



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA INDUSTRIAL

JOSIANE APARECIDA DOS REIS

**Química bioinorgânica dos complexos de rutênio:  
uma breve revisão da literatura**

UBERLÂNDIA – MG

2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA INDUSTRIAL

JOSIANE APARECIDA DOS REIS

**Química bioinorgânica dos complexos de rutênio:  
uma breve revisão da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito do Curso de Química Industrial da Universidade Federal de Uberlândia, para a obtenção do grau de Bacharelado em Química Industrial.

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

UBERLÂNDIA – MG

2021

JOSIANE APARECIDA DOS REIS

**Química bioinorgânica dos complexos de rutênio:  
uma breve revisão da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito do Curso de Química Industrial da Universidade Federal de Uberlândia, para a obtenção do grau de Bacharelado em Química Industrial.

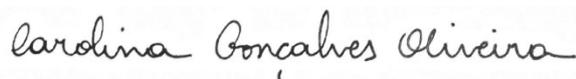
**Orientação:** Prof. Dr. Gustavo Von Poelhsitz

Uberlândia, 18 de Junho de 2021



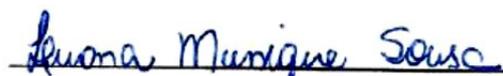
---

Prof. Dr. Gustavo Von Poelhsitz – UFU  
(Orientador)



---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Carolina Gonçalves Oliveira – IQ/UFU  
(Examinador)



---

Ma. Luana Munique Sousa – IQ/UFU  
(Examinador)

*Dedico esse trabalho aos meus pais, José Henrique e  
Maria Aparecida por todo amor, força e incentivo.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus, por todas as graças e bençãos derramadas sobre mim, por ter me dado saúde e forças para superar todas as dificuldades.

Aos meus pais, José Henrique e Maria Aparecida por serem meu alicerce, pelo amor, dedicação e incentivo para que eu pudesse alcançar os meus sonhos, muitas vezes, abdicando dos seus. Obrigada pelo exemplo de caráter e simplicidade, devo tudo isso a vocês.

Aos meus irmãos, Carlos, Cássio e Camilo pelo amor, por sempre estarem presentes, por acreditarem em mim e me apoiar em todos os momentos. Aos meus avós, Nair e Lázaro pelas orações e conselhos. E a todos os meus familiares que torceram para essa conquista.

Ao meu orientador Gustavo Von Poelhsitz pela oportunidade, pela paciência, e por compartilhar seus conhecimentos me auxiliando no crescimento e aprendizado. Muito obrigada.

As minhas amigas de graduação, Fernanda, Lorena Castro, Lorena Fidelis e Iane pela amizade, carinho, respeito e por tornarem essa caminhada acadêmica mais leve e agradável. As minhas amigas de longa data, Aline, Camila, Carol, Letícia Inês, Luiza Araújo e Marina por se fazerem presentes na minha vida, pelo apoio e por proporcionarem momentos de alegria e conforto.

Aos colegas do laboratório LAFOT, em especial a Roberta pela amizade, auxílio, disponibilidade e conhecimento compartilhado.

À QuímEJ - Empresa Júnior de Soluções em Química e ao Núcleo de Empresas Juniores, que me proporcionaram um aprendizado, tanto pessoal quanto profissional. Aos membros, em especial ao Alan, Érica Costa, Gabriel, Iana, Verônica e Prof. Sidnei Gonçalves, obrigada por acreditarem no meu potencial, por lutarem juntos para que os resultados fossem cada dia melhores e por contribuírem com esse legado.

À Universidade Federal de Uberlândia, ao Instituto de Química e todos os professores que me proporcionaram uma educação de qualidade e me abriram diversas portas para uma carreira profissional, me dando a oportunidade de ter um futuro próspero.

*“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”*

(José de Alencar)

## RESUMO

Um dos focos da química bioinorgânica é o estudo de compostos metálicos em sistemas biológicos. Dentro deste contexto, os complexos de rutênio recebem destaque pela sua diversidade estrutural e propriedades químicas e biológicas que os tornam adequados para aplicações medicinais. Assim, este trabalho apresenta uma breve revisão da literatura sobre o rutênio e seus complexos, enfatizando o desenvolvimento de potenciais candidatos a metalofármacos. Os resultados descritos na literatura sobre propriedades terapêuticas e possíveis alvos biomoleculares de complexos de rutênio são abordados e um foco maior é dado ao complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>], um dos precursores amplamente utilizados na síntese de complexos de rutênio com propriedades biológicas. A fim de exemplificar a versatilidade sintética do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>], os complexos *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(bipy)(DMSO)<sub>2</sub>], bipy = 2,2'-bipiridina, e *trans*-[Ru(acac)(bipy)(DMSO)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> foram sintetizados a partir do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>]. Os complexos foram caracterizados por meio de espectroscopia na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H.

**Palavras-chave:** complexos de rutênio; química bioinorgânica; *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>].

## ABSTRACT

One of the focuses of bioinorganic chemistry is studying metal complexes in biological systems. In this perspective, ruthenium complexes stand out for the structural diversity and chemical and biological properties that are suitable for medicinal uses. Thus, this work presents a brief literature review about ruthenium and its complexes, highlighting the development of metallodrug candidates. The results reported in the literature about therapeutic properties and possible biomolecular targets of ruthenium complexes are introduced and a focus is given to complex *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>], a widely used precursor of biologically active ruthenium complexes. To exemplify the synthetical versatility of complex *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>], the complexes *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(bipy)(DMSO)<sub>2</sub>], bipy = 2,2'-bipyridina, and *trans*-[Ru(acac)(bipy)(DMSO)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> were synthesized from *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>]. The complexes were characterized by spectroscopy in the infrared region and <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance.

**Keywords:** ruthenium complexes; bioinorganic chemistry; *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>].

## SUMÁRIO

1. Introdução .....	1
2. Objetivos .....	5
2.1. Objetivos gerais.....	5
2.2. Objetivos específicos.....	5
3. Revisão da literatura.....	5
3.1. Aspectos gerais do rutênio e seus compostos .....	5
3.2. O rutênio e a química bioinorgânica.....	11
3.2.1. Histórico dos compostos de rutênio biologicamente ativos .....	13
3.2.2. Possíveis alvos biológicos de compostos de rutênio .....	28
3.2.2.1 DNA como alvo.....	29
3.2.2.2 Enzimas como alvo.....	35
3.2.2.3 Organelas como alvo .....	39
3.2.3. Complexo <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ] e suas potenciais aplicações biológicas .....	42
4. Síntese e caracterização de complexos derivados do <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ].....	50
4.1. Procedimento experimental.....	51
4.1.1. Síntese do complexo <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ].....	51
4.1.2. Síntese do complexo <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (bipy)(DMSO) <sub>2</sub> ] (1).....	52
4.1.3. Síntese do complexo <i>trans</i> -[Ru(acac)(bipy)(DMSO) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub> (2).....	52
4.1.6. Espectroscopia na região do infravermelho (IV) .....	53
4.1.7. Ressonância magnética nuclear .....	54
4.2. Resultados e discussão .....	54
4.2.1. Espectroscopia na região do infravermelho.....	54
4.2.2. Ressonância magnética nuclear .....	59
5. Considerações finais.....	63
6. Referências bibliográficas .....	64

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estruturas dos complexos de platina(II) aprovados para uso clínico: (a) cisplatina, (b) oxaliplatina, (c) carboplatina, (d) lobaplatina, (e) heptaplatina e (f) nedaplatina.....	2
<b>Figura 2.</b> Exemplos de complexos de Ru <sup>II</sup> e Ru <sup>III</sup> : (a) <i>trans</i> -[RuCl <sub>2</sub> (MeCN) <sub>4</sub> ], (b) [Ru(CO)(NH <sub>3</sub> ) <sub>5</sub> ] <sup>+2</sup> , (c) [Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> ] <sup>+3</sup> e (d) [RuF <sub>6</sub> ] <sup>-3</sup> .....	7
<b>Figura 3.</b> Esquema da síntese de diversos precursores de complexos de Ru <sup>II</sup> e Ru <sup>III</sup> a partir do RuCl <sub>3</sub> ·3H <sub>2</sub> O.....	8
<b>Figura 4.</b> Estrutura de alguns complexos de rutênio aplicados na indústria como catalisadores: (a) catalisador de Grubbs e (b) catalisador de Hoveyda-Grubbs.....	9
<b>Figura 5.</b> Alguns exemplos de complexos de rutênio com propriedades fotocatalíticas: (a) [Ru(bipy) <sub>3</sub> ] <sup>+2</sup> , bipy = bipyridina, e (b) [Ru(tpy) <sub>2</sub> ] <sup>+2</sup> , tpy = terpiridina.....	10
<b>Figura 6.</b> Esquema da ativação redox de complexos de rutênio com ação pródroga. ...	12
<b>Figura 7.</b> Representação dos primeiros complexos de rutênio que tiveram suas atividades biológicas avaliadas: [Ru(CN) <sub>6</sub> ] <sup>-2</sup> , [RuCl <sub>6</sub> ] <sup>-2</sup> e [RuCl <sub>5</sub> (H <sub>2</sub> O)] <sup>-3</sup> .....	14
<b>Figura 8.</b> Primeiros complexos de rutênio que tiveram sua atividade antitumoral avaliada: (a) <i>fac</i> -[RuCl <sub>3</sub> (NH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ] e (b) <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> .....	15
<b>Figura 9.</b> Estrutura dos complexos NAMI-A, KP1019 e KP1339.....	16
<b>Figura 10.</b> Estrutura dos primeiros complexos de rutênio contendo ligantes do tipo areno. ....	17
<b>Figura 11.</b> Estrutura do complexo RAPTA-C.....	18
<b>Figura 12.</b> Estrutura dos complexos RAED-C (a) e RM175 (b).....	18
<b>Figura 13.</b> Esquema propondo a contribuição dos componentes estruturais para a modulação das atividades antitumorais observadas em complexos do tipo RAPTA e RAED.....	19
<b>Figura 14.</b> Estrutura do complexo UNICAM-1.....	20
<b>Figura 15.</b> Estrutura de alguns complexos de Ru <sup>II</sup> com atividade antitumoral que contêm fosfinas: (a) [Ru(η <sup>2</sup> -O <sub>2</sub> C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> )(dppm) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , dppm = 1,1-bis(difenilfosfino)metano, e (b) [Ru(η <sup>2</sup> -O <sub>2</sub> C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> O <sub>4</sub> )(dppe) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> , dppe = 1,1-bis(difenilfosfino)etano.....	21
<b>Figura 16.</b> Estrutura do complexo de rutênio do tipo RAPTA bioconjugado com a albumina humana. ....	22

<b>Figura 17.</b> Estruturas de alguns complexos polipiridínicos de rutênio com propriedades antitumorais que são fotoativos. ....	23
<b>Figura 18.</b> Estrutura do complexo TLD1433.....	24
<b>Figura 19.</b> Estrutura de alguns complexos fotoativos de Ru <sup>II</sup> com propriedades antibacterianas: (a) [Ru(2,9-Me <sub>2</sub> phen) <sub>2</sub> (dppz)] <sup>+2</sup> e (b) [Ru(dmob) <sub>3</sub> ] <sup>+2</sup> . ....	24
<b>Figura 20.</b> Estrutura do complexo [RuCl <sub>2</sub> (CTZ) <sub>2</sub> ], CTZ = clotrimazol, o primeiro complexo de rutênio reportado para aplicações antiproliferativas contra o protozoário <i>Trypanosoma cruzi</i> . ....	25
<b>Figura 21.</b> Estruturas de alguns complexos organometálicos de rutênio com propriedades antiparasitárias: (a) [RuCl <sub>2</sub> (η <sup>6</sup> - <i>p</i> -cimenol)(CTZ)], CTZ = clotrimazol, (b) [Ru(η <sup>5</sup> -cp)(TSC)(PPh <sub>3</sub> )], cp = ciclopentadienil e TSC = 5-nitrofuriltiosemicarbazona, e (c) [RuCl <sub>2</sub> (η <sup>6</sup> - <i>p</i> -cimenol)(KTZ)], KTZ = cetoconazol .....	26
<b>Figura 22.</b> Estruturas de complexos organometálicos de rutênio contendo anti-inflamatórios comerciais que têm ação leishmanicida: (a) [Ru(η <sup>6</sup> - <i>p</i> -cimenol)(dic)Cl], dic = diclofenaco, (b) [Ru(η <sup>6</sup> - <i>p</i> -cimenol)(ibu)Cl], ibu = ibuprofeno, e (c) [Ru(η <sup>6</sup> - <i>p</i> -cimenol)(nap)Cl], nap = naproxeno.....	27
<b>Figura 23.</b> Estrutura de alguns complexos de rutênio com atividade antiparasitária que contêm fosfinas. ....	28
<b>Figura 24.</b> Esquema do mecanismo de ação da cisplatina. ....	28
<b>Figura 25.</b> Esquema das interações covalentes e não covalentes entre metalofármacos e o DNA: (a) interação covalente, (b) intercalação, (c) interação com os sulcos do DNA e (d) interação com os grupos fosfato do DNA.....	30
<b>Figura 26.</b> Estrutura de alguns complexos de rutênio que interagem com o DNA tanto por via covalente quanto não covalente: (a) [Ru(η <sup>6</sup> - <i>p</i> -cimenol)(QNaph)Cl] e (b) [Ru(η <sup>6</sup> -C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )(dppz)Cl] <sup>+</sup> . ....	31
<b>Figura 27.</b> Estruturas de alguns complexos de rutênio que interagem com o DNA por meio de intercalação: (a) [Ru(bipy)(eilatin)] <sup>+2</sup> , (b) [RuCl(en)(tha)] <sup>+</sup> e (c) RM175.....	32
<b>Figura 28.</b> Esquema representando as estruturas dos sulcos do DNA.....	33
<b>Figura 29.</b> Estruturas de alguns complexos de rutênio que interagem com os sulcos do DNA: (a) [Ru(Me <sub>4</sub> phen) <sub>3</sub> ] <sup>+2</sup> e (b) [RuCl(η <sup>6</sup> - <i>p</i> -cimenol)(κNHBn,κNO)] <sup>+</sup> .....	33
<b>Figura 30.</b> Estrutura de complexos de rutênio com interação com os grupos fosfato do DNA: (a) [Ru(phen) <sub>2</sub> (NO <sub>2</sub> -bipy)] <sup>+2</sup> e (b) [Ru(phen) <sub>2</sub> (BrIPC)] <sup>+2</sup> .....	34

<b>Figura 31.</b> Estruturas de alguns complexos de rutênio que inibem a enzima topoisomerase II: (a) $[\text{RuCl}(\text{R-CO-CH=CH-R})(\text{DMSO})_3]$ e (b) $[\text{RuCl}(\text{HOFlav})(\eta^6\text{-p-cimeno})]$ .	36
<b>Figura 32.</b> Estruturas de complexos de rutênio que inibem a enzima catepsina B: (a) $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{cq})]$ e (b) $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{nx})]$ .	36
<b>Figura 33.</b> Estruturas de alguns complexos de rutênio que inibem a enzima tioredoxina redutase: (a) $[\text{Ru}(\text{ip})_3]^{+2}$ e (b) $[\text{Ru}(\text{salicilato})(\text{phen})_2]$ .	37
<b>Figura 34.</b> Estruturas de alguns complexos de rutênio que contêm o grupo farmacofórico nitrofuril: (a) $[\text{Ru}(5\text{-nitrofur})(\eta^6\text{-p-cimeno})_2]^{+2}$ e (b) $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(5\text{-nitrofurH})]$ .	38
<b>Figura 35.</b> Representação de algumas organelas em uma célula.	39
<b>Figura 36.</b> Estruturas de complexos de rutênio que tem a mitocôndria como alvo: (a) $[\text{Ru}_2(\text{ThioBz})_3(\eta^6\text{-p-cimeno})]^+$ , (b) $[\text{Ru}(\text{im})_4(\text{dppz})]^{+2}$ e (c) $[\text{Ru}(\text{dip})_2(\text{PAIDH})]^{+2}$ .	40
<b>Figura 37.</b> Estruturas de alguns complexos de rutênio que interferem no funcionamento do retículo endoplasmático: (a) $[\text{Ru}(\text{quiminOCH}_3)(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)]^+$ e (b) $[\text{Ru}(\text{tpy})(\text{bdpta})]^{+2}$ .	41
<b>Figura 38.</b> Estruturas de complexos de rutênio que interrompem o funcionamento dos lisossomos: (a) $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{Pr})(\text{quimin-iPr}_2)]^+$ e (b) $[\text{Ru}(\text{NMe}_3)_2\text{bipy}]_3^{+8}$ .	42
<b>Figura 39.</b> Complexos de rutênio contendo o ligante DMSO que são utilizados como complexos precursores: (a) <i>trans</i> - $[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})_2]^-$ , (b) <i>mer</i> - $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})_3]$ e (c) <i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ .	43
<b>Figura 40.</b> Estruturas dos complexos <i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ e <i>trans</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ , obtidas por meio de difração de raios X por monocristal. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização.	44
<b>Figura 41.</b> Esquema da síntese dos complexos <i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ e <i>trans</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ .	44
<b>Figura 42.</b> Esquema do comportamento cinético dos complexos <i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ e <i>trans</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ frente a reações de hidrólise em solução aquosa.	46
<b>Figura 43.</b> Esquema da síntese de complexos derivados do <i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ contendo ligantes <i>N</i> -doadores, em que <i>N</i> = ligante <i>N</i> -doador monodentado, <i>N-N</i> = ligante <i>N</i> -doador bidentado, <i>N-N-N</i> = ligante <i>N</i> -doador tridentado e <i>N-N-N-N</i> = ligante <i>N</i> -doador tetradentado.	47
<b>Figura 44.</b> Estrutura de alguns complexos polipiridínicos de rutênio derivados do <i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ : (a) $[\text{Ru}(\text{NMe}_2\text{bipy})_3]^{+2}$ e (b) $[\text{Ru}(\text{nbph})(\text{dip})_2]$ .	48

<b>Figura 45.</b> Estruturas de alguns complexos de rutênio derivados do <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ] contendo calconoides e flavonoides. Esses complexos possuem fórmula geral fac-[RuCl( <i>O-O</i> )(DMSO) <sub>3</sub> ], <i>O-O</i> = calconoides e flavonoides.....	49
<b>Figura 46.</b> Estruturas de complexos derivados do <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ] contendo ligantes S-doadores: (a) [Ru(N-N)(S-S-S)(DMSO)] <sup>+2</sup> e (b) [RuCl(acac)(S-S-S)(DMSO)] <sup>+</sup> .....	50
<b>Figura 47.</b> Esquema da síntese do complexo <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ].....	51
<b>Figura 48.</b> Esquema da síntese do complexo <b>1</b> .....	52
<b>Figura 49.</b> Esquema da síntese do complexo <b>2</b> .....	53
<b>Figura 50.</b> Espectro na região do infravermelho do complexo precursor <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ].....	54
<b>Figura 51.</b> Espectro na região do infravermelho do complexo <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (bipy)(DMSO) <sub>2</sub> ] ( <b>1</b> ).....	55
<b>Figura 52.</b> Espectro na região do infravermelho do complexo <i>trans</i> -[Ru(acac)(bipy)(DMSO) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub> ( <b>2</b> ). .....	55
<b>Figura 53.</b> Possíveis estruturas de ressonância existentes na molécula de DMSO.....	57
<b>Figura 54.</b> Espectro de RMN – <sup>1</sup> H do complexo precursor, obtido em CDCl <sub>3</sub> . Os sinais marcados com * correspondem aos produtos de hidrólise e isomerização do complexo precursor (Alessio et al, 1988). .....	59
<b>Figura 55.</b> Espectro de RMN – <sup>1</sup> H do complexo <b>1</b> , obtido em CDCl <sub>3</sub> .....	60
<b>Figura 56.</b> Espectro de RMN – <sup>1</sup> H do complexo <b>2</b> , obtido em DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> . Os sinais relativos à segunda molécula de DMSO coordenada não foram identificados.....	60
<b>Figura 57.</b> Esquema da reação de hidrólise do complexo <b>2</b> .....	62
<b>Figura 58.</b> Representação das interações intermoleculares presentes na estrutura do complexo <b>1</b> , obtidas por meio de difração de raios X por monocristal.....	63

## LISTA DE ESQUEMAS E TABELAS

<b>Esquema 1.</b> Cinética das reações de substituição dos complexos $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+2}$ e $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+3}$ .....	9
<b>Tabela 1.</b> Alguns compostos de rutênio e seus estados de oxidação. ....	6
<b>Tabela 2.</b> Compostos de rutênio que avançaram para testes clínicos.....	15
<b>Tabela 3.</b> Algumas distâncias de ligação nos complexos <i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ e <i>trans</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ , obtidas por meio de difração de raios X por monocristal. ....	45
<b>Tabela 4.</b> Atribuições das principais bandas observadas nos espectros na região do infravermelho dos complexos precursor, <b>1</b> e <b>2</b> . ....	56
<b>Tabela 5.</b> Deslocamentos químicos dos sinais observados nos espectros de RMN – $^1\text{H}$ dos complexos precursor, <b>1</b> e <b>2</b> . ....	61

## LISTA DE ABREVIACOES E SÍMBOLOS

v: modo vibracional de estiramento

$J$ : constante de acoplamento

d: duplete

ddd: duplo duplo duplete

s: simpleto

td: tripleto de duplete

$S$ : spin nuclear

## 1. Introdução

De maneira geral, a química bioinorgânica é uma área que compreende íons metálicos associados a sistemas biológicos. Desta forma, os estudos de processos bioquímicos intermediados por algum íon metálico e os aspectos estruturais e funcionais de compostos contendo metais em sistemas biológicos dizem respeito à química bioinorgânica. Nesse contexto, seus objetos de estudo a conferem um grande caráter interdisciplinar que engloba, além da química inorgânica, biologia molecular e celular, ecologia química, química ambiental, farmacologia e medicina (Sadler, 1991; Lippard *et al.*, 1994; Farrell, 2002).

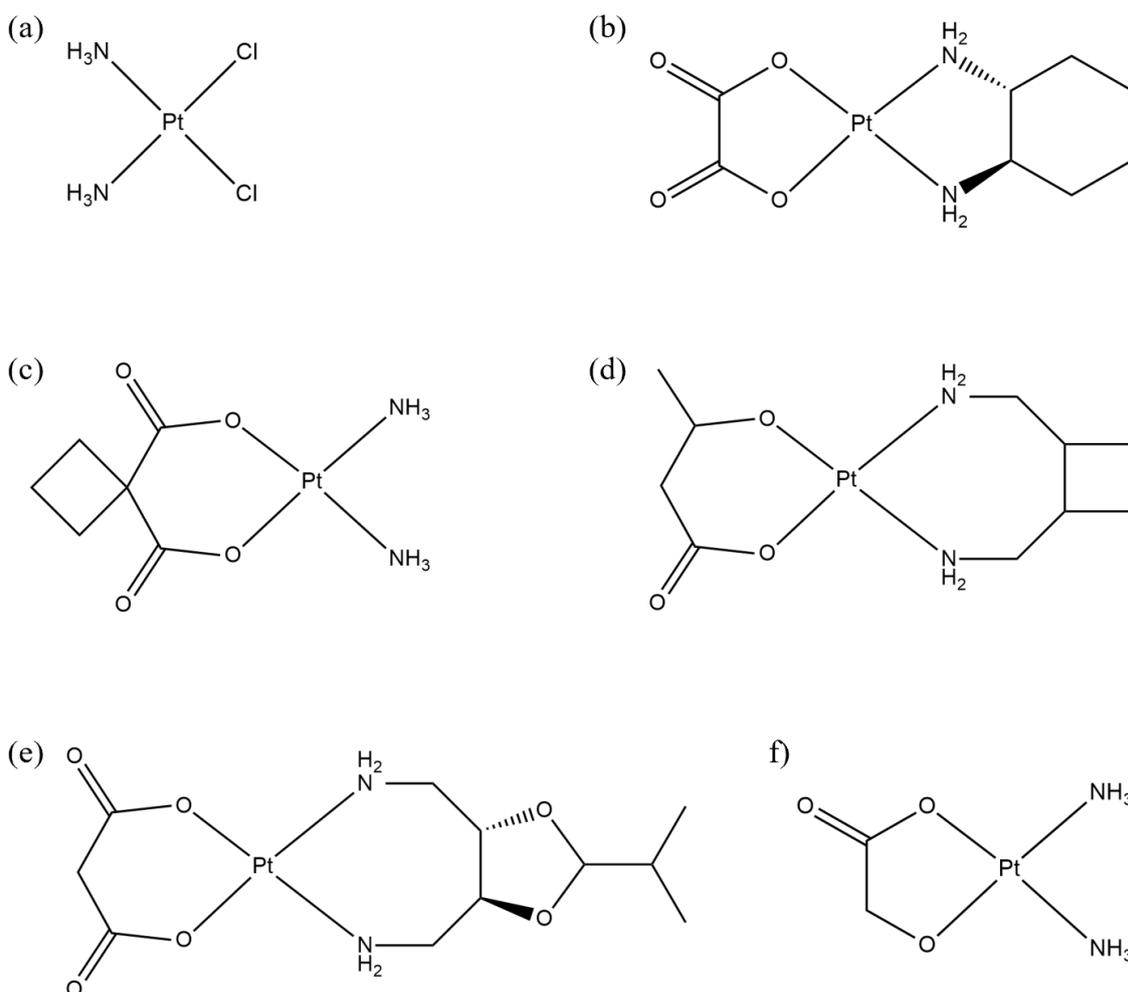
Atualmente, as pesquisas na química bioinorgânica têm avançado bastante, o que pôde ser possibilitado pelo desenvolvimento e modernização de técnicas espectroscópicas, especialmente aquelas que são específicas para espécies metálicas, cristalografia de proteínas e métodos teóricos computacionais (Solomon *et al.*, 2009; Sigel, 2014; Miller *et al.*, 2017). Essas ferramentas auxiliam no estudo e compreensão de como as espécies metálicas interagem com ligantes e biomoléculas e qual a influência dos metais nas conformações e funções de metaloproteínas e metalofármacos.

No nosso cotidiano, uma das aplicações da química bioinorgânica é observada diretamente na medicina. Por meio do desenvolvimento de candidatos a fármacos que contêm metais em sua composição, os chamados metalofármacos, a química bioinorgânica tem se mostrado uma área promissora com grande potencial ainda a ser explorado no desenvolvimento de novos medicamentos (Mjos *et al.*, 2014; Riccardi *et al.*, 2018). De fato, o registro da aplicação terapêutica de metais ocorre há milhares de anos, podendo-se citar o cobre, na forma metálica e de sais e óxidos (Dollwet *et al.*, 1985), o ferro, também na forma de sais e óxidos (Wood *et al.*, 2005), o ouro e a prata (Huaizhi *et al.*, 2001; Barillo *et al.*, 2014).

Entretanto, apesar do uso medicinal de metais e compostos baseados em metais datar desde a antiguidade, o marco que de fato impulsionou o crescimento da aplicação da química bioinorgânica na medicina foi a descoberta das atividades antiproliferativas da cisplatina, um composto quadrado de platina(II), representada na Figura 1. Desenvolvida nos anos 1960, a cisplatina foi aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*, agência regulatória estadunidense) para o uso clínico no tratamento contra o câncer em 1978 (Rosenberg *et al.*, 1969; National Cancer Institute, 2020) e, até hoje, esse complexo é um dos fármacos mais utilizados na quimioterapia contra o câncer

(Rottenberg *et al.*, 2020). Atualmente, a cisplatina e os compostos de 2<sup>a</sup> geração (oxaliplatina e carboplatina) e de 3<sup>a</sup> geração (lobaplatina, heptaplatina e nedaplatina), representados na Figura 1, têm o status de aprovadas para aplicação clínica como agentes antineoplásicos (Dilruba *et al.*, 2016).

**Figura 1.** Estruturas dos complexos de platina(II) aprovados para uso clínico: (a) cisplatina, (b) oxaliplatina, (c) carboplatina, (d) lobaplatina, (e) heptaplatina e (f) nedaplatina.



Fonte: a autora.

Evidentemente, a platina é um elemento que conquistou um lugar de destaque dentro da medicina moderna, assim como outros elementos metálicos, os quais também formam complexos que foram bem sucedidos em testes clínicos e, atualmente, se tornaram fundamentais. A exemplo disso, pode-se citar os complexos de gadolínio e tecnécio, extensivamente aplicados como agentes de contraste em imagem por

ressonância magnética e tomografia por emissão de pósitrons, respectivamente (Boros *et al*, 2019; Wahsner *et al*, 2019). Em aplicações terapêuticas, também pode-se destacar os compostos de ítrio, utilizados em radioterapia, e paládio, usados em terapia fotodinâmica (Boros *et al*, 2019; Osuchowski *et al*, 2021).

Apesar do grande sucesso e uso de metalofármacos na medicina, existem limitações associadas à sua aplicação. Assim como os fármacos convencionais, aqueles que não possuem metais em sua estrutura, os metalofármacos podem apresentar problemas relacionados com efeitos colaterais graves e perda de eficácia devido à resistência adquirida. No caso da cisplatina, por exemplo, além dos efeitos adversos agressivos, como hepato, nefro e neurotoxicidade (Florea *et al.*, 2011; Dasari *et al.*, 2014), o uso prolongado desses compostos pode levar ao desenvolvimento de resistência por alguns tipos de tumores, comprometendo o resultado da quimioterapia (Zhou *et al*, 2020). Em função dessas circunstâncias, a carboplatina e oxaliplatina foram desenvolvidas e aprovadas para uso clínico, uma vez que são compostos menos tóxicos do que a cisplatina (Trudu *et al*, 2015). Essas limitações também são observadas em outros metalofármacos, como os complexos leishmanicidas de antimônio (Roatt *et al*, 2020) e a auranofina, um complexo de ouro usado no tratamento da artrite reumatoide (Madeira *et al*, 2012).

Em virtude da problemática relacionada às limitações dos fármacos atuais, a busca por novos metalofármacos é uma área de pesquisa muito explorada. Dentro da química bioinorgânica, duas estratégias podem ser utilizadas durante o design de novos candidatos a metalofármacos: desenvolver compostos similares aos metalofármacos que já existem, utilizando novas espécies metálicas ou não, e sintetizar compostos totalmente inéditos (Anthony *et al*, 2020). A primeira estratégia pode ser exemplificada pelos complexos derivados da cisplatina, os quais foram elaborados para minimizar efeitos colaterais. Com relação à segunda estratégia, um excelente exemplo são os compostos de tecnécio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ), usados em radioimagem. (Brill *et al*, 2004). Em meados do século XX, quando se começou a empregar o diagnóstico por radioimagem na medicina moderna, radioisótopos como cromo-51 (Johnson *et al*, 1957), estrôncio-85 (Rosenthal, 1965) e ouro-198 (Siber, 1967) eram amplamente utilizados. Contudo, eles foram rapidamente substituídos após os compostos de tecnécio-99m, mais eficientes e com um melhor custo-benefício de produção, apareceram no mercado. (Brill *et al*, 2004).

Considerando o uso de novas espécies metálicas para desenvolver candidatos a metalofármacos, um exemplo versátil e promissor para aplicações na medicina é o rutênio, elemento congênere ao ferro e muito explorado na forma de complexos de

rutênio(II) e rutênio(III). Apesar de nenhum composto de rutênio ser aprovado para uso clínico até o momento, inúmeros estudos evidenciam o potencial de complexos desse metal para aplicações na medicina, sendo um indicativo de que, possivelmente, algum desses compostos de rutênio possa se tornar um metalofármaco.

Na modelagem de novos fármacos, os ligantes apresentam grande importância 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. Uma classe de ligantes que têm sido extensivamente estudados são os compostos orgânicos heterocíclicos aromáticos contendo nitrogênio, os quais podem atuar como ligantes bidentados em complexos com íons metálicos devido as suas propriedades químicas, eletroquímicas e ópticas. (Liu *et al*, 2006). Entre esses ligantes nitrogenados pode-se citar, por exemplo, a bipyridina (bpy).

Os ligantes polipiridínicos são bons agentes quelantes para muitos metais. No caso do rutênio, estabilizam o íon metálico no seu estado de oxidação (II), originando complexos estáveis em solução aquosa. Alguns destes compostos existem como moléculas quirais capazes de um reconhecimento enantioselectivo do DNA, podendo ser usados como sondas fluorescentes úteis na visualização de alterações na estrutura do DNA. (Zhou *et al*, 2007).

Outro grupo muito explorado de ligantes são as  $\beta$ -dicetonas compostos que possuem dois grupos carbonila separados por um átomo de carbono designado carbono- $\alpha$  que, em geral, apresenta átomos de hidrogênio como substituintes. Os oxigênios presentes na molécula são os sítios doadores de elétrons, garantido a habilidade de complexação dessas espécies aos centros metálicos e, conseqüentemente, podendo aumentar seu potencial biológico. (Costa *et al*, 2003). No que se refere à atividade biológica, alguns estudos sugeriram a interação de complexos contendo os ligantes  $\beta$ -dicetonas com alguns nucleosídeos componentes do DNA tais como adenosina e guanossina (Pettinari *et al*, 2017). Contudo, as  $\beta$ -dicetonas atuam efetivamente como agentes bloqueadores, antiestrogênicos e anticarcinogênicos (Singh, Joshi, 2013).

Baseado nas propriedades farmacológicas peculiares inerentes a compostos de rutênio e tendo em vista seu potencial biológico a partir da inserção de novas espécies, este trabalho de conclusão de curso apresenta uma revisão da literatura sobre o rutênio e suas aplicações biológicas, com ênfase no complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>], precursor muito utilizado na síntese de diversos complexos de rutênio biologicamente ativos. Além disso, detalhes experimentais dos procedimentos de síntese, assim como os resultados de

caracterização do complexo precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] e dois complexos derivados contendo os ligantes 2,2'-bipiridina, bipy, e acetilacetato, acac, também são apresentados a fim de ilustrar as principais características dos mesmos.

## 2. Objetivos

### 2.1. Objetivos gerais

Os objetivos deste trabalho foi apresentar uma breve revisão da literatura sobre o desenvolvimento de compostos de rutênio para aplicação medicinal e descrever a síntese e caracterização de complexos de rutênio(II) derivados do complexo precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>], contendo 2,2'-bipiridina, bipy, e acetilacetato, acac, como ligantes.

### 2.2. Objetivos específicos

Este trabalho teve como objetivos:

- 1) Apresentar uma revisão da literatura sobre o rutênio e seus compostos, de forma geral, no desenvolvimento de candidatos a metalofármacos;
- 2) Apresentar os resultados descritos na literatura sobre as aplicações biológicas de alguns compostos derivados do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>];
- 3) Sintetizar o complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>];
- 4) Sintetizar o complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(bipy)(DMSO)<sub>2</sub>], bipy = 2,2'-bipiridina;
- 5) Sintetizar o complexo derivado do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(bipy)(DMSO)<sub>2</sub>] contendo o ligante acetilacetato (acac);
- 6) Caracterizar os complexos por meio de espectroscopia na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H.

## 3. Revisão da literatura

### 3.1. Aspectos gerais do rutênio e seus compostos

O rutênio é um elemento metálico congênere do ferro que foi isolado e identificado pelo químico russo Karl Klaus em 1844 (Weeks, 1932). Sendo um elemento

do quinto período da tabela periódica, o rutênio, cujo número atômico é 44, apresenta configuração eletrônica  $[\text{Kr}] 4d^7 5s^1$  em seu estado fundamental (RSC, 2021). Na natureza, o rutênio é encontrado quase unicamente em minérios de platina, sendo considerado um elemento raro devido à sua baixa abundância na crosta terrestre (Emsley, 2003). Na forma metálica, o rutênio apresenta coloração branco-prateada e, ao contrário de seu congênere mais leve, o ferro, é resistente à oxidação pelo ar em condições ambientes normais, sendo, então, incluído no grupo dos metais nobres (Loon, 1977; Greenwood *et al*, 1984).

Contudo, apesar de ser considerado um metal inerte, o rutênio pode sofrer oxidação pelo gás oxigênio em temperaturas elevadas (aproximadamente 800 °C), formando o óxido de rutênio (IV),  $\text{RuO}_2$ . A partir desse óxido, o  $\text{Ru}^{\text{IV}}$  ainda pode ser oxidado para  $\text{Ru}^{\text{VIII}}$ , estado de oxidação mais alto conhecido para o rutênio, observado no composto tetraóxido de rutênio,  $\text{RuO}_4$ . De fato, exceto pelo estado de oxidação –I, os compostos de rutênio podem ser isolados nos estados de oxidação –II ao VIII, conforme apresentado na Tabela 1.

**Tabela 1.** Alguns compostos de rutênio e seus estados de oxidação.

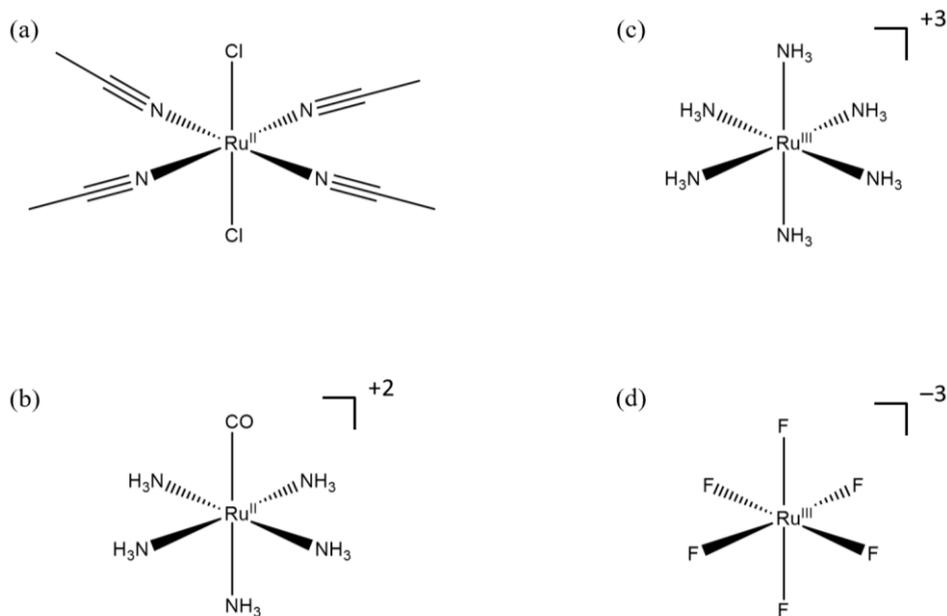
<b>Estado de oxidação</b>	<b>Exemplo de composto de rutênio</b>
<b>–II</b>	$[\text{Ru}(\text{CO})_4]^{-2}$
<b>0</b>	$[\text{Ru}(\text{CO})_5]$
<b>I</b>	$[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})_2]_2$
<b>II</b>	$[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{+2}$
<b>III</b>	$[\text{RuCl}(\text{NH}_3)_6]^{+2}$
<b>IV</b>	$\text{RuO}_2$
<b>V</b>	$[\text{RuF}_6]^-$
<b>VI</b>	$[\text{RuF}_6]$
<b>VII</b>	$[\text{RuO}_4]^-$
<b>VIII</b>	$[\text{RuO}_4]$

*Fonte: adaptado de Cotton et al, 1999.*

Dentre estes, os estados II e III os mais estáveis e os mais encontrados na grande maioria dos compostos de rutênio conhecidos atualmente (Cotton *et al*, 1999). Nos estados de oxidação II e III, o rutênio assume a configuração eletrônica  $[\text{Kr}] 4d^6$  e  $[\text{Kr}]$

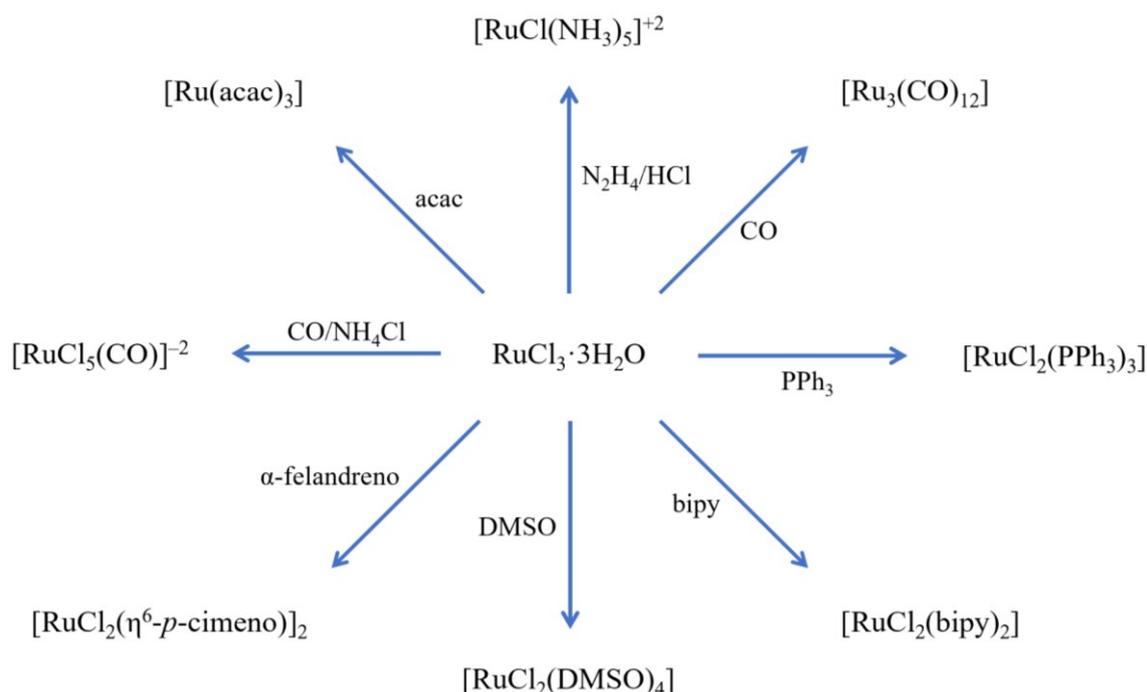
$4d^5$ , respectivamente, e, na grande maioria dos compostos, o centro metálico apresenta uma geometria octaédrica. Os complexos de  $Ru^{II}$ , diamagnéticos e razoavelmente lábeis, são geralmente estabilizados por ligantes com um bom caráter  $\pi$ -aceptor, como fosfinas e piridinas. Por sua vez, o  $Ru^{III}$  forma complexos paramagnéticos e cineticamente mais inertes. Esses compostos são comumente estabilizados por ligantes com um grau  $\pi$ - e  $\sigma$ -doador expressivo, como haletos e aminas (Lawrence *et al*, 2017). Alguns exemplos de complexos de  $Ru^{II}$  e  $Ru^{III}$  estão representados na Figura 2. Com relação à síntese, o composto mais utilizado como ponto de partida da maioria dos precursores dos complexos de rutênio(II) e (III) é o tricloreto de rutênio trihidratado,  $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ , conforme esquematizado na Figura 3.

**Figura 2.** Exemplos de complexos de  $Ru^{II}$  e  $Ru^{III}$ : (a)  $trans-[RuCl_2(MeCN)_4]$ , (b)  $[Ru(CO)(NH_3)_5]^{+2}$ , (c)  $[Ru(NH_3)_6]^{+3}$  e (d)  $[RuF_6]^{-3}$ .



Fonte: a autora.

**Figura 3.** Esquema da síntese de diversos precursores de complexos de Ru<sup>II</sup> e Ru<sup>III</sup> a partir do RuCl<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O.

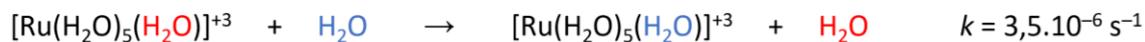
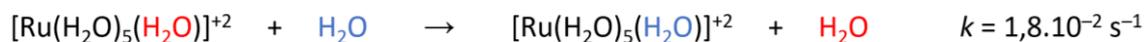


Fonte: adaptado de Cotton et al, 1999.

Outra propriedade notável é a diferença das propriedades cinéticas entre os complexos de Ru<sup>II</sup> e Ru<sup>III</sup>, bem exemplificada pelas constantes de velocidade das reações de substituição nos complexos [Ru(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>+2</sup> e [Ru(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>+3</sup>, conforme mostrado no Esquema 1. Neste caso, o complexo de Ru<sup>III</sup> é quatro ordens de magnitude menos lábil do que o complexo de Ru<sup>II</sup> (Cotton *et al*, 1999). A mudança da labilidade dos ligantes em função do estado de oxidação, associada com o baixo potencial redox do par Ru<sup>II</sup>/Ru<sup>III</sup>, permite a modulação de complexos para liberar controladamente ligantes, o que é bastante explorado no desenvolvimento de complexos de rutênio como potenciais candidatos a metalofármacos, por exemplo.

Além da versatilidade estrutural, uma característica muito interessante envolvendo os estados de oxidação II e III do rutênio é a existência de um grau significativo de reversibilidade na interconversão entre eles. Essa reversibilidade é facilitada pelo valor baixo do potencial redox do par Ru<sup>II</sup>/Ru<sup>III</sup>, sendo isso um dos principais motivos da utilização de compostos de rutênio como catalisadores (Buckley *et al*, 1966; Ghosh *et al*, 1989). Além disso, essa interconversão ocorre de modo que a geometria do centro metálico é mantida, sendo outra característica interessante dos complexos de Ru<sup>II</sup> e Ru<sup>III</sup>.

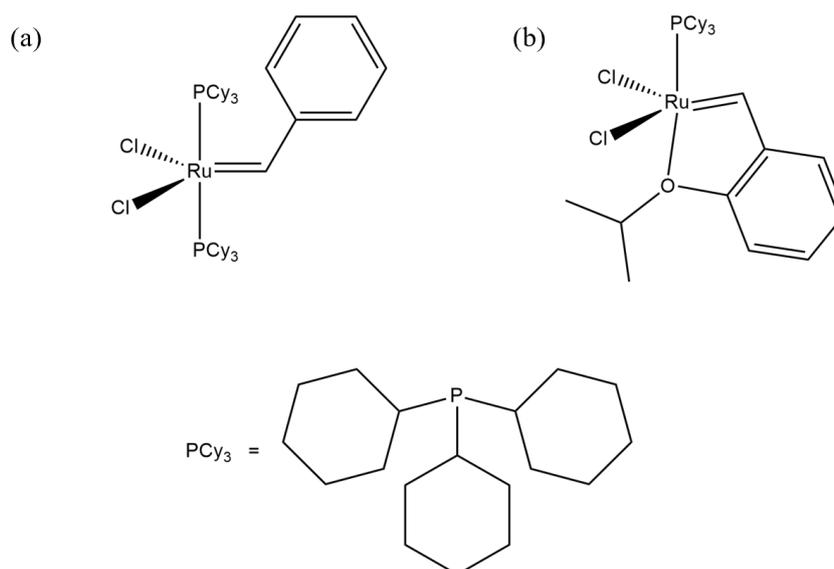
**Esquema 1.** Cinética das reações de substituição dos complexos  $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+2}$  e  $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+3}$ .



Fonte: adaptado de Cotton et al, 1999.

Com relação às aplicações, o rutênio é amplamente utilizado na indústria de várias formas. Devido à sua propriedade de aumentar a resistência à corrosão e endurecer ligas metálicas, o rutênio metálico é utilizado na preparação de ligas com titânio, níquel, paládio e platina (Schutz, 1996; Rao *et al*, 2005; Sato *et al*, 2006). Em menor escala, o rutênio metálico também é utilizado na joalheria (Duncan *et al*, 2005) e na radioterapia de tumores oculares (Stannard *et al*, 2013). Na forma de óxidos, o rutênio é aplicado na superfície de eletrodos para a produção comercial de gás cloro e em resistores de microchips (Emsley, 2003). Por sua vez, alguns compostos de coordenação de rutênio são utilizados como catalisadores em diversos processos industriais na indústria alimentícia, farmacêutica e petroquímica (Mol, 2004; Busacca *et al*, 2011). As estruturas de alguns desses catalisadores estão representadas na Figura 4.

**Figura 4.** Estrutura de alguns complexos de rutênio aplicados na indústria como catalisadores: (a) catalisador de Grubbs e (b) catalisador de Hoveyda-Grubbs.



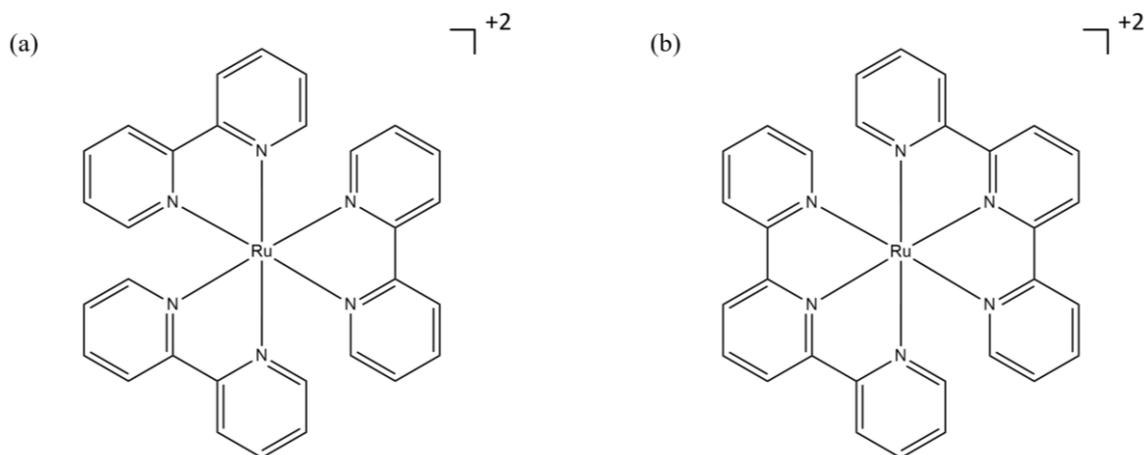
Fonte: a autora.

A aplicação bem sucedida de complexos de rutênio como catalisadores de reações químicas é bastante descrita na literatura. Muitas dessas reações, como metáteses de olefinas (Ogba *et al.*, 2018), funcionalização de ligações C–H (Singh, 2019) e hidrogenação regio- e enantiosseletiva (Hey *et al.*, 2018; Lan *et al.*, 2020) recebem destaque, pois estão intimamente relacionadas com processos industriais. Em função disso, a principal motivação que impulsiona o desenvolvimento de novos potenciais catalisadores de rutênio para uso industrial é a demanda por catalisadores mais baratos que promovam, simultaneamente, a redução de subprodutos indesejados e aumentem a seletividade e especificidade por substratos (Sheldon, 2016).

Desta forma, uma alternativa na busca por catalisadores que sejam amigáveis tanto para a indústria quanto o meio ambiente é o desenvolvimento de fotocatalisadores, compostos que utilizam a luz como fonte de energia para catalisar as reações de interesse (Crisenza, 2020). Nessa perspectiva, complexos de rutênio têm sido extensivamente investigados, especialmente para geração de gás hidrogênio a partir da água (Ismail *et al.*, 2014; Xue *et al.*, 2015) e redução do gás carbônico (Sahara *et al.*, 2015; Kuramochi *et al.*, 2018). De forma geral, os complexos de rutênio que possuem propriedades fotoquímicas adequadas para aplicações fotocatalíticas são complexos de rutênio(II) contendo ligantes polipiridínicos (Mede *et al.*, 2018). Alguns desses complexos estão representados na Figura 5.

**Figura 5.** Alguns exemplos de complexos de rutênio com propriedades fotocatalíticas:

(a)  $[\text{Ru}(\text{bipy})_3]^{+2}$ , bipy = bipyridina, e (b)  $[\text{Ru}(\text{tpy})_2]^{+2}$ , tpy = terpiridina.



Fonte: a autora.

Por fim, outro campo em que os complexos de rutênio também encontraram espaço é na química medicinal, não somente para utilização terapêutica, mas também em diagnóstico. Apesar de não ser um metal essencial, o rutênio e seus compostos apresentam propriedades convenientes para aplicação medicinal, o que tem sido extensivamente explorado nas últimas décadas. Desta forma, o desenvolvimento de compostos de rutênio para o potencial uso biológico é discutido com mais detalhe na próxima sessão.

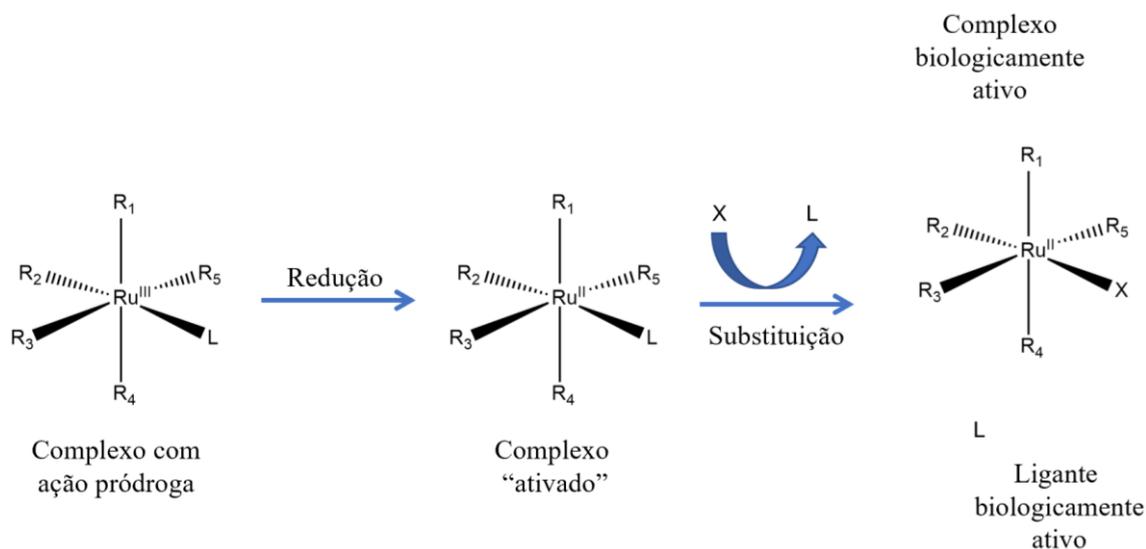
### 3.2. O rutênio e a química bioinorgânica

Devido às limitações associadas com os metalofármacos usados atualmente, conforme abordado na sessão 1, uma estratégia dentro da química bioinorgânica para contornar isso é o desenvolvimento de novos candidatos a metalofármacos que contenham em sua estrutura novas espécies metálicas. Complexos metálicos, em comparação com os compostos orgânicos, oferecem como grande vantagem a versatilidade eletrônica e estrutural, o que inclui a possibilidade de explorar várias geometrias e estados de oxidação. Tais características permitem modular compostos metálicos para que ajam conforme a necessidade terapêutica, podendo atuar em processos redox e ciclos catalíticos, inibir enzimas ou simplesmente agir como carregadores de moléculas bioativas. Dentro desse contexto, os complexos de rutênio têm recebido grande atenção nos últimos anos por causa das suas propriedades físico-químicas adequadas para aplicações biológicas.

A primeira propriedade que permite o uso dos complexos de rutênio na medicina é a estabilidade das espécies  $\text{Ru}^{\text{II}}$  e  $\text{Ru}^{\text{III}}$  em condições fisiológicas. A existência de pelo menos dois estados de oxidação acessíveis *in vivo* é uma característica geralmente avaliada durante o processo de desenvolvimento de um candidato a metalofármaco (Anthony *et al*, 2020). De forma direta, a acessibilidade a vários estados de oxidação permite uma atuação em processos redox, como interferência em reações enzimáticas e indução de estresse oxidativo. De forma indireta, a mudança no estado de oxidação pode afetar a labilidade de ligantes, permitindo a atuação do composto como uma pródroga por meio de um processo chamado ativação redox (Graf *et al*, 2012). No caso dos complexos de rutênio, o  $\text{Ru}^{\text{III}}$ , cineticamente inerte, é reduzido no meio fisiológico para  $\text{Ru}^{\text{II}}$ , cineticamente lábil. A substituição de ligantes no complexo de  $\text{Ru}^{\text{II}}$  leva, então, à formação de um complexo com atividade biológica e/ou à liberação de um ligante

biologicamente ativo. O processo de ativação redox em complexos de rutênio com ação pródroga está esquematizado na Figura 6.

**Figura 6.** Esquema da ativação redox de complexos de rutênio com ação pródroga.



Fonte: adaptado de Graf et al, 2012.

Com relação à cinética de substituição de ligantes nos complexos de rutênio, a ordem de magnitude da taxa de velocidade dessas reações é comparável àquela observada nos metalofármacos de platina (Reedijk, 2008). Estudos cinéticos indicam que os agentes antineoplásicos de platina substituem os ligantes na mesma escala de tempo em que ocorre a divisão celular, sendo um fator que contribui para a atividade antitumoral desses compostos (Reedijk, 2003). Desta forma, a taxa de velocidade de substituição de ligantes é um fator importante no desenvolvimento de complexos de rutênio, especialmente para aplicações antitumorais. De fato, alguns estudos evidenciam uma correlação entre a taxa da velocidade de reações de substituição em complexos de rutênio e a atividade antitumoral observada (Pereira *et al*, 2019; Sitati *et al*, 2020).

Outra propriedade do rutênio que é adequada para aplicações na medicina é sua similaridade com o ferro. Sendo um elemento essencial, o ferro é o metal de transição mais presente no organismo humano e atua diretamente em diversos processos biológicos, como o transporte de oxigênio e catálise enzimática (Abbaspour *et al*, 2014). Por serem congêneres, o ferro e o rutênio apresentam propriedades químicas semelhantes, como a estabilidade dos estados de oxidação II e III em meio fisiológico, a formação de compostos geralmente octaédricos nesses estados e a grande afinidade por certos tipos de ligantes, como polipiridinas e tiolatos (Greenwood *et al*, 1984). A exemplo disso, os

complexos  $[\text{Fe}(\text{bipy})_3]^{+2}$  e  $[\text{Ru}(\text{bipy})_3]^{+2}$ , estruturalmente análogos, apresentam propriedades muito semelhantes (Ceulemans *et al*, 1981).

A semelhança entre algumas propriedades do ferro e rutênio pode ser observada nos sistemas biológicos por meio da alta interação de alguns compostos de rutênio com enzimas transportadoras de ferro, como a transferrina (Sun *et al*, 1999). Estudos indicam que a afinidade pela transferrina pode modular a atividade biológica de complexos metálicos, uma vez que uma interação maior com a transferrina está associado com resultados de atividade biológica melhores. Além de facilitar a entrada dos compostos nas células, a interação com a transferrina ajuda a diminuir a toxicidade intrínseca dessas espécies metálicas por meio da redução da biodisponibilidade para reações fora do alvo de interesse (Li *et al*, 2002; Benjamin-Rivera *et al*, 2020). Desta forma, a afinidade pela transferrina é um atrativo na escolha dos complexos de rutênio no desenvolvimento de candidatos a metalodrogas (Guo *et al*, 2013).

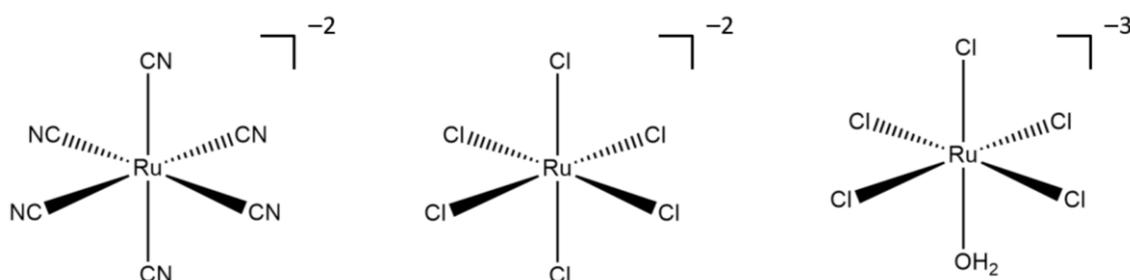
Em função das propriedades descritas anteriormente, as quais favorecem sua aplicação biológica, os complexos de rutênio se tornaram muito estudados na química bioinorgânica. Para terapia, inúmeros agentes com propriedades antitumorais (Coverdale *et al*, 2019; Kenny *et al*, 2019), antibacterianas, antifúngicas e antiparasitárias (Li *et al*, 2015; Yang *et al*, 2018; Ong *et al*, 2019) são descritos; para diagnóstico, uma aplicação mais recente, as propriedades fotoquímicas dos complexos polipiridínicos de rutênio, associadas ao desenvolvimento de novas tecnologias de diagnóstico por imagem, despertaram o interesse pelo uso desses compostos como agentes de contraste e marcadores em técnicas de diagnóstico baseadas em luminescência, como a microscopia STED (Byrne *et al*, 2016; Lin *et al*, 2018; Shum *et al*, 2019). Desta forma, ao longo das últimas décadas, as aplicações biológicas de compostos de rutênio vêm sendo amplamente discutidas na literatura e diversos compostos conseguiram se destacar pelo potencial para aplicação na medicina, o que coloca o rutênio como um dos protagonistas na história da química bioinorgânica.

### **3.2.1. Histórico dos compostos de rutênio biologicamente ativos**

Desde a descoberta das propriedades antiproliferativas da cisplatina (Rosenberg *et al*, 1965; 1969), houve um grande interesse por novos compostos metálicos com propriedades antitumorais. Dentre estes, pode-se destacar os complexos de rutênio, dos quais alguns foram investigados nos mesmos estudos que reportaram as atividades

biológicas da cisplatina. Entretanto, os primeiros compostos de rutênio que tiveram suas atividades biológicas avaliadas foram descritos na literatura em 1931 e 1952 (Collier *et al*, 1931; Dwyer *et al*, 1952). Esses complexos, representados na Figura 7, tiveram suas atividades antitumoral e bactericida analisadas, respectivamente, porém a continuação desses estudos não foi descrita na literatura. Assim, pode-se dizer que os compostos de rutênio para aplicação biológica começaram, de fato, a serem desenvolvidos a partir da década de 1980, visando a descoberta de novos agentes antitumorais.

**Figura 7.** Representação dos primeiros complexos de rutênio que tiveram suas atividades biológicas avaliadas:  $[\text{Ru}(\text{CN})_6]^{-2}$ ,  $[\text{RuCl}_6]^{-2}$  e  $[\text{RuCl}_5(\text{H}_2\text{O})]^{-3}$ .



Fonte: adaptado de Collier *et al*, 1931.

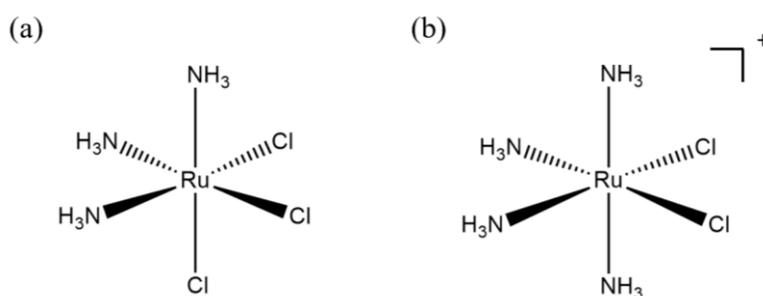
Até o momento, quatro complexos de rutênio conseguiram avançar para testes clínicos, sendo todos investigados para possíveis aplicações como agentes antitumorais, conforme resumido na Tabela 2. Os primeiros complexos de rutênio que tiveram a sua atividade antitumoral avaliada após a descoberta das propriedades antitumorais da cisplatina foram os complexos *fac*- $[\text{RuCl}_3(\text{NH}_3)_3]$  e *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{NH}_3)_4]\text{Cl}$ , representados na Figura 8 (Clarke, 1980). Do ponto de vista estrutural, esses complexos, apesar de serem octaédricos, se assemelham à cisplatina, tendo em vista que ambos possuem ligantes  $\text{Cl}^-$  em posição *cis*. Isso justifica eles estarem entre os primeiros complexos de rutênio a serem investigados para aplicações antineoplásicas. Esses complexos apresentam toxicidade contra células tumorais, mas, devido a problemas de solubilidade e atividade biológica menor do que a cisplatina, seu desenvolvimento clínico foi interrompido.

**Tabela 2.** Compostos de rutênio que avançaram para testes clínicos.

Composto	Aplicação	Fase de teste clínico	Status do teste clínico
NAMI-A	Câncer de pulmão	Fase II	Terminado
KP1019	Tumores sólidos	Fase I	Terminado
KP1339	Tumores sólidos	Fase I	Concluído
TLD1433	Câncer de bexiga	Fase II	Ativo

Fonte: Rademaker-Lakhai et al, 2004; Hartinger et al, 2006; Burris et al, 2016; Theralase, 2019.

**Figura 8.** Primeiros complexos de rutênio que tiveram sua atividade antitumoral avaliada: (a) *fac*-[RuCl<sub>3</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] e (b) *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.



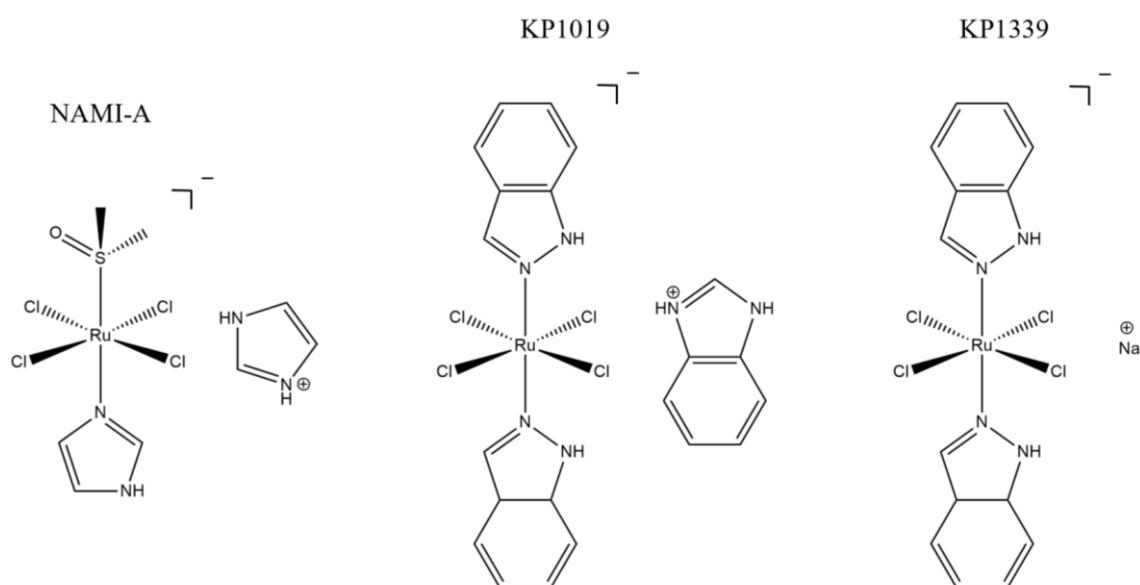
Fonte: a autora.

Poucos anos depois, os primeiros complexos de rutênio com propriedades antitumorais superiores à cisplatina foram descritos (Keppler *et al*, 1985; Mestroni *et al*, 1994). Genericamente, esses complexos octaédricos apresentam as fórmulas *trans*-[RuCl<sub>4</sub>L<sub>2</sub>]<sup>-</sup> e *trans*-[RuCl<sub>4</sub>(DMSO)L]<sup>-</sup>, L = heterociclos nitrogenados, e, desses complexos, dois se destacaram: (HL)(*trans*-[RuCl<sub>4</sub>L<sub>2</sub>]), L = indazol, e (HL)(*trans*-[RuCl<sub>4</sub>(DMSO)L]), L = imidazol. Conhecido como NAMI-A, o complexo (HL)(*trans*-[RuCl<sub>4</sub>(DMSO)L]), L = imidazol, foi o primeiro complexo de rutênio a entrar em testes clínicos, em 1999 (Rademaker-Lakhai *et al*, 2004), sendo seguido pelo complexo (HL)(*trans*-[RuCl<sub>4</sub>L<sub>2</sub>]), L = indazol, conhecido como KP1019 (Hartinger *et al*, 2006).

Os resultados dos testes clínicos de Fase I do composto NAMI-A contra câncer de pulmão foram promissores, de modo que estudos de Fase II foram iniciados para avaliar o uso do NAMI-A na terapia combinada com o agente antineoplásico gemcitabina (Leijen *et al*, 2015). Contudo, os resultados do estudo mostraram que a eficácia do tratamento não era satisfatória, além dos efeitos colaterais serem agressivos. Como consequência, os ensaios clínicos envolvendo o NAMI-A foram terminados. Com relação

ao complexo KP1019, os ensaios de Fase I não puderam ser concluídos devido à problemas de solubilidade do composto (Hartinger *et al*, 2006) e, desta forma, os estudos foram continuados com uma versão mais solúvel, o KP1339, o sal de sódio do complexo *trans*-[RuCl<sub>4</sub>L<sub>2</sub>]<sup>-</sup> (Trondl *et al*, 2014; Burris *et al*, 2016). Os novos estudos, então, puderam ser concluídos, sendo reportado poucos efeitos colaterais e atividade antitumoral moderada. Não foi encontrado na literatura informações sobre a continuação dos testes clínicos envolvendo o complexo KP1339. As estruturas dos complexos NAMI-A, KP1019 e KP1339 estão representados na Figura 9.

**Figura 9.** Estrutura dos complexos NAMI-A, KP1019 e KP1339.

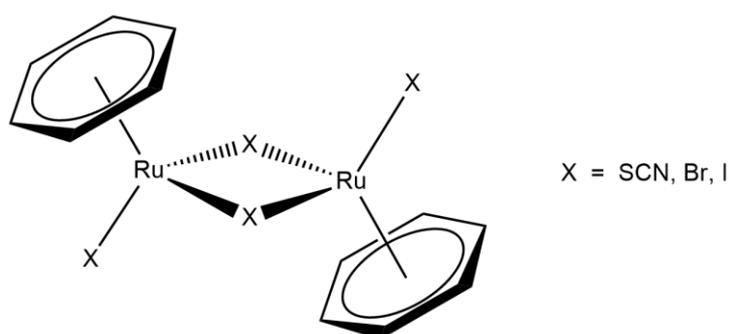


Fonte: a autora.

Até o início dos anos 2000, apenas complexos de Ru<sup>III</sup> eram amplamente investigados no desenvolvimento de candidatos a agentes antineoplásicos. Esse cenário mudou quando os primeiros estudos envolvendo complexos organometálicos e polipiridínicos de Ru<sup>II</sup> mostraram o grande potencial antitumoral desses compostos (Velders *et al*, 2000; Morris *et al*, 2001; Aird *et al*, 2002; Hotze *et al*, 2003). Dentre estes, os complexos organometálicos que contêm a unidade rutênio-areno, estrutura que consiste em um centro de rutênio(II) coordenado por um grupo areno (hidrocarbonetos aromáticos, como o benzeno), foram os que mais avançaram nos estudos de atividade antitumoral.

Se destacando por possuir uma versatilidade estrutural que permite o desenvolvimento de diversos compostos antitumorais (Wei *et al*, 2018), os primeiros complexos de rutênio estáveis contendo ligantes areno, representados na Figura 10, foram descritos em 1972 (Zelonka *et al*, 1972), mas os resultados de atividade biológica envolvendo esse tipo de composto só foram publicados em 1992, quando foi observado a potencialização da ação citotóxica do antibiótico metronidazol após a complexação com a unidade rutênio-areno (Dale *et al*, 1992). Esse estudo inicial impulsionou o desenvolvimento de complexos conhecidos como RAPTA (do inglês *ruthenium-arene PTA*, PTA = 1,3,5-triaza-7-fosfatriciclododecano) (Ang *et al*, 2006), os quais se mostram promissores devido aos valores de atividade antitumoral similares ao NAMI-A e citotoxicidade menor do que a cisplatina (Scolaro *et al*, 2005; Dyson, 2007).

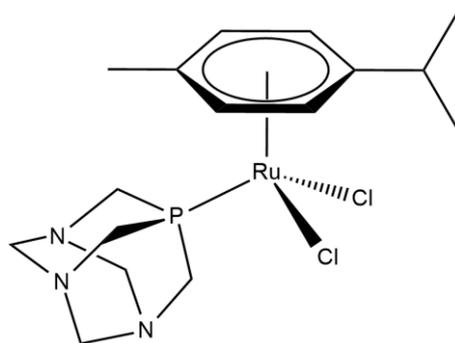
**Figura 10.** Estrutura dos primeiros complexos de rutênio contendo ligantes do tipo areno.



Fonte: adaptado de Zelonka *et al*, 1972.

Dentre os complexos RAPTA, o que mais avançou em ensaios pré-clínicos *in vivo* foi o RAPTA-C, cuja estrutura está mostrada na Figura 11. Comparado com metalofármacos antineoplásicos aprovados, como a cisplatina e oxaliplatina, e que estiveram sob investigação clínica, como o NAMI-A e KP1019, o RAPTA-C apresentou resultados antitumorais superiores e ausência de efeitos adversos severos, especialmente quando utilizado em combinação com outros compostos. Apesar de mais estudos ainda serem necessários, as pesquisas com o RAPTA-C indicam que o composto tem potencial para começar as avaliações de testes clínicos (Rausch *et al*, 2019).

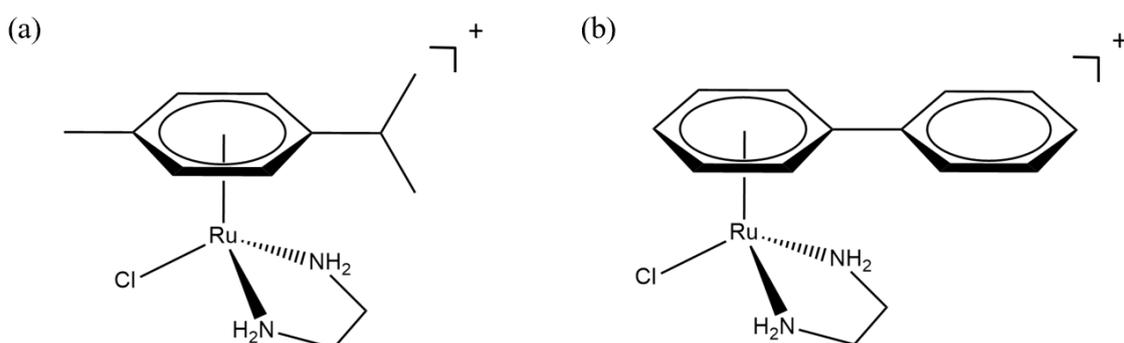
**Figura 11.** Estrutura do complexo RAPTA-C.



Fonte: adaptado de Ang et al, 2006.

Além dos complexos RAPTA, os complexos contendo a unidade rutênio-areno conhecidos como RAED (do inglês *ruthenium-arene ethylenediamine*) também apresentam atividade antitumoral promissora, se destacando os complexos RAED-C e RM175, representados na Figura 12 (Morris *et al*, 2001; Chen *et al*, 2002). Esses complexos possuem propriedades antitumorais similares à cisplatina e carboplatina, além de também terem a grande vantagem de serem ativos contra linhagens de células tumorais resistentes a estes agentes antineoplásicos (Aird *et al*, 2002; Yan *et al*, 2005; Adhireksan *et al*, 2014). Assim como o RAPTA-C, o complexo RM175 também tem sido extensivamente avaliado em ensaios pré-clínicos *in vivo* (Coverdale *et al*, 2019).

**Figura 12.** Estrutura dos complexos RAED-C (a) e RM175 (b).

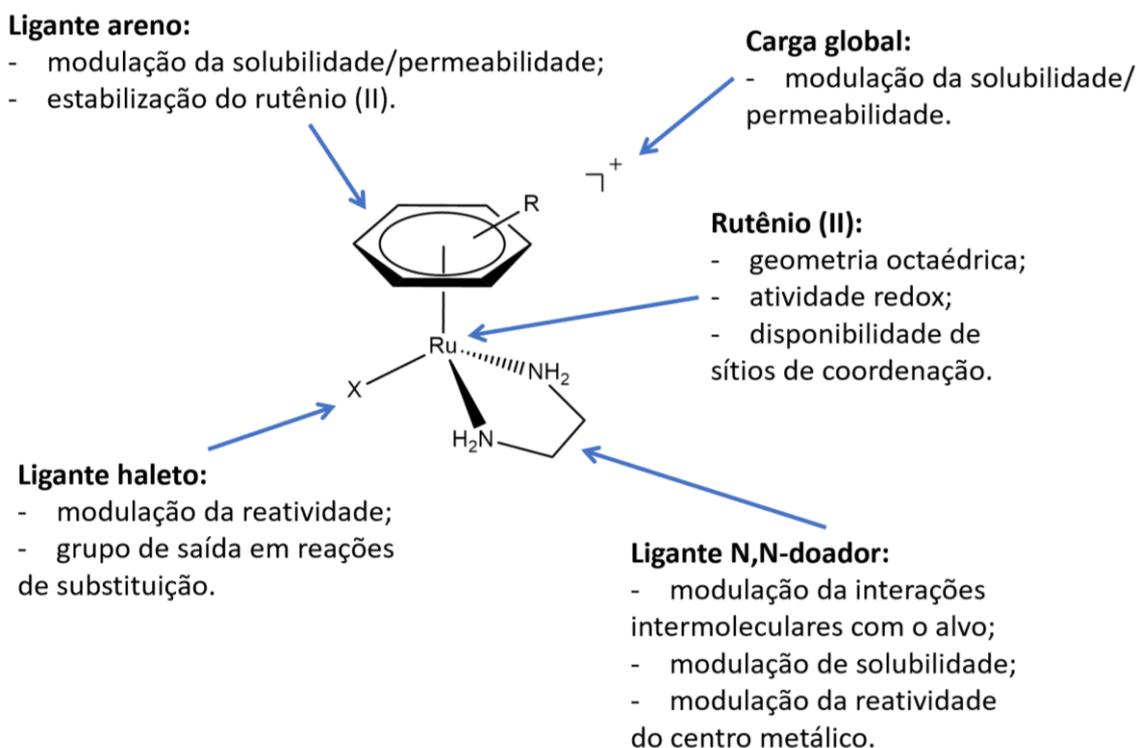


Fonte: adaptado de Morris et al, 2001.

Em comparação com seus predecessores de rutênio(III) avaliados clinicamente, estudos de relação estrutura-atividade indicam que os complexos do tipo RAPTA e RAED possuem atividade biológica associada a uma ação sinérgica entre todos os seus componentes estruturais (Habtemariam *et al*, 2006; Murray *et al*, 2016). Desta forma, as presenças do centro metálico, dos ligantes areno, haleto e etilenodiamina ou PTA, são

simultaneamente necessárias para a modulação das propriedades antitumorais observadas para esses compostos, conforme esquematizado na Figura 13 (Martinez-Alonso *et al*, 2014).

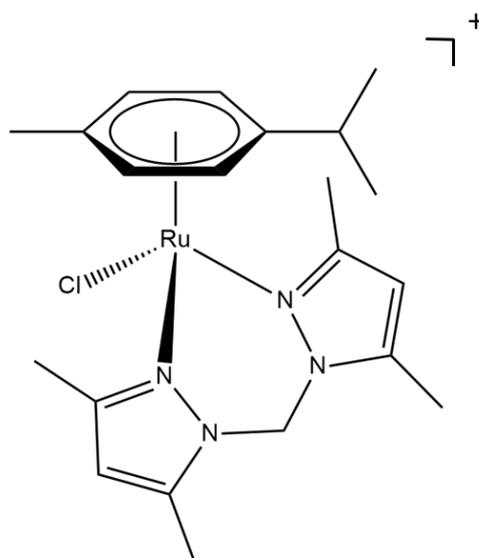
**Figura 13.** Esquema propondo a contribuição dos componentes estruturais para a modulação das atividades antitumorais observadas em complexos do tipo RAPTA e RAED.



Fonte: adaptado de Martinez-Alonso *et al*, 2014.

Os resultados promissores de atividade biológica de alguns complexos organometálicos de rutênio(II), em especial o RAPTA-C e RM175, alavancaram o desenvolvimento de diversos complexos estruturalmente similares (Adams *et al*, 2017; Zeng *et al*, 2017; Thota *et al*, 2018). Alguns desses complexos apresentaram resultados de atividade antitumoral *in vivo* muito superiores à cisplatina e ao NAMI-A, além de possuírem propriedades farmacológicas mais convenientes, como melhor solubilidade. A exemplo disso, pode-se destacar o complexo UNICAM-1, representados na Figura 14, o qual apresentou excelentes resultados antineoplásicos contra câncer de mama (Montani *et al*, 2016).

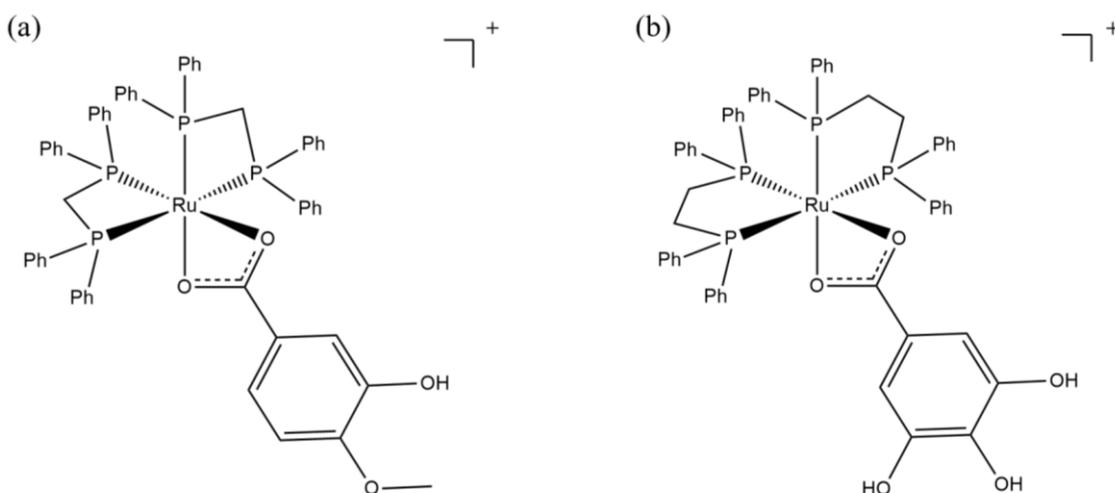
**Figura 14.** Estrutura do complexo UNICAM-1.



Fonte: adaptado de Montani et al, 2016.

Além dos organometálicos, os complexos de rutênio(II) contendo fosfinas (Biancalana *et al*, 2017; Naves *et al*, 2019; Silva *et al*, 2020) também vem sendo descritos na literatura por suas atividades antitumorais. Nesse contexto, pode-se citar estudos envolvendo complexos de rutênio com fosfinas desenvolvidos no nosso grupo de pesquisa (Lopes *et al*, 2015; Costa *et al*, 2020). A presença das fosfinas, de acordo com os resultados de alguns estudos, é fundamental para a atividade antitumoral observada, sendo que elas estão associadas com a modulação da solubilidade, lipofilicidade e estabilização do centro metálico (Queiroz *et al*, 1996; Pereira *et al*, 2015; Rodriguez-Barzano *et al*, 2015). Alguns complexos de rutênio(II) contendo fosfinas que possuem atividade antitumoral estão representados na Figura 15.

**Figura 15.** Estrutura de alguns complexos de Ru<sup>II</sup> com atividade antitumoral que contêm fosfinas: (a)  $[\text{Ru}(\eta^2\text{-O}_2\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2)(\text{dppm})_2]^+$ , dppm = 1,1-bis(difenilfosfino)metano, e (b)  $[\text{Ru}(\eta^2\text{-O}_2\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_4)(\text{dppe})_2]^+$ , dppe = 1,1-bis(difenilfosfino)etano.



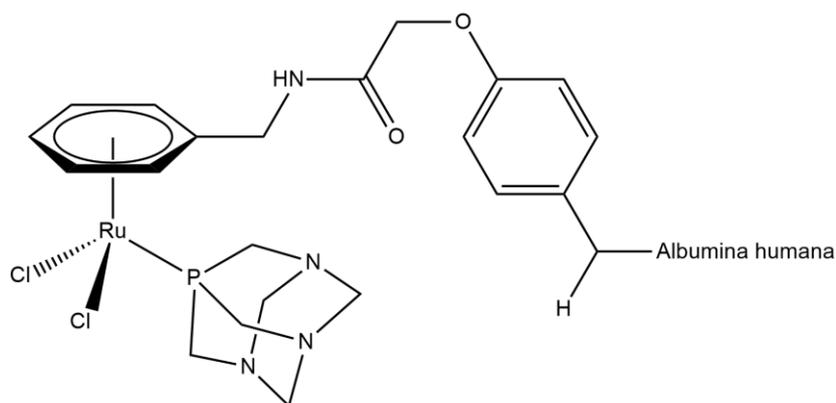
Fonte: adaptado de Costa et al, 2020.

Recentemente, uma nova abordagem no desenvolvimento de complexos de rutênio com ação antitumoral está sendo considerada: o acoplamento dos complexos com biomoléculas, processo chamado de bioconjugação. O uso de biomoléculas, como peptídeos e anticorpos que possuem alvos biológicos específicos, como receptores em membranas celulares, pode aumentar a seletividade dos complexos pelo alvo desejado. Desta forma, os maiores benefícios provenientes da bioconjugação seriam o aumento da ação terapêutica em função da maior interação com o alvo de interesse e, conseqüentemente, a redução de efeitos colaterais provenientes de interações não desejadas com outros alvos (Jan *et al*, 2017; Meier-Menches *et al*, 2020). Essa abordagem é muito utilizada atualmente no desenvolvimento de candidatos a radiometalofármacos (Fay *et al*, 2019) e, dado a ampla pesquisa com complexos de rutênio para aplicações biológicas, o uso da bioconjugação vem sendo explorado.

Diversos exemplos de complexos de rutênio conjugados com peptídeos (Zeng *et al*, 2017; Martinez-Alonso *et al*, 2021) e fragmentos de ácidos nucleicos (Flamme *et al*, 2018) são descritos na literatura e, de modo geral, os resultados de atividade antitumoral indicam que a bioconjugação tem sido um procedimento que de fato melhora a atividade biológica. A exemplo disso, pode-se citar um estudo que avaliou a atividade antitumoral de um complexo do tipo RAPTA bioconjugado com a albumina humana. Os resultados mostraram que a bioconjugação do complexo com a albumina elevou o efeito

antineoplásico em 20 vezes quando comparado ao complexo não conjugado (Ang *et al*, 2007). A estrutura desse complexo está representada na Figura 16.

**Figura 16.** Estrutura do complexo de rutênio do tipo RAPTA bioconjugado com a albumina humana.

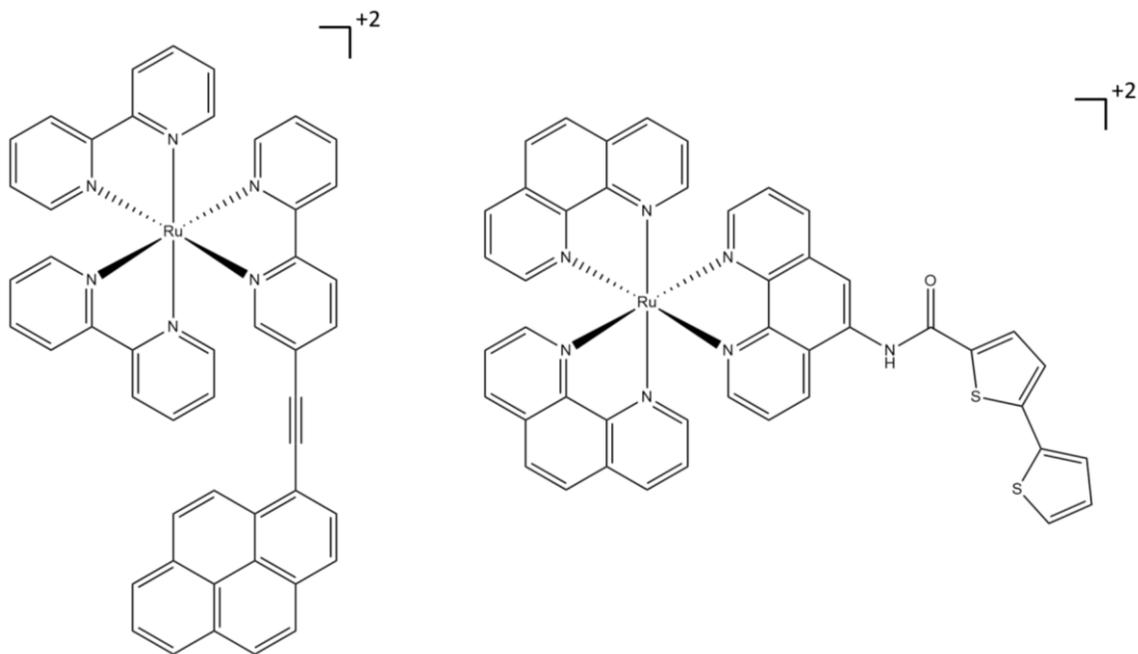


Fonte: adaptado de Ang *et al*, 2007.

Outra abordagem para o tratamento do câncer que também vem sendo mais explorada recentemente é a terapia fotodinâmica (TFD) (Santos *et al*, 2019). Nesse procedimento, um composto, chamado fotossensibilizador, é ativado quando submetido a exposição à luz em um comprimento de onda específico, de forma que ocorre a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS). As ROS, então, são responsáveis por induzir a morte das células tumorais. Desta forma, para aplicação na TFD, o composto utilizado precisa apresentar propriedades fotoquímicas adequadas, como forte luminescência e estabilidade fotofísica, e serem biologicamente inativos na ausência de luz (MacDonald *et al*, 2001).

Dentro deste contexto, os complexos metálicos, de forma geral, se destacam. Além das propriedades descritas anteriormente, os complexos metálicos possuem uma variedade, fácil acessibilidade e estabilidade de estados excitados que não são observados em fotossensibilizadores orgânicos, como as transferências de carga envolvendo o centro metálico (Josejsen *et al*, 2008). Isso os torna excelentes potenciais candidatos para aplicação na TFD e, neste caso, os complexos polipiridínicos de rutênio(II) têm recebido grande atenção (Lilge, 2017; Mede *et al*, 2018). Alguns complexos polipiridínicos de rutênio que são fotoativos e têm propriedades antitumorais (Monro *et al*, 2018) estão representados na Figura 17.

**Figura 17.** Estruturas de alguns complexos polipiridínicos de rutênio com propriedades antitumorais que são fotoativos.

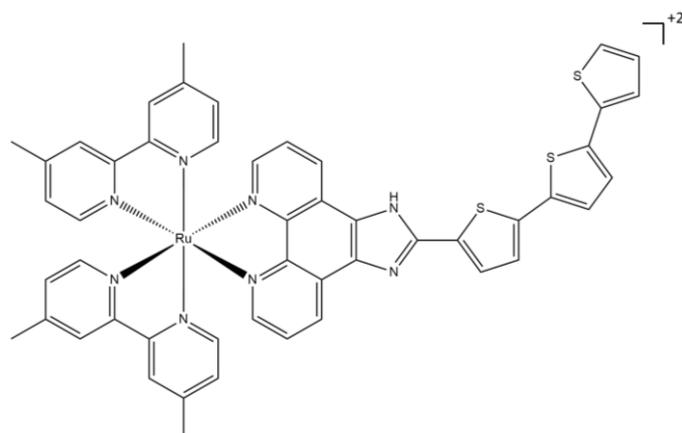


Fonte: adaptado de Monro et al, 2018.

De forma geral, nos complexos polipiridínicos de Ru<sup>II</sup>, é observado a predominância de transferências de carga do metal para o ligante (MLCTs), das quais muitas absorvem na região da luz vermelha (entre 650 e 750 nm). Clinicamente, fotossensibilizadores são idealizados para absorver nessa região, tendo em vista que ela se encontra na janela terapêutica da TFD (Sibata *et al*, 2000). Além disso, as MLCTs presentes nos complexos polipiridínicos de Ru<sup>II</sup> tendem a formar estados tripleto de baixa energia, o que facilita a geração de ROS (Monro *et al*, 2018).

Embora as propriedades fotoquímicas dos complexos de rutênio sejam adequadas para aplicação na TFD, os estudos pré-clínicos com esses compostos que visam isso têm encontrado uma barreira: devido às dificuldades de avaliar a eficácia *in vivo* de fotossensibilizadores, poucos estudos foram feitos nesse sentido, o que atrasa o avanço para estudos clínicos (Lilge *et al*, 2017; Kaspler *et al*, 2020). Apesar dessa limitação, pode-se citar um exemplo notável de complexo de Ru<sup>II</sup> que é fotoativo, o TLD1433, representado na Figura 18. Esse complexo entrou recentemente em testes clínicos de Fase II para o tratamento de câncer de bexiga por meio da TFD (Theralase, 2019) e, atualmente, é o complexo de rutênio que tem avançado de forma mais rápida em testes clínicos (Monro *et al*, 2018).

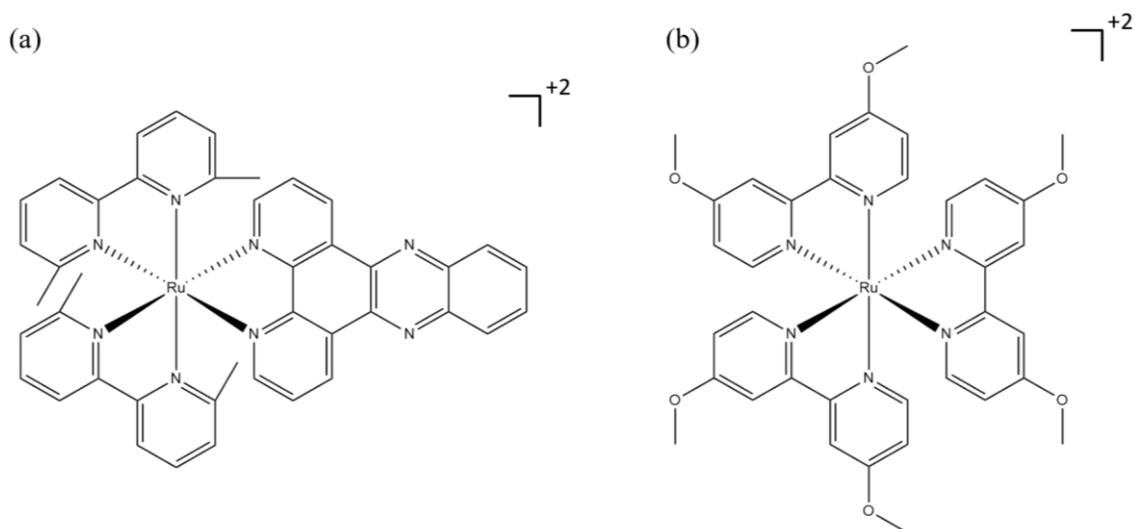
**Figura 18.** Estrutura do complexo TLD1433.



Fonte: adaptado de Monro et al, 2018.

Além do tratamento contra o câncer, a aplicação bactericida da TFD também vem sendo explorada recentemente (Jiblaoui et al, 2015; Bayona *et al*, 2017; Huang *et al*, 2017) e, do mesmo modo, os complexos polipiridínicos de Ru<sup>II</sup> têm recebido destaque. Além da grande estabilidade cinética, estudos indicam que as propriedades fotoquímicas associadas com a capacidade de intercalar com o DNA e RNA apresentada pelos complexos polipiridínicos de Ru<sup>II</sup> são atribuídas como os possíveis principais fatores que contribuem para as atividades antibacterianas reportadas até o momento (Li *et al*, 2015; Gall *et al*, 2018; Monti *et al*, 2020). A exemplo disso, pode-se citar os complexos fotoativos [Ru(2,9-Me<sub>2</sub>phen)<sub>2</sub>(dppz)]<sup>+2</sup> e [Ru(dmob)<sub>3</sub>]<sup>+2</sup>, representados na Figura 19.

**Figura 19.** Estrutura de alguns complexos fotoativos de Ru<sup>II</sup> com propriedades antibacterianas: (a) [Ru(2,9-Me<sub>2</sub>phen)<sub>2</sub>(dppz)]<sup>+2</sup> e (b) [Ru(dmob)<sub>3</sub>]<sup>+2</sup>.

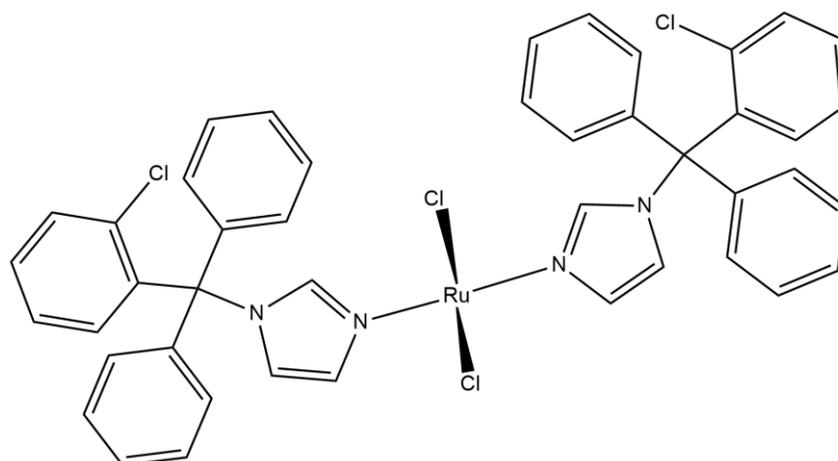


Fonte: adaptado de Li et al, 2015.

Apesar dos complexos de rutênio ainda serem majoritariamente avaliados para aplicações antitumorais, outras áreas receberam atenção nos últimos anos, como a busca por tratamentos alternativos para doenças tropicais negligenciadas. Desta forma, o grande potencial antitumoral dos complexos de rutênio, em especial daqueles que agem por meio de mecanismos que envolvem interação com o DNA, instigou o desenvolvimento de estudos das atividades antiproliferativas contra parasitas causadores de algumas doenças, como os protozoários *Trypanosoma* (Doença de Chagas e Doença do Sono), *Leishmania* (Leishmaniose) e *Plasmodium* (Malária) (Sanchez-Delgado *et al*, 2004; Ong *et al*, 2019).

O primeiro estudo reportado sobre a aplicação de complexos de rutênio contra doenças negligenciadas foi publicado em 1993, em que o complexo  $[\text{RuCl}_2(\text{CTZ})_2]$ , CTZ = clotrimazol, teve sua atividade biológica avaliada *in vitro* contra o agente causador da Doença de Chagas, o *Trypanosoma cruzi* (Sanchez-Delgado *et al*, 1993). Os resultados desse estudo mostraram que o complexo é dez vezes mais ativo do que o fármaco livre, indicando uma potencialização na atividade antiproliferativa em função da complexação com o rutênio(II). A estrutura do complexo  $[\text{RuCl}_2(\text{CTZ})_2]$  está representada na Figura 20.

**Figura 20.** Estrutura do complexo  $[\text{RuCl}_2(\text{CTZ})_2]$ , CTZ = clotrimazol, o primeiro complexo de rutênio reportado para aplicações antiproliferativas contra o protozoário *Trypanosoma cruzi*.

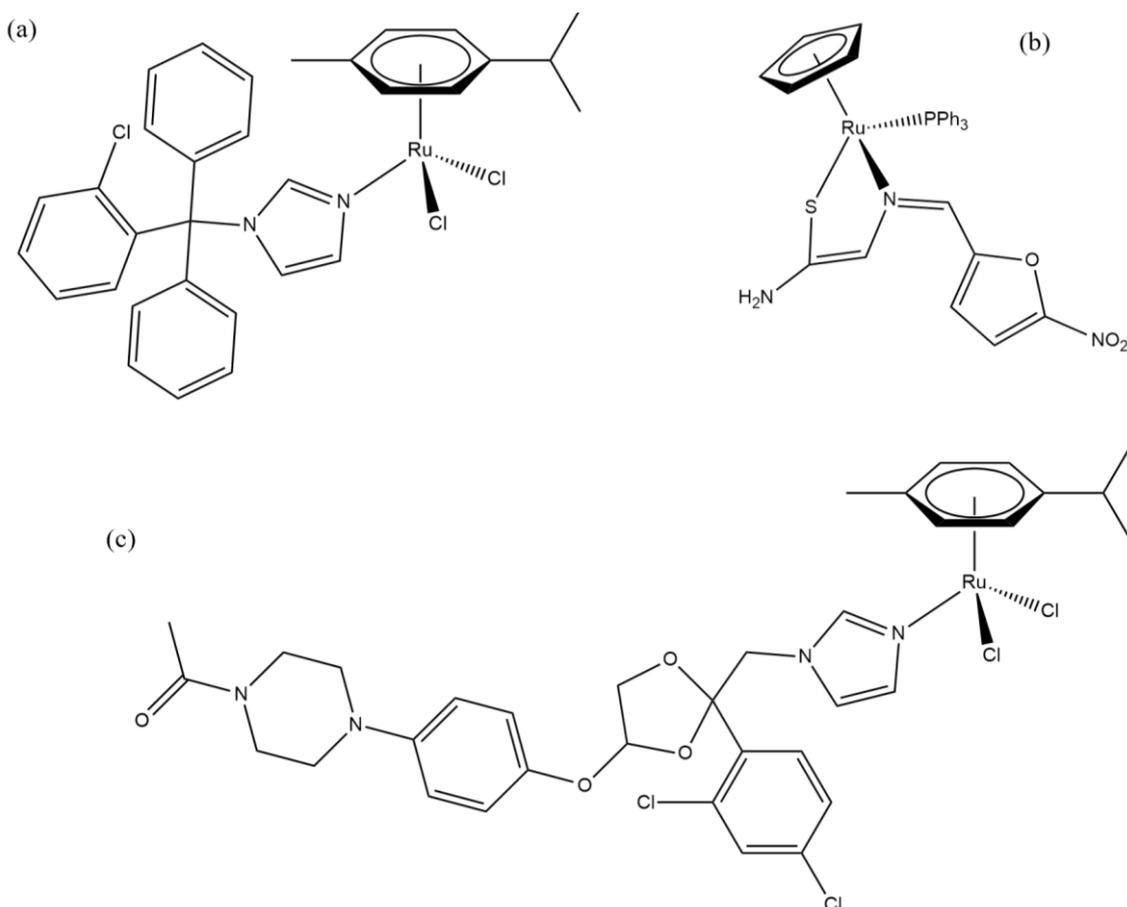


Fonte: adaptado de Sanchez-Delgado *et al*, 1993.

O fato da complexação com o rutênio potencializar a atividade antiparasitária de fármacos comerciais foi, então, sendo mais explorada. Diversos estudos com complexos

de rutênio para essa aplicação se sucederam após os resultados do complexo  $[\text{RuCl}_2(\text{CTZ})_2]$  serem publicados, não somente para o fármaco clotrimazol, mas também com outros agentes antifúngicos, como o cetoconazol (Sanchez-Delgado *et al*, 1998; Navarro *et al*, 2000). Nesse contexto, pode-se destacar os complexos organometálicos de rutênio, os quais se mostraram promissores para essa aplicação, e os complexos derivados do precursor  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ , abordados com mais detalhes na sessão 3.2.3 (Ong *et al*, 2019). As estruturas de alguns desses complexos organometálicos de rutênio com propriedades antiparasitárias estão apresentadas na Figura 21.

**Figura 21.** Estruturas de alguns complexos organometálicos de rutênio com propriedades antiparasitárias: (a)  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{CTZ})]$ , CTZ = clotrimazol, (b)  $[\text{Ru}(\eta^5\text{-cp})(\text{TSC})(\text{PPh}_3)]$ , cp = ciclopentadienil e TSC = 5-nitrofuriltiosemicarbazona, e (c)  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{KTZ})]$ , KTZ = cetoconazol

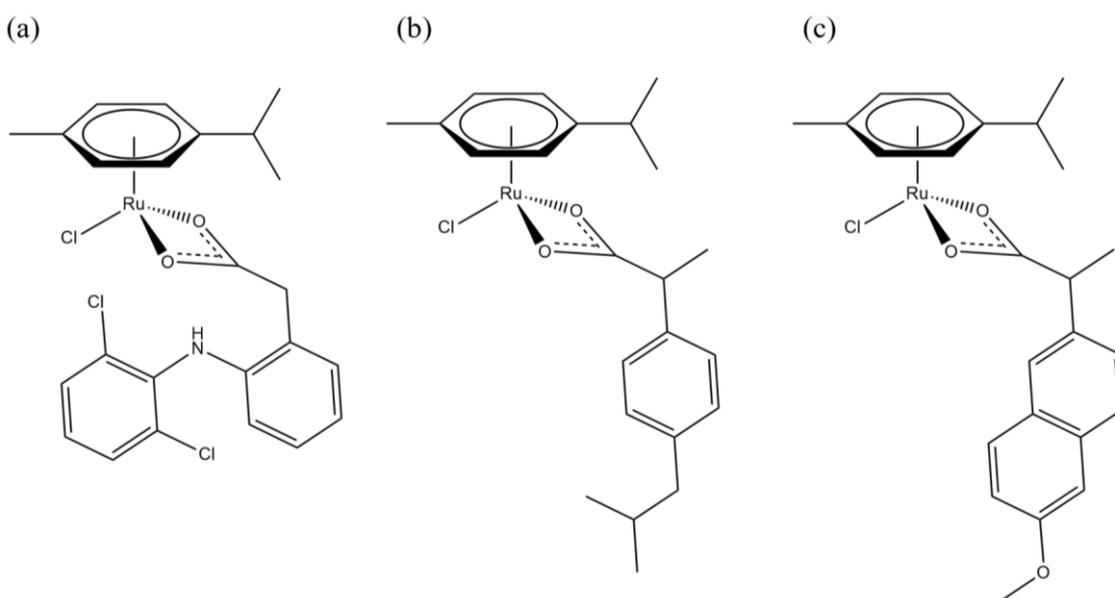


Fonte: adaptado de Ong et al, 2019.

Além da potencialização da atividade antiparasitária de fármacos comerciais e aumento da seletividade pelas células dos parasitas, os complexos organometálicos de

rutênio também apresentam propriedades farmacológicas mais adequadas para aplicações biológicas, como melhor solubilidade (Martinez *et al*, 2012; Iniguez *et al*, 2013; Fernandez *et al*, 2015). Essas propriedades são bem exemplificadas por complexos sintetizados no nosso grupo de pesquisa, em que se foi observado a potencialização da atividade leishmanicida dos anti-inflamatórios comerciais diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno após a complexação com o rutênio(II) (Miranda *et al*, 2018). As estruturas desses complexos estão representadas na Figura 22.

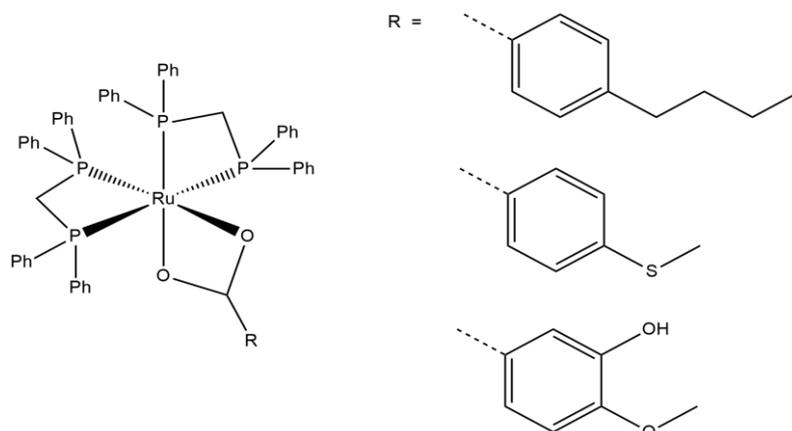
**Figura 22.** Estruturas de complexos organometálicos de rutênio contendo anti-inflamatórios comerciais que têm ação leishmanicida: (a)  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{dic})\text{Cl}]$ , dic = diclofenaco, (b)  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{ibu})\text{Cl}]$ , ibu = ibuprofeno, e (c)  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{nap})\text{Cl}]$ , nap = naproxeno.



Fonte: adaptado de Miranda *et al*, 2018.

Na mesma tendência que os agentes antineoplásicos de rutênio, os complexos contendo fosfinas também vem sendo explorados por sua potencial ação antiparasitária. De forma similar aos complexos de rutênio com fosfinas com propriedade antitumorais, as fosfinas auxiliam na estabilização do centro metálico de rutênio, o que afeta a atividade antiparasitária observada (Bastos *et al*, 2014; Correa *et al*, 2016; Milheiro *et al*, 2020). No nosso grupo, alguns complexos de rutênio contendo fosfinas também foram estudados para possíveis aplicações antiparasitárias (Costa *et al*, 2017; 2019). As estruturas desses complexos estão representadas na Figura 23.

**Figura 23.** Estrutura de alguns complexos de rutênio com atividade antiparasitária que contêm fosfinas.

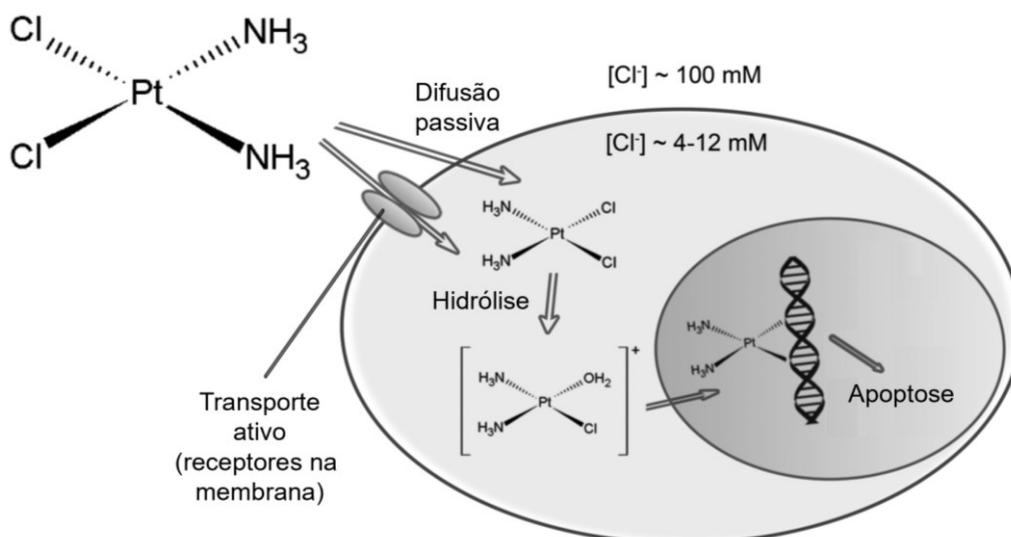


Fonte: adaptado de Costa et al, 2017.

### 3.2.2. Possíveis alvos biológicos de compostos de rutênio

Indubitavelmente, a descoberta da cisplatina foi um marco na medicina moderna, especialmente na oncologia, e estudos mecanísticos mostraram que a ação antineoplásica é uma consequência da interação direta entre a cisplatina e seu alvo biológico, o DNA (Dasari *et al*, 2014; Browning *et al*, 2017). De forma bem simplificada, a cisplatina, sofrer hidrólise, se liga diretamente a bases nitrogenadas do DNA, inibindo a sua replicação e levando à morte celular por apoptose. O esquema simplificado do mecanismo de ação da cisplatina está representado na Figura 24.

**Figura 24.** Esquema do mecanismo de ação da cisplatina.



Fonte: adaptado de Browning et al, 2017.

Entretanto, foi observado que o modo de ação da cisplatina estava relacionado ao desenvolvimento de resistência por alguns tipos de tumores. Estudos mostraram que algumas células tumorais estavam desenvolvendo mecanismos de reparação do DNA que inibiam a ação antineoplásica da cisplatina (Galluzzi *et al*, 2012; Rocha *et al*, 2018; Makovec, 2019). Em virtude disso, duas considerações importantes são feitas durante o desenvolvimento de candidatos à metalofármacos que sejam ativos contra as linhagens tumorais resistentes à cisplatina e seus derivados: a primeira é explorar complexos de platina que possuem múltiplos alvos e modos de ação; a segunda, por sua vez, é avaliar complexos com outras espécies metálicas que atuam em alvos e por meio de mecanismos de ação que não envolvam somente o DNA (Kenny *et al*, 2019).

Nesse contexto, os complexos de rutênio podem oferecer uma alternativa vantajosa sobre os agentes antineoplásicos de platina. Estudos mostram que, de forma geral, os complexos de rutênio apresentam mecanismos de ação e alvos diferentes daqueles da cisplatina. Além do DNA e enzimas associadas com sua replicação e reparação (Kuzwernhart *et al*, 2012; Simovic *et al*, 2019), os complexos de rutênio aparentam interagir com enzimas associadas a processos inflamatórios, biossíntese de hormônios e metabolismo celular, muitas das quais são superexpressadas em células tumorais (Casini *et al*, 2008; Biersack *et al*, 2010; Muhlgassner *et al*, 2012; Traven *et al*, 2015; Kljun *et al*, 2016; Mandal *et al*, 2018). Além disso, alguns estudos também evidenciam que os complexos de rutênio interferem no funcionamento de organelas, como a mitocôndria e o retículo endoplasmático (Wang *et al*, 2014; Wan *et al*, 2017).

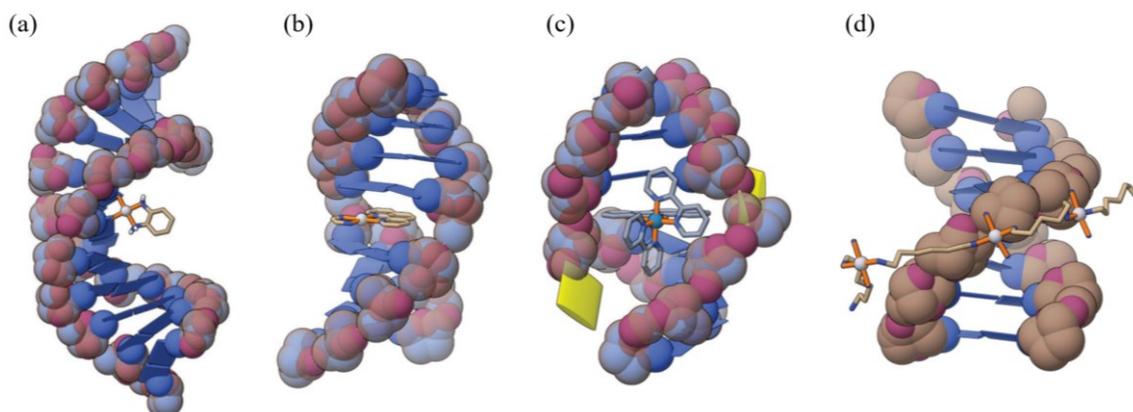
Além dos complexos de rutênio com propriedades antitumorais, os complexos com atividade antibacteriana e antiparasitária também são investigados em estudos mecanísticos para desvendar possíveis alvos biológicos (Li *et al*, 2015; Ong *et al*, 2019). Do mesmo modo que os complexos de rutênio antineoplásicos, os complexos de rutênio com atividade antibacteriana e antiparasitária aparentam ter como alvos enzimas associadas com o metabolismo celular e o DNA. Os principais alvos associados com as atividades biológicas observadas em complexos de rutênio estão descritos mais detalhadamente a seguir.

### **3.2.2.1 DNA como alvo**

Sendo o principal alvo de vários agentes antineoplásicos, como a cisplatina, o DNA geralmente é considerado um dos primeiros alvos a serem investigados durante o

desenvolvimento de um candidato a metalofármaco, especialmente para aplicações antitumorais (Anthony *et al*, 2020). Assim, um complexo metálico pode interagir com o DNA por meio de um mecanismo covalente, em que ocorre a formação de uma ligação entre o DNA e o centro metálico do complexo, e/ou por meio de interações não covalentes, as quais são classificadas em três tipos principais: intercalação, interação com os sulcos do DNA e interação com os grupos fosfato do DNA (Brabec *et al*, 2006; Pages *et al*, 2015; Simovic *et al*, 2019). Nesse contexto, ambas as formas de interação são observadas nos complexos de rutênio (Brabec *et al*, 2018). As formas de interação covalentes e não covalentes entre metalofármacos e o DNA estão esquematizadas na Figura 25.

**Figura 25.** Esquema das interações covalentes e não covalentes entre metalofármacos e o DNA: (a) interação covalente, (b) intercalação, (c) interação com os sulcos do DNA e (d) interação com os grupos fosfato do DNA.

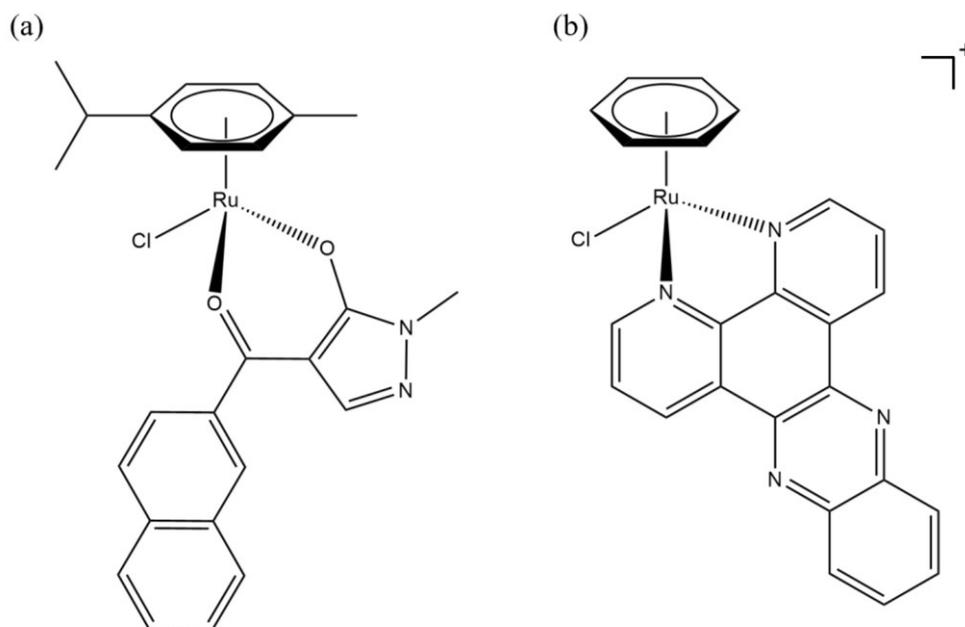


Fonte: adaptado de Pages *et al*, 2015.

No primeiro tipo de interação com o DNA, a interação covalente, o centro metálico nos complexos de rutênio forma ligações com as bases nitrogenadas do DNA ou com as cadeias de açúcar-fosfato que compõem as fitas do DNA. De forma simplificada, esse modo de interação envolve a formação de uma ligação direta entre o DNA e o centro metálico do complexo. Essa ligação, geralmente irreversível, provoca uma alteração na estrutura da dupla hélice do DNA, o que impede a sua replicação. Isso gera uma resposta de enzimas reparadoras do DNA, as quais falham em exercer a sua função devido à presença do complexo metálico, o que leva à morte celular por apoptose. Esse mecanismo é considerado o principal modo de ação da cisplatina e outros complexos metálicos (Pages *et al*, 2015; Browning *et al*, 2017).

Desta forma, a interação covalente com o DNA é observada em alguns complexos de rutênio, podendo-se citar como exemplos os complexos NAMI-A e KP1339 (Alessio *et al*, 2019), os quais entraram em testes clínicos, e os complexos do tipo RAPTA e RAED (Aird *et al*, 2002; Chen *et al*, 2002; Murray *et al*, 2016). A interação com o DNA, então, acontece com o produto de hidrólise desses complexos, em que um ou mais dos ligantes  $\text{Cl}^-$  se encontra substituído por uma molécula de água. Contudo, uma consideração importante a ser feita com relação aos complexos que contêm a unidade rutênio-areno, incluindo aqueles do tipo RAPTA e RAED, é que a presença do grupo areno e/ou ligantes ancilares em alguns casos também permite a interação com o DNA por vias não covalentes, como a intercalação e a interação com os sulcos do DNA (Chen *et al*, 2002; Caruso *et al*, 2014; Ganeshpandian *et al*, 2017). As estruturas de alguns complexos de rutênio que contêm a unidade rutênio-areno que interagem com o DNA tanto por via covalente quanto não covalente estão representadas na Figura 26.

**Figura 26.** Estrutura de alguns complexos de rutênio que interagem com o DNA tanto por via covalente quanto não covalente: (a)  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})\text{(QNaph)Cl}]$  e (b)  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)(\text{dppz})\text{Cl}]^+$ .

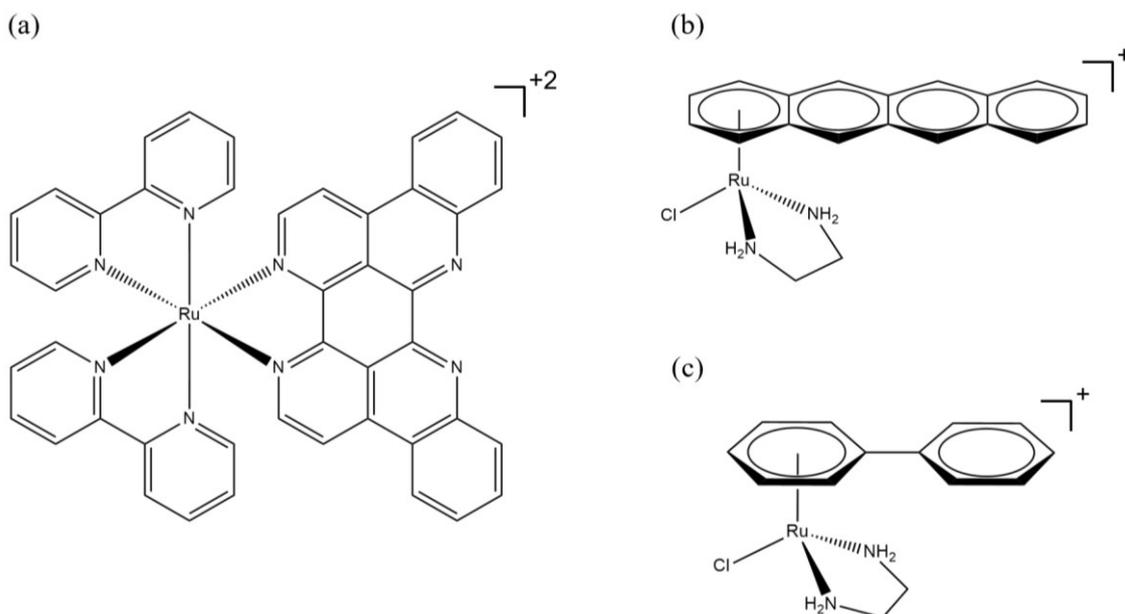


Fonte: adaptado de Caruso et al, 2014 e Ganeshpandian et al, 2017.

Com relação às interações não covalentes entre os complexos de rutênio e o DNA (intercalação, interação com os sulcos do DNA e interação com os grupos fosfato do DNA), essas são governadas por interações intermoleculares e, ao contrário de algumas

interações covalentes, são reversíveis. A primeira delas, a intercalação, ocorre por meio da inserção de um composto aromático planar entre os pares de bases do DNA. Essa interação é, de modo geral, estabilizada principalmente por interações hidrofóbicas do tipo  $\pi$ - $\pi$  *stacking*, as quais ocorrem entre os anéis aromáticos dos ligantes e das bases nitrogenadas do DNA. Isso leva a distorções estruturais no DNA, inibindo a sua transcrição, replicação e reparação (Mukherjee *et al*, 2013). Desta forma, as interações por intercalação são muito observadas nos complexos polipiridínicos de rutênio e em alguns casos de complexos que contêm a unidade rutênio-areno. Devido à alta rigidez dos ligantes aromáticos planares, em especial daqueles que contêm vários anéis aromáticos conjugados, eles são excelentes ligantes para garantir que complexos de rutênio tenham esse tipo de interação com o DNA (Liu *et al*, 2011; Schatzschneider, 2018). Alguns exemplos de complexos de rutênio que interagem com o DNA por meio de intercalação estão representados na Figura 27.

**Figura 27.** Estruturas de alguns complexos de rutênio que interagem com o DNA por meio de intercalação: (a)  $[\text{Ru}(\text{bipy})(\text{eiatin})]^{+2}$ , (b)  $[\text{RuCl}(\text{en})(\text{tha})]^+$  e (c) RM175.

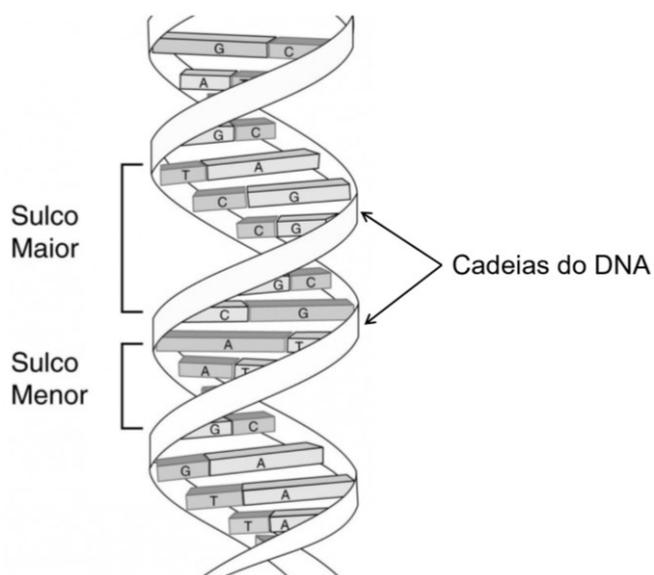


Fonte: adaptado de Liu *et al*, 2011.

Por sua vez, as interações com os sulcos de DNA são estabilizadas por uma combinação de interações eletrostáticas, ligações de hidrogênio e interações de van der Waals (Lauria *et al*, 2007; Alniss, 2019). Os sulcos, representados na Figura 28, são as regiões encontradas entre as cadeias dos DNA quando este se encontra na forma da dupla

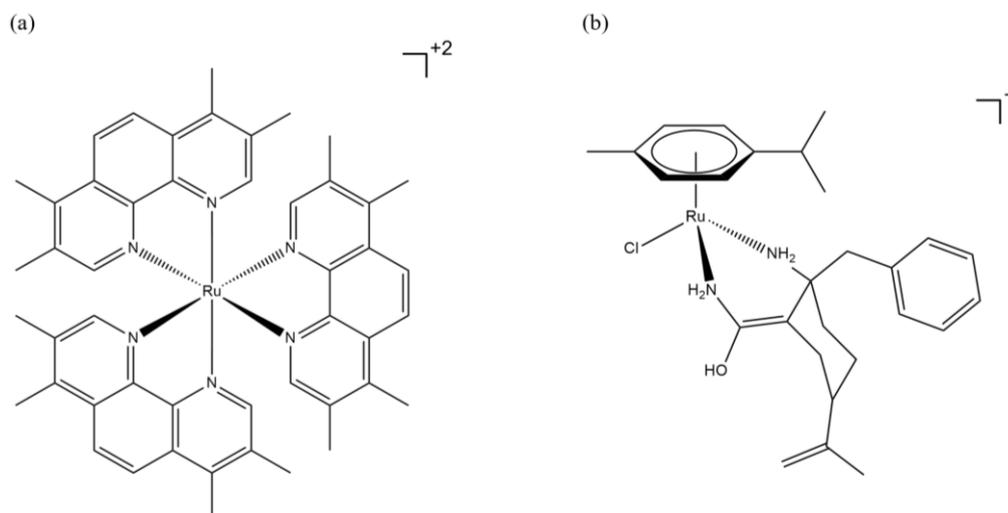
hélice (CECIERJ, 2011). Assim, um composto que interage com o DNA por meio desse mecanismo geralmente apresenta um arranjo espacial que se assemelha a uma meia lua (Khan *et al*, 2012). Nesse contexto, esse tipo de interação é bastante observado em complexos polipirídínicos de rutênio e em complexos que contêm a unidade rutênio-areno (Mei *et al*, 1986; Patel *et al*, 2002; Benabdelouahab *et al*, 2015). As estruturas de alguns complexos de rutênio que interagem com os sulcos do DNA estão representadas na Figura 29.

**Figura 28.** Esquema representando as estruturas dos sulcos do DNA.



Fonte: adaptado de CECIERJ, 2011.

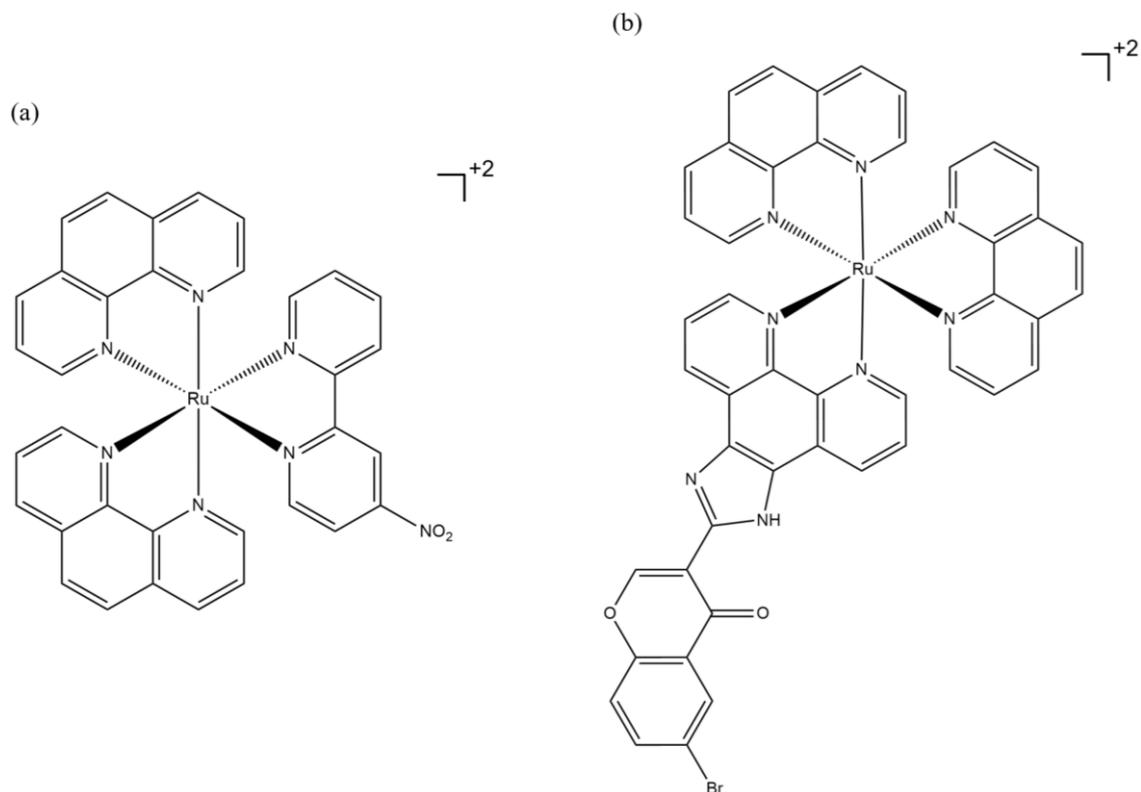
**Figura 29.** Estruturas de alguns complexos de rutênio que interagem com os sulcos do DNA: (a)  $[\text{Ru}(\text{Me}_4\text{phen})_3]^{+2}$  e (b)  $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\kappa\text{NHBn},\kappa\text{NO})]^+$ .



Fonte: adaptado de Mei et al, 1986 e Benabdelouahab et al, 2015.

Por fim, a última interação não covalente observada nos complexos de rutênio são as interações com os grupos fosfato do DNA. Essas interações são majoritariamente estabilizadas por interações eletrostáticas e foram primeiramente descritas para alguns complexos polinucleares de platina(II) (Komeda *et al*, 2006). Dos modos de interação com o DNA, esse é o menos observado nos complexos de rutênio, sendo encontrado poucos exemplos na literatura, e ele ocorre simultaneamente a outros modos de interação. Os exemplos descritos na literatura também consistem em complexos polipiridínicos (Despax *et al*, 2014; Srishailam *et al*, 2014). As estruturas de alguns desses complexos de rutênio estão representadas na Figura 30.

**Figura 30.** Estrutura de complexos de rutênio com interação com os grupos fosfato do DNA: (a)  $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{NO}_2\text{-bipy})]^{+2}$  e (b)  $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{BrIPC})]^{+2}$ .



Fonte: adaptado de Despax *et al*, 2014 e Srishailam *et al*, 2014.

### 3.2.2.2 Enzimas como alvo

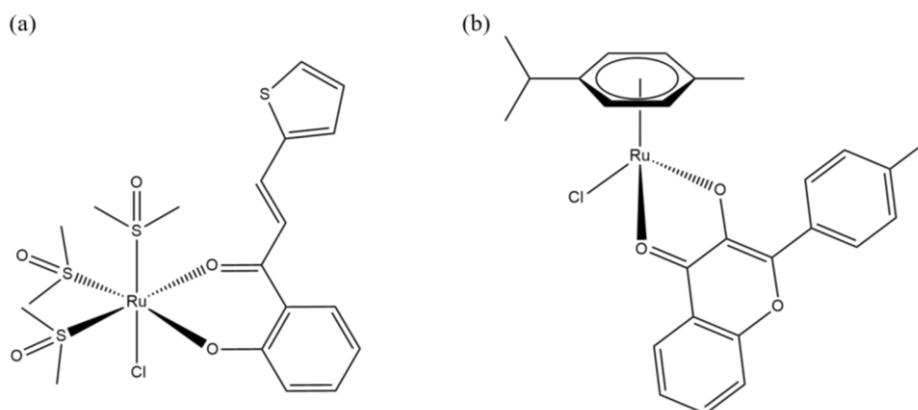
Dentro do constante processo de desenvolvimento de novos candidatos a metalofármacos, a busca por alternativas que sejam mais seletivas e eficazes tem sido um motivador para as pesquisas na área da química bioinorgânica. (Luengo *et al*, 2017).

Assim, novas estratégias vêm sendo exploradas e umas delas é a busca por novos alvos biológicos que promovam esse aumento de seletividade e eficácia. Em função disso, enzimas são uma das principais classes de biomoléculas investigadas e isso têm se mostrado uma estratégia promissora, pois as enzimas são indispensáveis em diversos processos celulares, como metabolismo e divisão celular (Baig *et al*, 2019). Desta forma, candidatos a metalofármacos que atuam na inibição de enzimas vêm ganhando destaque em pesquisas relacionadas tanto para o tratamento contra o câncer quanto doenças negligenciadas (Griffith *et al*, 2010; Kenny *et al*, 2019; Ong *et al*, 2019).

No caso do tratamento contra o câncer, enzimas que são superexpressadas em células tumorais geralmente são os principais alvos a serem considerados. Assim, levando em conta a natureza de crescimento desenfreado das células tumorais, enzimas associadas com vias metabólicas e mecanismos de reparação e replicação do DNA são as principais escolhas no desenvolvimento de potenciais candidatos a agentes antineoplásicos (Helleday *et al*, 2008; Baudino, 2015; Luengo *et al*, 2017). Nesse contexto, os complexos de rutênio têm se destacado e diversos estudos apontam várias enzimas associadas a processos celulares como alvos desses complexos (Lin *et al*, 2018; Kenny *et al*, 2019).

Um primeiro exemplo são as enzimas associadas com a replicação do DNA, como as topoisomerases e polimerases. Essas enzimas são responsáveis, respectivamente, por auxiliar o desenrolamento da fita do DNA e adicionar os nucleotídeos na nova fita de DNA durante o processo de replicação (Champoux, 2001; Bebenek *et al*, 2004). Desta forma, essas enzimas são peças fundamentais no crescimento de um tumor e, conseqüentemente, a inibição delas gera uma ação antitumoral. Diversos estudos feitos com complexos de rutênio associam as propriedades antineoplásicas observadas com a inibição dessas enzimas (Kurzwernhart *et al*, 2012; Gaur *et al*, 2013; Javonovic *et al*, 2016). As estruturas de alguns complexos que inibem a enzima topoisomerase II estão representadas na Figura 31.

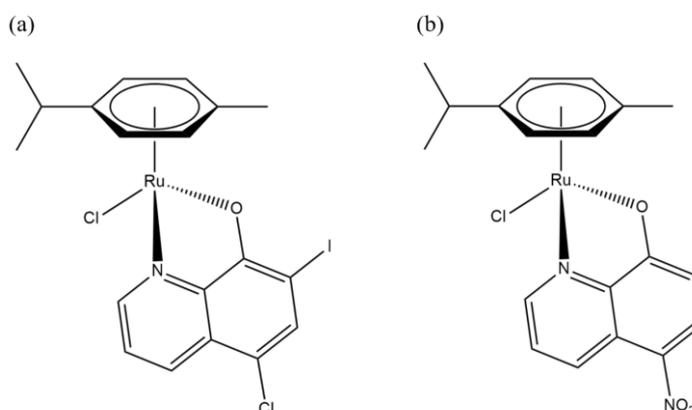
**Figura 31.** Estruturas de alguns complexos de rutênio que inibem a enzima topoisomerase II: (a)  $[\text{RuCl}(\text{R-CO-CH=CH-R})(\text{DMSO})_3]$  e (b)  $[\text{RuCl}(\text{HOFlav})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ .



Fonte: adaptado de Kurzwernhart et al, 2012, Javanovic et al, 2016.

Com relação a processos metabólicos, pode-se citar as enzimas da família das catepsinas (Casini *et al*, 2008; Respondek *et al*, 2014; Mitrovic *et al*, 2016; 2019) e as aldo-ceto redutases (Traven *et al*, 2015; Kljun *et al*, 2016) como exemplos de alvos de complexos de rutênio. As enzimas da família das catepsinas são responsáveis pela degradação de proteínas em diversos processos extra e intracelulares (Patel *et al*, 2018) enquanto que as aldo-ceto redutases atuam na redução do grupo carbonila em diversos substratos (Penning, 2016). Ambas também são superexpressadas em células cancerosas e são alvos atrativos para novos candidatos a agentes antitumorais. As estruturas de alguns complexos de rutênio que inibem a enzima catepsina B estão representadas na Figura 32.

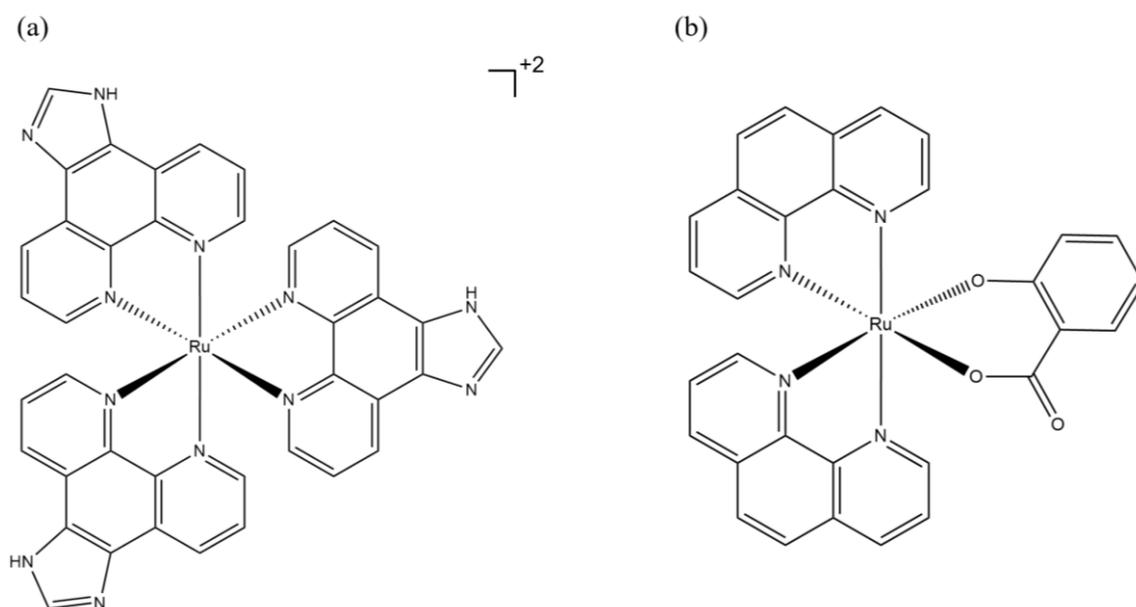
**Figura 32.** Estruturas de complexos de rutênio que inibem a enzima catepsina B: (a)  $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{cq})]$  e (b)  $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{nx})]$ .



Fonte: adaptado de Mitrovic et al, 2016 e Mitrovic et al, 2019.

Outro exemplo de enzima extensivamente investigada como alvo alternativo para o tratamento do câncer é a tioredoxina redutase (Lincoln *et al*, 2003; Biaglow *et al*, 2005; Karlenius *et al*, 2010). Essa enzima, também altamente superexpressada em células tumorais, é responsável por manter o equilíbrio redox dentro das células, evitando processos como estresse oxidativo. Desta forma, a inibição dessa enzima provoca o acúmulo de ROS no meio intracelular, provocando a morte da célula. Esse mecanismo de ação é bastante descrito na literatura para diversos candidatos a agentes antineoplásicos (Mohammadi *et al*, 2019) e, como exemplos, também pode-se citar os complexos de rutênio, dos quais alguns estão representados na Figura 33 (Casini *et al*, 2008; Luo *et al*, 2014; Chen *et al*, 2019).

**Figura 33.** Estruturas de alguns complexos de rutênio que inibem a enzima tioredoxina redutase: (a)  $[\text{Ru}(\text{ip})_3]^{+2}$  e (b)  $[\text{Ru}(\text{salicilato})(\text{phen})_2]$ .

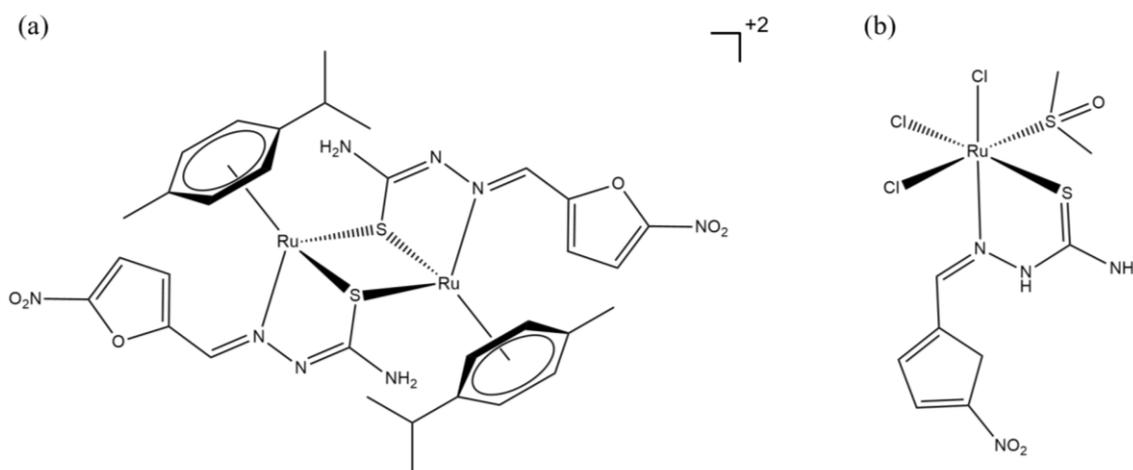


Fonte: adaptado de Luo *et al*, 2014 e Chen *et al*, 2019.

Com relação às doenças tropicais negligenciadas, os complexos de rutênio são bem investigados para aplicações contra os parasitas dos gêneros *Leishmania*, *Plasmodium* e *Trypanosoma* (Ong *et al*, 2019). Da mesma forma que os complexos com atividade antitumoral, os complexos de rutênio com atividade antiparasitária vêm sendo desenvolvidos para agir de forma mais seletiva e eficaz. Nesse contexto, estudos indicam que alguns complexos de rutênio interagem com enzimas típicas das células dos parasitas, fator que contribui para a alta seletividade observada nesses compostos.

A exemplo disso, pode-se citar a enzimas cisteíno-proteases, como a cruzaina, encontradas nos parasitas causadores da leishmaniose, malária e doença de Chagas (Sajid *et al*, 2002). As cisteíno-proteases são uma das enzimas responsáveis pela regulação do metabolismo celular dos parasitas e, no caso da cruzaina, ela tem sido considerada um alvo de complexos de rutênio contendo o grupo farmacofórico 5-nitrofuril (Pagano *et al*, 2009; Demoro *et al*, 2013). Estudos mecanísticos indicam que os ligantes contendo a unidade 5-nitrofuril formam ROS, os quais atuam na inibição da enzima, culminando na morte do parasita (Aguirre *et al*, 2004; Greenbaum *et al*, 2004). As estruturas de alguns complexos de rutênio que contêm a unidade 5-nitrofuril estão representadas na Figura 34.

**Figura 34.** Estruturas de alguns complexos de rutênio que contêm o grupo farmacofórico nitrofuril: (a)  $[\text{Ru}(5\text{-nitrofur})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2^{+2}$  e (b)  $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(5\text{-nitrofurH})]$ .



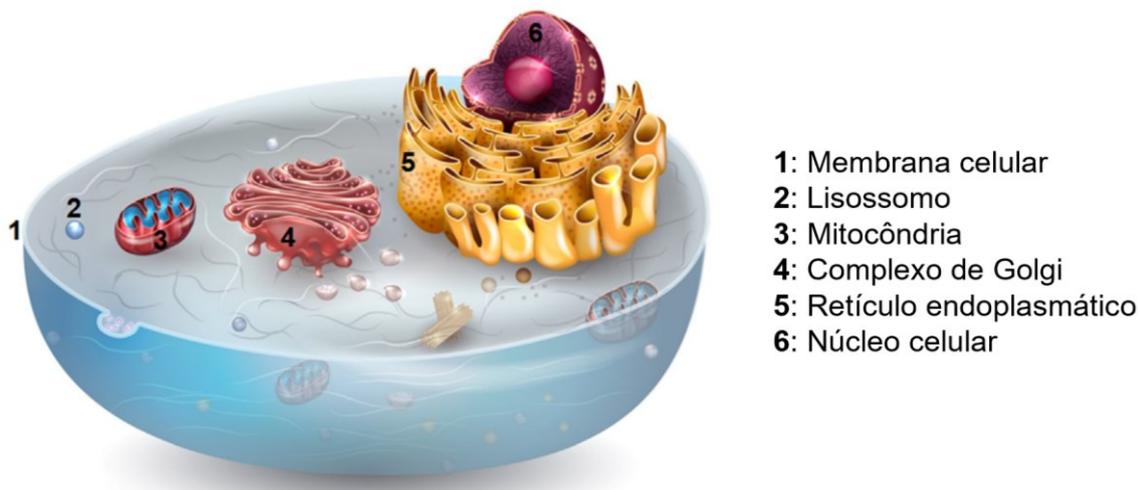
Fonte: adaptado de Pagano *et al*, 2009 e Demoro *et al*, 2013.

Outro alvo típico em parasitas causadores de algumas doenças tropicais negligenciadas é a enzima tripanotona redutase, a qual está associada à regulação de processos redox intracelulares (Battista *et al*, 2020). De modo similar à inibição da enzima cruzaina, complexos de rutênio estão associados a inibição da tripanotona redutase devido à alta afinidade desses complexos por grupos tiol de resíduos de cisteína e alguns estudos sugerem que as atividades antiparasitárias observadas podem estar, de certa forma, relacionadas com essa ação inibitória (Donnici *et al*, 2009; Caballero *et al*, 2014 Fandzloch *et al*, 2017). Contudo, nenhum estudo apresentando resultados diretos da inibição dessa enzima por complexos de rutênio foi encontrado na literatura.

### 3.2.2.3 Organelas como alvo

Por vários anos, o núcleo celular, por conter o DNA, era o foco dos estudos que investigavam alvos de candidatos à metalofármacos. Contudo, devido às limitações dos fármacos atuais e necessidade buscar novos alvos moleculares, outras organelas passaram a ser consideradas. Responsáveis por vários processos que são essenciais para a manutenção e sobrevivência da célula, as organelas são potenciais alvos terapêuticos para tratar diversas doenças e essa abordagem vem sendo bem descrita na literatura (Sakhrani *et al*, 2013; Louzoun-Zada *et al*, 2019; Qiu *et al*, 2019). Com relação aos complexos de rutênio, a maioria dos estudos nessa área apontam três organelas como potenciais alvos: a mitocôndria, o retículo endoplasmático e os lisossomos. A representação de algumas organelas dentro de uma célula está na Figura 35.

**Figura 35.** Representação de algumas organelas em uma célula.

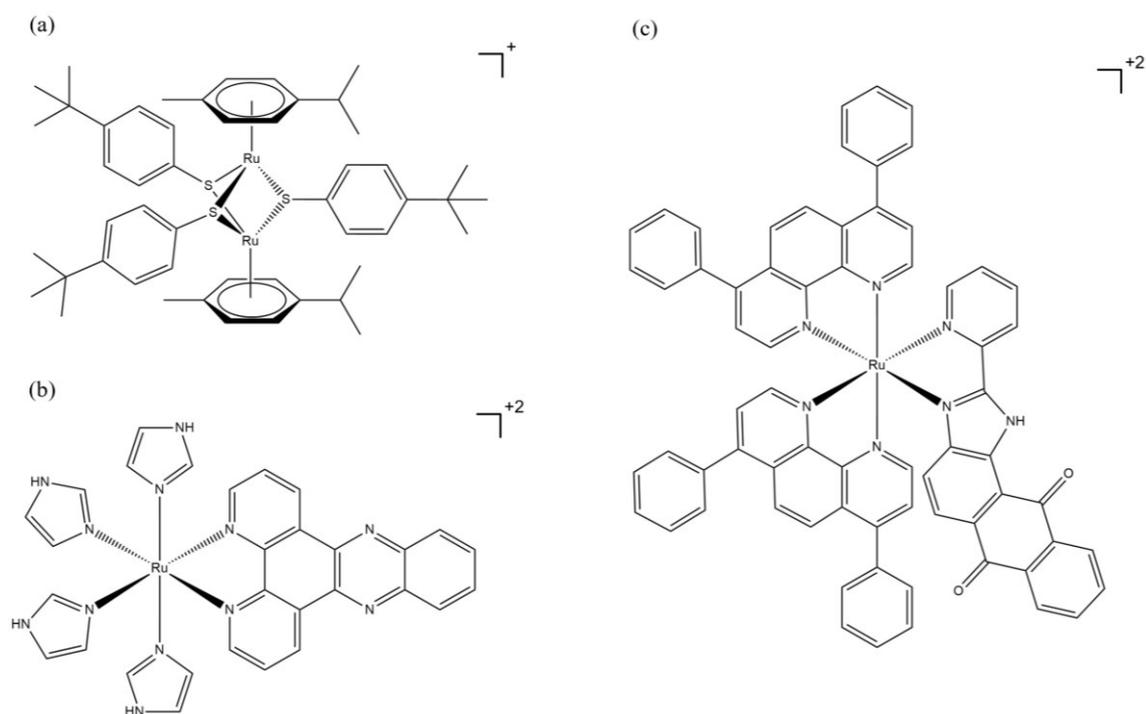


Fonte: adaptado do Qiu *et al*, 2019.

A mitocôndria é a organela responsável pela síntese do trifosfato de adenosina, ATP, molécula responsável por fornecer energia a diversos processos celulares (Alberts *et al*, 2008). Desta forma, ao se provocar um distúrbio no funcionamento da mitocôndria, diversos processos celulares podem ser comprometidos e, eventualmente, ocasionar à morte celular (Tait *et al*, 2013). Tendo isso em vista, alguns estudos exploraram alguns complexos de rutênio e confirmaram que eles interferem no funcionamento da mitocôndria, induzindo à morte celular por apoptose (Qian *et al*, 2013; Chen *et al*, 2016; Xu *et al*, 2018; Basto *et al*, 2019). As propriedades fotoquímicas de complexos de rutênio também são avaliadas para se desenvolver fotossensibilizadores que atuam na

mitocôndria (Chakraborty *et al*, 2017; Liu *et al*, 2015; Liu *et al*, 2020). Até o momento, baseado no que foi encontrado na literatura, os estudos que investigam complexos de rutênio que atuam na mitocôndria são voltados para aplicações no tratamento do câncer. Alguns complexos de rutênio que atuam na mitocôndria estão representados na Figura 36.

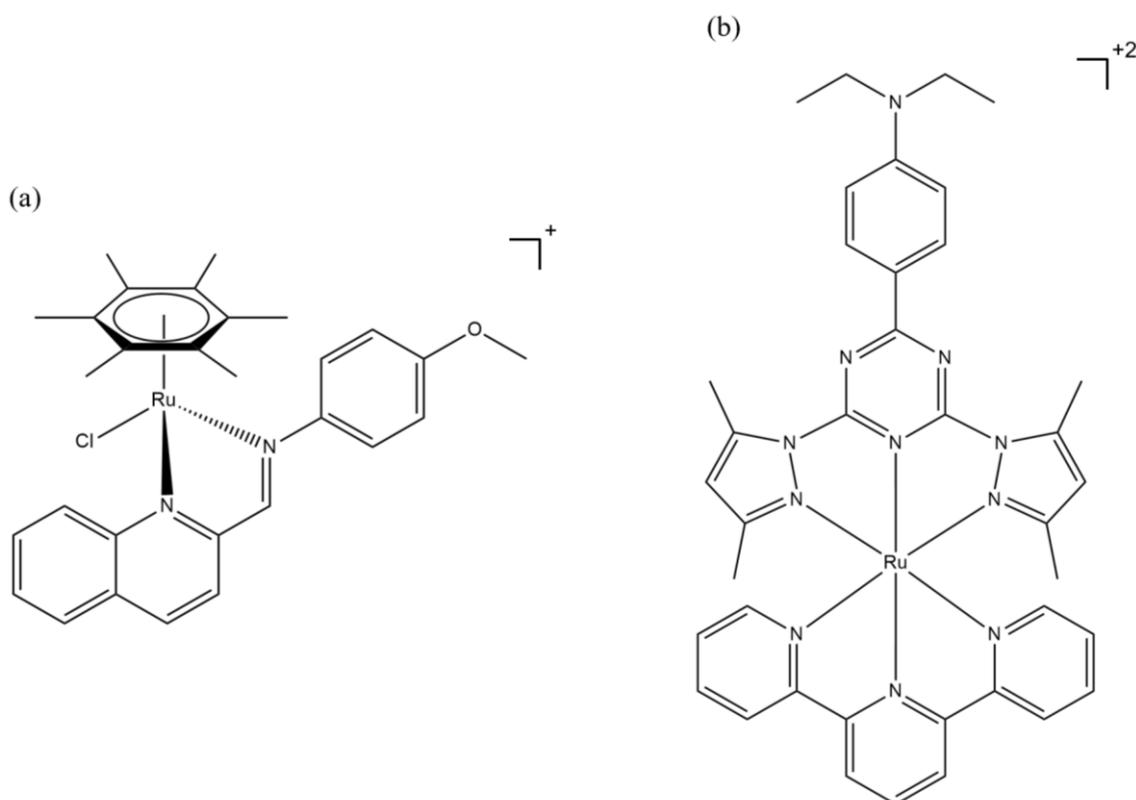
**Figura 36.** Estruturas de complexos de rutênio que tem a mitocôndria como alvo: (a)  $[\text{Ru}_2(\text{ThioBz})_3(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]^+$ , (b)  $[\text{Ru}(\text{im})_4(\text{dppz})]^{+2}$  e (c)  $[\text{Ru}(\text{dip})_2(\text{PAIDH})]^{+2}$ .



Fonte: adaptado de Qian *et al*, 2013, Chen *et al*, 2016 e Basto *et al*, 2019.

Outra organela extensivamente explorada como potencial alvo de complexos de rutênio é o retículo endoplasmático. Essa organela é responsável, de certa forma, por produzir proteínas para o funcionamento da célula, além de participar em processos de sinalização celular que envolvem os íons  $\text{Ca}^{+2}$  e no metabolismo de lipídios (Schwarz *et al*, 2016). Assim como para a mitocôndria, provocar um distúrbio no funcionamento do retículo endoplasmático compromete diversos processos celulares que podem levar à morte celular e, nesse contexto, os complexos metálicos são estudados por causa da sua capacidade de se acumular no retículo, induzindo um estado de estresse (Klajner *et al*, 2014; Chow *et al*, 2016; Purushothaman *et al*, 2018; King *et al*, 2020). As estruturas de alguns complexos de rutênio que interferem no funcionamento do retículo endoplasmático estão representadas na Figura 37

**Figura 37.** Estruturas de alguns complexos de rutênio que interferem no funcionamento do retículo endoplasmático: (a)  $[\text{Ru}(\text{quiminOCH}_3)(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)]^+$  e (b)  $[\text{Ru}(\text{tpy})(\text{bdpta})]^{+2}$ .



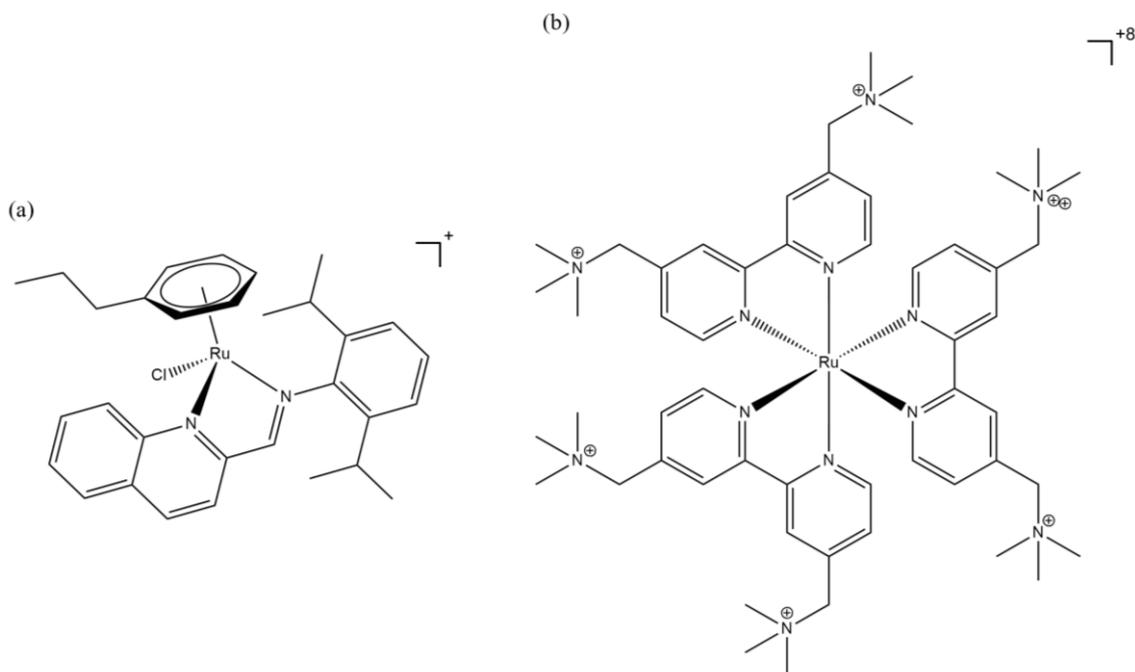
Fonte: adaptado de Chow et al, 2016 e Purushothaman et al, 2018.

Um ponto interessante sobre complexos de rutênio que atuam no retículo endoplasmático é que, recentemente, foi confirmado que o complexo KP1339, um dos complexos de rutênio que entraram em testes clínicos (Figura 9), induz um estado de estresse nessa organela (Sadafi *et al*, 2014; Flocke *et al*, 2016; Wernitznig *et al*, 2019). Os estudos indicam que o KP1339 interfere no processo de regulação da concentração de íons  $\text{Ca}^{+2}$  no meio intracelular, além de atuar na inibição de enzimas específicas de processos internos do retículo endoplasmático. Esses mecanismos estão sendo agora associados com as atividades antitumorais observadas para o KP1339.

Por fim, os lisossomos constituem a terceira principal organela investigada como potencial alvo de complexos de rutênio. Essas organelas, comumente conhecidas como as “lixerias” das células, são responsáveis por degradar moléculas que não tem mais utilidade e/ou possam ser prejudiciais à célula (Luzio *et al*, 2007; Saftig *et al*, 2009). Devido à essa função, os lisossomos são preenchidos com diversas enzimas que degradam moléculas, como as hidrolases, e a interrupção do funcionamento dessas organelas tem sido explorado como um mecanismo de ação de novos candidatos à fármacos (Bonam *et*

al, 2019). A exemplo disso, pode-se citar alguns complexos de rutênio com propriedades antitumorais, os quais interferem no funcionamento dos lisossomos, provocando a morte da célula (Huang *et al*, 2015; Tian *et al*, 2018). As estruturas de alguns complexos de rutênio que tem como alvo os lisossomos estão representadas na Figura 38.

**Figura 38.** Estruturas de complexos de rutênio que interrompem o funcionamento dos lisossomos: (a)  $[\text{RuCl}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{Pr})(\text{quimin-}i\text{Pr}_2)]^+$  e (b)  $[\text{Ru}(\text{NMe}_3)_2\text{bipy}]^{+8}$ .

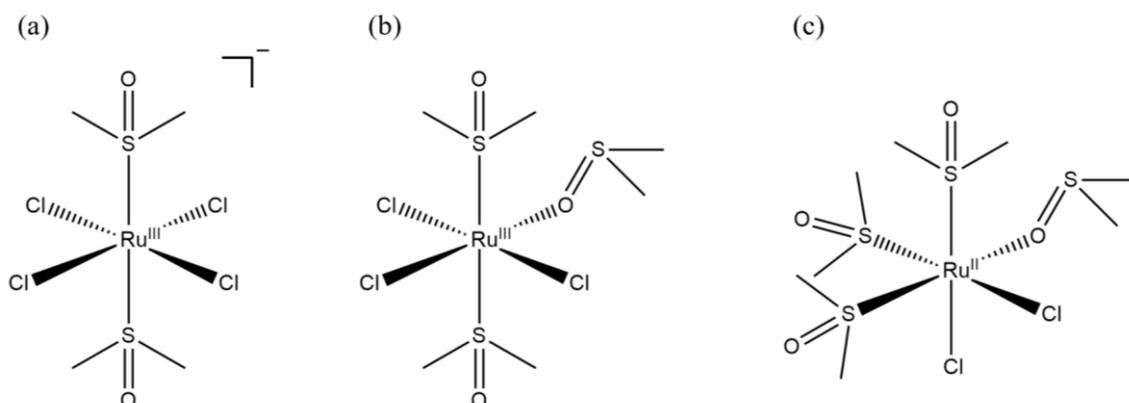


Fonte: adaptado de Huang *et al*, 2015 e Tian *et al*, 2018.

### 3.2.3. Complexo *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ e suas potenciais aplicações biológicas

Na síntese de complexos metálicos, é comum utilizar um complexo precursor como material de partida, tendo em vista que isso permite que outras espécies derivadas sejam sintetizadas com relativa facilidade (Lu *et al*, 2011). No caso dos complexos de rutênio, os precursores contendo o ligante DMSO são bem utilizados em sínteses de complexos de rutênio(II) e rutênio(III) (Alessio, 2004). Inclusive, os complexos NAMI-A, KP1019 e KP1339, os quais avançaram para teste clínicos, são sintetizados a partir do complexo precursor *cis*- $[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})_2]$ . As estruturas de alguns complexos de rutênio contendo o ligante DMSO que são utilizados como complexos precursores estão representadas na Figura 39.

**Figura 39.** Complexos de rutênio contendo o ligante DMSO que são utilizados como complexos precursores: (a) *trans*-[RuCl<sub>4</sub>(DMSO)<sub>2</sub>]<sup>-</sup>, (b) *mer*-[RuCl<sub>3</sub>(DMSO)<sub>3</sub>] e (c) *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>].

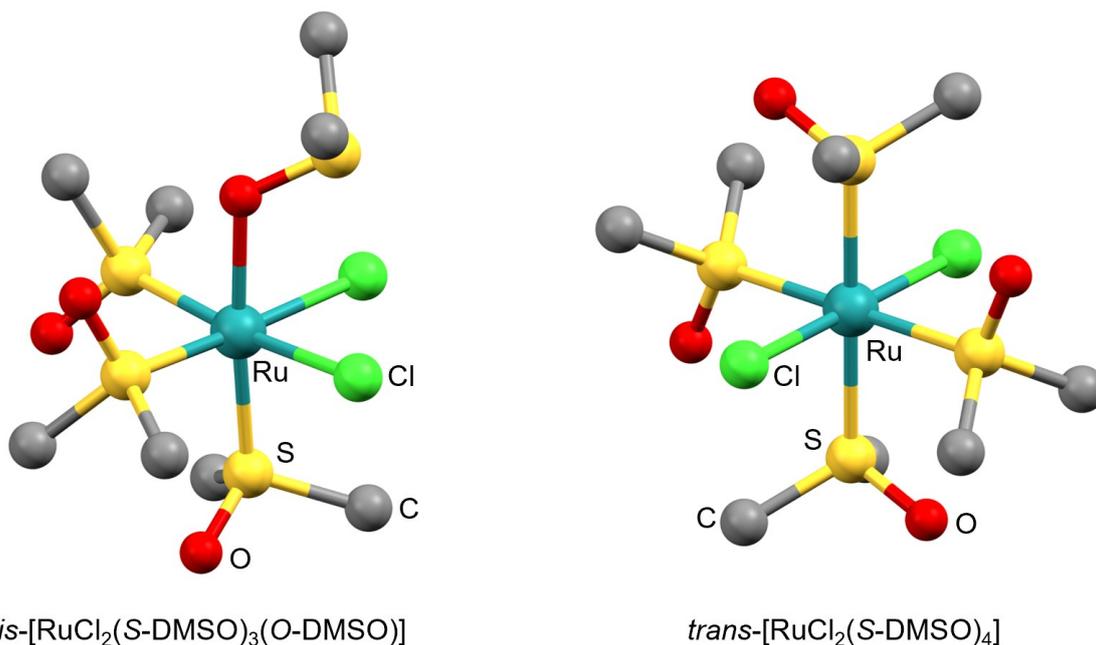


Fonte: adaptado de Alessio, 2004.

Desta forma, um precursor muito utilizado na síntese de complexos de rutênio(II) com potencial atividade biológica é o complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>]. Por si só, esse complexo apresenta atividade antitumoral (Sava *et al*, 1983; Coluccia *et al*, 1993) e, possivelmente, isso tem sido a principal motivação que impulsionou o desenvolvimento de complexos derivados. Atualmente, diversos complexos sintetizados a partir do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] são descritos na literatura, tanto para aplicações catalíticas quanto biológicas (Silva *et al*, 1993; Sava *et al*, 1999; Sipos *et al*, 2015). Contudo, nesta sessão, é discutido apenas as aplicações do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] relacionadas com a química bioinorgânica.

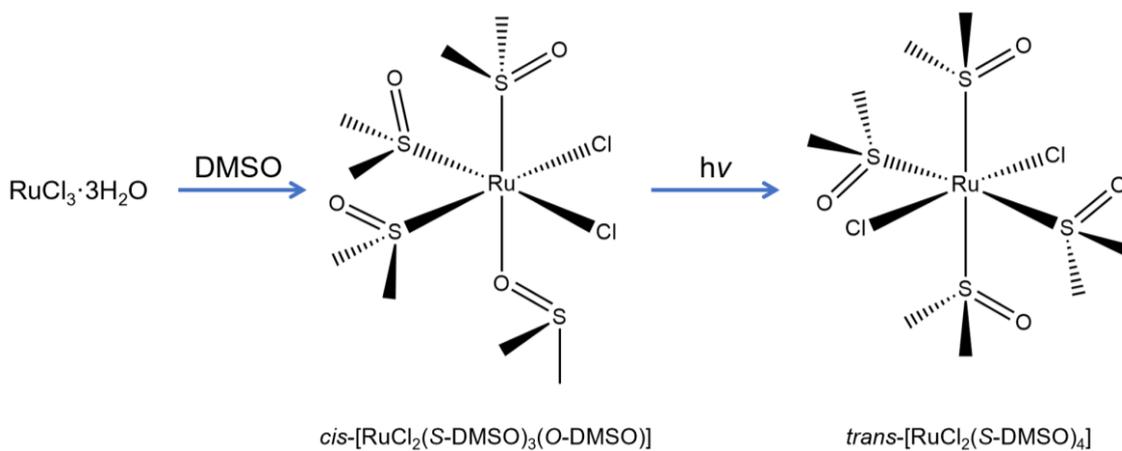
Do ponto de vista estrutural, o complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] apresenta uma química rica com relação à isomeria. Além desse complexo apresentar isomeria geométrica, podendo existir na forma *cis* e *trans*, também é possível observar a isomeria de ligação, em que o ligante DMSO está coordenado tanto pelo átomo de enxofre quanto pelo átomo de oxigênio. Termodinamicamente, o isômero *cis* é o mais estável, de modo que o isômero *trans* rapidamente pode ser convertido para o isômero *cis* em solução. Desta forma, o isômero *cis* é obtido a partir da reação entre o RuCl<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O e o DMSO, sob aquecimento, enquanto que o isômero *trans* é gerado quando o isômero *cis* é submetido a irradiação por luz na região do ultravioleta (Alessio *et al*, 1988; Bratsos *et al*, 2010). As estruturas e o esquema da síntese dos complexos *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] e *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] estão, respectivamente, representadas nas Figura 40 e Figura 41.

**Figura 40.** Estruturas dos complexos *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] e *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>], obtidas por meio de difração de raios X por monocristal. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para melhor visualização.



Fonte: adaptado de Alessio et al, 1988.

**Figura 41.** Esquema da síntese dos complexos *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] e *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>].



Fonte: adaptado de Bratsos et al, 2010.

Quando coordenado pelo átomo de enxofre, o ligante DMSO exerce um efeito *trans* relativamente forte, o que pode ser observado experimentalmente pelas distâncias de ligação Ru–S e Ru–Cl nos isômeros *cis* e *trans* do complexo [RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] (Alessio *et al*, 1988). No isômero *cis*, o valor médio das ligações Ru–S e Ru–Cl é 2,267

e 2,422 Å, respectivamente. Por sua vez, no isômero *trans*, as distâncias dessas ligações são, respectivamente, 2,352 e 2,402 Å. O alongamento da ligação Ru–S no isômero *trans* em comparação com o isômero *cis* evidencia o efeito *trans* pronunciado do DMSO coordenado pelo átomo de enxofre, um reflexo da competição pela retrodoação dos elétrons  $d\pi$  do rutênio (II). Essa propriedade confere uma labilidade maior aos ligantes em posição *trans* ao DMSO, o que tem sido explorado no desenvolvimento de complexos derivados do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] para aplicações biológicas (Sava *et al*, 1999). Os valores de algumas distâncias de ligação nos complexos *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] e *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] estão apresentados na Tabela 3.

**Tabela 3.** Algumas distâncias de ligação nos complexos *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] e *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>], obtidas por meio de difração de raios X por monocristal.

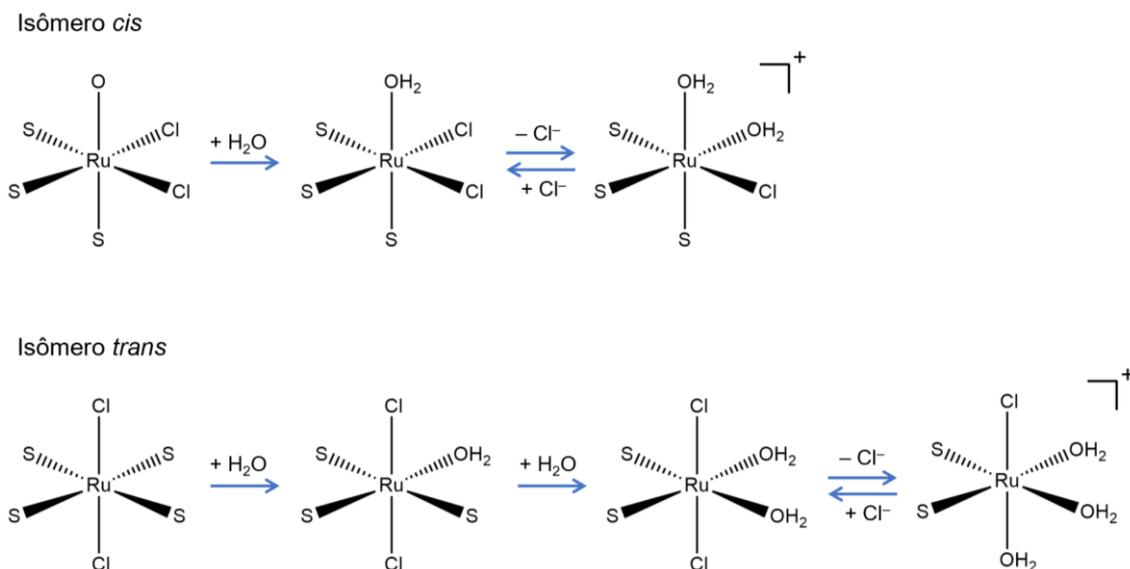
Ligação	Distância (Å)	
	<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ]	<i>trans</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ]
<b>Ru–Cl<sup>a</sup></b>	2,422	2,402
<b>Ru–S<sup>a</sup></b>	2,267	2,352
<b>Ru–O</b>	2,134	–

<sup>a</sup>Valor médio

Fonte: Alessio *et al*, 1988.

Além da diferença estrutural, estudos cinéticos mostram que os isômeros *cis* e *trans* do complexo [RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] também possuem comportamentos bem distintos frente a reações de hidrólise (Mestroni *et al*, 1989). Em solução aquosa, o complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] imediatamente tem o ligante DMSO coordenado pelo átomo de oxigênio substituído por uma molécula de água, o que leva à formação do complexo *fac*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)]. Em seguida, ocorre a substituição lenta e reversível de um dos ligante Cl<sup>-</sup>, formando o complexo *fac*-[RuCl(DMSO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. O isômero *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>], por sua vez, libera quase simultaneamente dois ligantes DMSO em posição *cis* um ao outro, formando o complexo *trans,cis,cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]. Essa espécie, então, libera de forma lenta e reversível um dos ligantes Cl<sup>-</sup>, formando o complexo *fac*-[RuCl(DMSO)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. O esquema do comportamento cinético dos complexos *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] e *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] frente a reações de hidrólise em solução aquosa está na Figura 42.

**Figura 42.** Esquema do comportamento cinético dos complexos *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] e *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] frente a reações de hidrólise em solução aquosa.



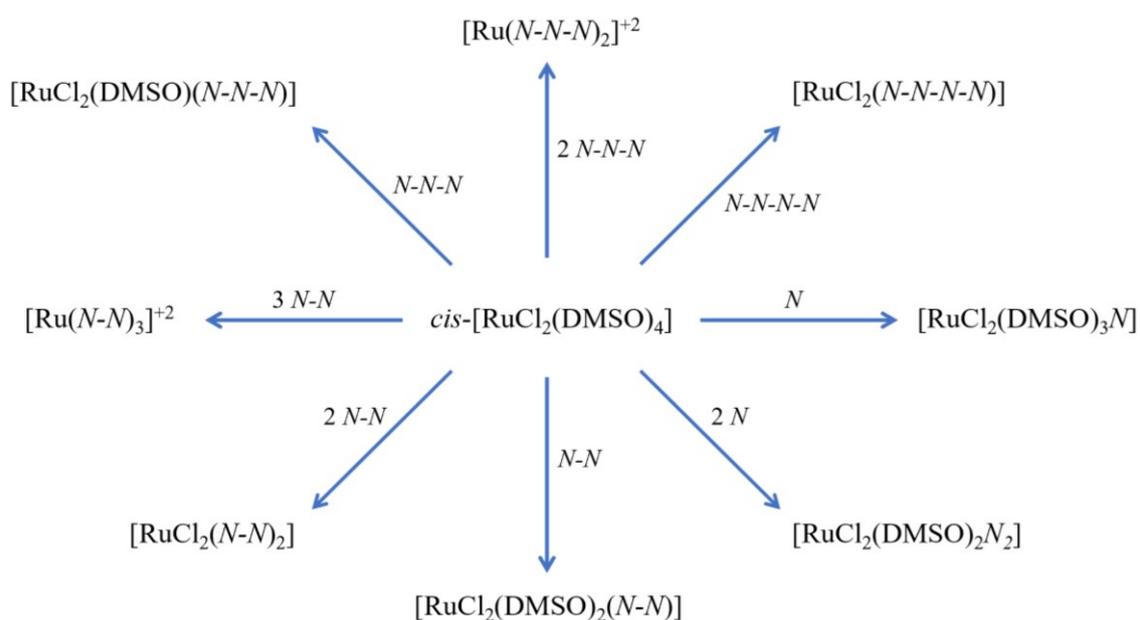
Fonte: adaptado de Mestroni et al, 1989.

Os estudos cinéticos sobre as reações de substituição envolvendo o complexo [RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] foram fundamentais para auxiliar no entendimento das atividades antitumorais dos isômeros *cis* e *trans* deste complexo. Assim, estudos de atividade antitumoral que compararam ambos os isômeros *cis* e *trans* do [RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] mostram que o isômero *trans* é mais ativo (Mestroni *et al*, 1989; Sava *et al*, 1989; Brindell *et al*, 2005). Essa diferença na atividade biológica entre os isômeros *cis* e *trans* pode estar intimamente relacionada com o comportamento dos isômeros frente à cinética de reações de substituição. Desta forma, o isômero *trans*, mais reativo, tende a formar três sítios de coordenação enquanto o isômero *cis* forma apenas dois. Esse sítio de coordenação “extra” permite uma melhor disponibilidade para interações com alvos biológicos. De fato, o complexo *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] interage com o DNA, alvo proposto para a ação antineoplásica desse complexo, mais fortemente do que o isômero *cis* (Loseto *et al*, 1991; Anagnostopoulou *et al*, 1999).

A proposta do DNA como alvo principal dos complexos *cis*- e *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] também é embasada por estudos cinéticos e estruturais. A exemplo disso, foi observado que o complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] tem uma alta afinidade por ligantes *N*-doadores, especialmente heterocíclicos (Akasheh *et al*, 1988; Henn *et al*, 1991; Coe *et al*, 1995; Ryan *et al*, 2000), o que justifica a forte interação do complexo com as bases nitrogenadas do DNA. De forma geral, os ligantes DMSO são os primeiros a serem

substituídos, mas, eventualmente, todos os ligantes do complexo  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$  podem ser substituídos por ligantes *N*-doadores mono, bi, tri e tetradentados (Steel *et al*, 1990; Luo *et al*, 1996; Norrby, *et al*, 1997). Esses resultados evidenciam a versatilidade sintética de derivados do complexo *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$  contendo ligantes *N*-doadores, conforme esquematizado pela Figura 43.

**Figura 43.** Esquema da síntese de complexos derivados do *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$  contendo ligantes *N*-doadores, em que *N* = ligante *N*-doador monodentado, *N-N* = ligante *N*-doador bidentado, *N-N-N* = ligante *N*-doador tridentado e *N-N-N-N* = ligante *N*-doador tetradentado.

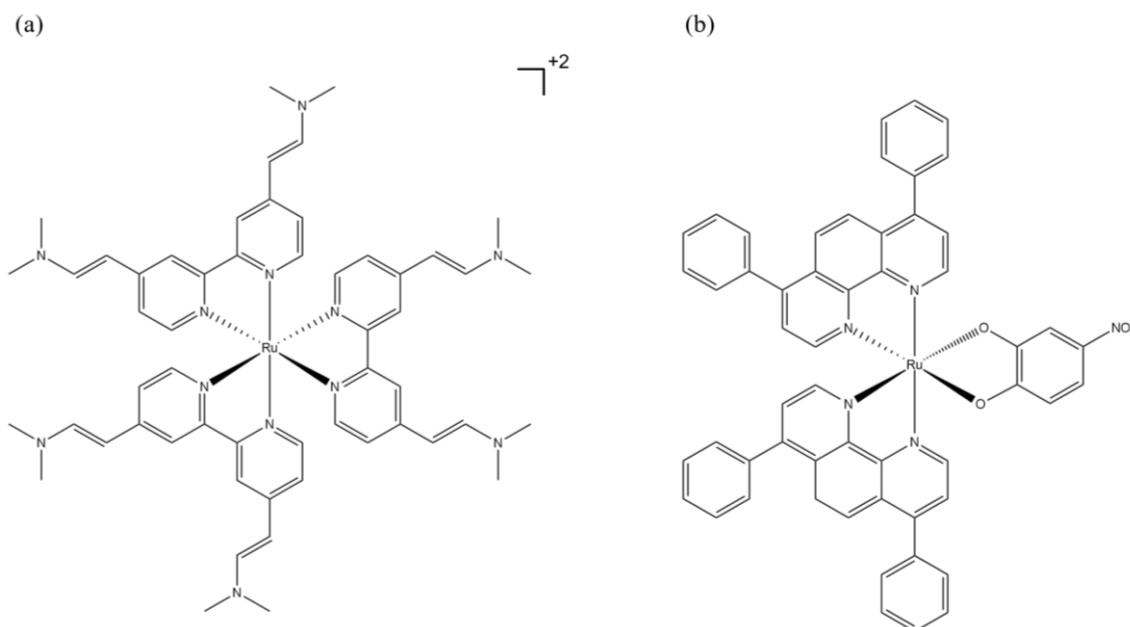


Fonte: a autora.

Diversos estudos sobre a atividade biológica de complexos derivados do *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$  contendo ligantes *N*-doadores são descritos na literatura. A maioria desses estudos aborda resultados de atividade antitumoral (Bjelosevic *et al*, 2019; Negri *et al*, 2019; Wise *et al*, 2020), mas também são reportadas outras atividades biológicas, como antiviral (Al-Masoudi *et al*, 2019), antimicrobiana (Krishna *et al*, 2012; Sarniguet *et al*, 2014; Beloglazkina *et al*, 2015; Almeida *et al*, 2019) e anti-inflamatória (Elnagar *et al*, 2020). Dentre os complexos derivados do *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$  com atividade antitumoral, pode-se destacar os complexos polipiridínicos, os quais vêm recebendo muita atenção recentemente devido às suas propriedades fotoquímicas. Esses complexos, conforme mencionado na sessão 3.2.1, são promissores agentes antineoplásicos e, do

ponto de vista sintético, o complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] é um precursor muito utilizado (Gasser *et al*, 2020; Munteanu *et al*, 2020). Alguns complexos polipiridínicos avaliados como candidatos a fotossensibilizadores para TFD também são sintetizados a partir do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] (Kumar *et al*, 2017; Karges *et al*, 2019). As estruturas de alguns complexos polipiridínicos de rutênio derivados do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] estão apresentadas na Figura 44.

**Figura 44.** Estrutura de alguns complexos polipiridínicos de rutênio derivados do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>]: (a) [Ru(NMe<sub>2</sub>bipy)<sub>3</sub>]<sup>+2</sup> e (b) [Ru(nbph)(dip)<sub>2</sub>].

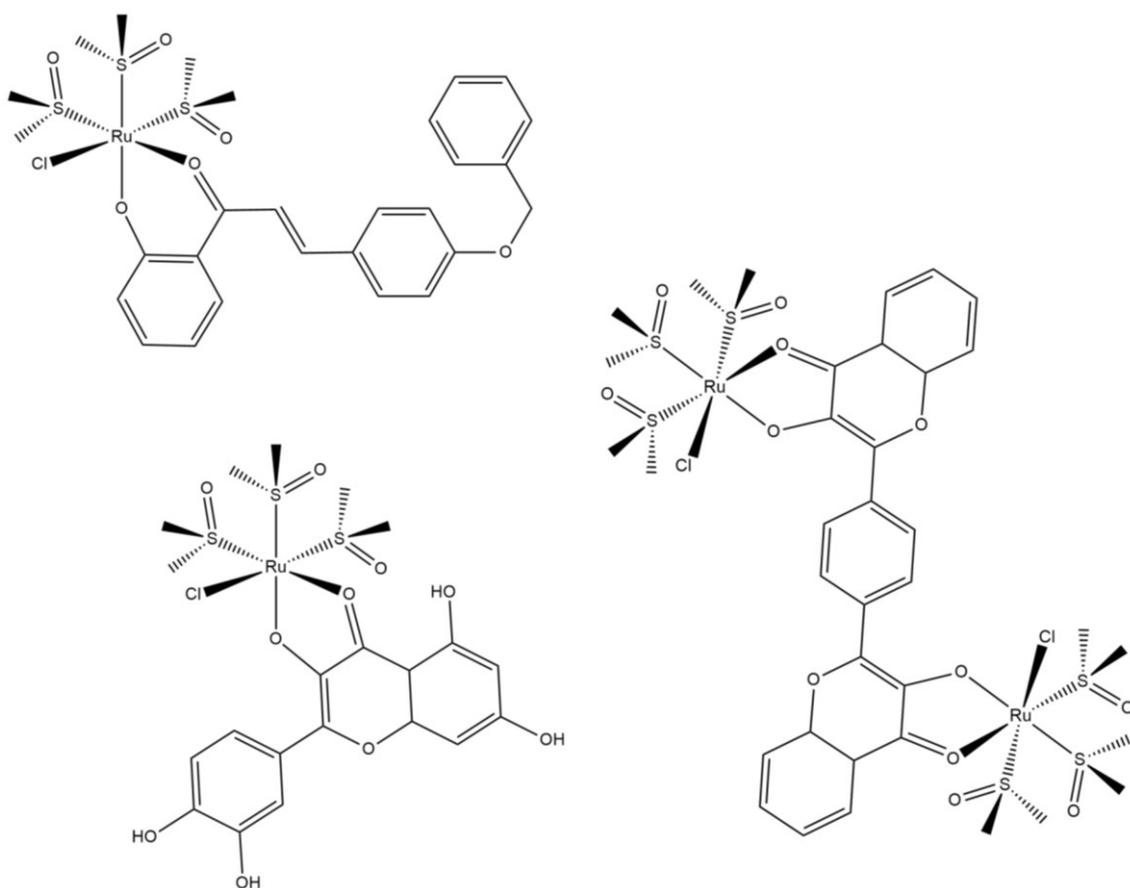


Fonte: adaptado de Karges et al, 2019 e Gasser et al, 2020.

Além dos ligantes *N*-doadores, o complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] também forma derivados estáveis contendo ligantes *O*-, *P*- e *S*-doadores. No primeiro caso, ligantes *O*-doadores bidentados são os mais descritos na literatura. A exemplo disso, pode-se citar os complexos derivados do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] contendo dicarboxilatos, calconoides e flavonoides (Bratsos *et al*, 2008; Prajapati *et al*, 2010; Gaur et al, 2013; Thangavel *et al*, 2018; Lakshmi *et al*, 2019). Estudos mostram que a complexação, de modo geral, além de potencializar o efeito antitumoral dos ligantes, reduziu a sua toxicidade contra células saudáveis. Alguns desses complexos, apresentados na Sessão 3.2.2 (Figura 31), foram identificados como inibidores da enzima topoisomerase II, sendo essa ação inibitória considerada a principal responsável pela ação antitumoral observada (Kurzwehnart *et al*,

2012; Gaur *et al*, 2013). As estruturas de alguns complexos de rutênio derivados do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] contendo calconoides e flavonoides estão representadas na Figura 45.

**Figura 45.** Estruturas de alguns complexos de rutênio derivados do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] contendo calconoides e flavonoides. Esses complexos possuem fórmula geral *fac*-[RuCl(O-O)(DMSO)<sub>3</sub>], O-O = calconoides e flavonoides.

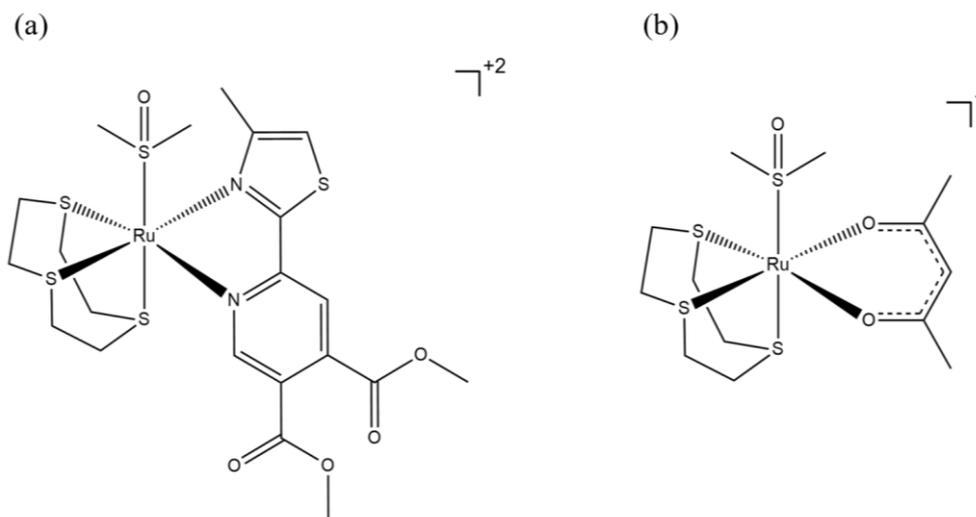


Fonte: adaptado de Gaur *et al*, 2013 e Lakshmi *et al*, 2019.

Com relação aos complexos contendo ligantes *P*- e *S*-doadores, não existem tantos exemplos descritos na literatura em comparação com os *N*- e *O*-doadores. No caso de complexos contendo ligantes *S*-doadores, os exemplos mais descritos na literatura são aqueles que contêm ligantes tiomacrocíclicos (Gianferrara *et al*, 2009; Bratsos *et al*, 2012; Traven *et al*, 2015), mas outros ligantes também são reportados (Al-Masoudi *et al*, 2019). Esses complexos têm apresentado resultados de atividade antitumoral promissores e as estruturas de alguns deles estão representadas na Figura 46. Por sua vez, baseado no que se encontrou na literatura, os complexos contendo ligantes *P*-doadores que são sintetizados a partir do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] são investigados em sua grande maioria para

aplicações catalíticas (Phillips *et al*, 2010; Lee *et al*, 2011; Balakrishna *et al*, 2012; Udvardy *et al*, 2012; Ramachandran *et al*, 2015; Francos *et al*, 2016).

**Figura 46.** Estruturas de complexos derivados do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] contendo ligantes S-doadores: (a) [Ru(N-N)(S-S-S)(DMSO)]<sup>+2</sup> e (b) [RuCl(acac)(S-S-S)(DMSO)]<sup>+</sup>.



Fonte: adaptado de Bratsos *et al*, 2012 e Traven *et al*, 2015.

Em suma, é possível afirmar a partir dos resultados encontrados na literatura que o complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] é um precursor muito importante na síntese de complexos de rutênio que apresentam atividade biológica. Desta forma, é verificado que o complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] apresenta uma afinidade por diversas classes de ligantes, em especial aqueles que são *N*- e *O*-doadores. Isso garante uma versatilidade estrutural nos seus complexos derivados e, conseqüentemente, uma maior disponibilidade de compostos a serem avaliados por suas propriedades.

#### 4. Síntese e caracterização de complexos derivados do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>]

Dado a contextualização sobre os complexos de rutênio e sua ampla utilização na química bioinorgânica, em especial na forma do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>], neste trabalho, também foi realizada a síntese e caracterização dos complexos *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(bipy)(DMSO)] e *trans*-[Ru(acac)(bpy)(DMSO)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>, ambos derivados do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>]. As sínteses, descritas nesta sessão, foram baseadas em procedimentos descritos na literatura e os complexos foram caracterizados por meio de

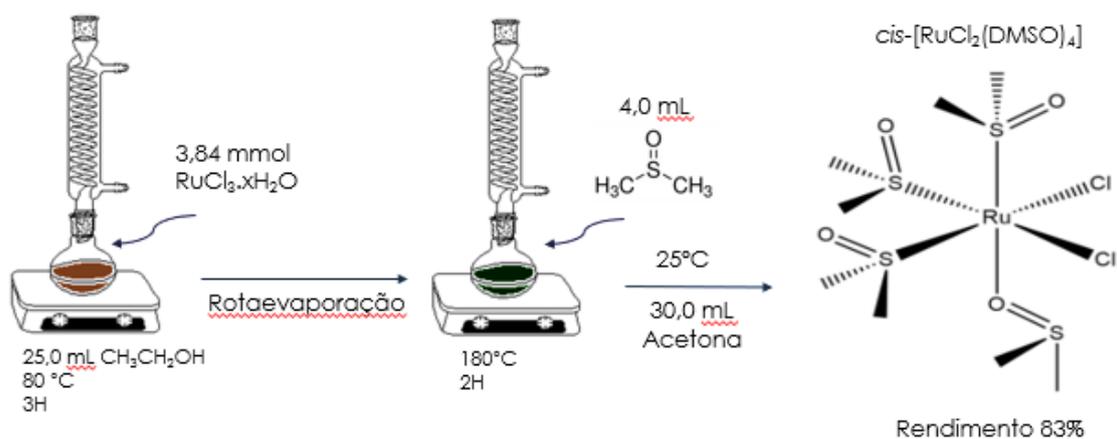
espectroscopia na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ . Os resultados obtidos também são apresentados e discutidos nesta sessão.

#### 4.1. Procedimento experimental

##### 4.1.1. Síntese do complexo *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$

A síntese do complexo *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$  foi baseada em um procedimento descrito na literatura (Bratsos *et al*, 2010). Em um balão de 100 mL, foi adicionado 25,0 mL de etanol, mantido sob refluxo durante 30 min. Após esse tempo, foi adicionado 1,0050 g (3,84 mmol) de  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  e a solução resultante foi mantida sob refluxo ( $80^\circ\text{C}$ ) e agitação por 3 horas. Durante esse período, foi observada a mudança na coloração da solução, a qual foi de marrom para verde escuro. Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o sólido remanescente foi dissolvido em 4,0 mL de DMSO. A solução foi, então, colocada sob refluxo ( $180^\circ$ ) por 2 h. Durante esse período, foi observada a formação de um sólido amarelo. Em seguida, a mistura foi resfriada em temperatura ambiente e foi adicionado 30,0 mL de acetona. A mistura resultante foi deixada em repouso em temperatura ambiente por 24 horas. O sólido obtido foi filtrado, lavado com acetona e seco sob pressão reduzida. Rendimento: 83% (1,5379 g). Cor: amarelo. A síntese do complexo *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$  está esquematizada na Figura 47.

**Figura 47.** Esquema da síntese do complexo *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ .

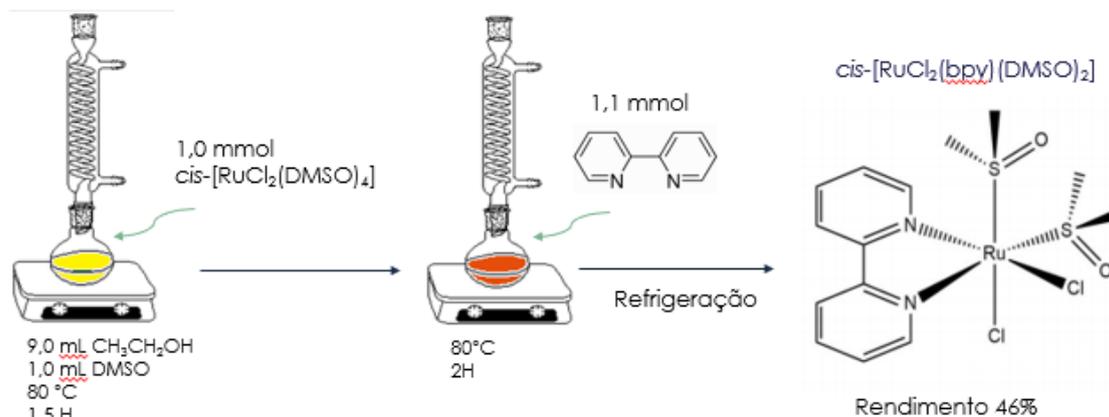


Fonte: a autora.

#### 4.1.2. Síntese do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(bipy)(DMSO)<sub>2</sub>] (1)

A síntese do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(bipy)(DMSO)<sub>2</sub>] (1) foi baseada em um procedimento descrito na literatura (Toyama *et al*, 2006). Em um balão de 100mL, foram adicionados 9,0mL de etanol e 1,0mL de DMSO e a solução foi colocada sob refluxo por 30 minutos. Após esse tempo, foi adicionado 0,5005g (1,0mmol) do precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] ao balão e a mistura foi deixada sob refluxo e agitação até a completa dissolução do sólido. Em seguida, foi adicionado 0,1748g (1,1mmol) do ligante 2,2'-bipiridina, bpy, e a solução resultante foi mantida sob refluxo e agitação magnética por 2 horas. Durante esse período, foi observada a mudança de coloração da solução, a qual foi de amarela para laranja-avermelhada. A solução foi, então, deixada sob refrigeração por alguns dias até que se observasse a formação precipitado, o qual foi filtrado, lavado com etanol gelado e seco sob pressão reduzida. Rendimento: 46% (0,2309g). Cor: laranja. A síntese do complexo 1 está esquematizada na Figura 48.

Figura 48. Esquema da síntese do complexo 1.



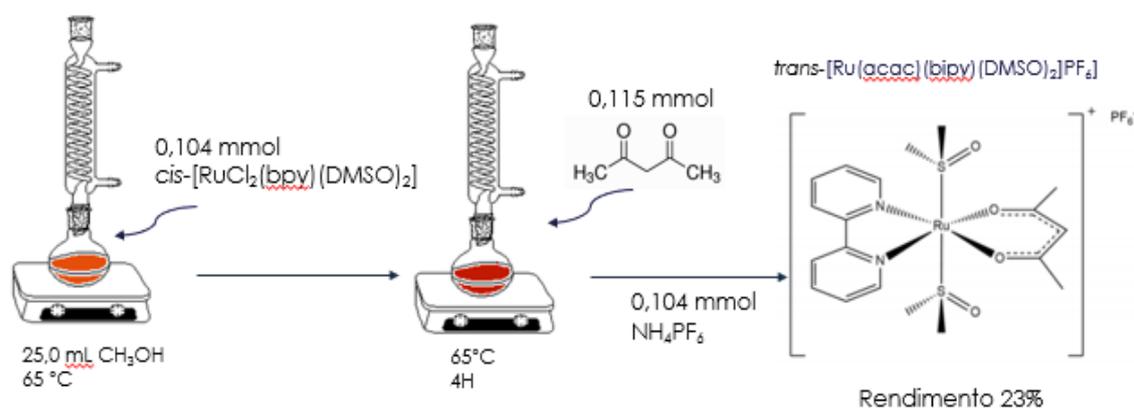
Fonte: a autora.

#### 4.1.3. Síntese do complexo *trans*-[Ru(acac)(bipy)(DMSO)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (2)

Em um balão de 100mL contendo 25,0mL de metanol, foi adicionado 0,0505g (0,104mmol) do complexo 1. A mistura foi colocada sob refluxo até completa dissolução do sólido observado. Em um béquer contendo 5,0mL de metanol, foram adicionados 12µL (0,115mmol) de acetilacetona e 16µL de trietilamina (0,115mmol). Essa solução foi adicionada lentamente à solução contendo o precursor de rutênio e a solução resultante

foi mantida sob refluxo e agitação por 4 horas. Durante esse período, foi observado a mudança de coloração da solução, a qual foi de laranja para marrom. A solução resultante foi concentrada e, em seguida, foi adicionado uma solução de 0,017g (0,104mmol) de hexafluorofosfato de amônio,  $\text{NH}_4\text{PF}_6$ , em 5,0mL de metanol, sendo observado a formação imediata de precipitado. A mistura foi deixada em repouso sob refrigeração por alguns dias até a completa formação do sólido. O precipitado foi, então, filtrado, lavado com água destilada e éter e seco sob pressão reduzida. Rendimento: 23% (0,0157g). Cor: marrom-avermelhado. A síntese do complexo *trans*-[Ru(acac)(bipy)(DMSO)<sub>2</sub>] $\text{PF}_6$  (**2**) está esquematizada na Figura 49.

**Figura 49.** Esquema da síntese do complexo **2**.



Fonte: a autora.

#### 4.1.6. Espectroscopia na região do infravermelho (IV)

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos por meio de um espectrofotômetro FT-IR Frontier Single Range – MIR, Perkin Elmer, na região compreendida entre 4000 e 220 $\text{cm}^{-1}$ . As análises das amostras foram feitas no estado sólido, sem tratamento prévio, com a utilização do acessório de Reflectância Total Atenuada (ATR) com cristal de diamante. O espectrofotômetro utilizado pertence ao Grupo de Materiais Inorgânicos do Triângulo (GMIT), localizado no Laboratório de Fotoquímica e Ciência de Materiais (LAFOT-CM), do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (IQ-UFU).

#### 4.1.7. Ressonância magnética nuclear

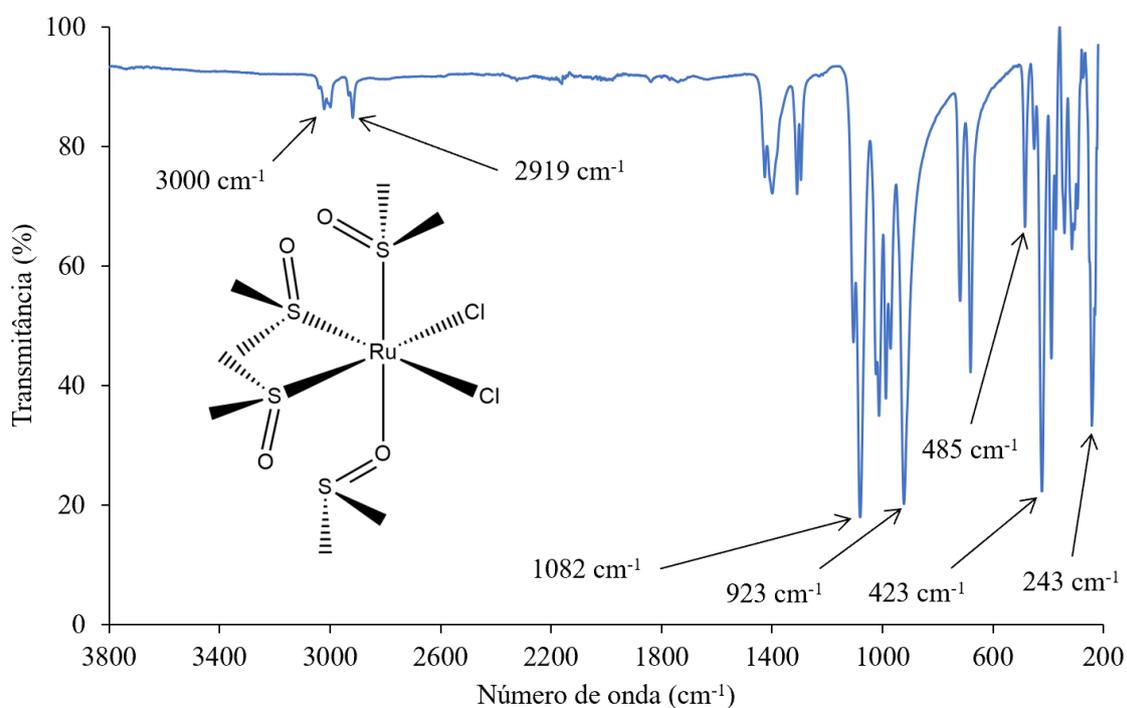
Os espectros de RMN –  $^1\text{H}$  e  $^{19}\text{F}$  foram obtidos por meio de um espectrofotômetro Ascend 400 Avance III HD, de 9,4T, operado a 400MHz para  $^1\text{H}$ . O equipamento utilizado está alocado no Laboratório Multiusuário do IQ-UFU. As amostras foram preparadas em  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO}-d^6$  e as medidas foram realizadas a 298K. Os deslocamentos químicos foram reportados a partir do sinal do tetrametilsilano (TMS), utilizado como referência interna nas amostras, nas análises de  $^1\text{H}$ .

#### 4.2. Resultados e discussão

##### 4.2.1. Espectroscopia na região do infravermelho

Os espectros na região do infravermelho dos complexos precursor, **1** e **2** estão mostrados nas Figura 50 – 52, respectivamente. As principais bandas atribuídas nos espectros estão resumidas na Tabela 4.

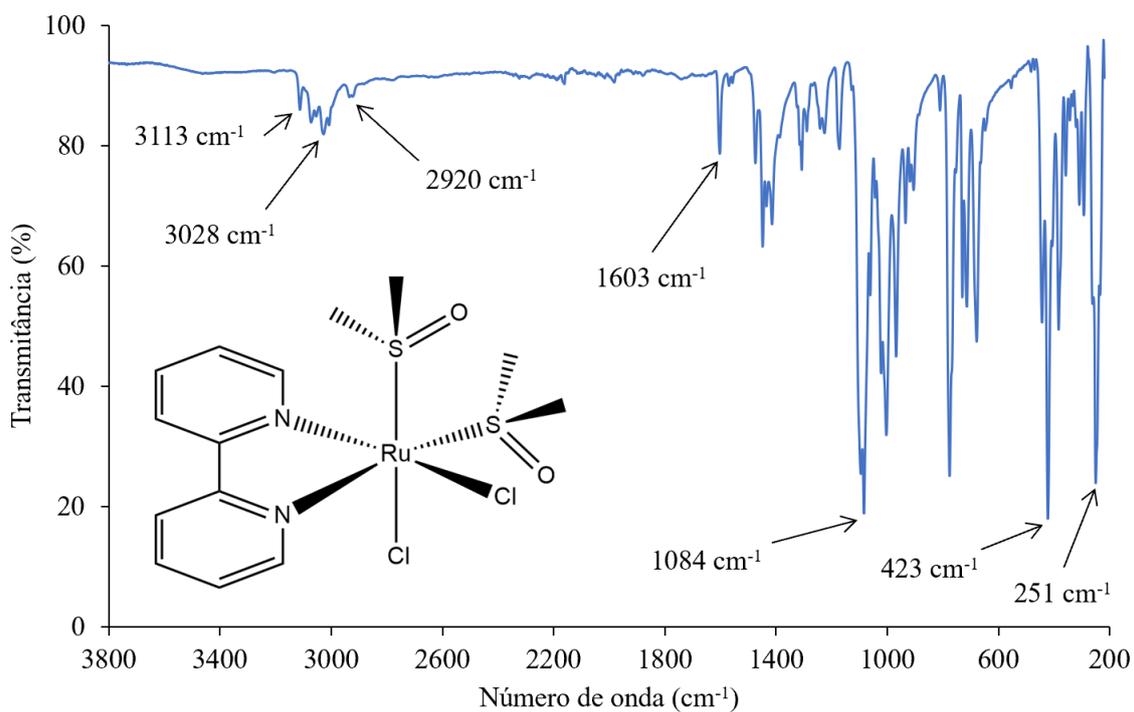
**Figura 50.** Espectro na região do infravermelho do complexo precursor *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ .



Fonte: dados da pesquisa.

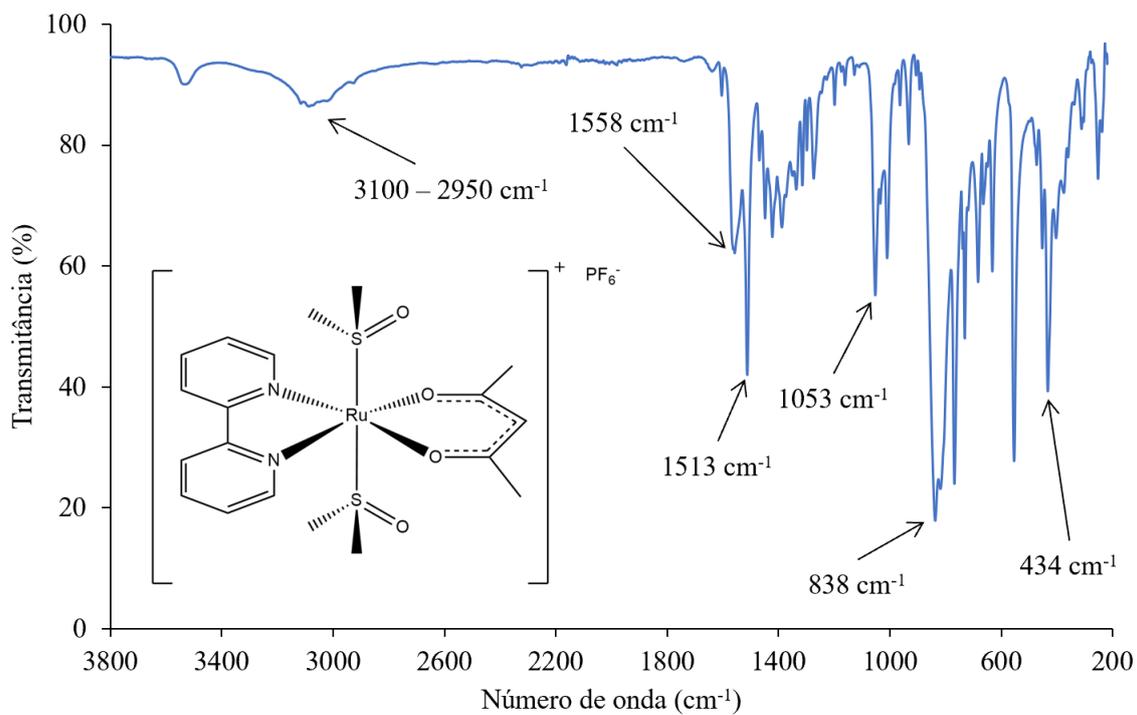
**Figura 51.** Espectro na região do infravermelho do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(bipy)(DMSO)<sub>2</sub>]

(1).



Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 52.** Espectro na região do infravermelho do complexo *trans*-[Ru(acac)(bipy)(DMSO)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>PF<sub>6</sub><sup>-</sup> (2).



Fonte: dados da pesquisa.

**Tabela 4.** Atribuições das principais bandas observadas nos espectros na região do infravermelho dos complexos precursor, **1** e **2**.

Modo vibracional	Complexos (cm <sup>-1</sup> )		
	Precursor	1	2
v(C–H)	3000 e 2919	3113, 3028 e 2920	3100 – 2950
v(C=N) + v(C=C)	–	1603	1558
v(C–O)	–	–	1513
v(S=O) <sub>DMSO–Ru</sub>	1082	1084	1053
v(S=O) <sub>DMSO–Ru</sub>	923	–	–
v(Ru–S <sub>DMSO</sub> )	423	423	434
v(Ru–O <sub>DMSO</sub> )	485	–	–
v(Ru–Cl)	243	251	–
v(P–F)	–	–	838

Fonte: dados da pesquisa.

Ao se analisar os espectros dos complexos, alguns aspectos estruturais podem ser identificados. Em todos os complexos, a presença do ligante DMSO na esfera de coordenação do rutênio(II) é confirmada pela presença das bandas na região entre 3000 e 2900 cm<sup>-1</sup>, atribuídas aos estiramentos das ligações C–H dos grupos metil. No espectro do complexo precursor, *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>], a coordenação do DMSO pelos átomos de enxofre e oxigênio ao rutênio(II) é evidenciada pelo aparecimento de duas bandas bem intensas, em 1082 e 923 cm<sup>-1</sup>, ambas atribuídas ao estiramento da ligação S=O. A banda em 1082 cm<sup>-1</sup> corresponde ao estiramento da ligação S=O em que o DMSO está coordenado por meio do átomo de enxofre enquanto que a banda em 923 cm<sup>-1</sup> corresponde ao estiramento da mesma ligação em um DMSO coordenado pelo átomo de oxigênio (Evans *et al*, 1973; Alessio *et al*, 1988).

A diferença nos valores dos estiramentos em função do átomo pelo qual o DMSO se coordena pode ser diretamente relacionada com as possíveis estruturas de ressonância presentes na molécula, representadas na Figura 53 (Cotton *et al*, 1960). Na molécula de DMSO livre, o estiramento da ligação S=O ocorre em 1055 cm<sup>-1</sup> e, conforme as estruturas mostradas na Figura 53, existe a predominância da estrutura de ressonância II. Ao se

coordenar por meio do átomo de enxofre, a frequência do estiramento da ligação S=O no DMSO aumenta como consequência do aumento do caráter de ligação dupla. Isso é um indicativo da predominância da estrutura de ressonância III. Por outro lado, quando o DMSO se coordena pelo átomo de oxigênio, o estiramento da ligação S=O ocorre em valores mais baixos do que o DMSO livre, o que significa que houve a diminuição do caráter de ligação dupla. Essa observação é coerente com a predominância da estrutura de ressonância I. De fato, resultados estruturais obtidos por difração de raios X por monocristal descritos na literatura confirmam que a ligação S=O tem, em média, as distâncias 1,492, 1,527 e 1,472 Å, respectivamente, no DMSO livre, coordenado pelo oxigênio e coordenado pelo enxofre (Calligaris, 2004).

**Figura 53.** Possíveis estruturas de ressonância existentes na molécula de DMSO.



Fonte: adaptado de Cotton et al, 1960.

Nos espectros dos complexos **1** e **2**, é observado o desaparecimento da banda bem intensa em torno de  $923\text{cm}^{-1}$ , o que mostra que as moléculas de DMSO remanescentes estão coordenadas apenas pelo átomo de enxofre. Isso é confirmado pela presença da banda na região entre  $1053 - 1084\text{cm}^{-1}$  nos espectros, atribuída ao estiramento da ligação S=O do DMSO coordenado pelo átomo de enxofre.

Os valores dos estiramentos da ligação Ru–DMSO também são indicativos por qual átomo o DMSO está coordenado ao centro de rutênio(II). No espectro do complexo precursor, duas bandas são atribuídas ao estiramento dessa ligação:  $485$  e  $423\text{cm}^{-1}$ , correspondentes às ligações Ru–O<sub>DMSO</sub> e Ru–S<sub>DMSO</sub>, respectivamente. Esses valores são coerentes com aqueles descritos na literatura (Bora *et al*, 1978). Nos complexos **1** e **2**, a banda em  $485\text{cm}^{-1}$  não é observada, indicando que não existem moléculas de DMSO coordenadas pelo átomo de oxigênio. Da mesma forma, a presença das bandas em  $423\text{cm}^{-1}$ , no espectro do complexo **1**, e em  $434\text{cm}^{-1}$ , no espectro do complexo **2**, confirmam a presença do DMSO coordenado pelo átomo de enxofre.

Com relação aos ligantes Cl<sup>-</sup>, bipy e acac, a presença deles nas esferas de coordenação também são evidenciadas nos espectros na região do infravermelho. O

ligante  $\text{Cl}^-$ , presente nos complexos precursor e **1**, é identificado nos espectros pelas bandas intensas em  $243$  e  $251\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, o que está de acordo com os dados da literatura (Durig *et al*, 1975). A presença do ligante bipy pode ser confirmada pelas bandas em  $1603$  e  $1558\text{cm}^{-1}$ , atribuídas ao acoplamento dos estiramentos das ligações  $\text{C}=\text{N}$  e  $\text{C}=\text{C}$  dos anéis piridínicos nos espectros dos complexos **1** e **2**, respectivamente. Além disso, as bandas observadas entre  $3100$  e  $3000\text{cm}^{-1}$  são atribuídas aos estiramentos das ligações  $\text{C}-\text{H}$  de sistemas aromáticos. Esses valores estão na região descrita na literatura para o estiramento dessas ligações em complexos de rutênio contendo o ligante bipy (Mallick *et al*, 1988). O ligante acac, por sua vez, pode ser identificado pela presença da banda em  $1513\text{cm}^{-1}$  no espectro do complexo **2**, a qual é atribuída ao estiramento das ligações  $\text{C}-\text{O}$ . Esse valor também é coerente com o que está descrito na literatura (Nakamoto *et al*, 1961).

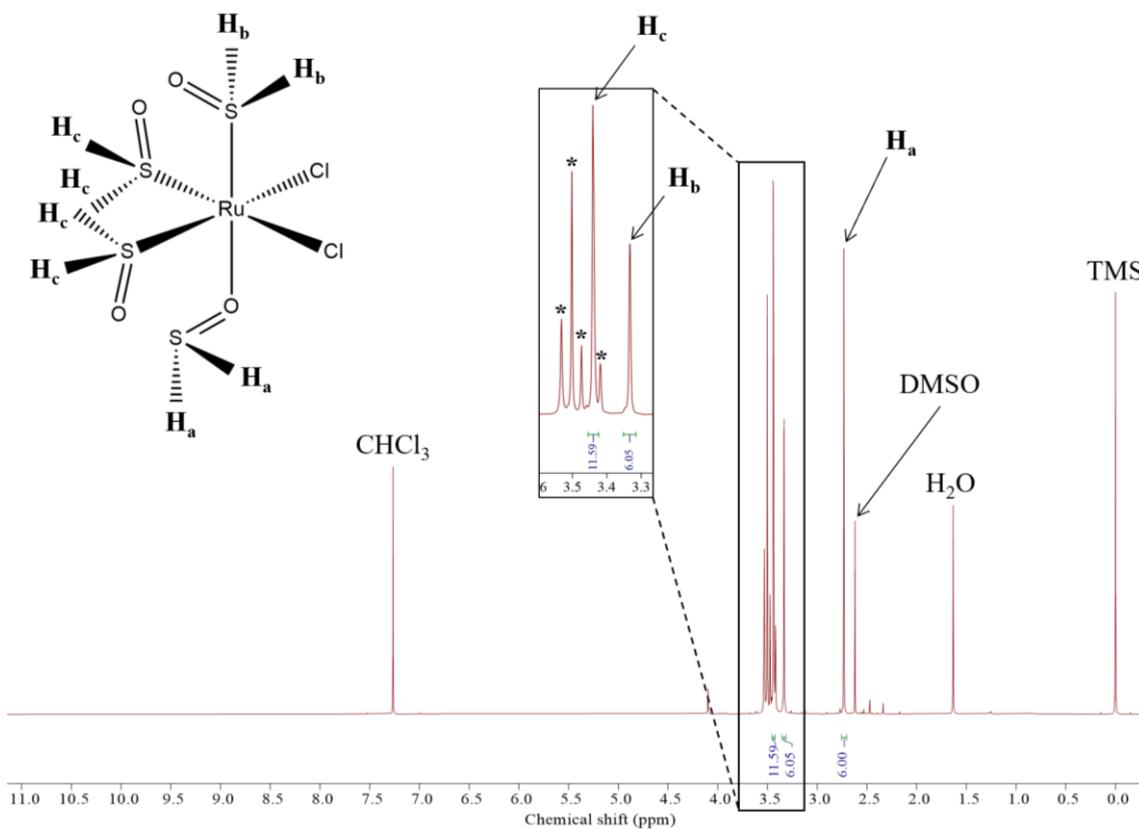
Por fim, no espectro do complexo **2**, a presença do contra-íon hexafluorofosfato,  $\text{PF}_6^-$ , na estrutura do composto é confirmada pela banda bem intensa em  $838\text{cm}^{-1}$ . Essa banda é atribuída aos estiramentos das ligações  $\text{P}-\text{F}$  e o valor observado também é coerente com o que está descrito na literatura (Heyns *et al*, 1973).

Os dados apresentados na Tabela 4 também permitem observar os efeitos que a substituição dos ligantes na esfera de coordenação provoca nos complexos precursor, **1** e **2**. Assim, comparando-se as energias das bandas atribuídas nos espectros dos complexos precursor e **1**, não é observado uma alteração significativa nos valores das bandas. Isso indica que a substituição dos ligantes DMSO pelo ligante bipy não gerou tanta mudança nas ligações  $\text{S}=\text{O}$  e  $\text{Ru}-\text{S}$  remanescentes. Contudo, é verificado uma alteração expressiva quando se compara os valores das bandas entre os complexos **1** e **2**. O ligante acac, presente no complexo **2**, é um  $\sigma$ -doador melhor do que os ligantes DMSO-S e, desta forma, eles induzem um efeito de retrodoação mais intenso entre o centro metálico e os demais ligantes que têm caráter  $\pi$ -acceptor (Cotton *et al*, 1999). Por essa razão, no espectro do complexo **2**, os estiramentos das ligações  $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{S}=\text{O}$  se deslocam para valores de menor energia (ligações mais fracas) enquanto que as ligações  $\text{Ru}-\text{S}$ , para valores de maior energia (ligações mais fortes) em comparação com as mesmas bandas no espectro do complexo **1**.

## 4.2.2. Ressonância magnética nuclear

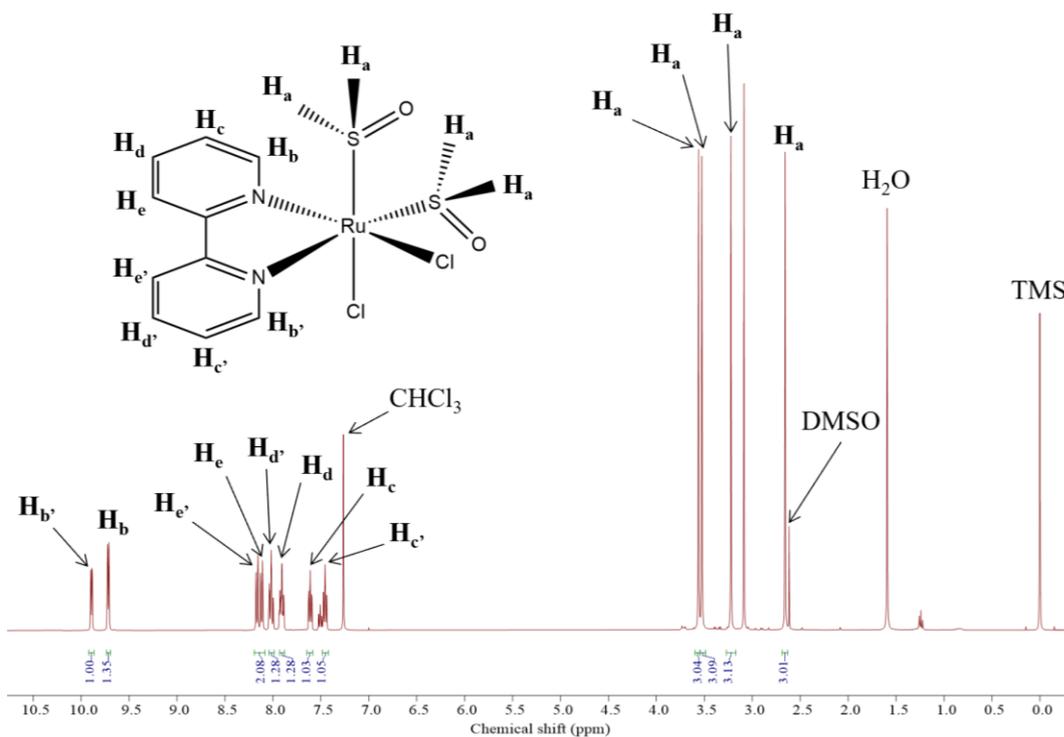
Os espectros ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  dos complexos precursor, **1** e **2** estão mostrados nas Figura 54 – 56, respectivamente. Os deslocamentos químicos dos sinais observados nos espectros estão resumidos na Tabela 5.

**Figura 54.** Espectro de RMN –  $^1\text{H}$  do complexo precursor, obtido em  $\text{CDCl}_3$ . Os sinais marcados com \* correspondem aos produtos de hidrólise e isomerização do complexo precursor (Alessio *et al*, 1988).



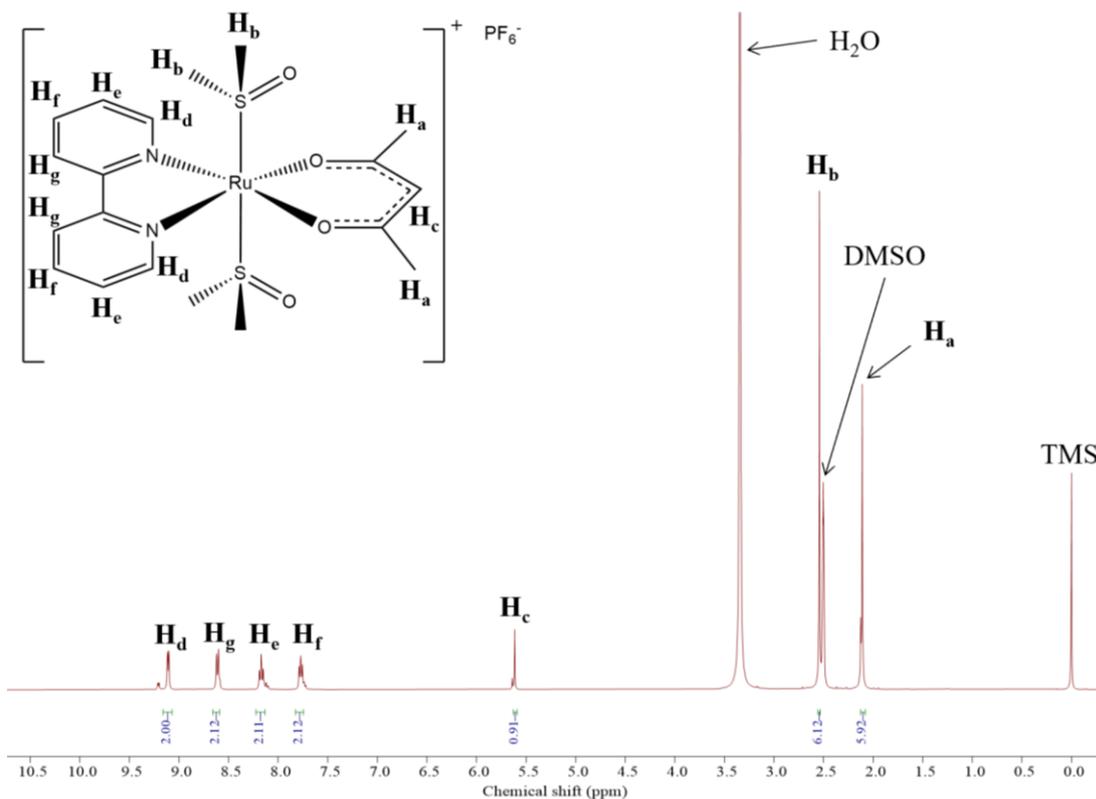
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 55.** Espectro de RMN –  $^1\text{H}$  do complexo **1**, obtido em  $\text{CDCl}_3$ .



Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 56.** Espectro de RMN –  $^1\text{H}$  do complexo **2**, obtido em  $\text{DMSO-d}_6$ . Os sinais relativos à segunda molécula de  $\text{DMSO}$  coordenada não foram identificados.



Fonte: dados da pesquisa.

**Tabela 5.** Deslocamentos químicos dos sinais observados nos espectros de RMN –  $^1\text{H}$  dos complexos precursor, **1** e **2**.

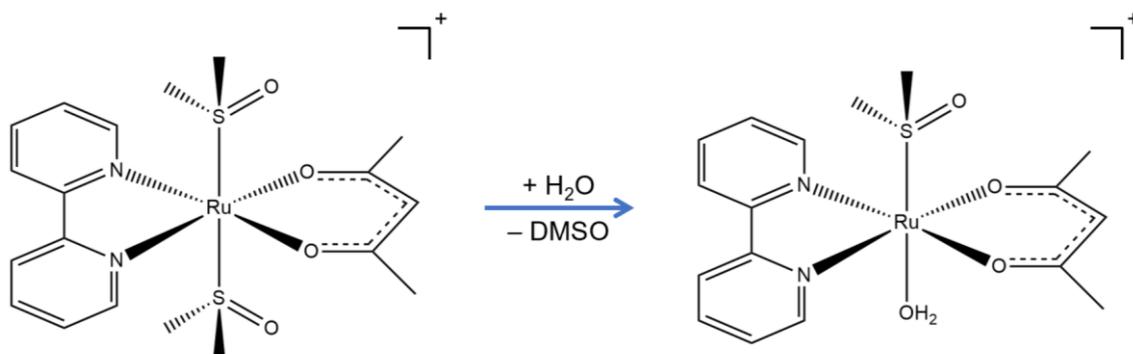
Complexo	Deslocamento químico (ppm)	Multiplicidade	Integral	Atribuição
<b>Precursor</b>	2,73	s	6	H <sub>a</sub>
	3,33	s	6	H <sub>b</sub>
	3,44	s	12	H <sub>c</sub>
	2,66	s	3	H <sub>a</sub>
	3,22	s	3	H <sub>a</sub>
	3,53	s	3	H <sub>a</sub>
	3,56	s	3	H <sub>a</sub>
	7,48	td ( $^3J = 7,4$ Hz; $^4J = 1,4$ Hz)	1	H <sub>c</sub>
	7,61	td ( $^3J = 7,3$ Hz; $^4J = 1,3$ Hz)	1	H <sub>c</sub> '
	7,90	m	1	H <sub>d</sub>
	8,02	m	1	H <sub>d</sub> '
	8,12	d ( $^3J = 7,9$ Hz)	1	H <sub>e</sub>
	8,17	d ( $^3J = 7,8$ Hz)	1	H <sub>e</sub> '
	9,72	d ( $^3J = 5,8$ Hz)	1	H <sub>b</sub>
	9,89	d ( $^3J = 5,6$ Hz)	1	H <sub>b</sub> '
	<b>1</b>	2,11	s	6
2,54		s	6	H <sub>b</sub>
5,61		s	1	H <sub>c</sub>
7,77		ddd ( $^3J = 7,3$ Hz; $^3J = 5,6$ Hz; $^3J = 1,3$ Hz)	2	H <sub>f</sub>
8,17		td ( $^3J = 7,9$ Hz; $^4J = 1,5$ Hz)	2	H <sub>e</sub>
8,61		d ( $^3J = 7,9$ Hz)	2	H <sub>g</sub>
9,11		dd ( $^3J = 5,7$ Hz; $^4J = 1,4$ Hz)	2	H <sub>d</sub>
<b>2</b>				

Fonte: dados da pesquisa.

Os valores de deslocamento químico observados no espectro do complexo precursor estão coerentes com os valores descritos na literatura (Alessio *et al*, 1988), confirmando que o complexo precursor é o *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>]. Do mesmo modo, os valores e o padrão dos sinais observados no espectro do complexo **1** também são coerentes com aqueles descritos na literatura (Toyama *et al*, 2006), apesar do solvente utilizado nas análises de RMN deste trabalho ter sido outro. Desta forma, considera-se que o complexo **1** possui a fórmula *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(bipy)(DMSO)<sub>2</sub>].

Com relação ao espectro do complexo **2**, é possível inferir que o complexo possui geometria *trans* com relação à posição dos ligantes bipy e acac. Isso é embasado pela presença de um único sinal para os hidrogênios do ligante bipy, o que sugere que ambos os anéis da bipy estão em ambientes químicos equivalentes. Além disso, o fato de se observar apenas um sinal correspondente a uma molécula de DMSO coordenada sugere que a segunda molécula não faz parte da estrutura do complexo. Isso é coerente com a presença de um ligante DMSO *trans* ao outro, pois isso os torna mais lábeis (Alessio *et al*, 1988). Desta forma, propõe-se que o espectro, na verdade, seja do produto da hidrólise do complexo **2**, o *trans*-[Ru(acac)(bipy)(DMSO)(H<sub>2</sub>O)]<sup>+</sup>. A reação de hidrólise do complexo **2**, a qual gera o complexo *trans*-[Ru(acac)(bipy)(DMSO)(H<sub>2</sub>O)]<sup>+</sup>, está esquematizada na Figura 57.

**Figura 57.** Esquema da reação de hidrólise do complexo **2**.

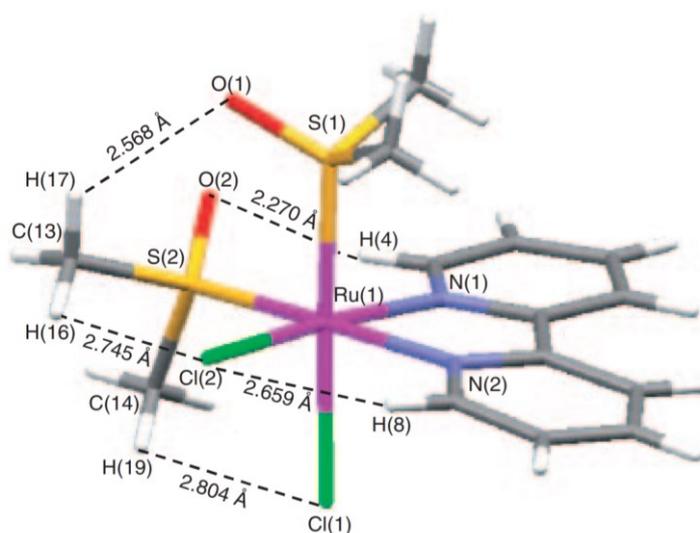


Fonte: a autora.

No complexo precursor, a presença de três sinais relativos às moléculas de DMSO coordenadas indicam que elas estão em três ambientes químicos diferentes. De fato, uma molécula de DMSO está coordenada pelo átomo de enxofre (ambiente 1), uma segunda, coordenada pelo átomo de oxigênio (ambiente 2), e as outras duas, coordenadas pelo átomo de enxofre, ambas em posição *trans* aos cloretos (ambiente 3). Por sua vez, o

complexo **1** apresenta quatro sinais atribuídos aos ligantes DMSO, sendo que cada um deles gera dois sinais no espectro. A presença de dois sinais para cada ligante DMSO pode estar associado com as interações intramoleculares presentes no complexo **1**, o que possivelmente limita a rotação dos ligantes DMSO. Desta forma, cada ligante DMSO gera um sinal relativo a cada um dos dois grupos metil presentes (Toyama *et al*, 2006). A representação das interações intramoleculares presentes na estrutura do complexo **1** estão na Figura 58.

**Figura 58.** Representação das interações intermoleculares presentes na estrutura do complexo **1**, obtidas por meio de difração de raios X por monocristal.



Fonte: adaptado de Toyama et al, 2006.

## 5. Considerações finais

A partir de uma revisão da literatura sobre complexos de rutênio com aplicação biológica, foi possível verificar o potencial desses compostos no desenvolvimento de novos candidatos a metalofármacos. Além de propriedades químicas, fotoquímicas e farmacológicas adequadas para aplicação medicinal, os complexos de rutênio se apresentam em uma grande variedade de estruturas, o que possibilita a modulação de complexos que atuam em um amplo espectro de alvos biológicos. A exemplo disso, pode-se citar o complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] e seus derivados, os quais são extensivamente descritos na literatura por possuírem propriedades biológicas relevantes.

Dado a contextualização sobre a aplicação dos complexos de rutênio que possuem atividade biológica, em especial do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] e seus derivados, foi

feita a síntese do complexo **2**, *trans*-[Ru(acac)(bipy)(DMSO)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>, a partir do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] e seu derivado, o complexo **1**, *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(bipy)(DMSO)<sub>2</sub>]. Os complexos precursor e **1** foram sintetizados conforme descrito na literatura e o complexo **2** foi obtido por meio de um procedimento de síntese relativamente simples, sendo caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H. As técnicas de caracterização permitiram confirmar a estrutura proposta para o composto. Desta forma, foi possível observar a utilização do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] como precursor de outros compostos de rutênio a partir da substituição dos ligantes DMSO e Cl<sup>-</sup> por ligantes de interesse.

Em estudos futuros, os complexos **1** e **2** podem ser avaliados para verificar a existência de propriedades antitumorais e antiparasitárias. Os estudos, especificamente contra linhagens de células tumorais de câncer de mama e contra os parasitas causadores da leishmaniose, podem ser feitos no laboratório da professora Kelly Tudini, do Instituto de Biotecnologia da Universidade Federal de Uberlândia, com o qual o grupo já possui parceria.

## 6. Referências bibliográficas

Abbaspour, N.; Hurrell, R.; Kelishadi, R. Review on iron and its importance for human health. *J. Res. Med. Sci.*, **2014**, 19, 164 – 174.

Adams, M.; Hanif, M.; Hartinger, C. G. Ruthenium Anticancer Agents—From Cisplatin Analogues to Rational Drug Design. *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, **2017**, 1 – 21. <https://doi.org/10.1002/9781119951438.eibc2500>.

Adhireksan, Z.; Davey, G. E.; Campomanes, P.; Groessler, M.; Clavel, C. M.; Yu, H.; Nazarov, A. A.; Yeo, C. M. C.; Ang, W. H.; Droge, P.; Rothlisberger, U.; Dyson, P. J.; Davey, C. A. Ligand substitutions between ruthenium–cymene compounds can control protein versus DNA targeting and anticancer activity. *Nat. Commun.*, **2014**, 5. <https://doi.org/10.1038/ncomms4462>.

Aguirre, G.; Boiani, L.; Cerecetto, H.; Fernandez, M.; Gonzalez, M.; Denicola, A.; Otero, L.; Gambino, D.; Rigol, C.; Olea-Azar, C.; Faundez, M. In vitro activity and mechanism of action against the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi* of 5-nitrofuryl containing

thiosemicarbazones. *Bioorgan. Med. Chem.*, **2004**, 12, 4885 – 4893. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.07.003>.

Aisling, B.; Burke, C. S.; Keyes, T. E. Precision targeted ruthenium(ii) luminophores; highly effective probes for cell imaging by stimulated emission depletion (STED) microscopy. *Chem. Sci.*, **2016**, 7, 6551 – 6562. <https://doi.org/10.1039/C6SC02588A>.

Aird, R. E.; Cummings, J.; Ritchie, A. A.; Muir, M.; Morris, R. E.; Chen, H.; Sadler, P. J.; Jodrell, D. I. *In vitro* and *in vivo* activity and cross resistance profiles of novel ruthenium (II) organometallic arene complexes in human ovarian cancer. *Br. J. Cancer*, **2002**, 86, 1652 – 1657. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600290>.

Akashch, T. S.; Marji, D.; Al-Ahmed, Z. M. Synthesis of some ruthenium complexes with mixed diimine ligands. *Inorg. Chim. Acta*, **1988**, 141, 125 – 130. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)86385-9](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)86385-9).

Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M. Roberts, K. Walter, P. *Molecular Biology of the Cell*. 5<sup>a</sup> ed. Nova Iorque: Garland Science, 2008.

Alessio, E.; Mestroni, G.; Nardin, G.; Attia, W. M.; Calligaris, M.; Sava, G.; Zorzet, S. Cis- and trans-dihalotetrakis(dimethyl sulfoxide)ruthenium(II) complexes (RuX<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>; X = Cl, Br): synthesis, structure, and antitumor activity. *Inorg. Chem.*, **1988**, 27, 4099 – 4106. <https://doi.org/10.1021/ic00296a006>.

Alessio, E. Synthesis and Reactivity of Ru-, Os-, Rh-, and Ir-Halide–Sulfoxide Complexes. *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 4203 – 4242. <https://doi.org/10.1021/cr0307291>.

Alessio, E.; Messori, L. NAMI-A and KP1019/1339, Two Iconic Ruthenium Anticancer Drug Candidates Face-to-Face: A Case Story in Medicinal Inorganic Chemistry. *Molecules*, **2019**, 24. <https://doi.org/10.3390/molecules24101995>.

Al-Masoudi, W. A.; Al-Masoudi, N. A. A ruthenium complexes of monastrol and its pyrimidine analogues: Synthesis and biological properties. *Phosphorus Sulfur*, **2019**, 194, 1020 – 1027. <https://doi.org/10.1080/10426507.2019.1597362>.

Almeida, P. S. V. B.; Pereira, T. M.; Kummerle, A. E.; Guedes, G. P.; Silva, H.; Oliveira, L. L.; Neves, A. P. New Ru(II)–DMSO complexes containing coumarin-*N*-acylhydrazone hybrids: Synthesis, X-ray structures, cytotoxicity and antimicrobial activities. *Polyhedron*, **2019**, 171, 20 – 31. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2019.06.053>.

Alniss, H. Y. Thermodynamics of DNA Minor Groove Binders, *J. Med. Chem.*, **2019**, 62, 385 – 402. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00233>.

Anagnostopoulou, A.; Moldrheim, E.; Katsaros, N. Sletten, E. Interaction of *cis*- and *trans*-RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub> with the nucleotides GpA, d(GpA), ApG, d(ApG) and d(CCTGGTCC): high-field NMR characterization of the reaction products. *J. Biol. Inorg. Chem.*, **1999**, 4, 199 – 208. <https://doi.org/10.1007/s007750050305>.

Ang, W. H.; Dyson, P. J. Classical and Non-Classical Ruthenium-Based Anticancer Drugs: Towards Targeted Chemotherapy. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2006**, 20, 4003 – 4018. <https://doi.org/10.1002/ejic.200600723>.

Ang, W. H.; Daldini, E.; Juillerat-Jeanerret, L.; Dyson, P. J. Strategy To Tether Organometallic Ruthenium–Arene Anticancer Compounds to Recombinant Human Serum Albumin. *Inorg. Chem.*, **2007**, 46, 9048 – 9050. <https://doi.org/10.1021/ic701474m>.

Anthony, E. J.; Bolitho, E. M.; Bridgewater, H. E.; Carter, O. W. L.; Donnelly, J. M.; Imberti, C.; Lant, E. C.; Lermyte, F.; Needham, R. J.; Palau, M.; Sadler, P. J.; Shi, H.; Wang, F.; Zhang, W.; Zhang, Z. Metallodrugs are unique: opportunities and challenges of discovery and development. *Chem. Sci.*, **2020**, 11, 12888 – 12917. <https://doi.org/10.1039/D0SC04082G>.

Baig, M. H.; Adil, M.; Khan, R.; Dhadi, S.; Ahmad, K.; Rabbani, G.; Bashir, T.; Imran, M. A.; Husain, F. M.; Lee, E. J.; Kamal, M. A.; Choi, I. Enzyme targeting strategies for prevention and treatment of cancer: Implications for cancer therapy. *Semin. Cancer Biol.*, **2019**, 56, 1 – 11. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.12.003>.

Balakrishna, M. S.; Rao, S.; Choubey, B. Simple tertiary phosphines to hexaphosphane ligands: Syntheses, transition metal chemistry and their catalytic applications. *J. Chem. Soc.*, **2012**, 124, 1191 – 1204. <https://doi.org/10.1007/s12039-012-0312-7>.

Barillo, D. J.; Marx, D. E. Silver in medicine: a brief history BC 335 to present. *Burns*, **2014**, 40, S3 – S8. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.09.009>.

Basto, A. P.; Anghel, N.; Rubbiani, R.; Muller, J.; Stibal, D.; Giannini, F.; Suss-Fink, G.; Balmer, V.; Gasser, G.; Furrer, J.; Hemphill, A. Targeting of the mitochondrion by dinuclear thiolato-bridged arene ruthenium complexes in cancer cells and in the apicomplexan parasite *Neospora caninum*. *Metallomics*, **2019**, 11, 462 – 474. <https://doi.org/10.1039/c8mt00307f>.

Bastos, T. M.; Barbosa, M. I.; Silva, M. M.; Junior, J. W. C.; Meira, C. S.; Guimaraes, E. T.; Ellena, J.; Moreira, D. R. M.; Batista, A. A.; Soares, M. B. P. Nitro/Nitrosyl-Ruthenium Complexes Are Potent and Selective Anti-*Trypanosoma cruzi* Agents Causing Autophagy and Necrotic Parasite Death. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2014**, 58, 6044 – 6055. <https://doi.org/10.1128/AAC.02765-14>.

Battista, T.; Colotti, G.; Ilari, A.; Fiorillo, A. Targeting Trypanothione Reductase, a Key Enzyme in the Redox Trypanosomatid Metabolism, to Develop New Drugs against Leishmaniasis and Trypanosomiasis. *Molecules*, **2020**, 25. <https://doi.org/10.3390/molecules25081924>.

Baudino, T. A. Targeted Cancer Therapy: The Next Generation of Cancer Treatment. *Curr. Drug Dis. Tech.*, **2015**, 12, 3 – 20.

Bayona, A. M. P.; Mroz, P.; Thunshelle, C.; Hamblin, M. R. Design features for optimization of tetrapyrrole macrocycles as antimicrobial and anticancer photosensitizers. *Chem. Biol. Drug Des.*, **2017**, 89, 192 – 206. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12792>.

Bebenek, K.; Kunkel, T. A. Functions of DNA Polymerases. *Adv. Protein Chem.*, **2004**, 69, 137 – 165. [https://doi.org/10.1016/S0065-3233\(04\)69005-X](https://doi.org/10.1016/S0065-3233(04)69005-X).

Benabdelouahab, Y.; Munoz-Moreno, L.; Frik, M.; Cueva-Alique, I.; Amrani, M. A. E.; Contel, M.; Bajo, A. M.; Cuenca, T.; Royo, E. Hydrogen Bonding and Anticancer Properties of Water-Soluble Chiral *p*-Cymene Ru<sup>II</sup> Compounds with Amino-Oxime Ligands. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2015**, 13, 2295 – 2307. <https://doi.org/10.1002/ejic.201500097>.

Benjamin-Rivera, J. A.; Cardona-Rivera, A. E.; Vazquez-Maldonado, A. L.; Dones-Lassalle, C. Y.; Pabon-Colon, H. L.; Rodriguez-Rivera, H. M.; Rodriguez, I.; Gonzalez-Espiet, J. C.; Pazol, J.; Perez-Rios, J. D.; Catala-Torres, J. F.; Rivera, M. C.; Jesus-Soto, M. G.; Cordero-Virella, N. A.; Cruz-Maldonado, P. M.; Gonzalez-Pagan, P.; Hernandez-Rios, R.; Gaur, K.; Loza-Rosas, S. A.; Tinoco, A. D. Exploring Serum Transferrin Regulation of Nonferric Metal Therapeutic Function and Toxicity. *Inorganics*, **2020**, 8. <https://doi.org/10.3390/inorganics8090048>.

Biaglow, J. E.; Miller, R. A. The thioredoxin reductase/thioredoxin system: Novel redox targets for cancer therapy. *Cancer Biol. Ther.*, **2005**, 4, 13 – 20. <https://doi.org/10.4161/cbt.4.1.1434>.

Biancalana, L.; Pampaloni, G.; Marchetti, F. Arene Ruthenium(ii) Complexes with Phosphorous Ligands as Possible Anticancer Agents. *CHIMIA*, **2017**, 71, 573 – 579. <https://doi.org/10.2533/chimia.2017.573>.

Biersack, B.; Zoldakova, M.; Effenberger, K.; Schobert, R. (Arene)Ru(II) complexes of epidermal growth factor receptor inhibiting tyrophostins with enhanced selectivity and cytotoxicity in cancer cells. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 1972 – 1975. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.01.040>.

Bjelosevic, A.; Sakoff, J.; Gilbert, J.; Zhang, Y.; Gordon, C.; Aldrich-Wright, J. A. Synthesis, Characterisation, and Biological Activity of the Ruthenium Complexes of the N<sub>4</sub>-Tetradentate (N<sub>4</sub>-TL), 1,6-Di(2'-pyridyl)-2,5-dimethyl-2,5-diazahehexane (picenMe<sub>2</sub>). *Aust. J. Chem.*, **2019**, 73, 956 – 968. <https://doi.org/10.1071/CH19528>.

Beloglazkina, E. K.; Majouga, A. G.; Manzheliy, E. A.; Moiseeva, A. A.; Lin'kova, Y. V.; Zyk, N. V. Mononuclear ruthenium(II) and rhodium(III) complexes with S-[4-(2,2':6',2''-terpyridin-4'-yl)phenoxy]butyl ethanethioate and 4'-[4-(1,2-dithiolane-3-yl)butylcarboxy)phenyl]-2,2':6',2''-terpyridine: Synthesis, electrochemistry, antibacterial activity and catalytical application. *Polyhedron*, **2015**, 85, 800 – 808. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2014.09.037>.

Bocedi, A.; Gradoni, L.; Menegatti, E.; Ascenzi, P. Kinetics of parasite cysteine proteinase inactivation by NO-donors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2004**, 315, 710 – 718. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.01.113>.

Bonan, S. R.; Wang, F.; Muller, S. Lysosomes as a therapeutic target. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2019**, 18, 923 – 948. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0036-1>.

Bora, T.; Singh, M. M. Sulphoxide complexes of ruthenium. *Transition Met. Chem.*, **1978**, 3, 27 – 31. <https://doi.org/10.1007/BF01393499>.

Boros, E.; Packard, A. B. Radioactive Transition Metals for Imaging and Therapy. *Chem. Rev.*, **2019**, 119, 870 – 901. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00281>.

Brabec, V.; Novakova, O. DNA binding mode of ruthenium complexes and relationship to tumor cell toxicity. *Drug Resist. Updat.*, **2006**, 9, 111 – 122. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2006.05.002>.

Brabec, V.; Kasparkova, J. Ruthenium coordination compounds of biological and biomedical significance. DNA binding agents. *Coord. Chem. Rev.*, **2018**, 376, 75 – 94. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.07.012>.

Bratsos, I.; Bergamo, A.; Sava, G.; Gianferrara, T.; Zangrando, E.; Alessio, E. Influence of the anionic ligands on the anticancer activity of Ru(II)-dmsO complexes: Kinetics of aquation and in vitro cytotoxicity of new dicarboxylate compounds in comparison with their chloride precursors. *J. Inorg. Biochem.*, **2008**, 102, 606 – 617. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2007.10.004>.

Bratsos, I.; Alessio, E. Ruthenium Complexes. *In*: Rauchfuss, T. B. (ed.) *Inorganic Synthesis*. v. 35. 2010. p. 148 – 163.

Bratsos, I.; Mitri, E.; Ravalico, F.; Zangrando, E.; Gianferrara, T.; Bergamo, A.; Alessio, E. New half sandwich Ru(II) coordination compounds for anticancer activity. *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 7358 – 7371. <https://doi.org/10.1039/C2DT30654A>.

Brill, A. B.; Beck, R. N. Evolution of Clinical Emission Tomography. *In*: Wernick, M. N. (ed.); Aarsvold, J. N. (ed.). *Emission Tomography: the fundamentals of PET and SPECT*. San Diego: Academic Press, 2004. p. 25 – 52.

Brindell, M.; Kulis, E.; Elmroth, S. K. C.; Urbanska, K.; Stochel, G. Light-Induced Anticancer Activity of [RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] Complexes. *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 7298 – 7304. <https://doi.org/10.1021/jm0502992>.

Browning, R. J.; Reardon, P. J. T.; Parhizkar, M.; Pedley, R. B.; Edirisinghe, M.; Knowles, J. C.; Stride, E. Drug Delivery Strategies for Platinum-Based Chemotherapy. *ACS Nano.*, **2017**, 11, 8560 – 8578. <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b04092>.

Buckley, R. R.; Mercer, E. E. The potential of the Ruthenium(II)-Ruthenium(III) couple. *J. Phys. Chem.*, **1966**, 70, 3103 – 3106. <https://doi.org/10.1021/j100882a014>.

Burris, H. A.; Bakewell, S.; Bendell, J. C.; Infante, J.; Jones, S. F.; Spigel, D. R.; Weiss, G. J.; Ramanathan, R. K.; Ogden, A.; Hoff, D. Safety and activity of IT-139, a ruthenium-based compound, in patients with advanced solid tumours: a first-in-human, open-label, dose-escalation phase I study with expansion cohort. *ESMO Open*, **2016**, 1. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2016-000154>.

Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. The Growing Impact of Catalysis in the Pharmaceutical Industry. *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 1825 – 1864. <https://doi.org/10.1002/adsc.201100488>.

Caballero, A. B.; Salas, J. M.; Sanchez-Moreno, M. Metal-based therapeutics for leishmaniasis. *In*: Claborn, D. (ed.). *Leishmaniasis—Trends in Epidemiology, Diagnosis and Treatment*. IntechOpen, 2014. p. 465 – 494.

Calligaris, M. Structure and bonding in metal sulfoxide complexes: an update. *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, 248, 351 – 375. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.02.005>.

Caruso, F.; Monti, E.; Matthews, J. Rossi, M.; Gariboldi, M. B.; Pettinari, C.; Pettinari, R.; Marchetti, F. Synthesis, Characterization, and Antitumor Activity of Water-Soluble (Arene)ruthenium(II) Derivatives of 1,3-Dimethyl-4-acylpyrazolon-5-ato Ligands. First Example of Ru(arene)(ligand) Antitumor Species Involving Simultaneous Ru–N7(guanine) Bonding and Ligand Intercalation to DNA. *Inorg. Chem.*, **2014**, 53, 3668 – 3677. <https://doi.org/10.1021/ic403170y>.

Casini, A.; Gabbiani, C.; Sorrentino, F.; Rigobello, M. P.; Bindoli, A.; Geldbach, T. J.; Marrone, A.; Re, N.; Hartinger, C. G.; Dyson, P. J.; Messori, L. Emerging protein targets for anticancer metallodrugs: inhibition of thioredoxin reductase and cathepsin B by antitumor ruthenium(II)-arene compounds. *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 6773 – 6781. <https://doi.org/10.1021/jm8006678>.

CECIERJ, Estrutura do DNA mostrando as duas cadeias, os sulcos da molécula. 2011. Disponível em: <https://canal.cecierj.edu.br/recurso/8300>. Acessado em: 10/04/2021.

Ceulemans, A.; Vanquickenborne, L. G. Charge-transfer spectra of iron(II)- and ruthenium(II)-tris(2,2'-bipyridyl) complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 2238 – 2241. <https://doi.org/10.1021/ja00399a017>.

Chakraborty, S.; Agrawalla, B. K.; Stumper, A.; Vegi, N. M.; Fischer, S.; Reichardt, C.; Kogler, M.; Dietzek, B.; Feuring-Buske, M.; Buske, C.; Rau, S.; Weil, T. Mitochondria Targeted Protein-Ruthenium Photosensitizer for Efficient Photodynamic Applications. *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139, 2512 – 2519. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b13399>.

Champoux, J. J. DNA Topoisomerases: Structure, Function, and Mechanism. *Annu. Rev. Biochem.*, **2001**, 70, 396 – 413. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.70.1.369>.

Chen, H.; Parkinson, J. A.; Parsons, S.; Coxall, R. A.; Gould, R. O.; Sadler, P. J. Organometallic Ruthenium(II) Diamine Anticancer Complexes: Arene-Nucleobase Stacking and Stereospecific Hydrogen-Bonding in Guanine Adducts. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 3064 – 3082. <https://doi.org/10.1021/ja017482e>.

Chen, L. Li, G.; Peng, F.; Jie, X.; Dongye, G.; Cai, K.; Feng, R.; Li, B.; Zeng, Q.; Lun, K.; Chen, J.; Xu, B. The induction of autophagy against mitochondria-mediated apoptosis in lung cancer cells by a ruthenium (II) imidazole complex. *Oncotarget*, **2016**, 7, 80716 – 80734. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13032>.

Chen, J.; Zhang, Y.; Jie, X.; She, J.; Dongye, G.; Zhong, Y.; Deng, Y.; Wang, J.; Guo, B.; Chen, L. Ruthenium(II) salicylate complexes inducing ROS-mediated apoptosis by targeting thioredoxin reductase. *J. Inorg. Biochem.*, **2019**, 193, 112 – 123. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.01.011>.

Chow, M. J.; Licon, C.; Pastorin, G.; Mellitzer, G.; Ang, W.H.; Gaiddon, C. Structural tuning of organoruthenium compounds allows oxidative switch to control ER stress pathways and bypass multidrug resistance. *Chem. Sci.*, **2016**, 7, 4117 – 4124. <https://doi.org/10.1039/C6SC00268D>.

Clarke, M. J. Oncological Implications of the Chemistry of Ruthenium. *In*: Sigel, H. (ed.) *Metal Ions in Biological Systems*, v. 11. Marcel Dekker Inc: Nova Iorque. 1980. p. 231 – 283.

Coe, B. J.; Meyer, T. J.; White, P. S. Synthetic and Structural Studies on trans-Tetrapyridine Complexes of Ruthenium(II).

Collier, W. A.; Krauss, F.; Zur experimentellen Therapie der Tumoren. *Z Krebs-forsch*, **1931**, 34, 526 – 530. <https://doi.org/10.1007/BF01625394>.

Coluccia, M.; Sava, G.; Loseto, F.; Nassi, A.; Boccarelli, A.; Giordano, D.; Alessio, E.; Mestroni, G. Anti-leukaemic action of RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub> isomers and prevention of brain

involvement on P388 leukaemia and on P388DDP subline. *Eur. J. Cancer*, **1993**, 29, 1873 – 1879. [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(93\)90541-M](https://doi.org/10.1016/0959-8049(93)90541-M).

Correa, R. S.; Silva, M. M.; Graminha, A. E.; Meira, C. S.; Santos, J. A. F.; Moreira, D. R. M.; Soares, M. B. P.; Poelhsitz, G. V.; Castellano, E. E.; Bloch, C.; Cominetti, M. R.; Batista, A. A. Ruthenium(II) complexes of 1,3-thiazolidine-2-thione: Cytotoxicity against tumor cells and anti-*Trypanosoma cruzi* activity enhanced upon combination with benznidazole. *J. Inorg. Biochem.*, **2016**, 156, 153 – 163. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.12.024>.

Costa, M. S.; Gonçalves, Y. G.; Nunes, D. C. O.; Napolitano, D. R.; Maia, P. I. S.; Rodrigues, R. S.; Rodrigues, V. M.; Poelhsitz, G. V.; Yoneyama, K. A. G. Anti-Leishmania activity of new ruthenium(II) complexes: Effect on parasite-host interaction. *J. Inorg. Biochem.*, **2017**, 175, 225 – 231. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.07.023>.

Costa, M. S.; Gonçalves, Y. G.; Teixeira, S. C.; Nunes, D. C. O.; Lopes, D. S.; Silva, C. V.; Silva, M. S.; Borges, B. C.; Silva, M. J. B.; Rodrigues, R. S.; Rodrigues, V. M.; Poelhsitz, G. V.; Yoneyama, K. A. G. Increased ROS generation causes apoptosis-like death: Mechanistic insights into the anti-Leishmania activity of a potent ruthenium(II) complex. *J. Inorg. Biochem.*, **2019**, 195, 1 – 12. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.03.005>.

Costa, M. S.; Gonçalves, Y. G.; Borges, B. C.; Silva, M. J. B.; Amstalden, M. K.; Costa, T. R.; Antunes, L. M. G.; Rodrigues, R. S.; Rodrigues, V. M.; Franca, E. F.; Zoia, M. A. P.; Araujo, T. G.; Goulart, L. R.; Poelhsitz, G. V.; Yoneyama, K. A. G. Ruthenium (II) complex *cis*-[Ru<sup>II</sup>( $\eta^2$ -O<sub>2</sub>CC<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>-hmxbato induces ROS-mediated apoptosis in lung tumor cells producing selective cytotoxicity. *Sci. Rep.*, **2020**, 10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72420-w>.

Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. Substâncias carboniladas e derivados. Porto Alegre (RS): Bookman, p.412, 2003.

Cotton, F. A.; Francis, R.; Horrocks, W. D. Sulfoxides as ligands. ii. The infrared spectra of some dimethyl sulfoxide complexes. *J. Phys. Chem.*, **1960**, 64, 1534 – 1536. <https://doi.org/10.1021/j100839a046>.

Cotton, F. A.; Wilkinson, G.; Murillo, C. A.; Bochmann, M. *Advanced Inorganic Chemistry*. 6<sup>a</sup> ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 1999.

Coverdale, J. P. C.; Laroija-McCarron, T.; Romero-Canelon, I. Designing Ruthenium Anticancer Drugs: What Have We Learnt from the Key Drug Candidates? *Inorganics*, **2019**, 7. <https://doi.org/10.3390/inorganics7030031>.

Crisenza, G. E. M.; Melchiorre, P. Chemistry glows green with photoredox catalysis. *Nat. Commun.*, **2020**, 11. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13887-8>.

Dale, L. D.; Tocher, J. H.; Dyson, T. M.; Edwards, D. I.; Tocher, D. A. Studies on DNA damage and induction of SOS repair by novel multifunctional bioreducible compounds. II. A metronidazole adduct of a ruthenium-arene compound. *Anticancer Drug Des.*, 1992, 7, 3 – 14.

Dasari, S.; Tchounwou, P. B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur. J. Pharmacol.*, **2014**, 740, 363 – 378. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>.

Demoro, B.; Rossi, M.; Caruso, F.; Liebowitz, D.; Olea-Azar, C.; Kemmerling, U.; Maya, J. D.; Guiset, H.; Moreno, V.; Pizzo, C.; Mahler, G.; Otero, L.; Gambino, D. Potential Mechanism of the Anti-trypanosomal Activity of Organoruthenium Complexes with Bioactive Thiosemicarbazones. *Biol. Trace Elem. Res.*, **2013**, 153, 371 – 381. <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9653-4>.

Despax, S.; Jia, F.; Pfeffer, M.; Hebraud, P. Complexation of DNA with ruthenium organometallic compounds: the high complexation ratio limit. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2014**, 16, 10491 – 10502. <https://doi.org/10.1039/C4CP00726C>.

Dilruba, S.; Kalayda, G. V. Platinum-based drugs: past, present and future. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **2016**, 77, 1103 – 1124. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-2976-z>.

Dollwet, H. H. A.; Sorenson, J. R. J. Historic uses of copper compounds in medicine. *Trace Elem. Med.*, **1985**, 02, 80 – 87.

Donnici, C. L.; Araujo, M. H.; Oliveira, H. S.; Moreira, D. R. M.; Pereira, V. R. A.; Souza, M. A.; Castro, M. C. A. B.; Leite, A. C. L. Ruthenium complexes endowed with potent anti-Trypanosoma cruzi activity: Synthesis, biological characterization and structure–activity relationships. *Bioorgan. Med. Chem.*, **2009**, 17, 5038 – 5043. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.05.071>.

During, J. R.; Omura, Y.; Mercer, E. E. Far infrared and raman spectra and structure of ruthenium halogenoammine complexes. *J. Mol. Struct.*, **1975**, 29, 53 – 63.

Dyson, P. Systematic design of a targeted organometallic antitumour drug in pre-clinical development. *Chimia Int. J. Chem.*, **2007**, 61, 698 – 703. <https://doi.org/10.2533/chimia.2007.698>.

Dwyer, F. P.; Gyarfas, E. C.; Rogers, W. P.; Koch, J. H. Biological Activity of Complex Ions. *Nature*, **1952**, 170, 190 – 191. <https://doi.org/10.1038/170190a0>.

Duncan, M.; Keraan, T.; Park-Ross, P.; Husemeyer, V.; Lang, C. Casting Platinum Jewellery Alloys. *Platinum Metals Rev.*, **2005**, 49, 110 – 117. <https://doi.org/10.1595/147106705X58268>.

Elnagar, M. M.; Samir, S.; Shaker, Y. M.; Abdel-Shafi, A. A.; Sharmoukh, W.; Abdel-Aziz, M.; Abou-El-Sherbini, K. S. Synthesis, characterization, and evaluation of biological activities of new 4'-substituted ruthenium (II) terpyridine complexes: Prospective anti-inflammatory properties. *Appl. Organomet. Chem.*, **2020**, 35. <https://doi.org/10.1002/aoc.6024>.

Emsley, J. *Nature's building blocks: an A-Z guide to the elements*. Oxford: Oxford University Press, 2003. p. 368 – 370.

European Medicines Agency, Tookad: padeliporfin. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tookad>. Acessado em: 22/03/2021.

Evans, I. P.; Spencer, A.; Wilkinson, G. Dichlorotetrakis(dimethyl sulphoxide)ruthenium(II) and its use as a source material for some new ruthenium(II) complexes. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1973**, 204 – 209. <https://doi.org/10.1039/DT9730000204>.

Fandzloch, M.; Arriaga, J. M. M.; Sanchez-Moreno, M.; Wojtczak, A.; Jezierska, J.; Sitkowski, J.; Wisniewska, J.; Salas, J. M.; Lakomska, I. Strategies for overcoming tropical disease by ruthenium complexes with purine analog: Application against *Leishmania spp.* and *Trypanosoma cruzi*. *J. Inorg. Biochem.*, **2017**, 176, 144 – 155. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.08.018>.

Farrell, N. Biomedical uses and applications of inorganic chemistry. An overview. *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, 232, 1 – 4. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(02\)00100-5](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00100-5).

Fay, R.; Holland, J. P. The Impact of Emerging Bioconjugation Chemistries on Radiopharmaceuticals. *J. Nucl. Med.*, **2019**, 60, 587 – 591. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.220806>.

Fernandez, M.; Arce, E. R.; Sarniguet, C.; Morais, T. S.; Tomaz, A. I.; Azar, C. O.; Figueroa, R.; Maya, J. D.; Medeiros, A.; Comini, M.; Garcia, M. H.; Otero, L.; Gambino, D. Novel ruthenium(II) cyclopentadienyl thiosemicarbazone compounds with antiproliferative activity on pathogenic trypanosomatid parasites. *J. Inorg. Biochem.*, **2015**, 153, 306 – 314. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.06.018>.

Flamme, M.; Clarke, E.; Gasser, G.; Hollenstein, M. Applications of Ruthenium Complexes Covalently Linked to Nucleic Acid Derivatives. *Molecules*, **2018**, 23. <https://doi.org/10.3390/molecules23071515>.

Flocke, L. S.; Trondl, R.; Jakupec, M. A.; Keppler, B. K. Molecular mode of action of NKP-1339 – a clinically investigated ruthenium-based drug – involves ER- and ROS-related effects in colon carcinoma cell lines. *Invest. New Drugs*, **2016**, 34, 261 – 268. <https://doi.org/10.1007/s10637-016-0337-8>.

Florea, A. M.; Busselberg, D. Cisplatin as an Anti-Tumor Drug: Cellular Mechanisms of Activity, Drug Resistance and Induced Side Effects. *Cancers (Basel.)*, **2011**, 03, 1351 – 1371. <https://doi.org/10.3390/cancers3011351>.

Franco, J.; Menendez-Rodriguez, L.; Tomas-Mendivil, E.; Crochet, P.; Cadierno, V. Synthesis and catalytic applications of ruthenium(II)-phosphino-oxime complexes. *RSC Adv.*, **2016**, 6, 39044 – 39052. <https://doi.org/10.1039/C6RA07015A>.

Gall, T. L.; Lemercier, G.; Chevreux, S.; Tucking, K.; Ravel, J.; Thetiot, F.; Jonas, U.; Schonherr, H.; Montier, T. Ruthenium(II) Polypyridyl Complexes as Photosensitizers for Antibacterial Photodynamic Therapy: A Structure-Activity Study on Clinical Bacterial Strains. *Chem. Med. Chem.*, **2018**, 13, 2229 – 2239. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201800392>.

Galluzzi, L.; Senovilla, L.; Vilate, I.; Michels, J.; Martins, I.; Kepp, O.; Castedo, M.; Kroemer, G. Molecular mechanisms of cisplatin resistance. *Oncogene*, **2012**, 31, 1869 – 1883. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.384>.

Ganeshpandian, M.; Palaniandavar, M.; Muruganatham, A.; Ghosh, S. K.; Riyasdeen, A.; Akbarsha, M. A. Ruthenium(II)-arene complexes of diimines: Effect of diimine intercalation and hydrophobicity on DNA and protein binding and cytotoxicity. *Appl. Organomet. Chem.*, **2017**, 32. <https://doi.org/10.1002/aoc.4154>.

Gasser, G. A.; Frei, A.; Rubbiani, R.; Notaro, A. Ruthenium (II) complexes and their use as anticancer agents, WO/2020/239805, 30/12/2020.

Gaur, R.; Mishra, L. Bi-nuclear Ru(II) complexes of bis-chalcone and bis-flavonol: synthesis, characterization, photo cleavage of DNA and Topoisomerase I inhibition. *RSC Adv.*, **2013**, 3, 12210 – 12219. <https://doi.org/10.1039/C3RA41451E>.

Ghosh, B. K.; Chakravorty, A. Electrochemical studies of ruthenium compounds part I. Ligand oxidation levels. *Coord. Chem. Rev.*, **1989**, 95, 239 – 294. [https://doi.org/10.1016/0010-8545\(89\)80027-X](https://doi.org/10.1016/0010-8545(89)80027-X)

Graf, N.; Lippard, S. J. Redox activation of metal-based prodrugs as a strategy for drug delivery. *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **2012**, 64, 993 – 1004. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.01.007>.

Greenbaum, D. C.; Mackey, Z.; Hansell, E.; Doyle, P.; Gut, J.; Caffrey, C. R.; Lehrman, J.; Rosenthal, P. J.; McKerrow, J. H.; Chibale, K. Synthesis and structure-activity relationships of parasitocidal thiosemicarbazone cysteine protease inhibitors against *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei*, and *Trypanosoma cruzi*. *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 3212 – 3219. <https://doi.org/10.1021/jm030549j>.

Greenwood, N. N.; Earnshaw, A. *Chemistry of the Elements*. 2<sup>a</sup> ed. Londres: Elsevier, 1984.

Griffith, D.; Parker, J. P.; Marmion, C. J. Enzyme inhibition as a key target for the development of novel metal-based anti-cancer therapeutics. *Anticancer Agents Med. Chem.*, **2010**, 10, 354 – 370. <https://doi.org/10.2174/1871520611009050354>.

Guo, W.; Zheng, W.; Luo, Q.; Li, X.; Zhao, Y.; Xiong, S.; Wang, F. Transferrin serves as a mediator to deliver organometallic ruthenium(II) anticancer complexes into cells. *Inorg. Chem.*, **2013**, 52, 5328 – 5338. <https://doi.org/10.1021/ic4002626>.

Habtemariam, A.; Melchart, M.; Fernandez, R.; Parsons, S.; Oswald, I. D. H.; Parkin, A.; Fabbiani, F. P. A.; Davidson, J. E.; Dawson, A.; Aird, R. E.; Jodrell, D. I.; Sadler, P. J. Structure–Activity Relationships for Cytotoxic Ruthenium(II) Arene Complexes Containing N,N-, N,O-, and O,O-Chelating Ligands. *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 6858 – 6868. <https://doi.org/10.1021/jm060596m>.

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). *J. Inorg. Biochem.*, **2006**, 100, 891 – 904. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2006.02.013>.

Helleday, T.; Petermann, E.; Lundin, C.; Hodgson, B.; Sharma, R. A. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*, **2008**, 8, 193 – 204. <https://doi.org/10.1038/nrc2342>.

Hey, D. A.; Reich, R. M.; Baratta, W.; Kuhn, F. E. Current advances on ruthenium(II) N-heterocyclic carbenes in hydrogenation reactions. *Coord. Chem. Rev.*, **2018**, 374, 114 – 132. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.06.005>.

Henn, M.; Alessio, E.; Mestroni, G.; Calligaris, M.; Attia, W. M. Ruthenium(II)-dimethyl sulfoxide complexes with nitrogen ligands: synthesis, characterization and solution chemistry. The crystal structures of *cis, fac*-RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>3</sub>(NH<sub>3</sub>) and *trans, cis, cis*-RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O. *Inorg. Chim. Acta*, **1991**, 187, 39 – 50.

Heyns, A. M.; Schalkwyk, G. J. V. A study of the infrared and Raman spectra of ammonium hexafluorophosphate NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> over a wide range of temperatures. *Spectrochim. Acta A-M*, **1973**, 29, 1163 – 1175. [https://doi.org/10.1016/0584-8539\(73\)80154-0](https://doi.org/10.1016/0584-8539(73)80154-0).

Hotze, A. C. G.; Bacac, M.; Velders, A. H.; Jansen, B. A. J.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Haasnoot, J. G.; Reedijk, J. New Cytotoxic and Water-Soluble Bis(2-phenylazopyridine)ruthenium(II) Complexes. *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 1743 – 1750. <https://doi.org/10.1021/jm021110e>.

Huaizhi, Z.; Yuantao, N. China's ancient gold drugs. *Gold Bull.*, **2001**, 34, p. 24 – 29. <https://doi.org/10.1007/BF03214805>.

Huang, H.; Yu, B.; Zhang, P.; Huang, J.; Chen, Y.; Gasser, G.; Ji, L.; Chao, H. Highly Charged Ruthenium(II) Polypyridyl Complexes as Lysosome-Localized Photosensitizers for Two-Photon Photodynamic Therapy. *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2015**, 54, 14049 – 14052.

Huang, L.; Szewczyk, G.; Sarna, T.; Hamblin, M. R. Potassium Iodide Potentiates Broad-Spectrum Antimicrobial Photodynamic Inactivation Using Photofrin. *ACS Infect. Dis.*, **2017**, 3, 320 – 328. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.7b00004>.

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. *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2013**, 18, 779 – 790. <https://doi.org/10.1007/s00775-013-1024-2>.

Ismail, A. A.; Bahnemann, D. W. Photochemical splitting of water for hydrogen production by photocatalysis: A review. *Sol. Energ. Mat. Sol. C.*, **2014**, 128, 85 – 101. <https://doi.org/10.1016/j.solmat.2014.04.037>.

Jan, M. M.; Ram, C. M.; Washid, K.; Ritesh, C. Bioconjugation among Metallopharmaceuticals: a review. *Nov. Appro. Drug Des. Dev.*, **2017**, 1. <https://doi.org/10.19080/NAPDD.2017.01.555574>.

Jiblaoui, A.; Leroy-Lhez, S.; Ouk, T.; Grenier, K.; Sol, V. Novel polycarboxylate porphyrins: Synthesis, characterization, photophysical properties and preliminary antimicrobial study against Gram-positive bacteria. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2015**, 25, 355 – 362. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.11.033>.

Johnson, P. C.; Hughes, W. L.; Bird, R. M. The Diagnosis of Hemolysis by a Simplified Cr51 Determination. *AMA Arch. Intern. Med.*, **1957**, 100, 415 – 418. <https://doi.org/10.1001/archinte.1957.00260090071008>.

Josefsen, L. B.; Boyle, R. W. Photodynamic Therapy and the Development of Metal-Based Photosensitisers. *Met. Based Drugs*, **2008**, 2008. <https://doi.org/10.1155/2008/276109>..

Jovanovic, K. K.; Gligoejjevic, N.; Gaur, R.; Mishra, L.; Radulovic, S. Anticancer activity of two ruthenium(II)-DMSO-chalcone complexes: Comparison of cytotoxic, proapoptotic and antimetastatic potential. *J. BUON*, **2016**, 21, 482 – 490.

Karges, J.; Blacque, O.; Goldner, P.; Chao, H.; Gasser, G. Towards Long Wavelength Absorbing Photodynamic Therapy Photosensitizers via the Extension of a  $[\text{Ru}(\text{bipy})_3]^{2+}$  Core. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2019**, 2019, 3704 – 3712. <https://doi.org/10.1002/ejic.201900569>.

Karlenius, T. C.; Tonissen, K. F. Thioredoxin and Cancer: A Role for Thioredoxin in all States of Tumor Oxygenation. *Cancers (Basel)*., **2010**, 2, 209 – 232. <https://doi.org/10.3390/cancers2020209>.

Kaspler, P.; Mandel, A.; Dumoulin-White, R.; Roufaiel, M. Anticancer Photodynamic Therapy Using Ruthenium(II) and Os(II)-Based Complexes as Photosensitizers. *In: Lasfar, A. (ed.); Cohen-Solal, K. (ed.). Tumor Progression and Metastasis. v. 08. Londres: IntechOpen, 2020.*

Kenny, R. G.; Marmion, C. J. Toward Multi-Targeted Platinum and Ruthenium Drugs—A New Paradigm in Cancer Drug Treatment Regimens? *Chem. Rev.*, **2019**, 119, 1058 – 1137. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00271>.

Keppler, B. K.; Rupp, W. Antitumor activity of imidazolium-bisimidazole-tetrachlororuthenate (III). A representative of a new class of inorganic antitumor agents. *J. Cancer Res. Clin.*, **1985**, 111, 166 – 168. <https://doi.org/10.1007/bf00400758>.

Khan, G. S.; Shah, A.; Rehman, Z.; Barker, D. Chemistry of DNA minor groove binding agents. *J. Photoch. Photobio. B*, **2012**, 115, 105 – 118. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2012.07.003>.

King, A. P.; Wilson, J. J. Endoplasmic reticulum stress: an arising target for metal-based anticancer agents. *Chem. Soc. Rev.*, **2020**, 49, 8113 – 8136. <https://doi.org/10.1039/D0CS00259C>.

Klajner, M.; Licon, C.; Fetzer, L.; Hebraud, P.; Mellitzer, G.; Pfeffer, M.; Harlepp, S.; Gaidon, C. Subcellular Localization and Transport Kinetics of Ruthenium Organometallic Anticancer Compounds in Living Cells: A Dose-Dependent Role for Amino Acid and Iron Transporters. *Inorg. Chem.*, **2014**, 53, 5150 – 5158. <https://doi.org/10.1021/ic500250e>.

Kljun, J.; Anko, M.; Traven, K.; Sinreih, M.; Pavlic, R.; Persic, S.; Ude, S.; Codina, E. E.; Stojan, J.; Rizner, T. L.; Turel, I. Pyridione-based ruthenium complexes as inhibitors of aldo-keto reductase 1C enzymes and anticancer agents. *Dalton Trans.*, **2016**, 45, 11791 – 11800. <https://doi.org/10.1039/C6DT00668J>.

Komeda, S.; Moulaei, T.; Woods, K. K.; Chikuma, M.; Farrell, N. P.; Williams, L. D. A third mode of DNA binding: Phosphate clamps by a polynuclear platinum complex. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 16092 – 16103. <https://doi.org/10.1021/ja062851y>.

Krishna, E. R.; Reddy, P. M.; Sarangapani, M.; Hanmanthu, G.; Geeta, B.; Rani, K. S.; Ravinder, V. Synthesis of N<sub>4</sub> donor macrocyclic Schiff base ligands and their Ru (II), Pd (II), Pt (II) metal complexes for biological studies and catalytic oxidation of didanosine in pharmaceuticals. *Spectrochim. Acta A*, **2012**, 97, 189 – 196. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.05.073>.

Kumar, P.; Dasari, S.; Patra, A. K. Ruthenium(II) complexes of saccharin with dipyridoquinoxaline and dipyridophenazine: Structures, biological interactions and photoinduced DNA damage activity. *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 136, 52 – 62. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.04.076>.

Kuramochi, Y.; Ishitani, O.; Ishida, H. Reaction mechanisms of catalytic photochemical CO<sub>2</sub> reduction using Re(I) and Ru(II) complexes. *Coord. Chem. Rev.*, **2018**, 373, 333 – 353. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.11.023>.

Kurzwehnart, A.; Kandioller, W.; Bartel, C.; Bachler, S.; Trondl, R.; Muhlgassner, G.; Jakupec, M. A.; Arion, V. B.; Marko, D.; Keppler, B. K.; Hartinger, C. G. Targeting the DNA-topoisomerase complex in a double-strike approach with a topoisomerase inhibiting moiety and covalent DNA binder. *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 4839 – 4841. <https://doi.org/10.1039/c2cc31040f>.

Lakshmi, B. A.; Bae, J.; An, J. H.; Kim, S. Facile design and spectroscopic characterization of novel bio-inspired Quercetin-conjugated tetrakis (dimethylsulfoxide)dichlororuthenium(II) complex for enhanced anticancer properties. *Inorg. Chim. Acta*, **2019**, 495. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.118989>.

Lan, X.; Wang, T. Highly Selective Catalysts for the Hydrogenation of Unsaturated Aldehydes: A Review. *ACS Catal.*, **2020**, 10, 2764 – 2790. <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b04331>.

Lauria, A.; Moontalbano, A.; Barraja, P.; Dattolo, G.; Almerico, A. M.; DNA minor groove binders: an overview on molecular modeling and QSAR approaches. *Curr. Med. Chem.*, **2007**, 14, 2136 – 2160.

Lawrence, M. A. W.; Bullock, J. L.; Holder, A. A. Basic Coordination Chemistry of Ruthenium. In: Browne, W. R. (ed.); Holder, A. A. (ed.); Lawrence, M. A. (ed.); Bullock, J. L. (ed.); Lilje, L. (ed.). *Ruthenium Complexes: Photochemical and Biomedical Applications*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2017. p. 25 – 41.

Lee, C.; Chu, W.; Liu, Y.; Peng, S.; Liu, S. Coordination and Catalytic Activity of Ruthenium Complexes Containing Tridentate P,N,O Ligands. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, 2011, 4801 – 4806. <https://doi.org/10.1002/ejic.201100647>.

Leijen, S.; Burgers, S. A.; Baas, P.; Pluim, D.; Tibben, M.; Werkhoven, E.; Alession, E.; Sava, G.; Beijnen, J. H.; Schellens, J. H. M. Phase I/II study with ruthenium compound NAMI-A and gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer after first line therapy. *Invest. New Drugs*, **2015**, 33, 201 – 214. <https://doi.org/10.1007/s10637-014-0179-1>.

Li, F.; Collins, J. G.; Keene, F. R. Ruthenium complexes as antimicrobial agents. *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44, 2529 – 2542. <https://doi.org/10.1039/C4CS00343H>.

Li, H.; Qian, Z. M. Transferrin/transferrin receptor-mediated drug delivery. *Med. Res. Rev.*, **2002**, 22, 225 – 250. <https://doi.org/10.1002/med.10008>.

Lilge, L. Use of Ruthenium Complexes as Photosensitizers in Photodynamic Therapy. *In: Browne, W. R. (ed.); Holder, A. A. (ed.); Lawrence, M. A. (ed.); Bullock, J. L. (ed.); Lilge, L. (ed.). Ruthenium Complexes: Photochemical and Biomedical Applications. Hoboken: John Wiley & Sons, 2017. p. 117 – 137.*

Lin, K.; Zhao, Z.; Bo, H.; Hao, X.; Wang, J. Applications of Ruthenium Complex in Tumor Diagnosis and Therapy. *Front. Pharmacol.*, **2018**, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01323>.

Lincoln, D. T.; Ali, E. E. M.; Tonissen, K. F.; Clarke, F. M. The thioredoxin-thioredoxin reductase system: over-expression in human cancer. *Anticancer Res.*, **2003**, 23, 2425 – 2433.

Lippard, S. J.; Berg, J. M. *Principles of Bioinorganic Chemistry*. Mill Valley: University Science Books, 1994.

Liu, H.; Sadler, P. J. Metal Complexes as DNA Intercalators. *Acc. Chem. Res.*, **2011**, 44, 349 – 359. <https://doi.org/10.1021/ar100140e>.

Liu, J.; Chen, Y.; Li, G.; Zhang, P.; Jin, C.; Zeng, L.; Ji, L.; Chao, H. Ruthenium(II) polypyridyl complexes as mitochondria-targeted two-photon photodynamic anticancer agents. *Biomaterials*, **2015**, 56, 140 – 153. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.04.002>.

Liu, J.; Liao, X.; Xiong, K.; Kuang, S.; Jin, C.; Ji, L.; Chao, H. Boosting two-photon photodynamic therapy with mitochondria-targeting ruthenium–glucose conjugates. *Chem. Commun.*, **2020**, 56, 5839 – 5842. <https://doi.org/10.1039/D0CC01148G>.

Liu, X.; Mu, X.; Xia, H.; Ye, L.; Gao, W.; Wang, H.; Mu, Y. Synthesis, structures, and luminescent properties of d10 group 12 metal complexes with substituted 2,2'-bipyridine ligands. *European Journal of Inorganic Chemistry*, v.21, p. 4317-4323, 2006.

Lopes, J. C. S.; Damasceno, J. L.; Oliveira, P. F.; Guedes, A. P. M.; Tavares, D. C.; Deflon, V. M.; Lopes, N. P.; Pivatto, M.; Batista, A. A.; Maia, P. I. S.; Poelhsitz, G. V. Ruthenium(II) Complexes Containing Anti-Inflammatory Drugs as Ligands: Synthesis, Characterization and in vitro Cytotoxicity Activities on Cancer Cell Lines. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2015**, 26, 1838 – 1847. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20150161>.

Loon, J. C. V. Analytical chemistry of the noble metals. *Pure Appl. Chem.*, **1977**, 49, 1495 – 1505. <https://doi.org/10.1351/pac197749101495>

Loseto, F.; Alessio, E.; Mestroni, G.; Lacidogna, G.; Nassi, A.; Giordano, D.; Coluccia, M. Interaction of RuCl<sub>2</sub>(dimethylsulphoxide)<sub>4</sub> isomers with DNA. *Anticancer Res.*, **1991**, 11, 1549 – 1553.

Louzoun-Zada, S.; Jaber, Q. Z.; Fridman, M. Guiding Drugs to Target-Harboring Organelles: Stretching Drug-Delivery to a Higher Level of Resolution. *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2019**, 58, 15584 – 15594. <https://doi.org/10.1002/anie.201906284>.

Lu, C.; Meng, Q. Synthesis of Coordination Compounds. *In*: Xu, R (ed.); Pang, W. (ed.); Huo, Q. (ed.). *Modern Inorganic Synthetic Chemistry*. Amsterdam: Elsevier, 2011. p. 197 – 206.

Luengo, A.; Giu, D. Y.; Heiden, M. G. V. Targeting Metabolism for Cancer Therapy. *Cell Chem. Biol.*, **2017**, 24, 1161 – 1180. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2017.08.028>.

Luo, Y.; Potvin, P. G.; Tse, Y.; Lever, A. B. P. Diastereoselective Synthesis, Spectroscopy, and Electrochemistry of Ruthenium(II) Complexes of Substituted Pyrazolylpyridine Ligands. *Inorg. Chem.*, **1996**, 35, 5445 – 5452. <https://doi.org/10.1021/ic950694q>.

Luo, Z.; Yu, L.; Yang, F.; Zhao, Z.; Yu, B.; Lai, H.; Wong, K.; Ngai, S.; Zheng, W.; Chen, T. Ruthenium polypyridyl complexes as inducer of ROS-mediated apoptosis in cancer cells by targeting thioredoxin reductase. *Metallomics*, **2014**, 6, 1480 – 1490. <https://doi.org/10.1039/c4mt00044g>.

Luzio, J. P.; Pryor, P. R.; Bright, N. A.; Lysosomes: fusion and function. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **2007**, 8, 622 – 632. <https://doi.org/10.1038/nrm2217>.

MacDonald, I. J.; Dougherty, T. J. Basic principles of photodynamic therapy. *J. Porphyr. Phthalocya.*, **2001**, 05, 105 – 129. <https://doi.org/10.1002/jpp.328>.

Madeira, J.M.; Gibson, D. L.; Kan, W. F.; Klegeris, A. The biological activity of auranofin: implications for novel treatment of diseases. *Inflammopharmacology*, **2012**, 20, 297 – 306.

Makovec, T. Cisplatin and Beyond: Molecular Mechanisms of Action and Drug Resistance Development in Cancer Chemotherapy. *Radiol. Oncol.*, **2019**, 53, 148 – 158. <https://doi.org/10.2478/raon-2019-0018>.

Mallick, P. K.; Danzer, G. D.; Strommen, D. P.; Kincaid, J. R. Vibrational spectra and normal-coordinate analysis of tris(bipyridine)ruthenium(II). *J. Phys. Chem.*, **1988**, 92, 5628 – 5634. <https://doi.org/10.1021/j100331a018>.

Mandal, P.; Kundu, B. K.; Vyas, K.; Sabu, V.; Helen, A.; Dhankhar, S. S.; Nagaraja, C. M.; Bhattacharjee, D.; Bhabak, K. P.; Mukhopadhyay, S. Ruthenium(ii) arene NSAID complexes: inhibition of cyclooxygenase and antiproliferative activity against cancer cell lines. *Dalton Trans.*, **2018**, 2, 517 – 527. <https://doi.org/10.1039/C7DT03637J>.

Martinez-Alonso, M.; Gasser, G. Ruthenium polypyridyl complex-containing bioconjugates. *Coord. Chem. Rev.*, **2021**, 434. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213736>.

Martinez-Alonso, M.; Busto, N.; Jalon, F. A.; Manzano, B. R.; Leal, J. M.; Rodriguez, A. M.; Garcia, B.; Espino, G. Derivation of Structure–Activity Relationships from the

Anticancer Properties of Ruthenium(II) Arene Complexes with 2-Aryldiazole Ligands. *Inorg. Chem.*, **2014**, 53, 11274 – 11288.

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. *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 3867 – 3877. <https://doi.org/10.1021/jm300070h>.

Mede, T.; Jager, M.; Schubert, U. S. “Chemistry-on-the-complex”: functional Ru<sup>II</sup> polypyridyl-type sensitizers as divergent building blocks. *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, 47, 7577 – 7627. <https://doi.org/10.1039/C8CS00096D>.

Medical University of South Carolina. Carbon Monoxide-Saturated Medium for Islet Isolation, 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02567240>. Acessado em: 18/03/2021.

Mei, H. Y.; Barton, J. K. Chiral probe for A-form helices of DNA and RNA: tris(tetramethylphenanthroline)ruthenium(II). *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 23, 7414 – 7416. <https://doi.org/10.1021/ja00283a050>.

Meier-Menches, S. M.; Casini, A. Design Strategies and Medicinal Applications of Metal-Peptidic Bioconjugates. *Bioconjugate Chem.*, **2020**, 31, 1279 – 1288. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.0c00152>.

Mestroni, G.; Alessio, E.; Calligaris, M.; Attia, W. M.; Quadrifoglio, F.; Cauci, S.; Sava, G.; Zorzet, S.; Pacor, S.; Monti-Bragadin, C.; Tamaro, M.; Dolzani, L. Chemical, Biological and Antitumor Properties of Ruthenium(II) Complexes with Dimethylsulfoxide. *In*: Baulieu, E. (ed.); Forman, D. T. (ed.); Ingelman-Sundberg, M. (ed.); Jaenicke, L. (ed.); Kellen, J. A. (ed.); Nagai, Y. (ed.); Springer, G. F. (ed.); Trager, L. (ed.); Will-Shahab, L. (ed.); Wittliff, J. L. (ed.). *Ruthenium and Other Non-Platinum Metal Complexes in Cancer Chemotherapy*. v. 10. Berlin: Springer. 1989. p. 71 – 87.

Mestroni, G.; Alessio, E.; Sava, G.; Pacor, S.; Coluccia, M.; Boccarelli, A. Water-Soluble Ruthenium(III)-Dimethyl Sulfoxide Complexes: Chemical Behaviour and Pharmaceutical Properties. *Met. Based Drugs*, **1994**, 1, 41 – 63. <https://doi.org/10.1155/MBD.1994.41>.

Milheiro, S. A.; Gonçalves, J.; Lopes, R. M. R. M.; Madureira, M.; Lobo, L.; Lopes, A.; Nogueira, F.; Fontinha, D.; Prudencio, M.; Piedade, M. F. M.; Pinto, S. N.; Florindo, P. R.; Moreira, R. Half-Sandwich Cyclopentadienylruthenium(II) Complexes: A New Antimalarial Chemotype. *Inorg. Chem.*, **2020**, 59, 12722 – 12732. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c01795>.

Miller, J. J.; Gomes, L. M.; Storr, T.; Casini, A. The Interaction of Metal Compounds with Protein Targets: New Tools in Medicinal Chemistry and Chemical Biology. *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, **2017**, 1 – 18. <https://doi.org/10.1002/9781119951438.eibc2499>.

Miranda, V. M.; Costa, M. S.; Guilardi, S.; Machado, A. E. H.; Ellena, J. A.; Tudini, K. A. G.; Poelhsitz, G. V. In vitro leishmanicidal activity and theoretical insights into biological action of ruthenium(II) organometallic complexes containing anti-inflammatories. *Biometals*, **2018**, 31, 1003 – 1017. <https://doi.org/10.1007/s10534-018-0145-z>.

Mitrovic, A.; Kljun, J.; Sosic, I.; Gobec, S.; Turel, I.; Kos, J. Clioquinol–ruthenium complex impairs tumour cell invasion by inhibiting cathepsin B activity. *Dalton Trans.*, **2016**, 45, 16913 – 16921. <https://doi.org/10.1039/C6DT02369J>.

Mjos, K. D.; Orvig, C. Metallodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry. *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 4540 – 4563. <https://doi.org/10.1021/cr400460s>.

Mohammadi, F.; Soltani, A.; Ghahremanloo, A.; Javid, H.; Hashemy, S. I. The thioredoxin system and cancer therapy: a review. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **2019**, 84, 925 – 935. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03912-4>.

Mol, J. C. Industrial applications of olefin metathesis. *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **2004**, 213, 39 – 45. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2003.10.049>.

Monti, N.; Zacchini, S.; Massi, M.; Hochkoeppler, A.; Giorgini, L.; Fiorini, V.; Stefan, A.; Stagni, S. Antibacterial activity of a new class of tris homoleptic Ru (II)-complexes with alkyl-tetrazoles as diimine-type ligands. *App. Organomet. Chem.*, **2020**, 34. <https://doi.org/10.1002/aoc.5806>.

Monro, S.; Colon, K. L.; Yin, H.; Roque, J.; Konda, P.; Gujar, S.; Thummel, R. P.; Lilge, L.; Cameron, C. G.; McFarland, S. A. Transition Metal Complexes and Photodynamic Therapy from a Tumor-Centered Approach: Challenges, Opportunities, and Highlights from the Development of TLD1433. *Chem. Rev.*, **2019**, 119, 797 – 828. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00211>.

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 tumor infiltration of regulatory T cells. *Pharmacol. Res.*, **2016**, 107, 282 – 290. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.03.032>.

Morris, R. E.; Aird, R. E.; Murdoch, P. S.; Chen, H.; Cummings, J.; Hughes, N. D.; Parsons, S.; Parkin, A.; Boyd, G.; Jodrell, D. I.; Sadler, P. J. Inhibition of cancer cell growth by ruthenium(II) arene complexes. *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 3616 – 3621. <https://doi.org/10.1021/jm010051m>.

Mukherjee, A.; Sasikala, W. D. Drug–DNA Intercalation: From Discovery to the Molecular Mechanism. *Adv. Protein Chem. Str.*, **2013**, 92, 1 – 62. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411636-8.00001-8>.

Muhlgassner, G.; Bartel, C.; Schmid, W. F.; Jakupec, M. A.; Arion, V. B.; Keppler, B. K. Biological activity of ruthenium and osmium arene complexes with modified paullones in human cancer cells. *J. Inorg. Biochem.*, **2012**, 116, 180 – 187. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2012.06.003>.

Munteanu, A.; Notaro, A.; Jakubaszek, M.; Cowell, J.; Tharaud, M.; Goud, B.; Uivarosi, V.; Gasser, G. Synthesis, Characterization, Cytotoxic Activity, and Metabolic Studies of Ruthenium(II) Polypyridyl Complexes Containing Flavonoid Ligands. *Inorg. Chem.*, **2020**, 59, 4424 – 4434. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.9b03562>.

Murray, B. S.; Babak, M. V.; Hartinger, C. G.; Dyson, P. J. The development of RAPTA compounds for the treatment of tumors. *Coord. Chem. Rev.*, **2016**, 306, 86 – 114. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.06.014>.

Nakamoto, K.; McCarthy, P. J.; Martell, A. E. Infrared Spectra of Metal Chelate Compounds. III. Infrared Spectra of Acetylacetonates of Divalent Metals. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 1272 – 1276. <https://doi.org/10.1021/ja01467a003>.

National Cancer Institute, The "Accidental" Cure—Platinum-based Treatment for Cancer: The Discovery of Cisplatin, 2020. Disponível em: <https://www.cancer.gov/research/progress/discovery/cisplatin>. Acessado em: 25/02/2021.

Navarro, M.; Lehmann, T.; Cisneros-Fajardo, E. J.; Fuentes, A.; Sanchez-Delgado, R. A.; Silva, P.; Urbina, J. A. Toward a novel metal-based chemotherapy against tropical diseases.: Part 5. Synthesis and characterization of new Ru(II) and Ru(III) clotrimazole and ketoconazole complexes and evaluation of their activity against *Trypanosoma cruzi*. *Polyhedron*, 2000, 19, 2319 – 2325. [https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(00\)00495-2](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(00)00495-2).

Naves, M. A.; Graminha, A. E.; Vegas, L. C.; Dulcey, L.; Honorato, J.; Menezes, A. C. S.; Batista, A. A.; Cominetti, M. R. Transport of the Ruthenium Complex [Ru(GA)(dppe)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> into Triple-Negative Breast Cancer Cells Is Facilitated by Transferrin Receptors. *Mol. Pharm.*, **2019**, 16, 1167 – 1183. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b01154>.

Negri, L. B.; Martins, T. J.; Gobo, N. R. S.; Oliveira, K. T.; Hamblin, M. R.; Silva, R. S. Design, synthesis and photobiological activity of novel ruthenium phthalocyanine

complexes. *Inorg. Chem. Commun.*, **2019**, 99, 60 – 63. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2018.11.004>.

Norrby, T.; Borje, A.; Akermark, B.; Hammarstrom, L.; Alsins, J.; Lashgari, K.; Norrestam, R.; Martensson, J.; Stenhagen, G. Synthesis, Structure, and Photophysical Properties of Novel Ruthenium(II) Carboxypyridine Type Complexes. *Inorg. Chem.*, **1997**, 36, 5850 – 5858. <https://doi.org/10.1021/ic9705812>.

Ogba, O. M.; Warner, N. C.; O’Leary, D. J.; Grubbs, R. H. Recent advances in ruthenium-based olefin metathesis. *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, 47, 4510 – 4544. <https://doi.org/10.1039/C8CS00027A>.

Ong, Y. C.; Roy, S.; Andrews, P. C.; Gasser, G. Metal Compounds against Neglected Tropical Diseases. *Chem. Rev.*, **2019**, 119, 730 – 796. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00338>.

Osuchowski, M.; Bartusik-Aebischer, D.; Osuchowski, F.; Aebischer, D. Photodynamic therapy for prostate cancer – A narrative review. *Photodiagn. Photodyn.*, **2021**, 33. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.102158>.

Pagano, M.; Demoro, B.; Toloza, J.; Boiani, L.; Gonzalez, M.; Cerecetto, H.; Olea-Azar, C.; Norambuena, E.; Gambino, D.; Otero, L. Effect of ruthenium complexation on trypanocidal activity of 5-nitrofuryl containing thiosemicarbazones. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 4937 – 4943. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.08.008>.

Pages, B. J.; Ang, D. L.; Wright, E. P.; Aldrich-Wright, J. R. Metal complex interactions with DNA. *Dalton Trans.*, **2015**, 44, 3505 – 3526. <https://doi.org/10.1039/C4DT02700K>.

Patel, K. K.; Plummer, E. A.; Darwish, M.; Rodger, A.; Hannon, M. J. Aryl substituted ruthenium bis-terpyridine complexes: intercalation and groove binding with DNA. *J. Inorg. Biochem.*, **2002**, 91, 220 – 229. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(01\)00423-8](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(01)00423-8).

Patel, S.; Homaei, A.; El-Seedi, H. R.; Akhtar, N. Cathepsins: Proteases that are vital for survival but can also be fatal. *Biomed. Pharmacother.*, **2018**, 105, 526 – 532. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.148>.

Penning, T. M. The Aldo-Keto Reductases (AKRs): Overview. *Chem. Biol. Interact.*, **2015**, 234, 236 – 246. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.09.024>.

Pereira, J. C. M.; Carregaro, V.; Costa, D. L.; Silva, J. S.; Cunha, F. Q.; Franco, D. W. Antileishmanial activity of ruthenium(II)tetraammine nitrosyl complexes. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 4180 – 4187. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.06.010>.

Pereira, F. C.; Lima, B. A. V.; Lima, A. P.; Pires, W. C.; Monteiro, T.; Magalhães, L. F.; Costa, W.; Graminha, A. E.; Batista, A. A.; Ellena, J.; Siveira-Lacerda, E. P. Cis-[RuCl(BzCN)(N-N)(P-P)]PF<sub>6</sub> complexes: Synthesis and in vitro antitumor activity: (BzCN=benzointrile; N-N=2,2'-bipyridine; 1,10-phenanthroline; P-P=1,4-bis(diphenylphosphino) butane, 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane, or 1,1'-(diphenylphosphino)ferrocene). *J. Inorg. Biochem.*, **2015**, 149, 91 – 101. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.03.011>.

Pereira, E. S.; Chagas, M. A.; Rocha, W. R. Reduction Potential of Ru<sup>III</sup>-Based Complexes with Potential Antitumor Activity and Thermodynamics of their Hydrolysis Reactions and Interactions with Possible Biological Targets: a Theoretical Investigation. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2019**, 30, 571 – 584. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20180206>.

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.

Phillips, S. D.; Fuentes, J. A.; Clarke, M. L. On the NH Effect in Ruthenium-Catalysed Hydrogenation of Ketones: Rational Design of Phosphine-Amino-Alcohol Ligands for Asymmetric Hydrogenation of Ketones. *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 8002 – 8005. <https://doi.org/10.1002/chem.201000790>.

Prajapati, R.; Dubey, S. K.; Gaur, R.; Koiri, R. K.; Maurya, B. K.; Trigun, S. K.; Mishra, L. Structural characterization and cytotoxicity studies of ruthenium(II)–dmsO–chloro complexes of chalcone and flavone derivatives. *Polyhedron*, **2010**, 29, 1055 – 1061. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2009.11.012>.

Purushothaman, B.; Arumugam, P.; Ju, H.; Kulsı, G.; Samson, A. A. S.; Song, J. M. Novel ruthenium(II) triazine complex [Ru(bdpta)(tpy)]<sup>+2</sup> co-targeting drug resistant GRP78 and subcellular organelles in cancer stem cells. *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 156, 747 – 759. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.048>.

Qiu, K.; Chen, Y.; Rees, T. W.; Ji, L.; Chao, H. Organelle-targeting metal complexes: From molecular design to bio-applications. *Coord. Chem. Rev.*, **2019**, 378, 66 – 86. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.10.022>.

Qian, C.; Wang, J.; Song, C.; Wang, L.; Ji, L.; Chao, H. The induction of mitochondria-mediated apoptosis in cancer cells by ruthenium(II) asymmetric complexes. *Metallomics*, **2013**, 5, 844 – 854. <https://doi.org/10.1039/c3mt20270d>.

Queiroz, S. L.; Batista, A. A. Complexos fosfínicos e suas aplicações na medicina. *Quim. Nova*, **1996**, 19, 651 – 659.

Rademaker-Lakhai, J. M.; Bongard, D.; Pluim, D.; Beijnen, J. H.; Schellens, J. H. M. A Phase I and pharmacological study with imidazolium-trans-DMSO-imidazole-tetrachlororuthenate, a novel ruthenium anticancer agent. *Clin. Cancer Res.*, **2004**, 10, 3717 – 3727. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-03-0746>.

Ramachandran, R.; Prakash, G.; Selvamurugan, S.; Viswanathamurthi, P.; Malecki, G. J.; Linert, W.; Gusev, A. Ruthenium(II) complexes containing a phosphine-functionalized thiosemicarbazone ligand: synthesis, structures and catalytic C–N bond formation reactions via N-alkylation. *RSC Adv.*, **2015**, 5, 11405 – 11422. <https://doi.org/10.1039/C4RA14797A>.

Rao, C. R. K.; Trivedi, D. C. Chemical and electrochemical depositions of platinum group metals and their applications. *Coord. Chem. Rev.*, **2005**, 249, 613 – 631. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.08.015>.

Rausch, M.; Dyson, P. J.; Nowak-Sliwinska, P. Recent Considerations in the Application of RAPTA-C for Cancer Treatment and Perspectives for Its Combination with Immunotherapies. *Adv. Therap.*, **2019**, 2. <https://doi.org/10.1002/adtp.201900042>.

Reedijk, J. New clues for platinum antitumor chemistry: Kinetically controlled metal binding to DNA. *PNAS*, **2003**, 100, 3611 – 3616. <https://doi.org/10.1073/pnas.0737293100>.

Reedijk, J. Metal-Ligand Exchange Kinetics in Platinum and Ruthenium Complexes. *Platinum Metals Rev.*, **2008**, 52. <https://doi.org/10.1595/147106708x255987>.

Respondek, T.; Sharma, R.; Herroon, M. K.; Garner, R. N.; Knoll, J. D.; Cueny, E.; Turro, C.; Podgorski, I.; Kodanko, J. J. Inhibition of Cathepsin Activity in a Cell-Based Assay by a Light-Activated Ruthenium Compound. *Chem. Med. Chem.*, **2014**, 9, 1306 – 1315. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201400081>.

Riccardi, L.; Genna, V.; Vivo, M. Metal-ligand interactions in drug design. *Nat. Rev. Chem.*, **2018**, 2, 100 – 112. <https://doi.org/10.1038/s41570-018-0018-6>.

Roatt, B. M.; Cardoso, J. M. O.; Brito, R. C. F.; Coura-Vital, W.; Aguiar-Soares, R. D. O.; Reis, A. B. Recent advances and new strategies on leishmaniasis treatment. *Appl. Microbiol. Biot.*, **2020**, 104, 8965 – 8977. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10846-y>.

Rocha, C. R. R.; Silva, M. M.; Quinet, A.; Cabral-Neto, J. B.; Menck, C. F. M. DNA repair pathways and cisplatin resistance: an intimate relationship. *Clinics*, **2018**, 73. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e478s>.

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 Trans.*, **2015**, 44, 3265 – 3270. <https://doi.org/10.1039/C4DT02748E>.

Rosenberg, B.; Vancamp, L.; Krigas, T. Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature*, **1965**, 698 – 699. <https://doi.org/10.1038/205698a0>.

Rosenberg, B.; Vancamp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H. Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumor Agents. *Nature*, **1969**, 222, 385 – 386. <https://doi.org/10.1038/222385a0>.

Rosenthal, L. The role of strontium 85 in the detection of bone disease. *Radiology*, **1965**, 84. <https://doi.org/10.1148/84.1.75>.

Rottenberg, S.; Disler, C.; Perego, P. The rediscovery of platinum-based cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*, **2020**. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00308-y>.

Royal Chemical Society (RSC), Ruthenium. Disponível em: <https://www.rsc.org/periodic-table/element/44/ruthenium>. Acessado em: 02/03/2021.

Ryan, M. F.; Metcalfe, R. A.; Lever, A. B. P.; Haga, M. A novel ruthenium surfactant: electronic spectra, ZINDO analysis and Langmuir–Blodgett studies of trans-dichloro(6,6'-bis(N-dodecylbenzimidazol-2-yl)-2,2'-bipyridine)ruthenium(II). *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2000**, 14, 2357 – 2366. <https://doi.org/10.1039/B002123G>.

Sadafi, F. Z.; Massai, L.; Bartolommei, G.; Moncelli, M. R.; Messori, L.; Tadini-Buoninsegni, F. Anticancer ruthenium(III) complex KP1019 interferes with ATP-dependent Ca<sup>2+</sup> translocation by sarco-endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase (SERCA). *Chem. Med. Chem.*, **2014**, 9, 1660 – 1664. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201402128>.

Sadler, P. J. Inorganic Chemistry and Drug Design. In: Sykes, A. G. (ed.). *Advances in Inorganic Chemistry*. Amsterdam: Elsevier, v. 36, 1991. p. 1 – 48.

Saftig, P.; Klumperman, J.; Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: trafficking meets function. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **2009**, 10, 623 – 635. <https://doi.org/10.1038/nrm2745>.

Sahara, G.; Ishitani, O. Efficient Photocatalysts for CO<sub>2</sub> Reduction. *Inorg. Chem.*, **2015**, 54, 5096 – 5104. <https://doi.org/10.1021/ic502675a>.

Sakhrani, N. M.; Padh, H. Organelle targeting: third level of drug targeting. *Drug Des. Devel. Ther.*, **2013**, 7, 585 – 599. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S45614>.

Sajid, M.; McKerrow, J. H. Cysteine proteases of parasitic organisms. *Mol. Biochem. Parasitol.*, **2002**, 120, 1 – 21. [https://doi.org/10.1016/s0166-6851\(01\)00438-8](https://doi.org/10.1016/s0166-6851(01)00438-8).

Sanchez-Delgado, R. A.; Lazard, K.; Rincon, L.; Urbina, J. A. 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>. *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 2041 – 2043. <https://doi.org/10.1021/jm00066a014>.

Sanchez-Delgado, R. A.; Navarro, M.; Lazard, K.; Atencio, R.; Capparelli, M.; Vargas, F.; Urbina, J. A.; Bouillez, A.; Noels, A. F.; Masi, D. Toward a novel metal based chemotherapy against tropical diseases 4. Synthesis and characterization of new metal-clotrimazole complexes and evaluation of their activity against *Trypanosoma cruzi*. *Inorg. Chim. Acta*, **1998**, 275, 528 – 540. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(98\)00114-5](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(98)00114-5).

Sanchez-Delgado, R. A.; Anzellotti, A. Metal Complexes as Chemotherapeutic Agents Against Tropical Diseases: Trypanosomiasis, Malaria and Leishmaniasis. *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2004**, 4, 23 – 30. <https://doi.org/10.2174/1389557043487493>.

Santos, A. F.; Almeida, D. R. Q.; Terra, L. F.; Baptista, M. S.; Labriola, L. Photodynamic therapy in cancer treatment - an update review. *J. Cancer Metastasis Treat.*, **2019**, 5. <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2018.83>.

Sarniguet, C.; Toloza, J.; Cipriani, M.; Lapier, M.; Vieites, M.; Toledano-Magana, Y.; Garcia-Ramos, J. C.; Ruiz-Azuara, L.; Moreno, V.; Maya, J. D.; Azar, C. O.; Gambino, D.; Otero, L. Water-soluble ruthenium complexes bearing activity against protozoan parasites. *Biol. Trace Elem. Res.*, **2014**, 159, 379 – 392. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-9964-0>.

Sato, A.; Harada, H.; Yokokawa, T.; Murakumo, T.; Koizumi, Y.; Kobayashi, T.; Imai, H. The effects of ruthenium on the phase stability of fourth generation Ni-base single crystal superalloys. *Scripta Mater.*, **2006**, 54, 1679 – 1684. <https://doi.org/10.1016/j.scriptamat.2006.01.003>.

Sava, G.; Giraldi, T.; Mestroni, G.; Zassinovich, G. Antitumor effects of rhodium(I), iridium(I) and ruthenium(II) complexes in comparison with *cis*-dichlorodiammino platinum(II) in mice bearing Lewis lung carcinoma. *Chem-Biol. Interact.*, **1983**, 45, 1 – 6. [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(83\)90037-6](https://doi.org/10.1016/0009-2797(83)90037-6).

Sava, G.; Pacor, S.; Zorzet, S.; Alessio, E.; Mestroni, G. Antitumour properties of dimethylsulphoxide ruthenium (II) complexes in the Lewis lung carcinoma system. *Pharmacol. Res.*, **1989**, 21, 617 – 628. [https://doi.org/10.1016/1043-6618\(89\)90204-1](https://doi.org/10.1016/1043-6618(89)90204-1).

Sava G., Alessio E., Bergamo A., Mestroni G. Sulfoxide Ruthenium Complexes: Non-Toxic Tools for the Selective Treatment of Solid Tumour Metastases. *In*: Clarke M. J. (ed.); Sadler, P. J. (ed.). *Metallopharmaceuticals I. Topics in Biological Inorganic Chemistry*. v. 1. Berlin: Springer. 1999. p. 143 – 169.

Schatzschneider, U. Metallointercalators and metalloinsertors: structural requirements for dna recognition and anticancer activity. *In*: Sigel, A. (ed.); Sigel, H. (ed.); Freisinger, E. (ed.); Sigel, R. K. O. (ed.). *Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents*. v. 18. Berlin: De Gruyter. 2018. p. 387 – 435.

Schutz, R. W. Ruthenium enhanced titanium alloys. *Platinum Metals Rev.*, **1996**, 40, 54 – 61.

Schwartz, D. S.; Blower, M. D. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Cell Mol. Life Sci.*, **2016**, 73, 79 – 94. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2052-6>.

Scolaro, C.; Bergamo, A.; Brescacin, L.; Delfino, R.; Cocchietto, M.; Laurency, G.; Geldbach, T. J.; Sava, G.; Dyson, P. J. In vitro and in vivo evaluation of ruthenium(II)-arene PTA complexes. *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 4161 – 4171. <https://doi.org/10.1021/jm050015d>.

Sheldon, R. A. Engineering a more sustainable world through catalysis and green chemistry. *J. R. Soc. Interface*, **2016**, 13. <https://doi.org/10.1098/rsif.2016.0087>.

Shum, J.; Leung, P. K.; Lo, K. K. Luminescent Ruthenium(II) Polypyridine Complexes for a Wide Variety of Biomolecular and Cellular Applications. *Inorg. Chem.*, **2019**, 58, 2231 – 2247. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b02979>.

Sibata, C. H.; Colussi, V. C.; Oleinick, N. L.; Kinsella, T. J. Photodynamic therapy: a new concept in medical treatment. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, **2000**, 33. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2000000800002>.

Siber, F. J. The use of colloidal gold 198 in the diagnosis of hepatic tumors. *Surg. Clin. North Am.*, **1967**, 47, 579 – 587. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(16\)38232-9](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(16)38232-9).

Sigel, R. New methods and tools for bioinorganic chemistry. *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2014**, 19, 875 – 880. <https://doi.org/10.1007/s00775-014-1158-x>.

Silva, D. O.; Toma, H. E. Propriedades e Importância dos Sulfóxidos de Rutênio. *Quim. Nova*, **1993**, 16, 40 – 47.

Silva, J. J. N.; Osakabe, A. L.; Pavanelli, W. R.; Silva, J. S.; Franco, D. W. In vitro and in vivo antiproliferative and trypanocidal activities of ruthenium NO donos. *Br. J. Pharmacol.*, **2007**, 152, 112 – 121. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707363>.

Silva, J J.; Guedes, P. M.; Zottis, A.; Balliano, T. L.; Nascimento, F. O. S.; França, L. G. L.; Ellena, J.; Oliva, G.; Andricopulo, A. D.; Franco, D. W.; Silva, J. S. Novel ruthenium complexes as potential drugs for Chagas's disease: enzyme inhibition and in vitro/in vivo trypanocidal activity. *Br. J. Pharmacol.*, **2010**, 160, 260 – 269. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00524.x>.

Silva, M. M.; Camargo, M. S.; Castelli, S.; Grandis, R. A.; Castellano, E. E.; Deflon, V. M.; Cominetti, M. R.; Desideri, A. Ruthenium(II)-mercapto Complexes with Anticancer Activity Interact with Topoisomerase IB. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2020**, 31. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20190214>.

Simovic, A. R.; Masnikosa, R.; Bratsos, I.; Alessio, E. Chemistry and reactivity of ruthenium(II) complexes: DNA/protein binding mode and anticancer activity are related to the complex structure. *Coord. Chem. Rev.*, **2019**, 398. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.07.008>.

Singh, K. S. Recent Advances in C–H Bond Functionalization with Ruthenium-Based Catalysts. *Catalysts*, **2019**, 9. <https://doi.org/10.3390/catal9020173>.

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

Sipos, G.; Drinkel, E. E.; Dorta, R. The emergence of sulfoxides as efficient ligands in transition metal catalysis. *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44, 3834 – 3860. <https://doi.org/10.1039/C4CS00524D>.

Sitati, M. K.; Jaganyi, D.; Mambanda, A. The rate of substitution from  $\eta^6$ -arene ruthenium(II) complexes. *Transit. Met. Chem.*, **2020**, 45, 305 – 315. <https://doi.org/10.1007/s11243-020-00380-1>.

Solomon, E. I.; Scott, R. A.; King, R. B. *Computational Inorganic and Bioinorganic Chemistry*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2009.

Srishailam, A.; Gabra, N. M.; Kumar, Y. P.; Reddy, K. L.; Devi, C. S.; Kumar, D. A.; Singh, S. S.; Satyanarayana, S. Synthesis, characterization, DNA binding and antitumor activity of ruthenium(II) polypyridyl complexes. *J. Photochem. Photobiol. B*, **2014**, 141, 47 – 58. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2014.09.003>.

Stannard, C.; Sauerwein, W.; Maree, G.; Lecuona, K. Radiotherapy for ocular tumours. *Eye*, 2013, **27**, 119 – 127. <https://doi.org/10.1038/eye.2012.241>.

Steel, P. J.; Constable, E. C. Synthesis, spectroscopy, and electrochemistry of homo- and hetero-leptic ruthenium(II) complexes of new pyrazole-containing bidentate ligands. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1990**, 4, 1389 – 1396. <https://doi.org/10.1039/DT9900001389>.

Sun, H.; Li, H.; Sadler, P. J. Transferrin as a Metal Ion Mediator. *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 2817 – 2842. <https://doi.org/10.1021/cr980430w>.

Tait, S. W. G.; Green, D. R. Mitochondrial Regulation of Cell Death. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **2013**, 5. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008706>.

Tfouni, E.; Truzzi, D. R.; Tavares, A.; Gomes, A. J.; Figueiredo, L. E.; Franco, D. W. Biological activity of ruthenium nitrosyl complexes. *Nitric Oxide*, **2012**, 26, 38 – 53. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2011.11.005>.

Thangavel, P.; Viswanath, B.; Kim, S. Synthesis and characterization of kaempferol-based ruthenium (II) complex: A facile approach for superior anticancer application. *Mat. Sci. Eng.*, **2018**, 89, 87 – 94. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.03.020>.

Theralase Inc., Intravesical Photodynamic Therapy (PDT) in BCG Refractory/Intolerant Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Patients, 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03945162>. Acessado em: 12/03/2021.

Thota, S.; Rodrigues, D. A.; Crans, D. C.; Barreiro, E. J. Ru(II) Compounds: Next-Generation Anticancer Metallotherapeutics? *J. Med. Chem.*, **2018**, 61, 5805 – 5821. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01689>.

Tian, Z.; Li, J.; Zhang, S.; Xu, Z.; Yang, Y.; Kong, D.; Zhang, H.; Ge, X.; Zhang, J.; Liu, Z. Lysosome-Targeted Chemotherapeutics: Half-Sandwich Ruthenium(II) Complexes That Are Selectively Toxic to Cancer Cells. *Inorg. Chem.*, **2018**, *57*, 10498 – 10502. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b01944>.

Toyama, M.; Ken-ichi, I.; Shinobu, I.; Noriharu, N. Syntheses and Crystal Structures of Mono(2,2'-bipyridine)dichlorobis(dimethyl sulfoxide-*S*)ruthenium(II) Complexes, [RuCl<sub>2</sub>(bpy)(dms-*S*)<sub>2</sub>]. *B. Chem. Soc. Jpn.*, **2006**, *79*, 1525 – 1534. <https://doi.org/10.1246/bcsj.79.1525>.

Traven, K.; Sinreih, M.; Stojan, J.; Sersen, S.; Kljun, J.; Bezensek, J.; Stanovnik, B.; Turel, I.; Rizner, T. L. Ruthenium complexes as inhibitors of the aldo-keto reductases AKR1C1-1C3. *Chem. Biol. Interact.*, **2015**, *234*, 349 – 359. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.11.005>.

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. *Chem. Sci.*, **2014**, *5*, 2925 – 2932. <https://doi.org/10.1039/C3SC53243G>.

Trudu, F.; Amato, F.; Vanhara, P.; Pivetta, T.; Pena-Mendez, E. M.; Havel, J. Coordination compounds in cancer: Past, present and perspectives. *J. Appl. Biomed.*, **2015**, *13*, 79 – 103. <https://doi.org/10.1016/j.jab.2015.03.003>.

Udvarty, A.; Benyei, A. C.; Katho, A. The dual role of *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(dms-*S*)<sub>4</sub>] in the synthesis of new water-soluble Ru(II)-phosphane complexes and in the catalysis of redox isomerization of allylic alcohols in aqueous-organic biphasic systems. *J. Organomet. Chem.*, **2012**, *717*, 116 – 122. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2012.07.042>.

Velders, A. H.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Hassnoot, J. G.; Vos, D.; Reedijk, J. Strong Differences in the in Vitro Cytotoxicity of Three Isomeric Dichlorobis(2-phenylazopyridine)ruthenium(II) Complexes. *Inorg. Chem.*, **2000**, *39*, 2966 – 2967. <https://doi.org/10.1021/ic000167t>.

Wan, D.; Tang, B.; Wang, Y.; Guo, B.; Yin, H.; Yi, Q.; Liu, Y. Synthesis and anticancer properties of ruthenium (II) complexes as potent apoptosis inducers through mitochondrial disruption. *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 139, 180 – 190. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.066>.

Wang, J.; Zhang, P.; Qian, C.; Hou, X.; Ji, L.; Chao, H. Mitochondria are the primary target in the induction of apoptosis by chiral ruthenium(II) polypyridyl complexes in cancer cells. *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2014**, 19, 335 – 348. <https://doi.org/10.1007/s00775-013-1069-2>.

Washner, J.; Gale, E. M.; Rodriguez, A. R.; Caravan, P. Chemistry of MRI Contrast Agents: Current Challenges and New Frontiers. *Chem. Rev.*, **2019**, 119, 957 – 1057. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00363>.

Weeks, M. E.; The discovery of the elements. VIII. The platinum metals. *J. Chem. Educ.*, **1932**, 9. <https://doi.org/10.1021/ed009p1017>.

Wei, S.; Li, Y.; Peiyaun, L. Design of Ru-arene Complexes for Antitumor Drugs. *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2018**, 18, 184 – 193. <https://doi.org/10.2174/1389557517666170510113453>.

Wernitznig, D.; Kiakos, K.; Favero, G. D.; Harrer, N.; Machat, H.; Osswald, A.; Jakupec, M. A.; Wernitznig, A.; Sommergruber, W.; Keppler, B. K. First-in-class ruthenium anticancer drug (KP1339/IT-139) induces an immunogenic cell death signature in colorectal spheroids *in vitro*. *Metallomics*, **2019**, 11, 1044 – 1048. <https://doi.org/10.1039/C9MT00051H>.

Wise, D. E.; Gamble, A. J.; Arkawazi, S. W.; Walton, P. H.; Galan, M. C.; O'Hagan, M. P.; Hogg, K. G.; Marrison, J. L.; O'Toole, P. J.; Sparkes, H. A.; Lynam, J. M.; Pringle, P. G. Cytotoxic (*cis,cis*-1,3,5-triaminocyclohexane)ruthenium(ii)-diphosphine complexes; evidence for covalent binding and intercalation with DNA. *Dalton Trans.*, **2020**, 49, 15219 – 15230. <https://doi.org/10.1039/D0DT02612C>.

Wood, R.J.; Ronnenberg, A. Iron. In: Shils, M. E; Shike, M; Ross, A. C.; Caballero, B.; Cousins, R. J. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10<sup>o</sup> ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 248 – 270.

Xu, Z.; Kong, D.; He, X.; Guo, X.; Ge, X.; Liu, X.; Zhang, H.; Li, J.; Yang, Y.; Liu, Z. Mitochondria-targeted half-sandwich ruthenium(II) diimine complexes: anticancer and antimetastasis via ROS-mediated signalling. *Inorg. Chem. Front.*, **2018**, 5, 2100 – 2015. <https://doi.org/10.1039/C8QI00476E>.

Xue, L.; Meng, T.; Yang, W.; Wang, K. Recent advances in ruthenium complex-based light-driven water oxidation catalysts. *J. Photoch. Photobio. B*, **2015**, 152, 95 – 105. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2015.07.005>.

Yan, Y. K.; Melchart, M.; Habtemariam, A.; Sadler, P. J. Organometallic chemistry, biology and medicine: ruthenium arene anticancer complexes. *Chem. Commun.*, **2005**, 38, 4764 – 4776. <https://doi.org/10.1039/B508531B>.

Yang, Y.; Liao, G.; Fu, C. Recent Advances on Octahedral Polypyridyl Ruthenium(II) Complexes as Antimicrobial Agents. *Polymers*, **2018**, 10. <https://doi.org/10.3390/polym10060650>.

Zelonka, R. A.; Baird, M. C. Benzene Complexes of Ruthenium(II). *Can. J. Chem.*, **1972**, 50, 3063 – 3072. <https://doi.org/10.1139/v72-486>.

Zeng, L.; Gupta, P.; Chen, Y.; Wang, E; Ji, L.; Chao, H.; Chen, Z. The development of anticancer ruthenium(II) complexes: from single molecule compounds to nanomaterials. *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, 46, 5771 – 5804. <https://doi.org/10.1039/c7cs00195a>.

Zhou, L., Gan, L., Li, H.; Yang, X. Studies on the interactions between DNA and PAMAM with fluorescent probe [Ru(phen)2dppz]2+. *J. Pharm. Biomed. Anal* 43, p. 330–334, 2007.

Zhou, J.; Kang, Y.; Chen, L.; Wang, H.; Liu, J.; Zeng, S.; Yu, L. The Drug-Resistance Mechanisms of Five Platinum-Based Antitumor Agents. *Front. Pharmacol.*, **2020**, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00343>.