_6)_2$  sendo  $\text{X}$ = clotrimazol (ctz), tioconazol (tcz) (Figura 8) e

miconazol (mcz) apresentaram capacidade inibitória de fungos *Curvularia lunata* (*C. lunata*) e os compostos contendo na esfera de coordenação o ligante mcz apresentaram atividade atiparassitária contra *Schistosoma mansoni* (*S. mansoni*), agente causador da esquistossomose (KLJUN *ET AL.*, 2014). Complexos de fórmula  $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})\text{(HL)}](\text{Cl})$ ,  $[\text{RuBr}(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})\text{(HL)}](\text{Br})$  e  $[\text{RuI}(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})\text{(HL)}](\text{I})$ , em que HL= bispirazol-benzimidazol demonstraram citotoxicidade contra a topoisomerase-II41 e capacidade inibitória contra VEGFR2 (Receptor do fator de crescimento endotelial vascular 2 (traduzido do inglês “vascular endothelial growth factor receptor 2”) (BHATTACHARYYA *ET AL.*, 2017). Complexos contendo ligantes imidazol de fórmula  $[\text{Ru}_2\text{Cl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})_2(\text{p-bib})_2](\text{NO}_3)_2$ , sendo p-bib= 1-{4-[(1H-imidazol-1-il)metil]benzil}-1H-imidazol, apresentam valores de  $\text{IC}_{50}$  comparáveis com a droga anticancerígena cisplatina além atividade antiproliferativa em relação às células cancerígenas dos tipos A549 (pulmão), HeLa (carcinoma epitelióide cervical), MCF-7 (adenocarcinoma da mama), bem como células hepáticas normais (L02) (WANG *ET AL.*, 2017)

**Figura 8-** Complexos organometálicos de rutênio com atividade antitumoral  $[\text{RuCl}(\text{CipA-H})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$  (1) e bactericida  $[\text{RuCl}_2(\text{tcz})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$  (2) com seus respectivos  $\text{IC}_{50}$ .

$\text{IC}_{50}$ (95% CI) ( $\mu\text{M}$ )		
Composto	A549	HCT116
(1)	$0,25 \pm 0,04$	$1,33 \pm 0,07$
Cisplatina	$3,3 \pm 0,1$	$5,1 \pm 0,3$

Taxa de crescimento radial (mm/h)		
Composto	0,5 mM	0,01 mM
Tcz	0,04	0,09
(2)	0,14	0,17

**Fonte:** Elaborado pela autora.

### 1.1.3- Complexos de rutênio contendo ligantes bifosfínicos

Outros compostos que tem se tornado cada vez mais atrativos são os complexos de rutênio(II) coordenados a ligantes fosfínicos. Essas espécies, especificamente as bifosfinas, são descritas na literatura como detentoras de diversas propriedades interessantes, que englobam desde a catálise até a bioinorgânica, sendo, neste aspecto, potenciais agentes citotóxicos (HIGGINS, 2001; PRABHAKARAN *ET AL.*, 2012). Os ligantes fosfínicos apresentam a possibilidade de modulação das suas propriedades estéricas e eletrônicas, garantindo a inserção de características específicas a depender do tipo de aplicabilidade (DA SILVA, 2007).

Os ligantes fosfínicos formam facilmente complexos estáveis com quase todos os metais de transição. As propriedades estéricas e eletrônicas estão diretamente relacionadas ao substituinte  $-R$  e os efeitos eletrônicos e estéricos que os mesmos apresentam. Outro parâmetro quantificador do tamanho do ligante, ocasionado pelo efeito estérico, é o ângulo de cone ( $\theta$ ), onde é definido pela distância M-P. Diante disso, a alteração no substituinte  $-R$  nos compostos do tipo  $P(OR)_3$  ou  $PR_3$  geram variação no ângulo R-P-R, alterando também as distâncias M-P e M-L (FRANCO, TAUBE, 1978; CUNHA, 2012). Esta alteração pode potencializar ou reduzir o caráter doador dos pares de elétrons disponíveis no átomo de fósforo e, quanto maior a eletronegatividade do substituinte  $-R$ , maior o caráter aceptor  $\pi$  da fosfina, gerando também estabilização no orbital molecular  $\pi^*$  (DUPONT, 2005).

Além disso, as fosfinas apresentam a versatilidade em ser fortes doadores  $\sigma$ , como os ligantes amin, bem como fortes receptores  $\pi$ , como o ligante carbonil. Este caráter doador é proveniente da existência de pares eletrônicos disponíveis no fósforo, formando ligações  $\sigma$  estabilizadas com consequente hibridização dos orbitais ( $3p\sigma^*d\pi$ ). Isso possibilita essa espécie de receber elétrons  $\pi$ , permitindo aos ligantes fosfínicos estabilizar metais de transição não somente em baixos estados de oxidação, como também metais que possuem valências mais altas (MCAULIFFE, MACKIE, 1994)

Todos os fatores citados permitem alterações necessárias para promover a reatividade não apenas do ligante, mas também do complexo ao qual o mesmo está inserido na esfera de coordenação. O efeito sinérgico exercido entre a fosfina e o centro metálico pode potencializar as propriedades que garantem a eficiência na aplicação biológica, facilitando, por exemplo, o transporte do composto para o meio intracelular. Apresentam também um efeito *trans* labilizante que somado aos efeitos estéricos leva à formação de complexos que apresentam facilidade de dissociação gerando, portanto,

sítios vagos de coordenação. Esta vacância é condição indispensável para modular algumas características, inclusive citotoxicidade, em se tratando de atividade biológica (GOLFETO, 2008; QUEIROZ, BATISTA, 1996).

Deve-se destacar também que, em geral, os ligantes em sua forma livre são biologicamente ativos, mesmo que em menor extensão quando comparados com espécies coordenadas (QUEIROZ, BATISTA, 1996). Ou seja, em alguns casos, complexos metálicos com ligantes fosfínicos que já apresentam atividade biológica, quando são substituídos seja em seus átomos de fósforo, seja pelo grupo –R, têm seu potencial biológico reduzido. Isso foi verificado através de estudos realizados com compostos metálicos contendo bifosfinas que tiveram seus átomos de fósforos substituídos por átomos de enxofre, arsênio, ou os grupos fenílicos substituídos por grupos alquil (BERNERSPRICE *ET AL.*, 1987; RODRIGUEZ-BARZANO *ET AL.*, 2015).

Esse fato comprova que os ligantes fosfínicos são parcialmente responsáveis pela capacidade citotóxica. A introdução dessas espécies ao complexo potencializa a atividade citotóxica devido ao aumento da propriedade lipofílica que essas espécies possuem, o que corrobora para o transporte e permeação pela membrana plasmática que tem natureza lipoprotéica. Além disso, estudos mecanísticos inferem que o centro metálico funciona apenas como espécie carreadora das fosfinas, o que garante que esse fragmento não oxide antes de atingir a molécula-alvo, já que nessas condições se torna inativa (RODRIGUEZ-BARZANO *ET AL.*, 2015).

Um dos primeiros compostos empregado em testes clínicos foi um complexo de Au(I) conhecido como aurorarofina, exibindo resultados satisfatórios no tratamento da artrite reumatoide. O mesmo composto demonstrou posteriormente atividade citotóxica *in vitro* frente à leucemia murina P338 (TISATO *ET AL.*, 2010; PRABHAKARAN *ET AL.*, 2012). Além do ouro, complexos de metais como o Cu(I) e Ag(I), conhecidos como  $[(\text{CuCl}_2)(\text{dppe})_3]$  e  $[\text{Ag}(\text{dppe})_2]\text{NO}_3$ , respectivamente, sendo dppe um ligante fosfínico denominado 1,2-*bis*(difenilfosfina)etano, também apresentaram atividade citotóxica contra tumores transplantáveis tais como melanoma B16, além da leucemia murina P338. (TISATO *ET AL.*, 2010; PRABHAKARAN *ET AL.*, 2012; SOBRINHO, 2015).

Já a aplicação de complexos de rutênio(II) tendo na esfera de coordenação os ligantes fosfínicos em atividade biológica iniciou-se há mais de 40 anos atrás (SIMON *ET AL.*, 1979). A literatura relata o desenvolvimento e aplicação de complexos de rutênio os ligantes fosfínicos. Mondelli e colaboradores demonstraram que o complexo de fórmula  $[\text{Ru}(\text{dppb})(\text{SpymMe}_2\text{-N,S})_2]$  sendo  $\text{SpymMe}_2 = 4,6\text{-dimetil-2-}$

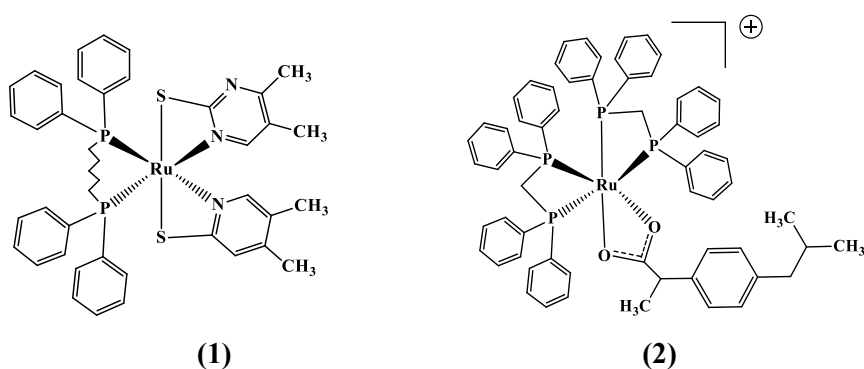


mercaptopirimidina (Figura 9), apresentou promissora citotoxicidade contra linhagens de tumores relacionados à mama, MDA-MB-231 e HeLa. Além disso, seus valores de  $IC_{50}$  foram menores do que as drogas de referência (cisplatina) testadas em condições análogas (MONDELLI *ET AL.*, 2014).

Outros exemplos de compostos contendo ligantes fosfínicos são os complexos de fórmula  $cis-[Ru(ibu)(dppm)_2]PF_6$  e  $cis-[Ru(dicl)(dppm)_2]PF_6$  sendo ibu=ibuprofeno (Figura 9) e dicl = diclofenaco, anti-inflamatórios bastante conhecidos. Esses complexos possuem valores de  $IC_{50}$  que variam entre 5-9  $\mu M$  frente à células de linhagens tumorais HepG2, MCF-7 e MO597. Através da comparação desses valores com os descritos pela droga de referência (cisplatina), verificou-se que o  $cis-[Ru(dicl)(dppm)_2]PF_6$  apresentou mesma citotoxicidade para as linhagens tumorais utilizadas. Já o  $cis-[Ru(ibu)(dppm)_2]PF_6$  apresentou similaridade com a cisplatina para linhagens HepG2 e e atividade citotóxica quatro vezes maior contra a linhagem MCF-7 (LOPES *ET AL.*, 2015).

**Figura 9-** Compostos contendo ligantes fosfínicos que apresentam atividade biológica:

$[Ru(dppb)(SpymMe_2-N,S)_2]$  (**1**) e  $cis-[Ru(ibu)(dppm)_2]PF_6$  (**2**).



Fonte: Elaborado pela autora.

#### 1.1.4- Ligantes $\beta$ -dicetonas

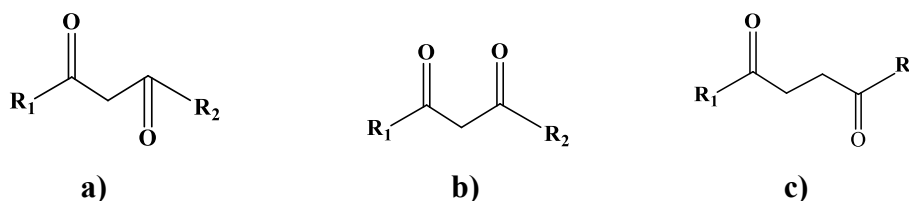
Em todos complexos metálicos, os ligantes apresentam uma importância essencial na modelagem de novos fármacos. Isso é devido à sua característica de potencializar a atividade biológica, mudando a reatividade química das espécies, bem como tornando-as mais seletivas e eficazes com o reconhecimento de alvos específicos.

Baseado nesses aspectos, as  $\beta$ -dicetonas ou 1,3-dicetonas são ligantes que exibem características associadas a diversas atividades biológicas (DEEPTHI *ET AL.*, 2016; COUTO *ET AL.*, 2015). São moléculas que apresentam em sua estrutura um grupo metileno  $-CH_2-$ , que pode ou não estar substituído, separando duas carbonilas, na qual os

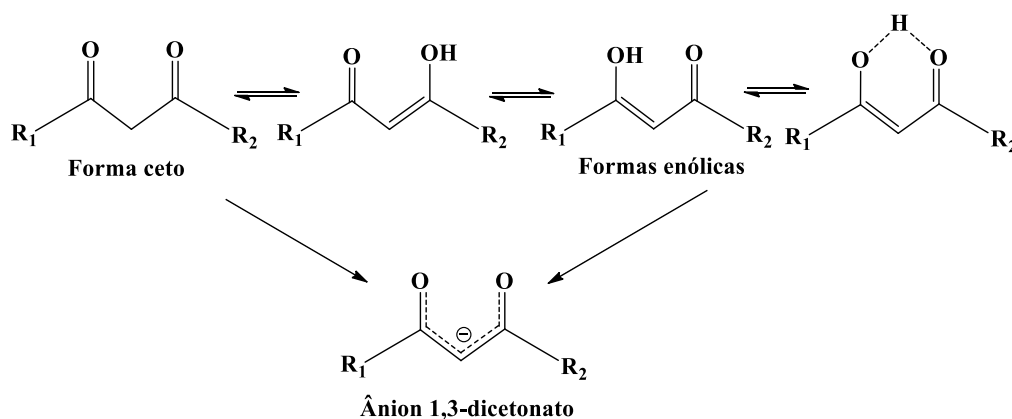
oxigênios são os sítios doadores de elétrons, garantido a habilidade de complexação dessas espécies aos centros metálicos e, conseqüentemente, podendo aumentar seu potencial biológico (Figura 10) (WANG *ET AL.*, 2016).

Em meio aquoso, existe um equilíbrio na mistura tautomérica ceto-enólica, como mostrado na Figura 11, sendo uma das principais características desses ligantes (ARTIGAS *ET AL.*, 2017). No entanto, há uma maior proporção da forma enol. Uma das justificativas deste fenômeno é a ressonância entre os orbitais das carbonilas e os orbitais do carbono de hibridização  $sp^3$ . A formação das ligações  $\pi C=O$  e  $\pi C=C$  é resultado da transferência de um próton do carbono alfa ( $C_{sp^3}$ ), gerando tautomeria. Esse processo é favorecido pela conformação adequada da molécula, bem como o plano de simetria do fragmento da molécula contendo a carbonila possuir ortogonalidade frente à ligação  $\sigma C-H$ . Este fato permite a deslocalização eletrônica da ligação  $\sigma C-H$  para os orbitais vazios da carbonila ( $\pi^* C=O$ ) (COSTA *ET AL.*, 2003).

**Figura 10-** Representação da posição de carbonilas nas b-dicetonas, onde a)= $\alpha$ , b)= $\beta$  e c)= $\gamma$ .



**Figura 11-** Equilíbrio tautomérico das  $\beta$ -dicetonas.



**Fonte:** Elaborado pela autora.

Além do efeito da ressonância das carbonilas ser preponderante em atividades biológicas, o grupo  $-CF_3$ , também desempenha um papel importante, principalmente quando se trata de interação com receptores e fármacos. Esse grupo tem a capacidade de aumentar a lipofilicidade, o que corrobora para melhor captação celular, e

consequentemente, aumento da citotoxicidade. Essas observações foram realizadas quando  $\beta$ -dicetonas contendo esses fragmentos foram comparadas com espécies análogas substituídas por grupo metila (SERŠEN *ET AL.*, 2015).

Geralmente a coordenação ao metal promovida por esses ligantes ocorre por via bidentada (através dos átomos de oxigênio das carbonilas). Para isso, preferencialmente, as  $\beta$ -dicetonas devem estar em sua forma enólica, pois através da labilidade do hidrogênio, haverá a substituição pelo centro metálico. Isso estabilizará o carbânion formado no grupo metileno e formará um anel quelato de cinco membros (SINGH, JOSHI, 2013). Este fato confere diferentes modos de ligação com íons metálicos, podendo haver coordenação: por átomos de oxigênio; tanto pelo átomo de carbono quanto pelo átomo de oxigênio; e por fim, apenas pelo átomo de carbono (MEHROTRA, BOHRA, GAUR, 1978).

No que se refere à atividade biológica, como já demonstrado, as  $\beta$ -dicetonas são bastante exploradas. Alguns estudos sugeriram a interação de complexos contendo os ligantes  $\beta$ -dicetonas com alguns nucleosídeos componentes do DNA tais como adenosina e guanosina, sendo esta interação satisfatória (PETTINARI *ET AL.*, 2018). Em se tratando de atividade antitumoral, de acordo com a literatura, foram obtidos resultados satisfatórios no tratamento de algumas linhagens de câncer a partir da utilização de alguns metais contendo os ligantes BTA= 1,3- butanodiona-1-fenil-4,4,4-trifluoro e TTA= 2-tenoiltrifluoroacetona na esfera de coordenação. Complexos à base Pt(II) e Cu(II) demonstraram alta capacidade citotóxica em células do tipo K562 (COUTO *ET AL.*, 2015; COUTO *ET AL.*, 2014).

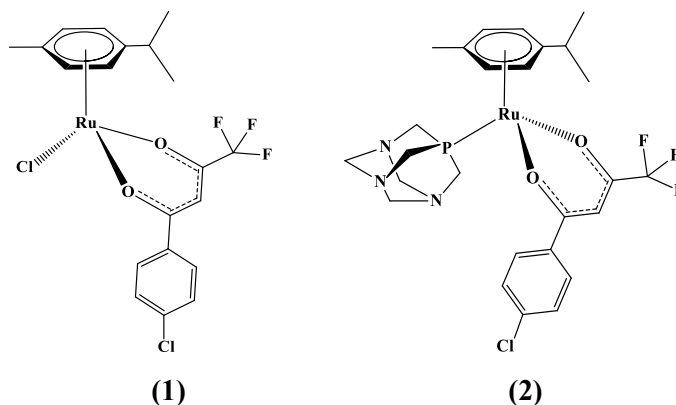
Além dessa linhagem, trabalhos de Wilson e colaboradores evidenciam resultados promissores contra outras células tumorais utilizando platina, tais como HeLa (câncer de colo do útero), A549 (câncer de pulmão), MCF-7 (câncer de mama) e U2OS (osteossarcoma) (WILSON, LIPPARD, 2012). Complexos de Ni(II) e Cu(II) utilizando como ligante a 2-acetilciclopentanona também exibiram atividade biológica, mostrando que os complexos de cobre exibiram maior interação com ADN, além de citotoxicidade frente a linhas celulares de ascites de linfoma de Dalton *in vitro* e *in vivo*. (DEEPTHI *ET AL.*, 2016)

As  $\beta$ -dicetonas atuam efetivamente como agentes bloqueadores, antiestrogênicos e anticarcinogênicos (SINGH, JOSHI, 2013). Um dos compostos de maior destaque é o 2-tenoiltrifluoroacetona, um clássico inibidor do fluxo eletrônico das mitocôndrias, uma vez que as mesmas desempenham um papel fundamental nos mecanismos biológicos, em

específicos de atividade antitumoral. Outro ligante bastante empregado é o acetilacetato, de abreviação acac. Complexos de platina contendo esse tipo de ligante apresentam atividade antimetastática *in vitro*, porém não causam apoptose em células de linhagem HeLa (SERŠEN *ET AL.*, 2015; VOKÁČOVÁ *ET AL.*, 2018).

A literatura também evidencia o emprego de arenos de rutênio(II) contendo  $\beta$ -dicetonas. De acordo com trabalhos realizados por Seršen e colaboradores, arenos de rutênio(II) contendo acetilacetato com diferentes substituintes aril mostraram atividade variável contra modelos de células cancerígenas tais como de ovário e osteossarcoma, com maior eficiência para os complexos contendo substituintes 4-clorofenil. Além disso, foram realizadas substituições no ligante clorido pela espécie pta, e de acordo com os resultados, além da capacidade anticancerígena promovida pelas  $\beta$ -dicetonas inseridas, os compostos contendo o ligante pta mostraram maior atividade, principalmente para osteossarcoma. Os principais compostos utilizados nesse estudo estão exibidos na Figura 12. (SERŠEN *ET AL.*, 2015; VOKÁČOVÁ *ET AL.*, 2018).

**Figura 12-** Arenos de rutênio com potencial atividade anticarinogênica tendo em sua estrutura o substituinte aril: 4-clorofenil, sendo **(1)** com ligante clorido e **(2)** com ligante pta.



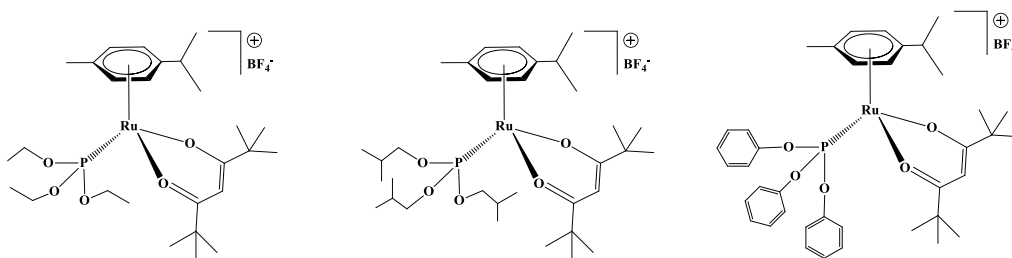
**Fonte:** Elaborado pela autora.

Pettinari e colaboradores sintetizaram complexos de arenos rutênio(II), sendo o grupo areno= *p*-cimeno, hexametilbenzeno e benzeno. Adicionado à esfera de coordenação foram empregados como ligantes dibenzoilmetano e seus derivados iônicos bem como pta. Além disso, os contraíons  $\text{PF}_6^-$  e  $\text{SO}_3\text{CF}_3^-$  também foram inseridos na esfera de coordenação externa. Através deste trabalho, verificou-se que todos os compostos descritos apresentaram resultados satisfatórios frente às linhagens celulares de mieloma múltiplo humano U266 e RPMI. Ainda assim, a atividade esteve diretamente

relacionada com a inserção das  $\beta$ -dicetonas, bem como do contraíon  $\text{SO}_3\text{CF}_3^-$ , apresentando melhores atividades anticancerígenas *in vitro* quando comparadas ao  $\text{PF}_6^-$  (PETTINARI *ET AL.*, 2017)

O trabalho de Vock e colaboradores relata o desempenho biológico de organometálicos de rutênio(II) contendo  $\beta$ -dicetonas e ligantes fosfitos. Esses complexos de fórmula geral  $[\text{Ru}(\text{tBu}_2\text{acac})(p\text{-cimen})\{\text{P}(\text{OR})_3\}][\text{BF}_4^-]$ , sendo  $\text{R} = \text{Et}$ ,  $i\text{Pr}$ ,  $\text{Ph}$ , foram investigados como alternativas no tratamento da equinococose alveolar, conhecida como doença hidática, sendo rara porém perigosa e com característica semelhantes ao câncer. Esses compostos apresentaram citotoxicidade *in vitro* semelhante ao medicamento empregado no tratamento da doença (nitazoxanida). Os compostos que exibiram boa citotoxicidade estão mostrados na Figura 13.

**Figura 13-** Organometálicos de rutênio(II) com atividade citotóxica contendo em sua estrutura ligantes  $\beta$ -dicetonas e fosfitos com substituintes **R**: etil (**1**), isobutil (**2**) e fenil (**3**).



**Fonte:** Elaborado pela autora.

Em se tratando de atividade antibacteriana, complexos de  $\text{Rh(II)}$  e  $\text{Ir(II)}$ , tendo em sua estrutura  $\beta$ -dicetonas foram testados. Neste trabalho, foram sintetizados complexos contendo arenos, neste caso, ciclopentadienil bem como o ligante acac e seus derivados. Os resultados obtidos para tal aplicação foram promissores no que se refere à atividade antibacteriana. No entanto, alguns desses compostos apresentaram instabilidade em meios biológicos, comprometendo seu potencial terapêutico (DUCHANE *ET AL.*, 2018).

Deste modo, através dos relatos da literatura, os efeitos que esses ligantes apresentam quando inseridos na esfera de coordenação dos complexos metálicos, tendo em vista atividade biológica, são encorajadores. Isso corrobora positivamente para que os mesmos sejam utilizados no desenvolvimento de novos fármacos com potencial capacidade para tal aplicação já que podem garantir que os complexos constituídos pelos mesmo apresentarão maior hidrofobicidade e capacidade de permear pelas membranas

celulares, além de possibilitarem a inserção de diferentes grupos aromáticos em sua estrutura que corroboram para interação com DNA ou outras proteínas constituintes do líquido extracelular. Todas essas características são capazes de promover melhor aplicabilidade no que se refere à atividades biológicas tais como citotoxicidade no tratamento de doenças parasitárias, particularmente, a leishmaniose.

## 1.2- Leishmaniose

Uma das enfermidades que tem sido a razão de um número expressivo de morbidade e mortalidade no mundo e se tornado um grave problema global de saúde pública é a leishmaniose (ZAID *ET AL.*, 2017). Esta é definida através de um grupo de doenças parasitárias que são causadas por protozoários flagelados do reino *Protozoa*, filo *Sarcomastigophora*, família *Trypanosomatidae* e gênero *Leishmania* (HASHIGUCHI *ET AL.*, 2018; DE CASTRO *ET AL.*, 2017; VELÁQUEZ *ET AL.*, 2016). Todas as espécies do gênero da *Leishmania* (L.) têm como vetor transmissor os dípteros da subfamília *Phlebotominae* (BLANCO; NASCIMENTO-JÚNIOR, 2017) e geralmente apresentando coloração parda, sendo no Brasil conhecidos como “mosquito palha (AGUIAR, RODRIGUES, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a leishmaniose é considerada uma das seis doenças de maior relevância, sendo identificada como doença de categoria *Tropical Negligenciada*. Essa definição é dada para doenças que apresentam caráter emergente e descontrolado (SÜLEYMANOĞLU *ET AL.*, 2017; MURRAY *ET AL.*, 2005). A doença se manifesta mais facilmente em regiões subdesenvolvidas, tendo em vista que os fatores econômicos e sociais influenciam diretamente na sua disseminação. A falta de saneamento básico, bem como a urbanização desordenada, causam o crescimento desenfreado, gerando condições de proliferação dos parasitas e promovendo também maior contato com os vetores transmissores. As espécies que envolvem essa doença estão amplamente distribuídas na natureza, podendo ter como alvos desde animais (e.g cães, zoonose) até os seres humanos (antropozoonose) (AKHOUNDI *ET AL.*, 2017).

A leishmaniose pode acarretar três tipos de lesões: cutânea, mucocutânea e visceral, sendo esta última a que apresenta maior incidência (90%), distribuída em toda extensão global. Sabe-se que é a forma mais grave da doença devido às suas altas taxas de letalidade e ocorrência em diversos países. Os diferentes estágios clínicos bem como a forma como a doença se manifesta no hospedeiro dependerá diretamente do tipo de

interação que ocorre entre o sistema imunológico do hospedeiro com o tipo de protozoário que o infectou (BLANCO; NASCIMENTO-JÚNIOR, 2017). Ainda assim, existem algumas doenças que corroboram para maior exposição à essas infecções, são essas a AIDS e a desnutrição, considerando que são problemas de saúde que comprometem o sistema imunológico (GAMBINO, OTERO, 2012). Os principais agentes causadores das lesões cutânea e mucocutânea são: *Leishmania (L.) amazonensis*, *Leishmania (L.) guyanensis*, *Leishmania (L.) panamensis* e *Leishmania (L.) braziliensis*. A lesão visceral é causada por *L. chagasi*, *L. donovani* e a *L. infantum* (AKHOUNDI ET AL., 2017; BEZERRA-SOUZA ET AL., 2016; COIRO ET AL., 2017).

Até 2016, a estimativa mundial de casos de leishmaniose foi de aproximadamente 1,3 milhões, ocorrendo de 20 a 30 mil mortes por ano (VELÁQUEZ ET AL., 2016). Para o ano de 2017, estimou-se 12 milhões de casos, tendo entre 1,5 e 2 milhões de novos casos por ano (DE CASTRO ET AL., 2017). No Brasil, no período de 1990 a 2007, cerca de 561.673 casos de leishmaniose foram notificados. De 2011 a 2016, foram notificados 3500 casos novos em seres humanos, sendo o maior índice na região Nordeste. No estado de Minas Gerais foi verificado um aumento significativo no número de casos no período entre 2011 e 2017, tornando um problema que requer maior atenção das autoridades (SINAN).

Considerando que há falta de controle adequado dos vetores que promovem a leishmaniose, bem como vacinas que apresentem a eficácia necessária, o tratamento geralmente é realizado através de agentes quimioterápicos (GAMBINO E OTERO, 2012).

### **1.2.1-Agentes utilizados no tratamento da Leishmaniose**

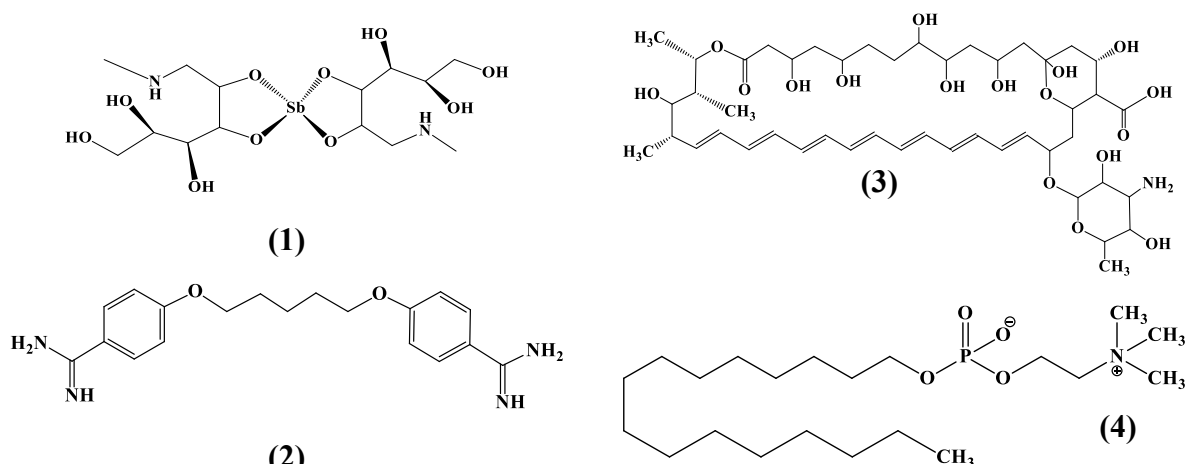
O emprego de agentes quimioterápicos para o tratamento da leishmaniose se iniciou em 1912, quando Gaspar de Oliveira Viana verificou a eficácia terapêutica do tártaro emético, contendo o metal antimônio na sua forma trivalente. No entanto, o seu uso acarreta em uma série de efeitos adversos tais como: febre, náuseas, anorexia, vômitos, praqueatite, efeitos cardiotóxicos e gastrointestinais, dentre outros (RATH ET AL., 2003).

Devido aos efeitos tóxicos causados pelo emprego desse fármaco, foram desenvolvidos novos compostos com efeitos menos agressivos, neste caso, os antimoniais pentavalentes (BALAÑA-FOUCE ET AL., 1998; RATH ET AL., 2003). Esses agentes são definidos como fármacos de primeira escolha. Entre os denominados de primeira escolha está o antimoniato de N-metil glumina, comercialmente conhecido como

Glucantime®, demonstrado na Figura 14, e o etilbogluconato de sódio (Pentostan) (ALPTUZUN *ET AL.*, 2013; RATH *ET AL.*, 2003).

O emprego dos fármacos de segunda escolha, que são compostos orgânicos, só se faz necessário caso haja resistência parasitária no tratamento utilizando os compostos categorizados de primeira escolha, já que apresentam maior toxicidade, sendo conhecidos como Anfotericina B, Pentamidina e o agente antineoplásico Miltefosina (Figura 14) (INIGUEZ *ET AL.*, 2013; TAHIGHIGHI, 2014). Além dos agentes citadas anteriormente, foi desenvolvida recentemente a Anfotericina B lipossomal que, apesar de apresentar eficácia e efeitos adversos minimizados, especificamente para leishmaniose do tipo visceral, são fármacos de alto custo, o que torna o seu emprego inviável em países subdesenvolvidos.

**Figura 14-** Fármacos mais utilizados no tratamento da Leishmaniose Visceral: **(1)** Glucantime®, **(2)** Pentamidina, **(3)** Anfotericina B e **(4)** Miltefosina.



**Fonte:** Elaborado pela autora.

Como já demonstrado, as doenças negligenciadas são um grave problema mundial e tem como principal desafio a busca por novos medicamentos. No entanto, as pesquisas para tal finalidade não são interessantes para a indústria farmacêutica e este desinteresse está associado a dois fatores principais: o primeiro é que os pacientes afetados não apresentam condições financeiras para custear o tratamento, acarretando em baixos lucros; e o segundo envolve a falta de investimento por parte das autoridades governamentais pelo mesmo motivo (INIGUEZ *ET AL.*, 2013).



Diante de tal fato, os tratamentos disponíveis são ultrapassados, de eficiência limitada, além de ainda apresentarem efeitos adversos e resistência parasitária. Isso corrobora para o aumento do que pode ser considerado falha terapêutica, na qual existem diversos fatores envolvidos: resposta imunológica, características e genética do hospedeiro, além de fatores técnicos como a via de administração parental, a duração do tratamento, a qualidade do fármaco bem como a biologia do parasita. Apesar da eficácia dos agentes antimoniais, os mesmos apresentam altos índices de desenvolvimento à resistência parasitária, que é reflexo de tratamentos incompletos, uso de altas doses por longos períodos no regime terapêutico, além de promover danos aos rins e ao coração através do acúmulo.

Além disso, o perfil epidemiológico está caminhando para um aumento da prevalência, e por isso, novas abordagens e instrumentos tem sido urgentemente necessários para alcançar o controle da doença. Por isso, há necessidade de se buscar novas estratégias que envolvam o desenvolvimento de potenciais fármacos que possam contornar a resistência parasitária, bem como serem mais eficientes utilizando dosagens mínimas e menos tóxicos. Dentro dessa perspectiva, compostos à base de rutênio tem sido uma das alternativas empregadas devido aos resultados promissores provenientes das propriedades atraentes não apenas do metal, mas também das espécies que compõem a esfera de coordenação desses compostos (GAMBINO, 2012)

#### **1.2.1.2- Complexos de rutênio(II) utilizados no tratamento da leishmaniose**

Considerando a similaridade metabólica que a ação dos parasitas *leishmania* apresentam com algumas linhagens de células tumorais, diversos complexos à base de rutênio que já apresentavam potencial antitumoral foram testados como agentes leishmanicida (TAHGHIGHI, 2014). Essa similaridade está relacionada não apenas à capacidade de interagir com o DNA, quando comparado com os compostos de platina, mas também devido ao fato de que alguns compostos de rutênio para apresentarem atividade antitumoral necessitam ser reduzidos para a sua forma ativa, como já mostrado no mecanismo proposto para compostos de rutênio (III) (Figura 2). Da mesma forma, em alguns mecanismos propostos sugere-se que os compostos antimoniais pentavalentes para serem ativos também são reduzidos para a sua forma trivalente (SOARES-BEZERRA *ET AL.*, 2004).

Além disso, outro fator que concide no que se refere à utilização de compostos à base de rutênio é que, de acordo com os mecanismos propostos, a ação desses compostos não envolve apenas a interação com o DNA, mas também com outras biomoléculas

existentes no meio celular, da mesma forma que alguns agentes antimoniais que agem nas principais vias metabólicas e específicas do parasita *leishmania*. Segundo a literatura, esses compostos atuam como inibidores do metabolismo de folatos (BECK, ULMAN, 1991), das poliamidas (reguladoras de crescimento e diferenciação celular) (BRUN *ET AL.*, 1996), na biossíntese de esteroides (GAUGHAN *ET AL.*, 1995; WANG, 1997), que no caso dos parasitas sintetizam especificamente o ergosterol, que é responsável pelo crescimento e viabilidade celular, além de serem inibidores de DNA topoisomerase, enzima responsável pela replicação

Tendo em vista a pouca toxicidade dos antimoniais pentavalentes, os fármacos categorizados de primeira escolha, considera-se que esta forma Sb(V) seja um pró-fármaco, que se converte na forma mais ativa Sb(III), como já citado. Essa conversão foi sugerida há mais de 50 anos por e têm sido confirmada através de resultados expressivos a partir da análise de soro de pacientes que foram tratados com Glucantime, que apresenta em sua composição entre 15 a 25% de Sb(III). No que se refere a proposta de mecanismo, o fármaco Pentostan age diretamente na inibição de enzimas DNA topoisomerase SOARES-BEZERRA *ET AL.*, 2004; BERMAN *ET AL.*, 1985).

Os mecanismos propostos para a ação de fármacos de segunda escolha também está relacionado com a interferência de mecanismos bioenergéticos do parasita. Ainda não há total esclarecimento acerca desses mecanismos, porém, segundo a literatura, a anfotericina B supostamente interage com a membrana do parasita formando poros artificiais, tendo a permeabilidade e o equilíbrio osmótico alterados, o que ocasiona a morte (URBINA, 1997). Já a pentamidina adentra o parasita na sua forma promastigota com o auxílio de transportadores de argina ou de poliamina. O seu acúmulo na mitocôndria afeta o genoma do parasita, o que dificulta a replicação e transcrição em nível mitocondrial (BERMAN, 1998). Por fim, a miltefosina se associa a alterações no metabolismo alqui-lipídico e na biossíntese de fosfolípídeos, modulando a composição lipídica, fluidez e permeabilidade plasmática, induzindo à apoptose (ARTHUR, BITTIMAN, 1998; LUX *ET AL.*, 2000).

Dentro desse contexto, muitos compostos vêm sendo testados e apresentado resultados significativos, como por exemplo, o complexo de fórmula  $[RuCl_2(lap)(dppb)]$ , sendo (lap= lapachol), sintetizado por Batista e colaboradores, em que verificou-se potencial atividade antiparasitária contra um subgênero da *Leishmania* (*L. amazonenses*), apresentando valores de IC<sub>50</sub> similares à droga de referência Anfotericina B (BARBOSA *ET AL.*, 2014).

Vale salientar que um dos grupos pioneiros a desenvolver compostos de rutênio para aplicação biológica antiparasitária foi o de Sánchez Delgado (SANCHEZ-DELGADO *ET AL.*, 1993). O objetivo principal deste grupo é o estudo e desenvolvimento de novos fármacos, empregando ligantes que já apresentem potencial biológico como, por exemplo, cloroquina (GLANS *ET AL.*, 2012), além das moléculas cetoconazol e clorotrimazol. Essas moléculas detêm atividade antimalária (MARTINEZ *ET AL.*, 2012) e antiparasitária para leishmaniose e *tripanossoma cruzi* (INIGUEZ *ET AL.*, 2013; (SANCHEZ-DELGADO E ANZELLOTTI, 2004).

Martínez e colaboradores se baseiam na estratégia de obter complexos de rutênio visando atividade antiparasitária. Os precursores utilizados, neste caso, são geralmente arenos de rutênio. De acordo com trabalhos provenientes desse grupo, verificou-se que composto de estrutura química  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{en})(\text{ctz})][\text{BF}_4]_2$ ,  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{bipy})(\text{ctz})][\text{BF}_4]_2$  e  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{acac})(\text{ctz})][\text{BF}_4]$  sendo en=etilenodiamina, bipy=bipiridina, acac=acetilacetonato e ctz= clorotrimazol apresentaram atividade relevante frente à a espécie *L. major*, com valores de LD<sub>50</sub> e boa seletividade em relação a células não infectadas (MARTÍNEZ *ET AL.*, 2012).

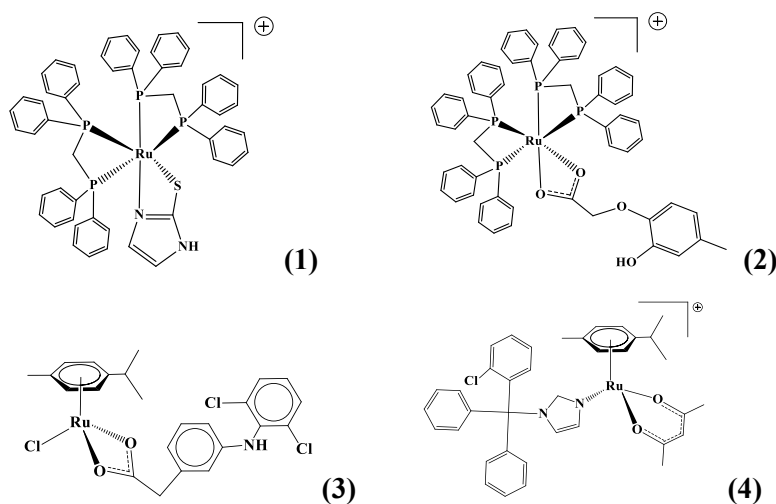
Diante das propriedades farmacológicas peculiares inerentes a compostos de rutênio e tendo em vista seu potencial biológico a partir da inserção de novas espécies, o grupo de pesquisa, ao qual estou inserida, tem realizado diversos trabalhos utilizando diversos precursores à base desse metal além de explorar o efeito de diferentes ligantes. O intuito principal é o desenvolvimento de fármacos que apresentem propriedades aperfeiçoadas em se tratando de citotoxicidade, seletividade, estabilidade, além de minimização dos efeitos colaterais provocados por fármacos comerciais. As linhas de pesquisa envolvem atividades biológicas na área de tratamento de doenças como câncer, tuberculose, e mais recentemente, leishmaniose. Alguns resultados acerca de atividade antitumoral foram obtidos, havendo significativos avanços nos estudos e na aplicação.

Dentre eles, pode-se citar o complexo precursor de fórmula *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$ , sendo dppm=1,1-*bis*-(difenilfosfina)metano. A esse composto foi inserido à esfera de coordenação o ligante 2- mercaptoimidazol (MIm) e seus derivados. Testes biológicos foram realizados com espécies de *Leishmania*, apresentando citotoxicidade e seletividade *in vitro* com valor de IC<sub>50</sub> para as espécies *L.(L.) amazonensis*, *L.(L.) infantum* e *L.(V.) braziliensis* de 1,19 µM, 0,42 µM e 0,43 µM, respectivamente, sendo valores satisfatórios quando comparados com o fármaco de referência, neste caso, a pentamidina (SOBRINHO, 2015). O mesmo complexo precursor foi empregado utilizando como

ligantes carboxilatos, como o *cis*-[Ru(hmxbato)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>, sendo hmxbato= 3-hidroxi-4-metoxibenzoato. Neste trabalho, foi verificada boa perspectiva na atividade leishmanicida *in vitro* a partir dos valores de IC<sub>50</sub> para as espécies *L.(L.) amazonensis*, *L.(L.) infantum* e *L.(V.) braziliensis* de 0,52 μM, 1,75 μM e 0,86 μM (COSTA ET AL., 2017).

Outros precursores também foram explorados, tendo como exemplo o [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cimeno)]<sub>2</sub> inserindo em sua esfera de coordenação ligantes que já são agentes anti-inflamatórios (ex: ibuprofeno, naproxeno e diclofenaco. Nesse estudo foi verificado que apenas os complexos contendo os ligantes diclofenaco e naproxeno apresentaram citotoxicidade frente às espécies *L.(L.) amazonenses* e *L.(L.) infantum*, com valores de IC<sub>50</sub> de 7,42 μM e 8,57 μM, respectivamente, para os complexos contendo diclofenaco e IC<sub>50</sub> de 23,55 μM e 42,25 μM, respectivamente, para os complexos contendo o naproxeno (MIRANDA ET AL., 2018). Considerando os valores obtidos através desses estudos, é possível observar a influencia na citotoxicidade não apenas do complexo precursor, mas também dos ligantes utilizados. As estruturas alguns dos compostos citados estão demonstradas na Figura 15.

**Figura 15-** Complexos de rutênio(II) ativos contra a doença leishmaniose: (1) *cis*-[Ru(MIm)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>, (2) *cis*-[Ru(hmxbato)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>, (3) [RuCl((dic)η<sup>6</sup>-*p*-cimeno)] e (4) [Ru(η<sup>6</sup>-*p*-cimeno)(acac)(ctz)][BF<sub>4</sub>].



**Fonte:** Elaborado pela autora.

Fundamentado em todos os dados apresentados, a síntese de complexos utilizando precursores como *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>], bem como [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cimeno)]<sub>2</sub> contendo ligantes potencialmente ativos poderão conduzir a uma gama de aplicações

farmacológicas e medicinais, sendo considerada uma boa estratégia para o *design* de novos fármacos que apresentem potencial redox, estabilidade, solubilidade, labilidade e capacidade biológica. Adicionalmente, a utilização de ligantes que exibem previamente atividade biológica podem gerar efeitos sinérgicos com o centro metálico ou o complexo. Este é um fator fundamental para tornar esses compostos elegíveis no que se refere a atividade biológica, podendo sanar as falhas terapêuticas tais como efeitos adversos ou resistência das espécies-alvo, neste caso, os parasitas (OLIVEIRA *ET AL.*, 2017).

## 2. OBJETIVOS

### 2.1-Gerais

Este trabalho teve como objetivo a síntese, caracterização, estudo teórico das estruturas eletrônicas e avaliação de atividade leishmanicida de complexos à base de rutênio(II). Para essa finalidade foram utilizados dois precursores *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] e [RuCl<sub>2</sub>( $\eta^6$ -*p*-cimenos)]<sub>2</sub>, tendo sido adicionado às esferas de coordenação ligantes bidentados da classe das  $\beta$ -dicetonas que, de acordo com a literatura, já apresentam aplicações biológicas. Utilizando os resultados biológicos obtidos, buscou-se avaliar o possível efeito sinérgico entre as espécies inseridas e o centro metálico, além dos outros fatores que influenciam na atividade leishmanicida.

### 2.2-Específicos

Este trabalho teve como objetivos:

- 1) Sintetizar complexos *cis*-[Ru(BTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>, *cis*-[Ru(TTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>, *cis*-[Ru(TFBr)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> e *cis*-[Ru(TFF)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>, utilizando *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] adicionando à esfera de coordenação os ligantes BTA: 1,3-butanodiona-1-fenil-4,4,4-trifluoro, TTA: 2-tenoiltrifluoroacetona, TFBr: 1,3-butanodiona-1-(4-bromofenil)-4,4,4-trifluoro e TFF: 1,3-butanodiona-1-(4-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro;
- 2) Sintetizar complexos [RuCl(BTA)( $\eta^6$ -*p*-cimenos)], [RuCl(TTA)( $\eta^6$ -*p*-cimenos)], [RuCl(TFBr)( $\eta^6$ -*p*-cimenos)] e [RuCl(TFF)( $\eta^6$ -*p*-cimenos)] utilizando [RuCl<sub>2</sub>( $\eta^6$ -*p*-cimenos)]<sub>2</sub>, adicionando à esfera de coordenação os ligantes: BTA, TTA, TFBr, TFF;

- 3) Caracterizar os novos complexos sintetizados através das técnicas: análise elementar; espectroscopia de absorção na região do infravermelho; espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton, fósforo e flúor; espectroscopia de absorção na região do UV-Vis e difração de raios X por monocristal;
- 4) Realizar o estudo eletrônico das estruturas dos compostos de modo a buscar compreender as transições eletrônicas observadas;
- 5) Avaliar a atividade leishmanicida *in vitro* dos complexos sintetizados por meio de ensaios de viabilidade da espécie *Leishmania (L.) amazonensis*, buscando-se relacionar atividades observadas e as estruturas dos complexos.

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1-Materiais e reagentes

Para a realização do trabalho, todos os reagentes e materiais, foram utilizados sem nenhum pré-tratamento.

##### 3.1.1- Reagentes

Os solventes utilizados foram: água destilada, álcool metílico (Neon, P.A 99,8%), álcool etílico (Vetec, P.A 99,5%), éter dietílico (Synth, P.A), 1,2-dicloroetano (Merck), hexano (Neon, P.A),  $\alpha$ - felandreno (Sigma-Aldrich).

Para a realizar síntese dos complexos do rutênio(II) foram empregados os ligantes dppm: 1,1-*bis*-(difenilfosfina)metano (Sigma Aldrich), BTA: 1,3- butanodiona-1-fenil-4,4,4-trifluoro (Sigma Aldrich), TTA: 2-tenoiltrifluoroacetona Sigma Aldrich), TFBr: 1,3-butanodiona -1-(4-bromofenil)-4,4,4-trifluoro (Sigma Aldrich) e TFF: 1,3-butanodiona-1-(4-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro (Sigma Aldrich).

Além disso, para a síntese dos precursores foi utilizado o tricloreto hidratado de rutênio (Sigma Aldrich). Para a função de contra-íon dos complexos carregados foi empregado o sal hexafluorofosfato de amônio (Sigma Aldrich), e por fim, a fim de promover a desprontonação do ligante utilizou-se trietilamina (Vetec).

#### 3.2-Síntese dos complexos de rutênio(II)

### 3.2.1- Síntese dos complexos precursores de rutênio(II)

#### 3.2.1.1- Síntese do complexo precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$

A síntese do  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$  foi realizada por meio da metodologia descrita na literatura (JENSEN ET AL., 1998). Sendo assim, para a obtenção do complexo precursor, adicionou-se 50 mL de etanol em um balão de fundo redondo de 150 mL. O solvente foi mantido sob refluxo e agitação a uma temperatura de 70°C por um período de aproximadamente 0,5 h. Após o solvente atingir a temperatura de ebulição, adicionou-se  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (1,00 g, 1,63 mmol) até total dissolução do sal. Em seguida, foram adicionados 5mL de  $\alpha$ -felandreno à solução etanólica. A solução permaneceu sob agitação e refluxo por 4 horas. Posteriormente, a solução foi resfriada até a temperatura ambiente, e para obtenção do precipitado de cor laranja, foi realizada uma pré-concentração utilizando um evaporador rotativo. Dessa forma, o produto obtido foi filtrado e lavado com éter dietílico. O precipitado remanescente é obtido através do líquido resultante da filtração, que foi resfriado durante 12 horas e também removido por filtração.

$[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ : MM= 612,39 g.mol<sup>-1</sup>. **Rendimento:** 525,50 mg (69,55%).  
**Calculado** para  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{Cl}_4\text{Ru}_2$ : **C**, 39,23; **H**, 4,61. **Experimental:** **C**, 38,94; **H**, 4,84.

#### 3.2.1.2- Síntese do complexo precursor *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$

A princípio foi realizada a síntese do *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$ , e posteriormente, a conversão para sua forma *cis* (SULLIVAN, MEYER, 1982).

##### 3.2.1.2.1- Síntese do *trans*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$

Em um balão de duas bocas com capacidade de 125 mL, adicionou-se 30 mL de etanol. O solvente foi exposto ao refluxo e desaeração em argônio e agitação magnética por um período de 1h, numa temperatura de 40°C. Em seguida, adicionou-se  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (0,26 g, 0,99 mmol) e 1,1-*bis*-(difênilfosfina)metano (1,15 g, 2,98 mmol), numa proporção 1:3 respectivamente. Por fim, o balão foi revestido em papel alumínio para manter a temperatura homogênea, e a solução permaneceu em refluxo sob argônio por 3 horas, a uma temperatura de 78°C. Findado esse tempo, foi obtido um sólido amarelo que foi filtrado e lavado com etanol e éter.

### 3.2.1.2.2- Síntese do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>]

Para obtenção do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>], em um balão de duas bocas com capacidade de 125 mL, adicionou-se 30 mL de 1,2-dicloroetano, sendo colocado em processo de desaeração em atmosfera inerte de argônio por 1 hora. Ao balão envolto em papel alumínio, foi acrescentado o complexo *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] (0,5 g, 5,32 mmol), sendo mantido sob agitação magnética e refluxo por 15 horas. Posteriormente, a solução foi resfriada e gotejada em 150 mL de hexano. Após o gotejamento da solução, pôde-se observar a formação do sólido *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>], de coloração amarela. O sólido foi novamente resfriado por aproximadamente 0,5 horas, filtrado e lavado com éter dietílico.

***cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>]:** MM= 940,79 g.mol<sup>-1</sup>. Rendimento: 839,10 mg (67,87%).  
**Calculado** para C<sub>50</sub>H<sub>44</sub>P<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>Ru: C, 63,83; H, 4,72. **Experimental:** C, 63,30; H, 4,79.

### 3.2.2- Síntese de complexos derivados do [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cimenos)<sub>2</sub>]

Para a síntese dos novos complexos derivados do [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cimenos)<sub>2</sub>] foi adaptada metodologia já empregada na literatura (HANIF *ET AL.*, 2014). Para essa finalidade, em um balão de fundo redondo de 100 mL de capacidade, adicionou-se 25 mL de metanol e o [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cimenos)<sub>2</sub>] (50 mg, 0,08 mmol). A solução foi mantida sob refluxo e agitação magnética, à temperatura ambiente até a dissolução completa do precursor. Preparou-se uma solução metanólica de aproximadamente 5mL contendo excesso dos ligantes β-dicetonas, sendo adicionada uma gota de trietilamina. As quantidades em massa dos ligantes adicionados foi de aproximadamente: 40 mg (0,18 mmol) de BTA; 41 mg (0,18 mmol) de TTA; 53 mg (0,18 mmol) de TFBr; 42 mg (0,18mmol) de TFF. A razão molar precursor/ligante utilizada foi 1:2,2. Em seguida, a solução contendo os ligantes anteriormente citados foi gotejada à primeira contendo o precursor. A reação foi mantida sob agitação magnética e refluxo por 6 horas. Após esse período, a solução final foi pré-concentrada com o auxílio do rotaevaporador até a solução apresentar um volume de aproximadamente 5mL, adicionando água destilada para diminuir a solubilidade e favorecer a precipitação quantitativa. Os precipitados de diferentes tonalidades de laranja foram filtrados em um funil de placa sinterizada, lavados com água destilada (5-10 mL) e para total secagem foram deixados no dessecador, sob vácuo.

**[RuCl(BTA)(η<sup>6</sup>-*p*-cimenos)]:** MM=485,89 g.mol<sup>-1</sup>. **Rendimento:** 40,00 mg (49,00%).  
**Calculado** para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Ru: C, 49,44; H, 4,15. **Experimental:** C, 48,87; H, 4,13.



**[RuCl(TTA)( $\eta^6$ -*p*-cimeno)]:** MM= 491,93 g.mol<sup>-1</sup>. **Rendimento:** 42,20 mg (51,40%).  
**Calculado** para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SRu: **C**, 43,95; **H**, 3,69. **Experimental:** **C**, 43,42, **H**, 3,51.

**[RuCl(TFBr)( $\eta^6$ -*p*-cimeno)]:** MM= 564,78 g.mol<sup>-1</sup>. **Rendimento:** 72,49 mg (78,00%).  
**Calculado** para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>BrClF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Ru: **C**, 42,53; **H**, 3,39. **Experimental:** **C**, 42,26; **H**, 3,42.

**[RuCl(TFF)( $\eta^6$ -*p*-cimeno)]:** MM= 503,88 g.mol<sup>-1</sup>. **Rendimento:** 60,50 mg (73,38%).  
**Calculado** para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Ru: **C**, 47,67; **H**, 3,80. **Experimental:** **C**, 47,29; **H**, 3,81.

### 3.2.3- Síntese de complexos derivados do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>]

Para a síntese dos complexos derivados do precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>], utilizou-se um balão de fundo redondo com capacidade de 100 mL, contendo 20 mL de metanol. Ao solvente foi adicionado o precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] (50 mg, 0,053 mmol), sendo mantido sob agitação magnética e refluxo até total dissolução do composto. Preparou-se uma solução metanólica de aproximadamente 10 mL contendo excesso dos ligantes  $\beta$ -dicetonas, sendo adicionada uma gota de trietilamina. A razão molar precursor/ligante utilizada foi 1:1,1. As quantidades em massa dos ligantes adicionados foi de aproximadamente: 13 mg (0,06 mmol) de BTA; 13 mg (0,06 mmol) de TTA; 18 mg (0,06 mmol) de TFBr; 4 mg (0,06 mmol) de TFF. Em seguida, a solução contendo os ligantes foi gotejada à primeira contendo o precursor. A reação permaneceu sob refluxo e agitação durante 24 horas, à temperatura ambiente. Posteriormente, adicionou-se ao sistema uma solução aquosa de 5mL contendo o sal NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (8-9 mg, 0,049 mmol) favorecendo a precipitação dos novos complexos de coloração amarela. Após este período, a solução foi resfriada durante 24 horas, para a precipitação quantitativa dos compostos. Por fim, a solução foi pré-concentrada com o auxílio do rotaevaporador. Os precipitados obtidos foram filtrados em um funil de placa sinterizada e lavados com água/éter 1:1 e para completa secagem, os novos materiais foram deixados em um dessecador à vácuo.

***cis*-[Ru(BTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>:** MM=1229,95 g.mol<sup>-1</sup>. **Rendimento:**38,40 mg (56,27%).  
**Calculado** para C<sub>60</sub>H<sub>50</sub>P<sub>5</sub>F<sub>9</sub>O<sub>2</sub>Ru: **C**,58,58; **H**,4,10. **Experimental:** **C**, 59,71; **H**, 4,61.

***cis*-[Ru(TTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>:** MM= 1235,97 g.mol<sup>-1</sup>. **Rendimento:** 40,80 mg (79,01%).  
**Calculado** para C<sub>58</sub>H<sub>48</sub>P<sub>5</sub>F<sub>9</sub>O<sub>2</sub>SRu: **C**,56,35; **H**,3,92. **Experimental:** **C**,56,97; **H**,3,84.

***cis*-[Ru(TFBr)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>:** MM= 1308,84 g.mol<sup>-1</sup>. **Rendimento:** 33,40 mg (47,45%).  
**Calculado** para C<sub>60</sub>H<sub>49</sub>BrP<sub>5</sub>F<sub>9</sub>O<sub>2</sub>Ru: C, 55,06; H, 3,78. **Experimental:** C, 54,50; H, 3,94.

***cis*-[Ru(TFF)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>:** MM= 1247,95 g.mol<sup>-1</sup>. **Rendimento:** 41,30 mg (62,02%).  
**Calculado** para C<sub>60</sub>H<sub>49</sub>P<sub>5</sub>F<sub>10</sub>O<sub>2</sub>Ru: C, 57,75; H, 3,96. **Experimental:** C, 57,81; H, 3,98.

### 3.3- Caracterização físico-química

#### 3.3.1- Análise elementar (CHN)

Utilizando-se o analisador CHN modelo Perkin Elmer Precisely – Series II CHNS/O Analyzer 2400, pertencente ao Laboratório Multiusuário do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia – UFU – foram realizadas caracterizações dos complexos sintetizados.

#### 3.3.2- Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV)

Os espectros vibracionais dos complexos sintetizados foram obtidos no estado sólido utilizando-se um espectrofotômetro FTIR Frontier Single Range – MIR da Perkin Elmer, no intervalo regional de 4000-220 cm<sup>-1</sup>. A análise das amostras foi realizada a partir da Reflectância Total Atenuada (ATR, traduzido do inglês *Attenuated Total Reflectance*), com o auxílio de um cristal de diamante. O equipamento utilizado é pertencente ao Laboratório de Fotoquímica e Ciência de Materiais (LAFOT-CM).

#### 3.3.3- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros foram obtidos utilizando-se do espectrofotômetro Ascend 400 Avance III HD de 9,4 TESLA, operados a 400 MHz, 162 MHz e 377 MHz para as análises de <sup>1</sup>H RMN, RMN <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} e RMN <sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} , respectivamente. O equipamento é pertencente ao laboratório Multiusuário do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (IQ-UFU). Todas as amostras foram solubilizadas em clorofórmio deuterado. Todos os deslocamentos químicos no RMN <sup>1</sup>H são reportados relativos ao TMS. Os deslocamentos químicos obtidos por RMN <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} foram reproduzidos de acordo com o H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 85% (aq). Já os deslocamentos químicos obtidos por RMN <sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} foram reproduzidos de acordo com o CCl<sub>3</sub>F.

#### 3.3.4- Difração de raios X por monocristal

A obtenção dos cristais do complexo [RuCl(TFF)(η<sup>6</sup>-*p*-cimen)] de coloração vermelho-marrom, foi possível através do método de cristalização. O método consistiu da solubilização em metanol com posterior adição de éter dietílico. O recipiente foi

mantido em um sistema refrigerado, em lenta evaporação até a observação das espécies cristalinas. Os dados foram coletados no laboratório coordenado pelo Prof. Victor Deflon (USP) e refinados por Pedro Ivo da Silva Maia através de um difratômetro BruKER APEX II Duo com Mo-K radiation ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Para otimização desses dados, utilizou-se de procedimentos padrão para possíveis correções de absorção. Para calcular os prótons presentes nas estruturas em posições ideais, utilizou-se do “riding model” de SHELXL97. Por fim, a partir do ORTEP-3 para Windows, obteve-se a figura ORTEP.

### **3.3.5- Espectroscopia de absorção na região do Ultravioleta Visível (UV-Vis)**

Os espectros eletrônicos de absorção foram obtidos através do espectrofotômetro UV- 2501 PC Shimadzu, num intervalo de 200 a 800 nm. Foram utilizadas cubetas de quartzo com caminho óptico de 1 cm. Para análise, foram preparadas soluções com concentração entre  $1 \times 10^{-5}$  e  $1 \times 10^{-6}$  dos materiais sintetizados, utilizando como solvente o metanol. O equipamento utilizado é pertencente ao Laboratório de Fotoquímica e Ciência de Materiais (LAFOT-CM).

### **3.3.6- Estudos teóricos sobre estrutura eletrônica dos complexos sintetizados**

Foram realizados cálculos teóricos com a finalidade de confirmar os dados experimentais obtidos através de absorção dos complexos na região do UV-Vis. O estudo foi desenvolvido pelo Prof. Dr. Antonio Eduardo da Hora Machado com o auxílio de *cluster* dos computadores do Laboratório de Fotoquímica e Ciência de Materiais (LAFOT-CM), do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia. Tanto a otimização da geometria dos complexos como para os espectros eletrônicos empregou-se o funcional DFT M06 juntamente com o conjunto de bases DZP-DKH (bases relativísticas Douglas-Kroll-Hess tipo duplo zeta com polarização), para todos os elementos que compõem as estruturas. Para a realização dos cálculos e tratamentos de dados, as ferramentas empregadas foram os *softwares* Gaussian09 e GaussView 5.0.9.

## **3.4- Avaliação da atividade biológica dos complexos sintetizados**

### **3.4.1- Ensaios de atividade biológica *in vitro***

Após síntese e confirmação das estruturas propostas através das caracterizações realizadas, os complexos foram utilizados em testes biológicos. O intuito foi verificar sua atividade em sistemas “*in vitro*” contendo 3 espécies diferentes do protozoário *leishmania* mais comumente encontrados. As análises de atividade citotóxica dos compostos

sintetizados serão realizadas pelo LaBiTox (Laboratório de Bioquímica e Toxinas Animais), tendo como responsável a professora Kelly Aparecida Yoneyama Tudini.

#### **3.4.1.1- Condições de cultura de promastigotas**

A princípio, foi realizada a cultura em meio LIT (“Liver Infusion Tryptose”) de espécies *Leishmania (Leishmania) amazonensis* ((IFLA/BR/67/PH8 strain) no estágio promastigota. O meio de cultura foi mantido em condições ideais: pH 7,4 com adição de 1% de penicilina (100 UI. mL<sup>-1</sup>) / estreptomicina (100 µg. mL<sup>-1</sup>), 2% de glicose (LIT complete) como suplementação de 10% de soro fetal bovino desativado pelo calor. As culturas também foram mantidas em câmaras do tipo B.O.D à 23 ± 0.5°C. Todas as espécies promastigotas empregadas nos ensaios foram isoladas após 5-6 dias de cultura (fase estacionária do crescimento). Além disso, para garantir a potencial capacidade infectiva, foram utilizados parasitas com baixa passagem nos meios de cultura em todos os testes.

#### **3.4.1.2- Determinação da viabilidade celular**

Para a determinação da viabilidade celular das espécies de anteriormente citadas, utilizou-se de um método específico: micrométodo do MTT (sal brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazólio) (MOSMANN,1983). Esse método consiste na suspensão dos parasitos em meio LIT completo, sendo posteriormente dispostos em placas de cultura de 96 poços (5x 10<sup>5</sup> parasitas/poço). Foi realizada a diluição seriada com os diferentes compostos de rutênio (200 µM a 0.097 µM). Após o período de 72 horas de cultivo em câmara do tipo B.O.D à 23°C, foi adicionado o reagente MTT (5 mg mL<sup>-1</sup> em meio LIT completo, 20 µL/poço), e posteriormente à essa etapa, a placa de cultura foi incubada à 37°C em estufa de CO<sub>2</sub>, por um período de 3 horas. Por fim, adicionou-se 100 µL de SDS aos poços, e a absorbância foi medida com o auxílio de um leitor de ELISA em um comprimento de onda específico (570 nm). Os testes foram realizados em triplicatas e por mais duas vezes de forma independente, a fim de garantir a confiabilidade dos resultados obtidos.

#### **3.4.1.3- Análise estatística das concentrações inibitórias de 50% da viabilidade (IC<sub>50</sub>)**

Para esta análise, foi realizada a determinação de 50% da viabilidade de promastigotas das concentrações inibitórias através da curva dose-efeito do ensaio de viabilidade. Para isso, o software utilizado foi Prima 5.0 (GraphPad Software Inc, San Diego, USA).

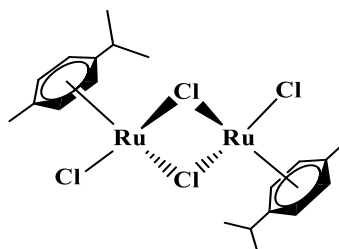
## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1- Síntese dos complexos de rutênio(II)

Para a síntese dos novos complexos, foram utilizados dois precursores de rutênio:  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$  e *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$ . Foram obtidos oito complexos, sendo quatro provenientes de cada precursor. As fórmula mínima geral para os complexos derivados do *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$  é: *cis*- $[\text{Ru}(\text{O-O})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ . Em se tratando dos complexos derivados do  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ , a fórmula mínima geral é:  $[\text{RuCl}(\text{O-O})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ , sendo (O-O) as  $\beta$ -dicetonas empregadas: 1,3-butanodiona-1-fenil-4,4,4-trifluoro (**BTA**), 2-tenoiltrifluoroacetona (**TTA**), 1,3-butanodiona -1-(4-bromofenil)-4,4,4-trifluoro (**TFBr**) e 1,3-butanodiona-1-(4-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro (**TFF**).

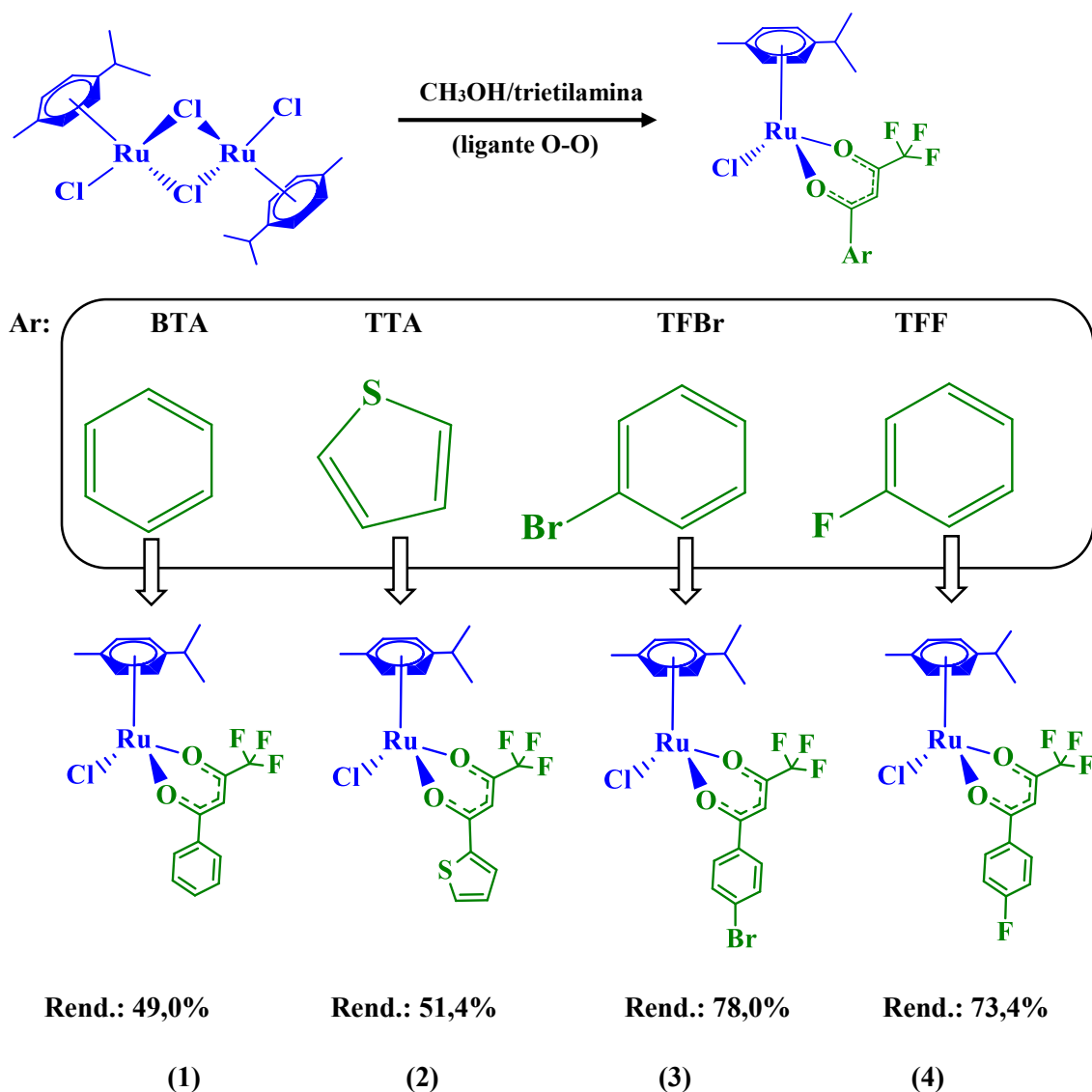
Uma das metodologias mais empregadas para a obtenção de arenos de rutênio(II) consiste na desidrogenação de cicloexadienos em soluções de  $\text{RuCl}_3 \cdot \text{XH}_2\text{O}$ , em presença de etanol. Dessa forma, a reação para a obtenção do precursor  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$  (Figura 16) consistiu na adição de  $\alpha$ -felandreno em meio etanólico contendo cloreto de rutênio, em uma razão molar 1:10. O produto obtido apresenta solubilidade em dimetilsufóxido, acetona, água e diclorometano; e imiscibilidade em éter dietílico, apresentando também estabilidade frente a radiação luminosa e ao ar (BENNETT *ET AL.*, 1973). Os complexos derivados desse precursor, apresentaram diferentes tons de laranja com adição dos ligantes  $\beta$ -dicetonas. A obtenção dos derivados está exibida na Figura 17.

**Figura 16-** Complexo precursor  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ .



**Fonte:** Elaborado pela autora.

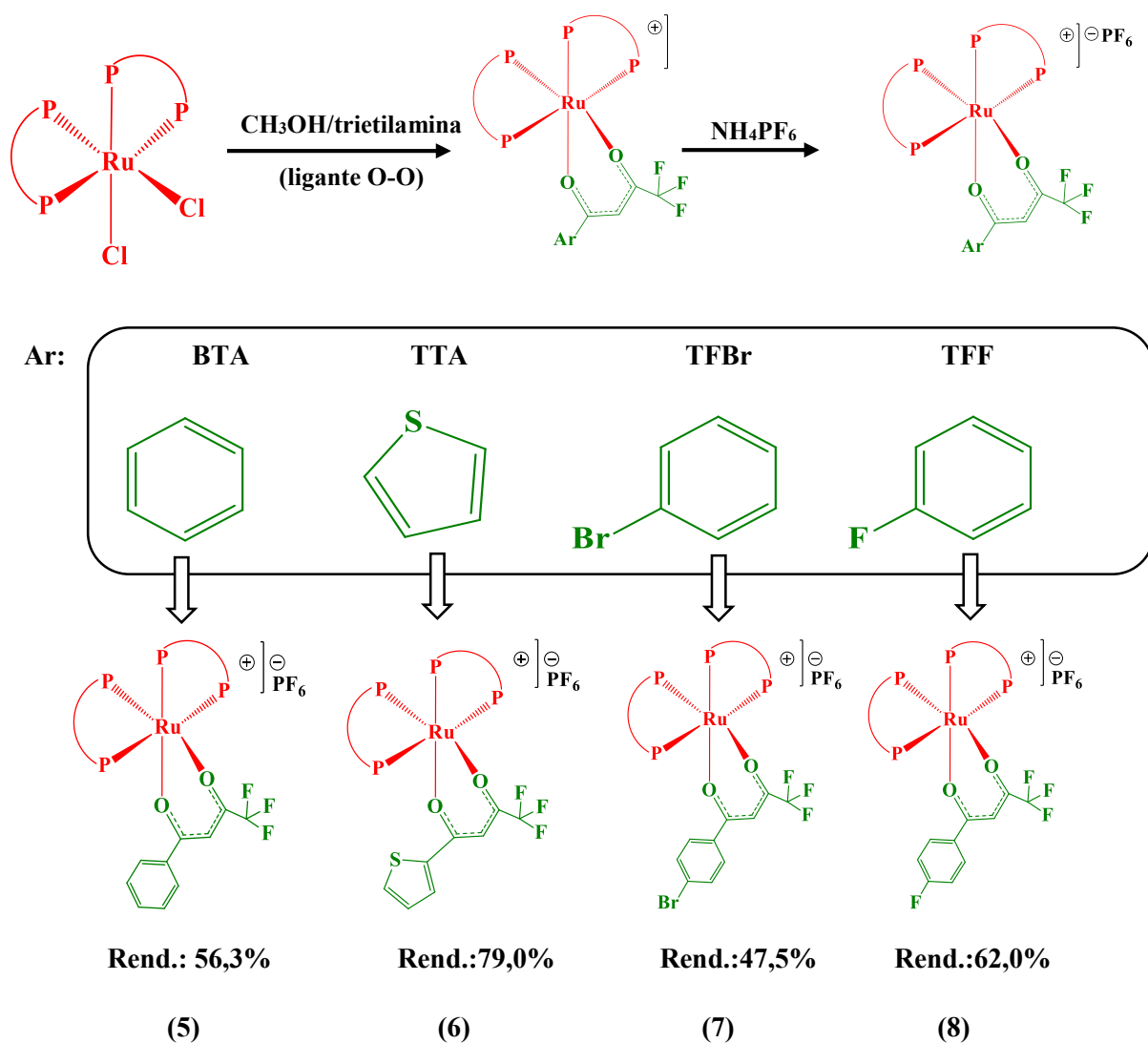
**Figura 17-** Esquema da síntese dos novos complexos derivados do  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimenos})]_2$ , sendo (1)  $[\text{RuCl}(\text{TFBr})(\eta^6\text{-}p\text{-cimenos})]$ , (2)  $[\text{RuCl}(\text{TFF})(\eta^6\text{-}p\text{-cimenos})]$ , (3)  $[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimenos})]$  e (4)  $[\text{RuCl}(\text{TTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimenos})]$ .



**Fonte:** Elaborado pela autora.

O complexos *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$ , verificou-se que com a adição do dppm (1,1-*bis*-(difenilfosfina)metano) à solução etanólica contendo o cloreto de rutênio, na etapa de obtenção do isômero *trans*, a cor da solução foi alterada, sendo observada a formação de um precipitado alaranjado. No processo de conversão isomérica, houve outra mudança de cor, o que resultou em um precipitado amarelo referente ao complexo na sua forma *cis*. Os complexos sintetizados através desse precursor *cis* após a adição dos ligantes β-dicetonas exibiram diferentes tonalidades mais escuras de amarelo e o esquema de síntese está exibido na Figura 18.

**Figura 18-** Esquema da síntese dos novos complexos derivados do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>], sendo **(5)** *cis*-[Ru(BTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>, **(6)** *cis*-[Ru(TTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>, **(7)** *cis*-[Ru(TFBr)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> e **(8)** *cis*-[Ru(TFF)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>.



**Fonte:** Elaborado pela autora.

Após a síntese, todos os complexos obtidos foram caracterizados pelas técnicas: Análise elementar; Espectroscopia vibracional na região do infravermelho; Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H}. Dados cristalográficos também foram obtidos para o complexo [RuCl(TFF)(η<sup>6</sup>-*p*-cimen)].

## 4.2- Caracterização físico-química dos complexos sintetizados

### 4.2.1- Análise elementar (CHNS)

**Tabela 1-** Análise elementar dos complexos sintetizados.

COMPLEXO	%C	%H
	Exp (Calc.)	Exp (Calc.)
[Ru( $\eta^6$ - <i>p</i> -cimenol)Cl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	38,94 (39,23)	4,84 (4,61)
[RuCl(BTA)( $\eta^6$ - <i>p</i> -cimenol)]	48,87 (49,44)	4,13 (4,15)
[RuCl(TTA)( $\eta^6$ - <i>p</i> -cimenol)]	43,42 (43,95)	3,51 (3,69)
[RuCl(TFBr)( $\eta^6$ - <i>p</i> -cimenol)]	42,26 (42,53)	3,42 (3,39)
[RuCl(TFF)( $\eta^6$ - <i>p</i> -cimenol)]	47,29 (47,67)	3,81 (3,80)
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppm) <sub>2</sub> ]	63,30 (63,83)	4,79 (4,72)
<i>cis</i> -[Ru(BTA)(dppm) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> PF <sub>6</sub>	59,71 (58,58)	4,61 (4,10)
<i>cis</i> -[Ru(TTA)(dppm) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> PF <sub>6</sub>	56,97 (56,36)	3,84 (3,91)
<i>cis</i> -[Ru(TFBr)(dppm) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> PF <sub>6</sub>	54,50 (55,06)	3,94 (3,78)
<i>cis</i> -[Ru(TFF)(dppm) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> PF <sub>6</sub>	57,81 (57,75)	3,98 (3,96)

**Fonte:** Dados da Pesquisa.

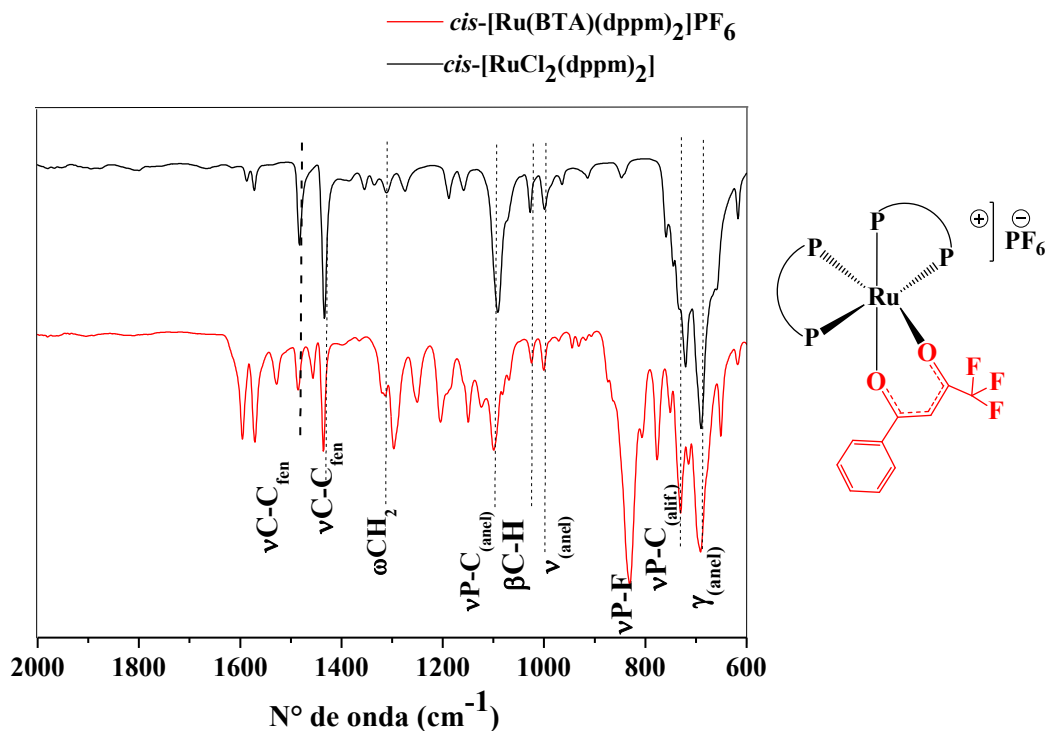
A partir da análise elementar, foi possível verificar que a composição de todos os complexos obtidos, tanto dos precursores quanto dos seus derivados, estão em concordância com as estruturas propostas, indicando também que as amostras possuem o grau de pureza satisfatórios dados sugerem também a substituição dos cloretos (ligantes dos complexos precursores) pelas  $\beta$ -dicetonas. Na Tabela 1 estão demonstrados os dados obtidos através da técnica de caracterização citada e as respectivas fórmulas mínimas propostas:

### 4.2.2- Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV)

A Figura 19 mostra alguns modos vibracionais correspondentes aos ligantes fosfinicos no *cis*-[Ru(BTA)(dppm)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>PF<sub>6</sub>, praticamente inalterados mesmo após a substituição dos cloridos pelas  $\beta$ -dicetonas. Considerando a similaridade no perfil dos espectros de todos complexos sintetizados e a verificação das mesmas bandas, apenas o espectro do composto *cis*-[Ru(BTA)(dppm)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>PF<sub>6</sub> bem como o precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] são exibidos. Os demais espectros dos outros complexos são exibidos no Apêndice A.



**Figura 19-** Modos vibracionais e atribuições de bandas no complexo *cis*-[Ru(BTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (vermelho) que são inerentes do precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] (preto).



**Fonte:** Dados da pesquisa.

A Tabela 2 expressa todas as regiões correspondentes aos modos vibracionais das bifosfinas presentes no complexo precursor que foram mantidas nos novos complexos, além da região em que expressa a presença do contra-íon PF<sub>6</sub><sup>-</sup>.

**Tabela 2-** Modos vibracionais (cm<sup>-1</sup>) e atribuições no espectro do IV correspondentes às principais bandas das bifosfinas e o contra-íon PF<sub>6</sub> nos complexos sintetizados.

Atribuições* (Intensidades)#	<i>cis</i> -[Ru(O-O)(dppm) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub> (cm <sup>-1</sup> )			
	(O-O)= BTA	(O-O)= TTA	(O-O)= TFBr	(O-O)=TFF
νC-H(φ) (f)	3056	3056	3062	3055
νC-H(φ) (f)	3008	3006	3007	3009
ν <sub>as</sub> CH <sub>2</sub> (m)	2978	Não observado	2979	2977
ν <sub>s</sub> CH <sub>2</sub> (m)	2917	2916	2920	2918
νC-C(φ) (f)	Não observado	Não observado	1601	1609
νC-C(φ) (m)	1595	1589	1582	1599

<b>vC-C(<math>\phi</math>) (m)</b>	1485	1484	1483	1484
<b>vC-C(<math>\phi</math>) (F)</b>	1435	1436	1435	1435
<b><math>\omega</math>CH<sub>2</sub>(<math>\phi</math>) (f)</b>	1313	1308	1311	1315
<b><math>\omega</math>CH<sub>2</sub>(<math>\phi</math>) (f)</b>	1191	1195	1190	1189
<b><math>\beta</math>C-H(<math>\phi</math>) (f)</b>	1149	1150	1152	1155
<b><math>\beta</math>C-H(<math>\phi</math>) (f)</b>	Não observado	Não observado	1073	Não observado
<b>vP-C<sub>(anel)</sub> (f)</b>	1099	1094	1100	1098
<b><math>\beta</math>C-H(<math>\phi</math>) (f)</b>	1024	1025	1027	1023
<b>v<sub>(anel)</sub> (f)</b>	1000	1000	1000	1000
<b>vP-F<sub>(contra-íon)</sub> (F)</b>	831	834	831	832
<b><math>\delta</math>CH<sub>2</sub> (m)</b>	776	782	787	776
<b><math>\gamma</math>C-H<sub>(anel)</sub> sh</b>	750	745	765	751
<b>vP-C<sub>(alifático)</sub> (F)</b>	730	725	730	730
<b><math>\gamma</math><sub>(anel)</sub> (F)</b>	691	691	693	693

\*v designa vibração de estiramento;  $\delta$  designa vibração de deformação;  $\gamma$  designa vibração de deformação fora do plano;  $\omega$  designa vibração de deformação fora do plano;  $\beta$  designa vibração de deformação no plano #F-forte, m-média, f-fraca, sh-ombro

**Fonte:** Dados da pesquisa.

A análise dos espectros obtidos nos permite avaliar a eficiência da síntese por meio da metodologia escolhida, na qual consiste na comparação entre os complexos precursores, ligantes livres e novos complexos obtidos após adição dos ligantes  $\beta$ -dicetonas. Considerando que os modos vibracionais existentes absorvem em frequências características e que comparando esses modos com os modos observados após modificação estrutural é possível verificar a desprotonação do ligante, e consequente coordenação do metal, neste caso, o rutênio(II). A análise foi feita no intervalo entre 4000-220  $\text{cm}^{-1}$ . No entanto, a região em que ocorre a mudança nos modos vibracionais de interesse está compreendida entre 2000 e 600  $\text{cm}^{-1}$  para os novos complexos provenientes precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] e entre 3300 e 220  $\text{cm}^{-1}$  para os provenientes do precursor [Ru( $\eta^6$ -*p*-cimenol)<sub>2</sub>].

Dessa forma, a partir da análise realizada, em se tratando do precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>], observou-se que as regiões onde são encontrados os modos vibracionais das bifosfinas, se mantiveram praticamente inalteradas. Diante disso, pôde-se sugerir que a geometria do precursor não foi comprometida, se mantendo *cis* mesmo após a substituição dos ligantes clorido. Esses modos vibracionais mostrados na Figura 19 são: correspondentes às regiões que caracterizam as vibrações nos anéis aromáticos,

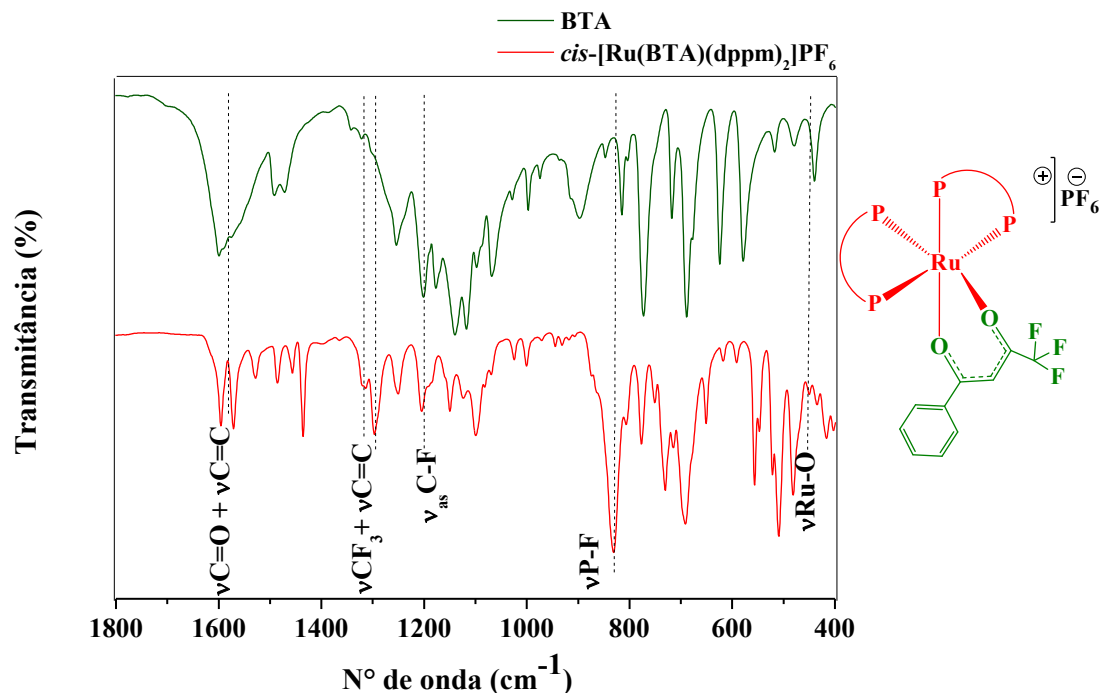
especificamente aos grupos mais energéticos CH do anel fenílico e estiramentos simétricos e assimétricos dos grupos metilênicos entre os fósforos na estrutura, apresentando assim, bandas fracas ou médias num intervalo de 3100 a 2800  $\text{cm}^{-1}$ ; regiões que caracterizam os estiramentos da ligação C-C existente nos anéis fenílicos entre 1600 a 1400  $\text{cm}^{-1}$ ; regiões que apresentam modos vibracionais característicos de anéis aromáticos entre 1400 a 1020  $\text{cm}^{-1}$ , tendo pelo menos 5 bandas fracas; na região em 1000  $\text{cm}^{-1}$  aproximadamente, uma banda com intensidade média também correspondente aos anéis fenílicos; a presença de duas bandas com intensidades média ou forte numa região compreendida entre 750 e 690 atribuídas às deformações fora do plano das ligações CH e do anel; por fim, a presença de bandas de fraca intensidade na região de 600  $\text{cm}^{-1}$ , atribuídas à deformação no plano no anel aromático (WHIFFEN, 1956).

Tendo em vista que com a substituição de dois ligantes clorido pelas  $\beta$ -dicetonas (ligantes neutros) nos complexos sintetizados, tornando-os complexos catiônicos, houve a necessidade adição de um contra-íon, neste caso o  $\text{PF}_6^-$ , para o balanço de carga e isolamento do precipitado. A banda que representa o modo vibracional desse contra-íon (vP-F), de acordo com a literatura, é observado numa região compreendida entre 830-840  $\text{cm}^{-1}$ . Além disso, a banda apresenta alta intensidade, uma vez que há alto valor no momento dipolar P-F. Sendo assim, para todos os novos complexos foi observada a presença dessa banda, o que confirma a obtenção das estruturas propostas (NAKAMOTO, 1997).

No entanto, não pôde-se fazer atribuições acerca dos modos vibracionais relacionados às energias das ligações Ru-P, já que as bifosfinas também apresentam bandas nas regiões características, o que resulta em sobreposição de bandas. Outra dificuldade na atribuição é causada pelas ligações  $\sigma$  e interações  $\pi$  existentes, o que influencia diretamente na constante de força Ru-P e corrobora para a existência de diversas bandas numa ampla faixa do espectro (NAKAMOTO, 1997). Todos os modos vibracionais dos complexos sintetizados estão mostrados na Tabela 2.

A Figura 20 apresenta o espectro do ligante BTA em sua forma livre e o complexo *cis*-[Ru(BTA)(dppm)<sub>2</sub>] $\text{PF}_6$ , com o intuito de comparar e avaliar a presença e ausência de bandas específicas e suas respectivas atribuições. Os demais complexos estão exibidos no Apêndice A.

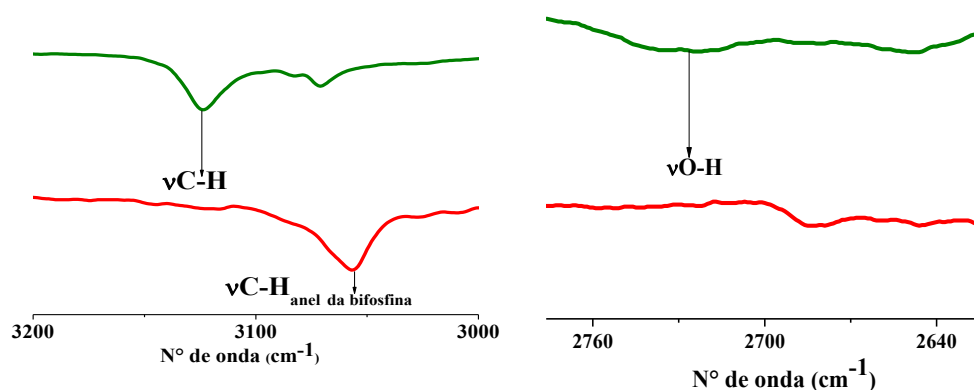
**Figura 20-** Espectro no IV do ligante BTA em sua forma livre (verde) e do complexo *cis*-[Ru(BTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (vermelho) e suas atribuições.



**Fonte:** Dados da pesquisa.

A Figura 21 mostra regiões que apresentam bandas que caracterizam a tautomeria do ligante β-dicetona bem como a evidência de coordenação do mesmo à um centro metálico.

**Figura 21-** Ampliação de regiões características no espectro de IV referente aos estiramentos C-H e O-H para o complexo *cis*-[Ru(BTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (vermelho) e para o ligante livre BTA (verde).



**Fonte:** Dados da pesquisa.

A Tabela 3 apresenta todos os modos vibracionais específicos dos ligantes BTA, TTA, TFB<sub>r</sub> e TFF em sua forma livre e quando coordenados ao rutênio.

**Tabela 3-** Modos vibracionais ( $\text{cm}^{-1}$ ) e atribuições do espectro no IV correspondentes às principais bandas referentes às  $\beta$ -dicetonas em sua forma livre e quando coordenadas.

Atribuições* Intensidades#	$\beta$ -dicetonas livres ( $\text{cm}^{-1}$ )				$\beta$ -dicetonas complexadas ( $\text{cm}^{-1}$ )			
	BTA	TTA	TFBr	TFF	BTA	TTA	TFBr	TFF
<b>vC-H (<math>\phi</math>)(f)</b>	3124	3339	3119	3126	-	-	-	-
	3070	3115	3093	3082				
<b>vO-H(<math>\phi</math>) (sh)</b>	2729	2972	-	-	-	-	-	-
	2649	2941	2564	2601				
<b>vC=O + vC=C(<math>\phi</math>) (F)</b>	1600	1658	1607	1597	1595	1589	1600	1608
	1574	1644	1586	1510	1571	1534	1582	1600
<b>vC-F(<math>\phi</math>)(F)</b>	1140	1170	1198	1180	-	-	-	-
<b><math>\delta</math>C-F(F)</b>	-	-	-	795	-	-	-	797
<b><math>\delta</math>C-Br(F)</b>	-	-	470	-	-	-	476	-
	-	1065	-	-	-	1067	-	-
<b>vC-S(f)</b>								
<b>v<sub>a</sub> C=O + vC-O (m)</b>	-	-	-	-	-	1410	-	-
<b>v<sub>as</sub>C-F(<math>\phi</math>)(F)</b>	-	-	-	-	1204	1149	1205	1204
					1204	1149	1205	1204
<b>vC-CF<sub>3</sub> + vC=C(<math>\phi</math>) (F)</b>	-	-	-	-	1315	1356	1311	1305
					1292	1308	1292	1290
					-	1234	1278	1252
<b>vru-O(f)</b>	-	-	-	-	436	417	434	433

\*v designa vibração de estiramento;  $\delta$  designa vibração de deformação

#F-forte, m-média, f-fraca, sh-ombro

**Fonte:** Dados da pesquisa.

O aparecimento de novos modos vibracionais nos novos complexos e ausentes no complexo precursor bem como a comparação dos espectros dos ligantes livres com os complexos sintetizados mostrado na Figura 20, sugerem a inserção dos ligantes  $\beta$ -dicetonas à esfera de coordenação do metal. Vale ressaltar que os ligantes empregados nesse trabalho são as  $\beta$ -dicetonas, que apresentam um equilíbrio tautométrico podendo estar na forma ceto ou enol.

Relatos da literatura expressam que as  $\beta$ -dicetonas apresentam em sua forma ceto modos vibracionais referentes ao estiramento simétrico e assimétrico da carbonila, em regiões de  $1723 \text{ cm}^{-1}$  e  $1706 \text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. Em sua forma enol, pode-se observar bandas em frequências num intervalo de  $3200$  a  $2400 \text{ cm}^{-1}$  atribuídas ao estiramento da ligação O-H e bandas atribuídas ao estiramento da ligação C=O em frequências de aproximadamente  $1622 \text{ cm}^{-1}$ , como mostrado na Figura 21 (DEEPTHI; VENUGOPALAN, 2016). Diante disso, é possível verificar em que forma tautomérica o ligante livre se encontra, uma vez que, as bandas deste tipo de ligante na sua forma enólica se apresenta mais deslocada e intensa, se comparada com a forma ceto. Isso é decorrente

de dois fatores: devido à existência de uma ligação intramolecular de hidrogênio; e ressonância da carbonila na forma enol, o que corrobora para a diminuição da frequência de estiramento (SILVERSTEIN, 2005).

Considera-se ainda que a ausência da banda referente à carbonila em sua forma enólica é um indicio de que houve a desprotonação do ligante, e consequentemente, coordenação ao metal, neste caso, rutênio(II) (NEKOEI *ET AL.*, 2009). Ainda assim, de acordo com a literatura, o ligante livre pode diferir do ligante coordenado também através da modificação nos modos vibracionais de regiões que são atribuídas às vibrações de C=C acopladas à C=O, sofrendo um pequeno deslocamento. Essas regiões são expressas em frequências compreendidas entre  $1700\text{ cm}^{-1}$  e  $1475\text{ cm}^{-1}$  (DEEPTHI; VENUGOPALAN, 2016). Outras frequências típicas das  $\beta$ -dicetonas livres empregadas são: do grupo  $\text{CF}_3$ , sendo, portanto,  $\nu\text{C-F}$  entre  $1350$  e  $1100\text{ cm}^{-1}$ ; à vibração  $\nu\text{C=C}$  em aproximadamente  $1605\text{ cm}^{-1}$ ; e  $\nu\text{C-H}$  em um intervalo de  $3200$ - $3000\text{ cm}^{-1}$  (SILVERSTEIN, 2005). O aparecimento de bandas referentes ao modo vibracional  $\nu\text{C=C} + \nu\text{C-CF}_3$  também é um indicio de que o ligante está quelado à espécie metálica e ocorrendo em frequências entre  $1320$  a  $1250\text{ cm}^{-1}$  (COUTO ALMEIDA *ET AL.*, 2015).

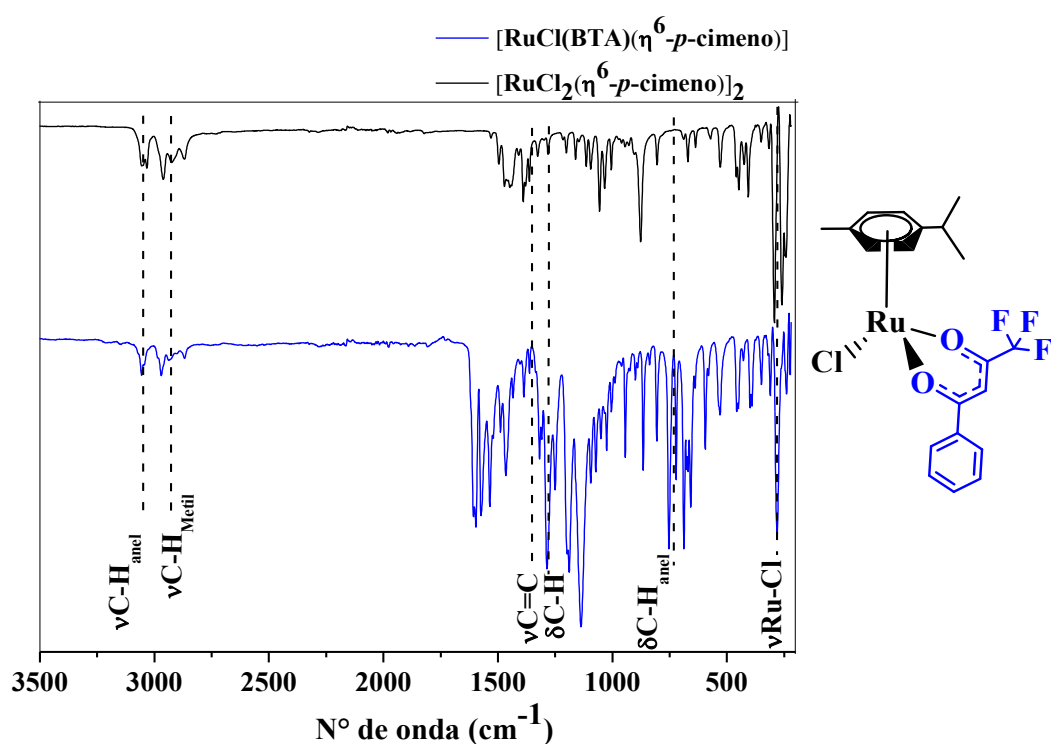
Para os complexos contendo TTA, TFF e TFBr, existem modos vibracionais adicionais. No ligante TTA, há a presença de uma banda na região de aproximadamente  $1060\text{ cm}^{-1}$  atribuída à  $\nu\text{C-S}$  e em aproximadamente  $1408\text{ cm}^{-1}$  atribuída à  $\nu_{\text{a}}\text{C=O} + \nu\text{C-O}$ . Para os outros complexos contendo os halogênios bromo e flúor, existem os modos vibracionais atribuídos à  $\delta\text{C-Br}$  e  $\delta\text{C-F}$  nas frequências  $650$ - $480\text{ cm}^{-1}$  e  $830$ - $520\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente (BARBOSA, 2007).

Diante disso, através dos espectros obtidos, foi possível sugerir a desprotonação do ligante através da ausência da banda referente às vibrações  $\nu\text{O-H}$  em aproximadamente  $2700\text{ cm}^{-1}$  (Figura 21), a presença de bandas características dos ligantes, e principalmente ao evento de deslocamento de bandas das regiões atribuídas à vibração C=C acoplada à C=O. As frequências das vibrações relacionadas aos estiramentos dessas ligações sofrem deslocamentos de  $5$  a  $16\text{ cm}^{-1}$  (WANG *ET AL.*, 2016). O aparecimento de bandas atribuídas à vibração de estiramento  $\text{C=C} + \text{C-CF}_3$  também é verificado. Esse resultado sugere que os ligantes estão coordenados à espécie metálica, sendo também possível observar a frequência que corresponde à ligação M-O em  $520$ - $463\text{ cm}^{-1}$ , envolvida na formação dos complexos. Como o metal empregado é o rutênio, devido à sua densidade, os modos vibracionais esperados para a ligação Ru-O serão encontrados em frequências

um pouco menores que as regiões citadas (DEEPTHI; VENUGOPALAN, 2016; COUTO ALMEIDA *ET AL.*, 2014).

A Figura 22 apresenta o espectro do precursor  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$  e o complexo  $[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ , com o intuito de comparar, avaliando a presença e ausência de bandas específicas e suas respectivas atribuições. Os demais complexos estão exibidos no Apêndice A.

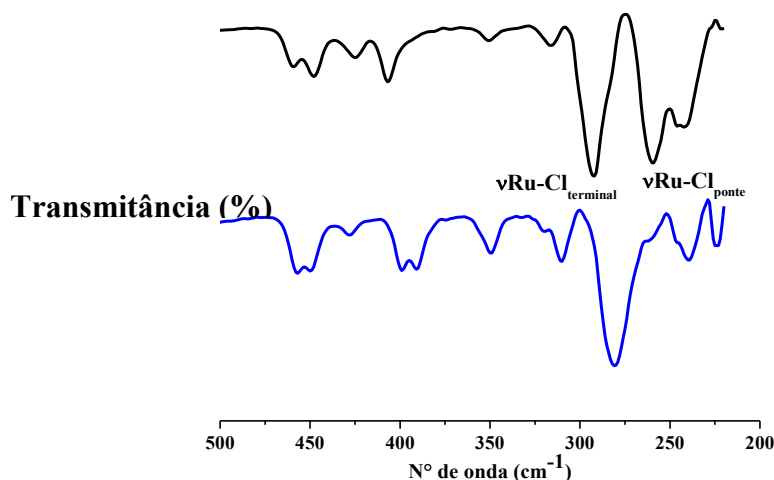
**Figura 22-** Espectros no IV do complexo precursor  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$  (preto) e do complexo  $[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$  (azul).



**Fonte:** Dados de pesquisa.

A Figura 23 mostra a região que caracteriza a quebra do dímero e indícios de coordenação dos ligantes β-dicetonas ao rutênio.

**Figura 23-** Ampliação dos espectros no IV do complexo  $[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  (azul) e complexo precursor  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$  (preto) referente ao estiramento Ru-Cl.



**Fonte:** Dados da pesquisa.

A Tabela 4 mostra as atribuições e respectivas bandas de todos os complexos obtidos após a substituição do clorido pelos ligantes TTA, TFF e TFBr.

**Tabela 4-** Modos vibracionais ( $\text{cm}^{-1}$ ) e atribuições do espectro no IV correspondentes às principais bandas do precursor  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$  e seus derivados utilizando como ligantes as  $\beta$ -dicetonas.

Atribuições* Intensidades#	Precursor ( $\text{cm}^{-1}$ )	Complexos derivados do $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ ( $\text{cm}^{-1}$ )			
	$[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$	$[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$	$[\text{RuCl}(\text{TTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$	$[\text{RuCl}(\text{TFBr})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$	$[\text{RuCl}(\text{TFF})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$
$\nu\text{C-H}_{\text{anel}}(\text{f})(\phi)$	3052	3056	3063	3052	3057
$\nu\text{C-H}_{\text{anel}}(\text{f})(\phi)$	3033	3043	-	-	-
$\nu\text{C-H}_{\text{metil}}(\text{f})$	2962	2970	2966	2966	2968
$\nu\text{C}=\text{C}(\text{f})$	1471	1465	1466	1483	1466
$\delta\text{C-H}(\text{f})(\phi)$	1389	1386	1389	1392	1385
$\delta\text{C-H}(\text{f})(\phi)$	1379	1362	1378	1378	1362
$\delta\text{C-H}_{\text{anel}}(\text{m})$	876	865	878	887	868
$\nu\text{Ru-Cl}_{\text{terminal}}(\text{F})$	292	281	279	283	280
$\nu\text{Ru-Cl}_{\text{ponte}}(\text{F})$	259	-	-	-	-

\* $\nu$  designa vibração de estiramento;  $\delta$  designa vibração de deformação #**F**-forte, **m**-média, **f**-fraca



**Fonte:** Dados da pesquisa.

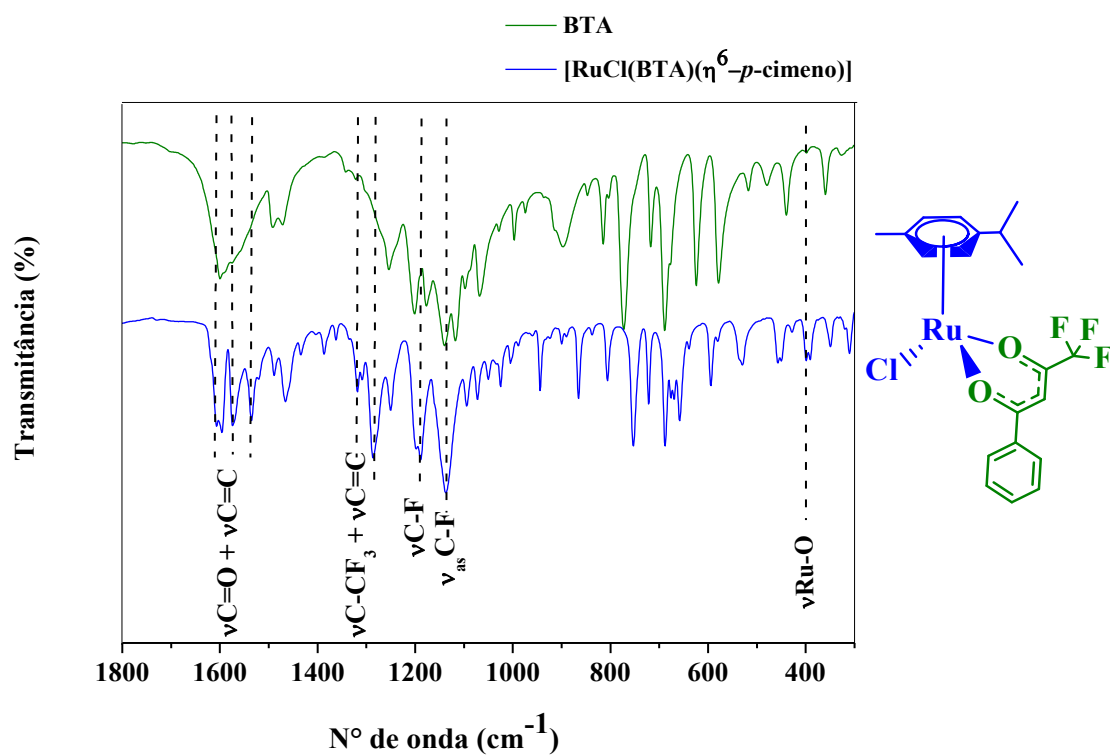
O precursor  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$  apresenta no espectro do infravermelho vibrações de ligações em altas frequências relativas aos grupos aromáticos existentes na sua estrutura, especificamente o *p*-cimeno (Figura 22). Essas bandas estão compreendidas em regiões de 3030 a 3080  $\text{cm}^{-1}$ , sendo, portanto, atribuídas ao estiramento da ligação C-H dos anéis. As bandas nessas regiões podem diminuir, quanto mais substituído for o anel. Ainda assim, outras bandas caracterizam esse precursor, atribuídas ao estiramento das ligações C-H do grupo metil em 2966 a 2975  $\text{cm}^{-1}$ ; vibrações de deformação da ligação C-H do grupo isopropílico em 1367 a 1390  $\text{cm}^{-1}$  que, neste caso, é acoplado ao grupo metil; vibrações de estiramento da ligação C=C dos anéis do dímero em 1384 a 1470  $\text{cm}^{-1}$ ; vibração de deformação da ligação C-H em aproximadamente 870  $\text{cm}^{-1}$ , correspondendo ao benzeno substituído, neste caso, o *p*-cimeno (SILVERSTEIN, 2005; TOCHER *ET AL.*, 1983). Bandas em baixas frequências também são observadas cujas vibrações de estiramentos são atribuídas às ligações Ru-Cl (Figura 23), sendo em aproximadamente 290  $\text{cm}^{-1}$  para  $\nu\text{Ru-Cl}_{\text{terminal}}$  e 260  $\text{cm}^{-1}$  para  $\nu\text{Ru-Cl}_{\text{ponte}}$  (COLINA-VEGAS *ET AL.*, 2015).

Por meio da correlação do espectro do complexo precursor com os espectros dos seus derivados, foi possível sugerir que os modos vibracionais correspondentes ao precursor se mantiveram praticamente inalterados após a coordenação ao metal. Isso foi perceptível devido à presença de bandas características do *p*-cimeno nos espectros referentes aos complexos sintetizados. Além disso, foi observado também a presença de apenas uma banda atribuída à ligação Ru-Cl, o que já era esperado (Figura 23), já que em solução as ligações em ponte são enfraquecidas e, por isso, o dímero se quebra, além do fato de que um ligante clorido é substituído pelas  $\beta$ -dicetonas.

Para o complexo  $[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ , mostrado na Figura 22, as vibrações atribuídas à  $\nu\text{C-H}$  do anel se apresentaram nas regiões 3056 e 3043  $\text{cm}^{-1}$ ; os estiramentos atribuídos à  $\nu\text{C-H}$  do grupo metil existentes no *p*-cimeno foram observadas em 2985 e 2970  $\text{cm}^{-1}$ ; nas regiões compreendidas em 1465  $\text{cm}^{-1}$  as bandas referentes ao estiramento  $\nu\text{C=C}$  do anel aromático; em 1386 e 1362  $\text{cm}^{-1}$  as bandas atribuídas ao estiramento  $\delta\text{C-H}$  do grupo isopropílico acoplado ao grupo metil existente no *p*-cimeno; em 865  $\text{cm}^{-1}$  a deformação da ligação C-H do anel aromático; e por fim em 281  $\text{cm}^{-1}$  o estiramento  $\nu\text{Ru-Cl}$ . Todas as bandas do precursor e dos complexos derivados bem como suas atribuições estão mostradas na Tabela 4.

A Figura 24 apresenta o espectro do ligante BTA em sua forma livre e o complexo  $[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ . Os demais complexos estão exibidos no Apêndice A.

**Figura 24-** Espectro no IV ampliado na região referente às bandas características do ligante BTA em sua forma livre (verde) e presentes no complexo  $[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  (azul) e suas atribuições.



Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela 5-** Modos vibracionais ( $\text{cm}^{-1}$ ) e atribuições do espectro no IV correspondentes às principais bandas dos ligantes  $\beta$ -dicetonas em sua forma livre e quando coordenadas pelo rutênio(II).

Atribuições* Intensidades#	$\beta$ -dicetonas livres ( $\text{cm}^{-1}$ )				Complexos derivados do [RuCl <sub>2</sub> ( $\eta^6$ - <i>p</i> -cimeno)] <sub>2</sub> ( $\text{cm}^{-1}$ )			
	BTA	TTA	TFBr	TFF	[RuCl(BTA)( $\eta^6$ - <i>p</i> -cimeno)]	[RuCl(TTA)( $\eta^6$ - <i>p</i> -cimeno)]	[RuCl(TFBr)( $\eta^6$ - <i>p</i> -cimeno)]	[RuCl(TFF)( $\eta^6$ - <i>p</i> -cimeno)]
$\nu\text{C-H}(\phi)(f)$	3124	3339	3119	3126	-	-	-	-
$\nu\text{C-H}(\phi)(f)$	3070	3115	3093	3082	-	-	-	-
$\nu\text{O-H}(\phi)(sh)$	2729	2972	-	-	-	-	-	-
$\nu\text{O-H}(\phi)(sh)$	2649	2941	2564	2601	-	-	-	-
$\nu\text{C=O} + \nu\text{C=C}(\phi)(F)$	1600	1658	1607	1597	1607	1595	1600	1609
$\nu\text{C=O} + \nu\text{C=C}(\phi)(F)$	1590	1644	1586	1510	1595	1575	1584	1599
$\nu\text{C=O} + \nu\text{C=C}(\phi)(F)$	1574	1576	-	-	1574	1537	1561	1562
$\nu\text{C=O} + \nu\text{C=C}(\phi)(F)$	-	-	-	-	1534	-	1532	1538
$\nu\text{C-F}(\phi)(F)$	1140	1170	1198	1180	1138	1135	1140	1144
$\delta\text{C-F}(F)$	-	-	-	795	-	-	-	806
$\delta\text{C-Br}(F)$	-	-	470	-	-	-	480	-
$\nu\text{C-S}(f)$	-	1065	-	-	-	1070	-	-
$\nu\text{C=O} + \nu\text{C-O}(m)$	-	-	-	-	-	1407	-	-
$\nu_{as}\text{C-F}(\phi)(F)$	1200	-	1198	-	1201	1189	1196	1200
$\nu\text{C-CF}_3 + \nu\text{C=C}(\phi)(F)$	-	-	-	-	1319	-	-	-
$\nu\text{C-CF}_3 + \nu\text{C=C}(\phi)(F)$	-	-	-	-	1308	1306	1309	1303
$\nu\text{C-CF}_3 + \nu\text{C=C}(\phi)(F)$	-	-	-	-	1286	1281	1296	1286
$\nu\text{Ru-O}(f)$	-	-	-	-	394	340	355	350

\* $\nu$  designa vibração de estiramento ( $\nu_a$ = assimétrico);  $\delta$  designa vibração de deformação

#F-forte, m-média, f-fraca, sh-ombro

**Fonte:** Dados da pesquisa.

De acordo com os resultados obtidos pela análise de espectroscopia na região do infravermelho, foi possível sugerir também acerca da substituição do ligante clorido pelas  $\beta$ -dicetonas em se tratando do precursor [RuCl<sub>2</sub>( $\eta^6$ -*p*-cimeno)]<sub>2</sub>. O aparecimento de bandas características das  $\beta$ -dicetonas foi verificado, tendo em vista a comparação dos espectros dos ligantes livres e seus respectivos derivados. Como já mencionado, observou-se vibrações em regiões com bandas que podem ser atribuídas à carbonila acoplada à ligação C=C, as vibrações de estiramento das ligações C-F e aparecimento de bandas referentes ao acoplamento da ligação C=C com a ligação C-CF<sub>3</sub>. As regiões desses

três modos vibracionais citados são indícios de que a complexação dos ligantes empregados ao metal rutênio(II) ocorreu. Em se tratando das regiões atribuídas ao acoplamento das carbonila com C=C, por meio da correlação com os espectros dos ligantes, observou-se um deslocamento entre 4-18  $\text{cm}^{-1}$ , como relatado na literatura.

Vale ressaltar ainda que não foi verificada a presença de bandas que correspondem à ligação C-H do ligante  $\beta$ -dicetona, o que corrobora para o entendimento de que houve desprotonação, sendo mais um indicio de que o metal foi complexado. Para os complexos utilizando o ligante TTA, foram verificadas bandas atribuídas aos estiramentos da ligação C-S e vibrações de estiramentos assimétrico atribuídas à carbonila acoplada à C-O. Em se tratando do complexo contendo na sua esfera o TFB<sub>3</sub>, verificou-se frequências específicas de deformação da ligação C-Br, além das citadas anteriormente. Ainda assim, os complexos obtidos através da inserção de TFF, apresentaram modos vibracionais correspondentes às energias de deformação da ligação C-F. Por fim, todos os complexos sintetizados apresentaram também vibrações em regiões específicas de ligação M-O, uma vez que o átomo doador das  $\beta$ -dicetonas, é o oxigênio.

Por sua vez, para o complexo  $[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ , mostrado na Figura 24, a ausência de bandas nas regiões entre 3124 e 3073  $\text{cm}^{-1}$  correspondentes à vibração de estiramento da ligação C-H entre as carbonilas e a banda correspondente à hidroxila, quando o ligante se encontra na sua forma enólica, foi observada. As bandas correspondentes à carbonila acopladas à ligação C=C em frequências compreendidas 1607, 1595, 1574, 1534  $\text{cm}^{-1}$ , bem como os modos vibracionais de estiramentos simétricos e assimétricos referentes à  $\nu\text{C-F}$  em regiões compreendidas em 1137 e 1201  $\text{cm}^{-1}$  também foram observadas. Ainda assim, houve o aparecimento de bandas referentes aos modos vibracionais das ligações  $\nu\text{C-CF}_3$  em 1319, 1286 e 1308  $\text{cm}^{-1}$ . Por fim, foi verificado também modos vibracionais resultantes do estiramento de ligações  $\nu\text{Ru-O}$ , em regiões compreendidas em 400-340  $\text{cm}^{-1}$  (NEGRÓN, 2005).

Para  $[\text{RuCl}(\text{TTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  verificou-se modos vibracionais específicos atribuídos às ligações  $\nu\text{C-S}$  e  $\nu\text{C-O} + \text{C=O}$  em regiões de 1070 e 1407  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Para o complexo  $[\text{RuCl}(\text{TFB}_3)(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ , o modo vibracional específico à  $\delta\text{C-Br}$  foi atribuída à região em 480  $\text{cm}^{-1}$ . Em se tratando do complexo  $[\text{RuCl}(\text{TFF})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  o modo vibracional atribuído à  $\delta\text{C-F}$  foi observada na região de 806  $\text{cm}^{-1}$ . Os espectros referentes a esses complexos estão exibidos no Apêndice A. Para melhor entendimento, todos os modos vibracionais existentes nos ligantes livres e nos complexos derivados do  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$  estão expressos na Tabela 5.

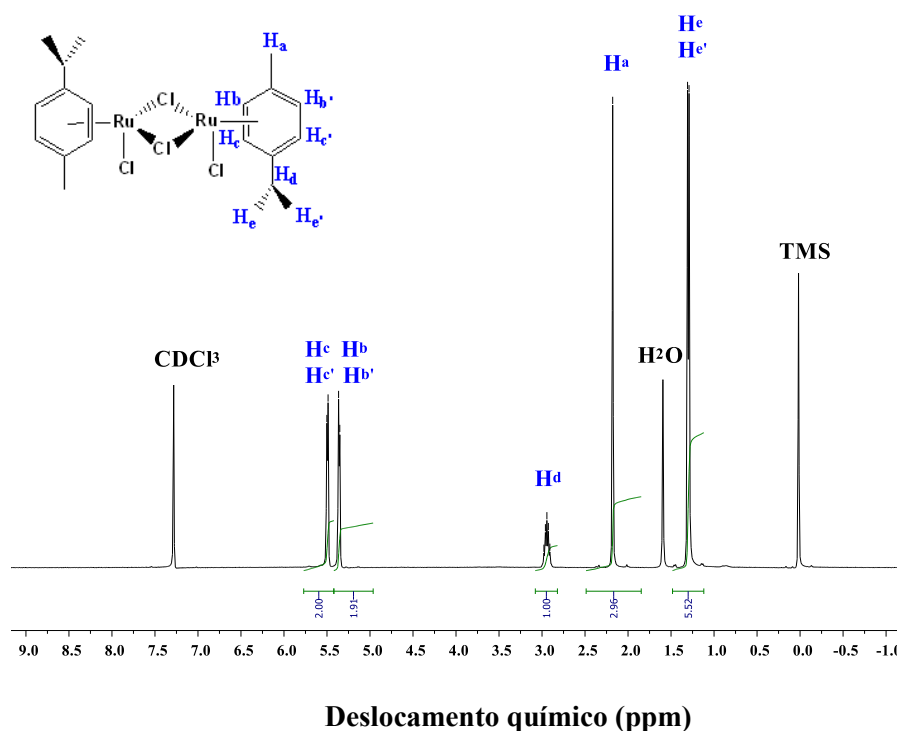
### 4.2.3- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

A espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear é uma técnica bastante empregada para a compreensão e caracterização de complexos que apresentam em sua estrutura espécies com núcleos ativos. Tendo em vista que os complexos sintetizados possuem esses núcleos ativos em suas estruturas tais como  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$  e  $^{19}\text{F}$ , foi possível realizar a elucidação estrutural desses compostos, além de verificar a existência dos ligantes  $\beta$ -dicetonas, evidenciando a eficiência da síntese para posterior aplicação biológica.

#### 4.2.3.1- Ressonância Magnética Nuclear de $^1\text{H}$

A Figura 25 mostra o espectro obtido a partir da análise do complexo precursor  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ , em que são observados os sinais referentes aos prótons do grupo  $p$ -cimeno bem como suas atribuições e integrais.

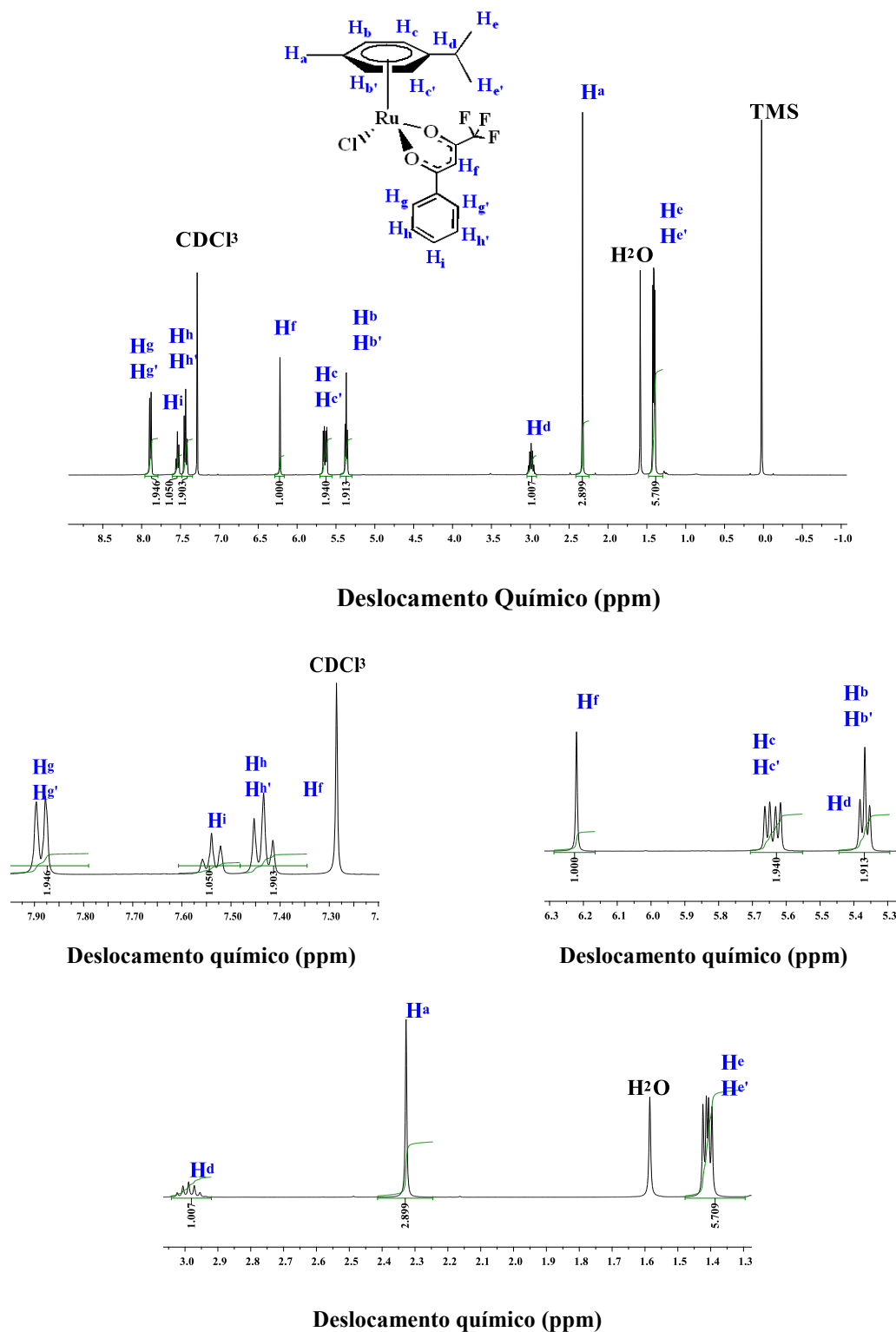
**Figura 25-** Espectro de RMN –  $^1\text{H}$ , obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo precursor  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$  com os hidrogênios identificados.



**Fonte:** Dados da pesquisa.

A Figura 26 mostra o espectro obtido a partir da análise do complexo após a inserção do ligante BTA, em que são observados os sinais referentes aos prótons deste ligante e do grupo  $p$ -cimeno, bem como suas atribuições e integrais. Algumas regiões foram ampliadas para melhor visualização das multiplicações obtidas.

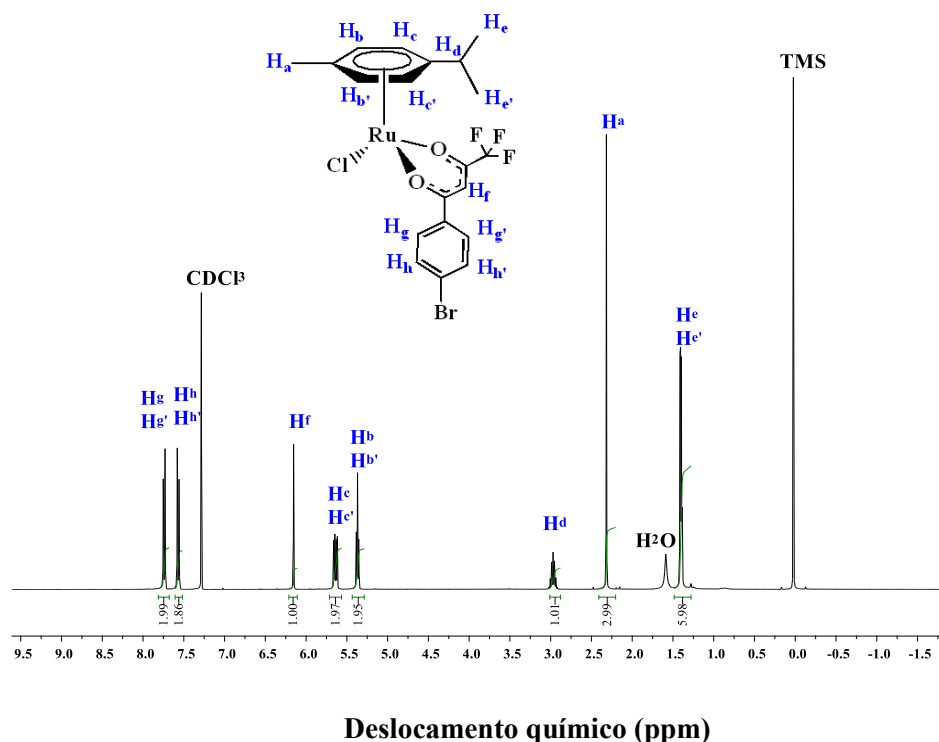
**Figura 26-** Espectro de RMN –  $^1\text{H}$ , obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo  $[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  com os hidrogênios identificados.



Fonte: Dados da pesquisa.

A Figura 27 mostra o espectro obtido a partir da análise do complexo após a inserção do ligante TFBr, em que são observados os sinais referentes aos prótons deste ligante e do grupo *p*-cimeno, bem como suas atribuições e integrais. Os demais espectros estão exibidos no Apêndice B.

**Figura 27-** Espectro de RMN –  $^1\text{H}$ , obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo  $[\text{RuCl}(\text{TFBr})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  com os hidrogênios identificados.



**Fonte:** Dados da pesquisa.

Os deslocamentos químicos, atribuições e constante de acoplamento de todos complexos sintetizados estão expressos na Tabela 6.

**Tabela 6-** Deslocamentos químicos (ppm), atribuições de sinais, valores das integrais e constantes de acoplamento (Hz) dos prótons existentes no complexo precursor  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$  e em seus derivados  $[\text{RuCl}(\text{O-O})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ .

$\delta$ (ppm) / (Integrais e Atribuições) / Constantes de acoplamento (Hz)									
$[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$	Precursor					Ligantes			
	$\text{H}_a$	$\text{H}_b/\text{H}_{b'}$	$\text{H}_c/\text{H}_{c'}$	$\text{H}_d$	$\text{H}_e/\text{H}_{e'}$	$\text{H}_f$	$\text{H}_g/\text{H}_{g'}$	$\text{H}_h/\text{H}_{h'}$	$\text{H}_i$
	2,18 (3H,s)	5,36 (2H,d)	5,49 (2H,d)	2,94 (1H,h)	1,30 (6H,d)	-	-	-	-
		$^3J_{\text{H-H}}$ 5,6	$^3J_{\text{H-H}}$ 5,8	$^3J_{\text{H-H}}$ 6,9	$^3J_{\text{H-H}}$ 6,9				

[RuCl(BTA)( $\eta^6$ - <i>p</i> -cimeno)]	<b>H<sub>a</sub></b>	<b>H<sub>b</sub>/H<sub>b'</sub></b>	<b>H<sub>c</sub>/H<sub>c'</sub></b>	<b>H<sub>d</sub></b>	<b>H<sub>e</sub>/H<sub>e'</sub></b>	<b>H<sub>f</sub></b>	<b>H<sub>g</sub>/H<sub>g'</sub></b>	<b>H<sub>h</sub>/H<sub>h'</sub></b>	<b>H<sub>i</sub></b>
	2,90 (3H,s)	5,37 (2H,t)	5,64 (2H,2d)	3,00 (1H,h)	1,41 (6H,2d)	6,22 (1H,s)	7,89 (2H,d)	7,43 (2H,t)	7,54 (1H,t)
		<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 6,0	<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 12,8	<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 7,0	<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 6,9		<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 7,2	<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 7,6	<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 7,2
[RuCl(TTA)( $\eta^6$ - <i>p</i> -cimeno)]	<b>H<sub>a</sub></b>	<b>H<sub>b</sub>/H<sub>b'</sub></b>	<b>H<sub>c</sub>/H<sub>c'</sub></b>	<b>H<sub>d</sub></b>	<b>H<sub>e</sub>/H<sub>e'</sub></b>	<b>H<sub>f</sub></b>	<b>H<sub>g</sub></b>	<b>H<sub>h</sub></b>	<b>H<sub>i</sub></b>
	2,31 (3H,s)	5,35 (2H,d)	5,64 (2H,2d)	3,00 (1H,h)	1,42 (6H,2d)	6,11 (1H,s)	7,61 (1H,d)	7,01 (1H,t)	7,65 (1H, d)
		<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 6,0	<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 8,0	<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 6,8	<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 4,0		<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 4,8	<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 4,8	<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 3,6
[RuCl(TFBr)( $\eta^6$ - <i>p</i> -cimeno)]	<b>H<sub>a</sub></b>	<b>H<sub>b</sub>/H<sub>b'</sub></b>	<b>H<sub>c</sub>/H<sub>c'</sub></b>	<b>H<sub>d</sub></b>	<b>H<sub>e</sub>/H<sub>e'</sub></b>	<b>H<sub>f</sub></b>	<b>H<sub>g</sub>/H<sub>g'</sub></b>	<b>H<sub>h</sub>/H<sub>h'</sub></b>	<b>H<sub>i</sub></b>
	2,32 (3H,s)	5,37 (2H,t)	5,64 (2H,dd)	2,97 (1H,h)	1,40 (6H,dd)	6,15 (1H,s)	7,74 (2H,d)	7,57 (2H,d)	-
		<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 6,0	<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 17,6 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 5,6	<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 6,8	<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 10,0 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 3,6		<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 8,8	<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 8,4	
[RuCl(TFF)( $\eta^6$ - <i>p</i> -cimeno)]	<b>H<sub>a</sub></b>	<b>H<sub>b</sub>/H<sub>b'</sub></b>	<b>H<sub>c</sub>/H<sub>c'</sub></b>	<b>H<sub>d</sub></b>	<b>H<sub>e</sub>/H<sub>e'</sub></b>	<b>H<sub>f</sub></b>	<b>H<sub>g</sub>/H<sub>g'</sub></b>	<b>H<sub>h</sub>/H<sub>h'</sub></b>	<b>H<sub>i</sub></b>
	2,32 (3H,s)	5,37 (1H,t)	5,64 (2H,dd)	2,98 (1H,h)	1,41 (6H,dd)	6,16 (1H,s)	7,90 (2H,dd)	7,08 (2H,t)	-
		<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 6,0	<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 17,6 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 5,6	<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 6,8	<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 10,0 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 3,6		<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 13,6 <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 5,6	<sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> 8,4	

s = singleto, d = dubleto, t = triplete, h = hepteto, m = multipeto, dd = duplo dupleto

Fonte: Dados da pesquisa.

A partir da análise dos espectros de RMN <sup>1</sup>H foi possível observar sinais característicos dos precursores, além dos deslocamentos químicos que confirmam a presença dos ligantes. De acordo com a Figura 25, para o precursor [RuCl<sub>2</sub>( $\eta^6$ -*p*-cimeno)]<sub>2</sub>, são observados sinais referentes aos prótons existentes no anel aromático do grupo *p*-cimeno. As atribuições desses prótons bem como os deslocamentos químicos observados estão em concordância com a literatura (SERŠEN *ET AL.*, 2013). Geralmente, os prótons que constituem o anel apresentam anisotropia diamagnética, o que resulta em menor blindagem, gerando sinais entre 6,5 e 8,5 ppm. Ou seja, com a aplicação do campo magnético induzido (B<sub>0</sub>), os elétrons de caráter  $\pi$  ao redor do anel irão gerar um campo



magnético adicional. Esse feito denominado “corrente de anel” corrobora para a desblindagem dos hidrogênios existentes na parte externa da estrutura, já que nessa região o campo magnético gerado se alinhará ao campo magnético aplicado, o que não ocorre no interior das duplas ligações, sendo o campo gerado oposto ao aplicado (SILVERSTEIN, 2005). Ainda em relação ao *p*-cimeno, os deslocamentos químicos atribuídos aos hidrogênios constituintes do anel são observados em regiões de frequências mais baixas do que o esperado. Esse fato incomum é decorrente da utilização dos elétrons  $\pi$  na coordenação ao metal rutênio(II), o que resulta na redução do efeito de corrente do anel, prejudicando também a ressonância (BROWN *ET AL.*, 2010).

Sendo assim, os deslocamentos químicos estão compreendidos em 5,36 ppm para  $H_b/H_{b'}$  e 5,50 ppm para  $H_c/H_{c'}$ . Os sinais atribuídos a esses prótons apresentam multiplicidade duplete, sendo essa gerada através do acoplamento vicinal dos hidrogênios. Além disso, a pequena diferença de deslocamento químico entre  $H_b/H_{b'}$  e  $H_c/H_{c'}$ , é ocasionada pelos diferentes ambientes químicos que grupos substituintes apresentam. Diante do fato de que o grupo metil apresenta um efeito eletrônico menos pronunciado que o grupo isopropil, os hidrogênios  $H_b/H_{b'}$  estão mais blindados que os  $H_c/H_{c'}$  (próximos ao grupo isopropil). Por isso, seu deslocamento químico ocorrerá em menores frequências que o grupo isopropil, como observado. Outros sinais referentes aos prótons do precursor também são observados: o simpleto em 2,18 ppm é atribuído aos hidrogênios equivalentes do grupo metil ( $H_a$ ); o grupo isopropil apresentou dois sinais distintos, sendo um hepteto correspondente ao hidrogênio  $H_d$  em 2,94 ppm e um duplete atribuído aos 6 hidrogênios equivalentes ( $H_e/H_{e'}$ ) em 1,30 ppm (FONSECA, 2011; SERŠEN *ET AL.*, 2013).

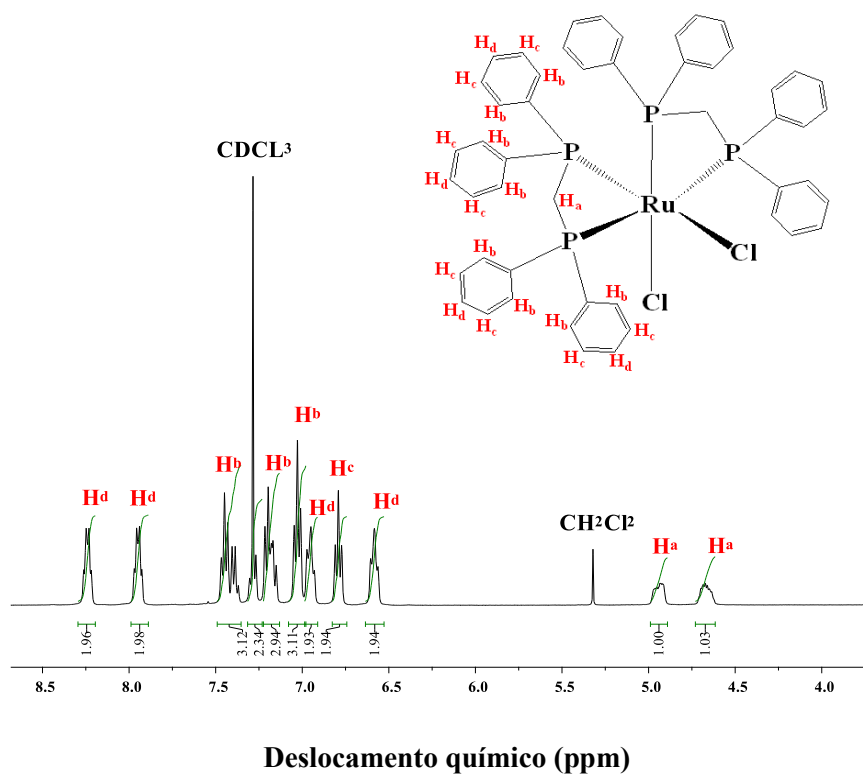
Por meio do conhecimento e interpretação dos sinais típicos do precursor, e posterior comparação com os espectros dos complexos derivados do  $[RuCl_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ , foi possível confirmar a inserção dos ligantes empregados à esfera de coordenação do metal rutênio(II). Em todos os espectros observou-se sinais referentes ao *p*-cimeno, alguns com um pequeno deslocamento para as regiões de frequências mais altas quando comparados aos espectros do precursor. Esse efeito pode ser gerado a partir da inserção do ligantes, que promovem competição por elétrons com o grupo *p*-cimeno, o que torna os prótons deste grupo mais sensíveis ao campo magnético. Além, disso, foram observados sinais com deslocamentos químicos referentes aos hidrogênios provenientes dos ligantes  $\beta$ -dicetonas denominados  $H_f$ ,  $H_g/H_{g'}$ ,  $H_h/H_{h'}$  e  $H_i$ . O próton  $H_f$ , corresponde ao hidrogênio do metileno presente entre as carbonilas. Já  $H_g/H_{g'}$ ,  $H_h/H_{h'}$  e  $H_i$

correspondem aos prótons existentes no anel aromático das  $\beta$ -dicetonas. O sinal referente a  $H_f$  é crucial para a confirmação da desprotonação do ligante, tendo em vista que, em se tratando dos ligantes em sua forma livre, a integral corresponderia a dois hidrogênios, e quando complexados, sua integral corresponde a apenas a um hidrogênio, como foi observado (SERŠEN *ET AL.*, 2013; URŠIC *ET AL.*, 2017)

De acordo com a Figura 26, para o complexo  $[RuCl(BTA)(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  foram observados sinais dos prótons similares ao complexo precursor:  $H_a$  em 2,90 ppm;  $H_b/H_{b'}$  em 5,37 ppm;  $H_c/H_{c'}$  em 5,64 ppm;  $H_d$  em 3,00 ppm;  $H_e/H_{e'}$  em 1,41 ppm. Além disso, foram verificados também sinais dos prótons referentes ao ligantes com os seguintes deslocamentos químicos:  $H_f$  em 6,22 ppm;  $H_g/H_{g'}$  em 7,89 ppm;  $H_h/H_{h'}$  em 7,43 ppm; e  $H_i$  em 7,54 ppm. Para os complexos contendo TFBBr (Figura 27) e TFF, alguns sinais referentes aos ligantes apresentaram deslocamentos químicos em regiões de maior frequência quando comparados ao precursor, sendo os prótons  $H_g/H_{g'}$  e  $H_h/H_{h'}$  com deslocamentos maiores. Apesar do  $H_h/H_{h'}$  estar na posição orto aos heteroátomos brometo e fluoreto, este apresenta sinais em regiões de campo mais alto que o  $H_g/H_{g'}$ , que está na posição meta. Isso é proveniente do ambiente químico gerado pela outra parte da molécula, tendo efeito indutivo mais pronunciado, o que desblinda de forma mais eficiente esses prótons ( $H_g/H_{g'}$ ). Em se tratando do  $H_f$ , diante da posição ocupada, este próton se encontra mais blindado, devido à nuvem eletrônica gerada pelas carbonilas.

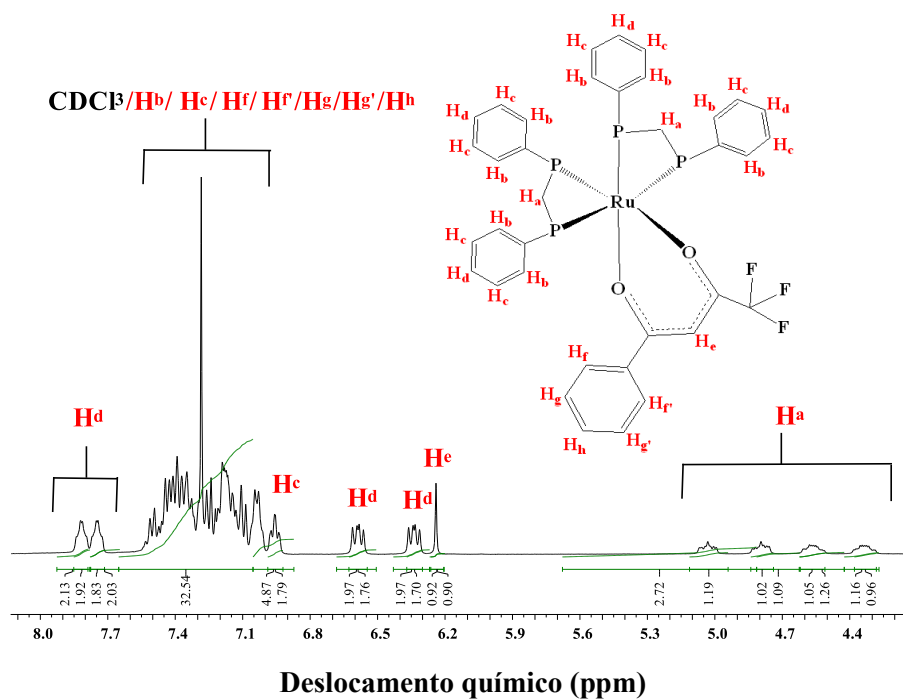
A Figura 28 mostra o espectro obtido através da análise do complexo precursor *cis*- $[RuCl_2(dppm)_2]$ , ao passo que, a Figura 29 mostra o espectro do complexo derivado através da adição do ligante BTA, o composto *cis*- $[Ru(BTA)(dppm)_2]PF_6$  com a ampliação de regiões de interesse do espectro.

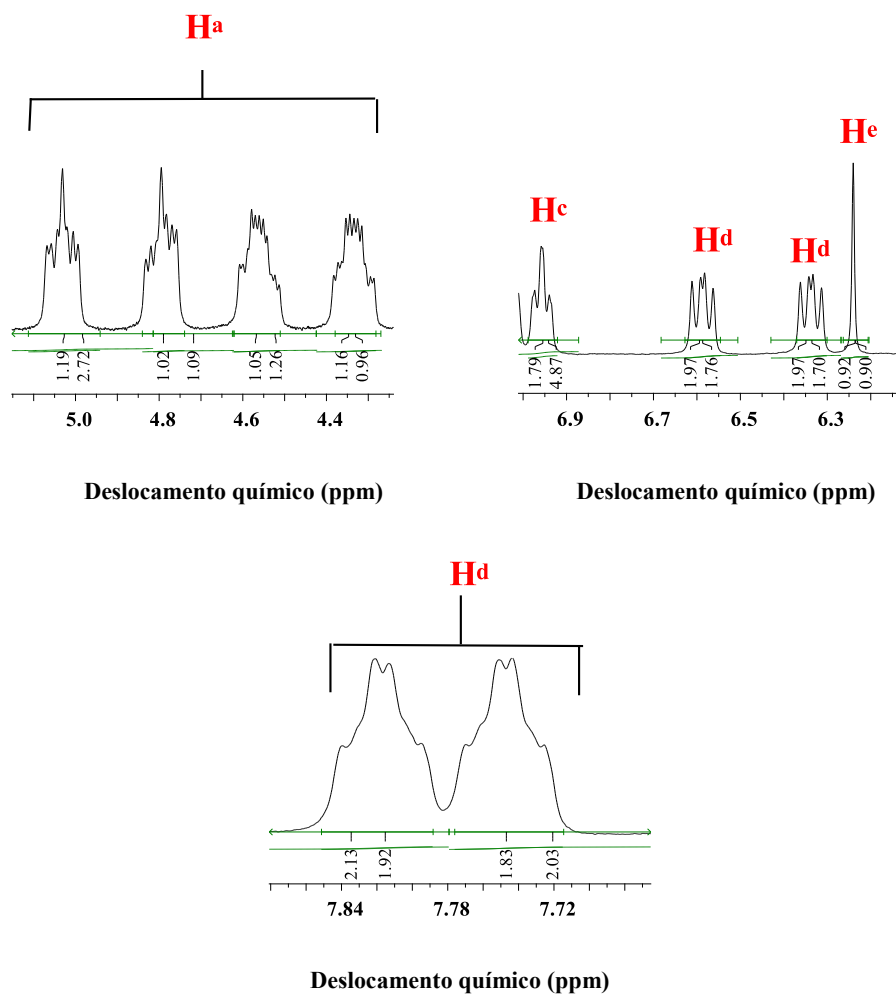
**Figura 28-** Espectro de RMN –  $^1\text{H}$ , obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo precursor  $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$  e os com os hidrogênios identificados..



Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura 29-** Espectro de RMN –  $^1\text{H}$ , obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo  $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{BTA})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$  com os hidrogênios identificados.





**Fonte:** Dados da pesquisa.

Considerando a similaridade entre os compostos e, conseqüentemente, de sinais observados, os espectros dos complexos *cis*-[Ru(TTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>, *cis*-[Ru(TFBr)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> e *cis*-[Ru(TFF)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> estão exibidos no Apêndice B. Os deslocamentos químicos e atribuições de todos os compostos sintetizados estão resumidos na Tabela 7.

**Tabela 7-** Deslocamentos químicos (ppm), atribuições e valores das integrais dos prótons existentes no complexo precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] e em seus derivados *cis*-[Ru(O- O)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>.

<b>δ (ppm) / (Integrais e Atribuições) / Constantes de acoplamento (Hz)</b>								
<b>Precursor</b>				<b>Ligantes</b>				
	<b>H<sub>a</sub></b>	<b>H<sub>b</sub></b>	<b>H<sub>c</sub></b>	<b>H<sub>d</sub></b>	<b>H<sub>e</sub></b>	<b>H<sub>f</sub>/H<sub>f</sub></b>	<b>H<sub>g</sub>/H<sub>g</sub>'</b>	<b>H<sub>h</sub></b>
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppm) <sub>2</sub> ]	4,67	7,03	6,79	6,59	-	-	-	-
	(1H,m)	(3H,m)	(2H,t)	(2H,dd)				
	4,95	7,19	7,28	7,00				
	(1H,m)	(3H,m)	(2H,m)	(2H,dd)				
		7,45		7,95				
		(3H,m)		(2H,dd)				
				8,24				
				(2H,dd)				
<i>cis</i> -[Ru(BTA)(dppm) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>	<b>H<sub>a</sub></b>	<b>H<sub>b</sub></b>	<b>H<sub>c</sub></b>	<b>H<sub>d</sub></b>	<b>H<sub>e</sub></b>	<b>H<sub>f</sub>/H<sub>f</sub></b>	<b>H<sub>g</sub>/H<sub>g</sub>'</b>	<b>H<sub>h</sub></b>
	4,34	-	7,00	6,34	6,24	-	-	-
	(1H,m)		(2H,t)	(2H,dd)	(1H,s)			
	4,60			6,60				
	(1H,m)			(2H,dd)				
	4,78			7,75				
	(1H,m)			(2H,dd)				
<i>cis</i> -[Ru(TTA)(dppm) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>	<b>H<sub>a</sub></b>	<b>H<sub>b</sub></b>	<b>H<sub>c</sub></b>	<b>H<sub>d</sub></b>	<b>H<sub>e</sub></b>	<b>H<sub>f</sub></b>	<b>H<sub>g</sub></b>	<b>H<sub>h</sub></b>
	4,48	-	-	6,40	6,09	-	-	-
	(2H,m)			(2H,m)	(1H,s)			
	4,86			6,61				
	(2H,m)			(2H,m)				
				7,78				
				(2H,m)				
<i>cis</i> -[Ru(TFBr)(dppm) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>	<b>H<sub>a</sub></b>	<b>H<sub>b</sub></b>	<b>H<sub>c</sub></b>	<b>H<sub>d</sub></b>	<b>H<sub>e</sub></b>	<b>H<sub>f</sub>/H<sub>f</sub></b>	<b>H<sub>g</sub>/H<sub>g</sub>'</b>	
	4,33	-	-	6,34	6,18	-	-	
	(1H,m)			(2H,dd)	(1H,s)			
	4,58			6,60				
	(1H,m)			(2H,dd)				
	4,80			7,72				
	(1H,m)			(2H,dd)				
<i>cis</i> -[Ru(TFBr)(dppm) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>	5,08			7,82				
	(1H,m)			(2H,dd)				

$cis-[Ru(TFF)(dppm)_2]PF_6$	$H_a$	$H_b$	$H_c$	$H_d$	$H_e$	$H_f/H_f'$	$H_g/H_g'$
	4,33 (1H,m)	-	-	6,33 (2H,dd)	6,18 (1H,s)	-	-
	4,59 (1H,m)			6,61 (2H,dd)			
	4,79 (1H,m)			7,72 (2H,dd)			
	5,08 (1H,m)			7,81 (2H,dd)			

s = singlete, d = dublete, t = tripleto, m = multipeto, dd = duplo duplete.

**Fonte:** Dados da pesquisa.

Por meio da análise realizada dos derivados do complexo precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>], os espectros obtidos apresentaram algumas características que impossibilitaram a atribuição e multiplicidade de alguns sinais dos prótons existentes. Esse fator está intimamente relacionado à presença dos ligantes bifosfinicos, uma vez que, o acoplamento dos átomos de fósforo ocorre com os prótons da estrutura (SOBRINHO, 2015). Além disso, alguns sinais respectivos aos ligantes β-dicetonas apresentam deslocamentos químicos em regiões semelhantes às bifosfinas, gerando sobreposição, e impedindo a análise completa dos espectros. Diante disso, não houve necessidade em atribuir todas as constantes de acoplamento provenientes dos derivados do complexo precursor.

Apesar disso, alguns sinais que são cruciais para a confirmação da desprotonação e coordenação dos ligantes β-dicetonas, além de alguns sinais do complexo precursor puderam ser observados. Para o precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>], foram observados sinais em regiões atribuídas aos hidrogênios das bifosfinas, tanto os prótons aromáticos quanto os alifáticos. São verificados dois multipletos entre 4,60 e 5,0 ppm referentes aos prótons alifáticos H<sub>a</sub>; os prótons aromáticos ocupando as posições *orto*, *meta* e *para* ao átomo de fósforo foram denominados H<sub>b</sub>, H<sub>c</sub> e H<sub>d</sub>, respectivamente. Em se tratando dos prótons que ocupam a posição *orto* ao fósforo, estes sofrem acoplamento mais pronunciado, o que corrobora para sua multiplicidade pouco definida. Haja vista, os sinais atribuídos aos hidrogênios aromáticos apresentam deslocamentos químicos em regiões compreendidas entre 6,60 e 8,50 ppm, como demonstrado na Figura 28.

Ainda assim, a partir da comparação do espectro do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] e os seus derivados pôde-se observar a presença de sinais que evidenciam a presença dos ligantes β-dicetonas desprotonados. Como já mencionado anteriormente, a presença do

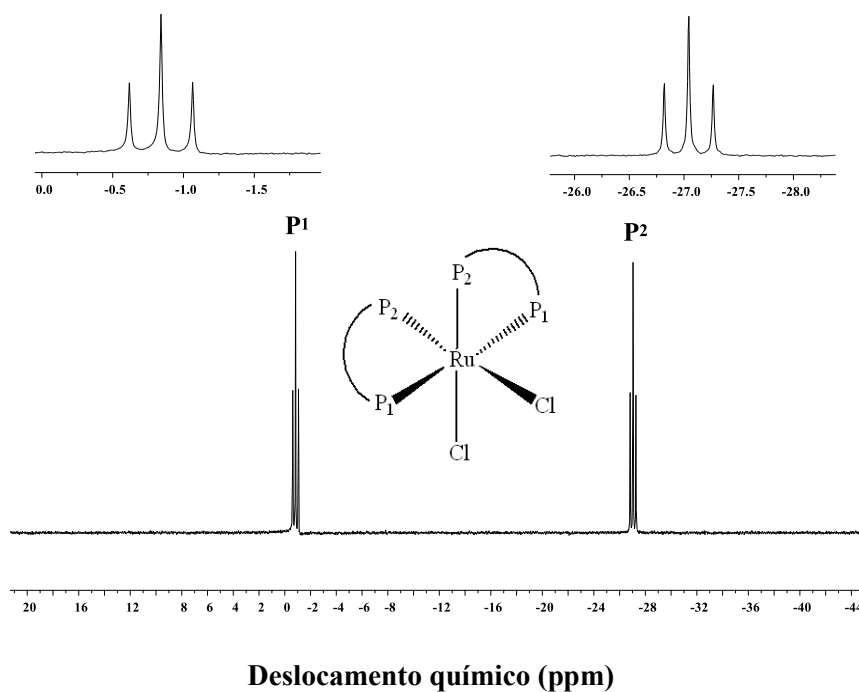
simpleto em aproximadamente 6,20 ppm, além de alguns sinais existentes nos ligantes, permitem a confirmação da complexação ao metal. Vale ressaltar que alguns sinais dos ligantes  $\beta$ -dicetonas sobrepuseram aos sinais referentes aos prótons aromáticos das bifosfinas. No entanto, foi possível atribuir alguns sinais do precursor que se encontram em regiões em que os deslocamentos químicos não coincidem com o dos ligantes  $\beta$ -dicetonas.

Também observou-se um deslocamento de alguns sinais para regiões de alto campo, o que já era esperado, tendo em vista que, com a inserção dessas espécies, os prótons do complexo precursor ficaram mais desblindados. Além disso, a influência dos átomos de fósforo sobre os prótons das bifosfinas já não é mais tão proeminente. Para o complexo *cis*-[Ru(BTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> foram observados multipletos em regiões compreendidas entre 4,30 - 5,04 ppm atribuídos aos prótons alifáticos dos ligantes fosfínicos (H<sub>a</sub>); um simpleto em 6,24 ppm correspondente ao próton entre as carbonilas no ligante BTA (H<sub>e</sub>), sendo esse o indício de que o ligante sofreu desprotonação; em regiões compreendidas entre 6,34 - 7,90 ppm sinais correspondentes aos prótons das bifosfinas: um atribuído à H<sub>c</sub>, e dois multipletos atribuídos à H<sub>d</sub>. Nas regiões entre 7,54 e 6,99 ppm foram verificados sinais sobrepostos referentes ao BTA e às bifosfinas. Esses sinais foram atribuídos aos hidrogênios: H<sub>b</sub>, H<sub>f</sub>/H<sub>f'</sub>; H<sub>g</sub>/H<sub>g'</sub> e H<sub>h</sub>, como mostrado na Figura 29. A Tabela 7 exibe todos os sinais, deslocamentos químicos e atribuições tanto do complexo precursor quanto dos seus derivados.

#### 4.2.3.2- Ressonância Magnética Nuclear de <sup>31</sup>P{H}

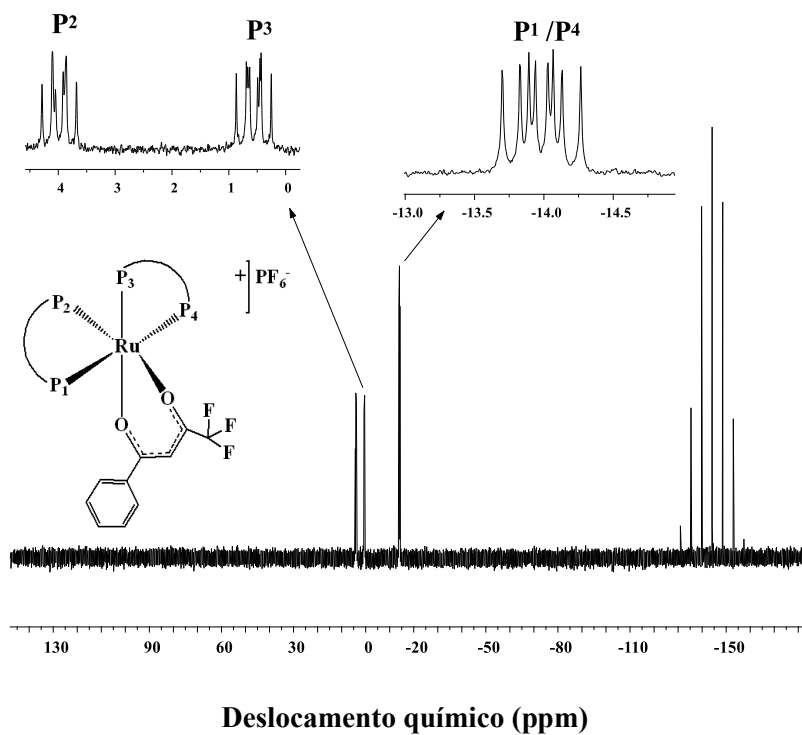
Foi realizada a análise dos núcleos ativos dos átomos de fósforo a partir de RMN <sup>31</sup>P{H} tanto para o complexo precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] quanto para os compostos derivados a partir da inserção dos ligantes  $\beta$ -dicetonas. Os espectros obtidos do complexo precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] bem como os derivados *cis*-[Ru(TTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> e *cis*-[Ru(TTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> estão exibidos abaixo. Vale ressaltar que os espectros com deslocamentos e atribuições dos outros complexos estão expostos no Apêndice C.

**Figura 30**-Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  do complexo precursor  $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz.



**Fonte:** Dados da pesquisa.

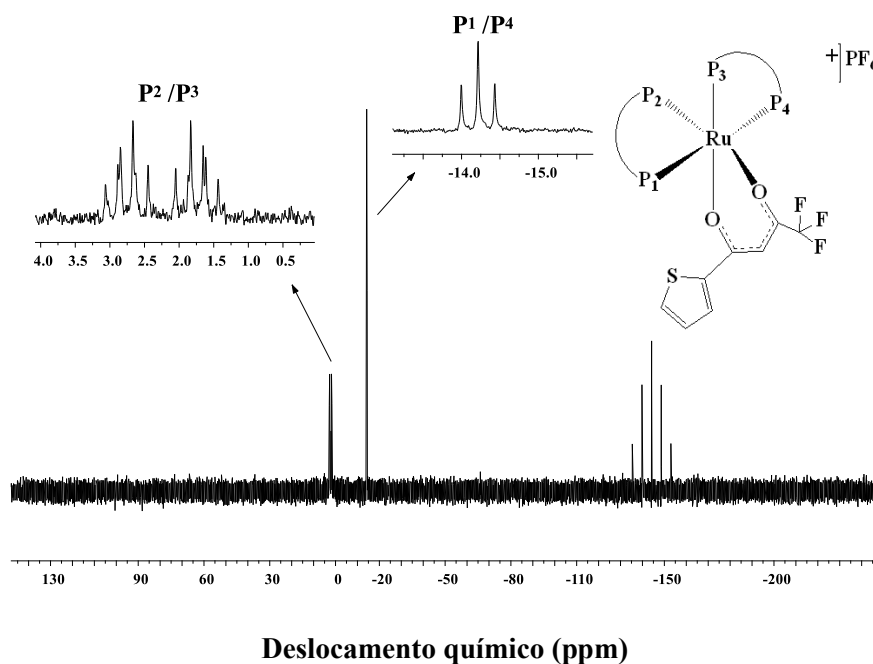
**Figura 31**- Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ , obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo  $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{BTA})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ .



**Fonte:** Dados da pesquisa.



**Figura 32-** Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ , obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo precursor  $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{TTA})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ .



**Fonte:** Dados da pesquisa.

Os deslocamentos químicos, atribuição de sinais e multiplicidade para todos os complexos, inclusive o complexo precursor, estão expressos na Tabela 8.

**Tabela 8-** Deslocamentos químicos (ppm) e atribuições de sinais e integrais existentes no  $^{31}\text{P}$  RMN $\{\text{H}\}$  do complexo precursor  $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$  e em seus derivados de fórmula  $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{O}-\text{O})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ .

Complexos	$\delta/\text{ppm} - (\text{integral})$			
	$\text{P}_2$	$\text{P}_3$	$\text{P}_1$	$\text{P}_4$
$\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$	-27,04 (2P,t)	-	-0,84 (2P,t)	-
$\text{cis-}[\text{Ru}(\text{BTA})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$	3,99 (1P, ddd)	0,45 (1P, ddd)		-13,99 (2P,ddd)
$\text{cis-}[\text{Ru}(\text{TTA})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$		2,25 (2P,dt)		-14,22 (2P,t)
$\text{cis-}[\text{Ru}(\text{TFBr})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$	4,52 (1P, ddd)	0,50 (1P, ddd)		-13,90 (2P, ddd)
$\text{cis-}[\text{Ru}(\text{TFF})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$	4,60 (1P, ddd)	0,57 (1P, ddd)		-13,92 (2P, ddd)

**Fonte:** Dados da pesquisa.

A análise do espectro exibido na Figura 30 permitiu verificar a presença das bifosfinas, já que os sinais obtidos são bem típicos. Considerando que essas espécies se encontram na posição *cis*, são observados dois sinais com multiplicidade triplete, com deslocamentos químicos em -0,84 ppm e -27,04 ppm. Esses sinais em deslocamentos distintos correspondem ao ambiente químico em que os átomos de fósforos estão inseridos, sendo que dois fósforos são magneticamente análogos: um átomo de fósforo na posição *trans* a outro átomo de fósforo ( $P_1$ ), e um átomo de fósforo na posição *trans* aos ligantes cloridos ( $P_2$ ).

A modificação desses sinais, verificada na Figura 31, está diretamente relacionada com a alteração dos grupos coordenados ao rutênio(II) nos novos complexos obtidos. Com a inserção de novas espécies à esfera interna de coordenação do complexo precursor, e a depender do modo de coordenação, os fósforos serão distintos. Ou seja, se os ligantes adicionados apresentarem a mesma natureza, por exemplo, dois ligantes iguais, como é caso dos cloridos no *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>], ou um ligante bidentado com estrutura simétrica, existirão dois núcleos ativos de natureza química e magnética equivalentes, originando o padrão de sinais anteriormente citado. No entanto, se as novas espécies inseridas apresentarem ambientes químicos diferentes, os sinais obtidos corresponderão aos quatro núcleos ativos diferentes entre si: um átomo de fósforo na posição *trans* a outro átomo de fósforo ( $P_1$ ), um átomo de fósforo na posição *trans* a um átomo doador do ligante ( $P_2$ ), um átomo de fósforo na posição *trans* ao outro átomo doador do ligante ( $P_3$ ), e por fim, um átomo de fósforo na posição *trans* ao átomo de fósforo  $P_1$  ( $P_4$ ).

Essa situação é correspondente aos complexos sintetizados, haja vista, todas  $\beta$ -dicetonas empregadas apresentam dois ambientes químicos diferenciados. Para complexos que apresentam quatro fósforos não-equivalentes, o padrão de sinais esperado é duplo duplo dubleto (ddd). A multiplicidade citada está em concordância com todos sinais observados nos espectros dos complexos derivados do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>]. Apesar das  $\beta$ -dicetonas se coordenarem de modo bidentado através do mesmo átomo doador, neste caso, os oxigênios (modo de coordenação O-O), todos os ligantes empregados possuem estrutura química assimétrica, o que corrobora para originar ambientes químicos distintos. Para o *cis*-[Ru(BTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> os átomos de fósforo sentem diferencialmente o efeito do grupo fenil em uma extremidade da molécula e o grupo CF<sub>3</sub> na outra extremidade. Para os complexos *cis*-[Ru(TFBr)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> e *cis*-[Ru(TFF)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> os ambientes químicos distintos são originados do grupo CF<sub>3</sub> em ambos, e dos grupos bromofenil e fluorofenil, respectivamente. Adicionalmente, foi observado um septeto,

característico de acoplamento do átomo de fósforo com os átomos de flúor, correspondente ao íon de esfera externa  $\text{PF}_6^-$ , em deslocamentos químicos de, aproximadamente, -144,30 ppm em todos derivados obtidos.

Considerando todas as informações obtidas, foi possível propor a elucidação da estereoquímica dos complexos sintetizados, através da atribuição de sinais, deslocamentos químicos e constantes de acoplamento, confirmando também a coordenação dos ligantes  $\beta$ -dicetonas via átomos de oxigênio. Para o complexo *cis*-[Ru(BTA)(dppm)<sub>2</sub>] $\text{PF}_6$  (Figura 31), observou-se o efeito *trans*, já que foram observados três conjuntos de sinais, em distintos deslocamentos químicos, e os sinais presentes em regiões de baixo campo, correspondem aos átomos de fósforo na posição *trans* aos átomos de oxigênio do ligante, já que a desblindagem é ocasionada pelos efeitos eletrônicos desse átomo doador. Já o sinal observado em regiões de alto campo, neste caso, os fósforos na posição *trans* a outro átomo de fósforo apresentam maior blindagem, uma vez que esse efeito não é tão pronunciado.

Para o complexo *cis*-[Ru(TTA)(dppm)<sub>2</sub>] $\text{PF}_6$ , exibido na Figura 32, foram observados sinais com multiplicidade diferenciada. Isso pode ser decorrente do grupo tiofeno existente no ligante inserido. Outra hipótese é que neste caso os fósforos apresentem maior semelhança química o que resulta em sinais menos desdobrados. Para esse composto foram observadas duas regiões de sinais: dois duplos tripletos centrados em 2,25 ppm e um tripleto centrado em -14,22 ppm, se integrando em proporções 2:2. O íon  $\text{PF}_6^-$ , para este composto, é atribuído ao sinal na região correspondente a -144,25 ppm. Também para este caso, a região correspondente ao núcleo mais desprotegido, de maior deslocamento químico, está relacionada com o fósforo existente na posição *trans* aos átomos de oxigênio.

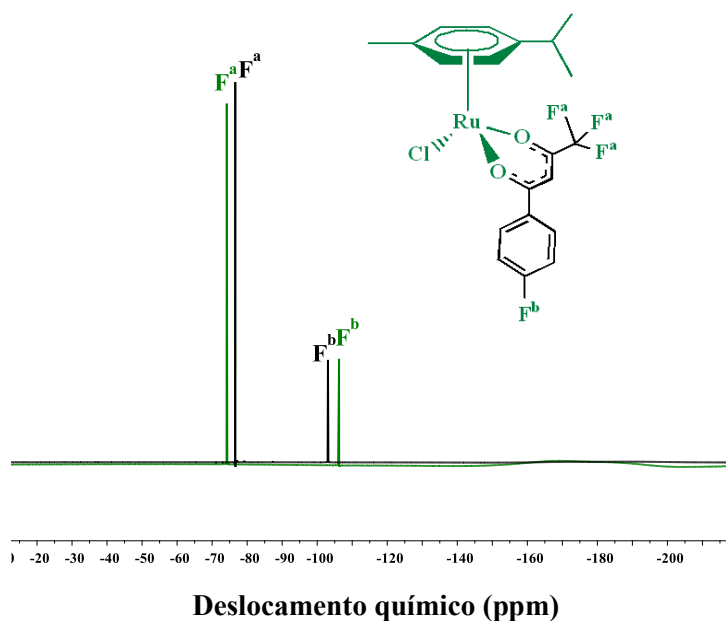
Verificou-se também que os  $\text{P}_2$  e  $\text{P}_3$  apresentaram sinais coalescidos, o que não foi visto para os sinais correspondentes ao  $\text{P}_1$  e  $\text{P}_4$ . A justificativa que explica esse fato é que os fósforos na posição *trans* a outros átomos de fósforo se acoplam mais eficientemente, gerando constantes maiores, e consequentemente gerando sinais menos sobrepostos.

#### 4.2.3.3- Ressonância Magnética Nuclear de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$

Os espectros obtidos para os complexos derivados do  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$  e do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>], respectivamente, contendo os ligantes TFF e TTA estão exibidos

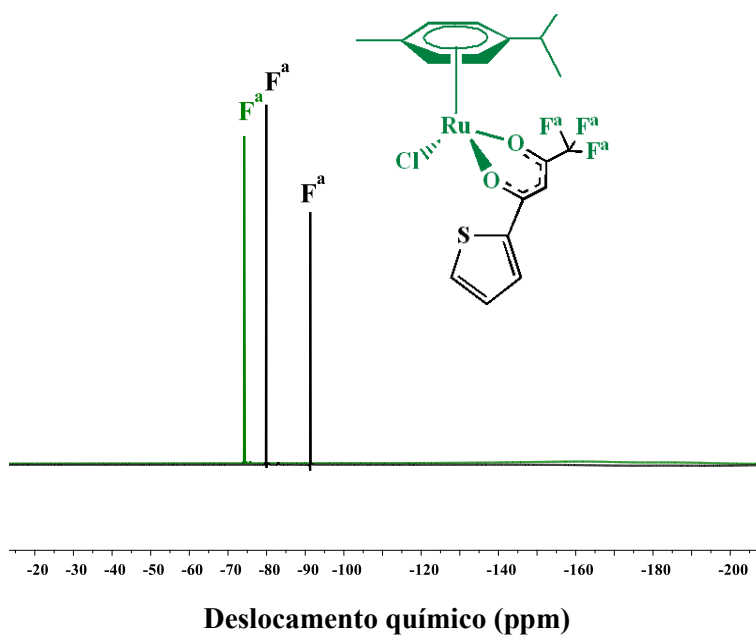
abaixo. Diante da similaridade de sinais, os demais espectros estão mostrados no Apêndice D.

**Figura 33-** Espectro de RMN –  $^{19}\text{F}$  {H}, obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo  $[\text{RuCl}(\text{TFF})(\eta^6\text{-p-cimeno})]$  (traço verde) e o ligante TFF (traço preto) em sua forma livre com as respectivas atribuições.



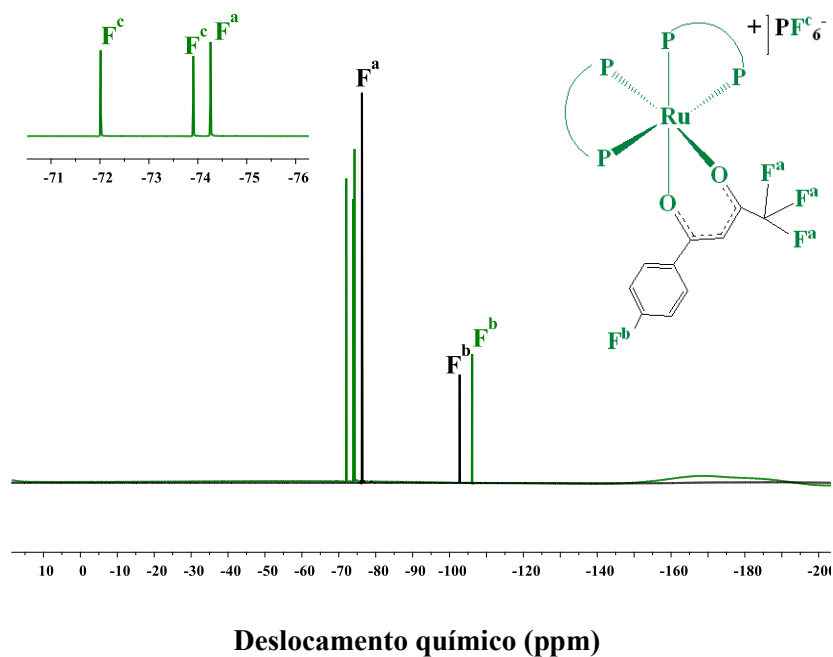
**Fonte:** Dados da pesquisa.

**Figura 34-** Espectro de RMN –  $^{19}\text{F}$  {H}, obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo  $[\text{RuCl}(\text{TTA})(\eta^6\text{-p-cimeno})]$  (traço verde) e o ligante TTA (traço preto) em sua forma livre com as respectivas atribuições.



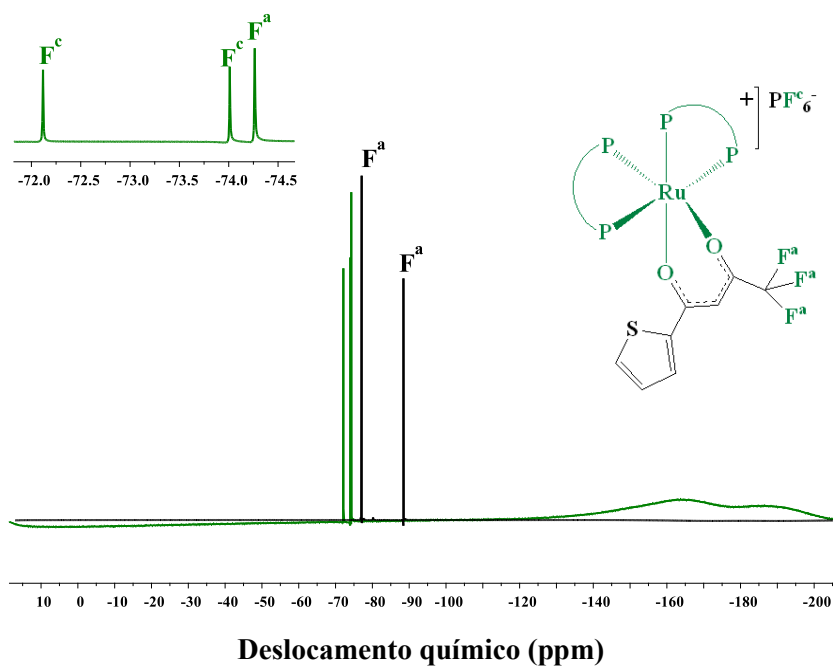
**Fonte:** Dados da pesquisa.

**Figura 35-** Espectro de RMN –  $^{19}\text{F}$  {H}, obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo *cis*-[Ru(TFF)(dppm) $_2$ ]PF $_6$  (traço verde) o ligante TFF (traço preto) em sua forma livre com as respectivas atribuições.



**Fonte:** Dados da pesquisa.

**Figura 36-** Espectro de RMN –  $^{19}\text{F}$  {H}, obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo *cis*-[Ru(TTA)(dppm) $_2$ ]PF $_6$  (traço verde) e o ligante TTA (traço preto) em sua forma livre com as respectivas atribuições



**Fonte:** Dados da pesquisa.

**Tabela 9–** Deslocamentos químicos (ppm), constante de acoplamento e multiplicidade dos núcleos ativos de  $^{19}\text{F}$  existentes nos complexos derivados dos precursores *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$  e  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-p-cimeno})_2]$  após inserção dos ligantes  $\beta$ -dicetonas.

Complexos	$\delta/\text{ppm} - (\text{multiplicidade})$			$^2J_{\text{F-F}}(\text{Hz})$
	$\text{CF}_3$	$\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$	$\text{PF}_6^-$	$\text{PF}_6^-$
<i>cis</i> - $[\text{Ru}(\text{BTA})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$	-74,24 (s)	-	-73,02 (d)	757,60
<i>cis</i> - $[\text{Ru}(\text{TTA})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$	-74,26 (s)	-	-73,07 (d)	757,60
<i>cis</i> - $[\text{Ru}(\text{TfBr})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$	-74,28 (s)	-	-72,94 (d)	757,60
<i>cis</i> - $[\text{Ru}(\text{TFF})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$	-74,26 (s)	-106,20 (s)	-72,96 (d)	757,60
$[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-p-cimeno})]$	-74,20 (s)	-	-	-
$[\text{RuCl}(\text{TTA})(\eta^6\text{-p-cimeno})]$	-74,30 (s)	-	-	-
$[\text{RuCl}(\text{TfBr})(\eta^6\text{-p-cimeno})]$	-74,25 (s)	-	-	-
$[\text{RuCl}(\text{TFF})(\eta^6\text{-p-cimeno})]$	-74,24 (s)	-106,20 (s)	-	-

s = singleto, d = dubleto

**Fonte:** Dados da pesquisa.

**Tabela 10–** Deslocamentos químicos (ppm) e multiplicidades observados no RMN  $^{19}\text{F}$  para os ligantes  $\beta$ -dicetonas em sua forma livre utilizando como solvente o metanol.

Ligantes	Grupos Fluorados $\delta/\text{ppm} - (\text{multiplicidade})$	
	$\text{CF}_3$	$\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$
<b>BTA</b>	-72,62 (s)	-
<b>TTA</b>	-79,39 (s)	-
	-91,24(s)	
<b>TfBr</b>	-76,97	-
<b>TFF</b>	-76,75	-102,94

**Fonte:** Dados da pesquisa.

Foi realizada a análise dos núcleos de  $^{19}\text{F}$ , tendo em vista que, para todos complexos existe o grupo  $\text{CF}_3$  nos ligantes empregados, além do grupo fluorofenil do ligante TFF. Adicionalmente, para os complexos à base de *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$ , foi adicionado à esfera secundária de coordenação o contra íon  $\text{PF}_6$ .

Considerando que os átomos de flúor no grupo trifluorometil são equivalentes, a multiplicidade de sinal observada nos espectros obtidos foi simpleto em regiões de deslocamentos químicos em  $-74,2 \pm 0,1$  ppm, como exibido na Tabela 9. Para os complexos  $[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ ,  $[\text{RuCl}(\text{TTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ ,  $[\text{RuCl}(\text{TfBr})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  e  $[\text{RuCl}(\text{TfF})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  (Figura 33) foram observados sinais em deslocamentos em -74,20 ppm, -74,30 ppm, -74,25 ppm e -74,24 ppm, respectivamente, sendo que esses resultados são coincidentes com o de complexos similares relatados na literatura (SERŠEN *ET AL.*, 2013). Os sinais dos complexos sintetizados foram comparados com os ligantes não coordenados, sendo verificados os deslocamentos e multiplicidades apresentados na Tabela 10. Diante dessa comparação, foi observado que houve um deslocamento para regiões de baixo campo, indicando que os átomos de flúor estão desblindando, exceto para o BTA. Essa desblindagem pode estar relacionada com a coordenação desses ligantes ao metal, o que torna a densidade eletrônica menos disponível para este heteroátomo. Para o BTA, ocorre o inverso já que existe a ressonância e densidade eletrônica do anel que não permite a desblindagem dos heteroátomos tão fortemente como os complexos com os demais ligantes. No que se refere ao ligante TTA, em sua forma livre é verificado que os átomos de flúor apresentam ambientes químicos diferentes, gerado pelo seu equilíbrio ceto-enólico, o que permite desdobramento de sinais. Porém quando coordenados, os sinais ocorrem praticamente no mesmo deslocamento químico, o que sugere que os átomos de  $^{19}\text{F}$  no grupo  $\text{CF}_3$  sejam equivalentes, resultando em multiplicidade simpleto (Figuras 34 e 36).

Já para os complexos sintetizados a partir do precursor *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$ , os sinais referentes ao trifluorometil foram observados em deslocamentos de  $-74,2 \pm 0,1$  ppm. Os deslocamentos químicos para os complexos *cis*- $[\text{Ru}(\text{BTA})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ , *cis*- $[\text{Ru}(\text{TTA})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ , *cis*- $[\text{Ru}(\text{TfBr})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$  e *cis*- $[\text{Ru}(\text{TfF})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$  (Figura 37) foram -74,24 ppm, -74,26 ppm, -74,28 ppm e -74,26 ppm, respectivamente. Em se tratando do contra-íon  $\text{PF}_6^-$ , foi observado um sinal de multiplicidade duplete em aproximadamente  $-73,0 \pm 0,1$  (URŠIC *ET AL.*, 2017).

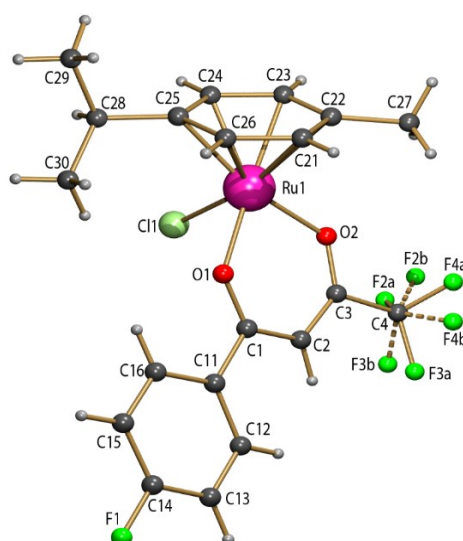
Para os complexos contendo o ligante TFF, foi verificado um simpleto em aproximadamente -106,2 ppm referente ao núcleo ativo do grupo fluorofenil, como exibido nas Figuras 33 e 35. Esse sinal se apresenta em regiões de alto campo, tendo em vista a blindagem que este grupo possui devido à densidade eletrônica do flúor, além dos elétrons deslocalizados do anel aromático. A distância dessa ramificação do ligante para

centro metálico e carbonilas corrobora para que o grupo (fluorofenil) não seja tão afetado pelo ambiente químico (SILVA *ET AL.*, 2015).

#### 4.2.4- Difração de raios X por monocristal

Através da técnica de difração de raios X por monocristal foi possível verificar a estrutura cristalina do complexo  $[\text{RuCl}(\text{TFF})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  exibida na Figura 37. Os principais ângulos de ligações e comprimentos de ligação estão exibidos nas Tabelas 11 e 12. Os demais dados estão demonstrados no Apêndice D.

**Figura 37-** Estrutura cristalográfica do complexo  $[\text{RuCl}(\text{TFF})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ .



**Fonte:** Dados da pesquisa.

**Tabela 11-** Principais ângulos de ligações das espécies atômicas coordenadas ao rutênio(II) no complexo  $[\text{RuCl}(\text{TFF})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ .

$[\text{RuCl}(\text{TFF})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$			
Ligação	Ângulo (°)	Ligação	Ângulo (°)
O(2)-Ru-O(1)	87,46(7)	C(24)-Ru-Cl	89,06(8)
O(2)-Ru-Cl	85,18(6)	C(25)-Ru-Cl	98,41(8)
O(1)-Ru-Cl	84,22(6)	C(26)-Ru-Cl	130,78(8)
O(2)-Ru-C(21)	106,93(10)	C(23)-Ru-C(21)	67,85(11)
O(1)-Ru-C(21)	99,56(9)	C(24)-Ru-C(21)	80,55(11)
O(2)-Ru-C(22)	86,84(9)	C(25)-Ru-C(21)	68,99(11)
O(1)-Ru-C(22)	131,21(10)	C(26)-Ru-C(21)	38,07(11)
O(2)-Ru-C(23)	97,12(9)	C(21)-Ru-C(22)	37,70(10)



O(1)-Ru-C(23)	167,36(9)	C(23)-Ru-C(22)	37,99(11)
O(2)-Ru-C(24)	129,22(10)	C(24)-Ru-C(22)	68,85(11)
O(1)-Ru-C(24)	142,03(10)	C(25)-Ru-C(22)	82,53(10)
O(2)-Ru-C(25)	166,51(9)	C(26)-Ru-C(22)	68,79(10)
O(1)-Ru-C(25)	105,80(9)	C(24)-Ru-C(23)	37,99(11)
O(2)-Ru-C(26)	143,15(10)	C(26)-Ru-C(23)	80,69(10)
O(1)-Ru-C(26)	88,56(9)	C(23)-Ru-C(25)	69,38(11)
C(21)-Ru-Cl	167,38(8)	C(24)-Ru-C(25)	38,43(10)
C(22)-Ru-Cl	143,22(8)	C(26)-Ru-C(25)	37,86(11)
C(23)-Ru-Cl	107,84(8)	C(24)-Ru-C(26)	68,07(11)

**Fonte:** Dados da pesquisa.

**Tabela 12-** Comprimentos de ligação (Å) para a estrutura cristalina obtida através do complexo [RuCl(TFF)( $\eta^6$ -*p*-cimeno)].

[RuCl(TFF)( $\eta^6$ - <i>p</i> -cimeno)]	
Ligação	Comprimento (Å)
Ru-Cl	2,4127(7)
Ru-O(2)	2,0791(19)
Ru-O(1)	2,0899(18)
C(1)-O(1)	1,261(3)
C(3)-O(2)	1,261(3)
C(3)-C(2)	1,375(4)
C(2)-C(1)	1,411(4)

**Fonte:** Dados da pesquisa.

A partir dos dados obtidos, foi possível constatar algumas características já sugeridas pelas demais técnicas de caracterização utilizadas. Tais fatores envolvem a confirmação da geometria dos complexos e o modo de coordenação bidentado via O-O das  $\beta$ -dicetonas empregadas na síntese ao centro metálico. De acordo com o que é observado na Figura 37, é possível constatar através dos dados que a cristalização ocorre no sistema triclinico, sendo seu grupo espacial P-1. É possível verificar também que o rutênio(II) se coordena ao grupo *p*-cimeno, ao ligante clorido e, por fim, ao ligante TFF a partir átomos de oxigênio gerando, neste caso, um anel quelato, o que confere uma estabilidade adicional ao complexo.

Ainda assim, a geometria que o complexo possui é definida como pseudo-octaédrica “*piano-stool*” (traduzida do inglês “banco de piano”), sendo típica de

complexos organometálicos à base de rutênio(II). Essa definição é dada a partir da similaridade da molécula com um banco de piano, em que o grupo *p*-cimenó é o acento e os outros três sítios de coordenação ocupados por ligantes clorido e dois átomos de oxigênio do ligante desprotonado, neste caso, o TFF, são as pernas do banco, formando uma espécie neutra (SERŠEN *ET AL.*, 2015).

A partir da análise dos ângulos de ligação dos átomos coordenados ao metal, apresentados na Tabela 11, foi possível verificar que o complexo apresenta uma distorção geométrica pseudo-octaédrica devido ao valor obtido para os ângulos de ligação O(2)-Ru-O(1) ( $87.46(7)^\circ$ ). Ainda assim, observa-se que a ligação apresenta menor tensão, haja vista seu valor esse encontra num intervalo entre  $86,67 \text{ \AA}$  e  $88,10 \text{ \AA}$ , sendo o ângulo de mordida das  $\beta$ -dicetonas consistentes com valores de organometálicos à base de rutênio previamente conhecidos envolvendo esses ligantes (MELCHART *ET AL.*, 2007; HABTEMARIAM; *AL.*, 2006; SERŠEN *ET AL.*, 2015). Foi possível verificar também que os átomos de carbono que constituem o anel aromático do ligante *p*-cimenó apresenta a planaridade já esperada. Isso foi confirmado através da posição dos átomos de carbono C(27), do grupo metil, e C(28), do grupo isopropil. Esses átomos se encontram no mesmo plano do anel.

De acordo com a Tabela 12, o comprimento da ligação Ru-O está diretamente relacionado não somente com o ligante clorido, mas também com a orientação dos átomos de oxigênio no ligante bidentado O-O. Observa-se também que a ligação mais próxima ao grupo  $\text{CF}_3$ , neste caso, Ru-O(2), é um pouco mais curta ou equivalente à outra extremidade definida como Ru-O(1) (URŠIC *ET AL.*, 2017). A partir da análise dos dados infere-se que a força da ligação Ru-O(1) é totalmente dependente do caráter elétron-doador do grupo arila. Isso foi confirmado através da comparação dos dados experimentais obtidos no trabalho com o que está relatado na literatura (SERŠEN *ET AL.*, 2015; URŠIC *ET AL.*, 2017). Anéis aromáticos contendo halogênios como, por exemplo, o fluorofenil (TFF), promovem a diminuição do caráter elétron-doador através do efeito indutivo, e consequentemente as ligações ficam mais fortes quando comparado com a força das ligações de espécies tais como o BTA. Esse efeito faz com que haja a diminuição do comprimento das ligações.

Os ligantes  $\beta$ -dicetonas utilizados apresentam uma característica de extrema importância quando se trata de funcionalidade. Essa característica é decorrente das ligações deslocalizadas inerentes às carbonilas e, de acordo com dados experimentais já publicados, as ligações C-O, neste caso C(1)-O(1) e C(3)-O(2), apresentam

comprimentos variando entre 1,252 Å a 1,283 Å e ligações C-C entre 1,369 Å e 1,421 Å, para este complexo C(3)-C(2) e C(2)-C(1), os quais apresentam valores similares aos comprimentos de ligação de compostos análogos contendo os ligantes  $\beta$ -dicetonas relatados na literatura (URŠIĆ *ET AL.*, 2017).

#### 4.2.5- Espectroscopia de absorção na região do Ultravioleta Visível (UV-Vis) com estudo teórico das estruturas eletrônicas

##### 4.2.5.1- Análise das transições eletrônicas referentes aos complexos derivados do precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2]_2$

Os espectros de absorção na região do UV-Vis obtidos experimentalmente e através de cálculos teóricos para os complexos  $[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  **(1)**,  $[\text{RuCl}(\text{TTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  **(2)**,  $[\text{RuCl}(\text{TfBr})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  **(3)** e  $[\text{RuCl}(\text{TFF})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  **(4)** estão mostrados na Figura 38. Os dados de  $\epsilon_{\text{máx}}$  as transições envolvidas dos complexos e dos ligantes livres estão nas Tabelas 13 e 14, respectivamente, e a Figura 39 exibe a comparação dos espectros com o intuito de avaliar a complexação dos ligantes ao precursor. As principais transições eletrônicas dos estados excitados na região do UV-Vis com suas contribuições bem como os principais orbitais envolvidos estão apresentados na Tabela 15.

**Tabela 13-** Valores de absorvidade ( $\epsilon_{\text{máx}}$ ) dos complexos **(1)**, **(2)**, **(3)** e **(4)** e as transições envolvidas.

COMPLEXO	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	$\epsilon_{\text{máx}}$ ( $10^3 \cdot \text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ )	ATRIBUIÇÃO
<b>(1)</b>	262	6,51	$\text{ILCT}_{\text{BTA}} + \text{LLCT}_{\text{Cl} \rightarrow \text{BTA}} + \text{ILCT}_{p\text{-cimeno}}$
	303	11,67	$\text{ILCT}_{\text{BTA}} + \text{LLCT}_{\text{Cl} \rightarrow \text{BTA}}$
	382	2,52	$\text{MLCT}_{\text{Ru} \rightarrow \text{BTA}} + \text{LLCT}_{\text{Cl} \rightarrow \text{BTA}}$
<b>(2)</b>	265	8,03	$\text{ILCT}_{\text{TTA}} + \text{LLCT}_{\text{Cl} \rightarrow \text{TTA}} + \text{ILCT}_{p\text{-cimeno}}$
	331	19,38	$\text{ILCT}_{\text{TTA}} + \text{LLCT}_{\text{Cl} \rightarrow \text{TTA}}$
	432	1,03	$\text{MLCT}_{\text{Ru} \rightarrow \text{TTA}} + \text{LLCT}_{\text{Cl} \rightarrow \text{TTA}}$
<b>(3)</b>	273	7,93	$\text{ILCT}_{\text{TfBr}} + \text{LLCT}_{\text{Cl} \rightarrow \text{TfBr}}$
	311	16,12	$\text{ILCT}_{p\text{-cimeno}}$
	417	3,08	$\text{MLCT}_{\text{Ru} \rightarrow \text{TfBr}} + \text{LLCT}_{\text{Cl} \rightarrow \text{TfBr}}$
<b>(4)</b>	265	8,63	$\text{ILCT}_{\text{TFF}} + \text{LLCT}_{\text{Cl} \rightarrow \text{TFF}}$
	304	17,93	$\text{ILCT}_{\text{TFF}}$

377	4,19	MLCT <sub>Ru→TFF</sub>
-----	------	------------------------

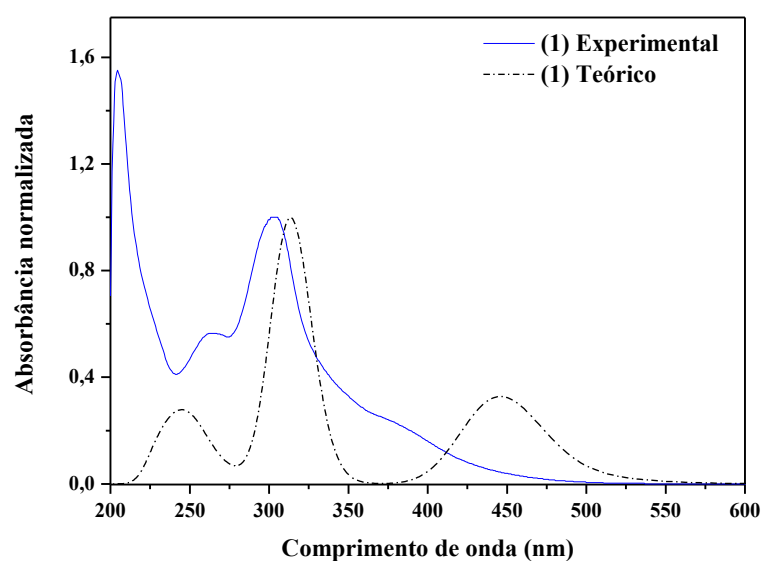
**Fonte:** Dados da pesquisa.

**Tabela 14-** Valores de absortividade ( $\epsilon_{\text{máx}}$ ) dos ligantes livres BTA, TTA, TFBr e TFF e as transições envolvidas.

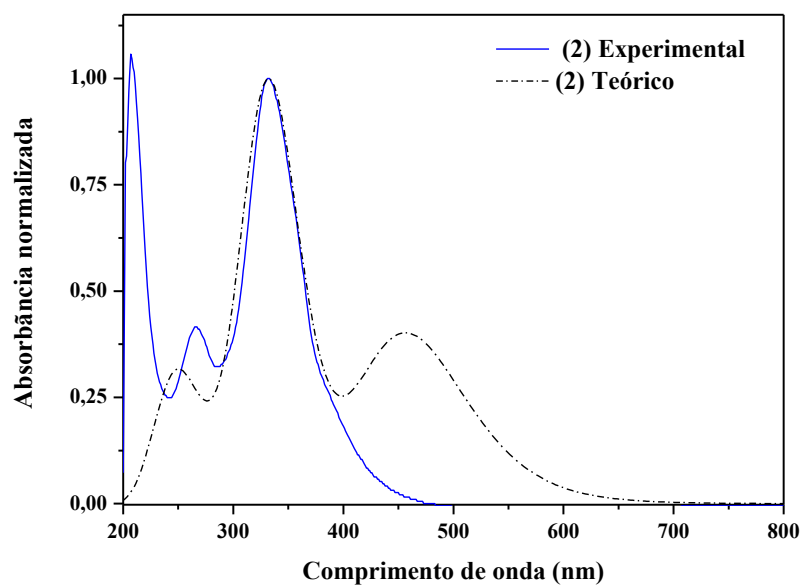
LIGANTE	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	$\epsilon_{\text{máx}}$ ( $10^3 \cdot \text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ )	ATRIBUIÇÃO
BTA	232	7,71	ILCT ( $\pi \rightarrow \pi^*$ )
	247	9,46	ILCT ( $\pi \rightarrow \pi^*$ )
	325	7,58	ILCT ( $n \rightarrow \pi^*$ )
TTA	258	19,32	ILCT ( $\pi \rightarrow \pi^*$ )
	281	13,93	ILCT ( $\pi \rightarrow \pi^*$ )
	342	3,02	ILCT ( $n \rightarrow \pi^*$ )
TFBr	254	11,67	ILCT ( $\pi \rightarrow \pi^*$ )
	328	14,41	ILCT ( $n \rightarrow \pi^*$ )
TFF	244	6,89	ILCT ( $\pi \rightarrow \pi^*$ )
	323	12,63	ILCT ( $n \rightarrow \pi^*$ )

**Fonte:** Dados da Pesquisa

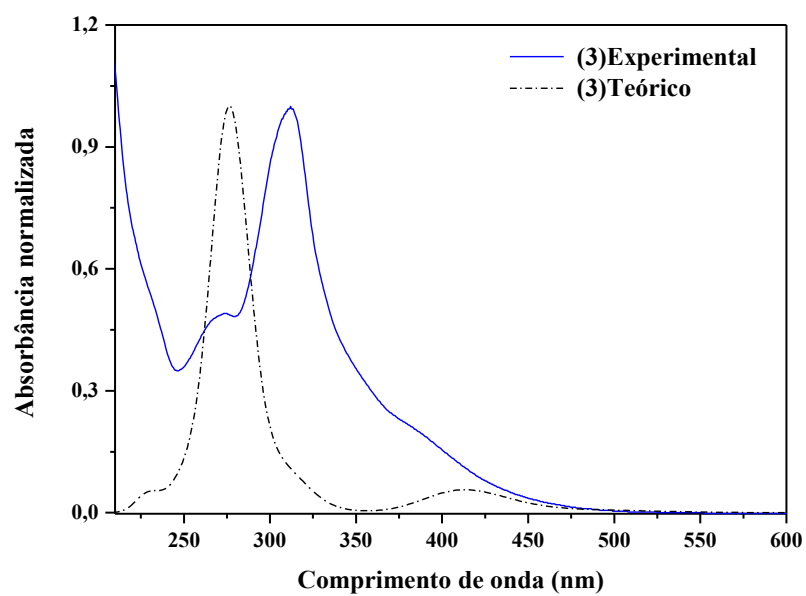
**Figura 38-** Espectros no UV-Vis teórico e experimental dos complexos  $[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  (1),  $[\text{RuCl}(\text{TTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  (2),  $[\text{RuCl}(\text{TFBr})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  (3) e  $[\text{RuCl}(\text{TFF})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  (4).



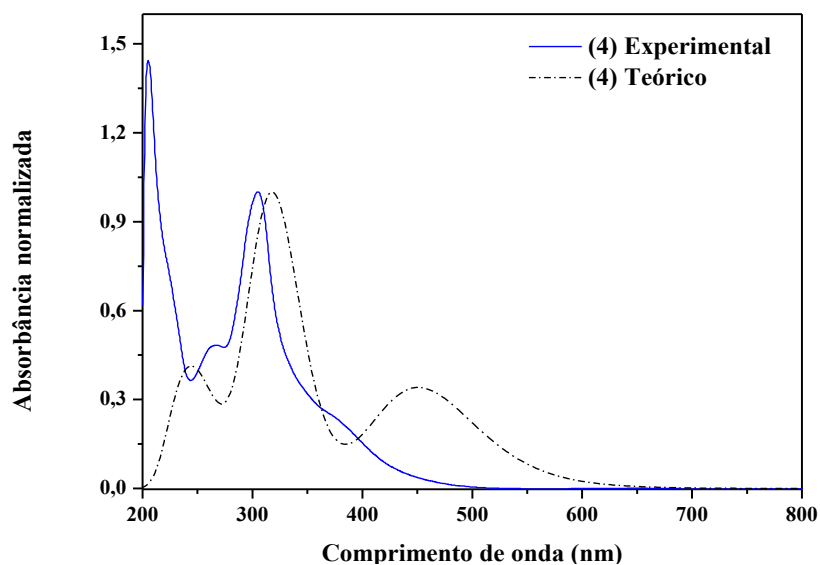
**Fonte:** Dados da pesquisa.



Fonte: Dados da pesquisa.

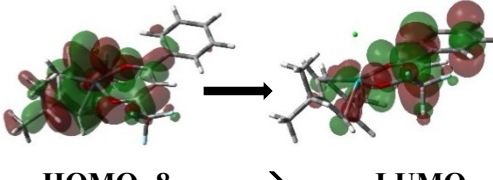
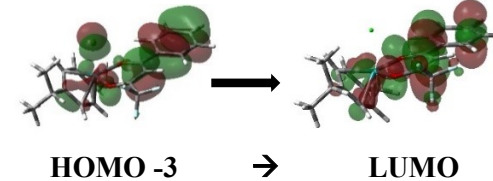
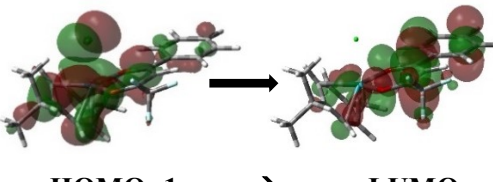
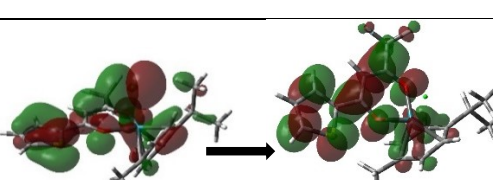


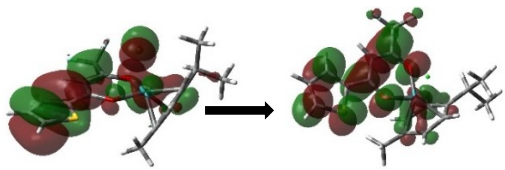
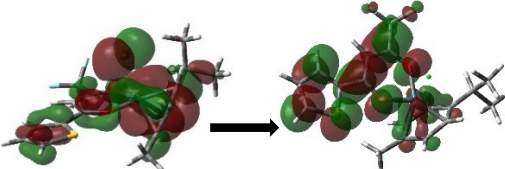
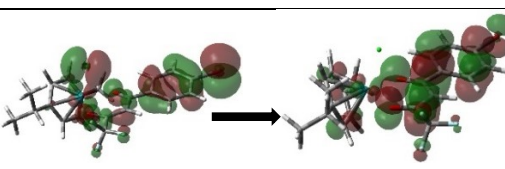
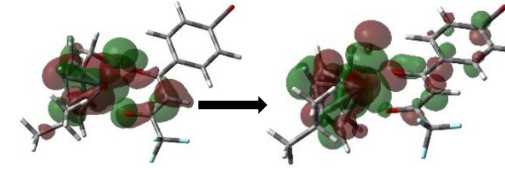
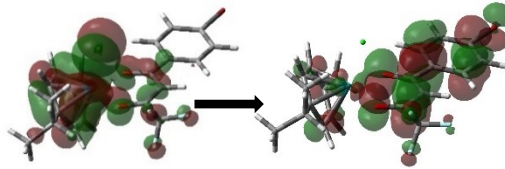
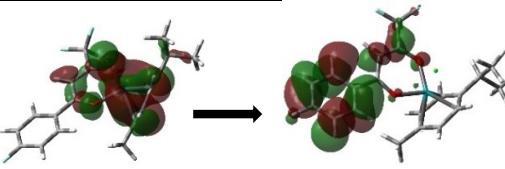
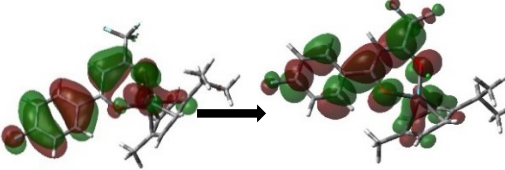
Fonte: Dados da pesquisa.

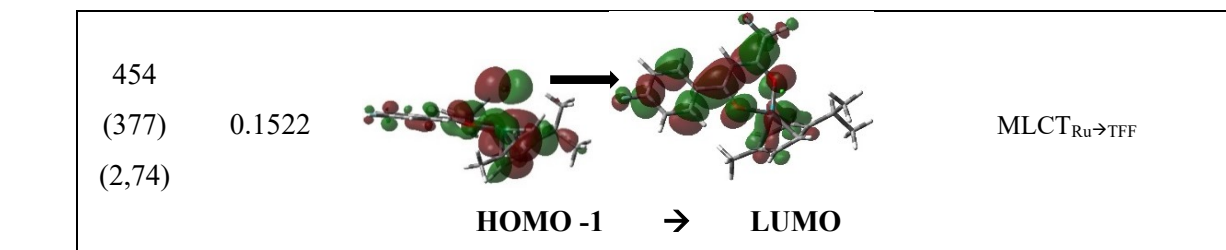


Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela 15-** Transições eletrônicas majoritárias teóricas e experimentais dos complexos (1), (2), (3) e (4) nos espectros UV-Vis e orbitais envolvidos com suas respectivas atribuições.

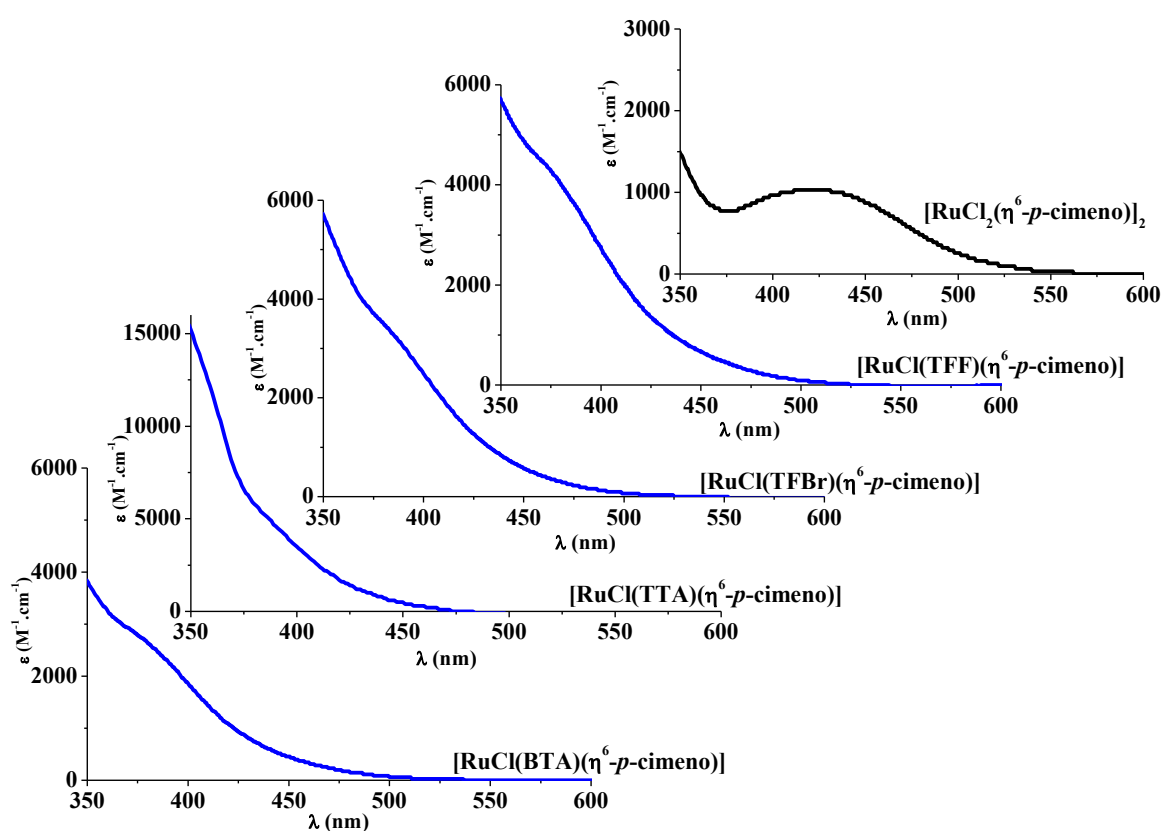
Complexos	$\lambda_{\text{teo}}$ ( $\lambda_{\text{exp}}$ ) nm (eV)	Força do Oscilador	Orbitais HOMO e LUMO envolvidos nas transições	Atribuições
(1)	244 (262) (4.87)	0.0306		ILCT <sub>BTA</sub> +LLCT <sub>Cl→BTA</sub> +ILCT <sub>p-cimeno</sub>
	313 (303) (3.95)	0.4569		ILCT <sub>BTA</sub> + LLCT <sub>Cl→BTA</sub>
	447 (382) (2.77)	0.1460		MLCT <sub>Ru→BTA</sub> +LLCT <sub>Cl→BTA</sub>
(2)	250 (265) (4,15)	0.0421		ILCT <sub>TTA</sub> + LLCT <sub>Cl→TTA</sub> ILCT <sub>p-cimeno</sub>

		334 (331) (3,71)	0.4478	<b>HOMO -5</b> → <b>LUMO</b>	ILCT <sub>TTA</sub> <sup>+</sup> LLCT <sub>Cl→TTA</sub>
					
				<b>HOMO -3</b> → <b>LUMO</b>	
	457 (-) (2,71)	0.1716			MLCT <sub>Ru→TTA</sub> <sup>+</sup> LLCT <sub>Cl→TTA</sub>
				<b>HOMO -1</b> → <b>LUMO</b>	
(3)		228 (273) (4,48)	0.5643		ILCT <sub>TFBr</sub> <sup>+</sup> LLCT <sub>Cl→TFBr</sub>
				<b>HOMO -4</b> → <b>LUMO</b>	
					
				<b>HOMO -2</b> → <b>LUMO +1</b>	
					
		417 (388) (2,99)	0.0315	<b>HOMO -1</b> → <b>LUMO</b>	MLCT <sub>Ru→TFBr</sub> <sup>+</sup> LLCT <sub>Cl→TFBr</sub>
(4)		243 (265) (5,14)	0.0317		ILCT <sub>TFf</sub> + LLCT <sub>Cl→TFf</sub>
				<b>HOMO -2</b> → <b>LUMO+1</b>	
					
		318 (304) (3,88)	0.4904	<b>HOMO -3</b> → <b>LUMO</b>	ILCT <sub>TFf</sub>



Fonte: Dados da pesquisa

**Figura 39-** Comparação das bandas dos espectros de absorção em regiões compreendidas entre 300 nm e 500 nm dos novos complexos (1), (2), (3) e (4) e do complexo precursor  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ .



Fonte: Dados de pesquisa.

Os espectros dos complexos derivados foram obtidos e comparados com os espectros teóricos com o intuito de analisar e confirmar o comportamento das espécies em relação às energias envolvidas, e, conseqüentemente, compreender as transições eletrônicas de maneira geral, envolvendo o metal e os ligantes. Todos os espectros obtidos estão compreendidos numa faixa de 250-600 nm, tendo como solvente o metanol.

Estudos teóricos já realizados para o complexo precursor  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2]_2$ , inferem a existência de três bandas. As absorções observadas são em 269 nm e 338 nm,



correspondendo à transições do tipo MLCT Ru ( $4d\pi$ )  $\rightarrow \pi^*$  *p*-cimeno, em que a densidade eletrônica centrada em torno do metal, neste caso o rutênio(II), se desloca para o ligante *p*-cimeno, e em 445 nm, correspondendo à transição do tipo LMCT Cl( $3p\sigma$ )  $\rightarrow$  Ru ( $4d\pi$ ), sendo que o deslocamento da densidade sai do ligante clorido para o rutênio(II). Isso justifica-se pelo caráter doador  $\sigma$  que o mesmo apresenta. As transições d-d também ocorrem para este precursor (MIRANDA *ET AL.*, 2018; WANG *ET AL.*, 2012). Para os complexos derivados verificou-se similaridade no perfil dos espectros através da presença de três absorções em regiões compreendidas entre 250-450 nm, sendo a mais intensa em aproximadamente 300 nm.

Os ligantes  $\beta$ -dicetonas livres empregados no trabalho geralmente apresentam duas a três absorções em regiões entre 240 e 350 nm. Segundo a literatura, considerando os ligantes TFB<sub>r</sub> e TFF, as bandas observadas correspondem à transições caracterizadas ILCT, sendo atribuídas à  $\pi \rightarrow \pi^*$ , em aproximadamente 250 nm, e  $n \rightarrow \pi^*$ , em regiões próximas à 330 nm (DO COUTO ALMEIDA *ET AL.*, 2015). Já os ligantes BTA e TTA possuem três absorções, e todas elas referentes à transição ILCT, sendo duas atribuídas às transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  (258 e 342 nm, aproximadamente) e transições  $n \rightarrow \pi^*$  (281 nm). Quando esses ligantes são coordenados, as bandas atribuídas à ILCT  $\pi \rightarrow \pi^*$  apresentam deslocamento batocrômico em relação aos ligantes livres, o que confirma a presença dos complexos em solução, comparando os dados das Tabelas 13 e 14. Adicionalmente, a banda atribuída à ILCT  $n \rightarrow \pi^*$  desaparece ou é observado apenas um ombro de baixa intensidade, o que sugere que o oxigênio do grupo  $\beta$ -dicetona está envolvido na esfera de coordenação (DO COUTO ALMEIDA *ET AL.*, 2014).

De forma geral, a banda de maior energia em 270 nm está centrada nos ligantes inseridos, neste caso, as  $\beta$ -dicetonas, correspondendo às transições ILCT  $\pi \rightarrow \pi^*$ , envolvendo todo o sistema eletrônico de conjugação e deslocalização do ligante  $\beta$ -dicetona. As transições de maior absorção  $n \rightarrow \pi^*$  em 300-310 nm, correspondem também à transição centrada nos ligantes, que basicamente envolve o grupo carbonila que sofre tautomerismo ceto-enólico (DO COUTO ALMEIDA *ET AL.*, 2014), sendo essas bandas com altos valores de absortividade molar ( $\epsilon_{\text{máx}}$ ), exibidos na Tabela 13, o que evidencia que as transições são permitidas pelas regra de seleção. Por fim, em regiões de mais baixa energia, em torno de 450 nm, estão as transições Ru ( $4d\pi$ )  $\rightarrow \pi^*$  (L), sendo (L)= BTA, TTA, TFB<sub>r</sub> ou TFF, referentes à transferência de carga do metal para o ligante  $\beta$ -dicetona (MLCT), além das transições d-d, que podem estar sobrepostas (MOHAN *ET AL.*, 2016).

A partir da comparação das bandas observadas experimentalmente nos espectros de absorção com os dados obtidos através de cálculos teóricos, mostrados na Figura 38, verificou-se, para os complexos (1), (3) e (4) a existência de 3 bandas e para o complexo (2), foram observadas duas bandas. As duas bandas exibidas em regiões de menor comprimento de onda (entre 241 e 298 nm para a primeira banda e entre 310 e 334 nm para a segunda banda) são caracterizadas como ILCT, em que a densidade eletrônica se desloca dentro dos próprios ligantes  $\beta$ -dicetonas, justificado pelo sistema eletrônico de conjugação e deslocalização das carbonilas, bem como o anel aromático. Além disso, para todos os complexos, não foi possível observar as bandas que caracterizam transições do tipo d-d.

Para o complexo  $[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  (1), como mostrado na Figura 39, atribui-se as bandas exibidas nas regiões em 262 nm e 303 nm como transições do tipo ILCT  $\pi \rightarrow \pi^*$  em que a deslocalização eletrônica ocorre no próprio BTA. Em 262 nm também observou-se uma transição do tipo ILCT  $\pi \rightarrow \pi^*$  em que a transferência de carga ocorre no grupo  $p$ -cimeno. Deve-se considerar também que há contribuição de uma transição LLCT<sub>Cl $\rightarrow$ BTA</sub> (262 nm e 303 nm) em que observa-se transferência de carga do ligante clorido (orbitais p) para o ligante BTA (orbitais  $\pi^*$  vazios). Verificou-se uma banda em região de menor energia que caracteriza transições do tipo MLCT<sub>Ru $\rightarrow$ BTA</sub> com contribuição de LLCT<sub>Cl $\rightarrow$ BTA</sub> em 382 nm. Todas as transições foram confirmadas pelos principais orbitais envolvidos que estão exibidos na Tabela 15.

Para o complexo  $[\text{RuCl}(\text{TTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  (2) as duas primeiras bandas em 265 nm e 331 nm sugerem transições do tipo ILCT  $\pi \rightarrow \pi^*$  em que a transferência de carga ocorre no ligante TTA, além de contribuição de transição ILCT  $\pi \rightarrow \pi^*$  do grupo  $p$ -cimeno em 331. Adicionalmente, sugere-se que ocorra transição LLCT em que observa-se o deslocamento de carga do ligante clorido para o ligante  $\beta$ -dicetona (LLCT<sub>Cl $\rightarrow$ TTA</sub> em 265 nm e 331 nm). A banda que caracteriza as transições MLCT<sub>Ru $\rightarrow$ TTA</sub> com contribuição de transição LLCT<sub>Cl $\rightarrow$ TTA</sub> não foi observada no espectro experimental.

O complexo  $[\text{RuCl}(\text{TfBr})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  (3) apresentou transições caracterizadas como ILCT  $\pi \rightarrow \pi^*$  correspondente ao ligante TfBr em região mais energética (273 nm) e contribuição de transição do tipo LLCT<sub>Cl $\rightarrow$ TfBr</sub>. A banda em 311 é atribuída à transições do tipo ILCT  $\pi \rightarrow \pi^*$  correspondente ao  $p$ -cimeno. Já a banda observada em região menos energética (388 nm) é caracterizada como transição do tipo MLCT em que a transferência de carga ocorre dos orbitais d semipreenchidos do Ru para os orbitais  $\pi^*$  vazios do TfBr além de contribuição da transição do tipo LLCT<sub>Cl $\rightarrow$ TfBr</sub>. Por fim, o complexo

$[\text{RuCl}(\text{TFF})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})](4)$  apresentou transições do tipo  $\text{ILCT } \pi \rightarrow \pi^*$  ( $\text{ILCT}_{\text{TFF}}$ ) e  $\text{LLCT}_{\text{Cl} \rightarrow \text{TFF}}$  em 265 nm. A banda verificada em 304 nm apresenta transição do tipo  $\text{LCT}_{\text{TFF}}$ . Já a banda em 377 nm é caracterizada como  $\text{MLCT}_{\text{Ru} \rightarrow \text{TFF}}$ .

Os espectros dos complexos sintetizados foram comparados entre si e com o espectro do complexo precursor e, a partir disso, observou-se que os cinco possuem na região do visível uma banda, a qual localiza-se entre 350 e 500 nm. Adicionalmente, após verificada a semelhança estrutural entre eles, o que torna as esferas de coordenação do Ru(II) idênticas entre si em tais complexos, foi possível considerar essas bandas como correspondentes a transições eletrônicas análogas. A comparação das bandas na região visível dos complexos está esquematizada na Figura 39.

A análise das principais transições associadas com as bandas, em regiões compreendidas entre 350 nm e 600 nm, permitiu evidenciar a substituição do ligante Cl pelas  $\beta$ -dicetonas. Comparando-se os espectros dos complexos derivados com o espectro do precursor, verificou-se a ausência da banda atribuída à transição do tipo LMCT, em que a densidade eletrônica se desloca do clorido para o metal, aparecendo, portanto novas bandas correspondentes às transições que envolvem os ligantes  $\beta$ -dicetonas, neste caso, correspondentes à MLCT ou  $\text{LLCT}_{\text{Cl} \rightarrow \beta\text{-dicetona}}$ . Como observado na Figura 39, considerando as bandas atribuídas à MLCT, essas aparecem em regiões menos energéticas, e isso pode ser relacionado ao fato de que, após a troca do clorido (ligante com caráter doador  $\sigma$ ) pelas  $\beta$ -dicetonas (ligantes com caráter doador  $\sigma$  e aceptor  $\pi$ ), o rutênio(II) ficou mais pobre em elétrons, o sugere, portanto, a necessidade de um fornecimento maior de energia para que a transição ocorra.

Adicionalmente, é verificado que para os complexos  $[\text{RuCl}(\text{TFBr})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  e  $[\text{RuCl}(\text{TFF})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  as bandas referentes às transições MLCT aparecem em regiões mais energéticas que os complexos  $[\text{RuCl}(\text{TTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  e  $[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ . Isso pode estar relacionado à maior dificuldade de que as transições ocorram devido à menor disponibilidade eletrônica que os grupos aril contendo heteroátomos com efeito indutivo mais pronunciado geram.

#### **4.2.4.2- Análise das transições eletrônicas referentes aos complexos derivados do precursor $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$**

Os espectros de absorção na região do UV-Vis obtidos experimentalmente e por cálculos teóricos para os complexos  $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{BTA})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$  (**5**),  $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{TTA})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$  (**6**),  $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{TFBr})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$  (**7**) e  $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{TFF})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$  (**8**) estão mostrados na Figura 40. Os dados de  $\epsilon_{\text{máx}}$  as transições envolvidas estão na

Tabela 16 e a Figura 41 exibe a comparação dos espectros com o intuito de avaliar a complexação do precursor aos novos ligantes e os. As principais transições eletrônicas dos estados excitados na região do UV-Vis com suas contribuições bem como os principais orbitais envolvidos estão apresentados na Tabela 17.

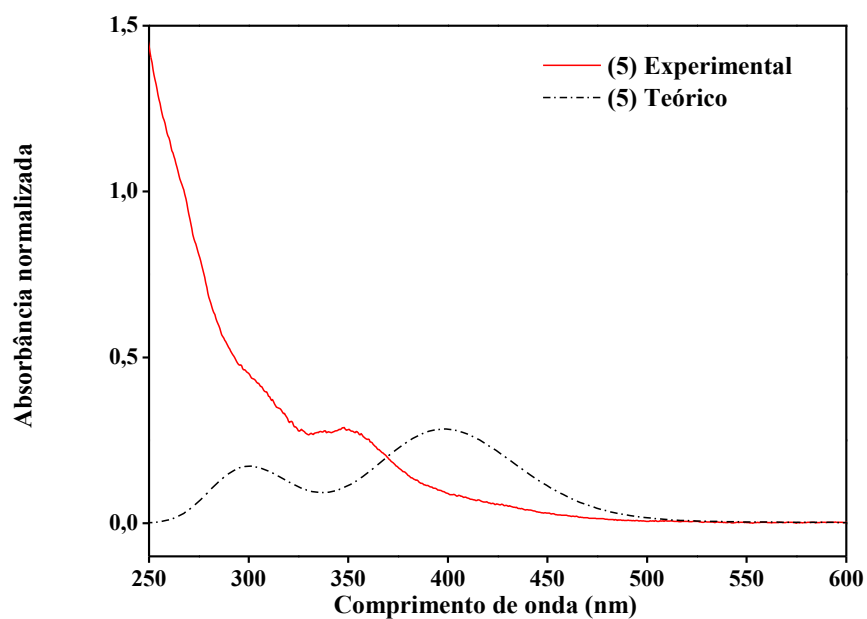
**Tabela 16-** Valores de absorvidade ( $\epsilon_{\text{máx}}$ ) dos complexos (5), (6), (7) e (8) e as transições envolvidas.

COMPLEXO	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	$\epsilon_{\text{máx}}$ ( $10^3 \cdot \text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ )	ATRIBUIÇÃO*
(5)	300	0,44	ILCT <sub>BTA</sub> +LLCT <sub>bif→BTA</sub>
	350	0,28	MLCT <sub>Ru→BTA</sub>
	418	0,063	MLCT <sub>Ru→BTA</sub>
(6)	327	0,85	ILCT <sub>TTA</sub> +LLCT <sub>bif→TTA</sub>
	355	1,01	MLCT <sub>Ru→bif</sub>
	421	0,16	MLCT <sub>Ru→TTA</sub>
(7)	308	2,28	MLCT <sub>Ru→TFBr</sub>
	352	1,52	MLCT <sub>Ru→bif</sub>
	426	0,26	MLCT <sub>Ru→TFBr</sub>
(8)	270	3,29	ILCT <sub>TFF</sub> +LLCT <sub>bif→TFF</sub>
	306	1,38	ILCT <sub>TFF</sub> +MLCT <sub>Ru→TFF</sub>
	350	1,01	MLCT <sub>Ru→bif</sub>
	512	0,009	MLCT <sub>Ru→TFF</sub>

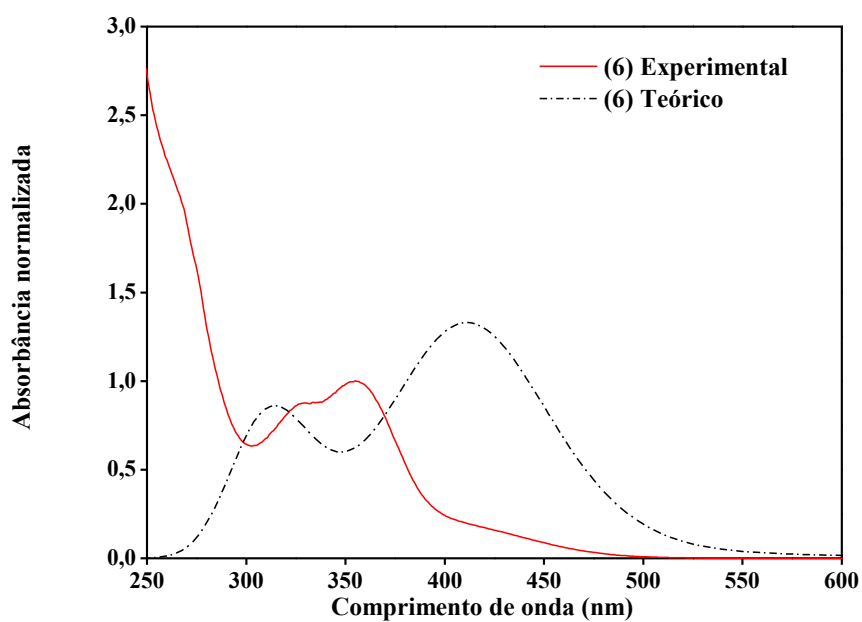
\*As atribuições foram feitas com base nos dados teóricos

**Fonte:** Dados da pesquisa.

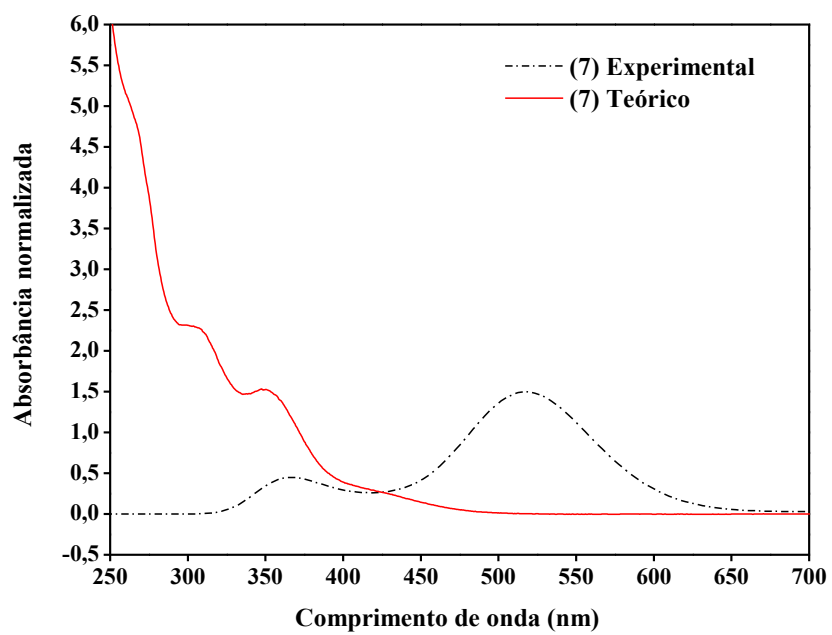
**Figura 40-** Espectros no UV-Vis teórico e experimental dos complexos *cis*-[Ru(BTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (**5**), *cis*-[Ru(TTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (**6**), *cis*-[Ru(TFBr)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (**7**) e *cis*-[Ru(TFF)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (**8**) em metanol.



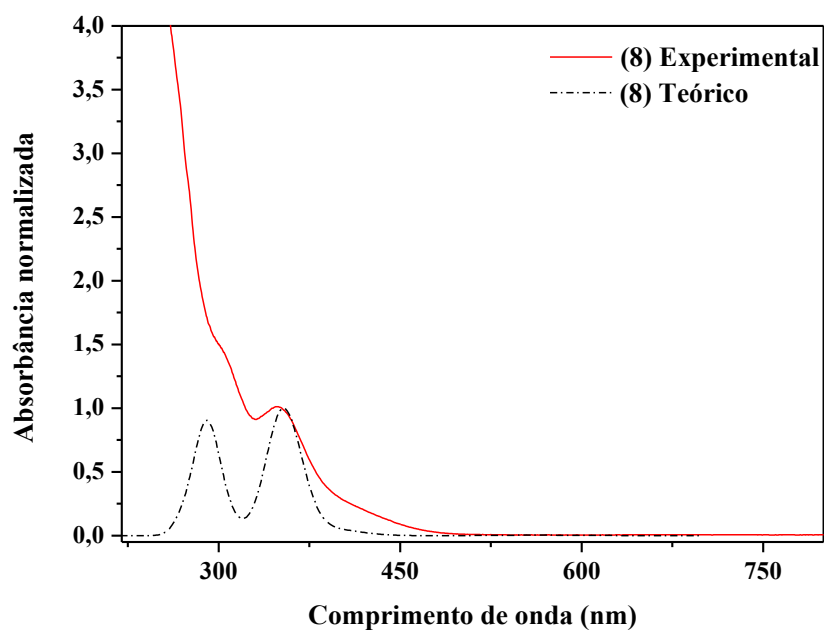
**Fonte:** Dados da pesquisa.



**Fonte:** Dados da pesquisa.

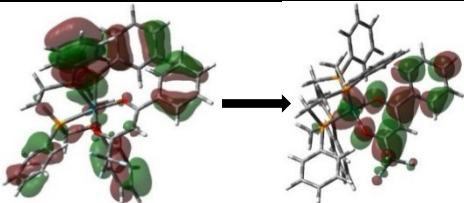
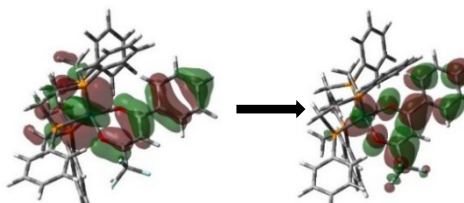
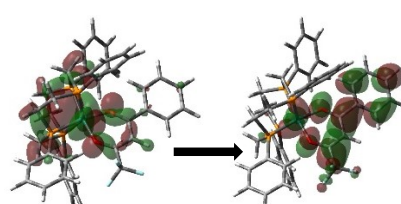
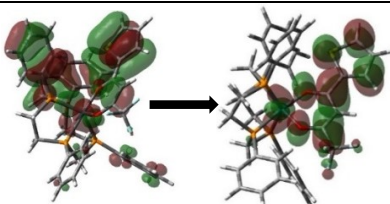
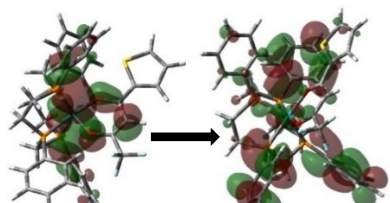


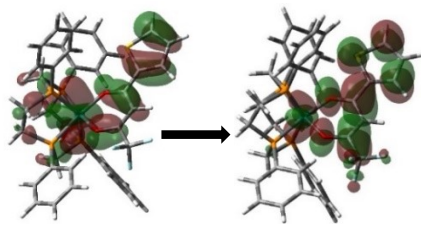
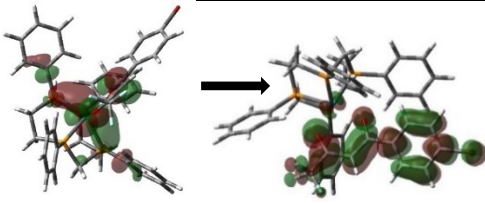
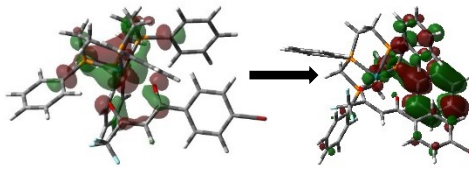
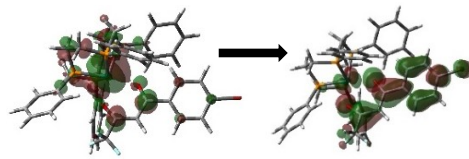
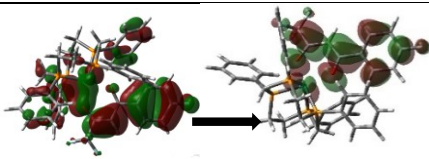
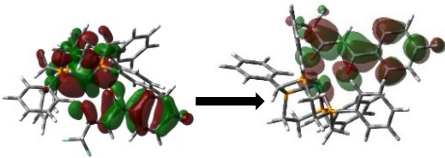
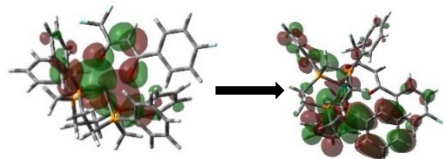
Fonte: Dados da pesquisa.



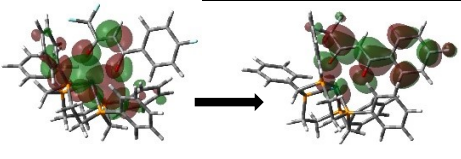
Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela 17-** Transições eletrônicas majoritárias teóricas e experimentais dos complexos **(5)**, **(6)**, **(7)** e **(8)** nos espectros UV-Vis e orbitais envolvidos com suas respectivas atribuições utilizando metanol como solvente.

Complexos	$\lambda_{teo}$ ( $\lambda_{exp}$ ) nm (eV)	Força do Oscilador	Orbitais HOMO e LUMO envolvidos nas transições	Atribuições
<b>(5)</b>	295 (300) (4,19)	0,1627	 HOMO -5 → LUMO	ILCT <sub>BTA</sub> + LLCT <sub>bif→BTA</sub>
	401 (350) (3,08)	0,3325	 HOMO -2 → LUMO	MLCT <sub>Ru→BTA</sub>
	544 (-) (2,28)	0,0060	 HOMO -1 → LUMO	MLCT <sub>Ru→BTA</sub>
<b>(6)</b>	328 (327) (4,04)	0,0995	 HOMO -5 → LUMO	ILCT <sub>TTA</sub> + LLCT <sub>bif→TTA</sub>
	356 (355) (3,26)	0,1552	 HOMO → LUMO+2	MLCT <sub>Ru→bif</sub>

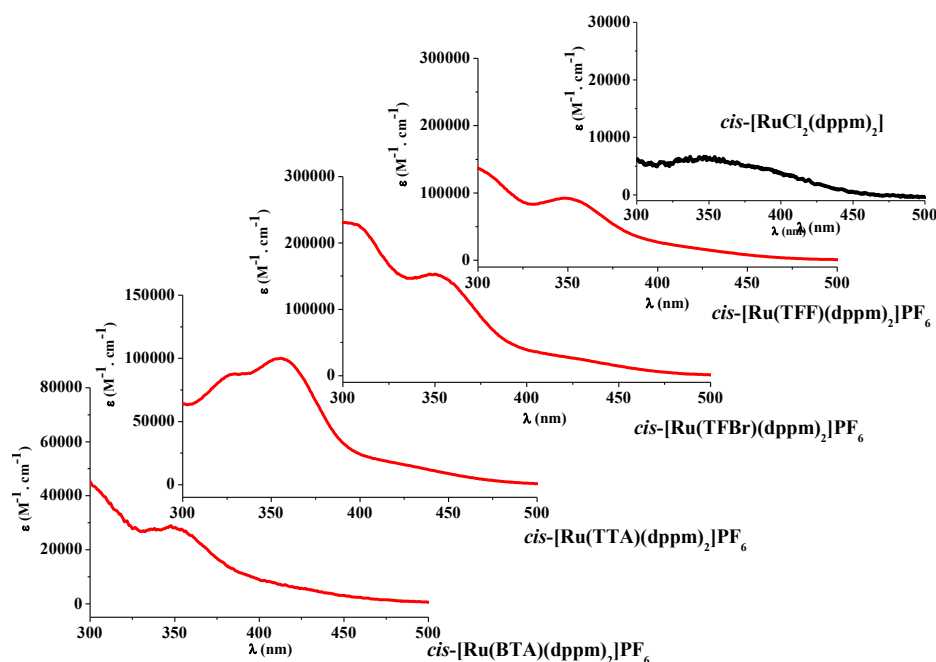
	434 (421) (2,93)	0,3539	 HOMO-2 → LUMO	MLCT <sub>Ru</sub> →TTA
(7)	356 (308) (3,48)	0,0313	 HOMO → LUMO+10	MLCT <sub>Ru</sub> →TFBr
	434 (352) (2,85)	0,0172	 HOMO-1 → LUMO+2	MLCT <sub>Ru</sub> →bif
	516 (-) (2,40)	0,1668	 HOMO -2 → LUMO	MLCT <sub>Ru</sub> →TFBr
(8)	291 (-) (4,26)	0,3157	 HOMO-3 → LUMO	ILCT <sub>TFF</sub> +LLCT <sub>bif</sub> →TFF
	352 (306) (3,52)	0,2526	 HOMO -2 → LUMO	ILCT <sub>TFF</sub> +MLCT <sub>Ru</sub> →TFF
	356 (350) (3,43)	0,2233	 HOMO → LUMO+1	MLCT <sub>Ru</sub> →bif



562				
(-)	0,0018			MLCT <sub>Ru→TFF</sub>
(2,21)			HOMO → LUMO	

Fonte: Dados da pesquisa

**Figura 41-** Comparação das bandas dos espectros de absorção em regiões compreendidas entre 300 nm e 500 nm dos novos complexos (5), (6), (7) e (8) e do complexo precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] obtidos em metanol.



Fonte: Dados da pesquisa.

Os espectros foram obtidos em metanol e a atribuição de bandas verificadas nos espectros eletrônicos foi realizada através da comparação dos espectros dos complexos sintetizados com espectros obtidos através de cálculos teóricos. O intuito foi avaliar, confirmar e compreender as mudanças ocorridas nas transições envolvidas após a substituição dos cloridos pelas  $\beta$ -dicetonas.

Relatos na literatura sugerem para o precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] apresenta três absorções e as energias envolvidas correspondem às transições caracterizadas como  $\pi \rightarrow \pi^*$  (ILCT), referentes à transferência de densidade eletrônica entre os anéis dos grupos fosfínicos. Essas transições são observadas em regiões de mais alta energia (266 e 236 nm). Há transições eletrônicas caracterizadas como LMCT, que ocorre entre os ligantes cloridos, que apresentam maior caráter doador  $\sigma$ , e o centro metálico Ru(II), em regiões

de mais baixa energia (419 nm) (SOBRINHO, 2015). Além disso, considerando que as fosfinas apresentam caráter doador  $\sigma$  e receptor  $\pi$ , esses ligantes possuem orbitais d vazios em baixo estado energético que, quando coordenadas a íons metálicos de baixo estado de oxidação, como por exemplo, o rutênio(II), são esperadas transições de transferência de carga metal-ligante (MLCT) (BATISTA *ET AL.*, 1999).

Através de cálculos realizados a partir da análise da estrutura eletrônica dos complexos sintetizados, foi possível confirmar as transições existentes, bem como avaliar a contribuição de cada uma. Os espectros obtidos pelos dados teóricos foram sobrepostos aos espectros experimentais, verificando, desta forma a similaridade dos perfis. A princípio, para os complexos *cis*-[Ru(BTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>(5), *cis*-[Ru(TFBr)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (7) e *cis*-[Ru(TFF)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>(8) foram observadas duas bandas nos espectros experimentais e para o *cis*-[Ru(TTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (6) foram verificadas 3 bandas.

Para os complexo *cis*-[Ru(BTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>(5), verificou-se uma banda na região de maior energia (300 nm) sendo atribuída à transições do tipo ILCT  $\pi \rightarrow \pi^*$  em que a transferência de carga ocorre no ligante BTA com contribuição de transição do tipo LLCT em que a transferência de carga ocorre do ligante bifosfina(orbitais  $\pi$ ) para o BTA (orbitais  $\pi^*$  vazios). Deve-se considerar que para o complexo *cis*-[Ru(TTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (6) o mesmo tipo de transição foi observado em 327 nm e, em se tratando do complexo *cis*-[Ru(TFF)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>(8), essa transição não foi observada no espectro experimental. Além disso observou-se uma banda em região de menor energia (350 nm) atribuída à transição do tipo MLCT envolvendo os orbitais d semipreenchidos do Ru e os orbitais orbitais  $\pi^*$  vazios do BTA.

Além de transições do tipo ILCT já mencionadas, o complexo *cis*-[Ru(TTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (6) apresentou em regiões de maior comprimento de onda transições do tipo MLCT. A banda verificada em 355 nm é atribuída à MLCT<sub>Ru→bif</sub> e um ombro compreendido em 421 nm é atribuído à MLCT<sub>Ru→TTA</sub>. O complexo *cis*-[Ru(TFBr)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>(7) apresentou apenas bandas em regiões menos energéticas que caracterizam transições do tipo MLCT. As bandas observadas foram em 308 nm, 352 nm e um ombro 426 nm, sendo que nas regiões mais energéticas (308 nm) e menos energética (426 nm), a transferência de carga ocorre do metal rutênio(II) através dos seus orbitais 4d $\pi$  para os orbitais  $\pi^*$  do TFBr. Por fim, a banda observada em região intermediária (352 nm) corresponde à transferência de carga do rutênio(II), através dos seus orbitais 4d $\pi$  para o orbital  $\pi^*$  da bifosfina.

O complexo *cis*-[Ru(TFF)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>(7) exibiu duas bandas que caracterizam a transição ILCT  $\pi \rightarrow \pi^*$  centrada no ligante TFF com contribuição de transição do tipo MLCT<sub>Ru(4d $\pi$ )  $\rightarrow$   $\pi^*$ (TFF). A banda compreendida em 350 nm é atribuída à transições do tipo MLCT, mas neste caso, a transferência de carga ocorre do rutênio para o ligante bifosfina (MLCT<sub>Ru(4d $\pi$ )  $\rightarrow$   $\pi^*$ (bif). Vale salientar que as bandas observadas no espectro teórico em região de maior energia ( 291 nm) atribuída à ILCT<sub>TFF</sub> com contribuição de transições do tipo LLCT<sub>bif $\rightarrow$ TFF</sub> bem como a banda em 562 nm atribuída à MLCT<sub>Ru $\rightarrow$ TFF</sub> não foram observadas nos espectros experimentais. Outras transições que não foram verificadas nos espectros experimentais de todos os complexos são as transições que envolvem apenas os orbitais do rutênio (transições d-d).</sub></sub>

Do mesmo modo, os espectros dos complexos sintetizados foram comparados entre si e com o espectro do complexo precursor, observando-se também que os quatro possuem na região do visível uma banda, a qual localiza-se entre 350 e 500 nm. A partir da similaridade das esferas de coordenação nos compostos sugerida através da semelhança estrutural entre eles, as bandas foram consideradas como provenientes de transições eletrônicas análogas. A comparação das bandas na região visível dos complexos está esquematizada na Figura 41.

A análise das principais transições associadas com as bandas na região do visível permitiu evidenciar a substituição dos ligantes Cl<sup>-</sup> pelas  $\beta$ -dicetonas. As bandas que apresentaram perfil semelhante nos complexos derivados são atribuídas como bandas de transição do tipo MLCT, em que a densidade eletrônica se desloca do metal, neste caso, o rutênio (II) para o ligante. Em comparação com o espectro do complexo precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>], além da presença de novas bandas provenientes de transições envolvendo os ligantes  $\beta$ -dicetonas, pôde-se sugerir também a ausência da banda LMCT Cl(3p $\sigma$ )  $\rightarrow$  Ru(4d $\pi$ ) como justificativa para a inserção das  $\beta$ -dicetonas.

Com a substituição do ligante que apresenta caráter doador  $\sigma$ , neste caso, o íon clorido, pelo ligante  $\beta$ -dicetona, de caráter doador  $\sigma$  e aceptor  $\pi$ , ocorre uma competição por densidade eletrônica entre esses ligantes e as bifosfinas, que resulta na diminuição do efeito retrodoador Ru-P. Tendo em vista a natureza do fósforo, para compensar a deficiência eletrônica, ocorre a drenagem da densidade eletrônica dos anéis, necessitando, desta maneira, de maior energia para que a transição ocorra.

A partir da comparação dos espectros experimentais e teóricos, foi possível verificar que os complexos sintetizados apresentaram as transições esperadas, já que as

algumas bandas obtidas experimentalmente são concordantes com as bandas obtidas pelos cálculos teóricos.

#### 4.3- Ensaio de Atividade Leishmanicida *in vitro*

Os oito complexos de rutênio(II) obtidos e os seus respectivos complexos precursores foram submetidos a ensaios antiparasitários *in vitro* contra a forma promastigota *Leishmania (L.) amazonensis* e as Tabelas 18 e 19 sumarizam os valores de IC<sub>50</sub> obtidos.

**Tabela 18-** Valores de IC<sub>50</sub> para o complexo precursor [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cimeno)]<sub>2</sub> e seus derivados contendo β-dicetonas.

COMPLEXOS	<i>L. (L.) amazonenses</i>
	IC <sub>50</sub> (95% CI) (μM) <sup>a</sup>
[RuCl <sub>2</sub> (η <sup>6</sup> - <i>p</i> -cimeno)] <sub>2</sub>	>200
[RuCl(BTA)(η <sup>6</sup> - <i>p</i> -cimeno)]	90,5 (85,6 – 95,7)
[RuCl(TTA)(η <sup>6</sup> - <i>p</i> -cimeno)]	72,0 (57,4 – 90,2)
[RuCl(TFBr)(η <sup>6</sup> - <i>p</i> -cimeno)]	55,8 (51,9 – 60,0)
[RuCl(TFF)(η <sup>6</sup> - <i>p</i> -cimeno)]	59,6 (57,0 – 62,3)
Pentamidina <sup>#</sup>	3,4 ± 0,02
Glucantime <sup>##</sup>	25,6 ± 1,6
Anfontericina B <sup>###</sup>	15,6 (9,1 -22,6)

a: os valores de IC<sub>50</sub> foram calculados a partir das concentrações: 200; 100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,12; 1,56; 0,78; 0,39; 0,19 e 0,097 μM.

#: FARIA *ET AL.*, 2013; ##: RAMIREZ-MACIAS *ET AL.*, 2012; ###: PALADI *ET AL.*, 2012

**Fonte:** Dados da pesquisa

**Tabela 19-** Valores de IC<sub>50</sub> para o complexo precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)]<sub>2</sub> e e seus derivados contendo β-dicetonas.

COMPLEXOS	<i>L. (L.) amazonenses</i>
	IC <sub>50</sub> (95% CI) (μM) <sup>a</sup>
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (dppm)] <sub>2</sub> <sup>b</sup>	15,5 (14,29–16,77)
<i>cis</i> -[Ru(BTA)(dppm)] <sub>2</sub> PF <sub>6</sub>	8,9 (7,39 – 10,87)
<i>cis</i> -[Ru(TTA)(dppm)] <sub>2</sub> PF <sub>6</sub>	4,8 (3,73 – 6,27)
<i>cis</i> -[Ru(TFBr)(dppm)] <sub>2</sub> PF <sub>6</sub>	24,7 (18,8 – 32,4)
<i>cis</i> -[Ru(TFF)(dppm)] <sub>2</sub> PF <sub>6</sub>	3,9 (3,09 – 5,08)
Pentamidina <sup>#</sup>	3,4 ± 0,02

<b>Glucantine<sup>##</sup></b>	25,6 ± 1,6
<b>Anfontericina B<sup>###</sup></b>	15,6 (9,1 -22,6)

a: os valores de IC<sub>50</sub> foram calculados a partir das concentrações: 200; 100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,12; 1,56; 0,78; 0,39; 0,19 e 0,097 µM.

b: COSTA *ET AL.*, 2017

#: FARIA *ET AL.*, 2013; ##: RAMIREZ-MACIAS *ET AL.*, 2012; ###: PALADI *ET AL.*, 2012

**Fonte:** Dados da pesquisa

A análise dos resultados exibidos nas Tabelas 18 e 19 sugere que todos os compostos sintetizados foram ativos contra a espécie *L. (L.) amazonensis* com valores de IC<sub>50</sub> na faixa de 55,8 a 90,5 µM para os derivados do [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cimenos)]<sub>2</sub> e IC<sub>50</sub> na faixa de 3,9 a 24,7 µM para os derivados do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>].

A comparação de valores de citotoxicidade (IC<sub>50</sub>) entre os complexos precursores e seus respectivos derivados permitiu verificar que a inserção dos ligantes β-dicetonas aumentou a atividade biológica para ambas as séries. Em se tratando do complexo precursor [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cimenos)]<sub>2</sub>, o mesmo não foi ativo contra a espécie *L. amazonensis* na máxima concentração utilizada (200 µM). Deve-se considerar também que a inatividade desse precursor já foi verificada em outros trabalhos (LUCAS *ET AL.*, 2012; DEMORO *ET AL.*, 2012). Em contrapartida, a partir do valor de IC<sub>50</sub> observado na Tabela 18, verificou-se que o precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] já apresentava atividade antiparasitária, e este fato provavelmente está relacionado à presença de ligantes fosfinicos, como relatado na literatura (RODRIGUEZ-BARZANO *ET AL.*, 2015). Neste caso, a atividade citotóxica foi potencializada após a modificação estrutural.

Esses resultados indicam a importância do efeito sinérgico entre os ligantes e o centro metálico do rutênio(II), que neste caso em sua maioria, resultou em melhor resposta frente à atividade leishmanicida. Os compostos derivados do [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cimenos)]<sub>2</sub> foram de no mínimo 2 a 3 vezes mais ativos que o precursor, e para os compostos derivados do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>], verificou-se potencialização de atividade numa ordem de até 4 vezes mais quando as β-dicetonas estão coordenadas. Além disso, para a classe de compostos dos arenos, o complexo contendo o ligante TFBr exibiu maior potencial citotóxico, ao passo que, para a classe dos compostos contendo os ligantes fosfinicos, o complexo contendo o ligante TFF foi mais ativo e os valores de IC<sub>50</sub> para o *cis*-[Ru(TFF)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> e para o [RuCl(TFBr)(η<sup>6</sup>-*p*-cimenos)] foram de 3,9 µM e 55,8 µM, respectivamente.

Analisando a classe dos arenos de rutênio, na Tabela 18, verificou-se que o complexo menos ativo foi o  $[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ . Estudos anteriores em nosso grupo de pesquisa (MIRANDA *ET AL.*, 2018) relacionam a atividade leishmanicida com a presença e quantidade de heteroátomos nos ligantes, o que pode justificar a menor atividade observada para o complexo  $[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  com  $\text{IC}_{50}$  de  $90,5 \mu\text{M}$ , quando comparado aos complexos  $[\text{RuCl}(\text{TTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ ,  $[\text{RuCl}(\text{TfBr})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  e  $[\text{RuCl}(\text{TfF})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  com valores de  $\text{IC}_{50}$   $72,0 \mu\text{M}$ ,  $59,6 \mu\text{M}$  e  $55,8 \mu\text{M}$ , respectivamente. Ou seja, há possibilidade de que a presença e número de heteroátomos contribuam na interação com biomoléculas presentes nas células das espécies de *Leishmania*.

Além disso, tendo em vista que um dos mecanismos de ação propostos para os arenos de rutênio permearem as células pode consistir na taxa de hidrólise da ligação  $\text{Ru-Cl}$  (PAL *ET AL.*, 2018; NAZAROV *ET AL.*, 2014), há possibilidade de que esses heteroátomos presentes nos ligantes  $\beta$ -dicetonas, além do grupo  $\text{CF}_3$  que está em todos os complexos, por meio do efeito indutivo, enfraqueçam a ligação, o que pode garantir maior permeação para o interior das células, o que pode ser uma das justificativas para maior atividade citotóxica do  $[\text{RuCl}(\text{TfBr})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  quando comparado com o  $[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ .

Outro fator que pode corroborar para a capacidade de permeabilidade celular, além da taxa de hidrólise, é a hidrofobicidade que o complexo pode exibir. A princípio, analisando a estrutura do areno, este possui o grupo *p*-cimeno, conferindo ao complexo um caráter hidrofóbico. Apesar de ter este grupo, os dados sugerem que isso não foi suficiente para garantir a citotoxicidade esperada. Porém, com a inserção dos ligantes  $\beta$ -dicetonas, foi verificado aumento do caráter hidrofóbico, já que os mesmos apresentam fragmentos apolares, favorecendo a permeabilidade e, conseqüentemente influenciando na atividade antiparasitária.

Os resultados biológicos dos complexos contendo os ligantes fosfínicos exibidos na Tabela 19, sugerem que, exceto para o *cis*- $[\text{Ru}(\text{TfBr})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ , o aumento da atividade quando comparado ao precursor também pode estar relacionada com a presença de heteroátomos na estrutura. O complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{TfF})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$  apresentou menor valor de  $\text{IC}_{50}$  ( $3,9 \mu\text{M}$ ) quando comparado com os demais complexos *cis*- $[\text{Ru}(\text{BTA})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$  e *cis*- $[\text{Ru}(\text{TTA})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$  com valores de  $\text{IC}_{50}$   $8,9 \mu\text{M}$  e  $4,8 \mu\text{M}$ , respectivamente. Já o complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{TfBr})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$  foi o único que apresentou valor de  $\text{IC}_{50}$  ( $24,4 \mu\text{M}$ ) maior que o precursor. Esse fato sugere que o ligante

TFBr influenciou negativamente no comportamento dos ligantes fosfinicos, no entanto, as razões para tal característica ainda não estão claras.

Adicionalmente, a partir da comparação entre os grupos dos dois precursores, foi verificado que os complexos derivados do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] foram mais ativos para essa espécie da *Leishmania*, que os complexos derivados do [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cimenol)<sub>2</sub>]. A atividade leishmanicida observada nos complexos derivados do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] podem estar relacionadas com a presença dos ligantes fosfinicos que, a princípio, já apresentam potencial biológico, conferindo também maior lipofilicidade, propriedade que influencia na interação com biomoléculas. Outra consideração a ser feita é que esses compostos são carregados positivamente, ao contrário dos arenos que são neutros, o que sugere caráter carreador maior possibilidade de interagir com as moléculas-alvo. No entanto, apesar dos arenos de rutênio também apresentarem estruturalmente fatores que podem garantir capacidade biológica, estes não foram suficientes para tornar os seus derivados potenciais fármacos no tratamento da leishmaniose.

Em nosso grupo de pesquisa outros complexos análogos foram obtidos anteriormente e também tiveram a atividade antiparasitária explorada. Em se tratando do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>], foram sintetizados complexos utilizando como ligantes os mercaptoimidazóis e carboxilatos. Da mesma forma, complexos derivados [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cimenol)<sub>2</sub>] também foram estudados utilizando carboxilatos, em específico agentes antiinflamatórios comumente utilizados. Todos os complexos estão exibidos na Tabela 20.

**Tabela 20-** Valores de IC<sub>50</sub> para outros complexos obtidos a partir dos precursores *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] e [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cimenol)<sub>2</sub>] utilizando outras classes de ligantes

COMPLEXOS	<i>L. (L.) amazonensis</i>	REFERÊNCIAS
	IC <sub>50</sub> (95% CI) (μM) <sup>a</sup>	
Classe:mercaptoimidazóis*		
<i>cis</i> -[Ru(MIm)(dppm) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>	1,19 (1,06-1,34)	SOBRINHO, 2015
<i>cis</i> -[Ru(MMIm)(dppm) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>	3,59 (2,74-4,73)	
<i>cis</i> -[Ru(MBIm)(dppm) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>	6,32 (5,51-7,24)	
<i>cis</i> -[Ru(MFIm)(dppm) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>	3,81 (3,34-4,34)	
Classe: Carboxilatos**		
<i>cis</i> -[Ru(bbato)(dppm) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>	7,52 (6,49-8,71)	COSTA ET AL., 2017
<i>cis</i> -[Ru (mtbato)(dppm) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>	0,70 (0,59-0,82)	

<i>cis</i> -[Ru (hmxbato)(dppm) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>	0,52 (0,44-0,63)	
Classe: agentes anti-inflamatórios***		
[RuCl(dic)(η <sup>6</sup> - <i>p</i> -cimenol)]	7,42 (5,19 – 10,11)	MIRANDA ET AL., 2018
[RuCl(ibu)(η <sup>6</sup> - <i>p</i> -cimenol)]	> 100	
[RuCl(nap)(η <sup>6</sup> - <i>p</i> -cimenol)]	23,55 (22,54 – 24,62)	

a: os valores de IC<sub>50</sub> foram calculados a partir das concentrações: 200; 100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,12; 1,56; 0,78; 0,39; 0,19 e 0,097 μM.  
 \*MIm: 2-mercaptoimidazol; MMIm: 2-mercapto-1-metilimidazol; MBIm: 2-mercaptobenzimidazol; MFIm: 2-mercapto-4-fenilimidazol  
 \*\*bbato: 4-butilbenzoato; mtbato: 4-(metiltio)benzoato; hmxbato: 3-hidroxi-4-metoxibenzoato  
 \*\*\* dic: diclofenaco de sódio; ibu: ibuprofeno de sódio; nap: naproxeno de sódio

Fonte: (SOBRINHO, 2015; COSTA ET AL., 2017; MIRANDA ET AL., 2018)

Os complexos derivados do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] foram comparados com complexos similares sintetizados pelo grupo. Através dos dados exibidos na Tabela 20, verificou-se que, de forma geral, a troca dos ligantes clorido por ligantes bidentados aumenta a atividade. A partir disso, verifica-se que a maior parte dos complexos com dppm exibe valores de IC<sub>50</sub> próximos, entre 4 e 7 μM. Considerando a série dos mercaptoimidazóis e dos carboxilatos, os compostos mais ativos foram os que apresentaram maior quantidade de heteroátomos e menores cadeias carbônicas, a citar o MIm, que contem o nitrogênio imidazólico livre, o mtbato, o grupo S-CH<sub>3</sub>, e o hmxbato os grupos –OH e –O-. Os *cis*-[Ru(TTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> e *cis*-[Ru(TFF)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> exibem tais características e também apresentaram atividade significativa. Em contrapartida, os menos ativos possuem substituinte sobre o nitrogênio imidazólico ou não exibem em sua estrutura heteroátomos, a justificar *cis*-[Ru(BTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> para tal fato. Os trabalhos futuros do grupo envolvem a verificação do efeito gerado pela presença de grupos com N e O ou OH livres na atividade leishmanicida através de novos derivados obtidos.

Ainda, comparando-se os complexos derivados do [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cimenol)<sub>2</sub>] contendo os agentes anti-inflamatórios com os novos complexos sintetizados da mesma classe de areno, foi verificado que os complexos sintetizados neste trabalho foram mais ativos que o complexo [RuCl(ibu)(η<sup>6</sup>-*p*-cimenol)]. Os demais, apresentaram menor atividade que o [RuCl(dic)(η<sup>6</sup>-*p*-cimenol)] e [RuCl(nap)(η<sup>6</sup>-*p*-cimenol)]. E para os complexos contendo os ligantes fosfinicos, comparando-se os dados, foi possível sugerir que a inserção dos ligantes β-dicetonas promoveu atividade leishmanicida similar à inserção dos ligantes mercaptoimidazóis. No entanto, não apresentaram melhor resposta biológica quando relacionados com os complexos contendo os ligantes carboxilatos.



De acordo com a literatura, os compostos usados como drogas de segunda escolha no tratamento da leishmaniose, a citar isotionato de pentamidina (Pentamidina - quando testado sob 24h de incubação), Anfotericina B e antimoniato de meglumina (Glucantime), exibem valores de IC<sub>50</sub> de 3,4 µM, 15,6 µM e 25,6 µM, respectivamente, para *L.(L.) amazonensis* (FARIA ET AL., 2013; RAMIREZ-MACIAS ET AL., 2012; PALADI ET AL., 2012 ). Assim, observa-se que apenas os complexos derivados do precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] exibiram maior citotoxicidade para a espécie *L.(L.) amazonensis* do que as drogas de referência citadas. O composto *cis*-[Ru(TFF)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> apresentou valores similares à Pentamidina, ao passo que o complexo *cis*-[Ru(TTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> exibiu melhor resposta biológica para a mesma droga de referência. Da mesma forma, foi verificado que o *cis*-[Ru(BTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> exibiu melhor citotoxicidade que a Anfotecinina B e o valor de IC<sub>50</sub> do *cis*-[Ru(TFBr)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> foi concordante com o valor de IC<sub>50</sub> da Glucantime.

Diante da análise dos resultados obtidos, foi possível verificar potencial destes complexos, particularmente os derivados do precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>], para aplicação em atividade leishmanicida. Adicionalmente, alguns testes complementares estão sendo realizados visando elucidar possíveis alterações morfológicas nas diferentes espécies *Leishmanias* , além da espécie utilizada (a *L (L.) amazonensis*), provocadas pela ação dos complexos sintetizados, e ainda, estudos serão feitos com o objetivo de relacionar a estrutura eletrônica dos complexos com as atividades exibidas e os possíveis alvos biológicos e mecanismos que levam à citotoxicidade.

## 5. CONCLUSÕES

Neste trabalho foram sintetizados oito novos complexos de rutênio(II) de fórmula geral *cis*-[Ru(O-O)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> e [RuCl(O-O)(η<sup>6</sup>-*p*-cimeno)] sendo O-O = BTA: 1,3-butanodiona-1-fenil-4,4,4-trifluoro, TTA: 2-tenoiltrifluoroacetona, TFBr: 1,3-butanodiona-1-(4-bromofenil)-4,4,4-trifluoro e TFF:1,3-butanodiona-1-(4-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro , sendo obtidos a partir dos complexos precursores *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] e [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-*p*-cimeno)]<sub>2</sub>.

As fórmulas empíricas e o grau de pureza satisfatórios dos complexos foram comprovados pela análise elementar. A coordenação dos ligantes via átomos de oxigênio (O-O) bem como as geometrias propostas foram verificados pelo padrão dos sinais no RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H}. Através do deslocamento das bandas referentes às carbonilas observados nos espectros do infravermelho, pelos sinais observados no RMN <sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} e

pelo deslocamento de bandas nos espectros no UV-Vis, pôde-se evidenciar a substituição dos ligantes clorido pelos ligantes  $\beta$ -dicetonas. Além disso, as principais transições eletrônicas envolvidas nos novos complexos foram confirmadas pelo estudo teórico. Praticamente todos os complexos apresentaram três bandas, sendo as mais energéticas referentes às transições do tipo ILCT e LLCT. As bandas de menor energia foram atribuídas às transições MLCT. Em se tratando do complexo  $[\text{RuCl}(\text{TFF})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ , a técnica de difração de raios X confirma a estrutura proposta pelas outras técnicas de caracterização.

Os complexos sintetizados foram submetidos a ensaios de viabilidade celular frente às espécies *L. amazonensis*, o que permitiu a determinação dos valores de  $\text{IC}_{50}$ . A partir desses dados, observou-se que todos os complexos foram ativos nos testes *in vitro*, no entanto, apenas três complexos derivados do *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$  apresentaram atividade leishmanicida significativa. Não foi observada atividade biológica para o complexo precursor  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$  e o complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{TFBr})(\text{dppm})_2]$ . Além disso, baseando-se no resultados dos ensaios de viabilidade, propõe-se que a atividade leishmanicida são resultados do efeito sinérgico ente os ligantes  $\beta$ -dicetonas e o rutênio(II), conferindo aos mesmos uma bioatividade aprimorada. Posteriormente, serão realizados estudos que relacionam a atividade leishmanicida com as estruturas eletrônicas dos compostos.

## REFERÊNCIAS

AGUIAR, P.F.; RODRIGUES, R. K. Visceral Leishmaniasis in Brazil: review article. **Revista Unimontes Científica**, v.19, n.1, 2017.

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. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(01\)00248-3](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(01)00248-3)

ALPTUZUN, V.; CAKIROGLU, G.; LIMONCU, E. M.; ERAC, B.; HOSGOR-LIMONCU, M.; ERCIYAS, E. Synthesis and antileishmanial activity of novel pyridinium-hydrazone derivatives. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 5, p. 960–967, 2013. <http://dx.doi.org/10.3109/14756366.2012.697058>

ARTIGAS, V.; GONZÁLEZ, D.; FUENTEALBA, M. Syntheses, characterisation and crystal structures of ferrocenyl  $\beta$ -diketones and their Schiff base NeNeO ligand derivatives with 2-picolyamine. **Journal of Molecular Structure**, v.1129, p.325-332, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.09.009>

ARTHUR, G.; BITTMAN R. The inhibition of cell signaling pathways by antitumor ether-lipids. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1390, p. 85-102, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0005-2760\(97\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0005-2760(97)00163-X)

AKHOUNDI, M.; DOWNING, T.; VOTÝPKA, J.; KUHLS, K.; LUKE, J.; CANNET, A.; RAVEL, C.; MARTY, P. DELAUNAY, P.; KASBARI, M.; GRANOULLAC, B.; GRADONI, L.; SERENO, D. Leishmania infections: Molecular targets and diagnosis. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 57, p.1-29, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2016.11.012>

ALBANI, B. A., PEÑA, B., LEED, N. A., DE PAULA, N. A. B. G., PAVANI, C., BAPTISTA, M. S., TURRO, C. Marked improvement in photoinduced cell death by a new tris -heteroleptic complex with dual action: Singlet oxygen sensitization and ligand dissociation. **Journal of the American Chemical Society**, v.136(49), p.17055–17101, 2014. <http://dx.doi.org/10.1021/ja508272h>

ALAMILLA-FONSECA, L. N.; DELGADO-DOMÍNGUEZ, J. D.; ZAMORA-CHIMAL, J.; RIVERO-CRUZ, J. F.; BECKER, I. CERVANTES-SARABIA, R. B.; JIMÉNEZ-ARELLANES, A.; Leishmania mexicana cell death achieved by Cleoserrata serrata (Jacq.) Itlis: Learning from Maya healers. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 211, p.180–187, 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2017.09.037>

AMARAL, A. T.; ANDRADE, C. H.; Kümmerle, A. E.; Guido, R. V. C. A evolução da química medicinal no brasil: avanços nos 40 anos da sociedade brasileira de química. **Química Nova**, v.40(6), p. 694-700, 2017. <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170075>

ANG, W. H.; CASINI, A.; SAVA, G.; DYSON, P.J. Organometallic ruthenium-based antitumor compounds with novel modes of action. **Journal of Organometallic Chemistry**, v.696, p.989-998, 2011. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jorganchem.2010.11.009>

BARBOSA, L.C.A. Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos. 1ª ed. Viçosa: UFV, 2007.

BARBOSA, M. I. F.; CORREA, R. S.; DE OLIVEIRA, K. M.; RODRIGUES, C.; ELLENA, J.; NASCIMENTO, O. R.; ROCHA, V. P. C.; NONATO, F. R.; MACEDO, T. S.; BARBOSA, J. M.; SOARES, M. B. P.; BATISTA, A. A. Antiparasitic activities of novel ruthenium/lapachol complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 136, p. 33-39, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.03.009>

BARRY, N.P.E.; SADLER, P.J. Exploration of the medical periodic table: Towards new targets. **Chemistry Community**, v.49, p.5106–5131, 2013. <https://doi.org/10.1039/c3cc41143e>

BALAÑA-FOUCE, R.; REGUERA, R. M.; CUBRÍA, J. C.; ORDÓÑEZ, D. The Pharmacology of Leishmaniasis. **General Pharmacology: The Vascular System**, v.30(4), p. 435-443, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0306-3623\(97\)00268-1](https://doi.org/10.1016/S0306-3623(97)00268-1)

BATISTA, A. A.; ELLENA, J.; OLIVEIRA, K. M.; COMINETTI, M. R.; BARBOSA, M. I. F.; CORRÊA, R. S. Ruthenium(II)/triphenylphosphine complexes: An effective way

to improve the cytotoxicity of lapachol. **Polyhedron**, v.130, p.108–114, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2017.04.005>

BATISTA, A. A.; PEREIRA, C.; WOHNATH, K.; QUEIROZ, S. L.; SANTOS, R. H. A.; & GAMBARDELLA, M. T. P. Synthesis and characterization of the *mer*-[RuCl<sub>3</sub>(NO)(dppb)] isomer. X-ray structures of the: *fac*-[RuCl<sub>3</sub>(NO)(dppm)], *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] and *mer*-[RuCl<sub>3</sub>NO(dppb)] [dppm = 1,2-Bis(diphenylphosphino) methane and dppb = 1,4-Bis(diphenylphosphino)butane]. **Polyhedron**, v.18, p. 2079-2083,1999. [https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(99\)00084-4](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(99)00084-4)

BECKER, J.T.; ULLMAN, B. Biopterin conversion to reduced folates by *Leishmania donovani* promastigotes. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 49, p. 21-28, 1991. [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(91\)90126-Q](https://doi.org/10.1016/0166-6851(91)90126-Q)

BERALDO, H. Tendências atuais e as perspectivas futuras da química inorgânica. **Ciência e Cultura**, v.63(1), 2011. <http://dx.doi.org/10.21800/S0009-67252011000100012>

BERMAN, J.D.; WADDELL, D.; HANSON, B.D. Biochemical mechanisms of the leishmanial activity of sodium stibogluconate. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 27, p.916-920,1985. <https://doi.org/10.1128/AAC.27.6.916>

BERMAN, J.D. Chemotherapy of Leishmaniasis: recent advances in the treatment of visceral disease. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 11, p. 707-710,1998. <https://doi.org/10.1097/00001432-199812000-00009>

BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. P., BARREIRO, E. J. Considerações sobre a química bioinorgânica medicinal. **Medicinal Bioinorganic Chemistry**, v.4(2), p.131-142, 2007a. <https://doi.org/10.5216/ref.v4i2.3027>

BENITE, A. M. C., MACHADO, S. D. P., BARREIRO, E. J. Uma visão da química bioinorgânica medicinal. **Química Nova**, v.30(8), p.2062–2067, 2007b. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422007000800045>

BENNETT, M. A.; SMITH, A. K. J. Arene ruthenium(II) Complexes formed by Dehydrogenation of Cyclohexadienes with ruthenium(III) Trichloride. **Journal Chemistry Society Dalton**, v. 233, 1973. <http://dx.doi.org/10.1039/DT9740000233>

BERNERSPRICE, S. J.; JARRETT, P. S.; SADLER, P. J. <sup>31</sup>P NMR Studies of [Au<sub>2</sub>(μ-dppe)]<sub>2</sub><sup>+</sup> Antitumor Complexes - Conversion into [Au(dppe)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> Induced by Thiols and Blood-Plasma. **Inorganic Chemistry**, v. 26, n. 18, p. 3074-3077, 1987. <http://dx.doi.org/10.1021/ic00265a032>

BERNHARDT, P. V, WILSON, G. J., SHARPE, P. C., KALINOWSKI, D. S., RICHARDSON, D. R. Tuning the antiproliferative activity of biologically active iron chelators: Characterization of the coordination chemistry and biological efficacy of 2-acetylpyridine and 2-benzoylpyridine hydrazone ligands. **Journal of Biological**

**Inorganic Chemistry**, v. 13(1), p.107–119, 2008. <http://dx.doi.org/10.1007/s00775-007-0300-4>

BRUN, R.; BUHLER, Y.; SANDMEIER, U.; KAMINSKI, R.; BACHI, C.J.; RATTENDI, D.; LANE, S.; CROFT, S.; SNOWDON, D.; YARDLEY, V.; CARAVATTI, G.; FREI, J.; STANEK, J.; METT, H. *In vitro* trypanocidal activities of new S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitors. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 40, p.1442-1447, 1996. <https://doi.org/10.1128/AAC.40.6.1442>

BHATTACHARYYA, S.; PURKAIT, K.; MUKHERJEE, A. Ruthenium(II) p-cymene complexes of a benzimidazole-based ligand capable of VEGFR2 inhibition: hydrolysis, reactivity and cytotoxicity Studies. **Dalton Transactions**, v.46, p.8539–8554, 2017. <http://dx.doi.org/10.1039/C7DT00938K>

BINCOLETTI, C.; TERSARIOL, I. L. S.; OLIVEIRA, C. R.; DHREHER, S.; FAUSTO, D. M.; SOUFEN, M. A.; NASCIMENTO, F. D.; CAIRES, A. C. F. Chiral cyclopalladated complexes derived from N,N-dimethyl-1-phenethylamine with bridging bis(diphenylphosphine)ferrocene ligand as inhibitors of the cathepsin B activity and as antitumoral agentes. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.13(8), p. 3047, 2005. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2005.01.057>

BEZERRA-SOUZA, A.; YAMAMOTO, E. S.; LAURENTI, M. D.; RIBEIRO, S. P.; PASSERO, D. L. F. The antifungal compound butenafine eliminates promastigote and amastigote forms of Leishmania (Leishmania) amazonensis and Leishmania (Viannia) braziliensis. **Parasitology International**, v. 65, p. 702-707, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2016.08.003>

BLANCO, R. V.; NASCIMENTO-JÚNIOR, M. N. Leishmaniose: Aspectos Gerais Relacionados com a Doença, o Ciclo do Parasita, Fármacos Disponíveis, Novos Protótipos e Vacinas. **Revista Virtual de Química**, v.9, n.3, p. 861-876, 2017. <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20170055>

BROWN, W.; FOOTE, C.; IVERSON, B.; ANSLYN, E.; NOVAK, B. *Organic Chemistry*. 6 ed. Belmont, CA, EUA: Brooks/Cole, 2010, 1194 p.

BULLOCK, J. L.; CELESTINE, M. J.; HOLDER, A. A. **In ruthenium: Synthesis, Physicochemical Properties And Applications**; Keeler, G. P., Ed.; Nova Science Publishers: New York, 2014; pp 3–11.

CARCELLI, M.; BACCHI, A.; PELAGATTI, P.; RISPOLI, G.; ROGOLINO, D.; SANCHEZ, T. W.; SECHI, M.; NEAMATI, N. Ruthenium arene complexes as HIV-1 integrase strand transfer inhibitors. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v.118, p.74–82, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2012.09.021>

CHAN, H.; GHRAYCHE, J. B.; WEI, J.; RENFREW, A. N. Photolabile ruthenium(II)–Purine Complexes: Phototoxicity, DNA Binding, and Light-Triggered Drug Release. **European Journal of Inorganic Chemistry**, p.1679–1686, 2017. <http://dx.doi.org/10.1002/ejic.201601137>.

COIRO, C. J.; COELHO, G. L. G.; DA SILVA, R. C.; LANGONI, H. Molecular characterization of *Leishmania* spp. isolated from Brazilian stray dogs from an endemic area for canine visceral leishmaniasis. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**, v. 7, p. 9-13, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2016.11.005>

COLINA-VEGAS, L.; VILLARREAL, W.; NAVARRO, M.; OLIVEIRA, C.; GRAMINHA, A.; MAIA, P.; DEFLON, V.; FERREIRA, A.; COMINETTI, M.; BATISTA, A. Cytotoxicity of Ru(II) Piano-Stool Complexes with Chloroquine and Chelating Ligands against Breast and Lung Tumor Cells: Interactions with DNA and BSA. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 153, p. 150 – 161, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.07.016>

COSTA, M. S.; GONÇALVES, Y. G.; DÉBORA C.O. NUNES, D.C. O.; DANIELLE R. NAPOLITANO, D. R.; MAIA, P. I.S.; RODRIGUES, R. S.; RODRIGUES, V. M.; VON POELHSITZ, G.; YONEYAMA, K. A.G. Anti-*Leishmania* activity of new ruthenium(II) complexes: Effect on parasite host Interaction. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 175, p.225–231, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.07.023>

COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS, M. **Substâncias carboniladas e derivados**. Porto Alegre (RS): Bookman, 2003, p.412.

COUTO ALMEIDA, J.; MARZANO, I. M.; SILVA DE PAULA, F. C.; PIVATTO, M.; LOPES, N. P.; DE SOUZA, P. C.; PAVAN, F. R.; FORMIGA, A. L. B.; PEREIRA-MAIA, E. C.; GUERRA, W. Complexes of platinum and palladium with  $\beta$ -diketones and DMSO: Synthesis, characterization, molecular modeling, and biological studies. **Journal of Molecular Structure**, v.1075, p.370–376, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.07.023>

COUTO ALMEIDA, J.; PAIXÃO D. A.; MARZANO, I. M.; ELLENA, J.; PIVATTO, M.; LOPES, N. P.; FERREIRA, A. M. D. C.; PEREIRA-MAIA, E. C.; GUILARDI, S.; GUERRA, W. Copper(II) complexes with  $\beta$ -diketones and N-donor heterocyclic ligands: Crystal structure, spectral properties, and cytotoxic activity. **Polyhedron**, v. 89, p.1–8, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2014.12.026>

CUNHA, L. V. P. **Complexos fosfínicos de Ru(II) e Ru(III) como fármacos antituberculose e seus derivados**. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP, 2013. <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/6551>

DA SILVA, A. L. R. **Estudo de complexos metálicos de rutênio com ligantes o-fenilênicos e o ligante bifosfínico: 1,4-bis(difenilfosfino)butano (dppb)**. Tese (Doutorado em Química) – Universidade federal do ceará (UFC), Fortaleza, CE, 2007. <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/1023>

DA SILVA, L. L., DONNICI, C. L., LOPES, J. C. D., GOULART, M. O. F., DE ABREU, F. C., DE PAULA, F. S., MONTANARI, C. A. Investigação eletroquímica e calorimétrica da interação de novos agentes antitumorais biscatiônicos com DNA. **Química Nova**, v.35(7), p.1318–1324, 2012. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422012000700007>



DE CASTRO, E. V.; TOLEDO, M. S.; COSTA, R. W.; BAHIA, D.; MORTARA, R. A.; TAKAHASHI, H. K.; STRAUS, A. S. *Leishmania (Viannia) braziliensis* Inositol Phosphorylceramide: Sphingoid Base Composition. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, n. 1453, 2017. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2017.01453>

DE GRANDIS, R. A. **Avaliação toxicogenética e atividade antitumoral *in vitro* de complexos heterolépticos de rutênio(II): Atividades citotóxicas, genotóxicas e interação com biomoléculas**. Dissertação (Mestrado em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Araraquara, SP, 2016. <http://hdl.handle.net/11449/137906>

DEMORO, B.; SARNIGUET, C.; SANCHEZ-DELGADO, R.; ROSSI, M.; LIEBOWITZ, D.; CARUSO, F.; OLEA-AZAR, C.; MORENO, V.; MEDEIROS, A.; COMINI, M.; OTERO, L.; GAMBINO, D. New organoruthenium complexes with bioactive thiosemicarbazones as co-ligands: potential anti-trypanosomal agents, **Dalton Transactios**, v. 41, p. 1534 – 1543, 2012. <https://doi.org/10.1039/C1DT11519G>.

DEEPTHI, T.V.; VENUGOPALAN, P. Synthesis, characterization and biological studies on Ni<sup>II</sup> and Cu<sup>II</sup> complexes of two novel  $\alpha,\beta$ -unsaturated 1,3-diketones related to curcuminoids. **Inorganica Chimica Acta**, v. 450, p.243–250, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2016.05.045>

DE SOUZA, N. B.; AGUIAR, A. C. C.; DE OLIVEIRA, A. C.; TOP, S.; PIGEON, P.; JAOUEN, G.; GOULART, M. O. F.; KRETTLI, A. U. Antiplasmodial activity of iron(II) and ruthenium(II) organometallic complexes against *Plasmodium falciparum* blood parasites. *Memorial Instituto Oswaldo Cruz*, v.110(8), p.981-988, 2015. <https://doi.org/10.1590/0074-02760150163>

DEVAGI, G.; DALLEMER, F.; KALAIVANI, P.; PRABHAKARAN, R. Organometallic ruthenium(II) complexes containing NS donor Schiff bases: Synthesis, structure, electrochemistry, DNA/BSA binding, DNA cleavage, radical scavenging and antibacterial activities. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 854, p.1-14, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.10.036>

DOŁĘGA, A.; SKOCZYNSKA, A.; BUDZISZ, E.; LORENZ, I.; LUX, K.; ROZALSKI, M.; MAYER, P.; KRAJEWSKA, U. Spectroscopic and cytotoxic characteristics of (p-cymene)Ru(II) complexes with bidentate coumarins and density functional theory comparison with selected Pd(II) complexes. **Inorganica Chimica Acta**, v.456, p.105–112, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2016.10.036>

DOS SANTOS, A. O.; UEDA-NAKAMURA, T.; FILHO, D. B. P.; JUNIOR, V. V. F.; NAKAMURA, C. V. Copaiba Oil: An Alternative to Development of New Drugs against Leishmaniasis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, p. 1-7, 2011. <https://doi.org/10.1155/2012/898419>

DUCHANE, C. M.; BROWN, L. C.; DOZIER, V. S.; MEROLA, J. S. Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activity of RhIII and IrIII  $\beta$ -Diketonato Piano-Stool Compounds. **Organometallics**, v.37, p.530–538, 2018. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00742>

DUPONT, J. **Química organometálica: elementos do bloco d.** Porto Alegre (RS): Bookman, 2005.

EJIDIKE, I. P.; AJIBADE, P. A. Synthesis, Characterization, Anticancer, and Antioxidant Studies of Ru(III) Complexes of Monobasic Tridentate Schiff Bases. **Bioinorganic Chemistry and Applications**, 2016.  
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/9672451>

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>

FARRELL, N. Biomedical uses and applications of inorganic chemistry. An overview. **Coordination Chemistry Reviews**, v.232, p.1-4, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(02\)00100-5](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00100-5)

FERREIRA, F. C. **Mecanismo de morte celular induzida por complexos de rutênio em diferentes linhagens tumorais.** Tese (Doutorado em Biologia) – Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia, GO, 2014.  
[https://pos.icb.ufg.br/up/101/o/Tese\\_Fl%C3%A1via.pdf](https://pos.icb.ufg.br/up/101/o/Tese_Fl%C3%A1via.pdf)

FONSECA, J. D. A. ***p*-Cymene based ruthenium complexes as catalysts.** Dissertação (Mestrado em Química Tecnológica) – Universidade de Lisboa (ULISBOA), Portugal, PT, 2011. <http://hdl.handle.net/10451/8364>

FRANCO, D. W.; TAUBE, H. Tryetil phosphite as a ligand on ruthenium(II). **Inorganic Chemistry**, v. 17, p.571-578, 1978. <http://dx.doi.org/10.1021/ic50181a011>

GAMBINO, D.; OTERO, L. Perspectives on what ruthenium-based compounds could offer in the development of potential antiparasitic drugs. **Inorganica Chimica Acta**, v. 393, p. 103-114, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2012.05.028>

GLANS, L.; EHNBOOM, A.; DE KOCK, C.; MARTINEZ, A.; ESTRADA, J.; SMITH, P. J.; HAUKKA, M.; SANCHEZ-DELGADO, R. A.; NORDLANDER, E. Ruthenium(II) arene complexes with chelating chloroquine analogue ligands: Synthesis, characterization and *in vitro* antimalarial activity. **Dalton Transactions**, v. 41, n. 9, p. 2764-2773, 2012. <https://doi.org/10.1039/c2dt12083>

GOLFETO, C. C. **Nitrosilo complexos de rutênio: síntese, caracterização e avaliação de suas potencialidades citotóxicas.** Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP, 2008.  
<https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/6423>

GORLE, A. K., FETERL, M., WARNER, J. M., WALLACE, L., KEENE, F. R., COLLINS, J. G. Tri- and tetra-nuclear polypyridyl ruthenium(II) complexes as antimicrobial agents. **Dalton Transactions**, v.43, p.16713–16725, 2014. <https://doi.org/10.1039/c4dt02139h>



HABTEMARIAM, A.; MELCHART, M.; FERNÁNDEZ, R.; PARSONS, S.; OSWALD, I.D.H.; PARKIN, A.; FABBIANI, F.P.A.; DAVIDSON, J.E.; DAWSON, A.; AIRD, R.E. Structure-activity relationships for cytotoxic ruthenium(II) arene complexes containing N,N-, N,O-, and O,O-chelating ligands. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.49, p. 6858–6868, 2006. <https://doi.org/10.1021/jm060596m>

HAGHDOOST, M. M.; GOLBAGHI, G.; LÉTOURNEAU, M.; PATTEN, S. A.; CASTONGUAY, A. Lipophilicity-antiproliferative activity relationship study leads to the preparation of a ruthenium(II) arene complex with considerable *in vitro* cytotoxicity against cancer cells and a lower *in vivo* toxicity in zebrafish embryos than clinically approved cis-platin. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 132, p.282-293, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.029>

HANIF, M.; NAWAZ, H. M. A.; BABAK, M. V.; IQBAL, J.; ROLLER, A.; KEPPLER, B. K.; HARTINGER, C. G. Ruthenium<sup>II</sup>( $\eta^6$ -arene) Complexes of Thiourea Derivatives: Synthesis, Characterization and Urease Inhibition. **Molecules**, v. 19, p. 8080-8092, 2014. <https://doi.org/10.3390/molecules19068080>

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.891-904. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2006.02.013>

HASHIGUCHI, Y.; GOMEZ, E. A. L.; CÁCERES, A. G.; VELEZ, L. N.; VILLEGAS, N. V.; HASHIGUCHI, K.; MIMORI, T.; UEZATO, H.; KATO, H. Andean cutaneous leishmaniasis (Andean-Cl, uta) in Peru and Ecuador: the causative Leishmania parasites and clinico-epidemiological features. **Acta Tropica**, v.177, p.135–145, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.09.028>

HIGGINS, S.J. Ruthenium(II)-dppm Coordination Chemistry. **Journal of Chemical Education**, v.78(5), 2001. <http://dx.doi.org/10.1021/ed078p663>

INIGUEZ, E.; SANCHEZ, A.; VASQUEZ, M. A.; MARTINEZ, A.; OLIVAS, J.; SATTLER, A.; SANCHEZ-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**, v. 18, n. 7, p. 779-790, 2013. <http://dx.doi.org/10.1007/s00775-013-1024-2>

JAKUPEC, M. A. Antitumour metal compounds: more than theme and variations. **Dalton Transactions**, p.183-194, 2008. <http://dx.doi.org/10.1039/B712656P>

JENSEN, S.; RODGER, S.; SPICER, M. Facile Preparation of  $\eta^6$ -*p*-cymene ruthenium Diphosphine Complexes. Crystal Structure of  $[(\eta^6$ -*p*-cymene)Ru(dppf)Cl]PF<sub>6</sub>. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 556, p. 151 – 158, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(97\)00776-6](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(97)00776-6)

JUNIOR, J. W. D. C. **Complexos fosfínicos de rutênio contendo os ligantes nitro, nitrosilo ou piridinas, com atividades antitumorais e antituberculose.** 2011. 159. Dissertação Mestrado. UFSCar. São Carlos. <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/6503>

KAPDI, A.; FAIRLAMB, I. Anti-cancer palladium complexes: a focus on PdX<sub>2</sub>L<sub>2</sub>, palladacycles and related complexes, **Chemical Society Reviews**, v. 43, n. 13, p. 4751 – 4777, 2014. <http://dx.doi.org/10.1039/C4CS00063C>

KEPPLER, B. K.; BERGER, M. R.; HEIM, M. E. New Tumor-Inhibiting Metal-Complexes. **Cancer Treatment Reviews**, v. 17, n. 2-3, p. 261-277, 1990. [https://doi.org/10.1016/0305-7372\(90\)90057-M](https://doi.org/10.1016/0305-7372(90)90057-M)

KILPIN, K.J.; DYSON, P.J. Enzyme inhibition by metal complexes: Concepts, strategies and applications. **Chemistry Science**, v. 4, p.1410–1419, 2013. <https://doi.org/10.1039/C3SC22349C>

KLJUN, J.; SCOTT, A. J.; RIŽNER, T. L.; KEISER, J.; TUREL, I. Synthesis and Biological Evaluation of Organoruthenium Complexes with Azole Antifungal Agents. First Crystal Structure of a Tioconazole Metal Complex. **Organometallics**, v.33, p.1594–1601, 2014. <https://doi.org/10.1021/om401096y>

KONG, Y.; CHEN, F.; SU, Z.; QIAN, WANG, F.; Y.; WANG, X.; ZHAOD, J.; MAO, Z.; LIU, H. Bioactive ruthenium(II)-arene complexes containing modified 18β-glycyrrhetic acid ligands. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v.182, p.194–199, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.02.004>

KOSTOVA, I. Ruthenium Complexes as Anticancer Agents, **Current Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 09, p. 1085 – 1107, 2006. <https://doi.org/10.2174/092986706776360941>

KUMAR, R. R.; RAMESH, R.; MAŁECKI, J. G. Synthesis and structure of arene ruthenium(II) benzhydrazone complexes: Antiproliferative activity, apoptosis induction and cell cycle analysis. **Journal of Organometallic Chemistry**, v.862, p.95-104, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2018.03.013>

LI, F., COLLINS, J. G., KEENE, F. R. Ruthenium complexes as antimicrobial agents. **Chemical Society Reviews**, v.44, p.2529–2542, 2015. <https://doi.org/10.1039/c4cs00343h>

LI, X.; GORLE, A. K.; SUNDARANEEDI, M. K.; KEENE F. R.; COLLINS. J. G. Kinetically-inert polypyridylruthenium(II) complexes as therapeutic agents. **Coordination Chemistry Reviews**, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.11.011>

LIMA, B. A. V. **Avaliação das atividades citotóxicas de alguns complexos fosfínicos de rutênio.** Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, 2010. <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/6465>

LIU, J.; ZHANG, C.; REES, T. W.; KE, L.; JI, L.; CHAO, H. Harnessing ruthenium(II) as photodynamic agents: Encouraging advances in cancer therapy. **Coordination Chemistry Reviews**, v.363, p.17–28, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.03.002>

LOPES, J. C. S.; DAMASCENO, J. L.; OLIVERA, P. F.; GUEDES, A. P. M.; TAVARES, D. C.; DEFLON, V. M.; LOPES, N. P.; PIVATTO, M.; BATISTA, A. A.; MAIA, P. I. S.; VON POELHSITZ, G. Ruthenium(II) Complexes Containing Anti-Inflammatory Drugs as Ligands: Synthesis, Characterization and in vitro Cytotoxicity Activities on Cancer Cell Lines. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v. 26(9), p. 1838-1847, 2015. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-5053.20150161>

LUCAS, S.; LORD, R.; WILSON, R.; PHILLIPS, W.; SRIDHARAN, V.; McGOWAN, P. Synthesis of iridium and ruthenium complexes with (N,N), (N,O) and (O,O) coordination bidentate ligands as potential anti-cancer agents, **Dalton Transactios.**, v. 41, p. 13800 – 13802, 2012. <https://doi.org/10.1039/c2dt32104a>

LUX, H.; HEISE, N.; KLENNER, T.; HART, D.; OPPERDOES, F.R. Ether-lipid(alkyl-phospholipid) metabolism and the mechanism of action of ether-lipid analogues in *Leishmania*. **Molecular & Biochemical Parasitology**, v.111, p. 1-8, 2000. [https://doi.org/10.1016/S0166-6851\(00\)00278-4](https://doi.org/10.1016/S0166-6851(00)00278-4)

MARCHESI, M. S. P., CICILLINI, S. A., PRAZIAS, A. C. L., BENDHACK, L. M., BATISTA, A. A., DA SILVA, R.S. Chemical mechanism of controlled nitric oxide release from trans-[RuCl([15]aneN<sub>4</sub>)NO](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> as a vasorelaxant agent. **Transition Metal Chemistry**, v.37(5), p.475–479, 2012. <http://dx.doi.org/10.1007/s11243-012-9612-5>

MARI, C., PIERROZ, V., FERRARI, S., GASSER, G. Combination of Ru(II) complexes and light:new frontiers in cancer therapy. **Chemistry Science**, v.6(5), p.2660–2686, 2015. <http://dx.doi.org/10.1039/C4SC03759F>

MARINHO, R. M.; FONTELES, R. S.; COSTA E VASCONCELOS, G. C.; AZEVEDO, B. P. C.; MORAES, P. J. L.; REBÊLO, M. J. M. Flebotomíneos (Diptera, Psychodidae) em reservas florestais da área metropolitana de São Luís, Maranhão, Brasil. **Revista Brasileira de Entomologia**, v.52, n. 1, p. 112-116, 2008. <http://dx.doi.org/10.1590/S0085-56262008000100019>

MARTINEZ, A.; CARREON, T.; INIGUEZ, E.; ANZELLOTTI, A.; SANCHEZ, A.; TYAN, M.; SATTLER, A.; HERRERA, L.; MALDONADO, R. A.; SANCHEZ-DELGADO, R. A. Searching for New Chemotherapies for Tropical Diseases: ruthenium-Clotrimazole Complexes Display High *in Vitro* Activity against *Leishmania major* and *Trypanosoma cruzi* and Low Toxicity toward Normal Mammalian Cells. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 8, p. 3867-3877, 2012. <http://dx.doi.org/10.1021/jm300070h>

MCAULIFFE, C. A.; MACKIE, A.G.**P-donor ligands IN Encyclopedia of Inorganic Chemistry**. Mey York: King, R. B., Wiley Interscience, 1994. <https://doi.org/10.1002/0470862106.ia177>

MEHROTRA, R. C.; BOHRA, R.; GAUR, D. O. **Metal beta-diketones and allied derivatives**. New York: Academic Press, 1978.

MELCHART, M.; HABTEMARIAM, A.; PARSONS, S.; SADLER, P. J. Chlorido-, aqua-, 9-ethylguanine- and 9-ethyladenine-adducts of cytotoxic ruthenium arene complexes containing O,O-chelating ligands. **Journal of Inorganic Biochemistry**. v.101, p. 1903–1912, 2007. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2007.04.018>

MESSORI, L., CAMARRI, M., FERRARO, T., GABBIANI, C., FRANCESCHINI, D. Promising *in Vitro* anti-alzheimer properties for a ruthenium(III) complex. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v.4(3), p.329–332, 2013. <http://dx.doi.org/10.1021/ml3003567>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância e Controle de Leishmaniose Visceral. Brasília (DF), 2006.

MIRANDA, V. M.; COSTA, M. S.; GUILARDI, S.; MACHADO, A. E. H.; ELLENA, J. A.; TUDINI, K. A. G.; VON POELHSITZ, G. In vitro leishmanicidal activity and theoretical insights into biological action of ruthenium(II) organometallic complexes containing anti-inflammatories, **Biometals**, 2018. <https://doi.org/10.1007/s10534-018-0145-z>

MITAL, M.; ZIORA, Z. Biological applications of Ru(II) polypyridyl complexes. **Coordination Chemistry Review**, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.02.013>

MOHAN,N.; MUTHUMARI, S.; RAMESH, R. Synthesis, structure and anticancer activity of ( $\eta^6$ -benzene) ruthenium(II) complexes containing aroylhydrazone ligands. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 807, p.45-51, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2016.01.033>

MOHAN, N.; SUBARKHAN, M. K. M.; RAMESH, R. Synthesis, antiproliferative activity and apoptosis-promoting effects of arene ruthenium(II) complexes with N, O chelating ligands. **Journal of Organometallic Chemistry**, v.59, p.124-131, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2018.01.022>

MONGE, A.; CHORGHAE, M.; ERHARDT, P.W.; GANELLIN, C.R.; KOGA, N.; LINDBERG, P.; PERUN, T.J.; TOPLISS, J.G.; TRIVEDI, B.K.; WERMUTH, C.G. Medicinal Chemistry in the development of societies. Biodiversity and natural products. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.35, p.1121-1125, 2000. [https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(00\)01196-X](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(00)01196-X)

MONTANI, M.; PAZMAY, G. V., B.; HYSI, A.; LUPIDI, G.; PETTINARI, R.; GAMBINI, V.; TILIO, M.; MARCHETTI, F.; PETTINARI, C.; FERRARO, S.; IEZZI, M.; MARCHINI, C.; AMICI, A. The water soluble ruthenium(II) organometallic compound[Ru(*p*-cymene)(bis(3,5 dimethylpyrazol-1-yl)methane)Cl]Cl suppresses triple negative breast cancer growth by inhibiting tumorin filtration of regulatory T cells. **Pharmacological Research**, v.107, p.282–290, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.03.032>

MONZOTE, L.; CORDOVA, W.; GARCIA, M.; PIÑON, A.; SETZER, W. *In vitro* and *In vivo* activities of phenolic compounds against cutaneous leishmaniasis. **Records of Natural Products**, v. 10, p. 269 – 276, 2016.

MUHAMMAD, N., GUO, Z. Metal-based anticancer chemotherapeutic agents. **Current Opinion in Chemical Biology**, 2014. <https://doi.org/doi:10.1016/j.cbpa.2014.02.003>

MURRAY, H. W.; BERMAN, J. D.; DAVIES, C. R.; SARAVIA, N. G. Advances in leishmaniasis. **The Lancet**, v.366, p.1561-1577, 2005. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67629-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67629-5)

NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds**. 5<sup>a</sup> ed. Nova York: JOHN WILEY & SONS, 1997.

NAZAROV, A. A.; HARTINGER, C. G.; DYSON, P. J. Opening the lid on piano-stool complexes: An account of ruthenium(II)arene complexes with medicinal applications. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 751, p.251-260, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2013.09.016>

NEGRÓN, A. C. V. **Síntese, caracterização e investigação da potencialidade biológica de carboxilatosdinucleares de Ru, Rh e Cu com nitroimidazóis**. Tese (Doutorado em Química) – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, 2005. <https://doi.org/10.11606/T.46.2005.tde-03092014-165321>

NEKOEI, A.R.; TAYYARI, S.F.; VAKILI, M.; HOLAKOEI, S.; HAMIDIAN, A.H.; SAMEMELSON, R.E. Conformation and vibrational spectra and assignment of 2-thenoyltrifluoroacetone. **Journal of Molecular Structure**. V. 932, p.112-122, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2009.05.045>

NIKOLIĆ, S.; OPSENICA, D. M.; FILIPOVIĆ, V.; DOJČINOVIĆ, B.; ARANĐELOVIĆ, S.; RADULOVIĆ, S.; GRGURIĆ-ŠIPKA, S. Strong in Vitro Cytotoxic Potential of New ruthenium–Cymene Complexes. **Organometallics**, v.34, p.3464–3473, 2015. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.5b00041>

NIKOLIĆ, S.; RANGASAMY, L.; GLIGORIJEVIĆ, N.; ARANĐELOVIĆ, S.; RADULOVIĆ, S.; GASSER, G.; GRGURIĆ-ŠIPKA, S. Synthesis, characterization and biological evaluation of novel Ru(II)–arene complexes containing intercalating ligands. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v.160, p.156–165, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.01.005>

OLIVEIRA, K. M.; LIANY, L-D.; CORRÊA, R. S.; DEFLON, V. M.; COMINETTI, M.R.; BATISTA, A.A. Selective Ru(II)/lawsone complexes inhibiting tumor cell growth by apoptosis. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v.176, p.66–76, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.08.019>

PAITANDI, R. P.; SINGH, R. S.; MUKHOPADHYAY, S.; SHARMA, G.; KOCH, B.; VISHNOI, P.; PANDEY, D. S. Synthesis, characterization, DNA binding and cytotoxicity of fluoro-dipyrrin based arene ruthenium(II) complexes. **Inorganica Chimica Acta**, v.454, p.117–127, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2016.03.003>

PALADI, C.S.; PIMENTEL, I. A.S.; KATZ, S.; CUNHA, R. 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**, 6(5): e1626, 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001626>

PAL, M.; NANDI, U.; MUKHERJEE, D. Detailed account on activation mechanisms of ruthenium coordination complexes and their role as antineoplastic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.150, p.419-445, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.015>

PASTUSZKO, A.; MAJCHRZAK, K.; CZYZ, M.; KUPCEWICZ, B.; BUDZISZ, E. The synthesis, lipophilicity and cytotoxic effects of new ruthenium(II) arene complexes with chromone derivatives. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v.159, p.133–141, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.02.020>

PAVAN, F. R., POELHSITZ, G. V., DA CUNHA, L. V. P., BARBOSA, M. I. F., RESENDE, F. A., CAMARGO, M. S., VARANDA, E. A., LEITE, S. R. A., BATISTA, A. A., LEITE, C. Q. F. In Vitro and In Vivo Activities of ruthenium(II) Phosphine/Diimine/Picolinate Complexes (SCAR) against Mycobacterium tuberculosis. **PLoS ONE**, v.8(5), p.1–10, 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064242>

PAZINATO, J. **Síntese e caracterização de complexos de  $\eta^6$ -arenorutênio (II) e 2,2'-bisbipiridinarutênio com ligantes baseados em feniletinil-piridina e fenilazopiridina**. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, 2014. <http://hdl.handle.net/1884/37009>

PETTINARI, R.; MARCHETTI, F.; PETRINI, A.; PETTINARI, C.; LUPIDI, G.; FERNÁNDEZ, B.; DIÉGUEZ, A. R.; SANTONI, G.; NABISSI, M. Ruthenium(II)-arene complexes with dibenzoylmethane induce apoptotic cell death in multiple myeloma cell lines. **Inorganica Chimica Acta**, v.454, p.139–148, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2016.04.031>

PRABHAKARAN, R.; KALAIVANI, P.; POORNIMA, P.; DALLEMER, F.; PARAMAGURU, G.; PADMA, V. V.; RENGANATHAN, R.; HUANG, R.; NATARAJAN, K. One pot synthesis of structurally different mono and dimeric Ni(II) thiosemicarbazone complexes and N-arylation on a coordinated ligand: a comparative biological study. **Dalton Transactions**, v. 41, n. 31, p. 9323-9336, 2012. <https://doi.org/10.1039/C2DT12231F>

QUE, L. R. J.; BANCI, L. Bioinorganic Chemistry. **Curr. Opinion in Chemical Biology**, v.6, p.169-170, 2002. [https://doi.org/10.1016/S1367-5931\(02\)00316-2](https://doi.org/10.1016/S1367-5931(02)00316-2)

QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A. Complexos fosfínicos e suas aplicações na medicina. **Química Nova**, v.19(6), p.651, 1996. <http://hdl.handle.net/11449/35590>

RAMIREZ-MACIAS, I.; MARIN, C.; CHAHBOUN, R.; OLMO, F.; MESSOURI, I.; HUERTAS, O.; ROSALES, M.; GUTIERREZ-SANCHEZ, R.; MANZANEDA, E.; MORENO, M. In vitro evaluation of new terpenoid derivatives against *Leishmania infantum* and *Leishmania braziliensis*, **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, p. 370 – 376, 2012. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762012000300012>

RAO, A. B. P.; GULATI, K.; JOSHI, N.; DEB, D. K.; RAMBABU, D.; KAMINSKY, W.; POLURI, K. M.; KOLLIPARA, M. R. Synthesis and biological studies of ruthenium,

rhodium and iridium metal complexes with pyrazole-based ligands displaying unpredicted bonding modes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 462, p. 223–235, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.03.037>

RATH, S.; TRIVELIN, L.A.; IMBruNITO, T.R.; TOMAZELA, D.M.; DE JESÚS, M. N.; MARZAL, P.C. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Química Nova**, v. 26, n.4, p.550-555, 2003. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422003000400018>

RODRIGUEZ-BARZANO, A.; LORD, R. M.; BASRI, A. M.; PHILLIPS, R. M.; BLACKER, A. J.; MCGOWAN, P. C. Synthesis and anticancer activity evaluation of  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>R ruthenium complexes bearing chelating diphosphine ligands. **Dalton Transactions**, v. 44, n. 7, p. 3265-3270, 2015. <https://doi.org/10.1039/C4DT02748E>

RILAK, A.; PETROVIĆ, B.; GRGURIĆ-ŠIPKA, S.; TEŠIĆ, Ž.; BUGARČIĆ, Ž. D. Kinetics and mechanism of the reactions of Ru(II)–arene complex with some biologically relevant ligands. **Polyhedron**, v. 30, p.2339–2344, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2011.06.019>

SADLER, P.J. Metals in Medicine: Design and mechanism of action. Adv. **Inorganic Chemistry**, v.36, p.1-48, 1991. <https://doi.org/10.1351/pac199870040863>

SANCHEZ-DELGADO, R. A.; ANZELLOTTI, A. Metal complexes as chemotherapeutic agents against tropical diseases: Trypanosomiasis, malaria and leishmaniasis. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 4, n. 1, p. 23-30, 2004. <https://doi.org/10.2174/1389557043487493>

SANCHEZ-DELGADO, R. A.; LAZARDI, K.; RINCON, L.; URBINA, J. A.; HUBERT, A. J.; NOELS, A. N. Toward a Novel Metal-Based Chemotherapy against Tropical Diseases .1. Enhancement of the Efficacy of Clotrimazole against Trypanosoma-Cruzi by Complexation to ruthenium in ruCl<sub>2</sub>(clotrimazole)<sub>2</sub>. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 36, n. 14, p. 2041-2043, 1993. <https://doi.org/0.1021/jm00066a014>

SARNIGUET, C., TOLOZA, J., CIPRIANI, M., LAPIER, M., VIEITES, M., TOLEDANO-MAGAÑA, Y., OTERO, L. Water-soluble ruthenium complexes bearing activity against protozoan parasites. **Biological Trace Element Research**, v.159(1-3), p.379–392, 2014. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-9964-0>

SAVA, G. **In Metal Compounds in Cancer Therapy**; Fricker, S. P., Ed.; Springer Science + Business Media: Scarborough, 1994; pp 66–87.

SILVERSTEIN, R. M.; Spectrometric identification of Organic Compounds 7th Ed.; **Jonh Wiley e Sons, Inc.**, 2005

SCOLARO, C.; HARTINGER, C. G.; ALLARDYCE, C. S.; KEPPLER, B. K.; DYSON, P. J. Hydrolysis study of the bifunctional antitumour compound RAPTA-C, [Ru( $\eta^6$ -p-cymene)Cl<sub>2</sub>(pta)]. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v.102, p.1743–1748, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2008.05.004>

SERŠEN, S.; KLJUN, J.; POŽGAN, F.; ŠTEFANE, B.; TUREL, I. Novel Organoruthenium(II)  $\beta$ -Diketonates as Catalysts for Ortho Arylation via C–H Activation. **Organometallics**, v.32 (2), p. 609–616, 2013. <http://dx.doi.org/10.1021/om3011189>

SERŠEN, S.; KLJUN, J.; KRYEŽIU, K.; PANCHUK, P.; ALTE, B.; KÖRNER, W.; HEFFETER, P.; BERGER, W.; TUREL, I. Structure-Related Mode-of-Action Differences of Anticancer Organoruthenium Complexes with  $\beta$ -Diketonates. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, p.3984–3996, 2015. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00288>

SHAKYA, R.; PENG, F.; LIU, J.; HEEG, M.; VERANI, C. Synthesis, Structure, and Anticancer Activity of Gallium(III) Complexes with Asymmetric Tridentate Ligands: Growth Inhibition and Apoptosis Induction of Cisplatin-Resistant Neuroblastoma Cells. **Inorganic Chemistry**, v. 45, n. 16, p. 6263 – 6268, 2006. <https://doi.org/10.1021/ic060106g>

SILVEIRA-LACERDA, E. P., VILANOVA-COSTA, C. A. S. T., PEREIRA, F. D. C., HAMAGUCHI, A., PAVANIN, L. A., GOULART, L. R., NOMIZO, A. The ruthenium complex cis-(Dichloro)Tetraammineruthenium(III) chloride presents immune stimulatory activity on human peripheral blood mononuclear cells. **Biological Trace Element Research**, v.133(3), p.270–283, 2010. <https://doi.org/10.1007/s12011-009-8440-8>

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Ministério da saúde – Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/726-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/leishmaniose-visceral-lv/11334-situacao-epidemiologica-dados>>. Acesso em: 1 nov. 2017.

SINGH, S.; JOSHI, Y. C. Synthesis and antimicrobial screening of novel  $\beta$ -diketones containing 2-substituted 2-imidazoline moiety. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v.5, n.4, p.398-404, 2013.

SIQUEIRA, C. A. T. **Aspectos químicos e atividade antiprotzoária *in vitro* de *Annona Coriacea* Mart.(Annonaceae)**. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, 2010. <http://dx.doi.org/10.11606/D.9.2010.tde-31012011-140840>

SKOCZYNSKA, A.; MAŁECKA, M.; CIESLAK, M.; BARANSKA, J. K.; KROLEWSKA-GOLINSKA, K.; LENIART, A.; BUDZISZ, E. Synthesis, structural analysis, redox properties and in vitro antitumor evaluation of half-sandwich complexes of Ru(II) with aminocoumarins. **Polyhedron**, v.127, p.307–314, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2017.02.011>

SOBRINHO, L. L. G. **Complexos de rutênio(II) contendo 2-mercaptoimidazol e derivados: Síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica**. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG, 2015. <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/17436>

SOARES-BEZERRA, R. J.; LEON, L.; GENESTRA, M. Recentes avanços da quimioterapia das leishmanioses: moléculas intracelulares como alvo de fármacos.



**Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 40, n. 2, 2004.  
<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-93322004000200003>

SÜLEYMANOĞLU, N.; ÜNVER, Y.; USTABAŞ, R.; DIREKEL, Ş.; ALPASLAN, G. Antileishmanial activity study and theoretical calculations for 4-amino-1,2,4-triazole derivatives. **Journal of Molecular Structure**, v. 1144, p. 80-86, 2017.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.05.017>

SULLIVAN, P. B.; 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, p.1037-1040, 1982. <http://dx.doi.org/10.1021/ic00133a033>

TAHGHIGHI, A. Importance of metal complexes for development of potential leishmanicidal agentes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 770, p.51-60, 2014.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jorganchem.2014.08.007>

TISATO, F.; MARZANO, C.; PORCHIA, M.; PELLEI, M.; SANTINI, C. Copper in Diseases and Treatments, and Copper-Based Anticancer Strategies. **Medicinal Research Reviews**, v. 30, n. 4, p. 708-749, 2010. <https://doi.org/10.1002/med.20174>

TOCHER, D.; GOULD, R.; STEPHENSON, T.; BENNETT, M.; ENNETT, J.; MATHESON, T.; SAWYER, L.; SHAH, V. Arene ruthenium(II) Carboxylates: Reactions with Ligands and the X-Ray Structure of the *p*-Cymene Pyrazine Complex  $[Ru(\eta\text{-}p\text{-}MeC_6H_4CHMe_2)Cl(py)_2]PF_6$ , **Dalton Transactions**, p. 1571 – 1581, 1983.  
<https://doi.org/10.1039/DT9830001571>

THOTA, S.; RODRIGUES, D. A.; CRANS, D. C.; BARREIRO, E. J. Ru(II) Compounds: Next-Generation Anticancer Metallotherapeutics? **Journal of Medicinal Chemistry**, 2018. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01689>

TRONDL, R.; HEFFETER, P.; KOWOL, C. R.; JAKUPEC, M. A.; BERGER, W.; KEPPLER, B. K. NKP-1339, the first ruthenium-based anticancer drug on the edge to clinical application. **Chemical Science** v. 5, n. 8, p. 2925-2932, 2014.  
<https://doi.org/10.1039/C3SC53243G>

UDE, Z.; ROMERO-CANELÓN, I.; TWAMLEY, B.; HUGHES, D. F.; SADLER, P. J.; MARMION, C. J. A novel dual-functioning ruthenium(II)–arene complex of an anti-microbial ciprofloxacin derivative — Anti-proliferative and anti-microbial activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v.160, p.210–217, 2016.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.02.018>

URBINA, J. Lipid biosynthesis pathway as chemotherapeutic targets in kinetoplastid parasites. *Parasitology*, v. 114, p. S91-S99, 1997.

URŠIĆ, M.; LIPEC, T.; MEDEN, A.; TUREL, I. Synthesis and Structural Evaluation of Organo-ruthenium Complexes with  $\beta$ -Diketonates. **Molecules**, v. 22, p. 326,2017.  
<http://dx.doi.org/10.3390/molecules22020326>

VELÁQUEZ, A. A. M.; DE SOUZA, R. A.; PASSALACQUA, T. G.; RIBEIRO, A. R.; SCONTRI, M.; CHIN, C. M.; DE ALMEIDA, L. Antiprotozoal Activity of the

Cyclopalladated Complexes Against *Leishmania amazonensis* and *Trypanosoma cruzi*. **Journal of the Brazilian Chemistry Society**, v. 27, n. 6, p.1032-1039, 2016. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-5053.20150360>

VOCK, C. A.; RENFREW, A. K.; SCOPELLITI, R.; JUIILLERAT-JEANNERET, L.; DYSON, P. J. Influence of the Diketonato Ligand on the Cytotoxicities of  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cymene})(\text{R}^2\text{ acac})(\text{PTA})] + \text{Complexes}$  (PTA = 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane). **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2008, p.1661–1671, 2008. <https://doi-org.ez34.periodicos.capes.gov.br/10.1002/ejic.200701291>

VOKÁČOVÁ, Z. S.; TUREL, I.; BURDA, J. V. Exploration of selected electronic characteristics of half-sandwich organoruthenium(II)  $\beta$ -diketonate complexes. **Journal of Molecular Modeling**, v.24, p.98, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00894-018-3598-7>

WANG, C. C. Validating targets for antiparasite chemotherapy. *Parasitology*, v. 114, p. S31-S44, 1997.

WANG, D.; LIU, Z.; WANG, D.; Fan, L.; YIN, G. Synthesis and photoluminescent properties of Eu (III) complexes with fluorinated b-diketone and nitrogen heterocyclic ligands. **Dyes and Pigments**, v.132, p. 398-404, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dyepig.2016.05.026>

WANG, H.; QIAN, Y.; WANG, F.; HABTEMARIAM, A.; MAO, Z.; SADLER, P. J.; LIU, H. ruthenium(II)–Arene Metallacycles: Crystal Structures, Interaction with DNA, and Cytotoxicity. **European Journal of Inorganic Chemistry**, p.1792–1799, 2017. <https://doi.org/10.1016/10.1002/ejic.201601226>

WANG, H., DE YONKER, N. J., ZHANG, X., ZHAO, C., JI, L., MAO, Z-W., Photodissociation of a ruthenium(II) arene complex and its subsequent interactions with biomolecules: a density functional theory study. **Journal of Molecular Modeling**, v.18, p.4675–4686, 2012. <https://doi.org/10.1007/s00894-012-1467-3>

WEI, J.; RENFREW, A. N. Photolabile ruthenium complexes to cage and release a highly cytotoxic anticancer agent. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 179, p.146–153, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.11.018>

WHIFFEN, D. H. Vibrational frequencies and thermodynamic properties of fluoro-, chloro-, bromo-, and iodo-benzene. **Journal of the Chemical Society**, v.0, p. 1350-1356, 1956. <https://doi.org/10.1039/JR9560001350>

WILSON, J. J.; LIPPARD, S. J. In vitro anticancer activity of cis-diamineplatinum(II) complexes with b-diketonate leaving group ligands. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.55, n.11, p.5326-5336, 2012. <https://doi.org/10.1021/jm3002857>

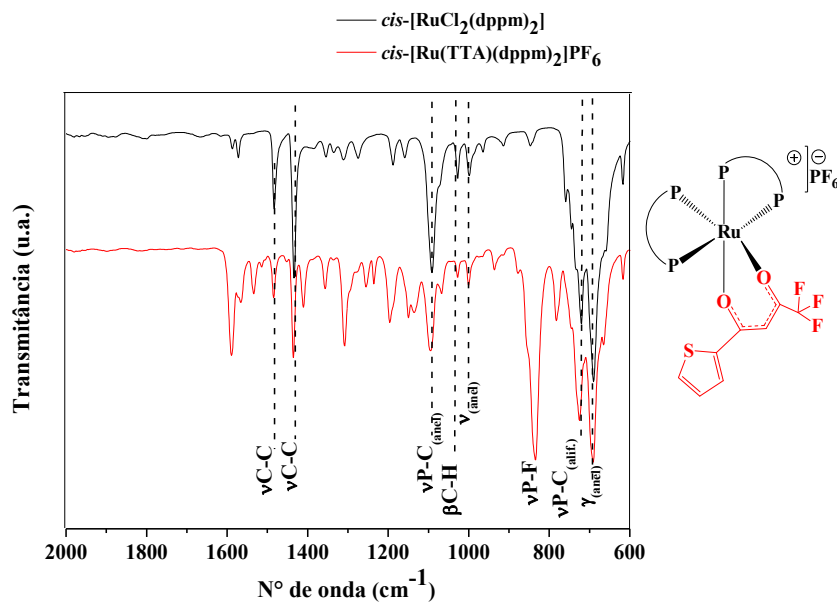
ZAIDI, A.; SINGH, K. P.; ALI, V. Leishmania and its quest for iron: An update and overview. **Molecular & Biochemical Parasitology**, v. 211, p. 15–25, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molbiopara.2016.12.004>

ZHANG, P.; SADLER, P. J. Advances in the design of organometallic anticancer complexes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v.839, p.5-14, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.03.038>

## APÊNDICE

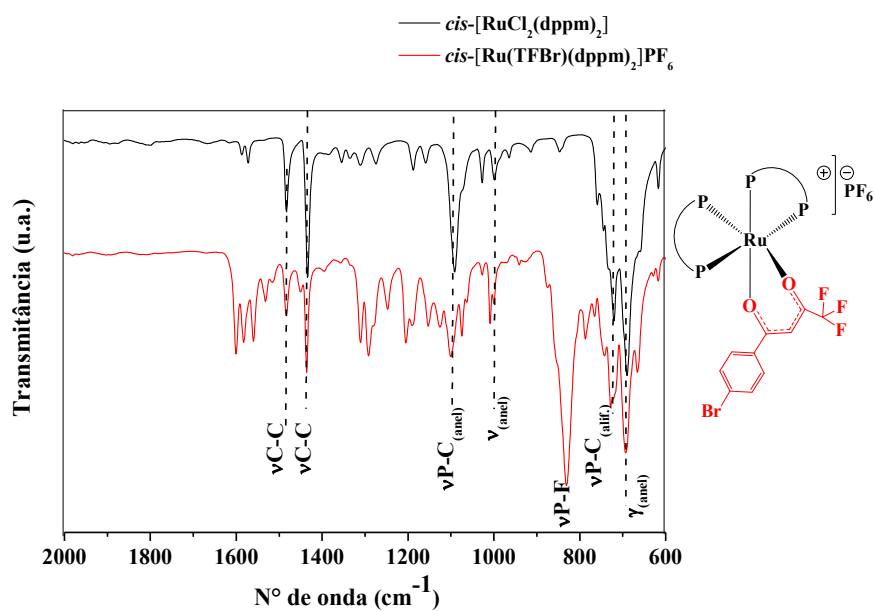
### APÊNDICE A– ESPECTROS DE ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

**Figura A1-** Modos vibracionais e atribuições de bandas no complexo *cis*-[Ru(TTA)(dppm)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>PF<sub>6</sub><sup>-</sup> (vermelho) que são inerentes do precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] (preto)



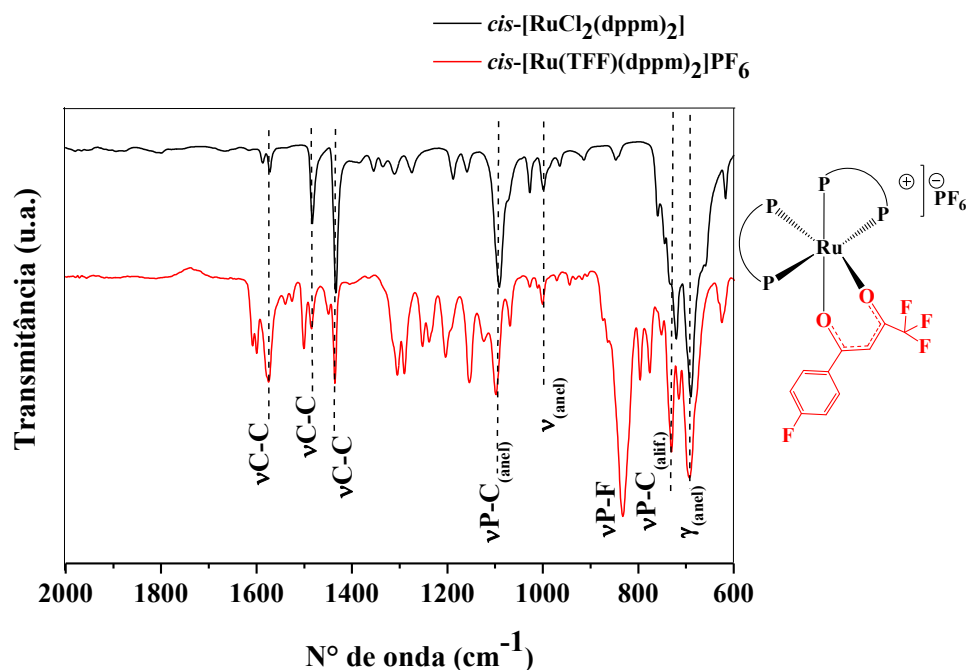
Fonte: Dados da pesquisa

**Figura A2-** Modos vibracionais e atribuições de bandas no complexo *cis*-[Ru(TFBr)(dppm)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>PF<sub>6</sub><sup>-</sup> (vermelho) que são inerentes do precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] (preto)



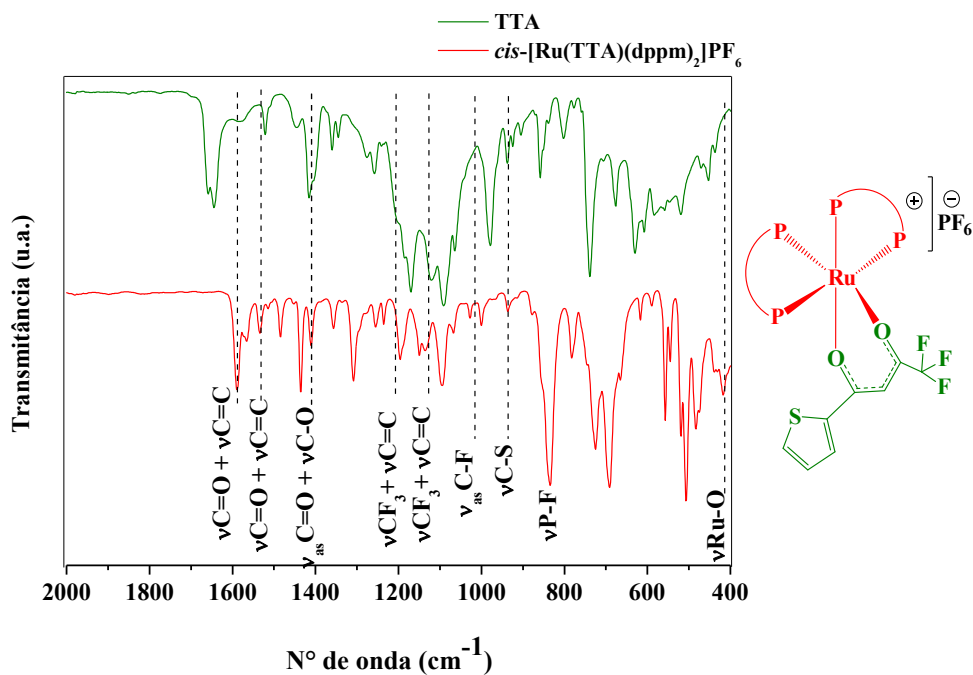
Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura A3-** Modos vibracionais e atribuições de bandas no complexo *cis*-[Ru(TFF)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (vermelho) que são inerentes do precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>] (preto)



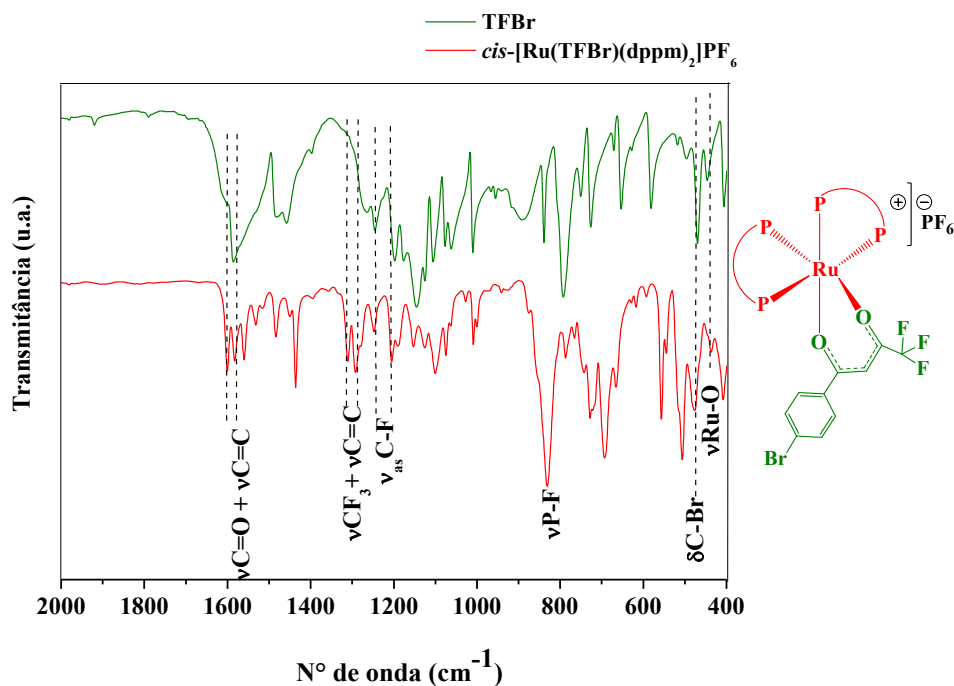
Fonte: Dados da pesquisa

**Figura A4-** Espectro no IV do ligante TTA em sua forma livre (verde) e do complexo *cis*-[Ru(TTA)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (vermelho) e suas atribuições.



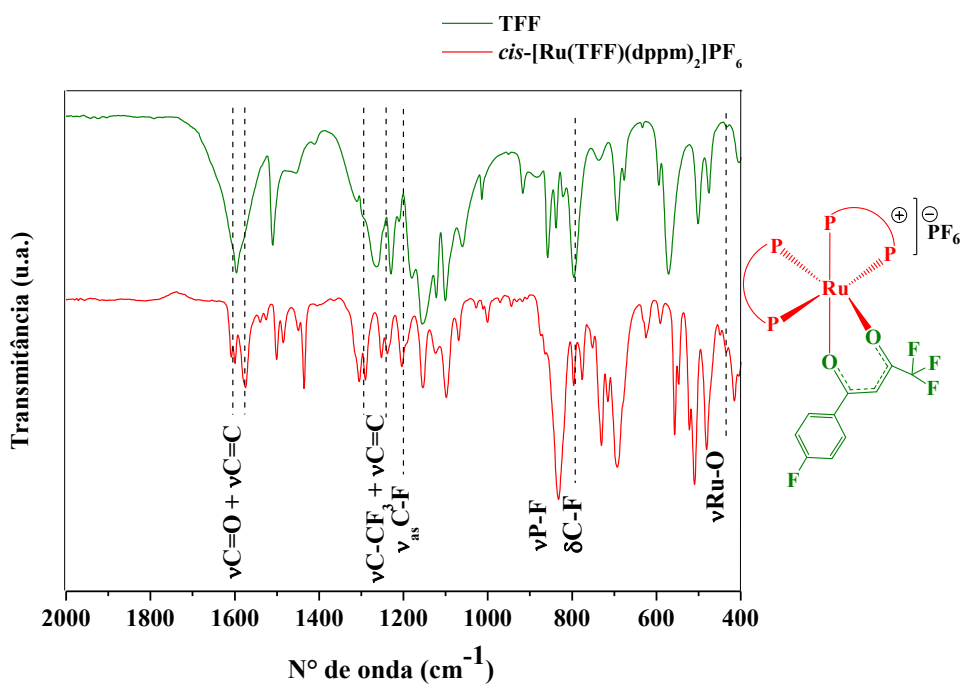
Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura A5-** Espectro no IV do ligante TFBr em sua forma livre (verde) e do complexo *cis*-[Ru(TFBr)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (vermelho) e suas atribuições.

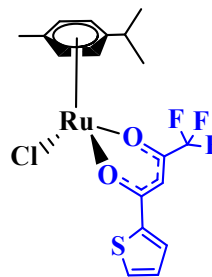


Fonte: Dados da pesquisa.

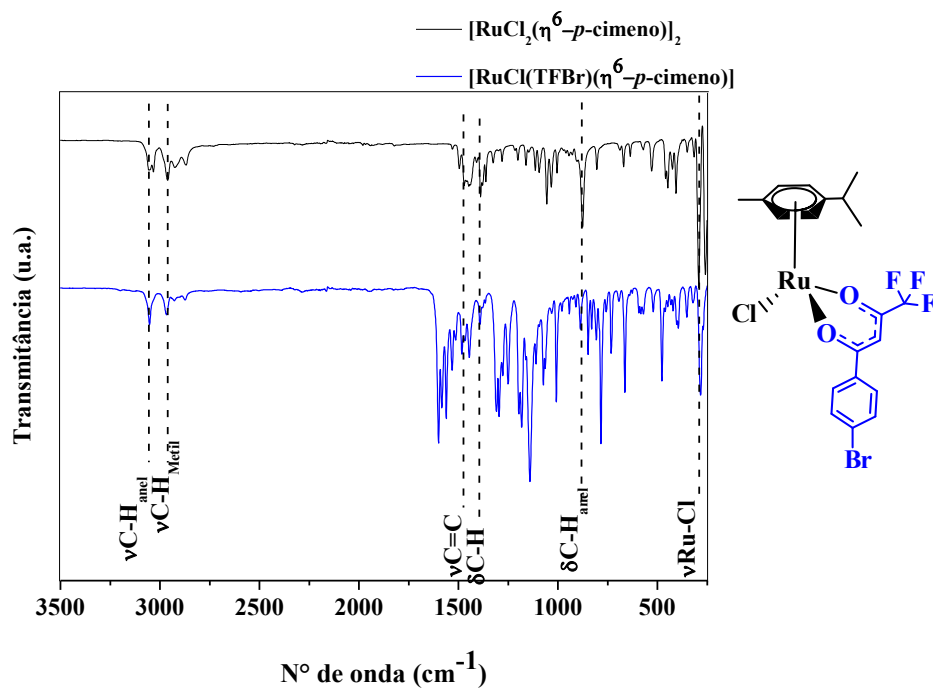
**Figura A6-** Espectro no IV do ligante TFF em sua forma livre (verde) e do complexo *cis*-[Ru(TFF)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (vermelho) e suas atribuições.



Fonte: Dados da pesquisa.

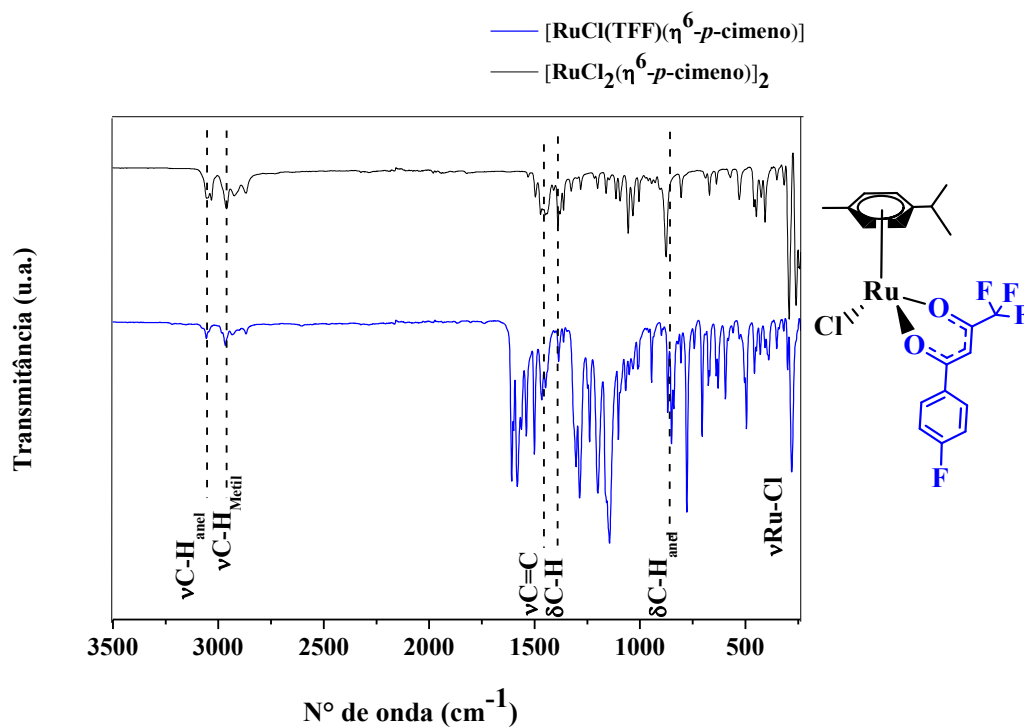


**Figura A8-** Espectro no IV do complexo precursor  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$  (preto) e do complexo  $[\text{RuCl}(\text{TFBr})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$  (azul)



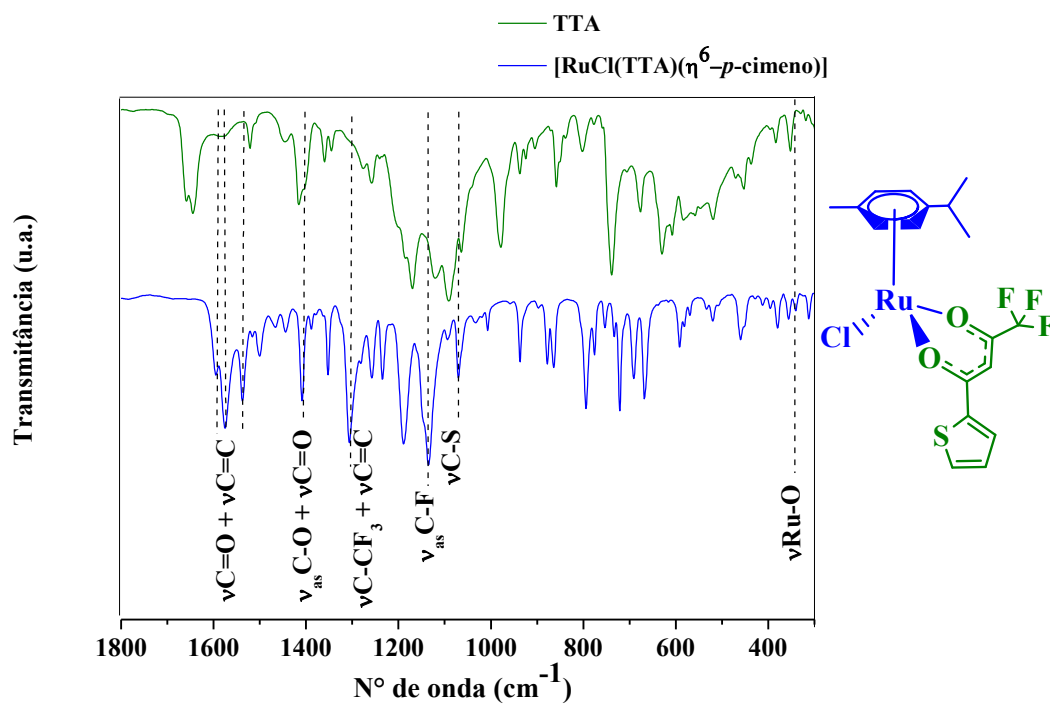
**Fonte:** Dados da pesquisa.

**Figura A9-** Espectro no IV do complexo precursor  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$  (preto) e do complexo  $[\text{RuCl}(\text{TFF})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  (azul)



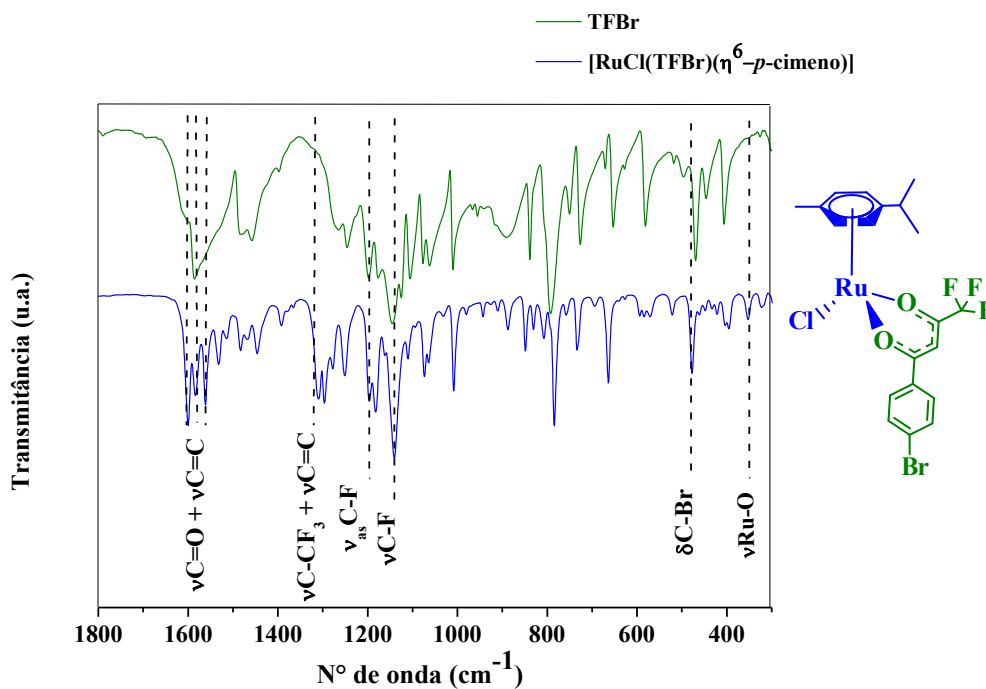
Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura A10-** Espectro no IV do ligante TTA em sua forma livre (verde) e do complexo  $[\text{RuCl}(\text{TTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  (azul) e suas atribuições.



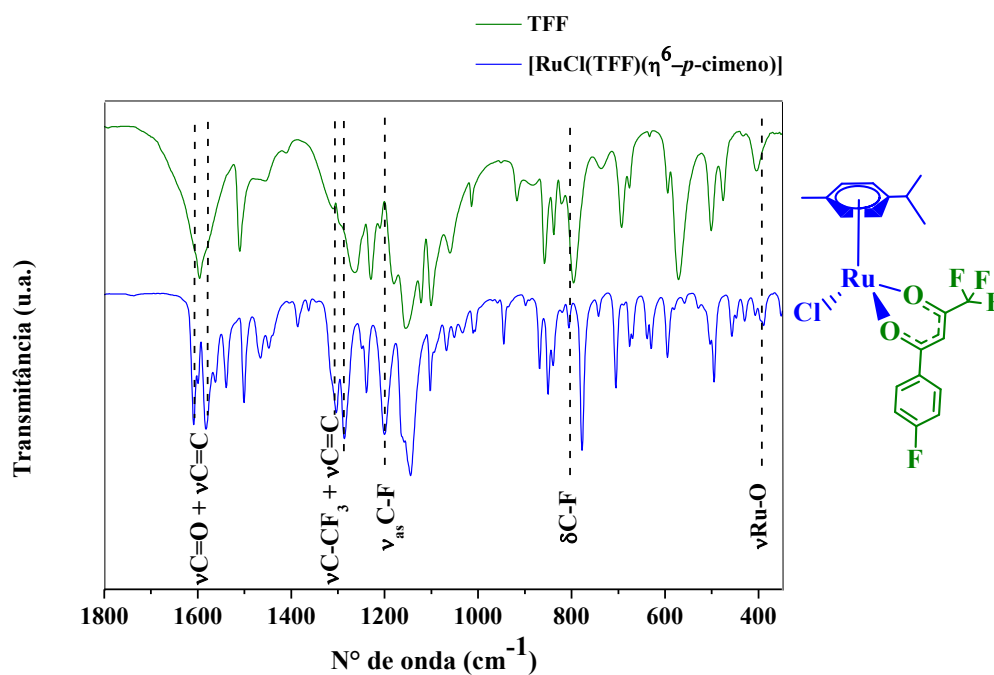
Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura A11-** Espectro no IV do ligante TFB<sub>3</sub> em sua forma livre (verde) e do complexo [RuCl(TFB<sub>3</sub>)( $\eta^6$ -*p*-cimeno)] (azul) e suas atribuições.



**Fonte:** Dados da pesquisa.

**Figura A12-** Espectro no IV do ligante TFF em sua forma livre (verde) e do complexo [RuCl(TFF)( $\eta^6$ -*p*-cimeno)] (azul) e suas atribuições.

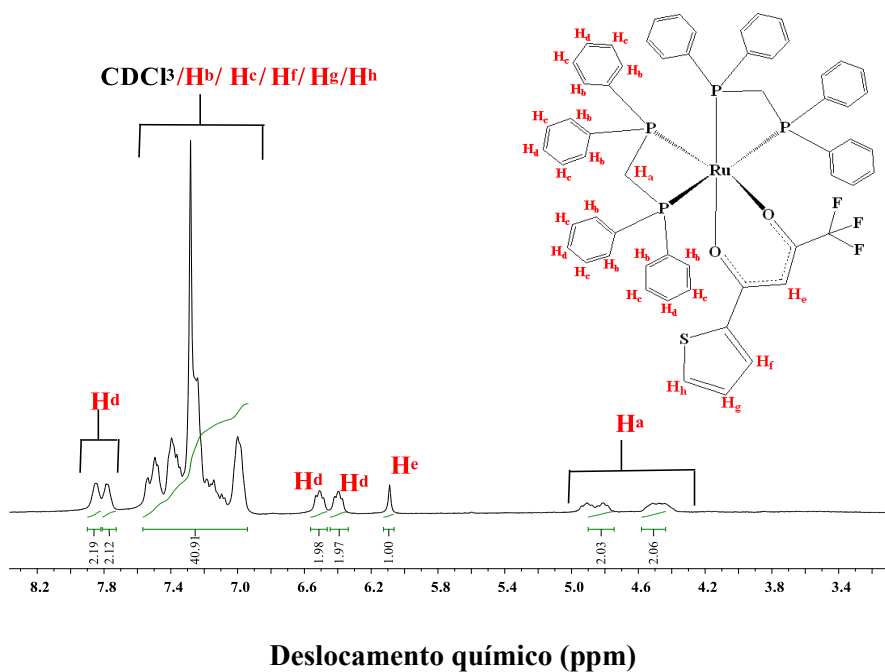


**Fonte:** Dados da pesquisa.



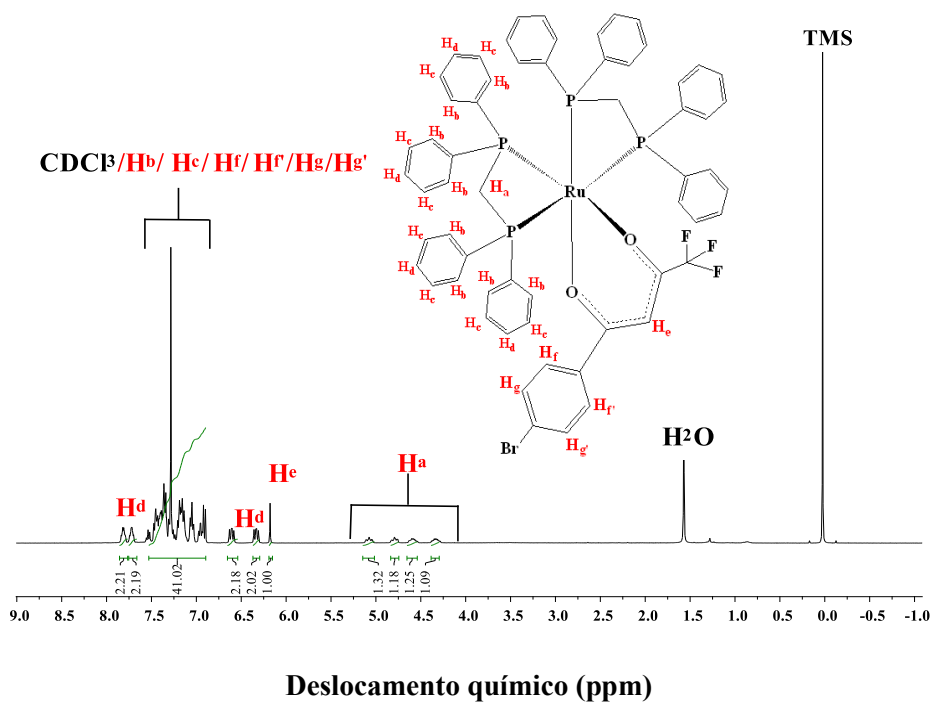
## APÊNDICE B- ESPECTROS DE RMN $^1\text{H}$

**FiguraB1-** Espectro de RMN –  $^1\text{H}$ , obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo *cis*-[Ru(TTA)(dppm) $_2$ ]PF $_6$  com os hidrogênios identificados.



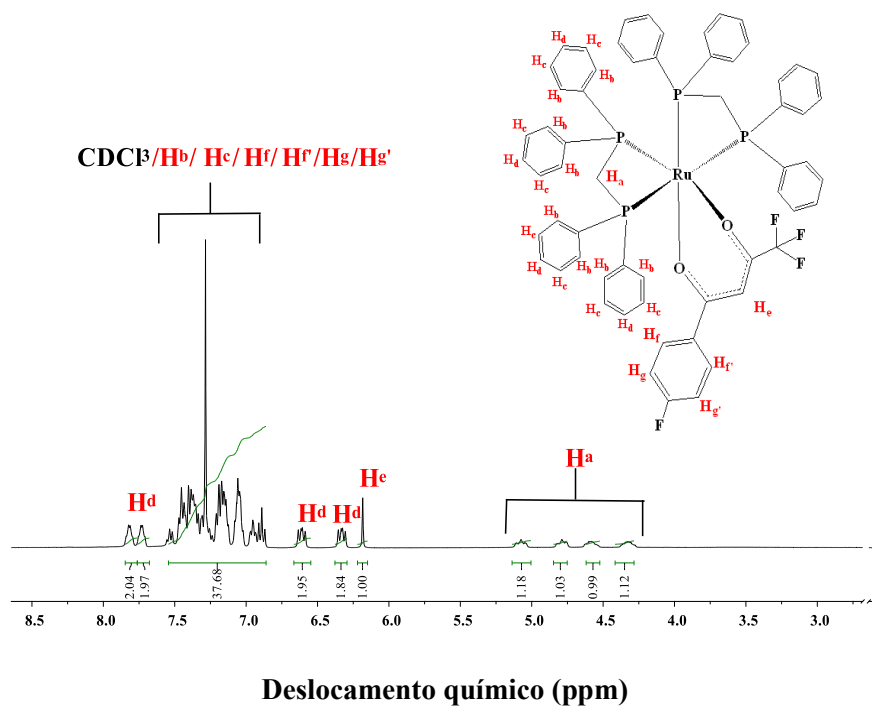
**Fonte:** Dados da pesquisa.

**FiguraB2-** Espectro de RMN –  $^1\text{H}$ , obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo *cis*-[Ru(TFBr)(dppm) $_2$ ]PF $_6$  com os hidrogênios identificados.



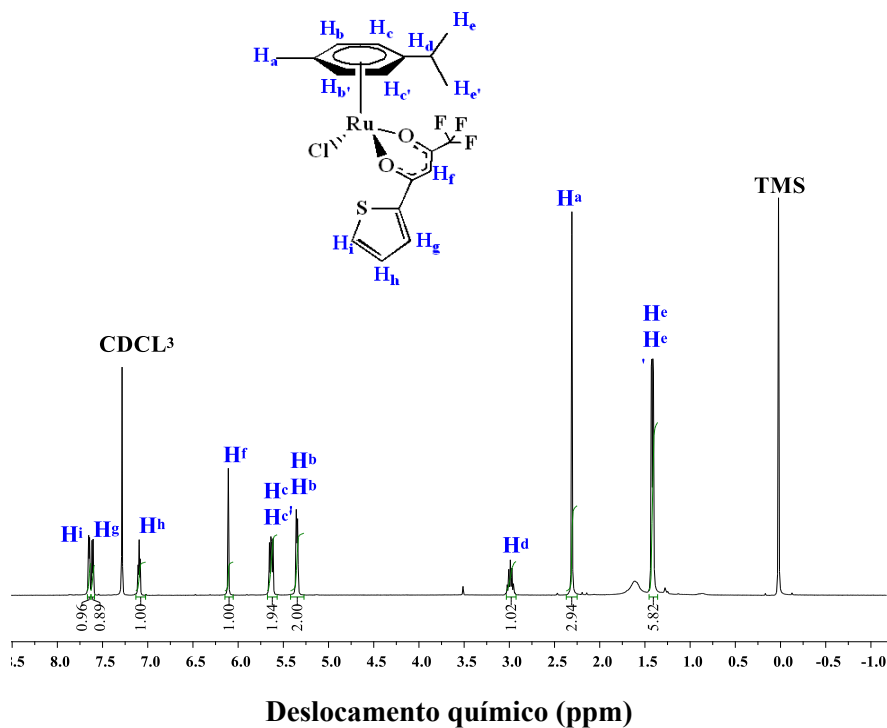
**Fonte:** Dados da pesquisa.

**FiguraB3-** Espectro de RMN –  $^1\text{H}$ , obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo *cis*-[Ru(TFF)(dppm) $_2$ ]PF $_6$  com os hidrogênios identificados.



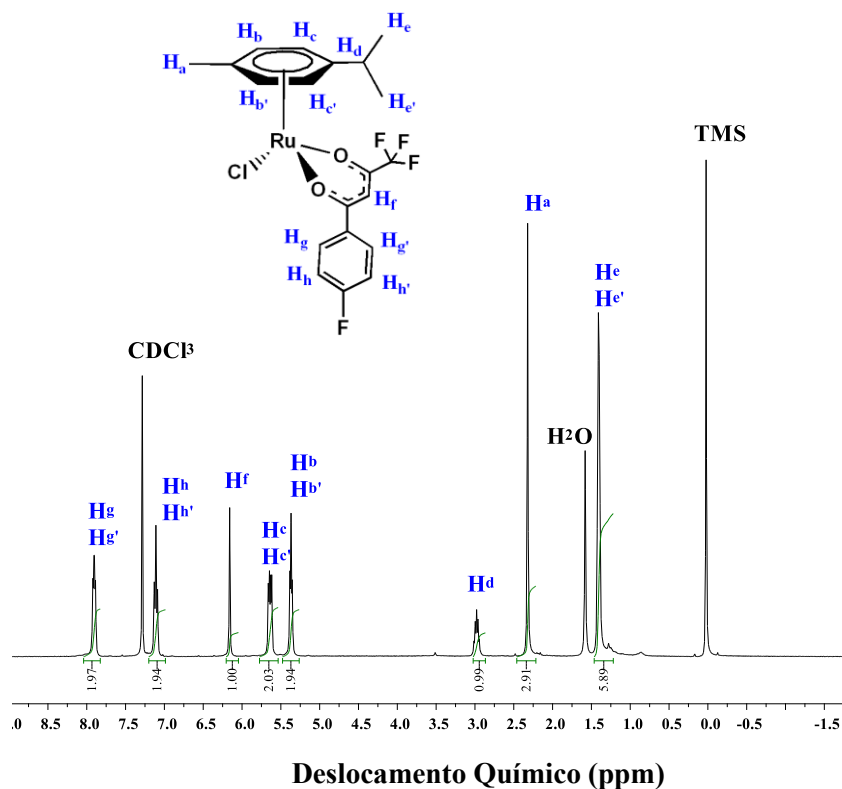
Fonte: Dados da pesquisa.

**FiguraB4-** Espectro de RMN –  $^1\text{H}$ , obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo [RuCl(TTA)( $\eta^6$ -*p*-cimeno)] com os hidrogênios identificados.



Fonte: Dados da pesquisa

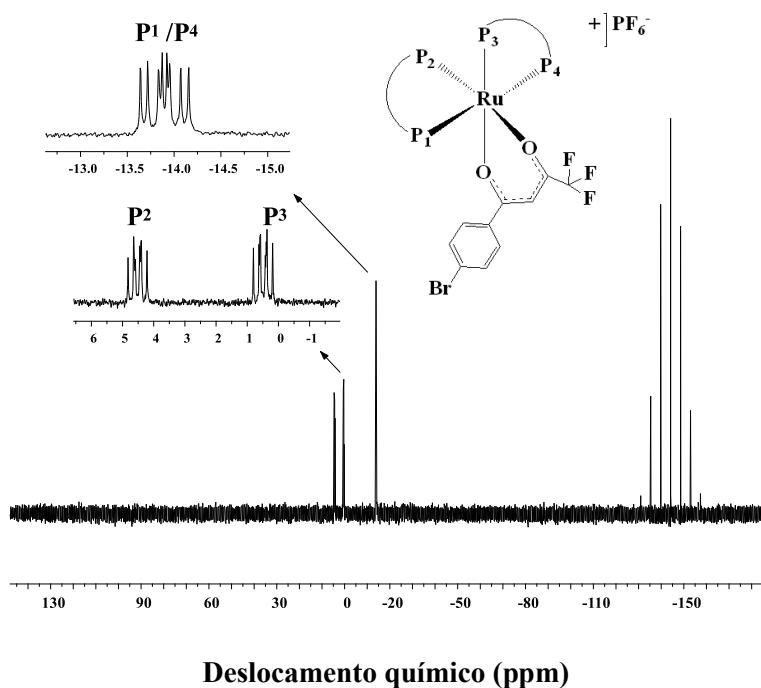
**FiguraB5-** Espectro de RMN –  $^1\text{H}$ , obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo  $[\text{RuCl}(\text{TFF})(\eta^6\text{-}p\text{-}\text{cimeno})]$  com os hidrogênios identificados.



Fonte: Dados da pesquisa.

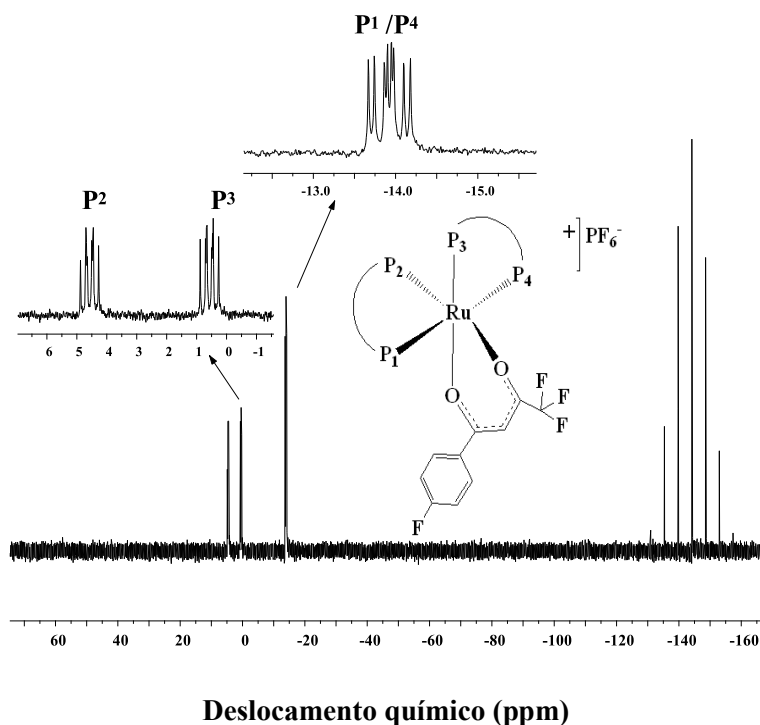
### APÊNDICE C– ESPECTROS DE RMN $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$

**FiguraC1-** Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ , obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo precursor  $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{TFFBr})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$  com os fósforos identificados.



**Fonte:** Dados da pesquisa.

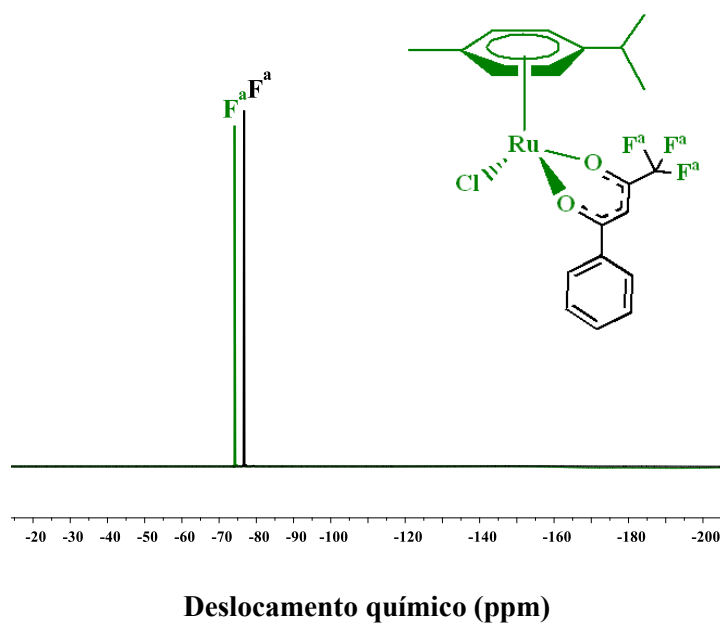
**FiguraC2-** Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ , obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo precursor *cis*- $[\text{Ru}(\text{TFF})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$  com os fósforos identificados.



**Fonte:** Dados da pesquisa.

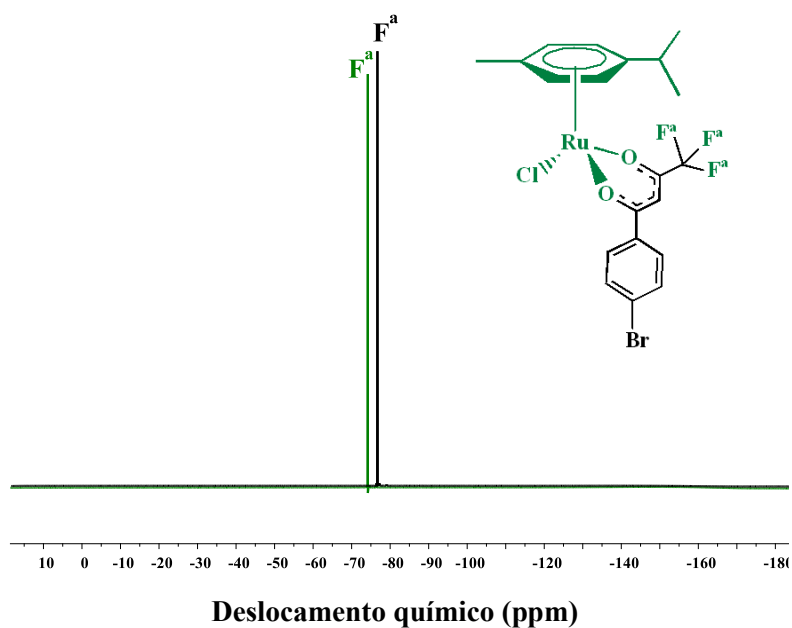
## APÊNDICE D– ESPECTROS DE RMN $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$

**FiguraD1-** Espectro de RMN  $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ , obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo  $[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  e as respectivas atribuições



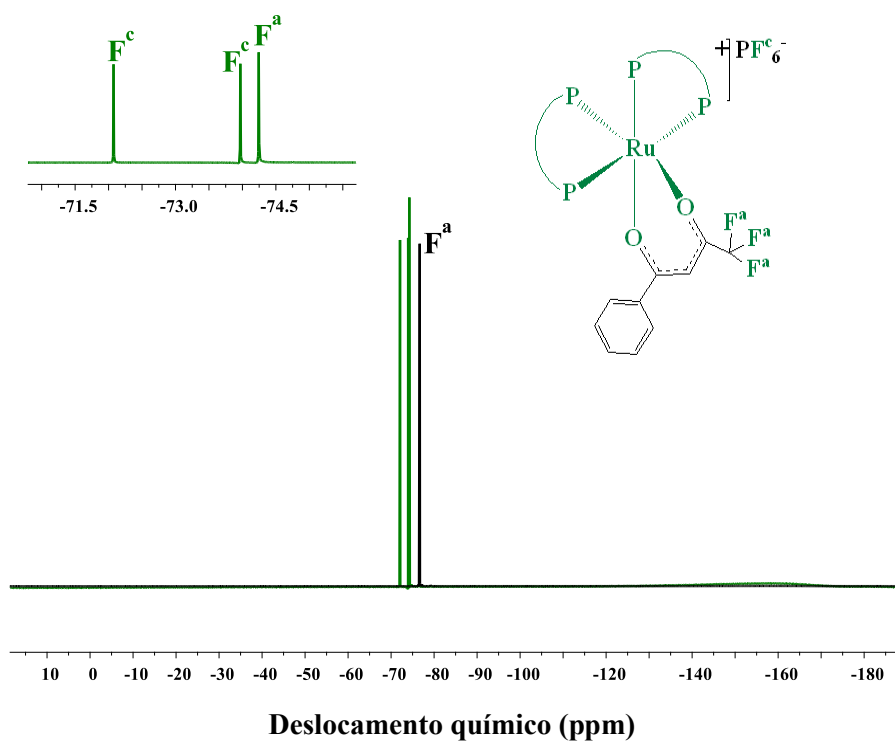
**Fonte:** Dados da pesquisa.

**Figura D2-** Espectro de RMN –  $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ , obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo  $[\text{RuCl}(\text{TfBr})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  e as respectivas atribuições



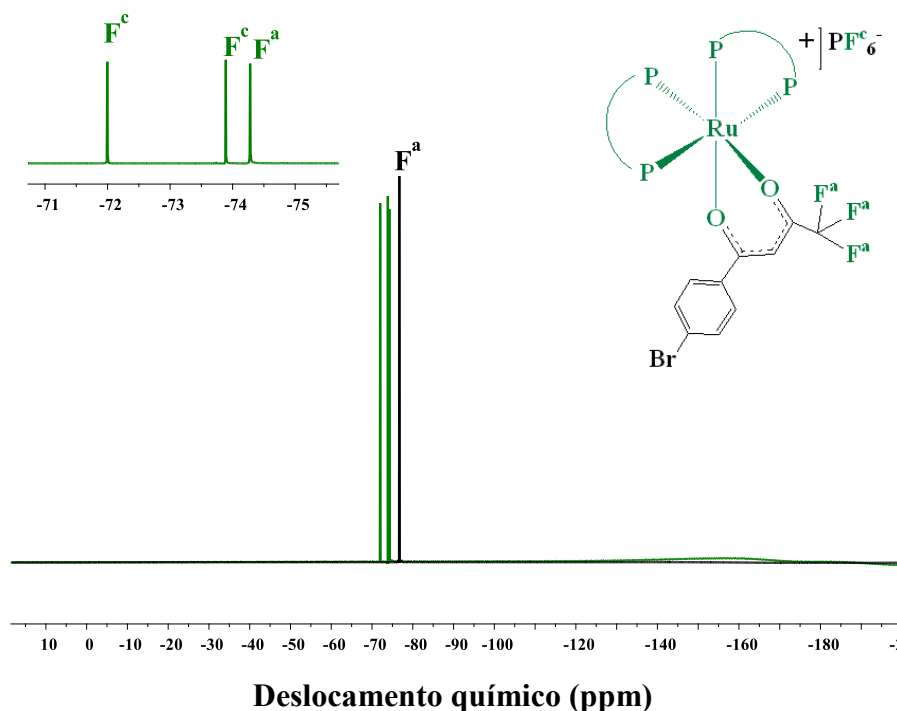
**Fonte:** Dados da pesquisa.

**Figura D3-** Espectro de RMN –  $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ , obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo  $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{BTA})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$  e as respectivas atribuições



**Fonte:** Dados da pesquisa.

**Figura D4-** Espectro de RMN –  $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ , obtido em  $\text{CDCl}_3$  e frequência de 400 MHz, do complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{TfBr})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$  e as respectivas atribuições



**Fonte:** Dados da pesquisa.

## APÊNDICE E– DADOS CRISTALIGRÁFICOS DOS COMPLEXOS SINTETIZADOS

**Tabela E1-** Dados cristalográficos obtidos através da análise do complexo  $[\text{RuCl}(\text{TFF})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$

Complexo $[\text{RuCl}(\text{TFF})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$	Dados de refinamento estrutural	
Fórmula empírica	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClF}_4\text{O}_2\text{Ru}$	
Massa Molar ( $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ )	503,87	
Temperatura (K)	296(2)	
Comprimento de onda Mo $K\alpha$ (Å)	0,71073	
Sistema Cristalino	Triclinico	
Grupo Espacial	P -1	
Parâmetros da Célula Unitária	$a = 7,6401(3) \text{ Å}$	$\alpha = 94,8220(10)^\circ$
	$b = 11,0291(4) \text{ Å}$	$\beta = 91,9420(10)^\circ$
	$c = 12,0976(5) \text{ Å}$	$\gamma = 104,2760(10)^\circ$
Volume ( $\text{Å}^3$ )	982,83(7)	

Z, Densidade (calculada) (Mg/m <sup>3</sup> )	2, 1,703
Coeficiente de absorção (mm <sup>-1</sup> )	0,983
F(000)	504
Tamanho do cristal (mm <sup>3</sup> )	0,290 x 0,270 x 0,050
Intervalo de $\theta$ (°)	1,692 até 26,451
Intervalo de $hkl$	-9 $\leq$ h $\leq$ 9, -13 $\leq$ k $\leq$ 13, -15 $\leq$ l $\leq$ 15
Coeficiente de transmissão max,;min	0,7454 ; 0,6758
Reflexões coletadas	29907
Reflexões únicas [Rinterno]	4052 [0,0218]
Integralidade para teta	25,242° de 100,0 %
Método de refinamento	Matriz completa de mínimos quadrados em F2
F <sup>2</sup>	1,033
Reflexões observadas R[I>2 $\sigma$ (1)]; wR	R1 = 0,0292, wR2 = 0,0756
R (todos os dados); wR	R1 = 0,0305, wR2 = 0,0773
Parâmetro de estrutura absoluta	266
S	1
$\Delta\rho_{\text{máx}} ; \Delta\rho_{\text{mín}}$ (e,Å <sup>-3</sup> )	1,128; -0,728

**Fonte:** Dados da pesquisa,

**Tabela E2** - Comprimentos de ligação do complexo [RuCl(TFF)( $\eta^6$ -*p*-cimeno)] com tratamento estatístico adequado (desvio padrão)

Ligação	Distância (Å)	Ligação	Distância (Å)	Ligação	Distância (Å)
Ru-O(2)	2,0791(19)	C(26)-C(25)	1,408(4)	C(28)-C(29)	1,529(5)
Ru-O(1)	2,0899(18)	C(26)-C(21)	1,418(4)	C(28)-H(9)	0,9800
Ru-C(24)	2,148(3)	C(26)-H(26)	0,9300	C(30)-H(8)	0,9600
Ru-C(26)	2,161(3)	C(25)-C(28)	1,515(4)	C(30)-H(6)	0,9600
Ru-C(23)	2,176(3)	C(23)-C(22)	1,423(4)	C(30)-H(7)	0,9600
Ru-C(25)	2,180(3)	C(23)-H(5)	0,9300	C(29)-H(10)	0,9600
Ru-C(21)	2,184(3)	C(22)-C(21)	1,415(4)	C(29)-H(11)	0,9600
Ru-C(22)	2,194(3)	C(22)-C(27)	1,500(4)	C(29)-H(12)	0,9600
Ru-Cl	2,4127(7)	C(27)-H(2)	0,9600	O(2)-C(3)	1,261(3)
F(1)-C(14)	1,356(3)	C(27)-H(3)	0,9600	C(3)-C(2)	1,375(4)
C(24)-C(23)	1,407(4)	C(27)-H(1)	0,9600	C(3)-C(4)	1,518(4)
C(24)-C(25)	1,425(4)	C(21)-H(4)	0,9300	C(2)-C(1)	1,411(4)

C(24)-H(24)	0,9300	C(28)-C(30)	1,516(5)	C(2)-H(17)	0,9300
C(4)-F(2B)	1,277(8)	C(15)-C(14)	1,368(5)	C(1)-O(1)	1,261(3)
C(4)-F(4A)	1,294(7)	C(15)-H(15)	0,9300	C(1)-C(11)	1,492(3)
C(4)-F(3B)	1,306(11)	C(14)-C(13)	1,359(5)	C(11)-C(12)	1,392(4)
C(4)-F(4B)	1,326(10)	C(13)-C(12)	1,389(4)	C(11)-C(16)	1,392(4)
C(4)-F(3A)	1,334(6)	C(13)-H(14)	0,9300	C(16)-C(15)	1,386(4)
C(4)-F(2A)	1,335(7)	C(12)-H(13)	0,9300	C(16)-H(16)	0,9300

**Fonte:** Dados da pesquisa

**Tabela E3** - Ângulos de ligação do complexo [RuCl(TFF)( $\eta^6$ -*p*-cimeno)] com tratamento estatístico adequado (desvio padrão)

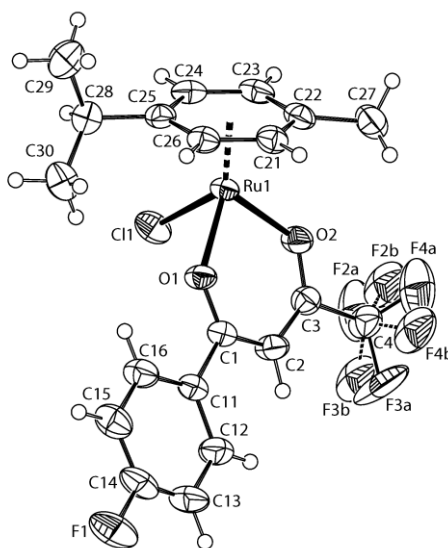
Ligação	Ângulo (°)	Ligação	Ângulo (°)	Ligação	Ângulo (°)
O(2)-Ru-O(1)	87,46(7)	O(2)-Ru-C(25)	166,51(9)	C(25)-Ru-C(21)	68,99(11)
O(2)-Ru-C(24)	129,22(10)	O(1)-Ru-C(25)	105,80(9)	O(2)-Ru-C(22)	86,84(9)
O(1)-Ru-C(24)	142,03(10)	C(24)-Ru-C(25)	38,43(10)	O(1)-Ru-C(22)	131,21(10)
O(2)-Ru-C(26)	143,15(10)	C(26)-Ru-C(25)	37,86(11)	C(24)-Ru-C(22)	68,85(11)
O(1)-Ru-C(26)	88,56(9)	C(23)-Ru-C(25)	69,38(11)	C(26)-Ru-C(22)	68,79(10)
C(24)-Ru-C(26)	68,07(11)	O(2)-Ru-C(21)	106,93(10)	C(23)-Ru-C(22)	37,99(11)
O(2)-Ru-C(23)	97,12(9)	O(1)-Ru-C(21)	99,56(9)	C(25)-Ru-C(22)	82,53(10)
O(1)-Ru-C(23)	167,36(9)	C(24)-Ru-C(21)	80,55(11)	C(21)-Ru-C(22)	37,70(10)
C(24)-Ru-C(23)	37,99(11)	C(26)-Ru-C(21)	38,07(11)	O(2)-Ru-Cl	85,18(6)
C(26)-Ru-C(23)	80,69(10)	C(23)-Ru-C(21)	67,85(11)	O(1)-Ru-Cl	84,22(6)
C(24)-Ru-Cl	89,06(8)	C(25)-C(26)-H(26)	119,0	C(21)-C(22)-C(23)	118,1(3)
C(26)-Ru-Cl	130,78(8)	C(21)-C(26)-H(26)	119,0	C(21)-C(22)-C(27)	120,9(3)
C(23)-Ru-Cl	107,84(8)	Ru-C(26)-H(26)	130,0	C(23)-C(22)-C(27)	120,8(3)
C(25)-Ru-Cl	98,41(8)	C(26)-C(25)-C(24)	116,7(3)	C(21)-C(22)-Ru	70,79(15)
C(21)-Ru-Cl	167,38(8)	C(26)-C(25)-C(28)	122,4(3)	C(23)-C(22)-Ru	70,31(15)
C(22)-Ru-Cl	143,22(8)	C(24)-C(25)-C(28)	120,8(3)	C(27)-C(22)-Ru	126,7(2)
C(23)-C(24)-C(25)	122,2(3)	C(26)-C(25)-Ru	70,34(15)	C(22)-C(27)-H(2)	109,5
C(23)-C(24)-Ru	72,10(16)	C(24)-C(25)-Ru	69,54(15)	C(22)-C(27)-H(3)	109,5
C(25)-C(24)-Ru	72,02(15)	C(28)-C(25)-Ru	129,05(19)	H(2)-C(27)-H(3)	109,5
C(23)-C(24)-H(24)	118,9	C(24)-C(23)-C(22)	120,3(3)	C(22)-C(27)-H(1)	109,5
C(25)-C(24)-H(24)	118,9	C(24)-C(23)-Ru	69,92(15)	H(2)-C(27)-H(1)	109,5
Ru-C(24)-H(24)	129,6	C(22)-C(23)-Ru	71,69(15)	H(3)-C(27)-H(1)	109,5
C(25)-C(26)-C(21)	122,0(3)	C(24)-C(23)-H(5)	119,8	C(22)-C(21)-C(26)	120,6(3)
C(25)-C(26)-Ru	71,80(15)	C(22)-C(23)-H(5)	119,8	C(22)-C(21)-Ru	71,52(16)



C(21)-C(26)-Ru	71,85(15)	Ru-C(23)-H(5)	131,4	C(26)-C(21)-Ru	70,07(15)
C(22)-C(21)-H(4)	119,7	C(28)-C(30)-H(6)	109,5	H(11)-C(29)-H(12)	109,5
C(26)-C(21)-H(4)	119,7	H(8)-C(30)-H(6)	109,5	C(3)-O(2)-Ru	124,45(17)
Ru-C(21)-H(4)	131,6	C(28)-C(30)-H(7)	109,5	O(2)-C(3)-C(2)	130,3(3)
C(25)-C(28)-C(30)	113,5(3)	H(8)-C(30)-H(7)	109,5	O(2)-C(3)-C(4)	111,8(2)
C(25)-C(28)-C(29)	108,8(3)	H(6)-C(30)-H(7)	109,5	C(2)-C(3)-C(4)	117,8(3)
C(30)-C(28)-C(29)	110,9(3)	C(28)-C(29)-H(10)	109,5	C(3)-C(2)-C(1)	124,2(3)
C(25)-C(28)-H(9)	107,9	C(28)-C(29)-H(11)	109,5	C(3)-C(2)-H(17)	117,9
C(30)-C(28)-H(9)	107,9	H(10)-C(29)-H(11)	109,5	C(1)-C(2)-H(17)	117,9
C(29)-C(28)-H(9)	107,9	C(28)-C(29)-H(12)	109,5	O(1)-C(1)-C(2)	124,3(2)
C(28)-C(30)-H(8)	109,5	H(10)-C(29)-H(12)	109,5	O(1)-C(1)-C(11)	115,6(2)
C(2)-C(1)-C(11)	120,1(2)	F(1)-C(14)-C(13)	118,5(3)	F(3B)-C(4)-F(4B)	105,2(6)
C(1)-O(1)-Ru	128,56(17)	F(1)-C(14)-C(15)	118,7(3)	F(4A)-C(4)-F(3A)	106,6(5)
C(12)-C(11)-C(16)	118,3(3)	C(13)-C(14)-C(15)	122,8(3)	F(4A)-C(4)-F(2A)	104,4(4)
C(12)-C(11)-C(1)	122,7(3)	C(14)-C(13)-C(12)	118,6(3)	F(3A)-C(4)-F(2A)	106,9(5)
C(16)-C(11)-C(1)	119,1(2)	C(14)-C(13)-H(14)	120,7	F(2B)-C(4)-C(3)	117,4(4)
C(15)-C(16)-C(11)	121,1(3)	C(12)-C(13)-H(14)	120,7	F(4A)-C(4)-C(3)	112,7(3)
C(15)-C(16)-H(16)	119,5	C(13)-C(12)-C(11)	120,9(3)	F(3B)-C(4)-C(3)	112,4(4)
C(11)-C(16)-H(16)	119,5	C(13)-C(12)-H(13)	119,6	F(4B)-C(4)-C(3)	109,1(4)
C(14)-C(15)-C(16)	118,3(3)	C(11)-C(12)-H(13)	119,6	F(3A)-C(4)-C(3)	115,4(3)
C(14)-C(15)-H(15)	120,8	F(2B)-C(4)-F(3B)	104,7(6)	F(2A)-C(4)-C(3)	110,0(3)
C(16)-C(15)-H(15)	120,8	F(2B)-C(4)-F(4B)	107,2(6)		

**Fonte:** Dados da pesquisa

**Figura E1** - Representação estrutural do complexo  $[\text{RuCl}(\text{TFF})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$  através do ORTEP



**Fonte:** Dados da pesquisa