



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA-UFU
INSTITUTO DE QUÍMICA

Maria Eduarda Arruda

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E POTENCIAL ATIVIDADE
LEISHMANICIDA DO COMPLEXO $[\text{RuCl}(\text{BNT})(p\text{-cym})]$**

Uberlândia – MG

Setembro 2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA-UFU
INSTITUTO DE QUÍMICA

Maria Eduarda Arruda

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E POTENCIAL ATIVIDADE
LEISHMANICIDA DO COMPLEXO [RuCl(BNT)(*p*-cym)]**

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.

Orientação: Prof^ª. Dr. Gustavo Von Poelhsitz

Uberlândia – MG

Setembro 2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA-UFU
INSTITUTO DE QUÍMICA

Maria Eduarda Arruda

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E POTENCIAL ATIVIDADE
LEISHMANICIDA DO COMPLEXO [RuCl(BNT)(*p*-cym)]**

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.

Orientação: Prof^a. Dr. Gustavo Von Poelhsitz

Uberlândia, Minas Gerais, setembro de 2025

BANCA EXAMINADORA:

Uberlândia – MG

Setembro 2025



ATA DE DEFESA - GRADUAÇÃO

Curso de Graduação em:	Química Industrial				
Defesa de:	Trabalho de Conclusão de Curso - GQB056				
Data:	24/09/2025	Hora de início:	14:02	Hora de encerramento:	15:40
Matrícula do Discente:	12111QID048				
Nome do Discente:	Maria Eduarda Arruda				
Título do Trabalho:	Síntese, caracterização e avaliação da atividade leishmanicida do complexo [Ru(p-cym)(BNT)Cl				
A carga horária curricular foi cumprida integralmente?		(x) Sim () Não			

Reuniu-se na sala de Reuniões do IQUFU (sala 102) do bloco 1D no Campus Santa Mônica da Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Coordenador do Curso de Graduação em Química Industrial, assim composta: Prof. Dr. Gustavo Von Poelhsitz - **Orientador**; Prof. Dr. Welington de Oliveira Cruz - Titular; Doutoranda Meiry Leandra de Lacerda - Titular e Prof.^a Dr.^a Carolina Gonçalves Oliveira - Suplente.

Iniciando os trabalhos, o presidente da mesa, Dr. Gustavo Von Poelhsitz, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu à discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do(a) discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do curso.

A seguir o(a) senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

(x) Aprovado(a) Nota: 93 pontos
() Reprovado(a)

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Von Poelhsitz, Professor(a) do Magistério Superior**, em 24/09/2025, às 15:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Welington de Oliveira Cruz, Professor(a) do Magistério Superior**, em 24/09/2025, às 15:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Meiry Leandra de Lacerda, Usuário Externo**, em 25/09/2025, às 17:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **6682903** e o código CRC **5C2A0C77**.

Dedico este trabalho aos meus avós, que já não estão aqui, mas sei que se orgulham de cada conquista minha. À minha mãe, por todo amor, força e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por me permitir viver o sonho de cursar Química em uma universidade federal.

Aos meus pais, Mari, Márcia, Fábio e Lucas, que me deram força e apoio, e fizeram o impossível para me manter aqui e realizar mais um sonho. Hoje, esta conquista é nossa.

À minha amiga Geovana Fernandes, que nunca soltou a minha mão e sempre acreditou em mim, ajudando-me a enxergar, todos os dias, meu potencial e minha capacidade de vencer.

Aos amigos que construí ao longo deste período em Uberlândia, que se tornaram minha família e estiveram comigo tanto nas dificuldades quanto nas inúmeras alegrias.

Ao meu namorado, Lucas, que sempre me apoia, me motiva e me ajuda a enfrentar os desafios com amor e cuidado.

Aos meus professores do Instituto de Química, que me fizeram apaixonar ainda mais pelo caminho que escolhi, com todo o amor pela profissão e pelos conhecimentos compartilhados. Sem vocês, nada seria possível.

À Roberta Macêdo e ao Marcos Eduardo, pela ajuda fundamental nesse processo, com toda paciência e clareza.

Ao meu orientador, Gustavo Poelhsitz, por ter me apresentado à pesquisa científica ainda no terceiro período, pelo apoio, compreensão, confiança e pela excelência na orientação ao longo desses três anos.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa concedida durante esses anos de pesquisa.

“A vida é como andar de bicicleta. Para manter o equilíbrio, você precisa continuar em movimento.”

(Albert Einstein)

RESUMO

Os complexos à base de Ru(II) têm sido investigados devido à sua versatilidade química e forte potencial em aplicações farmacológicas. Neste trabalho, foi conduzida a síntese e caracterização espectroscópica do complexo $[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cim})]$, visando aplicações em estudos *in vitro* para atividade leishmanicida. O complexo $[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cim})]$ foi sintetizado através do dímero precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$, e do ligante 4,4,4-trifluoro-1-(2-naftil)-1,3-butanodionato (BNT). A geometria do complexo sintetizado foi sugerida através das técnicas espectroscópicas, como espectroscopia no infravermelho (ATR-FTIR), ressonância magnética nuclear RMN de ^1H , espectrometria de massas, espectroscopia de absorção na região do ultravioleta visível (UV-Vis) e foi submetido a ensaios de atividade antiparasitária. O RMN de ^1H mostra deslocamentos químicos que estão de acordo com o esperado para os hidrogênios dos ligantes coordenados. Esses sinais estão desprotegidos em relação aos observados para os ligantes livres devido à interação com o Ru(II), destacando-se o sinal simpleto do β -dicetonato em 6,4 ppm que confirma a coordenação do mesmo ao rutênio(II). Além disso, a análise elementar também foi realizada para quantificar o percentual de C e H, havendo grande concordância entre os valores encontrados e os esperados para a estrutura do complexo. A espectrometria de massas mostrou um valor de m/z equivalente à estrutura do complexo sem o ligante clorido, como esperado para esse tipo de análise. Os espectros de IV foram realizados tanto para o dímero quanto para o complexo, mostrando que, para o complexo, seu espectro mostra a ausência do modo vibracional Ru-Cl em ponte, evidenciando o rompimento da mesma para formação do complexo final. Nos espectros de UV-Vis também observou-se evidências da coordenação do β -dicetonato. O composto foi ativo contra a forma promastigota de *L.(L.) amazonensis* nas maiores concentrações utilizadas sendo que o precursor é inativo indicando que a coordenação de β -dicetonatos ao $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ é uma estratégia interessante para gerar compostos com atividade leishmanicida.

Palavras-chave: Complexo de Ru(II), *p*-Cimeno, β -dicetonato, *L.(L.) amazonensis*.

ABSTRACT

Ru(II)-based complexes have been investigated due to their chemical versatility and strong potential in pharmacological applications. In this work, the synthesis and spectroscopic characterization of the complex $[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-p-cym})]$ were carried out, aiming at applications in *in vitro* studies for leishmanicidal activity. The complex $[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-p-cym})]$ was synthesized from the precursor dimer $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-p-cymene})]_2$ and the ligand 4,4,4-trifluoro-1-(2-naphthyl)-1,3-butanedionate (BNT). The geometry of the synthesized complex was suggested through spectroscopic techniques, such as infrared spectroscopy (ATR-FTIR), proton nuclear magnetic resonance (^1H NMR), mass spectrometry, ultraviolet-visible absorption spectroscopy (UV-Vis), and it was also subjected to antiparasitic activity assays. The ^1H NMR spectrum shows chemical shifts consistent with the expected values for the protons of the coordinated ligands. These signals appear deshielded compared to those of the free ligands due to the interaction with Ru(II), with special emphasis on the singlet of the β -diketonate at 6.4 ppm, which confirms its coordination to ruthenium(II). In addition, elemental analysis was performed to quantify the percentage of C and H, showing strong agreement between the experimental and theoretical values for the proposed structure. Mass spectrometry revealed an m/z value corresponding to the complex structure without the chloride ligand, as expected for this type of analysis. IR spectra were obtained for both the dimer and the complex, showing that, for the complex, the spectrum lacks the bridging Ru–Cl vibrational mode, evidencing its cleavage in the formation of the final complex. UV-Vis spectra also provided evidence of β -diketonate coordination. The compound exhibited activity against the promastigote form of *L. (L.) amazonensis* at the highest concentrations tested, while the precursor was inactive, indicating that the coordination of β -diketonates to $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-p-cymene})]_2$ represents an interesting strategy to generate compounds with leishmanicidal activity.

Keywords: Ru(II) complex, p-cymene, β -diketonate, *L. (L.) amazonensis*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fármacos mais utilizados no tratamento da Leishmaniose Visceral: Pentostan® e Glucantime®.....	18
Figura 2: Estrutura química da cisplatina (1) e seu análogo carboplatina (2).....	20
Figura 3: Mecanismo de ação proposto do complexo de rutênio(III) em células tumoriais a partir da interação com a transferrina.	22
Figura 4: Estrutura química do NAMI-A; KP1019; BOLD-100.....	24
Figura 5: Estrutura genérica de complexos de rutênio(II)-areno destacando o papel dos ligantes e interações com DNA.....	26
Figura 6: Estrutura química dos complexos de rutênio RAPTA-C e RAPTA-T que apresentam atividade antitumoral.	27
Figura 7: Representação da síntese, tautomerismo e reatividade das β -dicetonas.....	27
Figura 8: Estrutura dos complexos, sendo (1) $[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$, (2) $[\text{RuCl}(\text{TTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$, (3) $[\text{RuCl}(\text{TfBr})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$, e (4) $[\text{RuCl}(\text{TfF})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$, derivado do $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$	30
Figura 9: Estrutura do complexo precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$	34
Figura 10: Esquema da síntese do novo complexo derivado do $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ sendo $[\text{Ru}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cim})\text{Cl}]$	35
Figura 11: Espectro de infravermelho do precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ entre 250 a 3500 cm^{-1}	36
Figura 12: Espectro de infravermelho referente ao complexo $[\text{Ru}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimemo})\text{Cl}]$.; ligante livre HBNT e suas atribuições entre	

170 a 1745 cm ⁻¹	37
Figura 13: Ampliação dos espectros de infravermelho do complexo	
[RuCl(BNT)(η^6 - <i>p</i> -cimeno)] e complexo precursor [RuCl ₂ (η^6 - <i>p</i> -cimeno)] ₂	
referente ao modo vibracional de estiramento axial Ru-Cl, entre 200 a	
350 cm ⁻¹	38
Figura 14: Espectro de RMN – ¹ H, obtido em CDCl ₃ e frequência de 400 MHz,	
do complexo precursor [RuCl ₂ (η^6 - <i>p</i> -cimeno)] ₂ com os hidrogênios identificados.	40
Figura 15: Espectro de RMN – ¹ H, obtido em CDCl ₃ e frequência de 400 MHz,	
do complexo [RuCl(BNT)(η^6 - <i>p</i> -cimeno)], com os hidrogênios identificados.	41
Figura 16: A) Espectro de massa HRESI-MS do complexo com a razão m/z	
501,0655, com ampliação dos picos isotópicos; B) Representação do fragmento	
[M-Cl].	46
Figura 17: Espectro de massa teórico do complexo com m/z 501,0615.	
Figura 18: Espectros no UV-Vis dos complexos [RuCl ₂ (η^6 - <i>p</i> -cimeno)] ₂ e	
[RuCl(BNT)(η^6 - <i>p</i> -cimeno)]	49
Figura 19: Espectros no UV-Vis dos complexos [RuCl(BNT)(η^6 - <i>p</i> -cimeno)] e do	
ligante livre HBNT	50
Figura 20: Viabilidade de <i>Leishmania amazonenses</i>	
	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Modos vibracionais (cm^{-1}) e atribuições do espectro no IV correspondentes

às principais bandas do precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ e seu derivado utilizando

como ligante a β -dicetona, $[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, e o ligante

livre HBNT38

Tabela 2: Deslocamentos químicos (ppm), atribuições de sinais dos prótons existentes

no complexo precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ e em seu derivado

$[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ 43

Tabela 3: Valores de absorptividade ($\epsilon_{\text{máx}}$) do precursor p -cimeno, do complexo em

estudo e o ligante livre, e as transições envolvidas.48

LISTA DE ABREVIACÕES

BNT = 4,4,4-trifluoro-1-(2-naftil)-1,3-butanodiona

BTA = 1,3-butanodiona-1-fenil-4,4,4-trifluoro

CDCl₃ = clorofórmio deuterado

CHNS = Teor de carbono, hidrogênio e nitrogênio

δ = designa vibração de deformação

DMSO = Dimetilsulfóxido

DNA = Ácido Desoxirribonucleico

DPPB = 1,4-bis(difenilfosfino)butano

ε = absortividade molar

HIV = Vírus da imunodeficiência humana

IC₅₀ = Concentração da droga empregada para redução de 50% da população de vírus, protozoários ou afins em análise

ILCT = Transferência de Carga Intraligante

LAP = Ligante lapachol

LMC = Leishmaniose mucocutânea

LPC = Leishmaniose dérmica pós-calazar

LV = Leishmaniose visceral

MLCT = Transferência de Carga Metal-Ligante

MMPS = Metaloproteinases da matriz

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

OMS = Organização Mundial da Saúde

p-CIM = p-cimeno

PTA = 1,3,5-triaza-7-fosfaticiclododecano

RMN ¹H = Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

TfBr = 1,3-butanodiona-1-(4-bromofenil)-4,4,4-trifluoro

TfF = 1,3-butanodiona-1-(4-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro

TTA = 2-tenoiltrifluoroacetona

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

ν = corresponde ao modo vibracional de estiramento axial

η⁶ = representa ligante hexadentado

λ = comprimento de onda

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1- LEISHMANIOSES: ASPECTOS GERAIS	16
1.2- QUÍMICA BIOINORGÂNICA	18
1.3- ASPECTOS GERAIS E APLICAÇÕES BIOLÓGICAS DE COMPOSTOS A BASE DE RUTÊNIO	20
1.4- ORGANOMETÁLICOS DE RUTÊNIO (II) COM ÊNFASE EM ARENOS	25
1.5- β-DICETONAS E LIGANTES β-DICETONATOS	27
1.6- COMPLEXOS DE RUTÊNIO(II) COM POTENCIAL TERAPÊUTICO DA LEISHMANIOSE	29
2. OBJETIVOS	31
3. METODOLOGIA	31
3.1- MATERIAIS E REAGENTES	31
3.1.1- REAGENTES QUÍMICOS	31
3.2- SÍNTESE DOS COMPLEXOS	32
3.2.1- SÍNTESE DO COMPLEXO PRECURSOR $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$	32
3.2.2 SÍNTESE DO COMPLEXO $[\text{Ru}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}]$	32
3.3 CARACTERIZAÇÕES FÍSICO-QUÍMICA	33
3.3.1- ANÁLISE ELEMENTAR (CHN)	33
3.3.2- ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)	33
3.3.3- ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)	33
3.3.4- ESPECTROMETRIA DE MASSAS	33
3.3.5- ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA VISÍVEL (UV-Vis)	34
3.4- AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DOS COMPLEXOS SINTETIZADOS	34
3.4.1- CONDIÇÕES DE CULTURA DE PROMASTIGOTAS	34
3.4.2 DETERMINAÇÃO DA VIABILIDADE CELULAR	34
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
4.1- SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE RUTÊNIO(II)	35
4.2-CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS COMPLEXOS	36
4.2.1- ANÁLISE ELEMENTAR (CHN)	36
4.2.2- ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)	36
4.2.3- ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	40
4.2.4- ESPECTROMETRIA DE MASSAS	45

4.2.5- ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA VISÍVEL (UV-Vis).....	47
4.3- ENSAIO DE ATIVIDADE LEISHMANICIDA <i>IN VITRO</i>.....	50
5. CONCLUSÃO.....	52
REFERÊNCIAS	53

1. INTRODUÇÃO

1.1- LEISHMANIOSES: ASPECTOS GERAIS

As leishmanioses constituem um conjunto de antroponoses causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, transmitidos ao homem principalmente pela picada de fêmeas de flebotômíneos infectadas, popularmente conhecidas como mosquitos-palha (Santos et al., 2021). Reconhecidas como doenças tropicais negligenciadas, elas representam um importante desafio de saúde pública global, afetando, sobretudo, populações em situação de vulnerabilidade social, onde fatores como desnutrição, precariedade de saneamento, moradias improvisadas e baixo acesso aos serviços de saúde favorecem sua disseminação (WHO, 2021). Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que entre 700 mil e 1 milhão de novos casos ocorrem anualmente, com ampla subnotificação, e que grande parte das regiões das Américas, da África e da Ásia podem ser consideradas endêmicas (Anversa et al., 2018).

As manifestações clínicas das leishmanioses são variadas e dependem da espécie do parasita e da resposta imunológica do hospedeiro (Anversa et al., 2018). A forma mais grave é a leishmaniose visceral (LV), também conhecida como calazar, que pode ser fatal em mais de 95% dos casos não tratados. Ela caracteriza-se por febre irregular, emagrecimento progressivo, hepatoesplenomegalia, anemia e imunossupressão, frequentemente evoluindo para óbito em casos de diagnóstico tardio (Prado et al., 2024; Alvarenga et al., 2010). Historicamente associada ao meio rural, a LV tem apresentado expansão para áreas urbanas, fenômeno relacionado à urbanização desordenada, desmatamento, migração populacional e adaptações do ciclo de transmissão ao ambiente peridomiciliar (Prado et al., 2024; Gontijo, 2004). Mais de 90% dos casos mundiais concentram-se em países como Índia, Bangladesh, Sudão, Sudão do Sul, Etiópia e Brasil (Anversa et al., 2018).

Além da LV, existem formas cutâneas e mucocutâneas da doença. A leishmaniose cutânea (LC) é a mais frequente e manifesta-se por úlceras em regiões expostas do corpo, podendo deixar cicatrizes permanentes e causar estigma social. Já a leishmaniose mucocutânea (LMC) compromete mucosas de nariz, boca e garganta, levando à destruição tecidual e incapacidade funcional (WHO, 2021). Em alguns casos, a leishmaniose dérmica pós-calazar (LPC) surge como sequela da LV, manifestando-se por

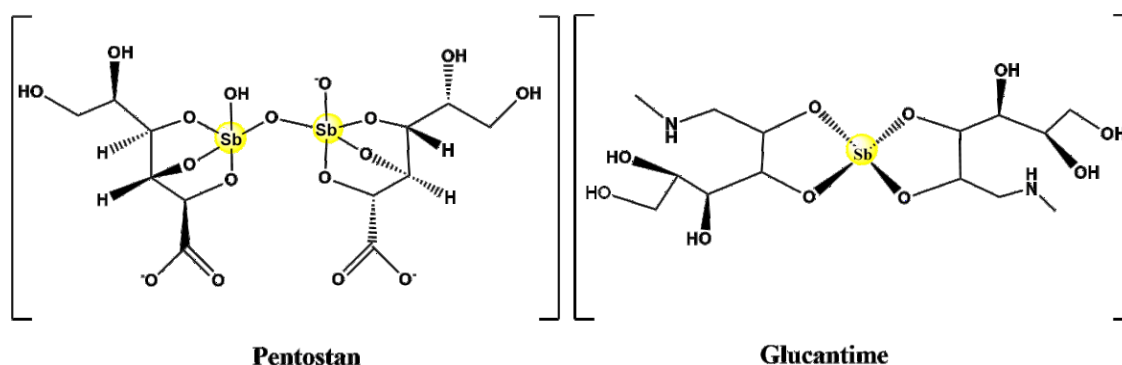
lesões cutâneas tardias, sobretudo no leste da África e no subcontinente indiano, embora também existam relatos no Brasil (WHO, 2021).

A epidemiologia da doença revela forte associação a fatores socioambientais. A transmissão depende do contato entre vetores infectados e hospedeiros suscetíveis, humanos ou animais reservatórios, e tende a se intensificar em contextos de pobreza, desnutrição e mobilidade populacional (Santos et al., 2021). Alterações ambientais, como desmatamento, urbanização e mudanças climáticas, têm favorecido a expansão geográfica da doença, ao modificar os habitats dos flebotomíneos e aproximar os ciclos de transmissão das populações humanas (Prado et al., 2024).

Um aspecto crítico é a coinfeção entre HIV e leishmaniose, considerada uma das associações mais graves em saúde pública. A imunossupressão provocada pelo HIV favorece o desenvolvimento e a recidiva da doença, ao mesmo tempo que a infecção por *Leishmania* potencializa a progressão clínica da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Essa coinfeção está associada a elevadas taxas de falha terapêutica e mortalidade, sendo já relatada em mais de 35 países, com destaque para Brasil, Etiópia e Índia (Lindoso, 2016; Gomes et al., 2017). Em indivíduos imunossuprimidos, o parasita assume comportamento oportunista, tornando o tratamento ainda mais desafiador (Ponte-Sucre, 2017).

No que diz respeito ao tratamento, a terapia padrão baseia-se no uso de antimoniais pentavalentes, como o estibogluconato de sódio (Pentostan®) e o antimoniato de meglumina (Glucantime®) (Figura 1) que apresentam eficácia clínica, mas elevada toxicidade e risco de indução de resistência parasitária (Gonçalves, 2017). Em casos de falha terapêutica ou contraindicação, a anfotericina B constitui a principal alternativa, embora seu uso também seja limitado pelos efeitos adversos e contraindicações clínicas (Neves, 2011). A variabilidade na resposta aos tratamentos convencionais tem incentivado a busca por novas opções terapêuticas, em especial fármacos de origem natural. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que compostos vegetais, como terpenoides, flavonoides e diferentes tipos de alcaloides (quinolínicos, isoquinolínicos e indólicos), possuem atividade leishmanicida promissora e podem representar alternativas mais seguras e menos onerosas para o tratamento (Monzote et al., 2016). A OMS considera prioritária a pesquisa e o desenvolvimento de novos fármacos com baixa toxicidade, alta eficácia e que evitem o surgimento de resistência (OMS, 2011).

Figura 1: Fármacos mais utilizados no tratamento da Leishmaniose Visceral: Pentostan® e Glucantime®.



Fonte: Elaborado pela autora.

Por fim, a prevenção e o controle da leishmaniose exigem uma abordagem multifatorial, que inclui diagnóstico precoce, tratamento imediato e eficaz para reduzir a transmissão e a mortalidade, vigilância epidemiológica ativa, controle de vetores e reservatórios, além de ações educativas voltadas à conscientização das comunidades em risco (Santos et al., 2021). O sucesso dessas estratégias depende também da integração de políticas públicas, parcerias interinstitucionais e investimentos contínuos em pesquisa, especialmente para o desenvolvimento de medicamentos e vacinas mais eficazes (WHO, 2021; Anversa et al., 2018).

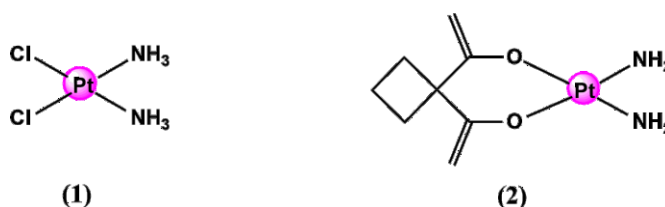
1.2- QUÍMICA BIOINORGÂNICA

A química inorgânica possui estreita relação com a química de coordenação, área que se consolidou especialmente entre as décadas de 1950 e 1960, impulsionada pelas contribuições do químico Alfred Werner, laureado com o prêmio Nobel de química em 1913 por desenvolver a teoria da coordenação. Posteriormente, em 1993, o pesquisador Fred Basolo destacou os estudos de cinética e os mecanismos de reações inorgânicas e bioinorgânicas como uma das principais fronteiras da química inorgânica moderna, ressaltando a importância dos íons metálicos de transição em sistemas biológicos (Beraldo, 2011). Nesse contexto, a química bioinorgânica dedica-se à investigação das funções, propriedades estruturais e características eletrônicas de íons inorgânicos e seus complexos, elucidando seu papel em processos biológicos fundamentais (BENITE et al., 2007).

A química inorgânica pode ser aplicada, no campo medicinal, especialmente por meio de fármacos que incorporam íons metálicos em sua formulação (MONGE et al., 2000). Esses íons exercem efeitos diretos e indiretos sobre o metabolismo, uma vez que diversos elementos inorgânicos desempenham papéis fundamentais em processos biológicos, atuando como cofatores enzimáticos, agentes estruturais ou moduladores de reações bioquímicas (BENITE et al., 2007). Nesse contexto, a química de coordenação aplicada a complexos metálicos com potencial atividade biológica apresenta desafios importantes, pois a reatividade do metal, incluindo reações redox e a substituição de ligantes, deve ser modulada. Essa reatividade pode ser explorada sob condições biológicas específicas, permitindo que os complexos exerçam sua ação terapêutica de maneira direcionada (BARRY; SADLER, 2013).

Considerando esse panorama, a química inorgânica medicinal passou por um grande avanço a partir da descoberta das propriedades antitumorais do composto *cis*-[diaminodicloro]platina(II), conhecido como “cisplatina”, realizada por Barnett Rosenberg e colaboradores em 1965 (BERALDO, 2011). Desde sua aprovação como agente quimioterapêutico, a cisplatina continua sendo amplamente utilizada no tratamento de diversos tipos de câncer, como os de ovário, cabeça e pescoço, bexiga, colo do útero e linfomas (VAN RIJT; SADLER, 2009). Apesar dos avanços contínuos no desenvolvimento de novos compostos análogos à cisplatina, apenas alguns alcançaram a fase de testes clínicos e foram aprovados para uso terapêutico, como é o caso da carboplatina (BERNARD, 1992) (Figura 2).

Figura 2: Estrutura química da cisplatina (1) e seu análogo carboplatina (2).



Fonte: Elaborado pela autora.

O mecanismo de ação da cisplatina envolve uma etapa de ativação controlada por hidrólise, que contribui para a sua seletividade frente às células tumorais. Essa ativação ocorre por meio da substituição dos ligantes clorido, cuja taxa de hidrólise é modulada

pelo gradiente de concentração de íons cloreto entre os meios extracelular e intracelular. Além disso, a cinética de substituição do ligante permite a formação eficiente da espécie ativa de platina. Por outro lado, a carboplatina apresenta uma via de ativação distinta, em que a liberação do ligante bidentado ocorre de forma mais lenta, sendo este um fator determinante na geração da espécie citotóxica responsável por sua atividade antitumoral (KLJUN; TUREL, 2017).

No entanto, a terapia com compostos à base de platina apresenta limitações significativas, incluindo a ocorrência de efeitos colaterais severos e o desenvolvimento de resistência pelos tumores (SKOCZYNSKA et al., 2017). Esse efeito ocorre devido à interação covalente entre o DNA e a cisplatina, a qual induz a apoptose celular, por esse motivo, novos complexos contendo íons metálicos, como Cr(III) e Ru(II/III), têm despertado o interesse de pesquisadores (MITAL, ZIORA, 2018).

Nesse cenário, os elementos inorgânicos demonstram desempenho relevante em processos biológicos e biomédicos (DE GRANDIS, 2016). Metais na forma de íons, como cobre, ferro, zinco, ouro e rutênio possuem funções vitais essenciais e apresentam importância significativa na química medicinal (SADLER, 2007). O uso de complexos metálicos na área medicinal tornou-se viável devido à correspondência entre certas propriedades farmacológicas, no entanto, tais propriedades muitas vezes não podem ser reproduzidas por moléculas orgânicas isoladas. Nesse sentido, a escolha criteriosa do íon metálico, de seu estado de oxidação e dos ligantes que compõem sua esfera de coordenação possibilita a geração de uma ampla diversidade de complexos com potencial de aplicação em sistemas biológicos (BARRY; SADLER, 2013).

1.3- ASPECTOS GERAIS E APLICAÇÕES BIOLÓGICAS DE COMPOSTOS A BASE DE RUTÊNIO

Nos últimos 40 anos, os complexos de rutênio têm se destacado significativamente na pesquisa em química inorgânica, em razão de suas propriedades biológicas, catalíticas, ópticas e eletrônicas singulares. Tais complexos têm se mostrado relevantes em virtude dos resultados promissores obtidos em estudos sobre seus mecanismos de ação, *in vitro* e *in vivo*, especialmente em modelos celulares que demonstram resistência à cisplatina por serem menos tóxicos (KOSTOVA, 2006).

No desenvolvimento de fármacos, o rutênio, um metal de transição, apresenta vantagens notáveis, como a capacidade de existir em múltiplos estados de oxidação (II, III e IV) sob condições de pH fisiológico; seus complexos exibem cinética lenta de troca de ligantes, característica comparável à dos complexos de platina, apresentam uma química de coordenação amplamente consolidada, demonstram menor toxicidade em relação aos compostos à base de platina (MITAL; ZIORA, 2018).

O rutênio, assim como grande parte dos metais de transição, é capaz de formar espécies catiônicas eletronicamente insaturadas, que apresentam forte tendência a interagir com moléculas doadoras de elétrons (BENIT et al., 2007). Moléculas biológicas como proteínas e ácidos nucleicos, por serem ricas em elétrons, tornam-se alvos preferenciais desses centros metálicos, favorecendo interações de natureza eletrostática e coordenativa (BERNHARDT et al., 2008).

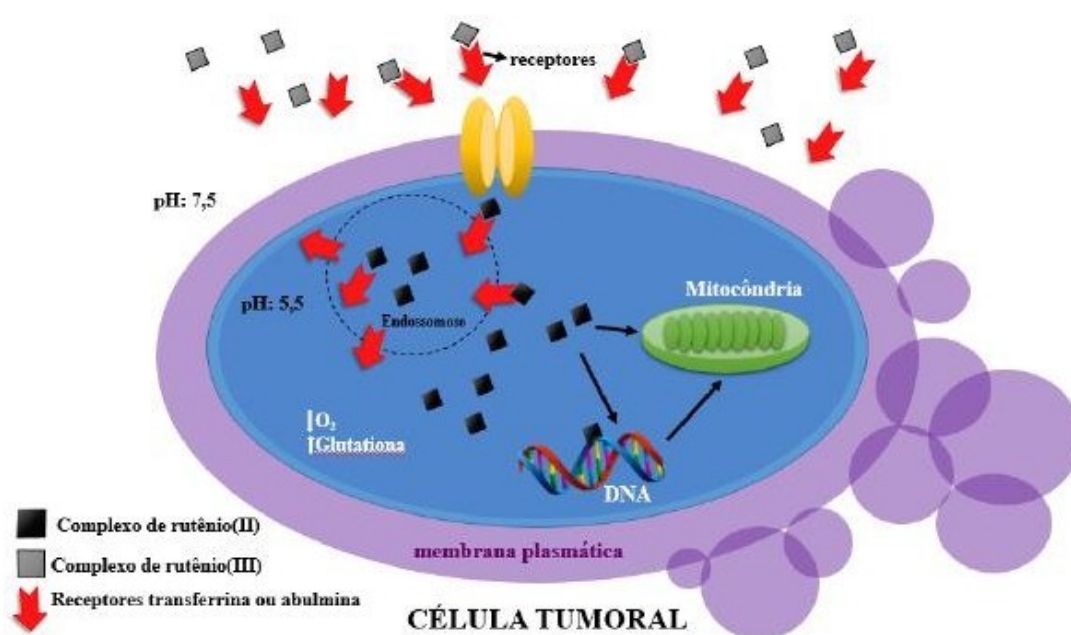
Além disso, destaca-se a habilidade do rutênio em apresentar múltiplos estados de oxidação, característica que amplia seu potencial de aplicação em sistemas biológicos e terapêuticos (MUHAMMAD & GUO, 2014). A capacidade do rutênio de existir predominantemente nos estados de oxidação (+2/+3) contribui para a sua notável versatilidade química, permitindo a formação de complexos estáveis com uma ampla variedade de ligantes, essa flexibilidade possibilita a organização de estruturas coordenadas com cinco ou seis ligantes, o que representa uma vantagem em relação à platina, que geralmente acomoda um número menor de ligantes em sua esfera de coordenação (PAGE, 2012).

Os complexos de rutênio, em geral, apresentam baixa toxicidade, o que pode ser atribuído à semelhança química existente entre esse elemento e o ferro, uma vez que ambos pertencem ao grupo VIII dos metais de transição. Essa semelhança se reflete, principalmente, na capacidade do rutênio de se ligar à transferrina e à albumina, proteínas responsáveis pelo transporte de ferro do plasma para os tecidos. Assim, considera-se que, uma vez absorvido, o rutênio se associa à transferrina presente no plasma, sendo posteriormente disponibilizado aos tecidos na forma de um complexo (DE GRANDIS, 2016).

Dessa forma, células com deficiência nutricional apresentam maior necessidade de ferro e, conseqüentemente, expressam uma quantidade aumentada de receptores de

transferrina na superfície da membrana celular. Esse mecanismo está associado ao aumento do fluxo sanguíneo, promovido pela angiogênese, processo responsável pela formação de novos vasos sanguíneos, com o objetivo de ampliar a captação de nutrientes (KEPPLER et al., 1990; ALESSIO et al., 2001). Com isso, ocorre a interação do rutênio com a transferrina, que o transporta até os tecidos, sendo então captado pelas células tumorais (BULLOCK et al., 2014).

Figura 3: Mecanismo de ação proposto do complexo de rutênio(III) em células tumorais a partir da interação com a transferrina.



Fonte: (MACÊDO, 2019)

Essas células apresentam características específicas de oxigenação e pH baixo (provenientes de ácido láctico, a partir do processo bioquímico de glicólise anaeróbica) que favorecem a redução do rutênio na forma Ru(III) para Ru(II), o que contribui para explicar a baixa toxicidade geralmente observada nos complexos de rutênio (SAVA, 1994). Os complexos de rutênio nos estados de oxidação +2 e +3 apresentam, em geral, geometria octaédrica, diferentemente dos complexos de platina(II), que possuem geometria quadrado-planar. Essa diferença estrutural representa um dos primeiros aspectos que os distinguem da cisplatina, pois reduz a formação de espécies secundárias capazes de provocar alterações indesejadas nos sistemas biológicos (MACÊDO, 2019).

Como consequência, os complexos de rutênio tendem a apresentar maior estabilidade, uma vez que operam com número de coordenação igual a 6 (MUHAMMAD & GUO, 2014). Além disso, com a redução do rutênio(III) para rutênio(II), os orbitais $d\pi(t_{2g})$ tornam-se ocupados, impedindo a coordenação de ligantes π -doadores, o que não ocorre com o rutênio(III). Essa característica contribui para uma maior seletividade dos complexos de rutênio(II), favorecendo a distinção entre células saudáveis e células tumorais, em comparação aos compostos à base de platina(II) (BULLOCK et al., 2014).

Diversas pesquisas têm destacado o interesse crescente nos complexos de rutênio devido ao seu amplo potencial biológico, essas moléculas têm se mostrado promissoras em diferentes frentes terapêuticas, incluindo o tratamento de doenças neurodegenerativas, cardiovasculares e infecciosas. Alguns estudos apontam, por exemplo, a atuação desses compostos na sinalização neural e vascular, com efeitos semelhantes ao do óxido nítrico, além de aplicações no combate à doença de Alzheimer e como agentes imunomoduladores (MARCHESI et al., 2012). Outras linhas de investigação exploram o uso desses complexos em terapias fotodinâmicas, bem como suas propriedades antimicrobianas e antiparasitárias, com destaque para a tuberculose (MACÊDO, 2019).

No campo da atividade antimicrobiana, chamam atenção os complexos de rutênio contendo ligantes polipiridínicos, como a 1,10-fenantrolina e seus derivados alquilados. Compostos desse tipo apresentaram ação contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, com resultados mais expressivos observados à medida que o grau de alquilação da fenantrolina aumentava, o que intensificou o efeito bactericida, inclusive contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Outro ligante de interesse é a 2,2'-bipiridina, também utilizada na coordenação com rutênio, cujos complexos demonstraram eficácia frente a microrganismos resistentes, como *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e fungos como *Candida albicans* e *Trichophyton mentagrophytes* (LI et al., 2017). Além dos complexos de rutênio na forma +3, também têm sido observados resultados positivos com o emprego de espécies contendo rutênio no estado de oxidação +2 (MACÊDO, 2019).

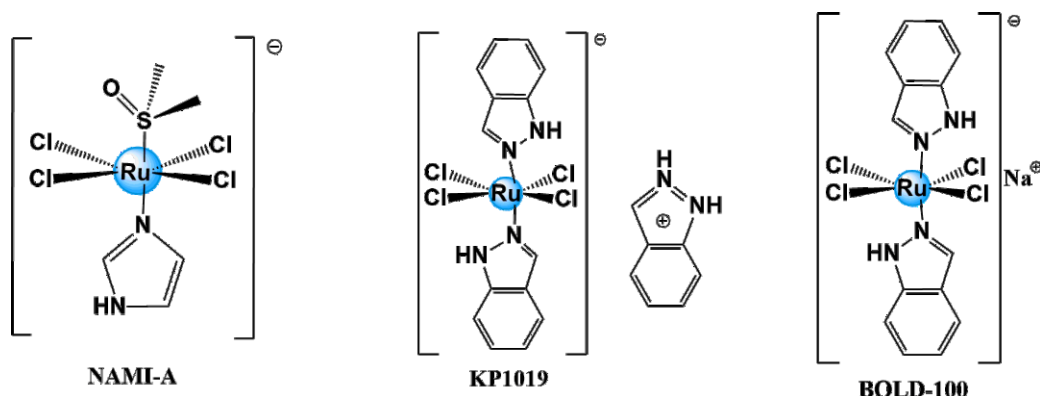
O complexo (HL)(trans-[RuCl₄(DMSO)L]) (L=imidazol), conhecido como NAMI-A (Figura 4), foi o pioneiro entre os compostos de rutênio a avançar para testes clínicos, iniciados em 1999. Durante os ensaios de Fase I apresentou resultados

animadores contra câncer de pulmão; entretanto, na Fase II mostrou baixa eficácia associada a efeitos adversos significativos (LEIJEN et al., 2015). A maior dificuldade relacionada a esse fármaco reside na inexistência de alvos moleculares claramente definidos e na falta de marcadores confiáveis de atividade biológica. Mesmo assim, considera-se que seu mecanismo de ação envolva a interação com proteínas da superfície celular, como a actina, e também com colágenos da matriz extracelular, contribuindo para reduzir a mobilidade de células tumorais com alto potencial invasivo (ALESSIO et al., 2019), (BERGAMO et al., 2003).

Pouco depois, outro complexo de rutênio chegou à Fase I de ensaios clínicos: o (HL)(trans-[RuCl₄L₂]) (L = indazol), denominado KP1019 (Figura 4). Nos estudos pré-clínicos, esse composto demonstrou resultados bastante expressivos, inibindo de forma eficaz a proliferação de células tumorais, com destaque para sua elevada atividade frente a tumores colorretais resistentes à quimioterapia convencional. Apesar de avançar para Fase I, seu desenvolvimento foi interrompido em virtude da baixa solubilidade (VELDERS et al., 2000). Com a substituição do contra-íon por sódio, o complexo passou a ser chamado de BOLD-100 e retornou para investigações clínicas.

O composto BOLD-100 (Figura 4), um complexo de rutênio(III) com reconhecido potencial antitumoral, encontra-se atualmente em fase de avaliação, ainda que seu mecanismo de ação não esteja completamente esclarecido. Estudos indicam que o BOLD-100 se liga à albumina plasmática e, em ambientes tumorais hipóxicos, sofre redução à forma ativa de rutênio(II). Entre os efeitos atribuídos a esse processo destacam-se a indução de estresse no retículo endoplasmático, o aumento na geração de espécies reativas de oxigênio e a modulação do metabolismo das células tumorais. Além disso, uma abordagem recente propõe a radiomarcagem do BOLD-100 com rutênio-97 (para aplicações em SPECT) e rutênio-103 (para fins terapêuticos), sem modificação de sua estrutura, com o objetivo de avaliar sua biodistribuição e explorar sua aplicação como agente integrado de diagnóstico e terapia personalizada (HAPPL, 2024).

Figura 4: Estrutura química do NAMI-A; KP1019; BOLD-100.



Fonte: Elaborado pela autora.

1.4- ORGANOMETÁLICOS DE RUTÊNIO (II) COM ÊNFASE EM ARENOS

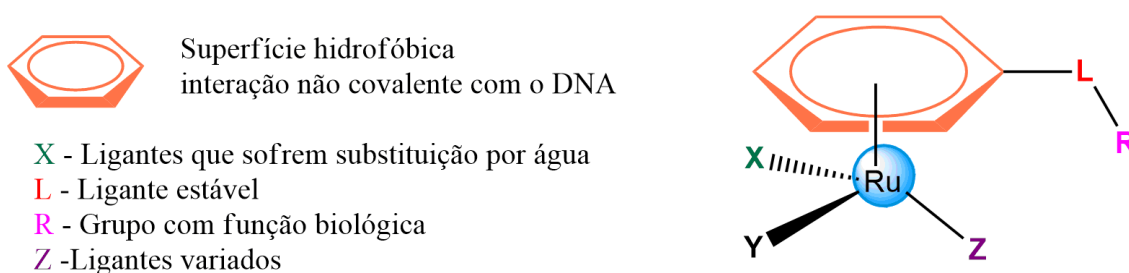
Os complexos organometálicos vêm se destacando devido às suas propriedades farmacológicas promissoras, apresentando um elevado potencial para o desenvolvimento de novos fármacos à base de metais. Nesse cenário, os complexos de rutênio, especialmente aqueles contendo ligantes do tipo areno, têm despertado grande interesse por aliam menor toxicidade a mecanismos de ação diferenciados, ampliando as perspectivas para aplicações terapêuticas (LIU et al., 2018).

Nesse contexto, os complexos de Ru(II)-areno apresentam atividade antitumoral significativa, relacionada à sua afinidade de ligação com o DNA, tanto por interações covalentes quanto por interações não covalentes (KILPIN, 2012). Dessa forma, a elevada estabilidade da ligação entre o rutênio e o anel areno possibilita a modificação estrutural planejada desses complexos, permitindo a introdução de grupos funcionalizados, como fragmentos com atividade biológica, de maneira relativamente simples (Figura 5). O ligante areno, por sua vez, atua como uma superfície hidrofóbica volumosa, contribuindo para a seletividade do composto na interação com alvos biomoleculares específicos. No entanto, é importante destacar que o aumento da hidrofobicidade, embora frequentemente associado a uma maior citotoxicidade, não implica necessariamente em maior seletividade.

A substituição dos ligante clorido por moléculas biologicamente relevantes ocorre por meio de hidrólise, viabilizando a coordenação direta do centro metálico com

biomoléculas-alvo. Além disso, a reatividade frente a essas biomoléculas pode ser ajustada por meio da troca dos ligante clorido por outros ligantes lábeis, o que influencia diretamente a taxa de interação (NAZAROV et al., 2014). Esse efeito decorre da interação entre o caráter σ -doador e π -receptor da ligação entre o rutênio e o *p*-cimeno. O ligante *p*-cimeno atua como doador de elétrons para o centro metálico, utilizando seus orbitais para preencher os orbitais 4d do rutênio. Em contrapartida, o rutênio realiza retrodoação eletrônica, transferindo densidade eletrônica de seus orbitais preenchidos ($4d^6$) para os orbitais π^* desocupados do *p*-cimeno (PAZINATO, 2014). O efeito citotóxico está associado à ativação do complexo por meio da hidrólise da ligação Ru–Cl, processo que gera espécies reativas com potencial para interagir com biomoléculas-alvo (NAZAROV et al., 2014).

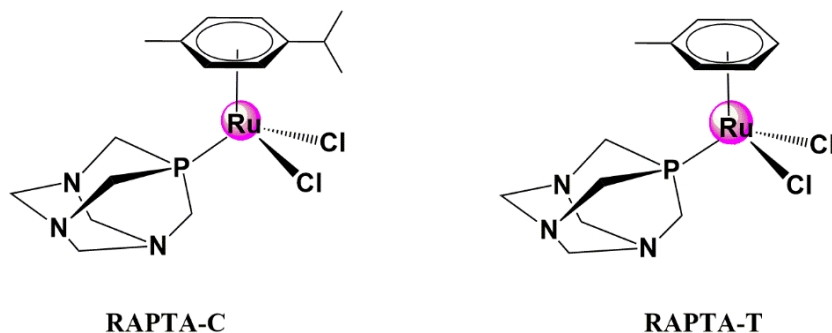
Figura 5: Estrutura genérica de complexos de rutênio(II)-areno destacando o papel dos ligantes e interações com DNA.



Fonte: Adaptado (NAZAROV et al., 2014).

Os complexos de rutênio–areno constituem uma classe de compostos que tem despertado interesse pela diversidade estrutural e pelo potencial farmacológico. Entre eles, destaca-se o RAPTA- C ($[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{PTA})]$), sendo PTA = 1,3,5-triaza-7-fosfaticiclododecano) (Figura 6). Esse complexo avançou para ensaios pré-clínicos *in vivo*, apresentando desempenho antitumoral comparável ao do NAMI-A e menor citotoxicidade frente ao câncer de ovário quando comparado à cisplatina. O diferencial do RAPTA-C está associado ao ligante PTA, cuja estrutura contém fósforo coordenado e átomos de nitrogênio, característica que confere maior lipofilicidade e seletividade ao complexo observadas em estudos biológicos. Sua ação não está centrada principalmente na ligação ao DNA, mas sim na interação com metaloproteinases da matriz (MMPs), proteínas fundamentais para a progressão tumoral e para os processos de metástase celular (SCOLARO et al., 2005), (RAUSCH et al., 2019), (DIBRANIN et al., 2024).

Figura 6: Estrutura química dos complexos de rutênio RAPTA-C e RAPTA-T que apresentam atividade antitumoral.

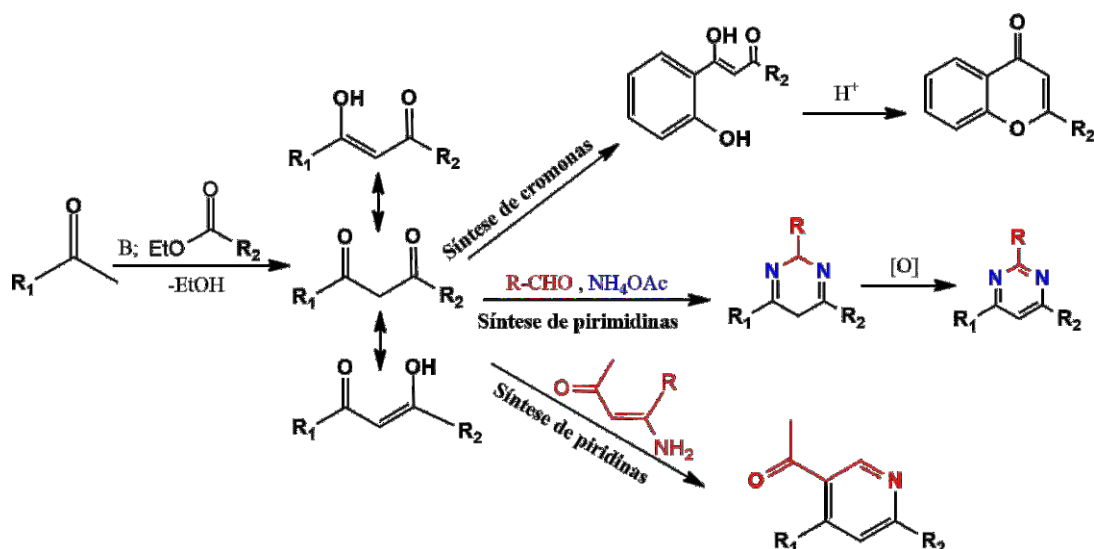


Fonte: Elaborado pela autora.

1.5- β -DICETONAS E LIGANTES β -DICETONATOS

As β -dicetonas representam uma classe de compostos caracterizada pela presença de dois grupos carbonila, usualmente separados por um grupo metileno. Esses compostos podem ser derivados de diferentes substratos, como cetonas, aldeídos, ésteres ou outros grupos carbonílicos. A semelhança nas propriedades químicas observada entre os membros desse grupo decorre, em grande parte, da ocorrência do tautomerismo ceto-enólico (Figura 7), um equilíbrio estrutural que confere estabilidade e reatividade específicas. A síntese das β -dicetonas geralmente envolve uma reação de condensação do tipo Claisen, realizada entre uma cetona metílica e um éster etílico apropriado, permitindo a formação de uma ampla variedade de estruturas possíveis a partir da combinação dos reagentes (KLJUN,2012).

Figura 7: Representação da síntese, tautomerismo e reatividade das β -dicetonas.



Fonte: Adaptado (KLJUN, 2012).

As β -dicetonas possuem átomos de oxigênio provenientes das carbonilas, que atuam como sítios doadores de elétrons, conferindo elevada capacidade de complexação com centros metálicos. Devido à presença dos ligantes doadores do tipo O,O, esses compostos mantêm-se amplamente empregados na coordenação com íons metálicos, especialmente metais de transição. Essa propriedade de formar complexos continua sendo explorada por seu impacto na reatividade e nas propriedades biológicas, o que reforça a atual relevância das β -dicetonas como ligantes promissores no desenvolvimento de novas moléculas bioativas (DEEPTHI et al., 2016; WANG et al., 2016).

Além disso, o grupo trifluormetila ($-CF_3$) é amplamente reconhecido por sua influência positiva nas interações entre fármacos e seus respectivos receptores. Sua introdução em estruturas bioativas tende a aumentar a lipofilicidade, favorecendo a permeabilidade celular quando comparado a substituintes como o grupo metila, o que pode refletir em maior eficiência na internalização pelos sistemas biológicos aumentando a citotoxicidade de determinadas moléculas. No extremo oposto da estrutura de um dicetonato, diversos sistemas aromáticos têm sido empregados como substituintes. Dentre os exemplos mais simples, destacam-se os anéis heterocíclicos de cinco membros, como os grupos 2-furila e 2-tienila. Já os anéis aromáticos de seis membros incluem unidades como fenila e 4-clorofenila. Estruturas mais complexas, como 2-naftil e benzodioxolila,

representam sistemas policíclicos com maior extensão de conjugação (SERŠEN et al., 2015).

Estudos relatados na literatura os ligantes β -dicetonatos exercem papel fundamental na atividade biológica dos complexos metálicos, influenciando sua reatividade e seletividade frente a alvos específicos, demonstram que determinados complexos metálicos contendo ligantes β -dicetonatos apresentam resultados promissores frente à atividade antitumoral. Compostos formados por metais como Pt(II) e Cu(II), coordenados com os ligantes BTA (1-fenil-3-butanodiona-4,4,4-trifluoro) e TTA (2-tenoiltrifluoroacetona), mostraram eficácia citotóxica significativa contra linhagens celulares do tipo K562 (COUTO et al., 2015). Há também relatos na literatura sobre a utilização de complexos de rutênio(II) contendo arenos associados a β -dicetonas, em que a substituição por diferentes grupos arila modulou a atividade citotóxica frente a células tumorais, como as de ovário e osteossarcoma. Os melhores resultados foram observados nos complexos contendo o substituinte 4-clorofenil (SERŠEN et al., 2015; VOKÁČOVÁ et al., 2018).

1.6- COMPLEXOS DE RUTÊNIO(II) COM POTENCIAL TERAPÊUTICO DA LEISHMANIOSE

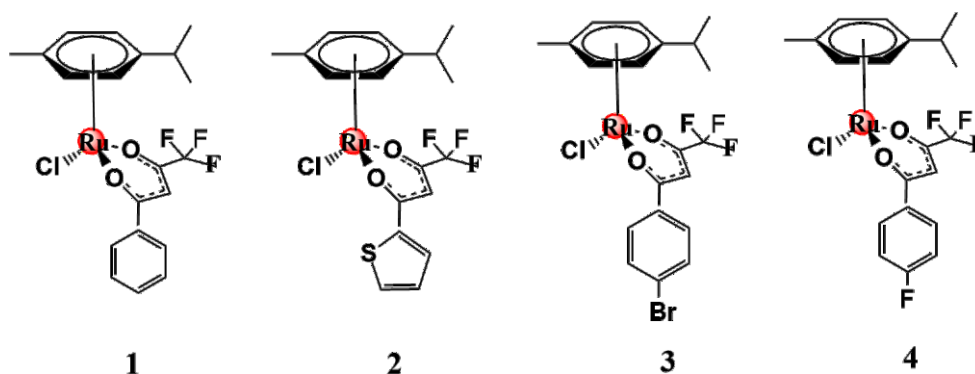
Os complexos de rutênio têm se destacado na busca por novos fármacos devido à sua versatilidade química, seletividade e potencial para reduzir efeitos adversos. A associação do metal a ligantes bioativos possibilita efeitos sinérgicos que aumentam a estabilidade e a eficácia dos compostos, ao mesmo tempo em que minimizam toxicidade em comparação aos fármacos tradicionais (GAMBINO, 2012; OLIVEIRA et al., 2017). Essa abordagem tem sido explorada em diferentes linhas de pesquisa, incluindo o desenvolvimento de candidatos terapêuticos para câncer, tuberculose e, mais recentemente, leishmaniose.

Como citado anteriormente, existe a necessidade de novos tratamentos para leishmaniose, visto que as terapias disponíveis sofrem com limitações significativas. Nesse cenário, compostos metálicos à base de rutênio se apresentam como alternativas promissoras. Inicialmente investigados como agentes antitumorais, passaram a ser avaliados como leishmanicidas devido às semelhanças metabólicas entre o parasita e algumas linhagens tumorais (TAHGHI, 2014). Esses complexos atuam por múltiplos mecanismos, podendo exigir ativação redutiva, interagir com o DNA e bloquear vias

metabólicas essenciais do protozoário, incluindo o metabolismo de folatos e poliaminas, a síntese de ergosterol, na qual é fundamental para a viabilidade celular e a atividade da DNA topoisomerase, comprometendo sua replicação (MACÊDO, 2019).

O potencial terapêutico de complexos de rutênio vem sendo amplamente explorado no combate à leishmaniose. O complexo $[\text{RuCl}_2(\text{lap})(\text{dppb})]$, contendo lapachol como ligante, demonstrou atividade expressiva contra *Leishmania amazonensis*, apresentando valores de IC_{50} comparáveis aos obtidos para a Anfotericina B (BARBOSA et al., 2014). Em estudo posterior, conduzido pelo nosso laboratório de pesquisa, verificou-se que os complexos sintetizados foram ativos contra a espécie *L. (L.) amazonensis*, com valores de IC_{50} variando entre 55,8 e 90,5 μM para os derivados de $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$. Nessa investigação, observou-se que os compostos contendo β -dicetonas coordenadas apresentaram atividade de duas a três vezes superior à do precursor, efeito atribuído ao aumento do caráter hidrofóbico conferido pela presença de fragmentos apolares, que favorecem a permeabilidade celular e, conseqüentemente, potencializam a ação antiparasitária. Entre os quatro complexos avaliados (Figura 8), o que apresentou maior atividade foi o $[\text{RuCl}(\text{TfBr})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ com IC_{50} de 55,8 μM , sugerindo que o número e a natureza dos heteroátomos desempenham papel relevante na interação com biomoléculas presentes nas células de *Leishmania* (MACÊDO, 2019).

Figura 8: Estrutura dos complexos, sendo (1) $[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, (2) $[\text{RuCl}(\text{TTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, (3) $[\text{RuCl}(\text{TfBr})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, e (4) $[\text{RuCl}(\text{TfF})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, derivado do $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$.



Fonte: Elaborado pela autora.

Dessa forma, os complexos de rutênio representam uma estratégia promissora para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e seguras contra a leishmaniose. Ao combinar a versatilidade química do metal com ligantes bioativos, esses compostos têm potencial para superar as limitações dos tratamentos atuais, reduzindo efeitos adversos e contornando a resistência parasitária, abrindo caminho para o avanço de novos fármacos em doenças negligenciadas.

2. OBJETIVOS

O presente estudo teve como foco a síntese do complexo de rutênio(II) $[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, sendo BNT = 4,4,4-trifluoro-1-(2-naftil)-1,3-butanodionato. Seguido de sua caracterização espectroscópica bem como da avaliação preliminar da atividade leishmanicida, através da realização de ensaios *in vitro* contra a forma promastigota de *L.(L.) amazonensis*.

3. METODOLOGIA

3.1- MATERIAIS E REAGENTES

Para a execução deste estudo, todos os reagentes e materiais foram empregados em sua forma original, sem qualquer etapa de pré-tratamento.

3.1.1- REAGENTES QUÍMICOS

Os solventes empregados neste estudo foram: água destilada, metanol (Neon, P.A. 99,8%), etanol (Vetec, P.A. 99,5%), éter dietílico (Synth, P.A.) e α -felandreno (Sigma-Aldrich). Para a síntese do complexo de rutênio(II) utilizou-se a β -dicetona 4,4,4-trifluoro-1-(2-naftil)-1,3-butanodiona (HBNT) (Sigma-Aldrich, 99%). Na preparação do complexo precursor foi empregado o tricloreto de rutênio hidratado (Sigma-Aldrich) e, para promover a desprotonação do ligante, foi adicionada trietilamina (Vetec). Para caracterização do complexo no equipamento de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , foi utilizado clorofórmio- d (Sigma-Aldrich, 99,8%).

3.2- SÍNTESE DOS COMPLEXOS

3.2.1- SÍNTESE DO COMPLEXO PRECURSOR $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$

A síntese do $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$ foi realizada por meio da metodologia descrita na literatura (JENSEN ET AL., 1998). Sendo assim, para a obtenção do complexo precursor, adicionou-se 25 mL de etanol em um balão de fundo redondo de 150 mL. O solvente foi mantido sob refluxo e agitação a uma temperatura de 70°C por um período de aproximadamente 0,5 h. Após o solvente atingir a temperatura de ebulição, adicionou-se 2,22 mmol $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ até total dissolução do sal. Em seguida, foram adicionados 0,02 mmol de α -felandreno à solução etanólica. A solução permaneceu sob agitação e refluxo por 4 horas. Posteriormente, a solução foi resfriada até a temperatura ambiente, e para obtenção do precipitado de cor laranja, foi realizada uma pré-concentração utilizando um evaporador rotativo. Dessa forma, o produto obtido foi filtrado e lavado com éter dietílico.

$[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$: MM= 612,39 g.mol⁻¹. **Rendimento:** 397,9 mg (52,4%).

3.2.2 SÍNTESE DO COMPLEXO $[\text{Ru}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})\text{Cl}]$

Para a síntese do complexo, utilizou-se um balão de fundo redondo com capacidade de 100 mL, contendo 20 mL de metanol. Ao solvente foi adicionado 8,16 mmol do precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]_2$, sendo mantido sob agitação magnética e refluxo até total dissolução do composto. Preparou-se uma solução metanólica de aproximadamente 10 mL contendo excesso do ligante β -dicetona (HBNT), sendo adicionada 1,80 mmol de trietilamina. A razão molar precursor/ligante utilizada foi 1:2:1. A quantidade em massa do ligante adicionado foi de aproximadamente 3,95 mmol. Em seguida, a solução contendo o ligante foi gotejada à primeira contendo o precursor. A reação permaneceu sob refluxo e agitação durante 4 horas, à 70°C. Por fim, a solução foi pré-concentrada com o auxílio do rotaevaporador. O precipitado obtido foi filtrado em um funil de placa sinterizada e lavados com água destilada e para completa secagem, os novos materiais foram deixados em um dessecador à vácuo.

$[\text{Ru}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})\text{Cl}]$: MM= 535,962 g.mol⁻¹. **Rendimento:** 45,3 mg (51,8%).

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{O}_2\text{Ru}$: **C**, 53,73; **H**, 4,14. **Experimental:** **C**, 54,73; **H**, 4,35.

3.3 CARACTERIZAÇÕES FÍSICO-QUÍMICA

3.3.1- ANÁLISE ELEMENTAR (CHN)

As caracterizações dos complexos sintetizados foram realizadas no Laboratório Multiusuário do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia – UFU, utilizando o analisador CHN modelo Perkin Elmer Precisely – Series II CHNS/O Analyzer 2400.

3.3.2- ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)

Os espectros vibracionais dos complexos sintetizados foram adquiridos no estado sólido por meio de um espectrofotômetro FTIR Frontier Single Range – MIR da Perkin Elmer, abrangendo a faixa espectral de 4000 a 220 cm^{-1} . A análise das amostras foi efetuada utilizando a técnica de Reflectância Total Atenuada (ATR), com o auxílio de um cristal de diamante.

3.3.3- ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

Os espectros de ^1H RMN foram obtidos utilizando o espectrômetro Ascend 400 Avance III HD, com campo magnético de 9,4 TESLA e frequência operacional de 400 MHz. O equipamento está disponível no laboratório Multiusuário do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia (IQ-UFU). As amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado, e todos os valores de deslocamento químico foram referenciados ao TMS.

3.3.4- ESPECTROMETRIA DE MASSAS

O espectro de massas do complexo sintetizado foi registrado utilizando um espectrômetro de alta resolução QTOF, da marca Agilent®, modelo 6520 B, equipado com fonte de ionização por electrospray. As amostras foram dissolvidas em metanol e introduzidas por meio de uma seringa de 100,0 μL , conectada a uma bomba de infusão direta com fluxo de 200,0 $\mu\text{L}/\text{h}$. A ionização ocorreu com gás nebulizador N_2 a 20 psi, gás secante aquecido a 200 $^\circ\text{C}$ com fluxo de 8,0 L/min , e aplicação de 4,5 kV no capilar. Os dados foram coletados no modo positivo.

3.3.5- ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA VISÍVEL (UV-Vis)

Os espectros eletrônicos de absorção foram obtidos através do espectrofotômetro UV- 2501 PC Shimatzu, num intervalo de 200 a 800 nm. Foram utilizadas cubetas de quartzo com caminho óptico de 1 cm. Para análise foram preparadas soluções com concentração entre 1×10^{-4} e 1×10^{-5} dos materiais sintetizados, utilizando como solvente o metanol.

3.4- AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DOS COMPLEXOS SINTETIZADOS

3.4.1- CONDIÇÕES DE CULTURA DE PROMASTIGOTAS

As análises de atividade citotóxica dos compostos sintetizados serão realizadas pelo LaBiTox (Laboratório de Bioquímica e Toxinas Animais), tendo como responsável a professora Kelly Aparecida Yoneyama Tadini. Assim, foi realizada a cultura em meio LIT (“Liver Infusion Tryptose”) de espécies *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis* ((IFLA/BR/67/PH8 strain) no estágio promastigota. O meio de cultura foi mantido em condições ideais: pH 7,4 com adição de 1% de penicilina (100 UI. mL^{-1}) / estreptomicina ($100 \mu\text{g. mL}^{-1}$), 2% de glicose (LIT completo) como suplementação de 10% de soro fetal bovino desativado pelo calor. As culturas também foram mantidas em câmaras do tipo B.O.D à $23 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Todas as espécies promastigotas empregadas nos ensaios foram isoladas após 5-6 dias de cultura (fase estacionária do crescimento). Além disso, para garantir a potencial capacidade infectiva, foram utilizados parasitas com baixa passagem nos meios de cultura em todos os testes.

3.4.2 DETERMINAÇÃO DA VIABILIDADE CELULAR

Para a determinação da viabilidade celular da espécie de anteriormente citada, utilizou-se de um método específico: micrométodo do MTT (sal brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazólio) (MOSMANN,1983). Esse método consiste na suspensão dos parasitos em meio LIT completo, sendo posteriormente dispostos em placas de cultura de 96 poços (5x 105 parasitas/poço). Foi realizada a diluição seriada com o composto de rutênio ($200 \mu\text{M}$ a $0.097 \mu\text{M}$). Após o período de 72 horas de cultivo em câmara do tipo B.O.D à 23°C , foi adicionado o reagente MTT (5 mg mL^{-1} em meio LIT completo, $20 \mu\text{L/poço}$), e posteriormente à essa etapa, a placa de cultura foi incubada à 37°C em estufa de CO_2 , por um período de 3 horas. Por fim, adicionou-se $100 \mu\text{L}$ de

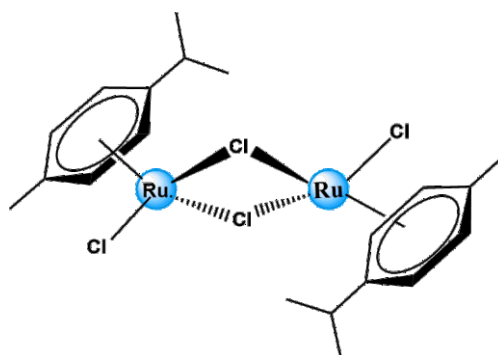
SDS aos poços, e a absorbância foi medida com o auxílio de um leitor de ELISA em um comprimento de onda específico (570 nm). O teste foi realizado em triplicata e por mais duas vezes de forma independente, a fim de garantir a confiabilidade dos resultados obtidos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1- SÍNTESE DOS COMPLEXOS DE RUTÊNIO(II)

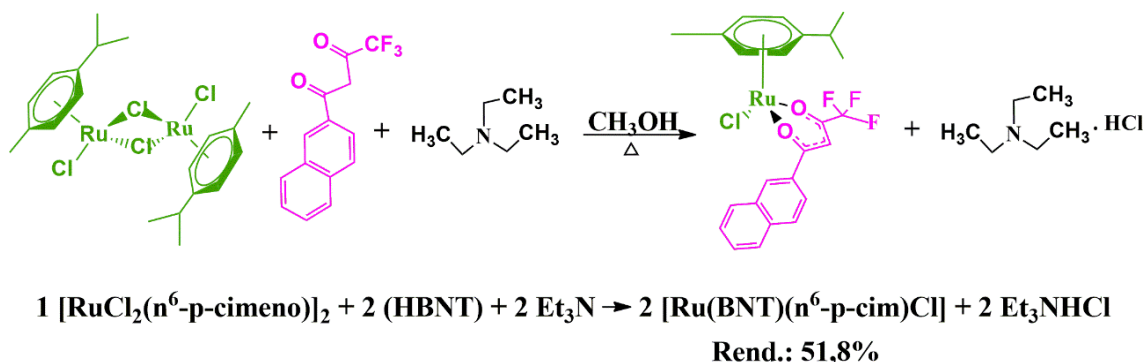
Uma rota sintética amplamente utilizada para a preparação de arenos de rutênio(II) envolve a desidrogenação de cicloexadienos em solução etanólica de $\text{RuCl}_3 \cdot \text{XH}_2\text{O}$. Assim, para a obtenção do precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ (Figura 9), realizou-se a reação entre α -felandreno e cloreto de rutênio em etanol, utilizando uma proporção molar de 1:10. O produto formado apresenta boa solubilidade em solventes como dimetilsulfóxido, acetona, água e diclorometano, sendo, contudo, insolúvel em éter dietílico. Além disso, mostra-se estável tanto sob exposição à luz quanto ao ar (BENNETT et al., 1973). O complexo preparado a partir desse precursor exibiu coloração alaranjada quando coordenado ao ligante β -dicetonato. A obtenção do derivado está exibida na Figura 10.

Figura 9: Estrutura do complexo precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$.



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 10: Esquema da síntese do novo complexo derivado do $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-p-cimeno})]_2$ sendo $[\text{Ru}(\text{BNT})(\eta^6\text{-p-cim})\text{Cl}]$.



Fonte: Elaborado pela autora.

4.2-CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS COMPLEXOS SINTETIZADOS

4.2.1- ANÁLISE ELEMENTAR (CHN)

Para o complexo sintetizado, encontrou-se 54,73% de carbono e o calculado era de 53,73% resultando em uma diferença de 1 unidade; já para o hidrogênio, obteve-se 4,35% no complexo sintetizado e o calculado era 4,14%, com diferença de 0,21. Isso pode ser consequência de um leve enriquecimento em elementos orgânicos, especialmente em hidrogênio. Tal comportamento é comum em complexos de rutênio, podendo ser atribuído à presença de solventes, umidade residual ou traços de ligante livre não removidos completamente durante a purificação. Além disso, uma secagem insuficiente da amostra antes da análise pode contribuir para o aumento do teor de hidrogênio observado. Com isso, a análise elementar confirmou que a composição do complexo derivado corresponde à estrutura esperada. Esse resultado indica ainda que a amostra apresenta pureza adequada. Os dados obtidos reforçam a ocorrência da substituição do ligante clorido presente no complexo inicial, pelo β -dicetonato.

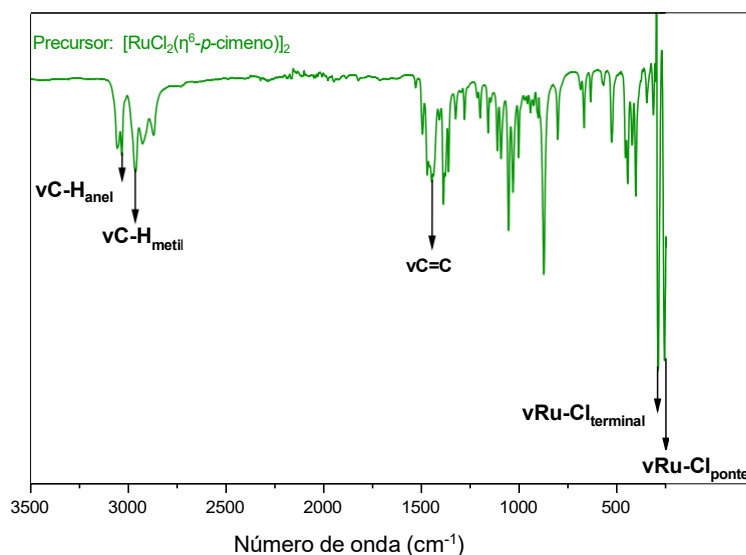
4.2.2- ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (IV)

De acordo com os resultados obtidos por meio da espectroscopia na região do infravermelho, foi possível confirmar a substituição do ligante clorido pelo β -dicetonato

no precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$. O surgimento de bandas características deste ligante foi constatado ao comparar os espectros do ligante livre (HBNT), do precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ e do complexo $[\text{Ru}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cim})\text{Cl}]$.

O precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ apresenta bandas em altas frequências associadas às vibrações dos grupos aromáticos do ligante *p*-cimeno (Figura 11). Essas absorções aparecem na faixa de 3030 a 3080 cm^{-1} , sendo relacionadas ao modo vibracional de estiramento axial das ligações C–H dos anéis aromáticos. Além disso, outras absorções características do precursor são observadas, como as atribuídas ao modo vibracional de estiramento axial das ligações C–H do grupo metil, em 2968 cm^{-1} ; as vibrações de deformação angular do C–H do grupo isopropílico, acoplado ao grupo metil, entre 1472 e 1447 cm^{-1} (SILVERSTEIN, 2005; TOCHER et al., 1983). Por fim, destacam-se as bandas em regiões de menor frequência correspondentes ao modo vibracional de estiramento axial das ligações Ru–Cl, em 278 cm^{-1} e em 259 cm^{-1} , atribuídas ao modo vibracional de estiramento axial $\nu\text{Ru-Cl}$ terminal e em ponte, respectivamente (COLINA-VEGAS et al., 2015).

Figura 11: Espectro de infravermelho do precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ entre 250 a 3500 cm^{-1} .



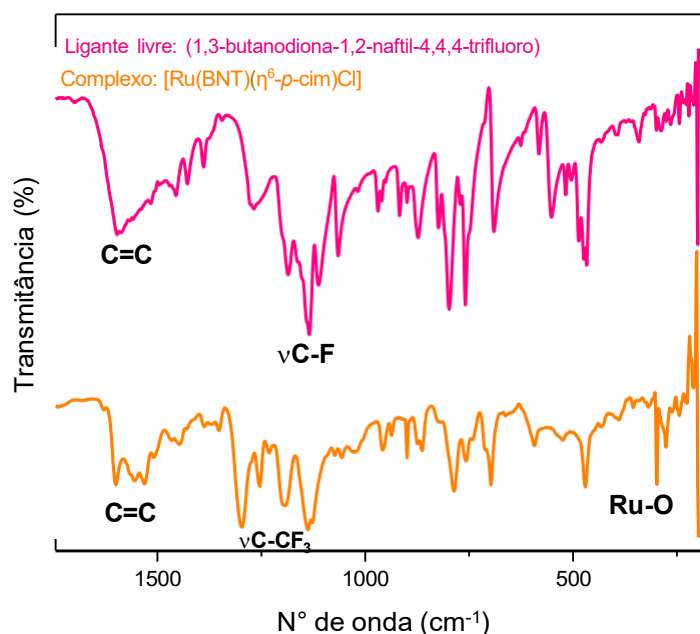
Fonte: Dados da pesquisa.

Observou-se uma maior similaridade entre o espectro do complexo $[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, com o da β -dicetona livre, dessa forma optou-se por

apresentar a sobreposição dos mesmos conforme mostrado (Figura 12). Foram identificadas vibrações correspondentes ao modo vibracional de estiramento axial $\nu\text{C}=\text{C}$ do anel aromático em 1440 cm^{-1} e $\nu\text{C}=\text{O}$ referente a carbonila entre 1600 a 1531 cm^{-1} , bem como bandas atribuídas às ligações $\nu\text{C}-\text{F}$ aproximadamente em 1140 cm^{-1} e referentes ao modo vibracional de estiramento axial $\nu\text{C}-\text{CF}_3$ entre 1297 a 1136 cm^{-1} . A ocorrência desses três modos vibracionais constitui forte evidência de que a coordenação do ligante ao centro metálico de rutênio(II) foi efetiva.

Por fim, também foram detectados modos vibracionais relacionados ao modo vibracional de estiramento axial da ligação $\nu\text{Ru}-\text{O}$, na região de aproximadamente 300 cm^{-1} (NEGRÓN, 2005). Além disso, uma banda em 278 cm^{-1} foi associada ao modo vibracional de estiramento axial $\nu\text{Ru}-\text{Cl}$.

Figura 12: Espectro de infravermelho referente ao complexo $[\text{Ru}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimemo})\text{Cl}]$; ligante livre HBNT e suas atribuições entre 170 a 1745 cm^{-1} .

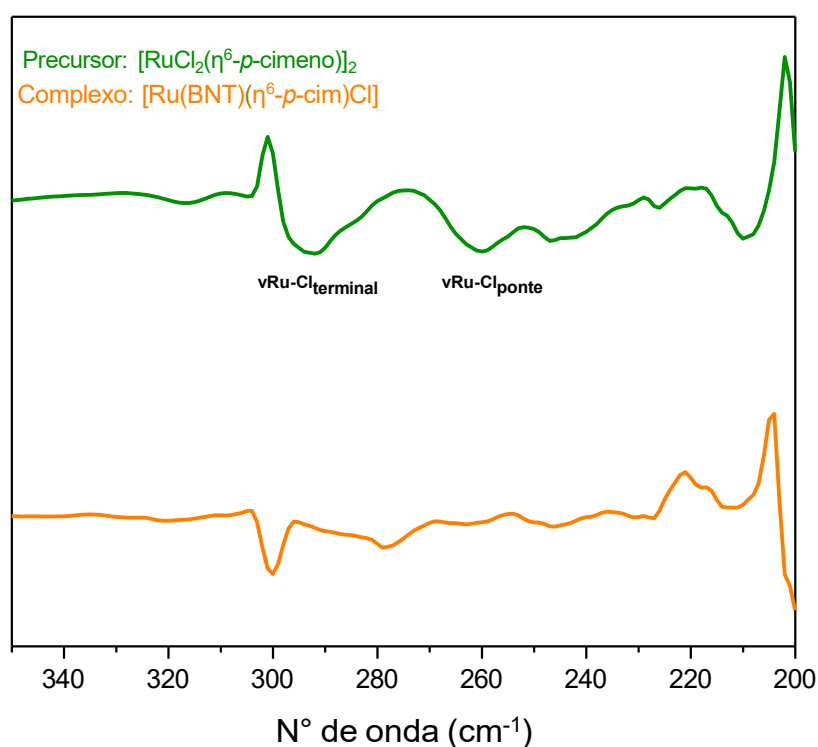


Fonte: Dados da pesquisa.

A comparação do espectro do precursor com o espectro do seu derivado indicou que os modos vibracionais característicos do precursor se mantiveram praticamente inalterados após a coordenação da β -dicetona ao rutênio. Esse comportamento foi evidenciado pela permanência das bandas atribuídas ao p -cimeno no espectro do

complexo sintetizado. Observou-se ainda a presença de apenas uma banda correspondente à ligação Ru–Cl, o que já era esperado (Figura 13), visto que, em solução, as ligações em ponte sofrem enfraquecimento, promovendo a dissociação do dímero e a consequente substituição de um ligante clorido pelo β -dicetonato.

Figura 13: Ampliação dos espectros de infravermelho do complexo $[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ e complexo precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ referente ao modo vibracional de estiramento axial Ru-Cl, entre 200 a 350 cm^{-1} .



Fonte: Dados da pesquisa.

A Tabela 1 mostra as atribuições e respectivas bandas dos complexos obtidos, precursor e complexo BNT após a substituição do clorido pelo ligante BNT.

Tabela 1: Modos vibracionais (cm^{-1}) e atribuições do espectro no IV correspondentes às principais bandas do precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ e seu derivado utilizando como ligante a β -dicetona, $[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, e o ligante livre HBNT.

Atribuições*	$[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$	$[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$	HBNT
$\nu\text{C-H}_{\text{anel}}$	3035	3043	-
$\nu\text{C-H}_{\text{metil}}$	2968	2969	-
$\nu\text{C}=\text{C}$	1447	1550	1593
$\nu\text{Ru-Cl}_{\text{terminal}}$	292	278	-
$\nu\text{Ru-Cl}_{\text{ponte}}$	259	-	-
$\nu\text{C-F}$	-	1141	1136
$\nu\text{C-CF}_3$	-	1300-1200	
$\nu\text{Ru-O}$	-	300	-

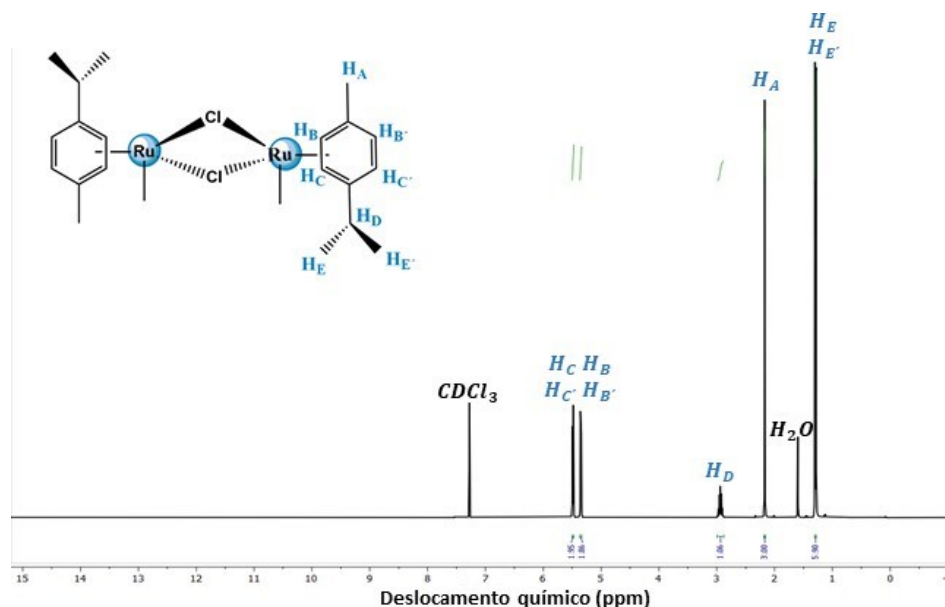
* ν corresponde ao modo vibracional de estiramento axial

4.2.3- ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

A espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) constitui uma ferramenta amplamente utilizada na análise e caracterização de complexos que apresentam núcleos ativos em sua composição. Considerando que os compostos sintetizados possuem tais núcleos, como o de ^1H , foi possível realizar sua elucidação estrutural do composto sintetizado.

A Figura 14 mostra o espectro obtido a partir da análise do complexo precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$, em que são observados os sinais referentes aos prótons do grupo p -cimeno bem como suas atribuições e integrais.

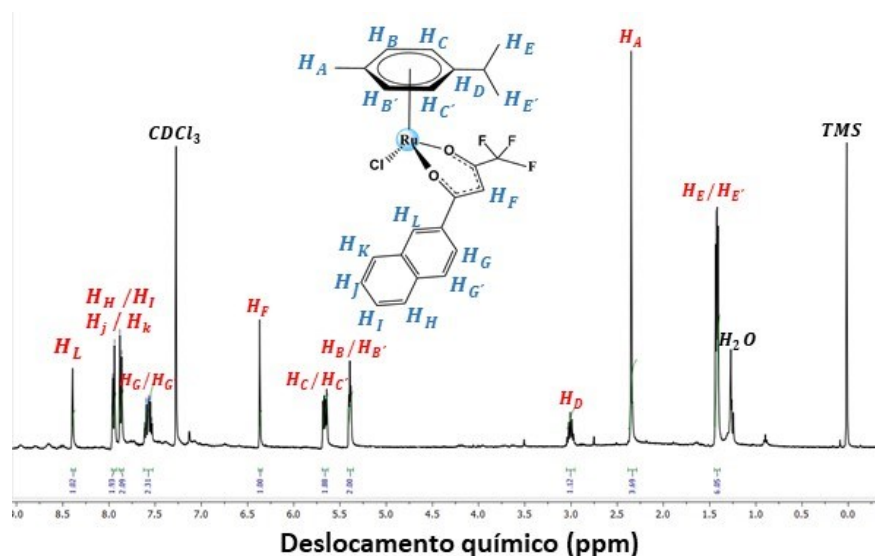
Figura 14: Espectro de RMN – ^1H , obtido em CDCl_3 e frequência de 400 MHz, do complexo precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ com os hidrogênios identificados.

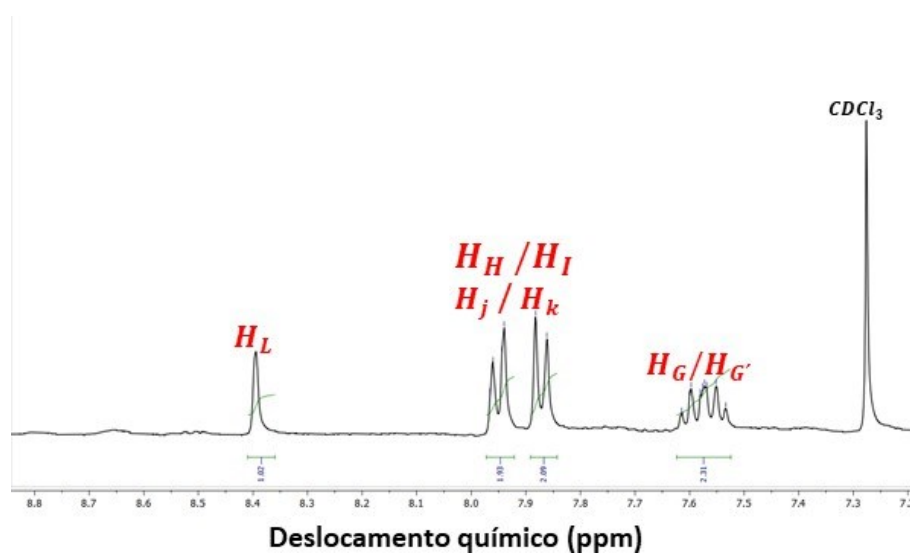
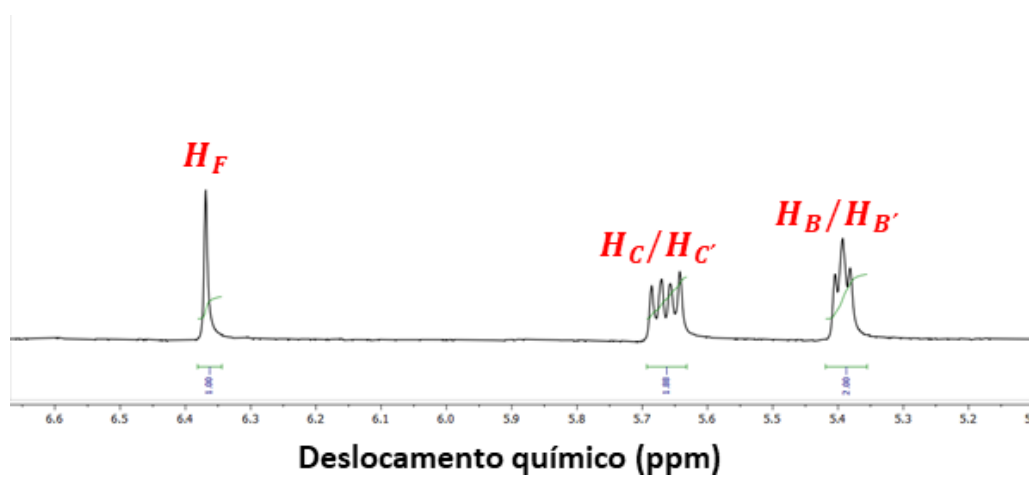
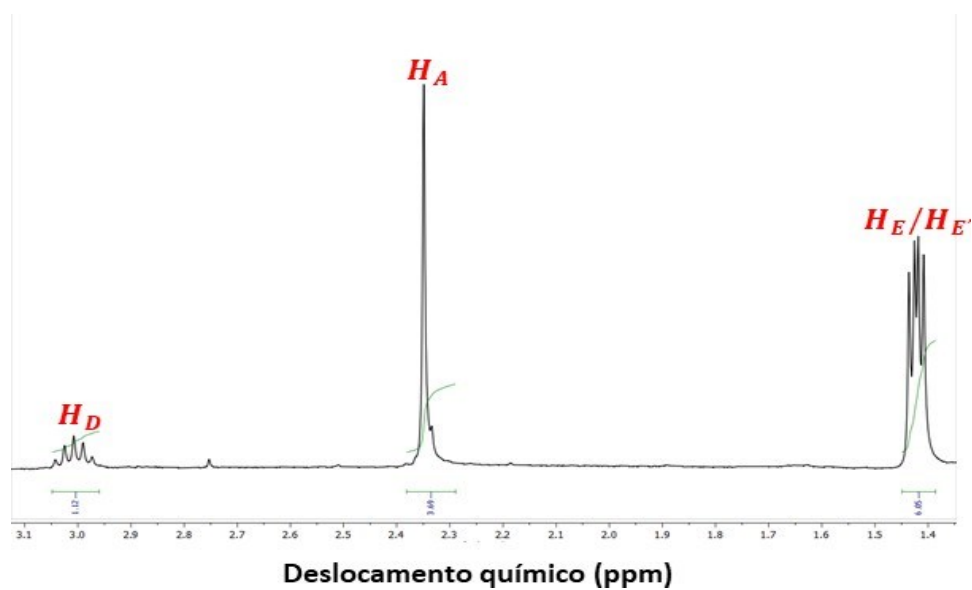


Fonte: Dados da pesquisa.

A Figura 15 mostra o espectro do complexo BNT, em que são observados os sinais referentes aos prótons deste ligante e do grupo p -cimeno, bem como suas atribuições e integrais. Algumas regiões foram ampliadas para melhor visualização das multiplicidades obtidas.

Figura 15: Espectro de RMN – ^1H , obtido em CDCl_3 e frequência de 400 MHz, do complexo $[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, com os hidrogênios identificados.





Fonte: Dados da pesquisa.

Os deslocamentos químicos, atribuições dos complexos sintetizados estão expressos na Tabela 2.

Tabela 2: Deslocamentos químicos (ppm), atribuições de sinais dos prótons existentes no complexo precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ e em seu derivado $[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$.

δ (ppm) / (Integrais e Atribuições)									
	Precursor					Ligante			
	H _A	H _{B/B'}	H _{C/C}	H _D	H _{E/E'}	H _F	H _{G/G'}	H _{H/I/J/K}	H _L
$[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$	2,17	5,34	5,48	2,93	1,29	-	-	-	-
	(3H)	(2H)	(2H)	(1H)	(6H)				
	(s)	(d)	(d)	(h)	(d)				
$[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$	2,33	5,39	5,67	3,00	1,4	6,4	7,57	7,94	8,4
	(3H)	(2H)	(2H)	(1H)	(6H)	(1H)	(2H)	(4H)	(1H)
	(s)	(d)	(d)	(h)	(d)	(s)	(m)	(d)	(s)

Fonte: Dados da pesquisa.

A análise dos espectros de RMN de ^1H forneceu evidências importantes acerca da estrutura dos compostos obtidos. No caso do precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ (Figura 14), foram observados sinais característicos dos prótons pertencentes ao anel aromático do *p*-cimeno. As atribuições correspondentes a esses sinais e seus valores de deslocamento químico apresentam boa concordância com dados previamente descritos na literatura (SERŠEN et al., 2013). De maneira geral, prótons ligados a sistemas aromáticos encontram-se em regiões mais desprotegidas do espectro, entre 6,5 e 8,5 ppm, devido ao

efeito de desblindagem associado ao campo magnético aplicado. Esse comportamento está relacionado à circulação dos elétrons π ao redor do anel quando submetidos ao campo externo (B_0), gerando um campo magnético induzido adicional. Esse fenômeno, frequentemente denominado de efeito anel, resulta na desblindagem dos hidrogênios periféricos, pois nessa região o campo induzido reforça o campo aplicado. No interior do anel, porém, o campo magnético induzido atua em direção oposta, criando uma região relativamente blindada (SILVERSTEIN, 2005).

No sistema em estudo, os sinais dos hidrogênios do anel aromático aparecem em deslocamentos ligeiramente mais baixos do que o previsto. Esse desvio é consequência da coordenação dos elétrons π do *p*-cimeno ao centro metálico de rutênio(II), reduzindo a intensidade do efeito anel e, portanto, a magnitude da desblindagem aromática. Esse fenômeno também compromete a ressonância eletrônica característica do anel (BROWN et al., 2018).

Os deslocamentos químicos observados para os prótons foram de 5,34 ppm para $H_B/H_{B'}$ e 5,48 ppm para $H_C/H_{C'}$. Ambos se apresentaram como dupletos, comportamento típico do acoplamento vicinal. A diferença, ainda que sutil, entre os deslocamentos de $H_B/H_{B'}$ e $H_C/H_{C'}$ reflete a influência eletrônica diferenciada exercida pelos substituintes. O grupo metil, por apresentar efeito indutivo menos pronunciado, mantém os hidrogênios $H_B/H_{B'}$ relativamente mais blindados. Já o grupo isopropil, de maior impacto eletrônico, promove maior desblindagem sobre os hidrogênios $H_C/H_{C'}$, justificando o deslocamento em frequências mais elevadas. Outros sinais igualmente atribuíveis ao *p*-cimeno foram identificados: o simpleto em 2,17 ppm referente aos hidrogênios equivalentes do grupo metil H_A ; o hepteto em 2,93 ppm atribuído ao hidrogênio H_D do grupo isopropil; e o duplete em 1,29 ppm correspondente aos seis hidrogênios equivalentes $H_E/H_{E'}$ do mesmo grupo (FONSECA, 2011; SERŠEN et al., 2013).

A caracterização dos sinais típicos do precursor possibilitou a comparação direta com os espectros do complexo derivado, confirmando a presença do ligante *p*-cimeno na esfera de coordenação do rutênio(II). Os sinais associados ao *p*-cimeno permaneceram identificáveis, embora tenham sofrido pequenos deslocamentos para campos mais intensos. Esse comportamento é explicado pela introdução do novo ligante, que compete por densidade eletrônica com o *p*-cimeno, tornando os prótons aromáticos mais sensíveis ao campo magnético aplicado.

Além disso, foram detectados sinais relacionados aos hidrogênios do ligante β -dicetona: H_F , $H_G/H_{G'}$, $H_H/I/J/K$ e H_L . O próton H_F , pertencente ao grupo metileno entre as duas carbonilas, possui papel determinante na confirmação da desprotonação do ligante. Isso porque, na forma livre, a integral corresponderia a dois hidrogênios; entretanto, quando coordenado ao metal, a integral observada equivale a apenas um, evidenciando a desprotonação e consequente complexação. Já os prótons $H_G/H_{G'}$, $H_H/I/J/K$ e H_L correspondem aos hidrogênios aromáticos do β -dicetonato (SERŠEN et al., 2013; URŠIČ et al., 2017).

No caso específico do complexo $[RuCl(BNT)(\eta^6-p\text{-cimeno})]$, mostrado na Figura 15, os sinais atribuídos ao p -cimeno foram identificados em: H_A (2,33 ppm), $H_B/H_{B'}$ (5,39 ppm), $H_C/H_{C'}$ (5,67 ppm), H_D (3,00 ppm) e $H_E/H_{E'}$ (1,41 ppm). Complementarmente, foram observados sinais referentes aos hidrogênios do ligante: H_F em 6,37 ppm, $H_G/H_{G'}$ em 7,57 ppm, $H_H/I/J/K$ em 7,91 ppm e H_L em 8,39 ppm.

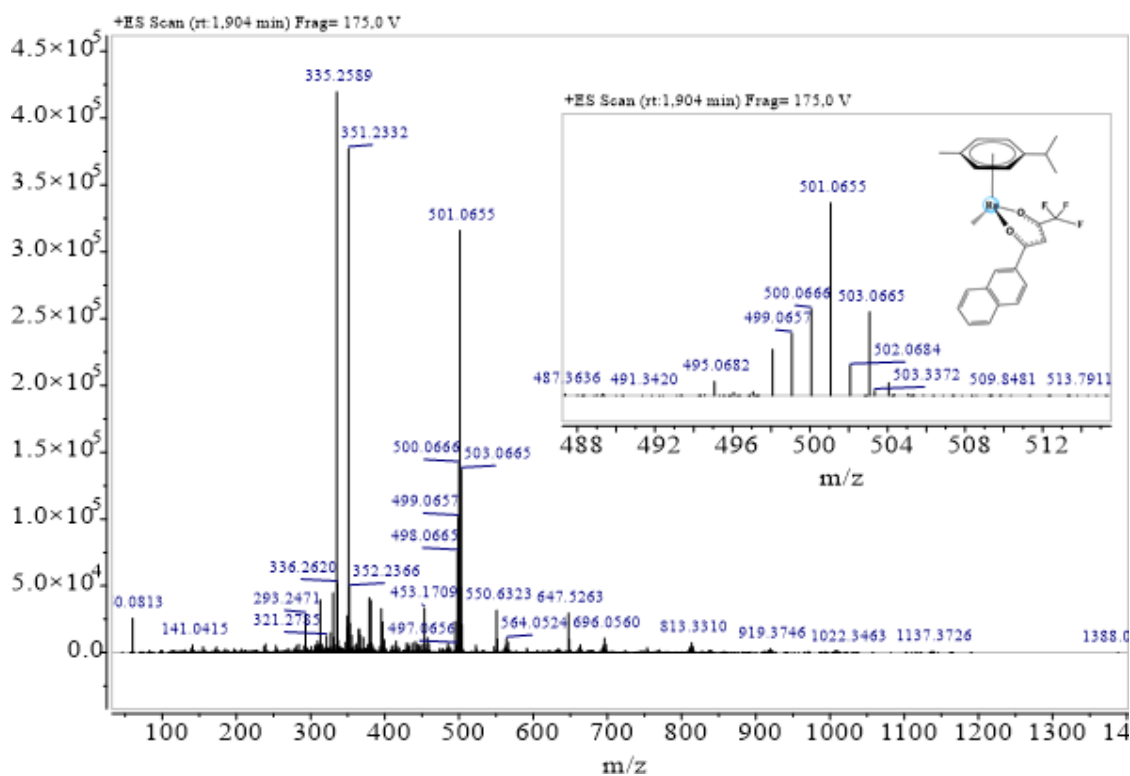
4.2.4- ESPECTROMETRIA DE MASSAS

O complexo sintetizado foi analisado por meio da técnica de espectrometria de massas de alta resolução (HRESI-MS), com o objetivo de reforçar a proposição estequiométrica e confirmar a composição do íon molecular catiônico intacto. O espectro de massa do novo complexo foi medido e os dados confirmam o padrão estabelecido, tendo em vista a presença de isótopos típicos do rutênio ^{104}Ru (18,6%), ^{102}Ru (31,6 %), ^{101}Ru (17,1%), ^{100}Ru (12,6%), ^{99}Ru (12,7%), ^{98}Ru (1,9%) e ^{96}Ru (5,5%), estando as abundâncias dos respectivos núclídeos entre parênteses. Neste estudo, os valores de m/z listados abaixo referem-se ao pico do elemento mais abundante, correspondente ao isótopo ^{102}Ru .

Considerando que o complexo $[RuCl(BNT)(\eta^6-p\text{-cimeno})]$ é neutro e que a formação de espécie catiônica para esse tipo de complexo é mais favorecido optou-se por obter o espectro de massas no modo positivo. Nessas condições experimentais observou-se a perda do ligante clorido sendo observado um íon molecular com m/z 501,0655 correspondendo a $[M-Cl]^+$, o qual está em concordância com o padrão isotópico calculado (501,0615 m/z) para $(C_{24}H_{22}F_3O_2Ru)$, com um erro de 9,98 ppm.

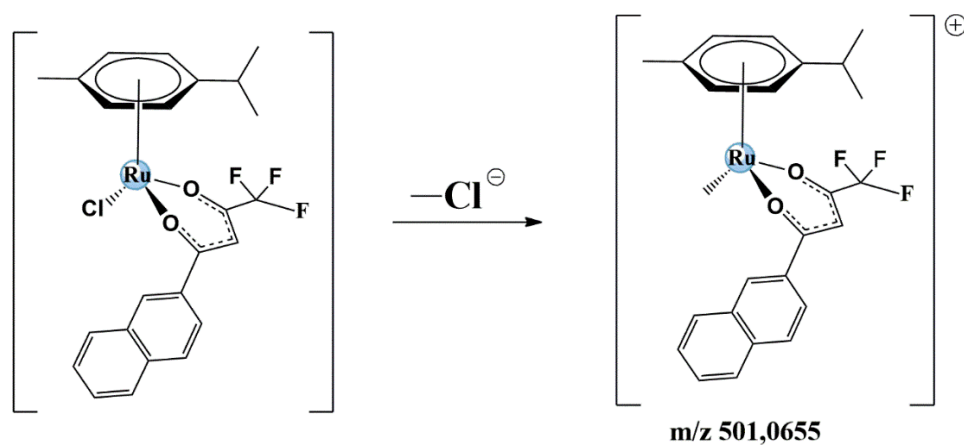
Figura 16: A) Espectro de massa HRESI-MS do complexo BNT obtido em metanol (modo positivo), com ampliação na região do ion molecular. **B)** Representação do fragmento $[M-Cl]^+$.

A)



Fonte: Dados da pesquisa.

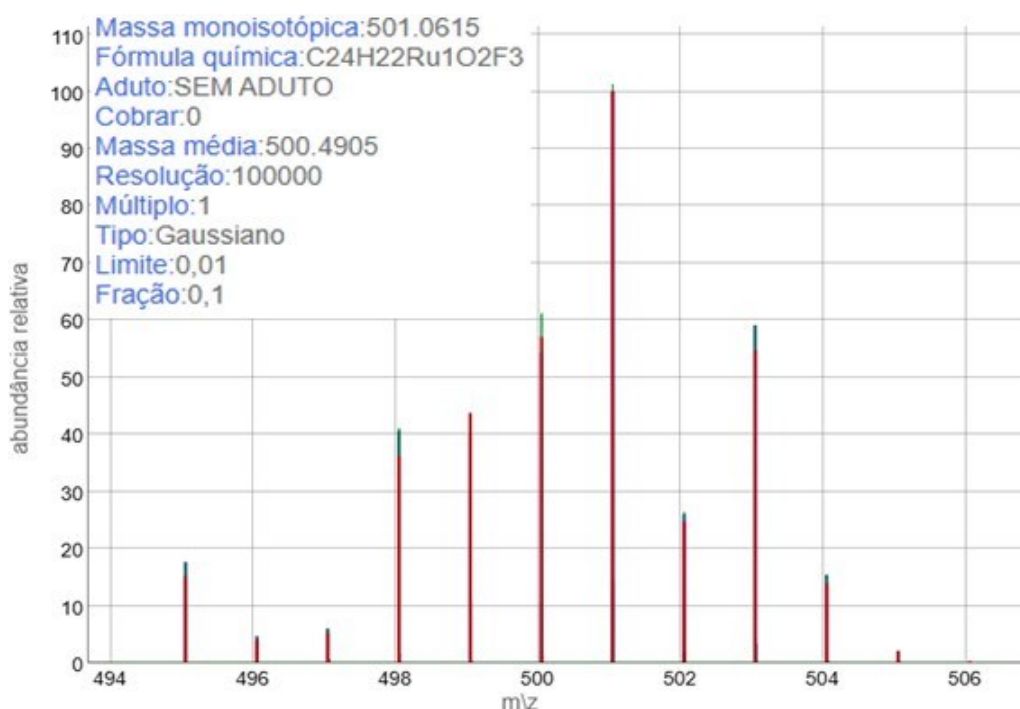
B)



Fonte: Elaborado pela autora.

Após a análise do espectro de massas experimental, foi construído o espectro de massas teórico/calculado. Esta representação serve como parâmetro de comparação, permitindo verificar a correspondência entre os íons fragmentados esperados e aqueles realmente observados no experimento. De modo geral, nota-se que o pico principal, como com m/z 501,0615 (Figura 17) aparece em ambos os espectros, reforçando a validade da atribuição proposta.

Figura 17: Espectro de massa calculado para $[\text{Ru}(\text{p-cimeno})(\text{BNT})]^+$



Fonte: Accelerated isotope fine structure calculation using pruned transition trees, Analytical Chemistry

4.2.5- ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA VISÍVEL (UV-Vis)

O espectro eletrônico do complexo precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-p-cimeno})_2]$ apresenta três bandas bem definidas em 276, 331 e 431 nm. As duas primeiras absorções, situadas na região do UV, são atribuídas a transições de transferência de carga do tipo MLCT, envolvendo o deslocamento de densidade eletrônica dos orbitais $4d\pi$ do rutênio(II) para os orbitais π^* do ligante aromático *p*-cimeno. A ocorrência de duas bandas nessa faixa

pode ser associada à sobreposição de estados de excitação energeticamente próximos, já que o *p*-cimeno contém mais de um sistema π conjugado apto a receber densidade eletrônica. A terceira banda, em 431 nm, corresponde a uma transição do tipo LMCT, em que elétrons do ligante clorido são promovidos para orbitais $4d\pi$ vazios do centro metálico. Este processo é favorecido pelo caráter doador σ do cloro, que contribui para a estabilização do rutênio em baixo estado de oxidação (MIRANDA et al., 2018; WANG et al., 2012).

Tabela 3: Valores de absortividade ($\epsilon_{\text{máx}}$) do precursor *p*-cimeno, do complexo em estudo e o ligante livre, e as transições envolvidas.

Complexo	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	$\epsilon_{\text{máx}}$ ($10^3 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)	Atribuição
$[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$	276	3,4	MLCT
	331	2,3	MLCT
	431	1,0	ILCT
$[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$	268	17,9	ILCT
	276	16,7	ICLT
	320	21,1	ILCT
	365	11,2	MLCT
HBNT	251	2,5	ILCT
	283	0,9	ILCT
	292	0,9	ILCT
	333	1,3	ILCT

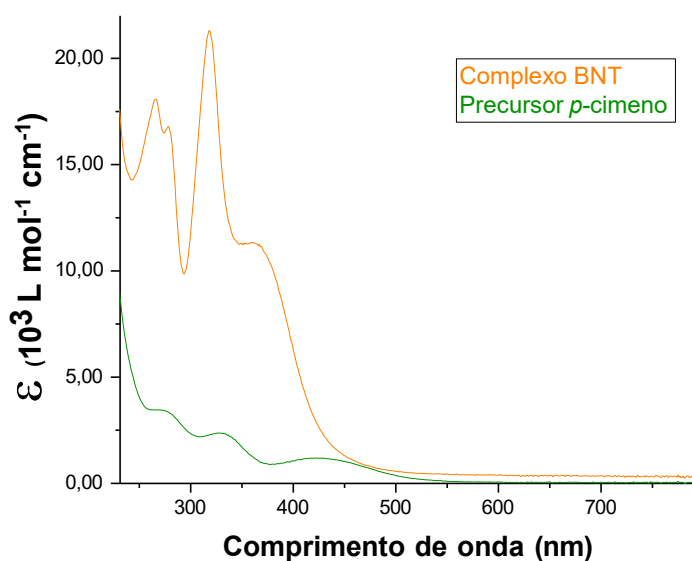
Fonte: Dados da pesquisa.

Ao comparar o precursor com o complexo derivado $[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, observa-se que o complexo exibe bandas em 268, 276, 320 e 365 nm. As três primeiras absorções situam-se na região de maior energia e foram atribuídas a transições do tipo ILCT. Em 268 nm e 276 nm, a excitação está associada principalmente ao ligante BNT, envolvendo transições $\pi \rightarrow \pi^*$ características de sistemas β -dicetonas. A contribuição do *p*-cimeno também pode estar presente na mesma faixa, reforçando o caráter de sobreposição espectral. Já a banda em 320 nm está relacionada a uma transição de menor

energia ainda dentro do ligante BNT, refletindo a participação dos orbitais não ligantes do oxigênio carbonílico na excitação eletrônica. Essas transições apresentam intensidades relativamente elevadas, como esperado para processos permitidos pela regra de seleção.

A absorção em 365 nm pode ser atribuída a uma transição $MLCT_{Ru \rightarrow BNT}$, na qual a densidade eletrônica é promovida dos orbitais $d\pi$ do rutênio(II) para orbitais π^* do ligante β -dicetonato coordenado. O aparecimento dessa banda e a ausência da transição LMCT (431 nm no precursor) são evidências da substituição dos ligantes cloridos em ponte pelo BNT. Em termos de deslocamento espectral, nota-se que a transição de mais baixa energia do derivado (365 nm) ocorre em comprimento de onda menor do que a LMCT do precursor (431 nm), sugerindo que a coordenação do BNT, ligante σ -doador e π -receptor, modifica o balanço eletrônico no entorno do metal, tornando necessária maior energia para a promoção eletrônica.

Figura 18: Espectros no UV-Vis dos complexos $[RuCl_2(\eta^6-p\text{-cimeno})_2]$ e $[RuCl(BNT)(\eta^6-p\text{-cimeno})]$.

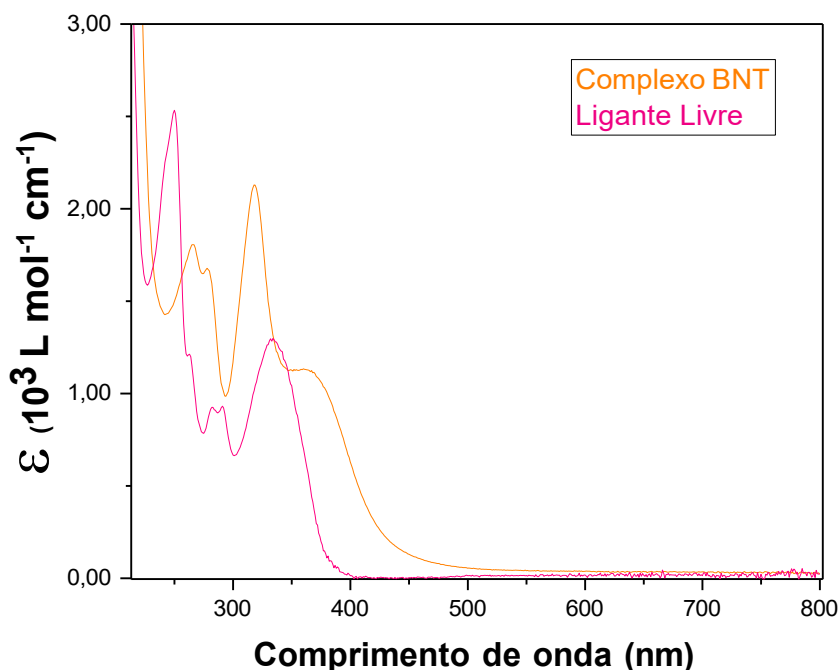


Fonte: Dados da pesquisa.

O espectro do ligante livre HBNT reforça essas observações, tendo absorções em 251, 283, 292 e 333 nm são características de transições internas, as quais se mantêm no espectro do complexo, porém deslocadas e com intensidades diferentes. A comparação entre o ligante livre e o complexo indica, portanto, que a coordenação ao rutênio provoca

estabilização parcial dos orbitais π^* e reorganização da distribuição eletrônica, resultando nos deslocamentos observados.

Figura 19: Espectros no UV-Vis dos complexos $[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ e do ligante livre HBNT.

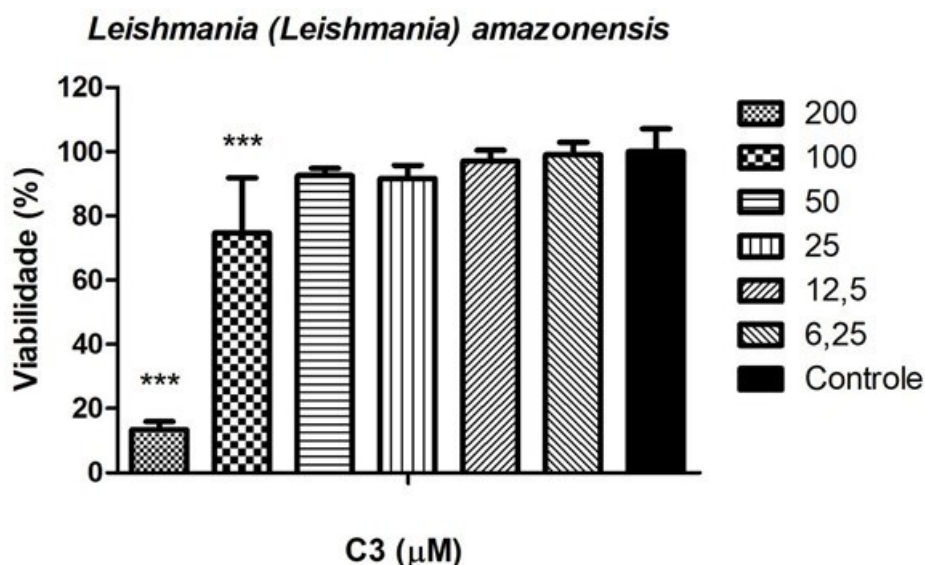


Fonte: Dados da pesquisa.

4.3- ENSAIO DE ATIVIDADE LEISHMANICIDA *IN VITRO*

A avaliação biológica do complexo $[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ foi realizada *in vitro* através do método micrométodo do MTT para cultura de promastigotas frente à *L. (L.) amazonenses*, por um período de 72 horas de cultivo em câmara B.O.D à 23 °C. O histograma mostra que apenas na concentração de 200 μM houve inibição expressiva da viabilidade parasitária, nas demais concentrações testadas, de 100 μM até 6,25 μM , o comportamento foi praticamente semelhante ao controle. Observa-se que em 100 μM existe uma certa atividade mesmo que baixa, então, caso fosse realizado a determinação do IC_{50} , o valor estaria entre 100 e 200 μM . Esse padrão indica que o complexo não apresentou um efeito gradativo de redução da viabilidade, ou seja, apresentou uma resposta abrupta em dose máxima, não permitindo a construção de uma curva dose-resposta e consequente determinação do IC_{50} .

Figura 20: Ação biológica do complexo $[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ contra a forma promastigota de *L. (L.) amazonensis*.



Fonte: Dados da pesquisa.

A baixa efetividade do complexo $[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, em concentrações intermediárias pode estar relacionada a alguns fatores estruturais. O ligante HBNT apresenta um fragmento naftílico volumoso, que confere caráter hidrofóbico, mas também pode gerar barreira estérica, dificultando a permeabilidade celular. Além disso, embora o grupo trifluorometila favoreça a labilidade da ligação Ru–Cl por efeito indutivo, acelerando a hidrólise e facilitando a entrada do complexo na célula, essa contribuição não se refletiu de forma significativa nos resultados. Outro aspecto que pode ter influenciado é a própria hidrofobicidade excessiva, que pode comprometer a solubilidade em meio aquoso e, conseqüentemente, reduzir a fração ativa disponível em concentrações mais baixas.

Quando comparado aos resultados já descritos na literatura para derivados de $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$ contendo β -dicetona, a diferença torna-se ainda mais evidente. Como apresentado acima, os complexos estudados pelo nosso laboratório de pesquisa como $[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, $[\text{RuCl}(\text{TTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, $[\text{RuCl}(\text{TFBr})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ e $[\text{RuCl}(\text{TFF})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ (Figura 8) apresentaram valores de IC_{50} na faixa de 55,8 a 90,5 μM , ou seja, exibiram atividade em concentrações intermediárias, mais baixas que aquelas em que o complexo $[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, foi ativo. Entre eles,

o derivado $[\text{RuCl}(\text{BTA})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, é o mais próximo estruturalmente do $[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, e apresentou IC_{50} de 90,5 μM . Ainda que este valor indique menor eficácia em comparação com TTA, TFB_r e TFF, o BTA foi mais eficiente que o o complexo $[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, que só apresentou atividade relevante em concentração máxima. (MACÊDO, 2019)

Apesar dessas limitações, o complexo $[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, mostrou-se mais ativo que o precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$, inativo até 200 μM . Isso confirma que a coordenação com um ligante β -dicetona, mesmo em casos de atividade restrita, promove ganho em relação ao precursor, corroborando a importância do efeito sinérgico entre o ligante e o centro metálico de rutênio(II). No entanto, o desempenho do complexo $[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, sugere que as modificações estruturais introduzidas não foram suficientes para garantir uma resposta mais promissora em doses intermediárias, como observado para outros derivados.

5. CONCLUSÃO

Neste estudo foi desenvolvido e caracterizado um complexo de rutênio(II) da classe dos arenos, $[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, no qual o ligante corresponde à 4,4,4-trifluoro-1-(2-naftil)-1,3-butanodionato. A síntese foi realizada a partir do precursor $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]_2$, obtendo-se o produto em grau de pureza satisfatório, conforme confirmado pela análise elementar.

A caracterização espectroscópica permitiu comprovar a coordenação bidentada do ligante via oxigênios carbonílicos, resultado observado pelas alterações nas bandas de carbonilas, e ligações Ru-Cl no espectro de infravermelho; dos deslocamentos químicos observados no espectro de RMN de ^1H ; O espectro de UV-Vis apresenta bandas que aparecem em regiões menos energéticas, e isso pode ser relacionado ao fato de que, após a troca do clorido (ligante com caráter doador σ) pela β -dicetona (ligante com caráter doador σ eceptor π); além disso, a espectrometria de massas mostrou um pico do íon molecular compatível com a estrutura proposta.

A etapa do ensaio biológico revelou que o complexo $[\text{RuCl}(\text{BNT})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ apresentou atividade contra *Leishmania amazonensis*, porém apenas em concentrações elevadas (200 μM), não mostrando efeito relevante em doses intermediárias. Esse

comportamento indica que, embora a presença do ligante β -dicetona melhore a atividade em comparação ao precursor inativo, sua aplicação como candidato terapêutico fica limitada pela necessidade de doses altas, o que reduz sua atratividade farmacológica.

Assim, o trabalho demonstrou satisfatoriamente a síntese, caracterização e avaliação biológica de um derivado de rutênio(II), destacando os avanços alcançados e as restrições encontradas. Os resultados obtidos reforçam a importância de explorar modificações estruturais nos ligantes β -dicetonatos a fim de otimizar a relação estrutural com a atividade biológica, para assim, buscar compostos mais eficazes em concentrações viáveis.

REFERÊNCIAS

1. ALESSIO, E.; IENGO, E.; SERLI, B.; MESTRONI, G.; SAVA, G. Ruthenium anticancer drugs. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 86, n. 1, p. 21-21, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(01\)00248-3](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(01)00248-3)
2. 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*, v. 24, n. 10, 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules24101995>
3. ALVARENGA, D. G. et al. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 43, n. 2, p. 194-197, 2010. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/escopo_pcdt_leishmaniosevisceral_enquete.pdf. Acesso em: 10 set. 2025.
4. ANVERSA, E. et al. Parâmetros clínicos, diagnóstico e tratamento da leishmaniose tegumentar e visceral. *Enciclopédia Biosfera*, v. 16, n. 29, p. 2090-2099, 2019. Disponível em: <https://www.conhecer.org.br/enciclop/2019a/sau/parametros.pdf>. Acesso em: 10 set. 2025.
5. BARBOSA, M. I. F.; CORREA, R. S.; DE OLIVEIRA, K. M.; RODRIGUES, C.; ELLENA, J.; NASCIMENTO, O. R.; ROCHA, V. P. C.; NONATO, F. R.; MACEDO, T. S.; BARBOSA, J. M.; SOARES, M. B. P.; BATISTA, A. A. Antiparasitic activities of

novel ruthenium/lapachol complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 136, p. 33-39, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.03.009>

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

7. BATISTA, A. A.; ELLENA, J.; OLIVEIRA, K. M.; COMINETTI, M. R.; BARBOSA, M. I. F.; CORRÊA, R. S. Ruthenium(II)/triphenylphosphine complexes: An effective way to improve the cytotoxicity of lapachol. *Polyhedron*, v. 130, p. 108–114, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2017.04.005>

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

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

10. BERGAMO, A.; MESSORI, L.; PICCIOLI, F.; COCCHIETTO, M.; SAVA, G. Biological Role of Adduct Formation of the Ruthenium(III) Complex NAMI-A with Serum Albumin and Serum Transferrin. *Inorganic Chimica Acta*, v. 21, p. 21, 2003.

11. BERNARD, H.; BASTIAN, G.; HEQUET, B.; et al. Modification of the physicochemical and pharmacological properties of anticancer platinum compounds by commercial 5-fluorouracil formulations: a comparative study using cisplatin and carboplatin. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, v. 29, p. 461–466, 1992.

12. BERNHARDT, P. V.; WILSON, G. J.; SHARPE, P. C.; KALINOWSKI, D. S.; RICHARDSON, D. R. Tuning the antiproliferative activity of biologically active iron chelators: Characterization of the coordination chemistry and biological efficacy of 2-acetylpyridine and 2-benzoylpyridine hydrazone ligands. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, v. 13, n. 1, p. 107–119, 2008. <http://dx.doi.org/10.1007/s00775-007-0300-4>

13. BULLOCK, J. L.; CELESTINE, M. J.; HOLDER, A. A. In ruthenium: Synthesis, Physicochemical Properties And Applications; Keeler, G. P., Ed.; Nova Science Publishers: New York, 2014; pp 3–11.
14. COSTA, M. S.; GONÇALVES, Y. G.; DÉBORA C.O. NUNES, D.C. O.; DANIELLE R. NAPOLITANO, D. R.; MAIA, P. I.S.; RODRIGUES, R. S.; RODRIGUES, V. M.; VON POELHSITZ, G.; YONEYAMA, K. A.G. Anti-Leishmania activity of new ruthenium(II) complexes: Effect on parasite host Interaction. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 175, p. 225–231, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.07.023>
15. COLINA-VEGAS, L.; VILLARREAL, W.; NAVARRO, M.; OLIVEIRA, C.; GRAMINHA, A.; MAIA, P.; DEFLON, V.; FERREIRA, A.; COMINETTI, M.; BATISTA, A. Cytotoxicity of Ru(II) Piano-Stool Complexes with Chloroquine and Chelating Ligands against Breast and Lung Tumor Cells: Interactions with DNA and BSA. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 153, p. 150–161, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.07.016>
16. COUTO ALMEIDA, J.; PAIXÃO D. A.; MARZANO, I. M.; ELLENA, J.; PIVATTO, M.; LOPES, N. P.; FERREIRA, A. M. D. C.; PEREIRA-MAIA, E. C.; GUILARDI, S.; GUERRA, W. Copper(II) complexes with β -diketones and N-donor heterocyclic ligands: Crystal structure, spectral properties, and cytotoxic activity. *Polyhedron*, v. 89, p. 1–8, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2014.12.026>
17. DE GRANDIS, R. A. Avaliação toxicogenética e atividade antitumoral in vitro de complexos heterolépticos de rutênio(II): Atividades citotóxicas, genotóxicas e interação com biomoléculas. Dissertação (Mestrado em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Araraquara, SP, 2016. <http://hdl.handle.net/11449/137906>
18. DEEPTHI, T.V.; VENUGOPALAN, P. Synthesis, characterization and biological studies on NiII and CuII complexes of two novel α,β -unsaturated 1,3-diketones related to curcuminoids. *Inorganica Chimica Acta*, v. 450, p. 243–250, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2016.05.045>

19. DUCHANE, C. M.; BROWN, L. C.; DOZIER, V. S.; MEROLA, J. S. Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activity of RhIII and IrIII β -Diketonato Piano-Stool Compounds. *Organometallics*, v. 37, p. 530–538, 2018. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00742>
20. FONSECA, J. D. A. p-Cymene based ruthenium complexes as catalysts. Dissertação (Mestrado em Química Tecnológica) – Universidade de Lisboa (ULISBOA), Portugal, PT, 2011. <http://hdl.handle.net/10451/8364>
21. GAMBINO, D.; OTERO, L. Perspectives on what ruthenium-based compounds could offer in the development of potential antiparasitic drugs. *Inorganica Chimica Acta*, v. 393, p. 103-114, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2012.05.028>
22. GOMES, V. C. G. et al. Análise da prevalência de casos de leishmaniose tegumentar americana no estado do Pará, Brasil, entre 2008 e 2017. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, v. 10, n. 2, p. 83-90, 2020. Disponível em: <https://ojs.revistadelos.com/ojs/index.php/delos/article/view/4779>. Acesso em: 10 set. 2025.
23. GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 7, n. 3, p. 333-339, 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/R8mCHPzNCQw6n4npXBRxCtt/>. Acesso em: 10 set. 2025.
24. HAPPL, B.; BALBER, T.; HEFFETER, P.; DINK, C.; WELCH, J. M.; KÖSTER, U.; ALLIOT, C.; BONRAISIN, A.-C.; BRANDT, M.; HADDAD, F.; STERBA, J. H.; KANDIOLLER, W.; MITTERHAUSER, M.; HACKER, M.; KEPLER, B. K.; MINDT, T. L. Synthesis and preclinical evaluation of BOLD-100 radiolabeled with ruthenium-97 and ruthenium-103. *Dalton Transactions*, v. 53, p. 6031–6040, 2024. <https://doi.org/10.1039/D4DT00118D>
25. HERIĆ, A.; DIBRANIN, N.; MARTIĆ, L.; HODŽIĆ, E.; ZAHIROVIĆ, A.; KOZARIĆ, A. K. Ruthenium-based complexes as anti-tumor agents. *Journal of Health Sciences*, v. 14, n. 2, p. 70-83, 2024. <https://doi.org/10.17532/jhsci.2024.2693>

26. JENSEN, S.; RODGER, S.; SPICER, M. Facile Preparation of η^6 -p-cymene ruthenium Diphosphine Complexes. Crystal Structure of $[(\eta^6\text{-p-cymene})\text{Ru}(\text{dppf})\text{Cl}]\text{PF}_6$. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 556, p. 151–158, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(97\)00776-6](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(97)00776-6)
27. KEPPLER, B. K.; BERGER, M. R.; HEIM, M. E. New Tumor-Inhibiting Metal-Complexes. *Cancer Treatment Reviews*, v. 17, n. 2-3, p. 261-277, 1990. [https://doi.org/10.1016/0305-7372\(90\)90057-M](https://doi.org/10.1016/0305-7372(90)90057-M)
28. KILPIN, K.J.; DYSON, P.J. Enzyme inhibition by metal complexes: Concepts, strategies and applications. *Chemical Science*, v. 4, p. 1410–1419, 2013. <https://doi.org/10.1039/C3SC22349C>
29. KOSTOVA, I. Ruthenium Complexes as Anticancer Agents. *Current Medicinal Chemistry*, v. 13, n. 09, p. 1085–1107, 2006. <https://doi.org/10.2174/092986706776360941>
30. LEIJEN, S.; BURGERS, S. A.; BAAS, P.; et al. Phase I/II study with ruthenium compound NAMI-A and gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer after first line therapy. *Investigational New Drugs*, v. 33, n. 1, p. 201-214, 2015. <https://doi.org/10.1007/s10637-014-0179-1>
31. LINDOSO, J. A. L.; LINDOSO, A. L. Leishmaniose visceral: diagnóstico e tratamento. *Revista Brasileira de Medicina*, v. 63, n. 6, p. 283-289, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbm/a/8m6N7pFZ6H5pV8Z6X6V5/>. Acesso em: 10 set. 2025.
32. MACÊDO, Roberta Rocha. Síntese, caracterização e estudo das estruturas eletrônicas de complexos à base de rutênio(II) contendo β -dicetonas: avaliação da atividade leishmanicida. Uberlândia, 2019. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Uberlândia.
33. MARCHESI, M. S. P.; CICILLINI, S. A.; PRAZIAS, A. C. L.; BENDHACK, L. M.; BATISTA, A. A.; DA SILVA, R.S. Chemical mechanism of controlled nitric oxide release from $\text{trans-}[\text{RuCl}([\text{15}] \text{aneN}_4)\text{NO}](\text{PF}_6)_2$ as a vasorelaxant agent. *Transition Metal Chemistry*, v. 37, n. 5, p. 475–479, 2012. <http://dx.doi.org/10.1007/s11243-012-9612-5>

34. MELCHART, M.; HABTEMARIAM, A.; PARSONS, S.; SADLER, P. J. Chlorido-, aqua-, 9-ethylguanine- and 9-ethyladenine-adducts of cytotoxic ruthenium arene complexes containing O,O-chelating ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 101, p. 1903–1912, 2007. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2007.04.018>
35. MIRANDA, V. M.; COSTA, M. S.; GUILARDI, S.; MACHADO, A. E. H.; ELLENA, J. A.; TUDINI, K. A. G.; VON POELHSITZ, G. In vitro leishmanicidal activity and theoretical insights into biological action of ruthenium(II) organometallic complexes containing anti-inflammatories. *Biometals*, 2018. <https://doi.org/10.1007/s10534-018-0145-z>
36. MITAL, M.; ZIORA, Z. Biological applications of Ru(II) polypyridyl complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.02.013>
37. MONGE, A.; CHORGHAE, M.; ERHARDT, P.W.; GANELLIN, C.R.; KOGA, N.; LINDBERG, P.; PERUN, T.J.; TOPLISS, J.G.; TRIVEDI, B.K.; WERMUTH, C.G. Medicinal Chemistry in the development of societies. Biodiversity and natural products. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 35, p. 1121-1125, 2000. [https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(00\)01196-X](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(00)01196-X)
38. MONZOTE, L.; CORDOVA, W.; GARCIA, M.; PIÑON, A.; SETZER, W. In vitro and In vivo activities of phenolic compounds against cutaneous leishmaniasis. *Records of Natural Products*, v. 10, p. 269–276, 2016.
39. MUHAMMAD, N.; GUO, Z. Metal-based anticancer chemotherapeutic agents. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2014.02.003>
40. NAZAROV, A. A.; HARTINGER, C. G.; DYSON, P. J. Opening the lid on piano-stool complexes: An account of ruthenium(II)-arene complexes with medicinal applications. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 751, p. 251-260, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2013.09.016>
41. NEGRÓN, A. C. V. Síntese, caracterização e investigação da potencialidade biológica de carboxilatos dinucleares de Ru, Rh e Cu com nitroimidazóis. Tese (Doutorado em Química) – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, 2005. <https://doi.org/10.11606/T.46.2005.tde-03092014-165321>

42. NEVES, D. P. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos. *Revista Brasileira de Medicina*, v. 68, n. 6, p. 283-289, 2011. Disponível em: <https://www.conhecer.org.br/enciclop/2013a/multidisciplinar/leishmaniose.pdf>. Acesso em: 10 set. 2025.
43. OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Leishmaniose: controle e eliminação. Relatório Técnico, n. 949, 2011. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em: 10 set. 2025.
44. PAZINATO, J. Síntese e caracterização de complexos de η^6 -arenorutênio (II) e 2,2'-bisbipiridinarutênio com ligantes baseados em feniletinil-piridina e fenilazo-piridina. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, 2014. <http://hdl.handle.net/1884/37009>
45. PONTE-SUCRE, A. et al. Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: A 21st century challenge. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 11, n. 12, e0006052, 2017. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0006052>. Acesso em: 10 set. 2025.
46. PRADO, R. A. et al. Leishmaniose visceral no Brasil: artigo de revisão. *Unicientífica*, v. 4, n. 2, 2019. Disponível em: <https://www.periodicos.unimontes.br/index.php/unicientifica/article/view/2119>. Acesso em: 10 set. 2025.
47. 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. *Advanced Therapeutics*, v. 2, n. 9, 2019. <https://doi.org/10.1002/adtp.201900042>
48. SANTOS, G. R. et al. Perfil epidemiológico dos casos de leishmaniose tegumentar americana no Brasil. *Enfermagem em Foco*, v. 12, n. 5, 2021. Disponível em: <https://revistas.unasp.edu.br/LifestyleJournal/article/view/1602>. Acesso em: 10 set. 2025.
49. SAVA, G. In *Metal Compounds in Cancer Therapy*; Fricker, S. P., Ed.; Springer Science + Business Media: Scarborough, 1994; pp 66–87.

50. SCOLARO, C.; BERGAMO, A.; BRESCACIN, L.; et al. In vitro and in vivo evaluation of ruthenium(II)-arene PTA complexes. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 48, n. 12, p. 4161-4171, 2005. <https://doi.org/10.1021/jm050015d>

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

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

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

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

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

56. TOCHER, D.; GOULD, R.; STEPHENSON, T.; BENNETT, M.; ENNETT, J.; MATHESON, T.; SAWYER, L.; SHAH, V. Arene ruthenium(II) Carboxylates: Reactions with Ligands and the X-Ray Structure of the p-Cymene Pyrazine Complex [Ru(η -p-MeC₆H₄CHMe₂)Cl(py₂)₂]PF₆. *Dalton Transactions*, p. 1571–1581, 1983. <https://doi.org/10.1039/DT9830001571>

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

58. VAN RIJT, S. H.; SADLER, P. J. Current applications and future potential for bioinorganic chemistry in the development of anticancer drugs. *Drug Discovery Today*, v. 14, n. 23-24, p. 1089–1097, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2009.09.003>
59. VELDEERS, A. H.; KOOIJMAN, H.; SPEK, A. L.; HAASNOOT, J. G.; DE VOS, D.; REEDIJK, J. Strong differences in the in vitro cytotoxicity of three isomeric dichlorobis(2-phenylazopyridine)ruthenium(II) complexes. *Inorganic Chemistry*, v. 39, n. 14, p. 2966-2967, 2000. <https://doi.org/10.1021/ic000167t>
60. VOKÁČOVÁ, Z. S.; TUREL, I.; BURDA, J. V. Exploration of selected electronic characteristics of half-sandwich organoruthenium(II) β -diketonate complexes. *Journal of Molecular Modeling*, v. 24, p. 98, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00894-018-3598-7>
61. WANG, D.; LIU, Z.; WANG, D.; FAN, L.; YIN, G. Synthesis and photoluminescent properties of Eu (III) complexes with fluorinated b-diketone and nitrogen heterocyclic ligands. *Dyes and Pigments*, v. 132, p. 398-404, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dyepig.2016.05.026>
62. WANG, H.; QIAN, Y.; WANG, F.; HABTEMARIAM, A.; MAO, Z.; SADLER, P. J.; LIU, H. Ruthenium(II)–Arene Metallacycles: Crystal Structures, Interaction with DNA, and Cytotoxicity. *European Journal of Inorganic Chemistry*, p. 1792–1799, 2017. <https://doi.org/10.1002/ejic.201601226>
63. WANG, H.; DE YONKER, N. J.; ZHANG, X.; ZHAO, C.; JI, L.; MAO, Z-W. Photodissociation of a ruthenium(II) arene complex and its subsequent interactions with biomolecules: a density functional theory study. *Journal of Molecular Modeling*, v. 18, p. 4675–4686, 2012. <https://doi.org/10.1007/s00894-012-1467-3>
64. WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Leishmaniasis. Fact sheets. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em: 10 set. 2025.