



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

LARISSA LORENN GARBIN SOBRINHO

**Complexos de rutênio(II) contendo 2-mercaptoimidazol e
derivados: Síntese, caracterização e avaliação da atividade
biológica**

Uberlândia – MG

2015

LARISSA LORENN GARBIN SOBRINHO

Complexos de rutênio(II) contendo 2-mercaptoimidazol e derivados: Síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica

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

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Von Poelhsitz

Uberlândia – MG

2015

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

G213c
2015 Garbin Sobrinho, Larissa Lorenn.
Complexos de rutênio (II) contendo 2-mercaptoimidazol e derivados: síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica / Larissa Lorenn Garbin Sobrinho. - 2015.
90 f. : il.

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

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

CDU: 54



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



Ata da defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO junto ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia
DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO ACADÊMICO, NÚMERO 221/PPQUI.

DATA: 22/07/2015

DISCENTE: Larissa Lorenn Garbin Sobrinho

MATRÍCULA: 11322QMI006

TÍTULO DO TRABALHO: Complexos de rutênio(II) contendo 2-mercaptoimidazol e derivados: Síntese, caracterização e avaliação da atividade biológica.

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Química

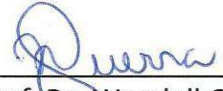
LINHA DE PESQUISA: Química Bioinorgânica

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

Às oito horas e trinta minutos do dia vinte e dois de julho do ano dois mil e quinze, no Auditório Prof. Manuel Gonzalo Hernández Terrones, Bloco 5I, no Campus Santa Mônica, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos Professores Doutores Alexandre Cuin, da Universidade Federal de Juiz de Fora, Wendell Guerra e Gustavo Von Poelhsitz, do Instituto de Química da UFU, professor(a) orientador(a) e presidente da mesa. Iniciando os trabalhos, o(a) presidente da mesa apresentou o(a) candidato(a) e a Banca Examinadora, agradeceu a presença do público e discorreu sobre as normas e critérios para a realização desta sessão, baseadas na Norma Interna nº 03/2013/PPQUI. Em seguida, o(a) presidente da mesa concedeu a palavra ao(à) candidato(a) para a exposição do seu trabalho e, em seqüência, aos examinadores, em ordem sucessiva, para arguir o(a) apresentador(a). A duração da apresentação e o tempo de arguição e resposta deram-se conforme as normas do Programa. Ultimada a arguição, desenvolvida dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu os conceitos finais e A provou o(a) candidato(a). Por sugestão da Banca Examinadora, o título do trabalho será MANIDO

Esta defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento do estabelecido nas normas do Programa, legislação e regulamentação internas da UFU. As correções observadas pelos examinadores deverão ser realizadas no prazo máximo de 15 dias. Nada mais havendo a tratar, deu-se por encerrada a sessão às 10 horas e 40 minutos e lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pela Banca Examinadora.


Dr. Alexandre Cuin
UFJF


Prof. Dr. Wendell Guerra
IQUFU


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

*Aos meus pais, Mírian e José Roberto, meus irmãos
Kferyston e Andrezza, meus cunhados Pamella e Rodolfo,
ao meu sobrinho Gustavo, à tia Léia e ao Matheus, minhas
referências, exemplos de amor, educação e dedicação.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus que guiou meus passos para que eu chegasse até aqui, me deu forças e sabedoria para a concretização deste trabalho.

Ao professor Dr. Gustavo Von Poelhsitz pelo exemplo de humildade e paciência, pela oportunidade oferecida, por dedicar sua experiência e competência profissional na orientação e elaboração deste trabalho.

Aos meus pais José Roberto e Mírian, por estarem sempre presentes com muito amor, educação e apoio, fundamentais nesta trajetória, amo vocês. Aos meus irmãos Kleryston e Andrezza, meus cunhados Pamella e Rodolfo, ao meu sobrinho Gustavo, à tia Léia e ao Matheus que são meus incentivadores e eternos amigos, amo vocês.

Aos colegas de laboratório Luana, Edinaldo, Junaí, Yasmim, Victor, Sinval, Fernando e Leonardo pelo companheirismo, amizade e ajuda ao longo desta trajetória.

Aos meus leais amigos Lucianno, Fernanda e Camila, sempre presentes nos momentos sérios e de descontração, pelas longas conversas, conselhos e apoio, obrigada por fazerem parte de mais esta etapa.

À FAPEMIG pela concessão da bolsa.

À Rede Mineira de Química e ao grupo Grupo de Materiais e compostos Inorgânicos do Triângulo (GMIT).

À professora Dra. Kelly Aparecida Geraldo Yoneyama, às alunas Márcia Moura Nunes Rocha Figueira e Monica Soares Costa pela realização dos ensaios leishmanicidas.

Ao professor Dr. Alzir Azevedo Batista, sua equipe e à UFSCar, pela obtenção dos espectros de RMN de fósforo. E ao professor Dr. Luciano Moraes Lião e à aluna Andressa Kuhnen Silva (UFG - Goiânia) pelos espectros de RMN de próton.

Ao professor Dr. Pedro Ivo da Silva Maia da UFTM e ao professor Dr. Victor Deflon do IQSC-USP pela resolução da estrutura cristalográfica.

Ao professor Marcos Pivatto e à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP - Ribeirão Preto, pela obtenção dos espectros de massa.

Ao professor Waldomiro Borges Neto pela realização das análises espectroscópicas no infravermelho e a todos os professores e técnicos do Instituto de Química - UFU pela convivência e que de alguma forma contribuíram para este trabalho e para o meu crescimento pessoal e profissional.

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

“Lâmpada para os meus pés é a tua palavra, e luz para o meu caminho”. (Salmos 119:105)

“A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens, mas em ter novos olhos”. (Marcel Proust)

RESUMO

O presente trabalho descreve a síntese, caracterização e atividade leishmanicida de quatro novos complexos de rutênio(II) do tipo *cis*-[Ru(N-S)(dppm)₂], onde dppm = 1,1-*bis*(difenilfosfina)metano e N-S corresponde aos ligantes 2-mercaptoimidazol, 2-mercapto-1-metilimidazol, 2-mercaptobenzimidazol e 2-mercapto-4-fenilimidazol. Os complexos obtidos foram caracterizados pelas técnicas de análise elementar (CHNS), espectroscopia no infravermelho (ATR-FTIR), espectroscopia no ultravioleta-visível (UV-Vis), ressonância magnética nuclear de fósforo e próton (RMN), espectrometria de massa, voltametria cíclica e para o complexo contendo o ligante 2-mercapto-1-metilimidazol foi realizada a caracterização de difração de raios X por monocristal que confirmou as estruturas propostas. Os quatro complexos e o precursor *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] foram submetidos a ensaios de atividade leishmanicida contra as espécies de *Leishmania (L.) amazonensis*, *(V.) braziliensis* e *(L.) infantum* e a ensaios de citotoxicidade em macrófagos peritoneais murinos. Os resultados obtidos demonstraram que todos os complexos apresentam atividade leishmanicida e que para a espécie *L. (L.) amazonensis* todos os derivados foram mais ativos que o complexo precursor, com valores de IC₅₀ na faixa de 1,19 a 6,32 µmol L⁻¹, dependendo do composto. O complexo contendo 2-mercaptoimidazol apresentou-se como o mais ativo contra as três espécies de *Leishmania* e exibiu o melhor índice de seletividade em relação aos macrófagos murinos.

Palavras-chave: Rutênio(II). Bifosfina. Mercaptoimidazóis. Leishmaniose. Citotoxicidade.

ABSTRACT

This work describes the synthesis, characterization and leishmanicidal activity of four new complexes of ruthenium(II) of the type *cis*-[Ru(N-S)(dppm)₂], where dppm = 1,1-*bis*(diphenylphosphine)methane and N-S corresponds to the ligands 2-mercaptoimidazole, 2-mercapto-1-methylimidazole, 2-mercaptobenzimidazole and 2-mercapto-4-phenylimidazole. The obtained compounds were characterized by elemental analysis (CHNS), infrared spectroscopy (ATR-FTIR), ultraviolet-visible spectroscopy (UV-Vis), phosphorus and proton nuclear magnetic resonance (NMR), mass spectrometry, cyclic voltammetry and the complex containing the ligand 2-mercapto-1-methylimidazole was also characterized by X-ray diffraction crystallography which confirmed the proposed structures. All the complexes and the precursor *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] were assayed against species of *Leishmania* (*L.*) *amazonensis*, (*V.*) *braziliensis* and (*L.*) *infantum* and cytotoxicity assays on murine peritoneal macrophages. The results showed that all compounds exhibit leishmanicidal activity and that for the species *L. (L.) amazonensis* all derivatives were more active than the precursor complex, with IC₅₀ values in the range of 1,19 to 6,32 mmol L⁻¹, depending of the compound. The complex containing 2-mercaptoimidazole was shown as the most active against the three species of *Leishmania* and showed the best selectivity index compared to murine macrophages.

Keywords: Ruthenium(II). Biphosphine. Mercaptoimidazoles. Leishmaniasis. Cytotoxicity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplos de metalodrogas com aplicação clínica	4
Figura 2 - Estrutura química da cisplatina	4
Figura 3 - Principais compostos de platina utilizados no tratamento do câncer	5
Figura 4 - Compostos de rutênio que apresentam atividade antitumoral.....	6
Figura 5 - Representação esquemática do modo de ação do KP1019/NKP1339.....	8
Figura 6 - Estrutura dos complexos Rapta	9
Figura 7 - Taxa de troca de ligantes (s^{-1})	10
Figura 8 - Complexos contendo bifosfinas que apresentam atividades biológicas promissoras. (A) $[Cu_2(dppe)_3(CH_3CN)_2][ClO_4]_2$; (B) <i>cis</i> - $[Ru(pic)(dppe)_2]PF_6$ e (C) $[Ru(dppb)(SpymMe_2-N,S)_2]$	13
Figura 9 - Derivados imidazólicos com importância biológica (A) Histina / (B) Cetoconazol/ (C) Mercaptopurina	14
Figura 10 - Complexos metálicos contendo imidazol estudados como promissores agentes antitumorais	15
Figura 11 - Fórmula estrutural do ligante 2-mercaptoimidazol com destaque no grupo tioamida.....	16
Figura 12 - (A) Ferroquina, potencial metaldroga contra malária (B) Cloroquina, medicamento anti-malárico	18
Figura 13 - Potenciais compostos antiparasíticos propostos por Sanchés-Delgado, R.A. et al, contendo Ru(II) e CTM	19
Figura 14 - Complexo precursor (à esquerda) e a bifosfina dppm (à direita)	26
Figura 15 - Espectros no IV (ATR) do precursor <i>cis</i> - $[RuCl_2(dppm)_2]$ (traço preto) e de <i>cis</i> - $[Ru(MIm)(dppm)_2]PF_6$ (traço azul).....	30
Figura 16 - Espectros no IV (ATR) do precursor <i>cis</i> - $[RuCl_2(dppm)_2]$ (traço preto) e de <i>cis</i> - $[Ru(MMIm)(dppm)_2]PF_6$ (traço azul), com ampliação (acima) da região compreendida entre 3200 e 2900 cm^{-1}	31
Figura 17 - Espectros no IV (ATR) do precursor <i>cis</i> - $[RuCl_2(dppm)_2]$ (traço preto) e de <i>cis</i> - $[Ru(MBIm)(dppm)_2]PF_6$ (traço azul), com ampliação (acima) da região compreendida entre 3500 e 3100 cm^{-1}	32
Figura 18 - Espectros no IV (ATR) do precursor <i>cis</i> - $[RuCl_2(dppm)_2]$ (traço preto) e de <i>cis</i> - $[Ru(MFIm)(dppm)_2]PF_6$ (traço azul)	33

Figura 19 - Complexos contendo duas bifosfinas queladas ao centro metálico e suas geometrias. (A) Complexo com geometria <i>trans</i> , (B) Complexo de geometria <i>cis</i> com dois ligantes iguais completando a esfera de coordenação, (C) Complexo de geometria <i>cis</i> com dois ligantes diferentes completando a esfera de coordenação	36
Figura 20 - Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo precursor <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂]	36
Figura 21 - Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo <i>cis</i> -[Ru(MIm)(dppm) ₂]PF ₆ com ampliação dos sinais ddd (em CH ₂ Cl ₂ com capilar de D ₂ O)	37
Figura 22 - Geometria dos complexos <i>cis</i> -[Ru(MIm)(dppm) ₂], <i>cis</i> -[Ru(MMIm)(dppm) ₂], <i>cis</i> -[Ru(MBIm)(dppm) ₂] e <i>cis</i> -[Ru(MFIm)(dppm) ₂] com os hidrogênios identificados.....	40
Figura 23 - Espectro de RMN ^1H do complexo <i>cis</i> -[Ru(MIm)(dppm) ₂]PF ₆ com ampliação dos sinais na região de 7,85 a 5,85 ppm (em CH ₂ Cl ₂ com capilar de CD ₂ Cl ₂)	41
Figura 24 - (A) Espectro de massa HRESI-MS do complexo <i>cis</i> -[Ru(MIm)(dppm) ₂]PF ₆ com <i>m/z</i> 969,1466 [M-PF ₆] ⁺ (calcd para C ₅₃ H ₄₇ N ₂ P ₄ RuS, 969,1454), com ampliação dos picos isotópicos. (B) Espectro ESI-MS/MS de <i>m/z</i> 969,1466.....	45
Figura 25 - Espectro UV-Vis do <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂] (traço vermelho) e do <i>cis</i> -[Ru(MIm)(dppm) ₂]PF ₆ (traço preto) obtidos em CH ₂ Cl ₂ e do ligante 2-mercaptoimidazol (traço azul) obtido em CH ₃ OH	48
Figura 26 - Espectro UV-Vis do <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂] (traço vermelho) e do <i>cis</i> -[Ru(MBIm)(dppm) ₂]PF ₆ (traço preto) obtidos em CH ₂ Cl ₂ e do ligante 2-mercaptobenzimidazol (traço azul) obtido em CH ₃ OH	49
Figura 27 - Voltamograma cíclico do complexo <i>cis</i> -[Ru(MIm)(dppm) ₂]PF ₆ . Eletrólito: HTBA 0,1 mol L ⁻¹ ; solvente: CH ₂ Cl ₂ ; referência: Ag/AgCl.....	52
Figura 28 - Voltamograma cíclico do complexo <i>cis</i> -[Ru(MMIm)(dppm) ₂]PF ₆ . Eletrólito: HTBA 0,1 mol L ⁻¹ ; solvente: CH ₂ Cl ₂ ; referência: Ag/AgCl.....	52
Figura 29 - Voltamograma cíclico do complexo <i>cis</i> -[Ru(MBIm)(dppm) ₂]PF ₆ . Eletrólito: HTBA 0,1 mol L ⁻¹ ; solvente: CH ₂ Cl ₂ ; referência: Ag/AgCl.....	53
Figura 30 - Voltamograma cíclico do complexo <i>cis</i> -[Ru(MFIm)(dppm) ₂]PF ₆ . Eletrólito: HTBA 0,1 mol L ⁻¹ ; solvente: CH ₂ Cl ₂ ; referência: Ag/AgCl.....	53
Figura 31 - Estrutura cristalina do complexo <i>cis</i> -[Ru(MMIm)(dppm) ₂]PF ₆	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estrutura dos ligantes utilizados e dos complexos obtidos neste trabalho	28
Tabela 2 - Frequências (cm^{-1}) correspondentes às principais bandas das bifosfinas e atribuições do espectro IV (VON POELHSITZ, 2005) dos novos complexos	34
Tabela 3 - Frequências (cm^{-1}) correspondentes às principais bandas dos ligantes mercaptoimidazólicos e atribuições do espectro IV dos novos complexos	35
Tabela 4 - Valores de deslocamento químico (δ), integral e constante de acoplamento dos novos complexos	38
Tabela 5 - Deslocamentos químicos (δ) em ppm (multiplicidade, integral, constante de acoplamento) para os novos complexos obtidos	42
Tabela 6 - Valores teóricos e experimentais da razão m/z para os novos complexos de Ru(II)	45
Tabela 7 - Valores de comprimentos de onda, absortividades molares (ϵ) e possíveis transições encontradas nos espectros dos novos complexos de rutênio e do precursor <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂]	50
Tabela 8 - Valores de potencias, correntes de pico e potenciais de meia onda obtidos a 100 mV.s ⁻¹ para os novos complexos e para o complexo precursor	54
Tabela 9 - Principais ângulos de ligações obtidos para o complexo <i>cis</i> -[Ru(MMIm)(dppm) ₂]PF ₆	56
Tabela 10 - Comprimento das principais ligações envolvendo a esfera de coordenação do complexo <i>cis</i> -[Ru(MMIm)(dppm) ₂]PF ₆	56
Tabela 11 - Valores de IC ₅₀ e índice de seletividade para os complexos de rutênio	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ - Ressonância magnética nuclear de fósforo - 31 com hidrogênio desacoplado

RMN ^1H - Ressonância magnética nuclear de próton

dppm - 1,1-*bis*(difenilfosfina)metano

ADN - Ácido desoxirribonucleico

MIC - Concentração inibitória mínima - (De antimicrobiano necessária para impedir o crescimento de um microrganismo)

MTB - Micobactéria da Tuberculose

IC₅₀ - Concentração da droga requerida para redução de 50% do crescimento celular

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

CHNS - Teor de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre

LD₅₀ - Dose letal necessária de uma dada substância para matar 50% de uma população em teste

UV-Vis - Espectroscopia no ultravioleta-visível

FTIR - Espectroscopia no Infravermelho com transformada de Fourier

IV - Infravermelho

ATR- Reflectância total atenuada

HTBA - Hexafluorofosfato de tetrabutilamônio

E_p - Potencial de pico (**E_{pa}** = potencial de pico anódico; **E_{pc}** = potencial de pico catódico)

E_{1/2} - Potencial de meia onda

i_p - Corrente de pico (**i_{pa}** = Corrente de pico anódica; **i_{pc}** = Corrente de pico catódica)

v_(voltametria) - Velocidade de varredura.

MIm - Ligante 2-mercaptoimidazol

MMIm - Ligante 2-mercapto-1-metilimidazol

MBIm - Ligante 2-mercaptobenzimidazol

MFIm - Ligante 2-mercapto-4-fenilimidazol

v - Vibração de estiramento axial (**v_{as}** - estiramento assimétrico; **v_s** - estiramento simétrico)

δ - Vibração molecular de deformação angular simétrica no plano ("scissors")

β - Vibração molecular de deformação angular assimétrica no plano ("rocking")

ω - Vibração molecular de deformação angular simétrica fora do plano ("wagging")

γ - Vibração molecular de deformação angular assimétrica fora do plano ("twist")

δ - Deslocamento químico (RMN)

ddd - Duplo duplo dubleto

ε - Coeficiente de extinção molar

TCML - Transferência de carga metal – ligante

TCLM - Transferência de carga ligante – metal

IL - Transições inter e intra ligantes

IC 95% - Intervalo de confiança no nível 95%

R² - Coeficiente de determinação

IS - Índice de seletividade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	A química do Rutênio	1
1.2	O rutênio e a química inorgânica medicinal	2
1.2.1	Potenciais do Rutênio para o desenvolvimento de metalodrogas	9
1.3	Aspectos sobre os ligantes de interesse	11
1.3.1	Bifosfinas	11
1.3.2	Mercaptoimidazóis	14
1.4	Perspectivas sobre compostos baseados em rutênio para o desenvolvimento de drogas antiparasitárias	16
1.4.1	Leishmaniose.....	17
2	OBJETIVOS.....	21
2.1	Objetivos gerais.....	21
2.2	Objetivos específicos	21
3	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	22
3.1	Atmosfera inerte	22
3.2	Materiais, solventes e ligantes.....	22
3.3	Instrumentação	22
3.3.1	Análise elementar (CHNS)	22
3.3.2	Espectroscopia vibracional de absorção na região do Infravermelho (IV).....	22
3.3.3	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$	23
3.3.4	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H	23
3.3.5	Espectrometria de massa.....	23
3.3.6	Espectroscopia de absorção na região do Ultravioleta-Visível.....	23
3.3.7	Voltametria cíclica.....	24
3.3.8	Difração de raios X por monocristal.....	24
3.4	Ensaios de atividade biológica <i>in vitro</i>	24
3.4.1	Cultura de promastigotas	24

3.4.2	Determinação da viabilidade celular	25
3.4.3	Ensaio de Citotoxicidade celular.....	25
3.4.4	Determinação das concentrações inibitórias de 50% da viabilidade (IC ₅₀).....	26
3.5	Síntese do complexo precursor	26
3.6	Síntese dos novos complexos.....	26
3.6.1	Procedimento geral de síntese dos novos complexos.....	27
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	28
4.1	Análise dos espectros de absorção na região do infravermelho	29
4.2	Análise dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ³¹ P{ ¹ H}.....	35
4.3	Análise dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H.....	39
4.4	Análise dos espectros de massa.....	44
4.5	Análise dos espectros de absorção na região do Ultravioleta-Visível.....	46
4.6	Voltametria cíclica.....	51
4.7	Difração de raios X por monocristal.....	54
4.8	Resultados de atividade antiparasitária e citotoxicidade	57
5	CONCLUSÕES	59
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
	APÊNDICE	67

1 INTRODUÇÃO

1.1 A química do Rutênio

O **rutênio** é um metal de transição pouco abundante que geralmente é encontrado na natureza junto com os demais metais do grupo da platina (Rh, Pd, Os, Ir e Pt). O rutênio foi estudado depois de algumas décadas da separação e caracterização dos demais elementos desse grupo. Wollaston e Tennant, químicos britânicos, estudaram os minérios de platina e foram os responsáveis pela separação dos metais do grupo, exceto o rutênio, este foi isolado e identificado como um novo elemento pelo químico russo Karl Karlovitch Klaus, em 1844, enquanto ele avaliava resíduos de platina. Klaus nomeou-o de *ruthenia* (do latim Rússia), em homenagem a sua terra natal. (SILVA E GUERRA, 2012)

Embora igualmente raro, o rutênio é o metal de menor valor comercial dentre aqueles que compõem o grupo da platina. É representado como **Ru** na Tabela Periódica dos Elementos Químicos, possui número atômico igual a 44 e massa atômica de 101 u. À temperatura ambiente o rutênio encontra-se no estado sólido, é duro, quebradiço, brilhante, resistente à corrosão, possui densidade e ponto de fusão elevados e apresenta boa condutividade elétrica (SILVA E GUERRA, 2012). Pode ser encontrado comercialmente, entre outras formas, como $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$, as espécies mais comuns utilizadas em sínteses de complexos (HOUSECROFT E SHARPE, 2013).

Este metal é comumente encontrado nos estados de oxidação 2+, 3+ e 4+, no entanto, é possível encontrar compostos cujo número de oxidação pode variar de 2- a 8+, exceto 1- (SEDDON E SEDDON, 1984). Esta variedade de estados de oxidação confere ao rutênio uma química muito diversificada, principalmente para os estados 2+ e 3+ em que ocorre fácil interconversão entre as configurações eletrônicas d^6 e d^5 . Nesses estados, o centro de rutênio é predominantemente hexacoordenante, com geometria octaédrica e possui capacidade de retrodoação, uma característica muito importante que confere maior estabilidade para este tipo de complexo (SEDDON E SEDDON, 1984; ALLARDYCE E DYSON, 2001).

O Ru(II), em específico, comporta-se como um íon metálico relativamente mole no qual a interação de retrodoação é mais significativa do que para o Ru(III). O íon Ru(II) apresenta configuração eletrônica t_{2g}^6 e possui afinidade por ligantes moles que apresentam orbitais vazios, tais como, N_2 , N-heterocíclicos, tióis, entre outros, entretanto, é também passível de formar complexos estáveis com outras espécies de ligantes (SEDDON E SEDDON, 1984).

Devido às suas propriedades inerentes, o rutênio apresenta abundantes estudos de síntese, caracterização e de reatividade (FORD, 1970; SEDDON E SEDDON, 1984). É utilizado em várias vertentes de pesquisas, incluindo a química de coordenação. Apresenta variadas aplicações que vão desde catalisadores, sensibilizadores em células solares e em processos de degradação fotocatalítica, ligas metálicas juntamente com platina e paládio, até microeletrônica, dentre outras (SILVA E GUERRA, 2012).

Além dessas aplicações, assim como os complexos de platina, os complexos de rutênio têm ganhado destaque na química bioinorgânica e têm sido submetidos a diferentes tipos de avaliações biológicas contra alguns tipos de doenças. Por exemplo, testes de citotoxicidade em células tumorais, nos quais, promissores compostos de rutênio apresentaram atividades antitumorais relevantes e já estão em fase de testes clínicos (ALESSIO *ET AL.*, 2001; KOSTOVA, 2006; KOMEDA E CASINI, 2012). Existem ainda estudos de avaliação citotóxica contra doenças de origem bacteriana, viral e parasitária (CLARKE, 2003; ANTONARAKIS E EMADI, 2010; MJOS E ORVIG, 2014; MEDICI *ET AL.*, 2015). A relação do rutênio com a química inorgânica medicinal será discutida na próxima seção.

1.2 O rutênio e a química inorgânica medicinal

Sabe-se que o corpo humano utiliza-se de grandes quantidades de metais como Fe, Cu e Zn, no entanto, mais de 99% das drogas clinicamente aprovadas são orgânicas, enquanto a porcentagem de drogas a base de metais é bastante baixa. O sucesso de químicos farmacêuticos em sintetizar amplas gamas de compostos à base de carbono tende a eliminar elementos menos comuns de seus programas sintéticos. A falta de experiência de químicos medicinais e farmacêuticos tradicionais em lidar com complexos de metais biologicamente ativos representa uma grande barreira para a identificação de potenciais metalofármacos e o encaminhamento destes para testes clínicos. Além disso, existe uma tendência das indústrias farmacêuticas e programas de rastreio do governo para ver metais de transição como "metais pesados" tóxicos o que retarda o desenvolvimento de metalodrogas. (CLARKE, 2003).

Apesar das barreiras existentes, o desenvolvimento de compostos inorgânicos como possíveis fármacos é uma questão em contínua expansão e que está cada vez mais evidente. Este fato está relacionado ao grande potencial da química inorgânica para o melhoramento e desenvolvimento de novos agentes terapêuticos (MEDICI *ET AL.*, 2015). Observa-se que muitas drogas orgânicas não possuem um mecanismo puramente orgânico de ação, algumas são

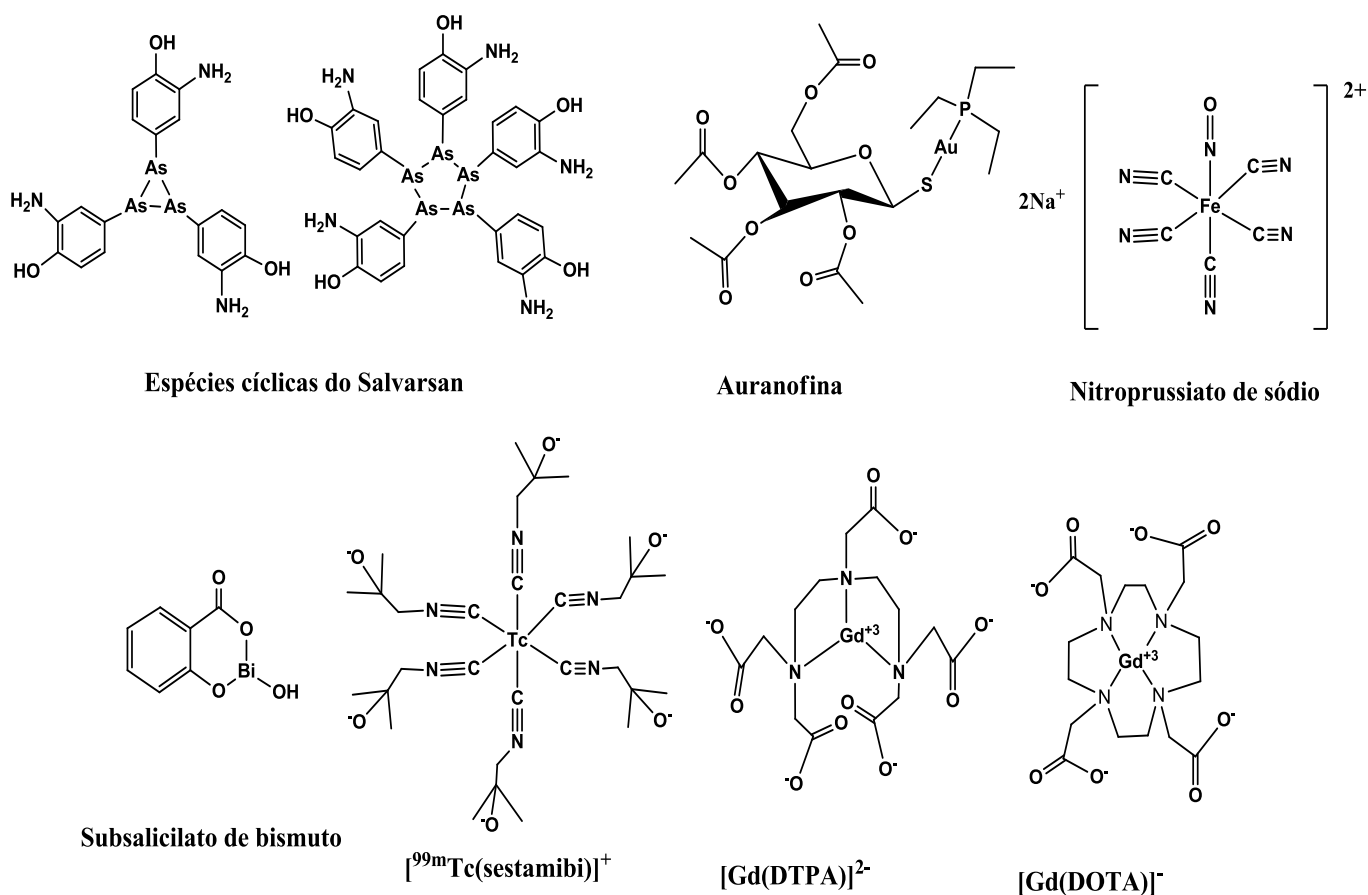
modificadas, ativadas ou possuem efeito direto ou indireto no metabolismo por meio da interação com íons metálicos (GUO E SADLER, 2000; FARRELL, 2002).

Os metais apresentam uma propensão de perder elétrons formando íons positivamente carregados, essa propriedade os torna importantes como componentes funcionais e estruturais dos seres vivos, pois é na forma catiônica que os metais desempenham suas principais funções biológicas (CASTILLO-BLUM E BARBA-BEHRENS, 2000; BENITE *ET AL.*, 2007). Em oposição à carga positiva dos metais, as biomoléculas como proteínas e ADN são ricas em elétrons, dessa forma, a atração entre essas cargas opostas resulta em uma tendência geral de íons metálicos interagirem com moléculas biológicas (BENITE *ET AL.*, 2007).

Dentre as diversas áreas de atuação da química inorgânica medicinal, a introdução de íons e compostos metálicos em sistemas biológicos para imagiologia médica (compostos de tecnécio e gadolínio) ou para fins terapêuticos ocupam uma parte importante, e alguns exemplos demonstram o sucesso desta abordagem. Assim, é possível se encontrar vários compostos de coordenação com aplicação no tratamento de diversas doenças (Figura 1), por exemplo, Salvarsan (composto de Arsênio) contra sífilis, compostos de bismuto como drogas anti-úlcera, nitroprussiato de sódio, um complexo de ferro usado nas emergências hipertensivas e complexos de ouro para o tratamento de artrite. Além disso, busca-se por meio desta abordagem o aprimoramento e novas soluções em aplicações terapêuticas para doenças como o câncer e doenças de origem microbianas (ALLARDYCE E DYSON, 2001; CLARKE, 2003; CASINI, 2012; MEDICI *ET AL.*, 2015).

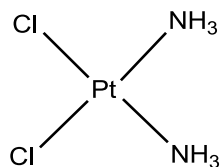
Nas últimas décadas, a busca por metalodrogas resultou em progressos importantes e realizações notáveis, como no caso da quimioterapia do câncer. Na década 1960, Rosenberg e colaboradores descobriram as propriedades antitumorais excepcionais exibidas pelo complexo *cis*-diaminodicloroplatina(II) (Figura 2), de nome comercial “cisplatina”, o qual foi explorado, patenteado, e em dezembro de 1978 foi aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration). A cisplatina foi o primeiro agente medicinal baseado em metal a entrar em uso clínico em todo o mundo para o tratamento de câncer, desse modo, representou um marco na história da química inorgânica medicinal e um grande avanço no tratamento de diferentes tipos de tumores (ROSENBERG.B *ET AL.*, 1965; WOZNIAK *ET AL.*, 2004).

Figura 1 - Exemplos de metalodrogas com aplicação clínica.



Fonte: Adaptado de (MJOS E ORVIG, 2014).

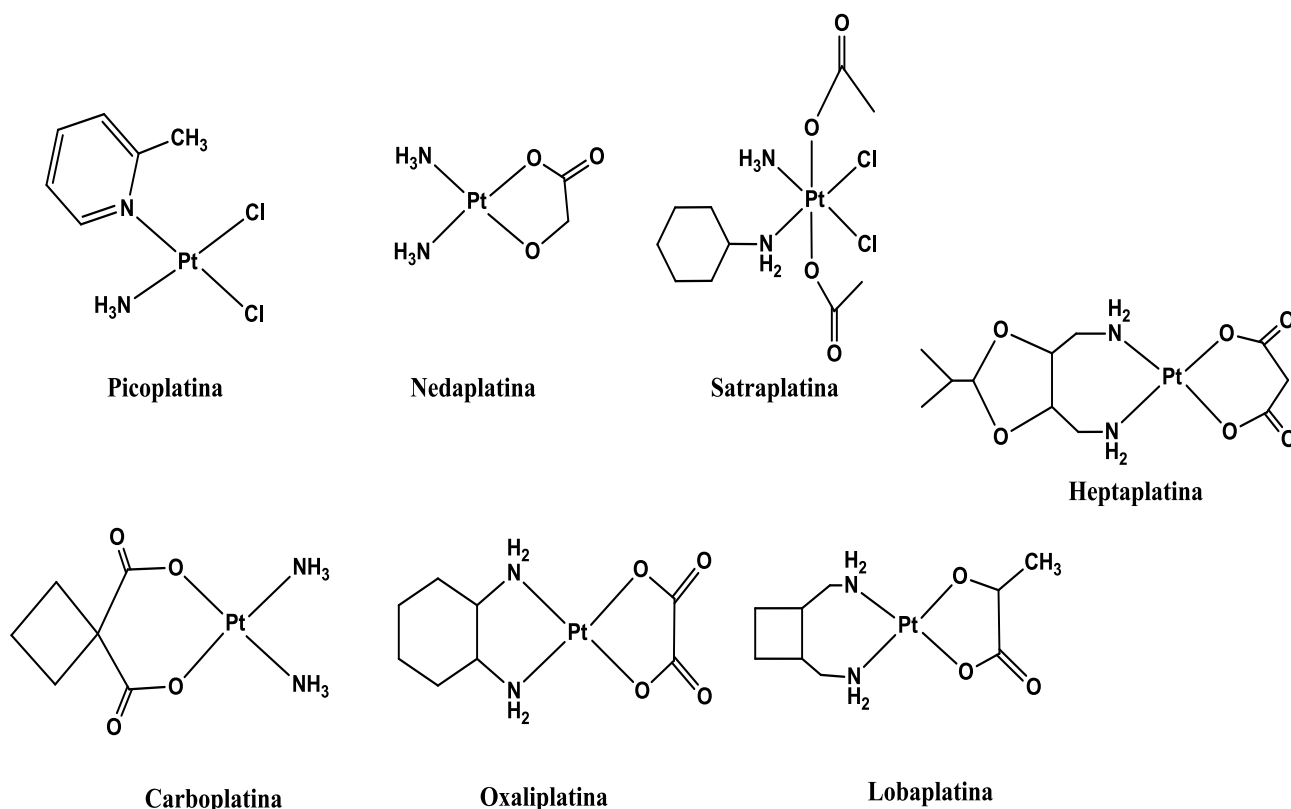
Figura 2 - Estrutura química da cisplatina.



Fonte: Adaptado de (WHEATE ET AL., 2010)

O sucesso terapêutico da cisplatina se deu pelo fato deste complexo apresentar uma atividade citotóxica muito elevada, até então desconhecida. Desde então, outros compostos de platina (Figura 3), análogos à cisplatina, como a carboplatina e a oxaliplatina têm sido aplicados no tratamento de alguns tipos de tumores. Porém, a eficácia destes complexos de Pt(II) vem sendo dificultada por problemas clínicos, incluindo a resistência adquirida ou intrínseca, que limita o espectro de cânceres que podem ser tratados, e toxicidade elevada, que conduz a muitos efeitos colaterais (CASINI, 2012; KOMEDA E CASINI, 2012).

Figura 3 - Principais compostos de platina utilizados no tratamento do câncer.



Fonte: Adaptado de (MEDICI *ET AL.*, 2015).

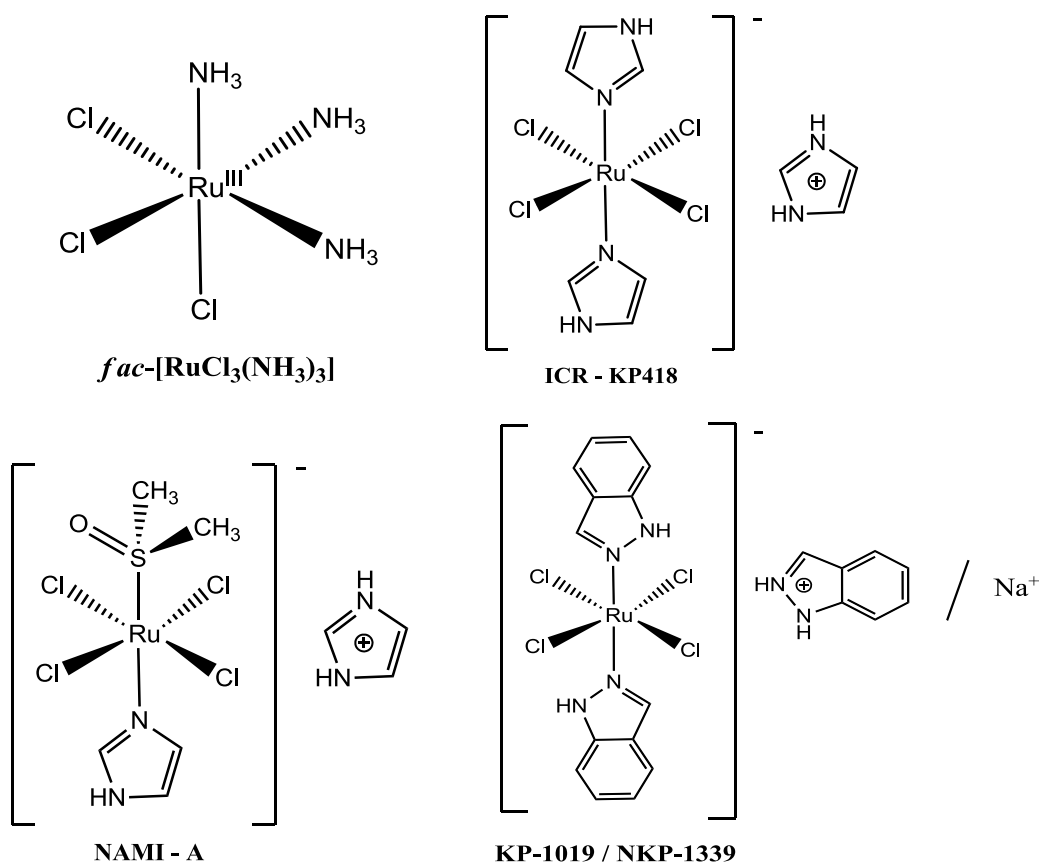
Assim, iniciou-se uma intensa busca por novas metalodrogas que também apresentassem atividade antitumoral melhorada e efeitos colaterais reduzidos. Uma atenção especial foi dedicada a alguns compostos de rutênio e também para complexos de ferro, titânio, ósmio, irídio, estanho, cobre e paládio (ALLARDYCE E DYSON, 2001; CASINI, 2012). Dentre estes complexos, os de rutênio têm apresentado bons resultados de atividade antitumoral *in vitro* e *in vivo* em diferentes modelos celulares, inclusive contra linhas de células resistentes à cisplatina (KOSTOVA, 2006).

O primeiro complexo de rutênio que apresentou atividade antiproliferativa *in vitro* foi o composto *fac*-[RuCl₃(NH₃)₃], sendo que, sua síntese foi de interesse devido ao sucesso clínico da cisplatina - *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂]. Este complexo de rutênio apresentou-se bastante eficaz contra a linhagem de câncer mamário de ratos EMT-6 (CLARKE *ET AL.*, 1980). No entanto, um desenvolvimento mais amplo sobre a atividade biológica deste complexo foi limitado devido à sua baixa solubilidade em água, dificultando sua administração. Posteriormente buscaram-se complexos iônicos, principalmente espécies aniônicas com um maior número de ligantes halogenetos, e que apresentassem melhor solubilidade (TRONDL *ET*

AL., 2014). A partir deste conceito, foi sintetizado o composto contendo em sua esfera de coordenação os ligantes clorido e imidazol - (ImH)[*trans*-RuCl₄(Im)₂] - denominado ICR (KP418), este composto demonstrou atividade terapêutica contra leucemia murina P388 e melanoma B16. (TRONDL *ET AL.*, 2014). Em seguida, estudos de uma série de compostos análogos ao ICR levaram a descoberta do complexo contendo indazol, o KP1019 [indH][*trans*-RuCl₄(ind)₂] e do complexo contendo imidazol NAMI-A [ImH][*trans*-RuCl₄(DMSO)(Im)].

Os compostos de rutênio(III) NAMI-A e KP1019, se mostraram promissores agentes no tratamento de alguns tipos de tumores em modelos animais e estão sendo submetidos à segunda fase de triagem clínica. Apesar de não serem ainda clinicamente aplicados, tais complexos apresentaram eficiência e menor toxicidade em relação à cisplatina (KEPPLER *ET AL.*, 1990; HARTINGER *ET AL.*, 2006; VERGARA *ET AL.*, 2013; TRONDL *ET AL.*, 2014). As estruturas destes complexos encontram-se representadas na Figura 4.

Figura 4 - Compostos de rutênio que apresentam atividade antitumoral.



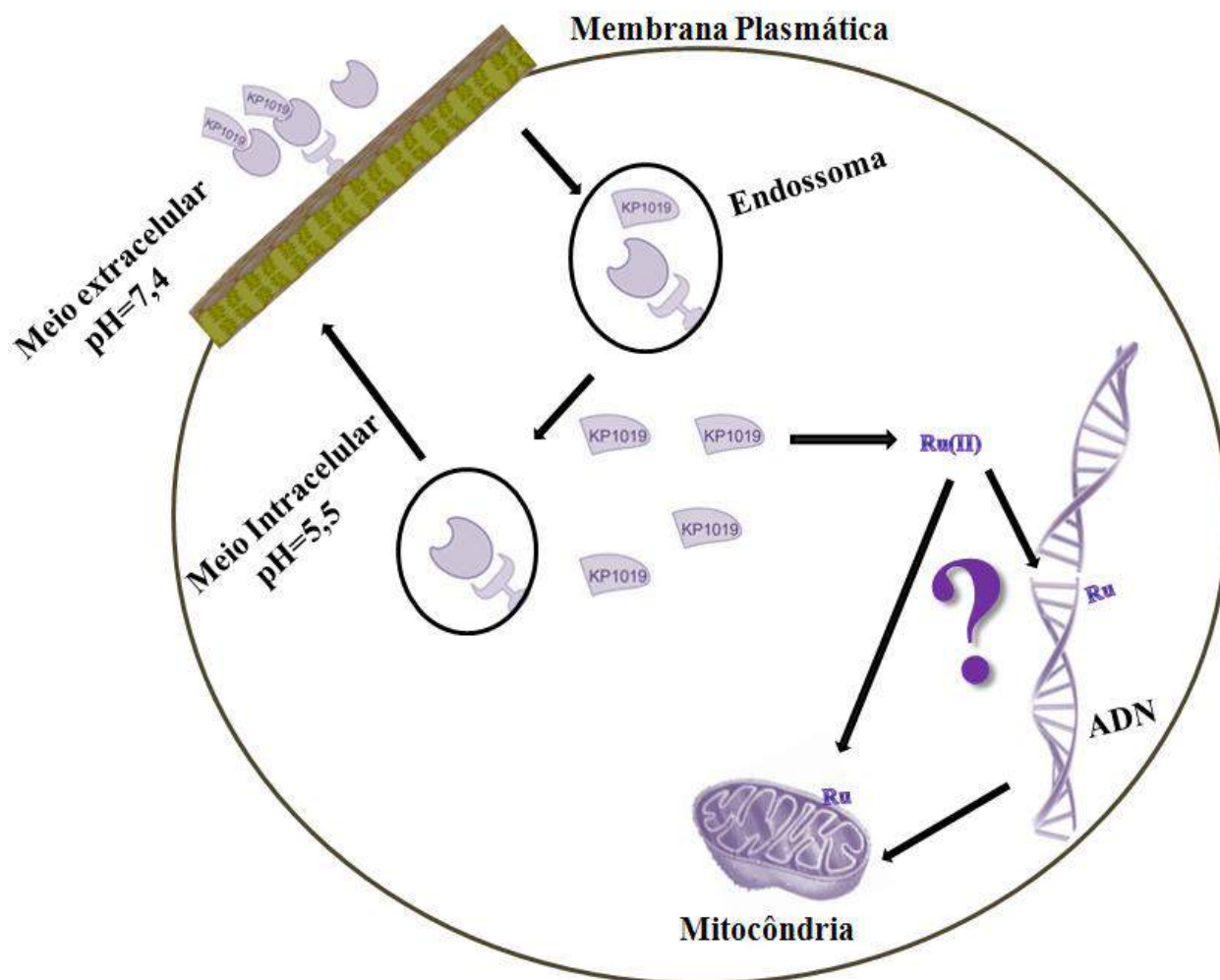
Fonte: Adaptado de (JAKUPEC *ET AL.*, 2008)

O KP1019 mostrou grande eficácia contra câncer de colorretal em ratos, com uma redução de até 95% do volume do tumor. Além disso, verificou-se que este composto apresenta atividade superior ao 5-fluorouracil, medicamento padrão contra este tipo de tumor. (KOSTOVA, 2006; TRONDL *ET AL.*, 2014). Os estudos feitos com KP1019 demonstraram que este apresenta citotoxicidade moderada e exerce importantes efeitos em doses controladas para vários tipos de tumores, refletindo alto grau de seletividade. Ainda que o mecanismo de ação deste complexo não esteja totalmente elucidado, sabe-se que ele se liga às proteínas do sangue como albumina e transferrina, que participam do transporte do fármaco. (JAKUPEC *ET AL.*, 2008).

O composto de sal de sódio $[\text{Na}][\text{trans-RuCl}_4(\text{ind})_2]$ - NKP1339, análogo ao $[\text{indH}][\text{trans-RuCl}_4(\text{ind})_2]$, o qual a princípio era utilizado apenas como precursor do KP1019, tem sido utilizado nos testes biológicos em pesquisas recentes por apresentar maior solubilidade em água (TRONDL *ET AL.*, 2014). O mecanismo de ação sugerido para esses compostos (Figura 5) baseia-se em uma entrega seletiva do composto no tecido maligno através da ligação destes com a transferrina, (já que o rutênio é capaz de mimetizar o ferro nesses tipos de ligações), os compostos são então captados pelos receptores desta proteína presentes na membrana celular. A incorporação mediada pelo receptor de transferrina resulta na formação de endossomas, porém, como o valor de pH dentro da célula é mais baixo (5,5) do que no meio extracelular (7,4) ocorre a liberação do complexo de rutênio no interior da célula. O estudo deste mecanismo de ação sugere uma capacidade de interação do complexo com a membrana mitocondrial levando a apoptose celular, porém, não se exclui a hipótese de interação com o ADN (JAKUPEC *ET AL.*, 2008).

O composto de Ru(III) conhecido como NAMI-A não apresenta atividade biológica *in vitro*, porém, *in vivo* é ativo contra carcinoma de Lewis de pulmão, melanoma B16 e carcinoma mamário MCa, possuindo efeitos antimetastáticos, não apresentado pela cisplatina. Estudos sobre função-estrutura demonstraram que a atividade biológica deste composto está relacionada à liberação progressiva de um ou mais ligantes clorido e seu mecanismo de ação pode estar relacionado a reações redox envolvendo espécies de rutênio(III) e rutênio(II), que podem provocar quebra das fitas de ADN. É conhecido que estes complexos são potentes agentes antiangiogênicos e inibem as metaloproteinases (MURA *ET AL.*, 2004; PAGE E WHEELER, 2012; TRONDL *ET AL.*, 2014).

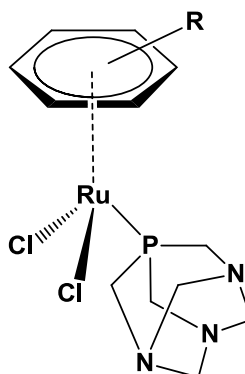
Figura 5 - Representação esquemática do modo de ação do KP1019/NKP1339.



Fonte: Adaptado de (JAKUPEC ET AL., 2008).

Outra classe de complexos bem sucedidos são os areno-complexos de rutênio, dentre eles os potenciais anticancerígenos organometálicos conhecidos como "Rapta" (Figura 6). Os Rapta são complexos de Ru(II) que são caracterizados pela presença de um anel aromático coordenado facialmente e um ligante PTA (1,3,5-triaza-7-fosfoadamantano). Apesar das suas notáveis diferenças quanto ao estado de oxidação, ligantes, carga e geometria, os complexos Rapta exibem um espectro de atividade semelhante ao NAMI-A e uma toxicidade pouco pronunciada (ANTONARAKIS E EMADI, 2010; PAGE E WHEELER, 2012).

Figura 6 - Estrutura dos complexos Rapta.



Fonte: A autora.

Devido às propriedades inerentes deste metal, os compostos de rutênio passaram a ser investigados para diversas aplicações terapêuticas além da quimioterapia do câncer e têm apresentado resultados relevantes em testes de citotoxicidade contra doenças de origem bacteriana - por exemplo, a tuberculose (ALLARDYCE E DYSON, 2001; PAVAN *ET AL.*, 2013) - e também parasitária - como malária, doença de Chagas e leishmaniose (ALLARDYCE E DYSON, 2001; BARBOSA *ET AL.*, 2014; MEDICI *ET AL.*, 2015).

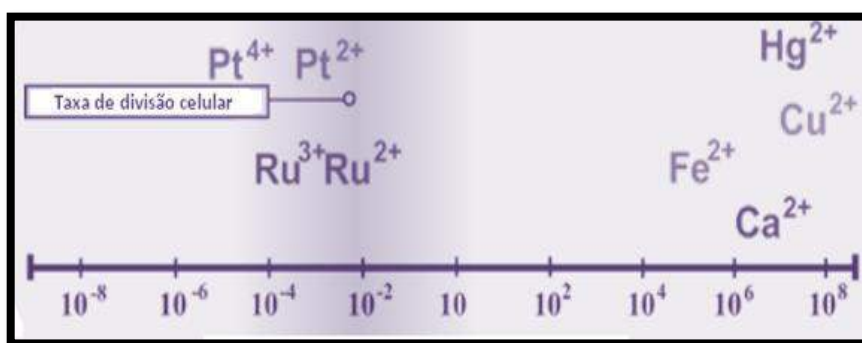
1.2.1 Potenciais do Rutênio para o desenvolvimento de metalodrogas

O interesse sobre o rutênio resultou do fato de que ele apresenta propriedades químicas e biológicas que tornam seus compostos particularmente adequados para o desenvolvimento de fármacos. Algumas destas propriedades estão relacionadas com a potencialidade de compostos de rutênio como agentes anticancerígenos, mas, tais características podem ser de interesse para o desenvolvimento de drogas em diferentes áreas da farmacologia. Dentre estas propriedades destacam-se **(1)** lenta cinética de troca de ligantes, **(2)** vários estados de oxidação acessíveis, **(3)** geometria octaédrica dos complexos e **(4)** a capacidade de imitar o ferro em ligações com determinadas moléculas biológicas (ALLARDYCE E DYSON, 2001; VAN RIJT E SADLER, 2009; ANTONARAKIS E EMADI, 2010; GAMBINO E OTERO, 2012). Cada uma dessas propriedades será discutida abaixo:

(1) Troca de ligantes é um fator determinante da atividade biológica, poucos metalofármacos atingem o alvo biológico sem serem modificados. Um dos fatores que explica por que a platina pode funcionar como uma droga antineoplásica relaciona-se com a sua cinética de troca de ligante, que são da ordem de minutos a dias, em vez de microssegundos para segundos (como para muitos outros compostos de coordenação), dando assim à platina

uma alta estabilidade. Complexos de Ru(II) e Ru(III) têm uma cinética de troca de ligantes semelhantes aos compostos de Pt(II), um intervalo de 10^{-2} a 10^{-3} s^{-1} , aproximadamente. Algumas interações são essenciais para a indução às propriedades terapêuticas pretendidas dos complexos, como a cinética de troca de ligantes do rutênio está na escala de tempo da reprodução celular (mitose), Figura 7, significa que se o rutênio estabelecer uma interação com qualquer componente celular, provavelmente permanecerá ligado durante o tempo de vida da célula (ALLARDYCE E DYSON, 2001).

Figura 7 - Taxa de troca de ligantes (s^{-1}).



Fonte: Adaptado de (PAGE E WHEELER, 2012)

(2) Para o rutênio os estados de oxidação II, III, e IV são acessíveis em condições fisiológicas. Como dito anteriormente, nesses estados, o centro de rutênio é predominantemente hexacoordenante com geometria octaédrica. O ambiente de coordenação em torno do rutênio desempenha um papel importante na estabilização dos seus diferentes estados de oxidação e, portanto, determina as propriedades redox do centro metálico. Entre as alterações do metabolismo associadas ao câncer está a menor concentração de oxigênio (hipóxia) em tecidos tumorais, especialmente tumores sólidos que crescem rapidamente e não possuem vascularização suficiente, além disso, as células cancerosas apresentam níveis elevados de glutatona e um valor de pH mais baixo do que os tecidos normais, criando um ambiente fortemente redutor. Para aumentar a toxicidade do rutênio em relação às células cancerosas e para minimizar os danos para as células normais, o potencial redox do rutênio pode ser modificado para melhorar a seletividade das drogas. Por exemplo, estes agentes podem ser administrados como complexos de Ru(III), relativamente inertes (pró-fármacos), que são, em seguida, ativados por redução nos tecidos malignos. Em teoria, se os complexos de Ru(II), mais ativos, deixarem o ambiente de baixo teor de oxigênio, este pode ser

convertido por uma variedade de oxidantes biológicos novamente para o composto mais inerte de Ru(III) (ALLARDYCE E DYSON, 2001).

(3) Ru(II) e Ru(III) formam compostos octaédricos hexacoordenados, o que permite a interconversão *in vivo* entre os dois estados de oxidação, sem necessidade de energia extra para rearranjos estruturais. Esta geometria octaédrica oferece possibilidades mais amplas e relevantes de coordenação de alvos moleculares do que o centro de Pt(II) tetracoordenado. Estes sítios de coordenação axiais “adicionais” poderiam ser usados para ajustar as propriedades farmacologicamente relevantes dos compostos (GAMBINO E OTERO, 2012).

(4) Compostos de rutênio mostram baixa toxicidade em seres humanos, possivelmente devido à sua semelhança metabólica com ferro. A mimetização do ferro pelo rutênio por meio da ligação com biomoléculas como proteínas do soro (albumina e transferrina) contribui para diminuir a toxicidade dos seus compostos e transportar alguns antitumorais à base de rutênio de maneira seletiva em células cancerosas. Considerando que as células tumorais apresentam um requerimento nutricional elevado, favorecido pela angiogênese, isto promove um aumento do fluxo sanguíneo resultando numa maior captação de nutrientes e, conseqüentemente, em um aumento do número de receptores para transferrina. Sendo assim, em tecidos saudáveis, a concentração da droga será mais baixa e menos ofensiva (KEPPLER *ET AL.*, 1990; ALESSIO *ET AL.*, 2001; KOSTOVA, 2006).

1.3 Aspectos sobre os ligantes de interesse

1.3.1 Bifosfinas

As fosfinas e o desenvolvimento de seus complexos metálicos representam uma área importante no campo da catálise, porém, na literatura, as fosfinas, entre elas as bifosfinas quelantes, são também descritas como possuidoras de atividades citotóxicas relevantes (PRABHAKARAN *ET AL.*, 2012).

A auranofina (Figura 1), é um composto de ouro(I) e foi o primeiro complexo metálico de fosfina introduzido no uso clínico para tratar artrite reumatóide. Mais tarde, estudos também demonstraram que a auranofina apresentava atividade anti-tumoral *in vivo* contra leucemia murina P388 (TISATO *ET AL.*, 2010; PRABHAKARAN *ET AL.*, 2012).

Berners-Price e Sadler estabeleceram que os complexos metálicos contendo *bis*-aril-difosfina do tipo $[M(P-P)_2][Cl]$ ($M = Au, Ag$ e Cu ; $P-P = dppe$: 1,2-*bis*(difenilfosfina)etano, $dppp$: 1,2-*bis*(difenilfosfina)propano, $dppey$: 1,2-*bis*(difenilfosfina)etileno) demonstram

atividade citotóxica contra leucemia murina P388, melanoma B16 e sarcoma de células reticulares M5076 (TISATO *ET AL.*, 2010).

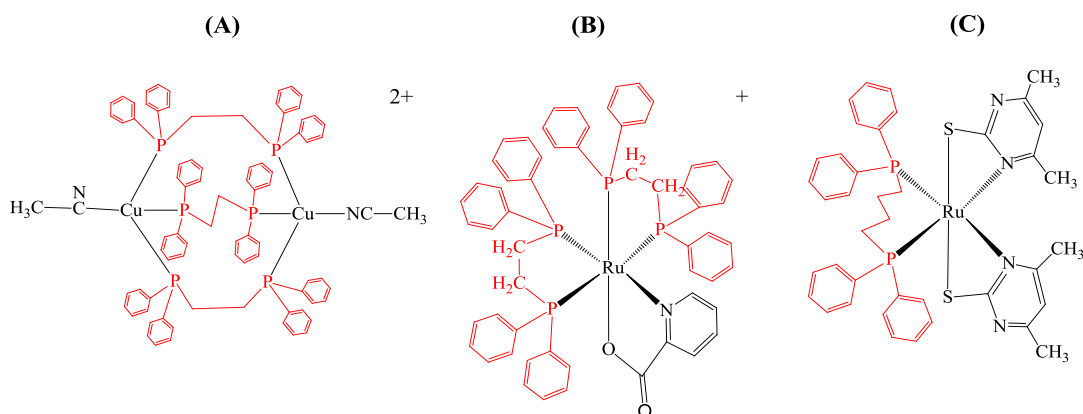
Estudos mostram que a própria fosfina livre dppe apresenta atividade antitumoral *in vivo* e *in vitro*. Além disso, compostos metálicos que contém bifosfinas e apresentam atividade citotóxica, quando têm seus átomos de fósforo substituídos por enxofre ou arsênio ou ainda seus grupos fenílicos substituídos por grupos alquil têm sua bioatividade diminuída. Esses estudos demonstram que o ligante fosfínico é responsável por parte da atividade biológica dos compostos, em alguns casos, o mecanismo de ação sugerido coloca o metal como apenas um carreador das fosfinas, evitando a sua oxidação até o alvo, uma vez que a fosfina oxidada não apresenta atividade (BERNERSPRICE *ET AL.*, 1987; JUNIOR, 2011; RODRIGUEZ-BARZANO *ET AL.*, 2015).

Interesses também têm sido dedicados à síntese de complexos contendo “ligantes mistos”, ou seja, além da coordenação das fosfinas ao metal têm-se utilizados ligantes como tionas heterocíclicas, acetonitrila e N-heterocíclicos tais como benzotriazol e carbazol (RODRIGUEZ-BARZANO *ET AL.*, 2015). Complexos de cobre contendo as bifosfinas dppe (TISATO *ET AL.*, 2010) e dppm (RUAN *ET AL.*, 2010) que seguem essa estrutura têm mostrado resultados de atividade biológica significativos, apresentando valores de IC₅₀ comparáveis com os de drogas de primeira escolha. O complexo [Cu₂(dppe)₃(CH₃CN)₂][ClO₄]₂ (Figura 8(A)), por exemplo, exibiu potente citotoxicidade *in vitro* contra células de carcinoma de pulmão humano H460, com valores de IC₅₀ comparáveis aos exibidos pela droga de referência adriamicina (TISATO *ET AL.*, 2010).

Outro exemplo de composto contendo fosfina que apresenta atividade citotóxica é o complexo de fórmula *cis*-[Ru(pic)(dppe)₂]PF₆ (**SCAR5**) (Figura 8(B)), sendo pic= ácido 2-picolínico, que se mostrou um promissor agente anti-tuberculose em ensaios *in vitro*, com baixos valores de MIC para a linhagem MTB H₃₇RV. SCAR5 apresentou um MIC de 0,8 µmol L⁻¹, enquanto a droga de primeira escolha Rifampicina, sob as mesmas condições, exibiu o valor de 0,1 µmol L⁻¹. Quando testado contra linhagens resistentes a essa droga, SCAR5 exibiu um MIC de 1,8 µmol L⁻¹ enquanto a Rifampicina apresentou um valor maior do que 2,0 µmol L⁻¹. Neste mesmo trabalho realizaram-se testes de toxicidade aguda dos compostos, SCAR5 apresentou uma toxicidade menor do que algumas drogas de segunda escolha como a Capreomicina e ficou classificado como um composto de toxicidade média. Esses resultados demonstram o grande potencial deste composto para ser utilizado como uma droga de segunda escolha no tratamento da tuberculose (PAVAN *ET AL.*, 2013).

O complexo de fórmula $[\text{Ru}(\text{dppb})(\text{SpymMe}_2\text{-N,S})_2]$ (Figura 8(C)), onde dppb = 1,4-bis(difenilfosfina)butano e SpymMe_2 = 4,6-dimetil-2-mercaptopirimidina, apresentou uma elevada toxicidade contra as linhas celulares de tumores de mama humano, com valores de IC_{50} menores do que os da droga de referência testada nas mesmas condições. Este exibiu valores de IC_{50} na ordem de $0,11 \mu\text{mol L}^{-1}$ para a linhagem MDA-MB-231 e $18,7 \mu\text{mol L}^{-1}$ para células HeLa, enquanto a droga de referência Cisplatina apresentou valores de aproximadamente $88,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $50,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ para as respectivas células (MONDELLI *ET AL.*, 2014). Estes exemplos mostram como compostos de rutênio contendo bifosfinas têm se mostrado promissores agentes farmacológicos.

Figura 8 - Complexos contendo bifosfinas que apresentam atividades biológicas promissoras. **(A)** $[\text{Cu}_2(\text{dppe})_3(\text{CH}_3\text{CN})_2][\text{ClO}_4^-]_2$; **(B)** $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{pic})(\text{dppe})_2]\text{PF}_6$ e **(C)** $[\text{Ru}(\text{dppb})(\text{SpymMe}_2\text{-N,S})_2]$.



Fonte: A autora.

Do ponto de vista da química inorgânica, as fosfinas são ligantes de grande interesse por possuírem fortes propriedades de retrodoação, uma vez que conseguem combinar as propriedades da ligação σ doadora com as de ligações π receptoras. A possibilidade de variar os substituintes ligados ao átomo de fósforo com grupos doadores ou receptores de densidade eletrônica torna as fosfinas úteis à exploração dos efeitos dos ligantes em alguns complexos e também na afinidade do centro metálico por diferentes ligantes (SANTIAGO, 2004; PAVAN, 2009; PRABHAKARAN *ET AL.*, 2012).

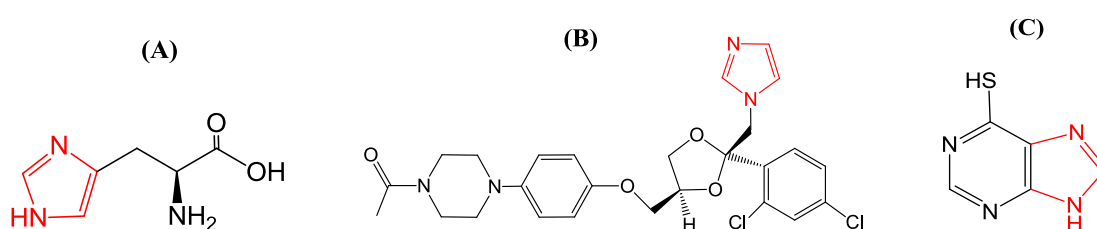
Essas propriedades somadas à versatilidade do rutênio promovem a formação de um sistema que permite variadas mudanças na esfera de coordenação e o estudo de seus efeitos sem desestabilizar o composto.

1.3.2 Mercaptoimidazóis

Outros ligantes utilizados nesse trabalho são derivados imidazólicos contendo o heteroátomo enxofre (mercaptoimidazóis). O imidazol é um importante anel heterocíclico aromático de cinco membros amplamente presente nos produtos naturais e também em moléculas sintéticas. Uma das características estrutural mais importante deste anel é que ele é rico em elétrons, um grande benefício para seus derivados, que podem se ligar facilmente com uma variedade de enzimas e receptores em sistemas biológicos através de diversas interações fracas, exibindo assim um amplo espectro de bioatividades (ZHANG *ET AL.*, 2014).

A pesquisa e desenvolvimento da química medicinal à base de imidazol e derivados tornou-se um tema em rápido desenvolvimento e bastante promissor, compostos à base de imidazol têm sido extensivamente utilizados na prática clínica para tratar vários tipos de doenças com elevada potência terapêutica. O imidazol está presente em algumas moléculas de importância biológica, como o aminoácido histidina (Figura 9(A)). Imidazóis sintéticos já estão presentes na indústria farmacêutica em muitos antitireoidianos, anti-hipertensivos, fungicidas (Figura 9(B)) e antiprotozoários. Também está presente em fármacos anticâncer, como a mercaptopurina, que interfere no genoma (Figura 9(C)), dentre outras áreas (IRADYAN *ET AL.*, 2009; ZHANG *ET AL.*, 2014).

Figura 9 - Derivados imidazólicos com importância biológica (A) Histina / (B) Cetoconazol/ (C) Mercaptopurina.

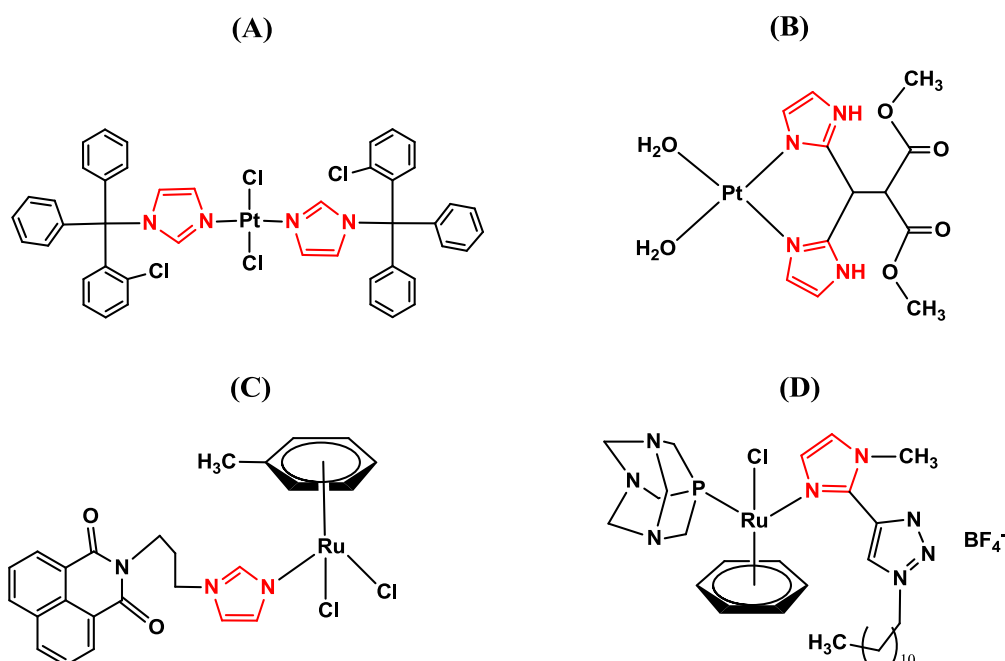


Fonte: A autora.

Alguns compostos orgânicos e também complexos metálicos contendo moléculas de imidazol e derivados têm sido estudados contra diferentes doenças e têm apresentado interessantes propriedades anticâncer, antifúngica, antineuropática, antiviral, anti-inflamatória, anti-histamínica, dentre outras. Dentre os complexos metálicos estão compostos a base de rutênio (como o composto NAMI-A discutido anteriormente), ouro, prata, cobre e platina, sendo que estes últimos se destacam por suas propriedades anticâncer (ZHANG *ET AL.*, 2014).

O composto de platina(II) contendo a molécula antifúngica clorotrimazol e dois ligantes cloridos (Figura 10(A)), por exemplo, demonstrou eficaz inibição contra crescimento de células da linhagem MCF-7, SKBR-3, HT-29 e B16. Outro complexo também de Pt(II) contendo um ligante bis-imidazol (Figura 10(B)) demonstrou resultados promissores com baixos efeitos colaterais e valores relativamente baixos de IC_{50} contra a linhagem celular A2780Cp8, resistente à cisplatina, com valores de IC_{50} de 20,8 μ M enquanto a carboplatina apresenta IC_{50} =78,3 μ M para esta mesma linhagem. O complexo de rutênio(II) contendo naftalimida como ligante, formado pela coordenação do metal com um átomo de nitrogênio do anel imidazol e um metilbenzeno, também exibiu atividades significativas anticâncer contra linhagens resistentes à cisplatina como a A2780 (Figura 10(C)). Uma série de complexos de rutênio(II) portadores de cadeias alquil foram estudados como promissores anticancerígenos, tendo solubilidade em água adequada e exibindo boa eficácia antiproliferativa contra linhas celulares sensíveis e resistentes à cisplatina, com elevada seletividade, como o complexo da série RAPTA na Figura 10(D). Tais resultados sugerem que o desenvolvimento deste tipo de complexos pode ser uma interessante estratégia para superar a resistência à cisplatina.(ZHANG *ET AL.*, 2014)

Figura 10 - Complexos metálicos contendo imidazol estudados como promissores agentes antitumorais.

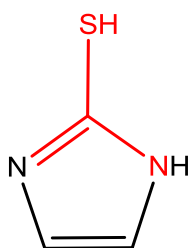


Fonte: A autora.

Estudos que relacionam a interação metal/enxofre são constantemente realizados, uma vez que esta interação é fundamental nos sistemas biológicos (RAPER, 1985; LOBANA *ET AL.*,

2000). Dentre estes estudos, os de estrutura e interação de ligantes tioamidas (grupo funcional de estrutura geral $-R-C(=S)-NH-$ onde R são grupos orgânicos) coordenados a metais de transição têm sido uma questão de interesse nas últimas décadas devido a sua ampla gama de aplicações na medicina, em química analítica ou em indústria de polímeros (RAPER, 1985). A Figura 11 mostra a estrutura do ligante 2-mercaptoimidazol com o grupo tioamida em destaque. Sendo assim, os mercaptoimidazóis, que são tiocompostos derivados de uma classe que já apresenta interesses biológicos podem apresentar resultados promissores em testes de atividade biológica.

Figura 11 - Fórmula estrutural do ligante 2-mercaptoimidazol com destaque no grupo tioamida.



Fonte: A autora.

Neste contexto, as propriedades dos ligantes de interesse, fosfinas e derivados mercaptoimidazóis, somadas aos potenciais biológicos do metal rutênio podem gerar compostos finais que apresentem algum tipo de atividade biológica relevante por meio da sinergia metal e ligante, que é um dos objetivos deste trabalho.

1.4 Perspectivas sobre compostos baseados em rutênio para o desenvolvimento de drogas antiparasitárias

A Organização Mundial de Saúde denomina como *Doenças Tropicais Negligenciadas* doenças que se aproveitam da fragilidade social e econômica. Trata-se de doenças causadas por vírus, bactérias e parasitos que atingem um bilhão de pessoas, sobretudo na faixa tropical do globo, onde se concentram as populações mais vulneráveis dos países em desenvolvimento. Com a intensa circulação de pessoas, o problema se torna cada vez mais uma questão global (INSTITUTO OSWALDO CRUZ, 2012).

As doenças tropicais constituem um importante problema de saúde mundial e oferecem um grande desafio para a descoberta de medicamentos. Essas doenças têm recebido baixo investimento por parte da indústria farmacêutica uma vez que estão associadas com

poucas perspectivas de gerar lucro financeiro (GAMBINO E OTERO, 2012; INIGUEZ *ET AL.*, 2013).

De modo geral, a maior parte dos tratamentos disponíveis contra estas doenças são antigos e de eficiência limitada, apresentam efeitos colaterais indesejáveis e o desenvolvimento de resistência. Portanto, faz-se necessário criar novas estratégias para o desenvolvimento de agentes quimioterápicos que possam contornar a resistência aos medicamentos e que sejam mais eficientes e menos tóxicos. Como dito anteriormente, a química inorgânica medicinal oferece o desenvolvimento de compostos metálicos bioativos como uma abordagem promissora e atraente na busca de um controle farmacológico dessas patologias. Várias tentativas de desenvolver antiparasitários baseados em metal estão em andamento (NAVARRO *ET AL.*, 2010; GAMBINO, 2011).

Dentre as doenças negligenciadas destacam-se a malária e as doenças causadas por parasitas geneticamente relacionados como as tripanossomíases americana e africana e a leishmaniose (GAMBINO E OTERO, 2012), a última será o foco deste trabalho.

1.4.1 Leishmaniose

As leishmanioses são protozooses causadas por mais de 20 espécies e subespécies do gênero *Leishmania*. Essa doença é transmitida pela fêmea de insetos chamados flebotomíneos, também conhecidos como mosquito-palha. No homem, a infecção gera lesões e pode se manifestar na forma visceral (a mais grave), mucocutânea e cutânea (SINGH *ET AL.*, 2014). A leishmaniose é caracterizada como sendo a segunda doença parasitária com maior índice de mortalidade mundial (perdendo apenas para a malária), afeta aproximadamente dois milhões de pessoas e mata em torno de 70 mil por ano (BAIOCCO *ET AL.*, 2009; FARIA *ET AL.*, 2013).

A leishmaniose visceral tem emergido como uma importante co-infecção oportunista associada ao HIV e, está se tornando um problema crescente que requer atenção urgente. Na ausência de controle de sucesso de vetores e vacinas eficazes, a doença é controlada baseando-se principalmente em quimioterapia (GAMBINO E OTERO, 2012).

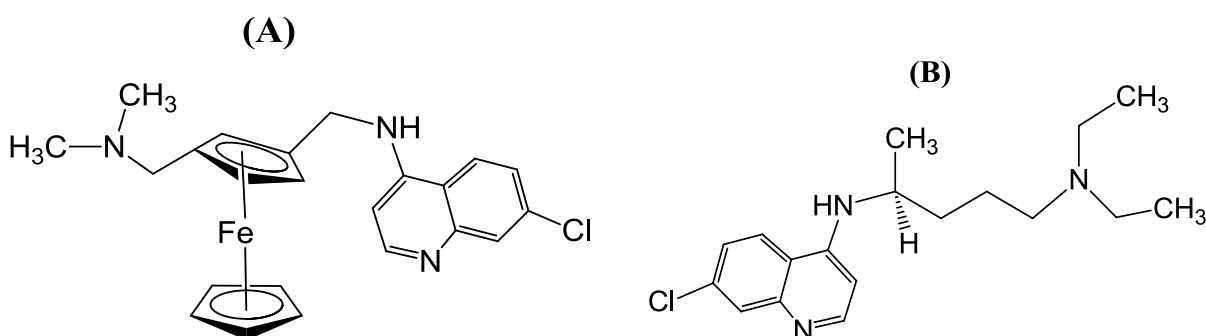
Os fármacos de primeira escolha atualmente utilizados no tratamento da leishmaniose têm sido os antimoniais pentavalentes injetáveis como, por exemplo, o Antimoniato de meglumina (Glucantime[®]). No caso de resistência, os pacientes necessitam de um tratamento mais tóxico, utiliza-se então, a segunda linha de medicamento, tais como a Anfotericina B ou a Pentamidina. Recentemente desenvolveu-se a Anfotericina B lipossomal a qual é altamente

eficaz, quase não tem efeitos colaterais e é agora o tratamento de primeira linha preferido para a leishmaniose visceral. Infelizmente, este medicamento é muito caro para ser amplamente utilizado pelos países em desenvolvimento. Assim, as dificuldades quanto à administração e a longa duração do tratamento, paralelamente aos efeitos colaterais, têm estimulado pesquisas no mundo todo em busca de medicamentos alternativos (BAIOCCO *ET AL.*, 2009; INIGUEZ *ET AL.*, 2013; ADAM *ET AL.*, 2014; SINGH *ET AL.*, 2014).

O metabolismo de alguns parasitas, como a *Leishmania*, apresenta grande similaridade com alguns tipos de células tumorais e, assim, alguns agentes tumorais têm sido testados como leishmanicidas. Dentre esta classe de medicamentos, alguns complexos metálicos vêm sendo utilizados (MESAVALLE *ET AL.*, 1997).

A inclusão de um centro metálico em uma molécula orgânica que possui alguma atividade biológica já estabelecida pode melhorar as suas propriedades farmacológicas e/ou sua seletividade e sua biodisponibilidade, alcançando uma sinergia de metal-droga através de um mecanismo duplo ou múltiplo de ação, como já demonstrado na literatura (GAMBINO E OTERO, 2012). Dentre os principais exemplos bem sucedidos que emergem dessa estratégia está o potencial medicamento antimalária **Ferroquina** (FQ, SSR97193), representado na Figura 12(A), um derivado da molécula orgânica **Cloroquina** (Figura 12(B)) - já estabelecida por sua atividade antimalárica - que inclui o ferro como centro metálico e que demonstrou maior atividade. Este composto concluiu recentemente a fase II de testes clínicos (GAMBINO E OTERO, 2012; LI *ET AL.*, 2014).

Figura 12 - (A) Ferroquina, potencial metalodroga contra malária (B) Cloroquina, medicamento anti-malárico.



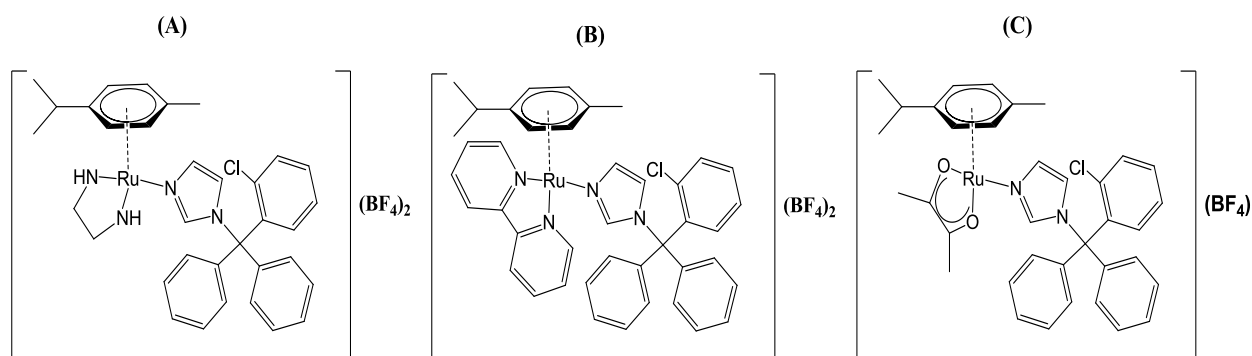
Fonte: A autora.

Complexos de rutênio que contêm ligantes, tais como diiminas, fosfinas, bases de Schiff e tiossemicarbazonas foram testados como agentes antibacterianos contra uma série de bactérias. Em alguns casos, tem sido demonstrado que os complexos de rutênio contendo

drogas orgânicas como ligantes podem superar a resistência desenvolvida pelas bactérias para os compostos orgânicos isolados (DO NASCIMENTO *ET AL.*, 2008).

O grupo de Sánchez Delgado e colaboradores foi um dos pioneiros a demonstrar o potencial de complexos de rutênio para o tratamento de doenças de origem parasitárias. (SANCHEZDELGADO *ET AL.*, 1993). Nestes trabalhos, o planejamento dos potenciais fármacos também se baseiam na estratégia de sinergismo metal-ligante e mais uma vez demonstraram sucesso neste tipo de abordagem. Conhecendo-se as propriedades positivas do rutênio, foram utilizados ligantes bioativos tais como a Cloroquina, em testes antimalária (MARTINEZ *ET AL.*, 2008; GLANS *ET AL.*, 2012) e as moléculas Clorotrimazol (CTM) (MARTINEZ *ET AL.*, 2012) e Cetoconazol (CTZ) (INIGUEZ *ET AL.*, 2013), em testes de antitripanossomíase e antileishmaniose. As moléculas CTM e CTZ já são conhecidas por suas propriedades antifúngicas e complexadas com o Ru(II) apresentaram atividades antiparasitárias muito promissoras (SANCHEZ-DELGADO E ANZELLOTTI, 2004). Dentro da série de complexos elucidados por este grupo, pode-se citar como exemplos os complexos $[\text{Ru}^{\text{II}}(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{en})(\text{CTM})][\text{BF}_4]_2$, Figura 13(A), e $[\text{Ru}^{\text{II}}(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{bipy})(\text{CTM})][\text{BF}_4]_2$, Figura 13(B) e $[\text{Ru}^{\text{II}}(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{acac})(\text{CTM})][\text{BF}_4]$, Figura 13(C), onde: “en” refere-se à etilenodiamina, bipy à bipyridina e “acac” à acetilacetato. Estes foram testados contra a espécie *L. major* e apresentaram uma atividade relevante, exibindo baixos valores de LD_{50} e boa seletividade em relação a células não infectadas (MARTINEZ *ET AL.*, 2012).

Figura 13 - Potenciais compostos antiparasíticos propostos por Sanchés-Delgado, R.A. et al, contendo Ru(II) e CTM.



Fonte: A autora.

Ainda neste contexto, o complexo $[\text{RuCl}_2(\text{Lap})(\text{dppb})]$ (Lap= lapachol, molécula que apresenta propriedades anticâncer e antimicrobiana) sintetizado por Batista, A. A. et al. também se mostrou um potente e seletivo antiparasítico contra a espécie *L. amazonensis* com valores de IC_{50} comparáveis à droga de referência Anfotericina B (BARBOSA *ET AL.*, 2014).

Com base em todas as informações apresentadas, acredita-se que a síntese de complexos de rutênio contendo ligantes potencialmente bioativos, pode levar a compostos que apresentem atividade antiparasitária significativa, especialmente em estudos de atividade leishmanicida.

2 OBJETIVOS

2.1 **Objetivos gerais:**

A proposta geral deste trabalho consiste no estudo de compostos de coordenação de rutênio(II) contendo ligantes de interesse biológico em suas esferas de coordenação e, após completa caracterização dos novos complexos, investigar as atividades biológicas dos mesmos, particularmente no que se refere às atividades citotóxica e antiparasitária, e a relação da atividade observada com a estrutura do complexo. A motivação deste trabalho tem como base os relatos da literatura indicando as potencialidades dos complexos de rutênio para o tratamento de alguns tipos de doenças, conforme relatado no item 1.

2.2 **Objetivos específicos:**

Esse trabalho tem como objetivos específicos:

- 1) Sintetizar novos complexos de Ru(II) contendo os ligantes 2-mercaptoimidazol, 2-mercapto-1-metilimidazol, 2-mercaptobenzimidazol e 2-mercapto-4-fenilimidazol, utilizando como precursor o complexo de fórmula *cis*-[RuCl₂(dppm)₂], dppm = 1,1-*bis*(difenilfosfina)metano;
- 2) Caracterizar os novos complexos de Ru(II) pelas técnicas de análise elementar de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre (CHNS), espectroscopia de absorção na região do infravermelho, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de fósforo e próton, espectrometria de massa, espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível, voltametria cíclica e difração de raios X por monocristal;
- 3) Estudar a atividade antiparasitária dos novos complexos de Ru(II), com particular interesse nos ensaios de atividade leishmanicida contra as espécies de *Leishmania* (*L.*) *amazonensis*, (*V.*) *braziliensis* e (*L.*) *infantum*. Realizar ensaios de citotoxicidade em células normais e assim, determinar o índice de seletividade dos complexos.

3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

3.1 Atmosfera inerte

O complexo precursor foi obtido sob atmosfera inerte para que não ocorresse a oxidação das bifosfinas. Foi utilizado um sistema de colunas contendo ácido sulfúrico, sílica e catalisador do tipo BTS (Sigma Aldrich), o qual foi mantido a 60°C para manter a atividade do catalisador. Tais materiais foram utilizados para desoxigenar e secar o gás Argônio comercial de procedência IBG de 99,999% de pureza.

3.2 Materiais, solventes e ligantes

Os solventes, os ligantes e os demais materiais deste trabalho não receberam preparo prévio, sendo utilizados como recebidos, exceto a trietilamina que foi destilada para purificação e armazenada na geladeira.

Os solventes utilizados foram álcool metílico (Isofar), diclorometano, álcool etílico, hexano, n-pentano, 1,2-dicloroetano e éter etílico (Synth).

Os ligantes deste trabalho 2-mercaptoimidazol, 2-mercapto-1-metilimidazol, 2-mercaptobenzimidazol, 2-mercapto-4-fenilimidazol e a bifosfina 1,1-bis-(difenilfosfina)metano foram obtidos pela Sigma Aldrich.

Foram também utilizados tricloreto hidratado de rutênio ($\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) na síntese do precursor, o sal hexafluorofosfato de amônio (NH_4PF_6) como contra-íon para promover a precipitação dos novos complexos - Aldrich - e trietilamina (Vetec) para desprotonação dos ligantes.

3.3 Instrumentação

3.3.1 Análise elementar (CHNS)

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

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

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos utilizando-se um espectrofotômetro FTIR SPECTRUM TWO, na região compreendida entre 4000 e 600 cm^{-1} .

As análises das amostras foram feitas no estado sólido, com a utilização do acessório de Reflectância Total Atenuada (ATR) com cristal de seleneto de zinco (ZnSe). O espectrofotômetro utilizado pertence ao Laboratório de Separação e Pré-concentração do Instituto de Química da UFU.

3.3.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$

Os espectros de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ foram obtidos no espectrômetro de RMN BRUKER (AVANCE III), 9,4 TESLA (400 MHz para ^1H) no laboratório de RMN do Departamento de Química da UFSCar. Todos os deslocamentos químicos no RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ são reportados relativos ao H_3PO_4 85% (aq). As amostras foram solubilizadas em CH_2Cl_2 e um capilar contendo D_2O foi introduzido no interior do tubo de RMN, este tinha a finalidade de ser a referência externa para a frequência do deutério.

3.3.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H

Os espectros de RMN de ^1H foram obtidos no espectrômetro de RMN BRUKER (AVANCE III), 11,75 TESLA (500,13 MHz para ^1H) no laboratório de RMN do Departamento de Química da UFG - Goiânia. Todos os deslocamentos químicos no RMN ^1H são reportados relativos ao TMS. As amostras foram solubilizadas em CH_2Cl_2 e um capilar contendo CD_2Cl_2 foi introduzido no interior do tubo de RMN, este tinha a finalidade de ser a referência externa para a frequência do deutério.

3.3.5 Espectrometria de massa

Espectros de massa de alta resolução (HRESIMS) foram obtidos em um espectrômetro ultrOTOF (Bruker Daltonics) pertencente à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP, com ionização por eletrospray e operando em modo positivo. O metanol foi utilizado como solvente e a amostra foi infundida para a fonte de ESI com um fluxo de $5,0 \mu\text{L min}^{-1}$. Os valores de massa calculados para o íon complexo carregado foi obtido usando o programa ChemDraw Ultra 12,0.

3.3.6 Espectroscopia de absorção na região do Ultravioleta-Visível

Os espectros eletrônicos de absorção foram obtidos na faixa de 200 a 800 nm em um espectrofotômetro UV-2501 PC Shimadzu, em cubetas de quartzo com caminho óptico de 1,0 cm. O aparelho pertence ao Laboratório de Síntese Inorgânica (LABSIN) do Instituto de

Química da UFU. Foram utilizadas soluções preparadas com os complexos dissolvidos em diclorometano.

3.3.7 Voltametria cíclica

A voltametria cíclica foi realizada em um Potenciostato/Galvanostato AUTO-LAB - PGSTAT-12 (Eco Chemie B.V., The Netherlands). Os experimentos foram feitos em uma cela eletroquímica convencional de três eletrodos a temperatura ambiente, com um eletrodo de Ag/AgCl como referência, uma placa de platina como contra-eletrodo e como eletrodo de trabalho também uma placa de platina. Utilizou-se diclorometano no preparo das soluções, hexafluorofosfato de tetrabutilamônio (HTBA) como eletrólito de suporte ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$) e os complexos foram medidos com concentração $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$. As medidas foram realizadas em quatro velocidades de varredura 50, 100, 200 e 300 mV.s^{-1} , com dois scans para cada velocidade. Os potenciais anódicos (E_{pa}) e catódicos (E_{pc}) e as correntes de pico (i_{pa} e i_{pc}) foram determinados diretamente dos voltamogramas. Calculou-se os potenciais redox ($E_{1/2}$) pela média aritmética entre os potenciais (E_{pa} e E_{pc}). $E_{1/2}$ ferroceno = $0,41 \text{ V}$.

3.3.8 Difração de raios X por monocristal

Cristais amarelos do complexo *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆ foram obtidos pela evaporação lenta de uma solução de diclorometano/metanol/hexano em temperatura ambiente. O monocristal teve a sua estrutura resolvida no Instituto de Ciências Exatas, Naturais e Educação da UFTM pelo professor Pedro Ivo da Silva Maia. A coleta de dados foi realizada utilizando Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) em um difratômetro BRUKER APEX II Duo. Foram aplicados procedimentos padrão para a redução de dados e correção de absorção. Os átomos de hidrogênio foram calculados em posições idealizadas usando a “riding model” de SHELXL97. A figura ORTEP foi preparada utilizando-se ORTEP-3 para Windows.

3.4 Ensaios de atividade biológica in vitro

3.4.1 Cultura de promastigotas

Formas promastigota de *Leishmania (Leishmania) amazonensis* (MHOM/BR/PH8), *Leishmania (Viania) braziliensis* (MHOM/BR/75/M2904) e *Leishmania (Leishmania) infantum* (MCER/BR/79/M6445) foram cultivadas em meio LIT (“Liver Infusion Tryptose”) pH 7,0 suplementado com penicilina (100 UI mL^{-1}) e estreptomicina ($100 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$), 10% de soro fetal bovino inativado pelo calor, 0,4% de glicose, e 1% de urina humana estéril (meio

LIT completo), e mantidas em câmaras B.O.D a 23°C. Promastigotas usados em todos os experimentos foram isolados na fase estacionária do crescimento (de 5 – 6 dias de cultura). Todos os experimentos foram realizados com parasitos de baixa passagem em meio de cultura para garantir sua alta capacidade infectiva.

3.4.2 Determinação da viabilidade celular

A viabilidade celular de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, *Leishmania (Viannia) braziliensis* e *Leishmania (Leishmania) infantum* foi determinada pelo micrométodo do MTT (sal brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazólio). Os parasitos foram suspensos em meio LIT completo e dispostos em placas de cultura de 96 poços (5×10^5 parasitas / poço), realizando-se diluição seriada com os diferentes compostos de rutênio, a partir de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$. Após 24 horas de cultivo em câmara B.O.D a 23°C, adicionou-se o reagente MTT (5 mg ml^{-1} em meio LIT completo, $20 \mu\text{L/poço}$). A placa de cultura foi incubada por 3 horas em estufa de CO_2 a 37°C, sob proteção da luz. Posteriormente, $100 \mu\text{L}$ de SDS foi adicionado aos poços e a absorbância medida em leitor de ELISA a 570 nm. Cada teste foi realizado em triplicata e por duas vezes independentes.

3.4.3 Ensaio de Citotoxicidade celular

Macrófagos residentes de camundongos BALB/c foram obtidos pela lavagem da cavidade peritoneal com PBS estéril e gelado. Os macrófagos foram lavados duas vezes em PBS gelado, seguido de centrifugação a 2000 rpm por 10 minutos, e a suspensão de células ajustada para $3 \times 10^6 \text{ células.mL}^{-1}$. Aproximadamente 5×10^5 macrófagos foram adicionados em lamínulas de 13 mm de diâmetro, previamente dispostas em placas de 24 poços, e mantidos por 1 hora em temperatura ambiente. As células não aderidas foram removidas por lavagens das lamínulas em PBS estéril. Os macrófagos aderidos foram mantidos em meio RPMI 1640 suplementado com 10% de soro fetal bovino e antibiótico (RPMI completo) em estufa a 37°C contendo 5% de CO_2 , por 24 horas. Posteriormente os macrófagos peritoneais murinos foram incubados em meio RPMI completo contendo concentrações crescentes (a partir de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$) dos complexos de rutênio, por 24 horas, a 37°C. Após incubação, a viabilidades dos macrófagos foi determinada pelo micrométodo do MTT (conforme item 3.4.2).

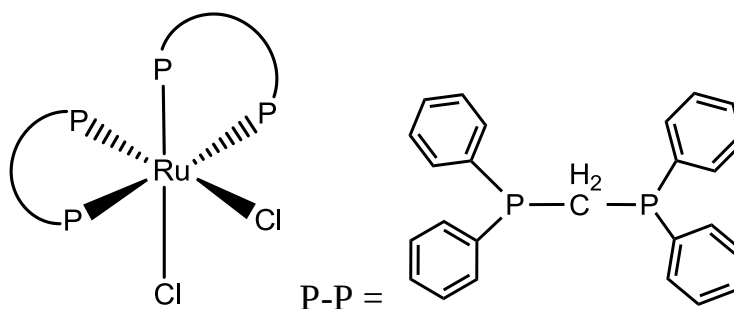
3.4.4 Determinação das concentrações inibitórias de 50% da viabilidade (IC₅₀)

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

3.5 Síntese do complexo precursor

O complexo precursor (Figura 14) foi sintetizado conforme o procedimento descrito na literatura.

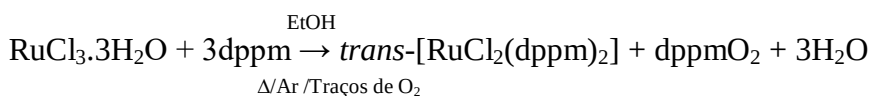
Figura 14 - Complexo precursor (à esquerda) e a bifosfina dppm (à direita).



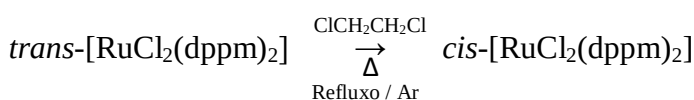
Fonte: A autora.

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

Etapa 1) *trans*-[RuCl₂(dppm)₂]:



Etapa 2) *cis*-[RuCl₂(dppm)₂]:



3.6 Síntese dos novos complexos

Foram sintetizados quatro novos complexos de rutênio(II), estes apresentam fórmula geral: *cis*-[Ru(N-S)(dppm)₂]PF₆, sendo dppm = 1,1-*bis*-(difenilfosfina)metano e N-S = 2-mercaptoimidazol (**MIm**), 2-mercapto-1-metilimidazol (**MMIm**), 2-mercaptobenzimidazol (**MBIm**) e 2-mercapto-4-fenilimidazol (**MFIm**).

3.6.1 Procedimento geral de síntese dos novos complexos

Em um balão de fundo redondo, com capacidade para 50,0 mL, contendo aproximadamente 20,0 mL de metanol adicionou-se 50,0 mg ($\cong 0,053$ mmol) do complexo precursor *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] e deixou-se sob agitação e aquecimento até completa dissolução do complexo. Em seguida, preparou-se uma solução metanólica dos respectivos ligantes - com excesso de 1,2 mols em relação ao complexo precursor: 6,4 mg para *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂]PF₆, 7,3 mg para *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆, 9,6 mg para *cis*-[Ru(MBIm)(dppm)₂]PF₆ e 11,2 mg para *cis*-[Ru(MFIm)(dppm)₂]PF₆ – e uma gota de trietilamina. Esta solução foi então adicionada à primeira contendo o precursor. A reação foi mantida sob agitação e aquecimento por 24 horas. Após este período, acrescentou-se às soluções uma solução aquosa de hexafluorofosfato de amônio (NH₄PF₆) como um contra-íon provocando a precipitação dos novos complexos de cor amarela. Os complexos foram então filtrados em um funil de placa sinterizada e lavados com água e éter (2 x 5 mL) e deixados no dessecador, sob vácuo, até completa secagem.

***cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂]PF₆:** MM= 1114,11 g mol⁻¹. **Rendimento:** 43,1 mg (73%). **Calculado** para C₅₃F₆H₅₁N₂P₅SRu: **C**, 57,15; **H**, 4,25; **N**, 2,51; **S**, 2,88. **Experimental:** **C**, 56,70; **H**, 4,36; **N**, 2,56; **S**, 3,28.

***cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆:** MM= 1128,12 g mol⁻¹. **Rendimento:** 40,2 mg (67%). **Calculado** para C₅₄F₆H₄₉N₂P₅SRu: **C**, 57,50; **H**, 4,38; **N**, 2,48. **Experimental:** **C**, 57,72; **H**, 4,54; **N**, 2,52.

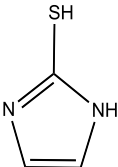
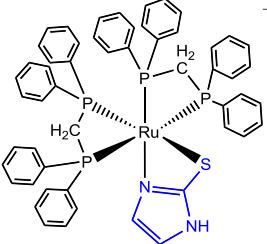
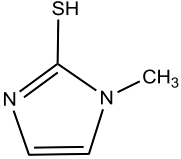
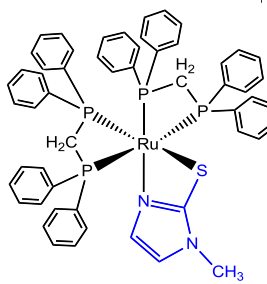
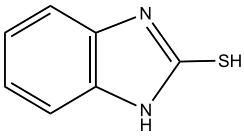
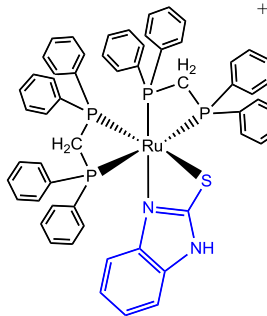
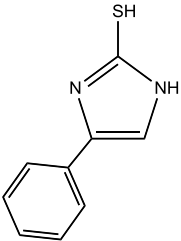
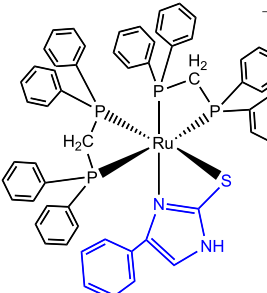
***cis*-[Ru(MBIm)(dppm)₂]PF₆:** MM= 1164,12 g mol⁻¹. **Rendimento:** 71,6 mg (96%). **Calculado** para C₅₇F₆H₄₉N₂P₅SRu: **C**, 58,81; **H**, 4,24; **N**, 2,41; **S**, 2,75. **Experimental:** **C**, 58,40; **H**, 4,47; **N**, 2,42; **S**, 2,57.

***cis*-[Ru(MFIm)(dppm)₂]PF₆:** MM= 1190,14 g mol⁻¹. **Rendimento:** 60,3 mg (79%). **Calculado** para C₅₉F₆H₅₁N₂P₅SRu: **C**, 59,55; **H**, 4,32; **N**, 2,35; **S**, 2,69. **Experimental:** **C**, 59,15; **H**, 4,48; **N**, 2,40; **S**, 2,74.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Devido à similaridade dos complexos optou-se por apresentar os resultados agrupados por técnica de caracterização. Os complexos obtidos possuem geometria octaédrica e isomeria *cis*, similar ao complexo precursor, a Tabela 1 apresenta a estrutura dos novos complexos bem como os ligantes correspondentes a cada um.

Tabela 1 - Estrutura dos ligantes utilizados e dos complexos obtidos neste trabalho.

Ligante	Estrutura do complexo	Fórmula
2-mercaptoimidazol 		<i>cis</i> -[Ru(MIm)(dppm) ₂]PF ₆
2-mercapto-1-metilimidazol 		<i>cis</i> -[Ru(MMIm)(dppm) ₂]PF ₆
2-mercaptobenzimidazol 		<i>cis</i> -[Ru(MBIm)(dppm) ₂]PF ₆
2-mercapto-4-fenilimidazol 		<i>cis</i> -[Ru(MFIm)(dppm) ₂]PF ₆

Fonte: Dados da pesquisa.

4.1 Análise dos espectros de absorção na região do infravermelho

Os espectros de absorção no infravermelho sugerem a coordenação dos ligantes ao metal. A análise foi realizada por meio da comparação dos espectros do complexo precursor com os dos novos complexos, sendo que, o aparecimento de novos modos vibracionais, ausentes no precursor, indicou a presença dos ligantes nos novos compostos.

Os espectros apresentados foram obtidos na região entre 4000-600 cm^{-1} . Observou-se que os principais modos vibracionais referentes às bifosfinas, também presentes no precursor, permaneceram praticamente inalterados nos novos complexos, já que, mesmo substituindo-se os ligantes cloridos, a unidade $[\text{Ru}(\text{dppm})_2]$ não se altera (VON POELHSITZ, 2005).

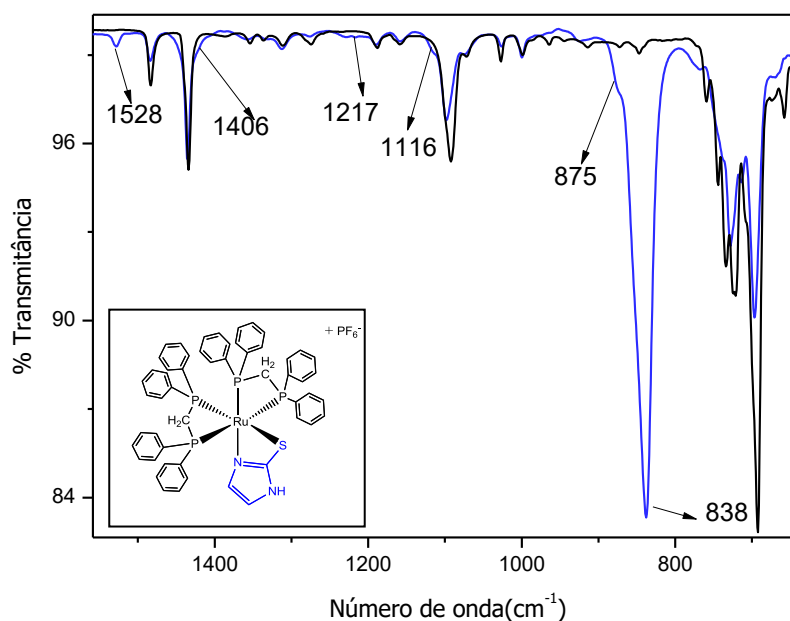
Os ligantes utilizados neste trabalho pertencem a classe das tioamidas, sendo assim, o grupo $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}$ é o principal responsável pelas bandas características destes ligantes que aparecem no espectro no infravermelho. O grupo tiocarbonila ($\text{C}=\text{S}$) é um grupo menos polar e sua ligação é mais fraca do que seu análogo contendo oxigênio, a carbonila ($\text{C}=\text{O}$), como consequência, ao contrário do que se observa para a carbonila, os modos vibracionais referentes ao $\nu(\text{C}=\text{S})$ ocorrem em números de ondas mais baixos e apresentam bandas menos intensas. No caso das tioamidas, derivadas de tiocarbonilas onde o grupo ($\text{C}=\text{S}$) está ligado diretamente a um átomo de carbono o qual é adjacente a um átomo de nitrogênio, ocorre forte acoplamento entre os modos vibracionais e como resultado, surgem várias bandas na região de 1570-700 cm^{-1} , cada uma contém uma certa contribuição do modo $\nu(\text{C}=\text{S})$. Assim, é possível se entender a dificuldade de identificação desta banda e a diversidade das regiões para as quais ela tem sido atribuída (WILLIAMS *ET AL.*, 1994; JOLLEY *ET AL.*, 2001). Compostos deste tipo normalmente dão origem a quatro regiões de modos vibracionais: 1570-1395, 1420-1260, 1140-940 e 800-700 cm^{-1} , tais regiões são descritas na literatura como bandas "Tiomida I", "Tiomida II", "Tiomida III" e "Tiomida IV", respectivamente. Define-se que bandas do grupo I possuem contribuição principalmente dos modos $\nu(\text{C}-\text{N}) + \delta\text{CH}$, o grupo II dos modos $\nu(\text{C}-\text{N}) + \delta\text{CH}$ e $\nu(\text{C}=\text{S})$, o grupo III dos modos $\nu(\text{C}-\text{N}) + \nu(\text{C}=\text{S})$ e o grupo IV $\nu_s(\text{C}=\text{S}) + \nu_{as}(\text{C}=\text{S})$ (RAPER, 1985; WILLIAMS *ET AL.*, 1994; JOLLEY *ET AL.*, 2001).

Os espectros obtidos para os novos complexos apresentaram bandas dos quatro grupos característicos da tioamida, das bifosfinas e adicionalmente, foi observada uma banda típica do contra-íon PF_6^- em aproximadamente 838 cm^{-1} (NAKAMOTO, 1997) em todos os espectros. Além disso, não foram observadas bandas referentes ao modo vibracional $\nu(\text{SH})$ na região de

2600 cm^{-1} (NAKAMOTO, 1997; SILVERSTEIN *ET AL.*, 2007) em todos os complexos, indicando que ocorreu a desprotonação dos ligantes na coordenação.

O complexo *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂]PF₆ exibiu duas bandas em 1528 e 1406 cm^{-1} atribuídas aos modos vibracionais característicos do grupo Tioamida I, uma banda em 1217 cm^{-1} atribuída ao modo vibracional Tioamida II, uma banda em 1116 cm^{-1} referente ao grupo Tioamida III e uma banda em 875 cm^{-1} referente ao grupo Tioamida IV (RAPER, 1985; JOLLEY *ET AL.*, 2001). O espectro deste complexo encontra-se na Figura 15.

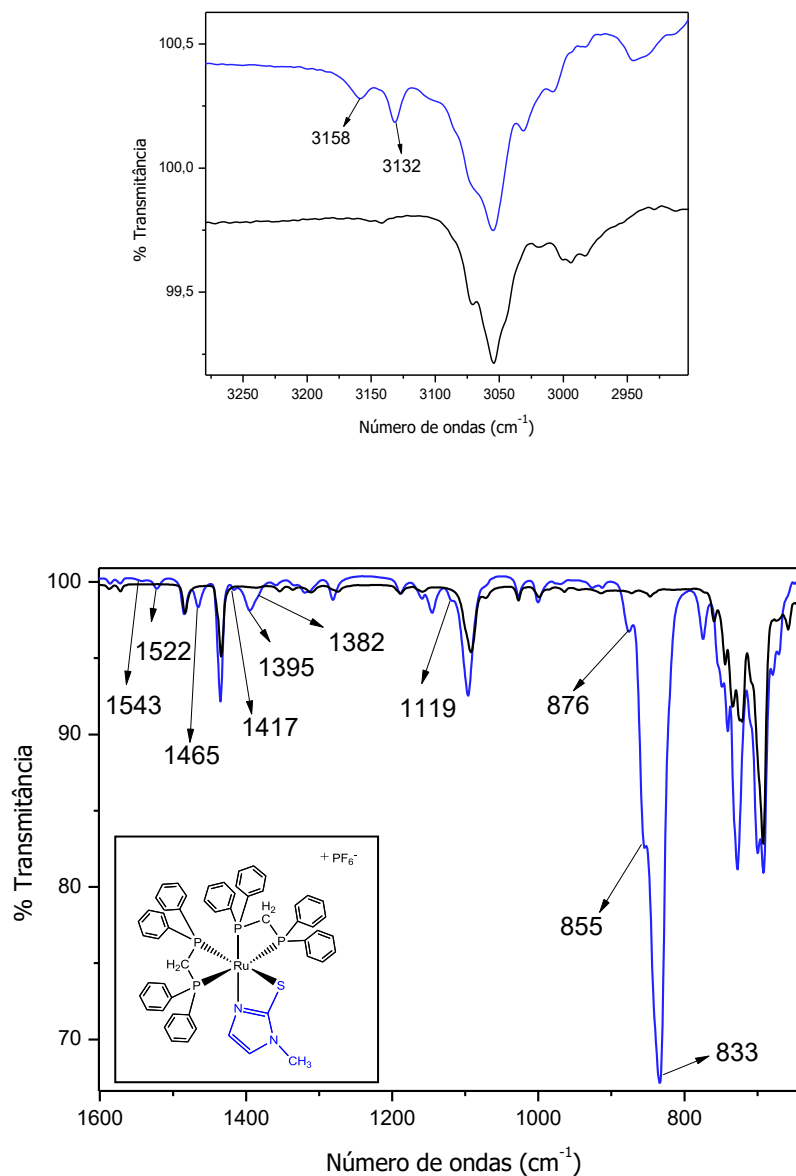
Figura 15 - Espectros no IV (ATR) do precursor *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] (traço preto) e de *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂]PF₆ (traço azul).



Fonte: Dados da pesquisa.

O complexo *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆ exibiu duas bandas em 3158 e 3132 cm^{-1} , atribuídas ao modo vibracional $\nu\text{C-H}$ do anel imidazólico e quatro bandas referentes ao grupo Tioamida I em 1543 , 1522 , 1465 e 1417 cm^{-1} . Uma banda do grupo Tioamida II foi observada em 1382 cm^{-1} , em 1119 cm^{-1} atribuiu-se ao grupo Tioamida III e duas bandas do grupo Tioamida IV em 876 e 855 cm^{-1} (RAPER, 1985; JOLLEY *ET AL.*, 2001). Outro modo vibracional bastante característico do ligante 2-mercapto-1-metilimidazol é o modo $\nu(\text{N-CH}_3)$ observado na região de 1395 cm^{-1} (WILLIAMS *ET AL.*, 1994). Tais bandas estão destacadas no espectro apresentado na Figura 16.

Figura 16 - Espectros no IV (ATR) do precursor cis -[RuCl₂(dppm)₂] (traço preto) e de cis -[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆ (traço azul), com ampliação (acima) da região compreendida entre 3200 e 2900 cm⁻¹.

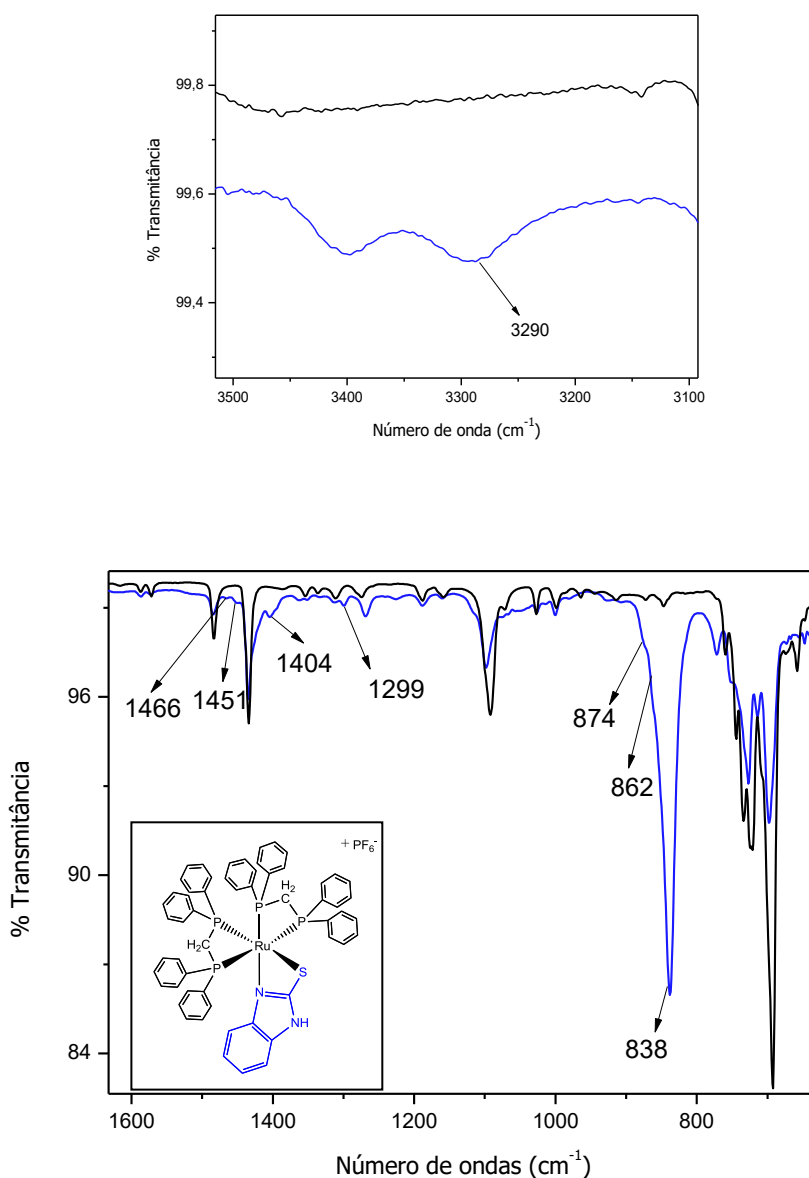


Fonte: Dados da pesquisa.

Os complexos cis -[Ru(MBIm)(dppm)₂]PF₆ (Figura 17) e cis -[Ru(MFIm)(dppm)₂]PF₆ (Figura 18) também apresentaram espectros bastante similares. O complexo cis -[Ru(MBIm)(dppm)₂]PF₆ apresentou ainda a banda referente ao modo ν N-H em 3290 cm⁻¹. Modos vibracionais referentes ao grupo Tioamida I foram observados em 1466 e 1404 cm⁻¹ para cis -[Ru(MBIm)(dppm)₂]PF₆ e em 1403 cm⁻¹ para cis -[Ru(MFIm)(dppm)₂]PF₆. Uma banda em 1299 cm⁻¹ para o complexo contendo o ligante 2-mercaptobenzimidazol foi atribuída ao grupo Tioamida II. Estes complexos também exibiram uma banda pertencente ao

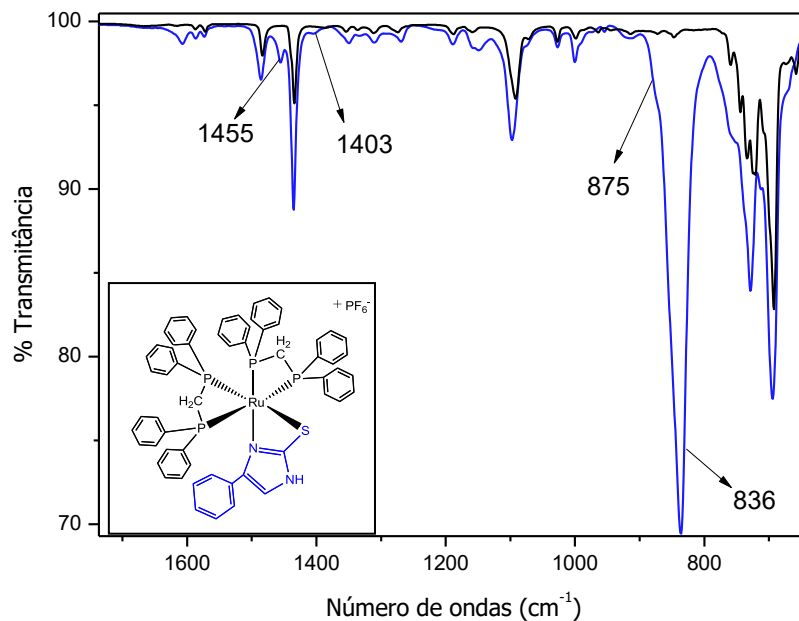
grupo Tioamida IV em 874 e 875 cm^{-1} (RAPER, 1985; JOLLEY *ET AL.*, 2001). Destaca-se ainda a presença da banda referente ao estiramento do anel aromático dos ligantes, não observado para os demais, atribuídas em 1451 e 1455 cm^{-1} respectivamente para os complexos *cis*-[Ru(MBIm)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(MFIm)(dppm)₂]PF₆.

Figura 17 - Espectros no IV (ATR) do precursor *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] (traço preto) e de *cis*-[Ru(MBIm)(dppm)₂]PF₆ (traço azul), com ampliação (acima) da região compreendida entre 3500 e 3100 cm^{-1} .



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 18 - Espectros no IV (ATR) do precursor $\text{cis-[RuCl}_2(\text{dppm})_2]$ (traço preto) e de $\text{cis-[Ru(MFIm)(dppm)}_2\text{]PF}_6$ (traço azul).



Fonte: Dados da pesquisa.

A Tabela 2 ilustra os principais modos vibracionais referentes às bifosfinas presentes também nos novos complexos e a Tabela 3 resume os modos vibracionais observados referentes aos ligantes mercaptoimidazólicos e suas respectivas atribuições.

Tabela 2 - Frequências (cm^{-1}) correspondentes às principais bandas das bifosfinas e atribuições do espectro IV (VON POELHSITZ, 2005) dos novos complexos.

Atribuição	Modos vibracionais ref. às bifosfinas (cm^{-1})			
	<i>cis</i> - [Ru(MIm)(dppm) ₂]PF ₆	<i>cis</i> - [Ru(MMIm)(dppm) ₂]PF ₆	<i>cis</i> - [Ru(MBIm)(dppm) ₂]PF ₆	<i>cis</i> - [Ru(MFIm)(dppm) ₂]PF ₆
$\nu\text{C-H}$	3055	3055	3056	3055
$\nu_{\text{as}}\text{CH}_2$	-	2982	2965	2982
$\nu_{\text{s}}\text{CH}_2$	-	2944	2943	2885
	1587	1586	1587	1587
$\nu\text{C-C}$	1574	1572	1572	1574
	1484	1485	1484	1486
	1435	1435	1435	1435
ωCH_2	1312	1313	1311	1310
	1189	1189	1188	1189
$\beta\text{C-H}$	1158	1159	1160	1159
	1026	1027	1027	1027
$\nu\text{P-C}$	1098	1096	1098	1097
(anel)				
ν_{anel}	1000	1000	1000	1000
δCH_2	769	775	772	759
$\gamma\text{CH}_{(\text{anel})}$	738	749	753	737
$\nu\text{P-C}_{\text{alif}}$	728	727	727	728
γ_{anel}	697	692	697	695

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 3 - Frequências (cm^{-1}) correspondentes às principais bandas dos ligantes mercaptoimidazólicos e atribuições do espectro IV dos novos complexos.

Atribuição	Modos vibracionais ref. aos ligantes mercaptoimidazólicos (cm^{-1})			
	<i>cis</i> - [Ru(MIm)(dppm) ₂]PF ₆	<i>cis</i> - [Ru(MMIm)(dppm) ₂]PF ₆	<i>cis</i> - [Ru(MBIm)(dppm) ₂]PF ₆	<i>cis</i> - [Ru(MFIm)(dppm) ₂]PF ₆
vN-H	-	-	3290	-
vC-H	-	3158	-	-
(imid)	-	3132	-	-
	-	1543	-	-
Tioamida I	1528	1522	-	-
	-	1465	1466	-
$\nu_{\text{anel imid}}$	-	-	1451	1455
Tioamida I	1406	1417	1404	1403
vN-CH ₃	-	1395	-	-
	-	1382	-	-
Tioamida II	1217	-	1299	-
Tioamida III	1116	1119	-	-
Tioamida IV	875	876	874	875
PF ₆ ⁻	838	833	838	836

Fonte: Dados da pesquisa.

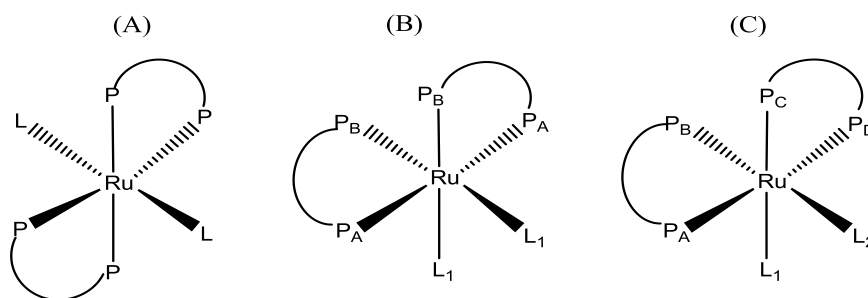
4.2 Análise dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$

A técnica de ressonância magnética nuclear de fósforo é uma ferramenta importante na elucidação das estruturas de complexos contendo bifosfinas. O arranjo stereoquímico dos ligantes na esfera de coordenação do metal pode ser definido por meio da interpretação dos dados de deslocamentos químico, da multiplicidade do sinal e das constantes de acoplamento entre os átomos de fósforo (SANTIAGO, 2004). Assim, espectros de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de complexos contendo bifosfinas apresentam sinais típicos que podem ser associados à geometria dos mesmos. As estruturas possíveis de serem observadas bem como os ambientes químicos dos fósforos para os complexos deste trabalho estão representadas na Figura 19.

Complexos com duas bifosfinas ocupando a posição *trans* (Figura 19(A)), por exemplo, exibem quatro fósforos magneticamente equivalentes apresentando um sinal singlete no espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. Os complexos com duas bifosfinas *cis* posicionadas

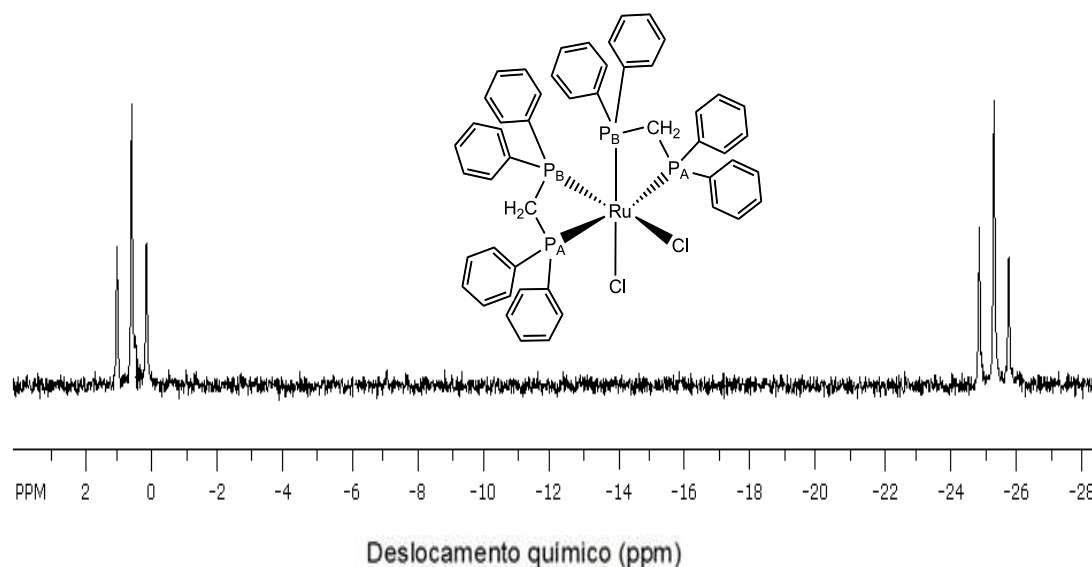
exibem uma multiplicidade de sinal concordante com o ambiente químico que os átomos de fósforo estão envolvidos, o que irá depender dos demais ligantes coordenados à esfera do metal. Caso os ligantes que completam a esfera de coordenação sejam iguais (Figura 19(B)), as bifosfinas apresentarão dois tipos de fósforos química e magneticamente equivalentes, *P trans* P (**P_A**) e *P trans* L₁ (**P_B**), e, portanto, serão observados dois sinais tripletos no RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. Este é o caso do complexo precursor empregado neste trabalho, o qual apresenta duas bifosfinas *cis* posicionadas com ligantes cloridos completando a estrutura octaédrica, o espectro deste precursor está representado na Figura 20.

Figura 19 - Complexos contendo duas bifosfinas queladas ao centro metálico e suas geometrias. (A) Complexo com geometria *trans*, (B) Complexo de geometria *cis* com dois ligantes iguais completando a esfera de coordenação, (C) Complexo de geometria *cis* com dois ligantes diferentes completando a esfera de coordenação.



Fonte: A autora.

Figura 20 - Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo precursor *cis*-[RuCl₂(dppm)₂].

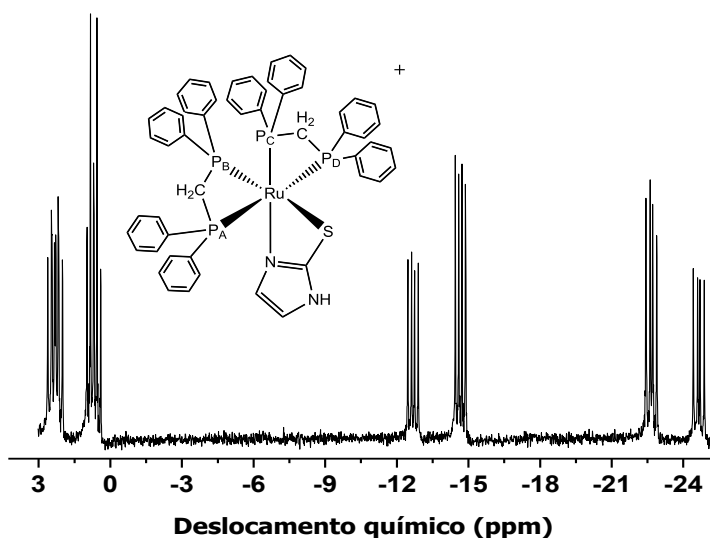


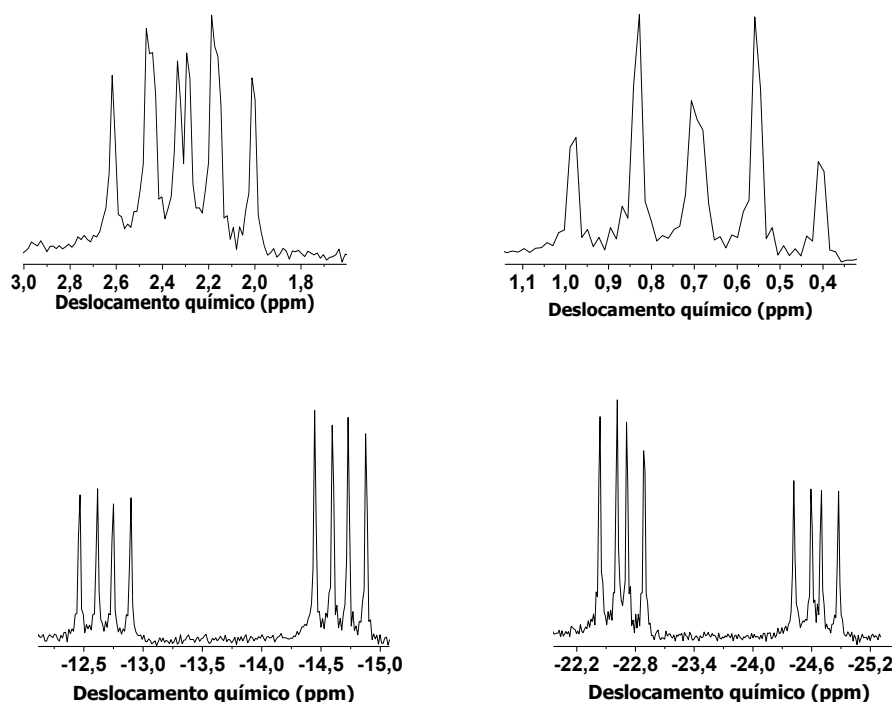
Fonte: Dados da pesquisa.

Complexos contendo bifosfinas *cis*-posicionadas com ligantes diferentes completando a esfera de coordenação (Figura 19(C)), por sua vez, apresentam quatro fósforos quimicamente e magneticamente não-equivalentes, **P_A**: P *trans* P (*cis* a L₁), **P_B**: P *trans* L₂, **P_C**: P *trans* L₁ e **P_D**: P *trans* P (*cis* a L₂), dando origem a um padrão de duplo duplo dubleto (ddd) no espectros de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. Este último foi o padrão de sinal de RMN observado para os novos complexos obtidos. Os ligantes mercaptoimidazóis apresentam dois potenciais sítios doadores que poderiam se ligar ao centro metálico que são os átomos de nitrogênio e o átomo de enxofre, como os resultados de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ indicam que ligantes diferentes completam a esfera de coordenação dos complexos, aferiu-se que os ligantes coordenaram-se bidentados pelo modo N-S. Foram observados nos espectros quatro sinais distintos (contendo oito linhas cada um) - duplo duplo dubleto -, a integral destes sinais é concordante como sendo cada sinal para cada um dos tipos de fósforo.

A partir destas informações foram propostas as geometrias dos complexos as quais estão representadas em seus respectivos espectros. O espectro de ressonância do complexo *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂]PF₆ está na Figura 21. Devido a similaridade dos espectros obtidos foi apresentado apenas o do primeiro complexo junto ao texto, os espectros dos complexos *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆, *cis*-[Ru(MBIm)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(MFIm)(dppm)₂]PF₆ encontram-se no apêndice A nas Figuras A1, A2, e A3, respectivamente.

Figura 21 - Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂]PF₆ com ampliação dos sinais ddd (em CH₂Cl₂ com capilar de D₂O).





Fonte: Dados da pesquisa.

Alguns dos sinais não exibem todas as oito linhas padrão dos duplo duplo dubletos, isto ocorre devido a coalescência de algumas linhas, fazendo com que ao sobreporem apareçam apenas 6 ou até 5 linhas como se pode observar na ampliação de alguns sinais. Os átomos de fósforos que estão *trans* a fósforo sofrem maior acoplamento ($^2J_{\text{PAPD}}$), devido ao efeito *trans* e por isso se desdobram em dois conjuntos de quatro linhas.

A Tabela 4 apresenta os valores de deslocamento químicos para cada sinal ddd, os valores da integral e as constantes de acoplamento (em Hz) dos complexos obtidos.

Tabela 4 - Valores de deslocamento químico (δ), integral e constante de acoplamento dos novos complexos.

Complexo	$\delta_{\text{ddd}} / \text{ppm} - (\text{Integral})$				$^2J_{\text{PAPD}}$	$^2J_{\text{PAPB}}$	$^2J_{\text{PAPC}}$	$^2J_{\text{PBPC}}$	$^2J_{\text{PBPd}}$	$^2J_{\text{PCPD}}$
	P_B	P_C	P_A	P_D						
<i>cis</i> - [Ru(MIm)(dppm) ₂]PF ₆	2,30 (1P)	0,70 (1P)	-13,60 (1P)	-23,70 (1P)	322,0	46,0	24,0	25,7	28,4	45,2
<i>cis</i> - [Ru(MMIm)(dppm) ₂]PF ₆	2,18 (1P)	1,03 (1P)	-13,28 (1P)	-23,71 (1P)	322,2	45,7	23,9	26,1	28,3	46,0
<i>cis</i> - [Ru(MBIm)(dppm) ₂]PF ₆	0,85 (1P)	-3,14 (1P)	-11,17 (1P)	-24,78 (1P)	320,2	48,1	24,0	26,3	28,3	43,5
<i>cis</i> - [Ru(MFIm)(dppm) ₂]PF ₆	2,57 (1P)	1,06 (1P)	-14,53 (1P)	-22,68 (1P)	319,4	45,9	24,0	26,0	28,4	45,6

Fonte: Dados da pesquisa.

4.3 Análise dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H para complexos contendo bifosfinas apresentam um fator complicador, pois além do possível acoplamento entre os próprios átomos de hidrogênio, pode ocorrer o acoplamento entre os prótons (^1H) e os átomos de fósforo (^{31}P), o que dificulta a atribuição da multiplicidade de alguns sinais resultantes. Sendo assim, não houve preocupação em atribuir todas as constantes de acoplamento ao realizar as análises dos espectros dos complexos deste trabalho.

A análise dos espectros obtidos permitiu confirmar a presença dos ligantes mercaptoimidazólicos, e ainda, a desprotonação do átomo de enxofre do ligante ao se coordenar ao metal, pois, não se observa o pico de ressonância referente a este hidrogênio, em aproximadamente 12,0 ppm (ref. ao ligante livre), para nenhum dos complexos (SILVERSTEIN *ET AL.*, 2007).

O complexo *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂] exibiu os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos e alifáticos das bifosfinas e dos três hidrogênios do ligante 2-mercaptoimidazol. Para este complexo, dois singletos alargados observados em 6,51 e 5,90 ppm foram atribuídos aos hidrogênios presentes no anel imidazólico (H_a) e em 8,57 ppm um singlete foi atribuído ao hidrogênio do N-H (H_b), também deste ligante. Os hidrogênios alifáticos do grupo metileno das bifosfinas (H_c) foram observados como dois multipletos em 5,02 e 4,88 ppm e dois duplos tripletos em 4,61 e 4,28 ppm. Os hidrogênios orto (H_o), meta (H_m) e para (H_p) foram encontrados na região de 6,25 a 7,90 ppm e apresentaram multipletos com integrais correspondentes ao número esperado de hidrogênios aromáticos. Os H_o são os que mais sofrem acoplamento com os átomos de fósforo e por isso, seus sinais apresentam multiplicidade menos definida.

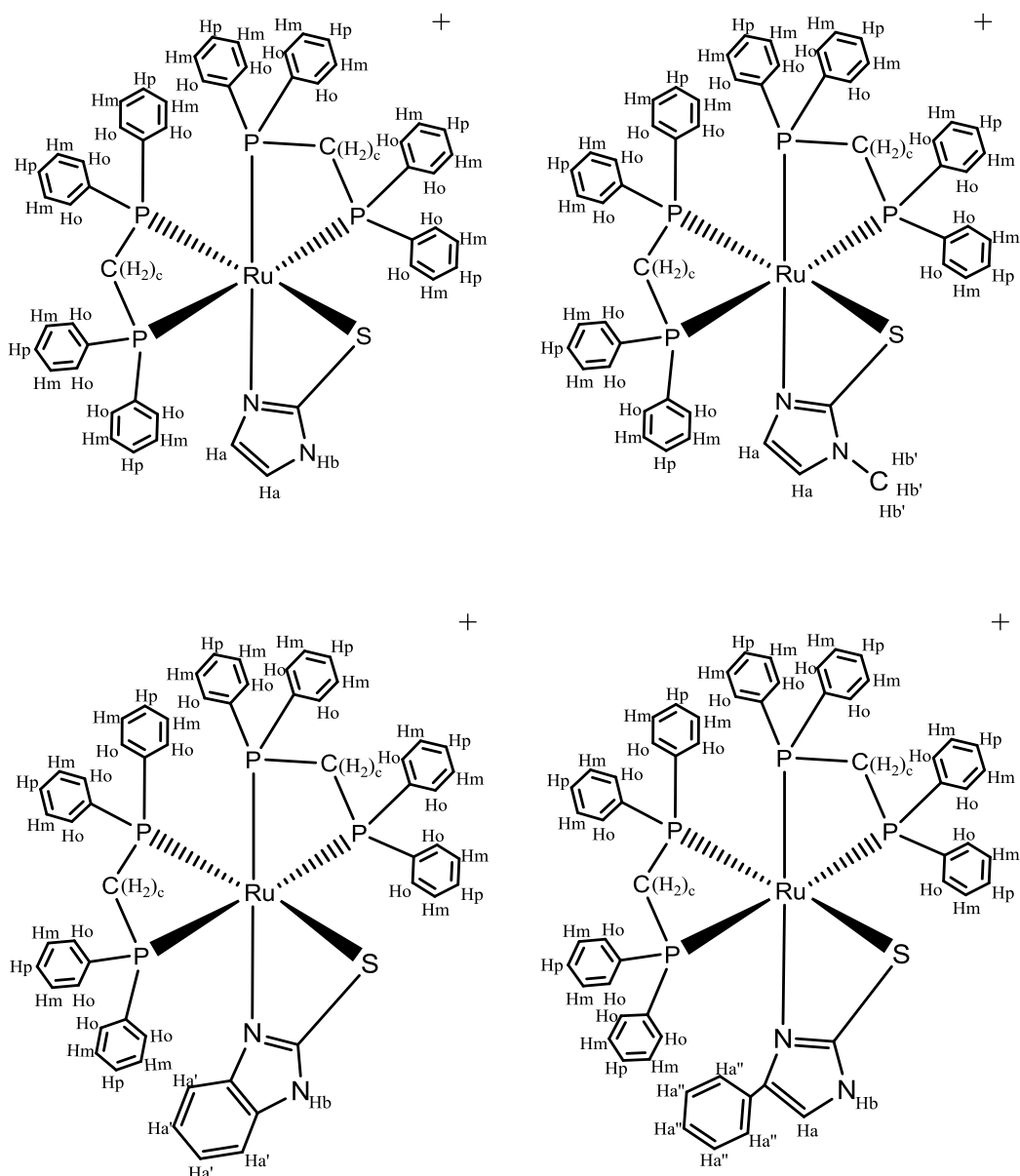
O complexo *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂] além dos sinais referentes aos hidrogênios aromáticos das bifosfinas entre 6,25 e 7,90 e alifáticos do grupo metileno na faixa de 5,06 a 4,24, exibiu dois dubletos em 6,41 e 5,93 ppm atribuídos aos dois hidrogênios do anel do ligante 2-mercapto-1-metilimidazol (H_a). Diferentemente dos demais ligantes da série, este apresenta um grupo metila diretamente ligado ao nitrogênio do anel mercaptoimidazólico, assim, foi possível se observar um singlete bastante característico do grupo CH_3 (H_b) em 3,11 ppm.

Os complexos *cis*-[Ru(MBIm)(dppm)₂] e *cis*-[Ru(MFIm)(dppm)₂] apresentaram ainda sinais adicionais referentes aos ^1H dos anéis aromáticos dos ligantes 2-mercaptopbenzimidazol

(H_{a'}) e 2-mercapto-4-fenilimidazol (H_{a''}). As integrais dos sinais também foram concordantes com o número total de prótons esperado.

A Figura 22 apresenta a identificação dos hidrogênios conforme a Tabela 5 e os respectivos espectros.

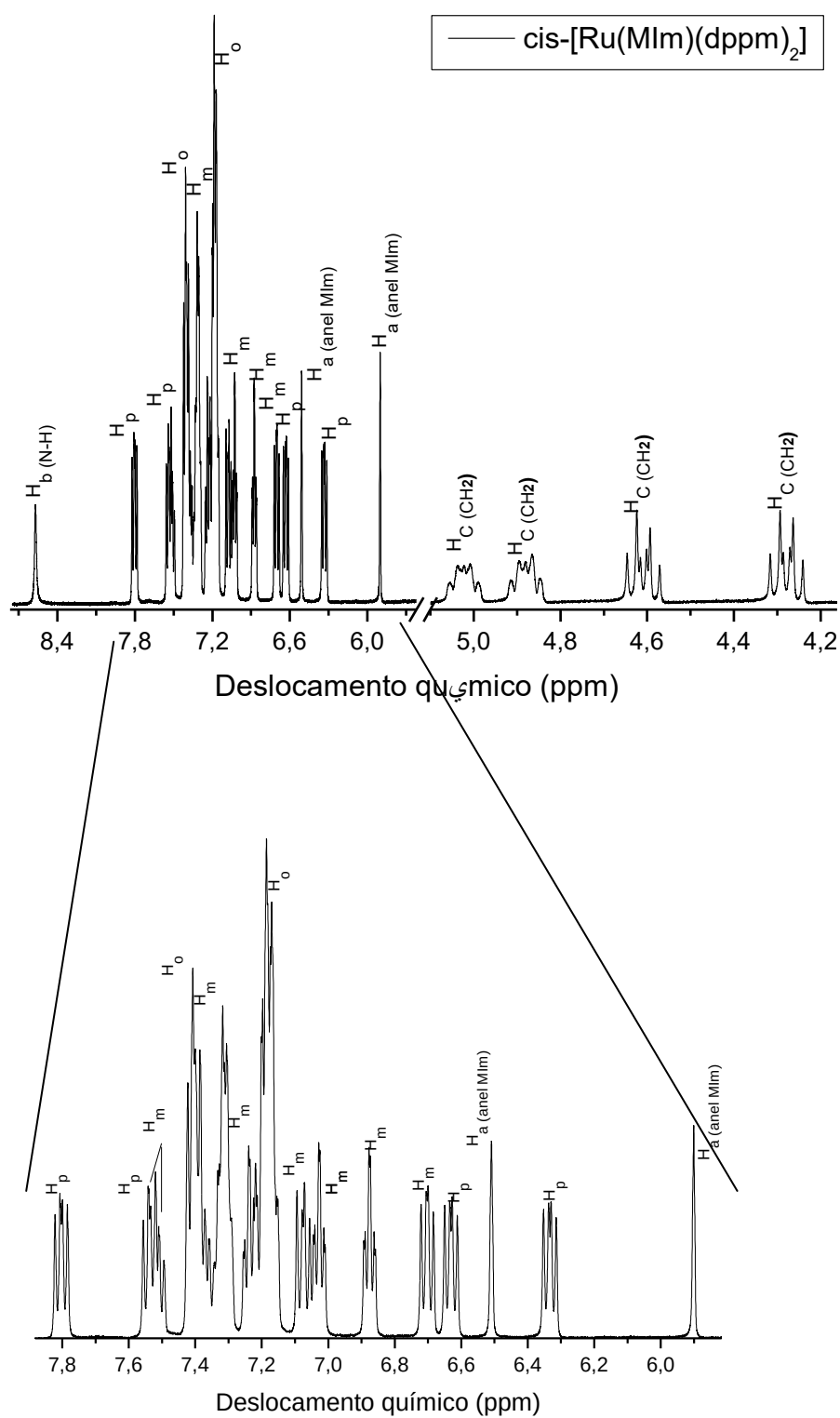
Figura 22 - Geometria dos complexos *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂], *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂], *cis*-[Ru(MBIm)(dppm)₂] e *cis*-[Ru(MFIm)(dppm)₂] com os hidrogênios identificados.



Fonte: Dados da pesquisa

O espectro do complexo *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂]PF₆ encontra-se na Figura 23, os espectros dos demais complexos estão no apêndice B.

Figura 23 - Espectro de RMN ^1H do complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{MIm})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ com ampliação dos sinais na região de 7,85 a 5,85 ppm (em CH_2Cl_2 com capilar de CD_2Cl_2).



Fonte: Dados da pesquisa.

Os deslocamentos químicos, a multiplicidade, as integrais e as constantes de acoplamento dos respectivos sinais dos quatro novos complexos encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5 - Deslocamentos químicos (δ) em ppm (multiplicidade, integral, constante de acoplamento) para os novos complexos obtidos.

Atribuição							
cis-[Ru(MIm)(dppm) ₂]	H _a	H _b (N-H)	H _c (CH ₂)	H _o	H _m	H _p	
	6,51 (s _{al.} , 1H)	8,57 (s, 1H)	5,02 (m, 1H)	7,18 (m, 9H)	7,31 (m, 6H)	7,80 (dd, 2H, ³ J _{H-H} 7,9; ³ J _{H-H} 11,4 Hz)	
	5,90 (s _{al.} , 1H)		4,88 (m, 1H)	7,40 (m, 7H)	7,23 (m, 2H)	7,53 (m, 2H)	
			4,61 (dt, 1H, ² J _{H-H} 11,2; ² J _{H-P} 15,4 Hz)		7,07 (dd, 2H, ³ J _{H-H} 8,0; ³ J _{H-H} 11,6 Hz)	6,63 (dd, 2H, ³ J _{H-H} 7,9; ³ J _{H-H} 11,7 Hz)	
			4,28 (dt, 1H, ² J _{H-H} 11,4; ² J _{H-P} 15,0 Hz)		7,03 (td, 2H, ³ J _{H-H} 2,1; ³ J _{H-H} 7,9 Hz)	6,33 (dd, 2H, ³ J _{H-H} 7,7; ³ J _{H-H} 11,8 Hz)	
					6,87 (td, 2H, ³ J _{H-H} 2,2; ³ J _{H-H} 7,9 Hz)		
				6,70 (dd, 2H, ³ J _{H-H} 7,9; ³ J _{H-H} 11,0 Hz)			
cis-[Ru(MMIm)(dppm) ₂]	H _a	H _b ' (CH ₃)	H _c (CH ₂)	H _o	H _m	H _p	H _m + H _p
	6,41 (d, 1H, ³ J _{H-H} 1,67 Hz)	3,11 (s, 3H)	5,00 (m, 1H)	7,38 (m, 7H)	7,32 (m, 6H)	7,79 (dd, 2H, ³ J _{H-H} 7,8; ³ J _{H-H} 11,4 Hz)	6,64 (m, 2H _m + 2H _p)
	5,93 (d, 1H, ³ J _{H-H} 1,67 Hz)		4,90 (m, 1H)	7,18 (m, 9H)	7,25 (m, 2H)	7,51 (m, 2H)	
			4,61 (dt, 1H, ² J _{H-H} 11,1; ² J _{H-P} 15,4 Hz)		7,06 (dd, 2H, ³ J _{H-H} 8,1; ³ J _{H-H} 11,6 Hz)	6,38 (dd, 2H, ³ J _{H-H} 7,9; ³ J _{H-H} 11,7 Hz)	
			4,32 (dt, 1H, ² J _{H-H} 11,2; ² J _{H-P} 15,0 Hz)		7,01 (td, 2H, ³ J _{H-H} 2,0; ³ J _{H-H} 7,9 Hz)		
					6,88 (td, 2H, ³ J _{H-H} 2,0; ³ J _{H-H} 7,9 Hz)		

	$H_{a'}$	$H_b (N-H)$	$H_c (CH_2)$	H_o	H_m	H_p	$H_o + H_m + H_{a'}$
<i>cis</i> -[Ru(MBI _m)(dppm) ₂]	5,07 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ 8,2 Hz)	8,83 (s, 1H)	5,00 (m, 2H)	7,06 (m, 6H)	7,56 (m, 1H)	7,85 (dd, 2H, $^3J_{H-H}$ 7,8; $^3J_{H-H}$ 11,3 Hz)	7,50-7,11 (m, 10H _o + 8H _m + 2H _{a'})
	6,64 (t, 1H, $^3J_{H-H}$ 7,8 Hz)		4,80 (dt, 1H, $^2J_{H-H}$ 11,2; $^2J_{H-P}$ 15,4 Hz)		6,99 (t _{al.} , 3H, $^3J_{H-H}$ 7,7 Hz)	7,74 (dd, 2H, $^3J_{H-H}$ 7,8; $^3J_{H-H}$ 11,6 Hz)	
			4,34 (dt, 1H, $^2J_{H-H}$ 11,5; $^2J_{H-P}$ 14,9 Hz)		6,87 (td, 2H, $^3J_{H-H}$ 2,0; $^3J_{H-H}$ 8,0 Hz)	6,78 (dd, 2H, $^3J_{H-H}$ 7,9; $^3J_{H-H}$ 11,6 Hz)	
					6,57 (dd, 2H, 8,2 Hz, 18,6 Hz)	6,38 (dd, 2H, $^3J_{H-H}$ 7,9; $^3J_{H-H}$ 11,8 Hz)	
	$H_{a''}$	$H_b (N-H)$	$H_c (CH_2)$	H_p	H_m	$H_o + H_m + H_{a''}$	
<i>cis</i> -[Ru(MFI _m)(dppm) ₂]	5,98 (s, 1H)	8,78 (s, 1H)	5,07 (m, 1H)	7,81 (dd, 2H, 7,9 Hz, 15,5 Hz)	7,04 (td, 2H, $^3J_{H-H}$ 1,9; $^3J_{H-H}$ 8,7 Hz)	7,55-7,08 (m, 16H _o + 10H _m + 5H _{a''})	
			4,88 (m, 1H)	7,59 (dd, 2H, 7,7 Hz, 11,2 Hz)	6,90 (td, 2H, $^3J_{H-H}$ 2,0; $^3J_{H-H}$ 8,7 Hz)		
			4,62 (dt, 1H, $^2J_{H-H}$ 11,1; $^2J_{H-P}$ 11,1 Hz)	6,64 (dd, 2H, 7,9 Hz, 11,7 Hz)	6,85 (dd, 2H, 8,1 Hz, 10,9 Hz)		
			4,31 (dt, 1H, $^2J_{H-H}$ 11,2; $^2J_{H-P}$ 15,0 Hz)	6,37 (dd, 2H, 8,0 Hz, 11,8 Hz)			

s = singleto, s_{al.} = singleto alargado, m = multipeto, dt = duplo tripleto, td = tripleto de dubletos, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, t_{al.} = tripleto alargado.

Fonte: Dados da pesquisa.

4.4 Análise dos espectros de massa

Os espectros de massa de complexos contendo rutênio apresentam um padrão isotópico típico marcado pela presença dos isótopos ^{96}Ru (5,5%), ^{98}Ru (1,9%), ^{99}Ru (12,7%), ^{100}Ru (12,6%), ^{101}Ru (17,1%), ^{102}Ru (31,6 %) e ^{104}Ru (18,6%), com as abundâncias dos respectivos núclídeos em parênteses. Os espectros de massa de alta resolução (HRESI-MS) dos novos complexos foram medidos e os dados confirmam o padrão estabelecido. Neste estudo, os valores de m/z listados abaixo referem-se ao pico do elemento mais abundante, correspondente ao isótopo ^{102}Ru .

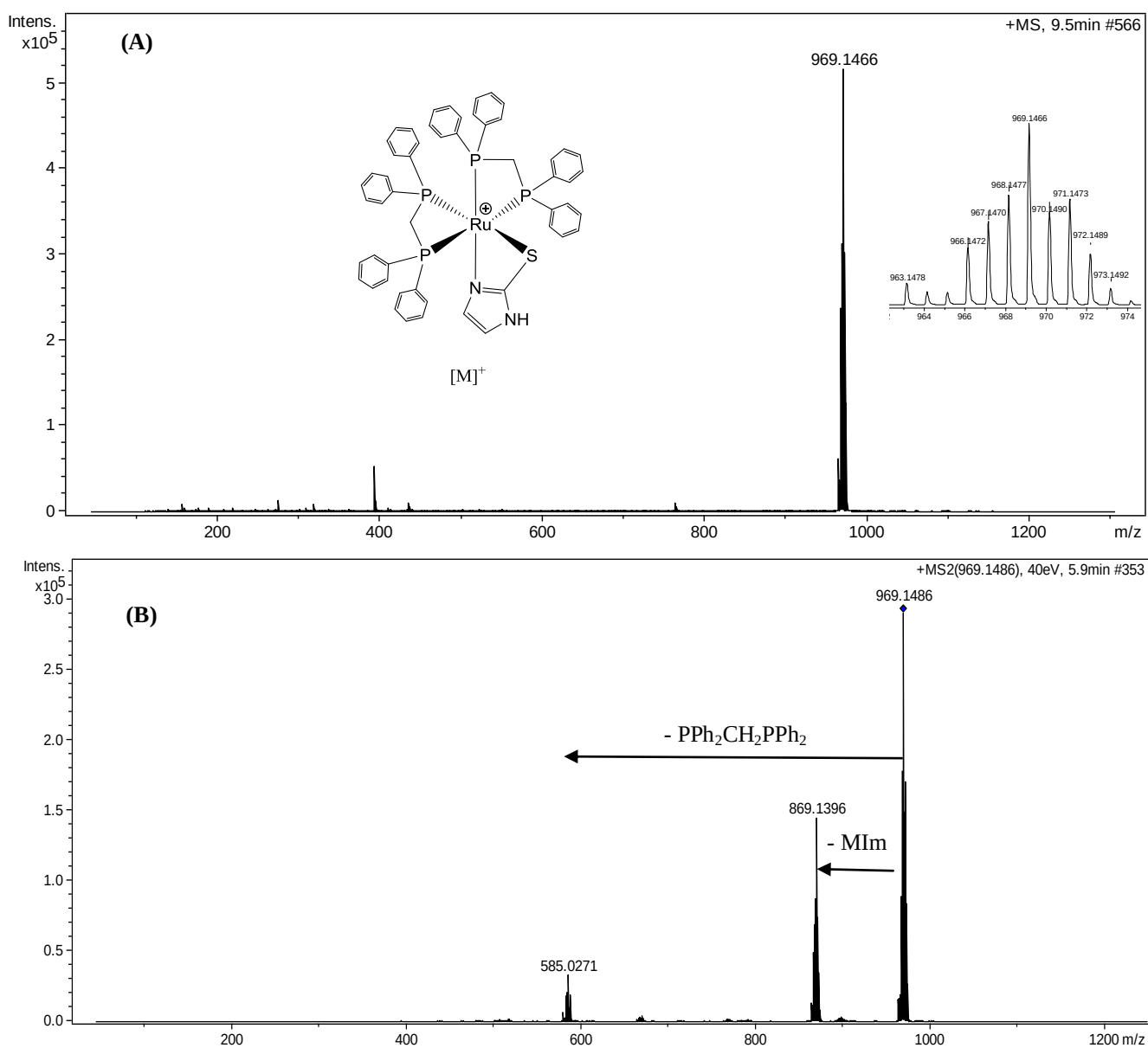
Para *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂]PF₆, o íon complexo foi observado a uma razão m/z de 969,1466 [M-PF₆]⁺ (Figura 24(A)), em concordância com o valor calculado para C₅₃H₄₇N₂P₄RuS, 969,1454. Uma medida de dissociação induzida por colisão (CID) no experimento (ESI - MS/MS) foi feita para os complexos *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆, onde uma energia crescente, utilizando N₂ como gás de colisão, sob a razão m/z selecionada para o íon molecular, exibiu um padrão de fragmentação. O espectro (ESI - MS/MS) do complexo *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂]PF₆, mostrou uma via de fragmentação com uma perda inicial de 100 u, proposto para a eliminação do ligante neutro 2-mercaptoimidazol, uma eliminação neutra adicional foi observada a uma m/z de 585, e foi atribuída a descomplexação de uma das difenilfosfinas (Figura 24(B)).

Para o complexo *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆, o íon complexo foi observado a m/z de 983,1606 [M-PF₆]⁺, em concordância com o valor calculado para C₅₄H₄₉N₂P₄RuS, 983,1610. Para o experimento (ESI - MS/MS) de dissociação induzida por colisão (CID) sob o íon selecionado a uma m/z de 983,1606, este complexo exibiu o mesmo padrão de fragmentação do complexo anterior, com uma perda inicial do ligante mercaptoimidazólico (m/z = 869) e um pico relativo a perda de uma das difenilfosfinas (m/z = 599) (Apêndice C - Figura C1).

Os espectros de massa dos complexos *cis*-[Ru(MBIm)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(MFIm)(dppm)₂]PF₆ exibiram o pico do íon molecular com m/z concordante com a fórmula proposta com valores de m/z de 1019,1605 e 1045,1760, sendo os valores teóricos iguais a 1019,1610 e 1045,1767, respectivamente, os espectros obtidos para estes complexos encontram-se no apêndice C.

A Tabela 6 resume os valores teóricos e experimentais de m/z para todos os complexos.

Figura 24 - (A) Espectro de massa HRESI-MS do complexo *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂]PF₆ com *m/z* 969,1466 [M-PF₆]⁺ (calcd para C₅₃H₄₇N₂P₄RuS, 969,1454), com ampliação dos picos isotópicos. **(B)** Espectro ESI-MS/MS de *m/z* 969,1466.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 6 - Valores teóricos e experimentais da razão *m/z* para os novos complexos de Ru(II).

Complexo	<i>m/z</i> Teórico	<i>m/z</i> Experimental
<i>cis</i> -[Ru(MIm)(dppm) ₂]PF ₆	969,1454	969,1466
<i>cis</i> -[Ru(MMIm)(dppm) ₂]PF ₆	983,1610	983,1606
<i>cis</i> -[Ru(MBIm)(dppm) ₂]PF ₆	1019,1610	1019,1605
<i>cis</i> -[Ru(MFIm)(dppm) ₂]PF ₆	1045,1767	1045,1760

Fonte: Dados da pesquisa.

4.5 Análise dos espectros de absorção na região do Ultravioleta-Visível

Os espectros de absorção na região do ultravioleta-visível foram obtidos como uma técnica complementar a fim de conseguir maiores informações a respeito da energia associada as transições eletrônicas que envolvem o complexo precursor, os ligantes e os novos complexos obtidos.

A série de compostos obtidos é muito semelhante, com alteração apenas nos substituintes dos ligantes imidazólicos, porém, algumas diferenças resultantes desta variação podem ser observadas nos espectros eletrônicos dos compostos em questão, como o aparecimento de novas bandas e/ou o deslocamento destas. Devido as características eletrônicas dos ligantes e do íon Ru(II), pode-se, de maneira geral, prever algumas transições que são esperadas.

As fosfinas são conhecidas por suas propriedades doadoras σ e receptoras π , possuem orbitais d vazios em baixo estado de energia, assim, quando ligadas a íons metálicos de baixo estado de oxidação, como o Ru(II), são esperadas transições de transferência de carga metal-ligante (TCML) (VON POELHSITZ, 2001).

Os ligantes mercaptoimidazóis exibem bandas na região de 250 a 300 nm atribuídas a transições intraligantes (IL). Já o precursor *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] exibe em seu espectro quatro bandas na região entre 230 e 420 nm (SULLIVAN E MEYER, 1982).

Os espectros no UV-Vis obtidos para os novos complexos apresentaram um perfil bastante característico de uma mistura entre as transições já apresentadas pelo complexo precursor e pelos respectivos ligantes não coordenados.

A fim de facilitar a visualização, os espectros são mostrados em duas partes, cada um com concentrações adequadas para melhor compreensão das transições eletrônicas em questão.

No precursor, é possível se observar uma transição em 266 nm e o ombro na região de 236 nm, tais transições são atribuídas às transições *IL* ($\pi \rightarrow \pi^*$) dos anéis aromáticos da bifosfina. O precursor exibe também uma banda em 419 nm, a qual está associada às transições de carga entre os ligantes cloridos e o íon Ru(II), quando ocorre a coordenação dos novos ligantes, havendo a substituição dos cloridos, a banda que é observada para os novos complexos nesta região, sofre deslocamento e exibe um perfil diferente, sugerindo a formação de uma nova transição.

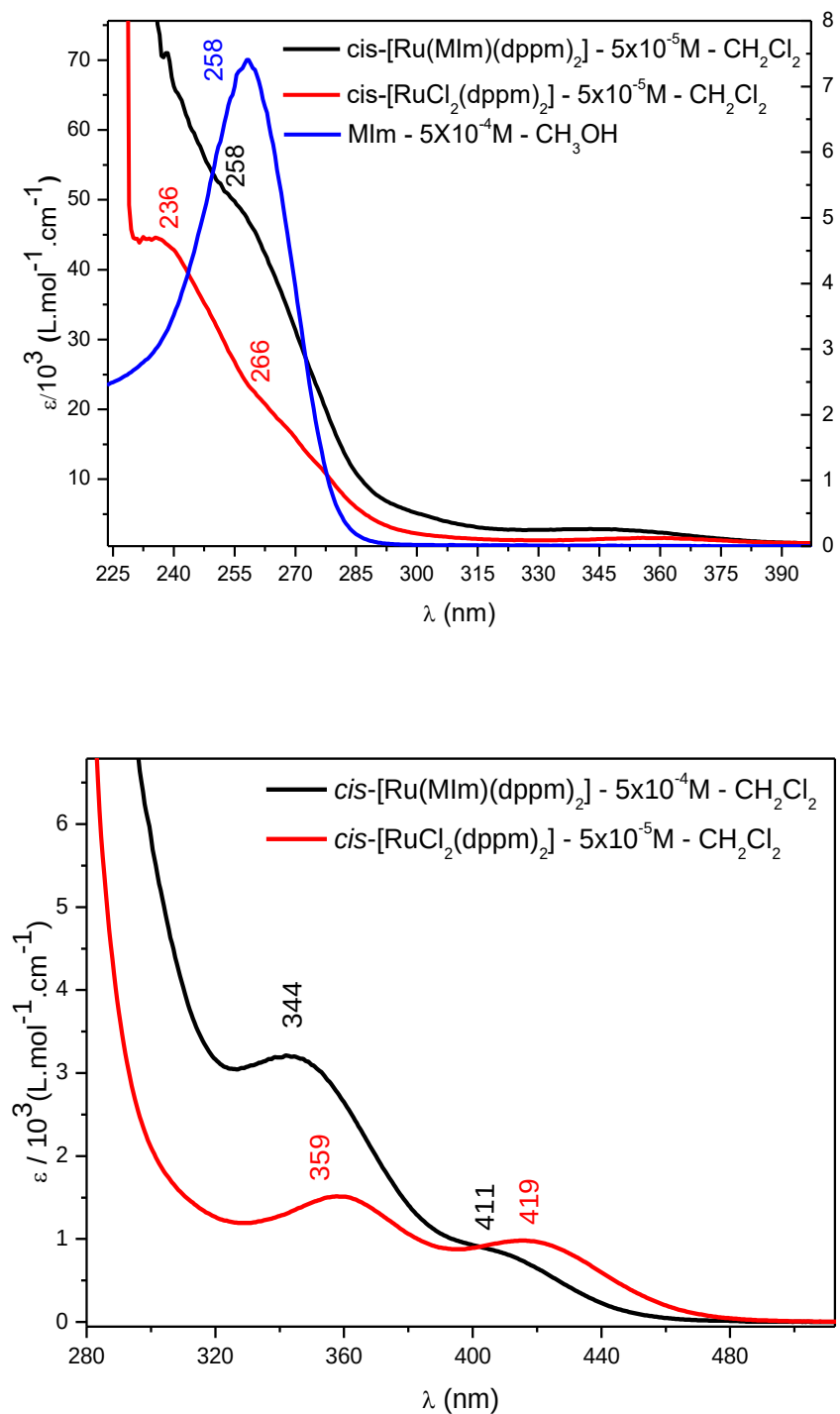
Os quatro novos complexos apresentaram uma banda bem definida na região de 250 nm, que também se pronuncia bastante característica como transições intraligantes $n \rightarrow \pi^*$ nos mercaptoimidazóis não coordenados (KAHN *ET AL.*, 1993; CHANDRA *ET AL.*, 2012), em alguns casos, ela não sofre deslocamento nos complexos, apenas diminui sua intensidade.

Todos os quatro novos complexos apresentaram uma banda na região de 350 nm referente à unidade $[\text{Ru}(\text{dppm})_2]$ do precursor, atribuída à transição de carga TCML ($d\pi \rightarrow \pi^*$) envolvendo o rutênio e os átomos de fósforo (VON POELHSITZ, 2001). Nos novos complexos essa transição mantém o mesmo perfil, porém, se desloca para valores de menor comprimento de onda, ou seja, maior energia. Este fato pode estar relacionado à troca dos ligantes cloridos pelos novos ligantes, uma vez que os mercaptoimidazóis apresentam propriedades σ doadoras e π receptoras, enquanto os cloridos apresentam propriedades apenas doadoras, sendo assim, uma menor densidade eletrônica poderia estar sendo doada ao metal e consequentemente às fosfinas, assim, a transição precisaria de uma maior energia para acontecer.

Os espectros no UV-Vis dos complexos *cis*- $[\text{Ru}(\text{MIm})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ e *cis*- $[\text{Ru}(\text{MMIm})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ estão representados na Figura 25 e apêndice D1, respectivamente, observa-se uma transição eletrônica em 258 nm, atribuída à uma mistura de transição intraligante IL ($n \rightarrow \pi^*$) referente aos ligante 2-mercaptoimidazol e 2-mercapto-1-metilimidazol (MAZLAN *ET AL.*, 2014) para os complexos correspondentes e à transição IL ($\pi \rightarrow \pi^*$) dos anéis bifosfínicos do precursor. Uma banda na região de 344 nm também é observada nestes complexos e é atribuída à TCML do Ru(II) para os fósforos, como observado no complexo precursor. É possível ainda se observar uma banda em 411 e 414 nm, para os respectivos complexos, tais bandas são atribuídas à TCML do rutênio para os ligantes mercaptoimidazólicos.

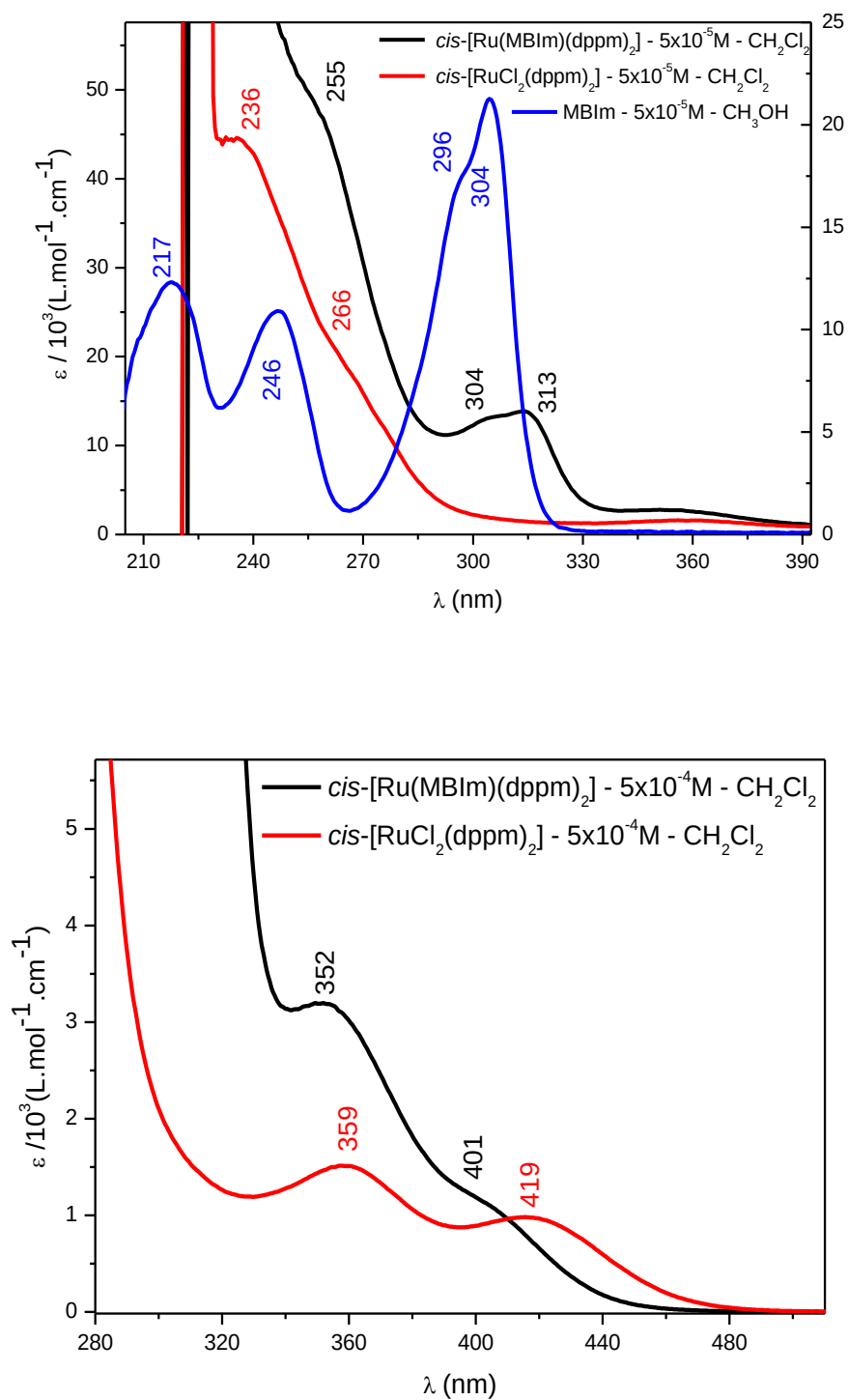
Os complexos *cis*- $[\text{Ru}(\text{MBIm})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ (Figura 26) e *cis*- $[\text{Ru}(\text{MFIm})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ (apêndice D2) se diferenciam pela presença de um anel aromático “a mais” em seus ligantes, assim, além das transições eletrônicas nas regiões de 250 nm (IL($n \rightarrow \pi^*$ e $\pi \rightarrow \pi^*$)), 350 (TCML) e 400 nm (TCML), exibem bandas em 304 e 313 nm e 308 e 313 nm, respectivamente, referentes às transições IL ($\pi \rightarrow \pi^*$) dos anéis aromáticos dos ligantes mercaptoimidazólicos. Para o ligante 2-mercaptobenzimidazol livre observam-se também três bandas adicionais em 217, 246, 296 nm enquanto o ligante 2-mercapto-4-fenilimidazol livre exibe mais duas bandas em 223 e 267 nm e são atribuídas às transições IL ($n \rightarrow \pi^*$). (MAZLAN *ET AL.*, 2014).

Figura 25 - Espectro UV-Vis do *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] (traço vermelho) e do *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂]PF₆ (traço preto) obtidos em CH₂Cl₂ e do ligante 2-mercaptoimidazol (traço azul) obtido em CH₃OH.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 26 - Espectro UV-Vis do *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] (traço vermelho) e do *cis*-[Ru(MBIm)(dppm)₂]PF₆ (traço preto) obtidos em CH₂Cl₂ e do ligante 2-mercaptopbenzimidazol (traço azul) obtido em CH₃OH.



Fonte: Dados da pesquisa.

Na Tabela 7 são apresentados os comprimentos de onda (λ), as respectivas absortividades molares (ϵ) e suas possíveis transições encontradas nos espectros dos novos complexos de rutênio e do precursor *cis*-[RuCl₂(dppm)₂].

Tabela 7 - Valores de comprimentos de onda, absortividades molares (ϵ) e possíveis transições encontradas nos espectros dos novos complexos de rutênio e do precursor *cis*-[RuCl₂(dppm)₂].

Complexo	λ (nm)	ϵ (10 ³ L.mol ⁻¹ cm ⁻¹)	Atribuição
<i>cis</i> -[Ru(MIm)(dppm) ₂]PF ₆	411	0,80	TCML
	344	3,20	TCML
	258	47,4	IL ($n \rightarrow \pi^*$ e $\pi \rightarrow \pi^*$)
MIm	258	7,40	IL ($n \rightarrow \pi^*$)
<i>cis</i> -[Ru(MMIm)(dppm) ₂]PF ₆	414	0,60	TCML
	345	2,73	TCML
	258	34,16	IL ($n \rightarrow \pi^*$ e $\pi \rightarrow \pi^*$)
MMIm	258	11,35	IL ($\pi \rightarrow \pi^*$)
<i>cis</i> -[Ru(MBIm)(dppm) ₂]PF ₆	401	1,17	TCML
	352	3,20	TCML
	313	13,83	IL ($\pi \rightarrow \pi^*$)
	304	13,11	IL ($\pi \rightarrow \pi^*$)
	255	49,76	IL ($n \rightarrow \pi^*$ e $\pi \rightarrow \pi^*$)
MBIm	304	21,26	IL ($\pi \rightarrow \pi^*$)
	296	17,30	IL ($n \rightarrow \pi^*$)
	246	10,91	IL ($n \rightarrow \pi^*$)
	217	12,29	IL ($n \rightarrow \pi^*$)
<i>cis</i> -[Ru(MFIm)(dppm) ₂]PF ₆	397	0,95	TCML
	358	2,53	TCML
	313	12,48	IL ($\pi \rightarrow \pi^*$)
	308	11,98	IL ($\pi \rightarrow \pi^*$)
	255	42,69	IL ($n \rightarrow \pi^*$ e $\pi \rightarrow \pi^*$)
MFIm	296	13,06	IL ($\pi \rightarrow \pi^*$)
	267	9,42	IL ($n \rightarrow \pi^*$)
	223	9,08	IL ($n \rightarrow \pi^*$)
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂]	419	0,97	TCLM
	359	1,51	TCML
	266	18,40	IL ($\pi \rightarrow \pi^*$)
	236	44,51	IL ($\pi \rightarrow \pi^*$)

Fonte: Dados da pesquisa.

4.6 Voltametria cíclica

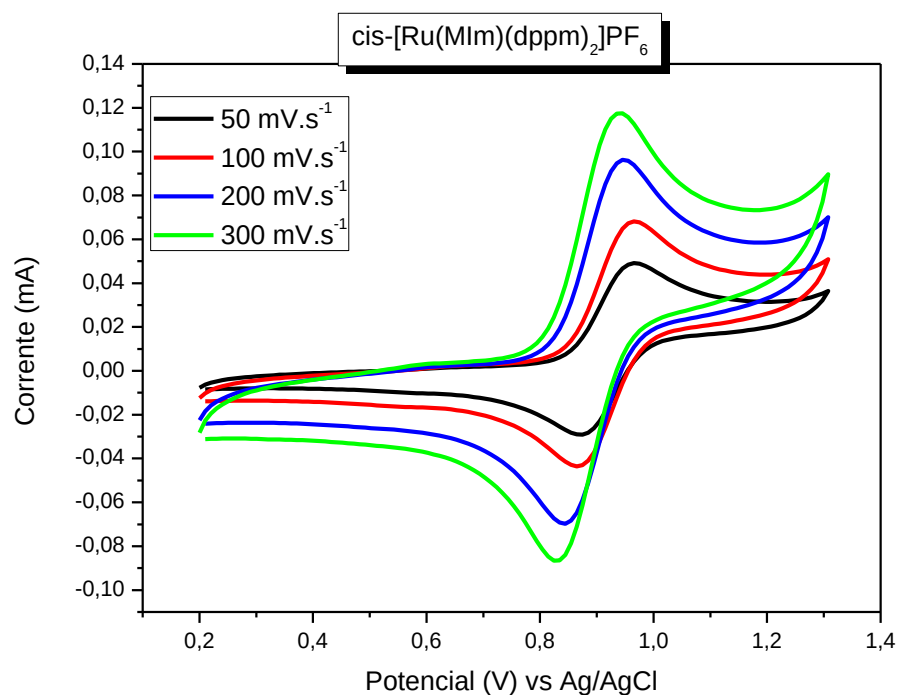
A técnica de voltametria cíclica foi utilizada para se obter informações a respeito do comportamento eletroquímico dos novos complexos. Todos os complexos apresentaram um voltamograma contendo um pico que surge a medida que se aumenta o potencial - pico anódico (oxidação) - e um pico que aparece a medida que o potencial aplicado é diminuído - pico catódico (redução)-, correspondentes ao par redox $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$. Nas Figuras 27, 28, 29 e 30 estão os voltamogramas cíclicos correspondentes a cada complexo.

Analizando-se o voltamograma cíclico do complexo precursor (apêndice E - Figura E1) é possível se observar que após a primeira oxidação ocorre a formação de um subproduto estável, o isômero *trans*- $[\text{Ru}(\text{dppm})_2\text{Cl}_2]$ (SULLIVAN E MEYER, 1982), demonstrando a não-reversibilidade do processo eletroquímico, porém, quando os ligantes cloridos são substituídos por ligantes mercaptoimidazólicos, esta isomerização não acontece. Além disso, o complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{dppm})_2\text{Cl}_2]$ exibe um potencial de meia onda $E_{1/2} = 0,89 \text{ V}$ para o par redox $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$, enquanto os novos complexos, com exceção do complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{MBIm})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$, apresentam $E_{1/2}$ em potenciais de maior valor (Tabela 8). Assim, pode-se inferir que a substituição dos cloridos pelos ligantes mercaptoimidazólicos tende a promover uma maior estabilização do centro metálico de rutênio(II), conforme se observa nos voltamogramas abaixo e nos valores de $E_{1/2}$ dos novos complexos. Tal fenômeno era esperado considerando-se o caráter doador σ e π dos ligantes cloridos em comparação com o caráter doador σ e receptor π dos novos ligantes, que levam a uma maior estabilização do complexo, sendo necessário um maior potencial para promover a oxidação do centro metálico.

Com o objetivo de avaliar o caráter reversível do par redox $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$ dos complexos deste trabalho obteve-se os voltamogramas em quatro velocidades de varredura (50, 100, 200 e 300 mV). Para sistemas considerados reversíveis, em uma determinada faixa de velocidade de varredura de potencial (v), alguns critérios de reversibilidade devem ser observados, tais critérios e seus estudos mais detalhados são apresentados no apêndice E.

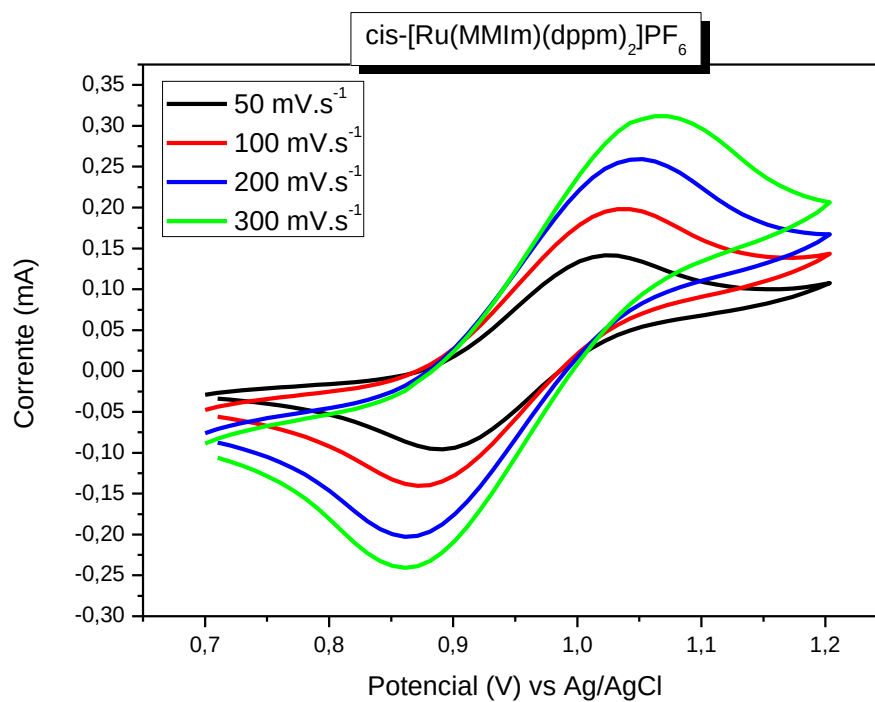
Analizando-se os resultados da avaliação de cada critério, nota-se que os complexos atendem parcialmente aos critérios de reversibilidade, assim, os processos eletroquímicos dos complexos obtidos podem ser atribuídos como quasi-reversíveis (NICHOLSON E SHAIN, 1964; BRETTE E BRETTE, 1996).

Figura 27 - Voltamograma cíclico do complexo $\text{cis-[Ru(MIm)(dppm)}_2\text{]PF}_6$. Eletrólito: HTBA $0,1 \text{ mol L}^{-1}$; solvente: CH_2Cl_2 ; referência: Ag/AgCl.



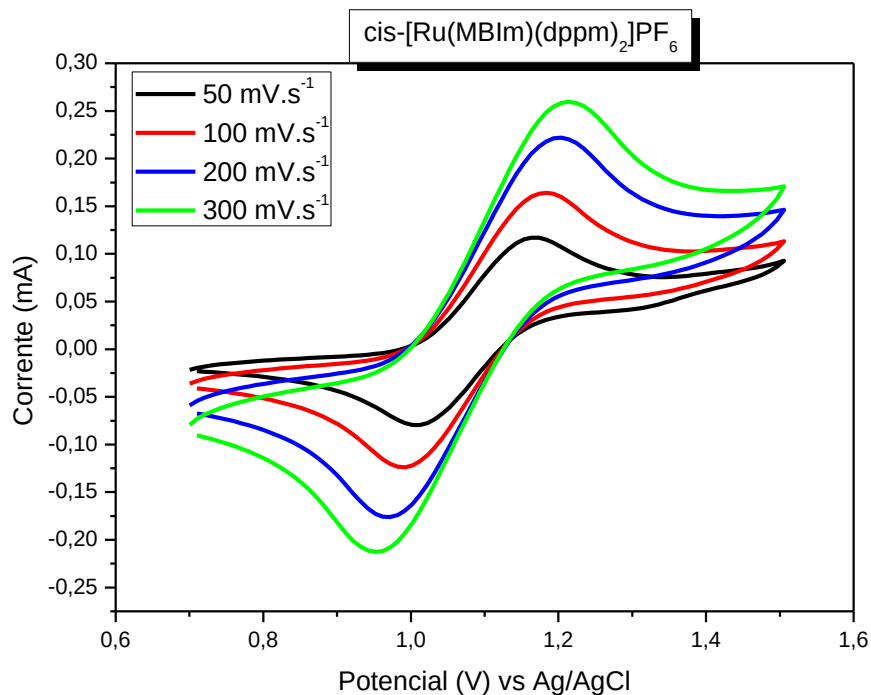
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 28 - Voltamograma cíclico do complexo $\text{cis-[Ru(MMIm)(dppm)}_2\text{]PF}_6$. Eletrólito: HTBA $0,1 \text{ mol L}^{-1}$; solvente: CH_2Cl_2 ; referência: Ag/AgCl.



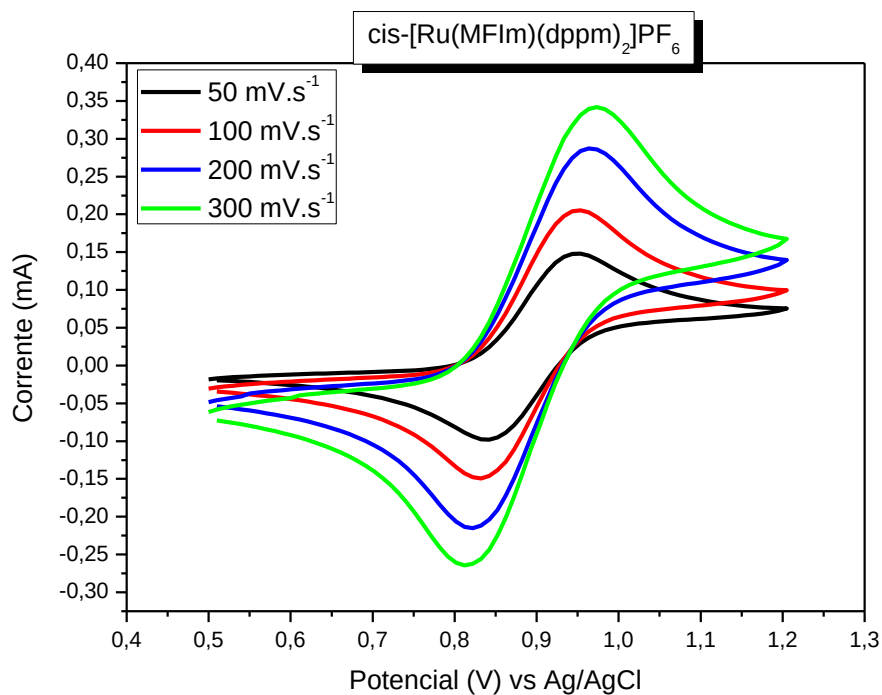
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 29 - Voltamograma cíclico do complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{MBIm})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$. Eletrólito: HTBA $0,1 \text{ mol L}^{-1}$; solvente: CH_2Cl_2 ; referência: Ag/AgCl.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 30 - Voltamograma cíclico do complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{MFIm})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$. Eletrólito: HTBA $0,1 \text{ mol L}^{-1}$; solvente: CH_2Cl_2 ; referência: Ag/AgCl.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 8 - Valores de potencias, correntes de pico e potenciais de meia onda obtidos a 100 mV.s^{-1} para os novos complexos e para o complexo precursor.

Complexo	E_{pa}/V	$i_{pa}/\mu\text{A}$	E_{pc}/V	$i_{pc}/\mu\text{A}$	$E_{1/2}/\text{V}$
<i>cis</i> -[Ru(MIm)(dppm) ₂]PF ₆	0,955	47,9	0,865	-54,9	0,910
<i>cis</i> -[Ru(MMIm)(dppm) ₂]PF ₆	1,022	123,9	0,891	-132,4	0,956
<i>cis</i> -[Ru(MBIm)(dppm) ₂]PF ₆	1,173	118,7	1,002	-126,8	1,087
<i>cis</i> -[Ru(MFIm)(dppm) ₂]PF ₆	0,943	164,6	0,832	-175,5	0,887
<i>cis</i> -[RuCl ₂ (dppm) ₂]	0,947	98,9	0,836	-61,0	0,891

Fonte: Dados da pesquisa.

Por meio da análise dos resultados desta técnica foi possível se observar que a coordenação dos novos ligantes ao Ru(II) conferem maior estabilidade ao centro metálico e à estrutura octaédrica, uma vez que não são observados subprodutos isoméricos nos voltamogramas dos novos complexos e estes apresentarem maior valor de potencial de meia onda em relação ao complexo precursor.

4.7 Difração de raios X por monocristal

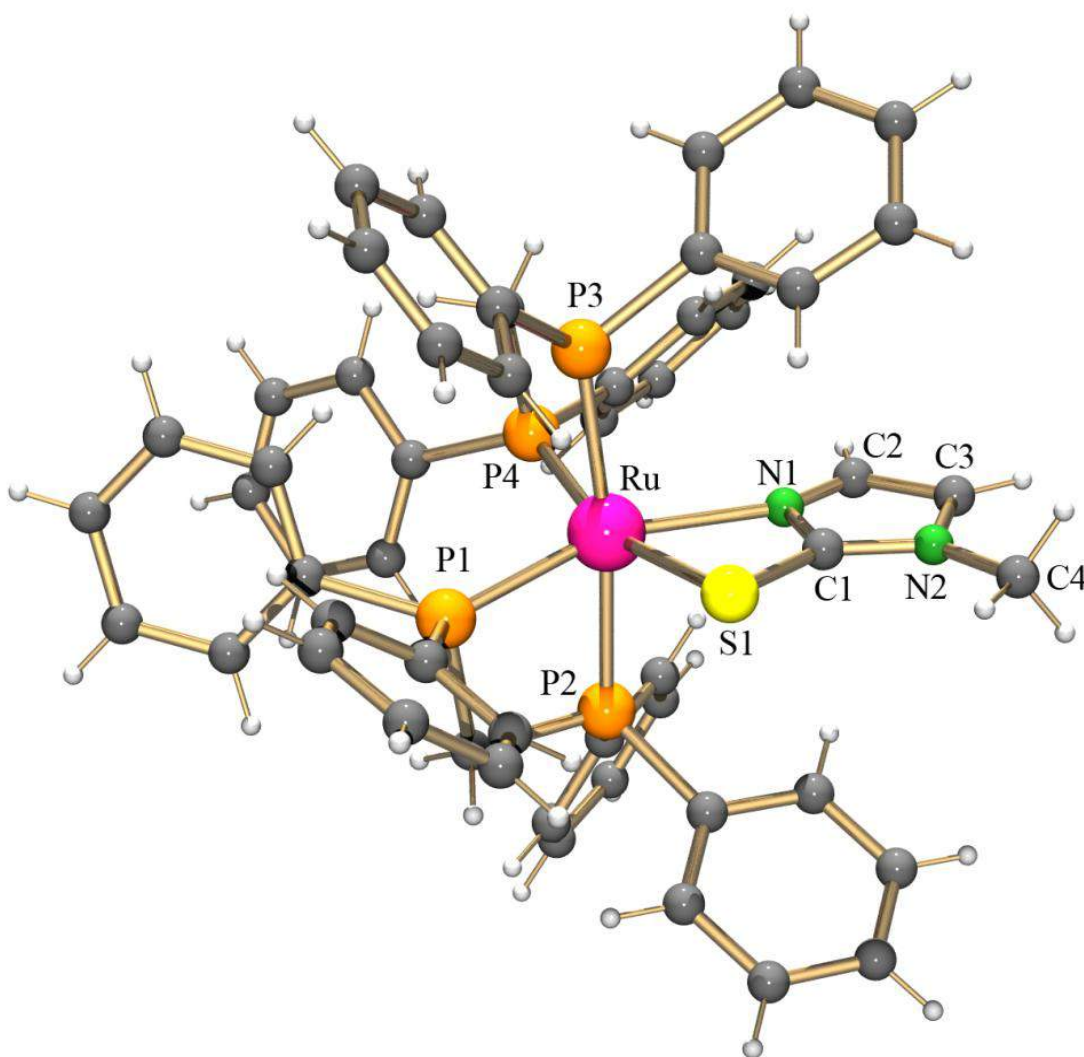
A estrutura cristalina do complexo *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆ foi determinada por difração de raios X. A geometria octaédrica, as bifosfinas queladas de modo *cis* e o modo de coordenação bidentado via N-S do ligante 2-mercapto-1-metilimidazol ao centro metálico, já pré determinados pelas demais técnicas de caracterização, foram consolidados pela elucidação da estrutura obtida por raios X. A estrutura do complexo é mostrada na Figura 31, o íon PF₆⁻ foi omitido.

O complexo *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆ se apresenta em uma geometria octaédrica distorcida e cristalizou-se no sistema ortorrômbico, grupo espacial P2₁2₁2₁. As distorções na geometria octaédrica são causadas pelos ângulos de quelação de 71,79(4) e 72,50(4)° impostos pela ponte do grupo metileno dos ligantes fosfínicos (dppm) e, principalmente, pelo ângulo do quelato formado pelo ligante 2-mercapto-1-metilimidazol N(1)-Ru(2)-S(1) de apenas 69,64(13)°, este pequeno ângulo é coerente com outras estruturas descritas na literatura de complexos metálicos contendo ligantes mercaptoimidazólicos e derivados (JIA ET AL., 2012; ZHU ET AL., 2013). Os ângulos de ligação dos átomos ligados diretamente ao íon

Ru(II) estão representados na Tabela 9 e os demais dados cristalográficos obtidos por meio da resolução da estrutura do composto são apresentados no apêndice F.

O ângulo definido para os fósforos em posição *trans* P(3)-Ru(2)-P(2) está levemente inclinado com 172.46(5)°. Observa-se também uma distorção nas ligações N(1)-Ru(2)-P(1), P(1)-Ru(2)-P(3), P(4)-Ru(2)-P(2) e P(4)-Ru(2)-S(1) com ângulos de 159.77(11), 101.47(5), 104.18(4) e 162.39(5)°, respectivamente. As demais ligações apresentam ângulos com valores próximos a 90°, como esperado.

Figura 31 - Estrutura cristalina do complexo *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 9 - Principais ângulos de ligações obtidos para o complexo *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆.

Ligação	Ângulo (°)	Ligação	Ângulo (°)
N(1)-Ru(2)-P(1)	159,77(11)	P(4)-Ru(2)-P(2)	104,18(4)
N(1)-Ru(2)-P(4)	98,82(12)	P(3)-Ru(2)-P(2)	172,46(5)
P(1)-Ru(2)-P(4)	98,18(4)	N(1)-Ru(2)-S(1)	69,64(13)
N(1)-Ru(2)-P(3)	94,20(11)	P(1)-Ru(2)-S(1)	96,01(5)
P(1)-Ru(2)-P(3)	101,47(5)	P(4)-Ru(2)-S(1)	162,39(5)
P(4)-Ru(2)-P(3)	71,79(4)	P(3)-Ru(2)-S(1)	95,23(5)
N(1)-Ru(2)-P(2)	92,72(11)	P(2)-Ru(2)-S(1)	89,98(5)
P(1)-Ru(2)-P(2)	72,50(4)		

Fonte: Dados da pesquisa.

Referente ao comprimento das ligações observa-se que a distância Ru-P para os átomos P *trans* P é de 2,3467(12) e 2,3518(13) Å, enquanto para os fósforos *trans* aos átomos N e S do ligante, o comprimento da ligação é 2,3136 Å. A maior distância de ligação dos átomos P *trans* P ilustra o efeito da competição por elétrons π destes fósforos, resultando em um leve afastamento entre eles.

O ligante 2-mercapto-1-metilimidazol coordenou-se de forma assimétrica ao centro metálico conforme indicado pelas diferenças entre as distâncias de ligação Ru(2)-N(1) e Ru(2)-S(1) que são 2,264(5) e 2,4883(15) Å, respectivamente. Dados referentes ao comprimento das ligações encontram-se dispostos na Tabela 10.

Tabela 10 - Comprimento das principais ligações envolvendo a esfera de coordenação do complexo *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆.

Ligação	Comprimento (Å)
Ru(2)-N(1)	2,264(5)
Ru(2)-P(1)	2,3136(12)
Ru(2)-P(4)	2,3136(11)
Ru(2)-P(3)	2,3467(12)
Ru(2)-P(2)	2,3518(13)
Ru(2)-S(1)	2,4883(15)

Fonte: Dados da pesquisa.

4.8 Resultados de atividade antiparasitária e citotoxicidade

Os quatro complexos de rutênio obtidos e o complexo precursor foram submetidos a ensaios antiparasitários contra as formas promastigotas de *Leishmania (L.) amazonensis*, (*V. braziliensis* e *(L.) infantum* e de citotoxicidade em macrófagos peritoneais murinos. A Tabela 11 sumariza a ação dos complexos na viabilidade das *Leishmanias* e a citotoxicidade nos macrófagos, os dados estatísticos como IC 95% e R² encontram-se no apêndice G.

Tabela 11 - Valores de IC₅₀ e índice de seletividade para os complexos de rutênio.

Complexos	<i>L.(L.)</i>	<i>L.(V.)</i>	<i>L. (L.)</i>	Macrófagos	IS	IS	IS
	<i>amazonensis</i>	<i>braziliensis</i>	<i>infantum</i>	murinos	<i>(L.(L.)</i>	<i>(L.(V.)</i>	<i>(L.(L.)</i>
	IC ₅₀ (μmol L ⁻¹)				<i>amazonensis)</i>	<i>braziliensis)</i>	<i>infantum)</i>
(1)	1,19	0,43	0,42	3,32	2,79	7,72	7,90
(2)	3,59	2,34	1,05	3,80	1,06	1,62	3,62
(3)	6,32	12,23	28,48	6,55	1,04	0,53	0,23
(4)	3,81	4,88	3,05	7,43	1,95	1,52	2,44
(5)	15,48	3,93	19,46	>12,5	~0,81	~3,18	~0,64
Pentamidina	3,38*	13,0*	8,2**	-	-	-	-

(1)- *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂]PF₆; (2)- *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆; (3)- *cis*-[Ru(MBIm)(dppm)₂]PF₆; (4)- *cis*-[Ru(MFIm)(dppm)₂]PF₆ e (5) *cis*-[RuCl₂(dppm)₂]. IS = IC₅₀(Macrófago)/ IC₅₀(*Leishmania*). (**PALOQUE ET AL., 2012;* FARIA ET AL., 2013)

Fonte: Dados da pesquisa.

A análise dos resultados mostra que todos os complexos foram ativos contra as espécies de *Leishmania* com IC₅₀ na faixa de 1,19 a 6,32 μmol L⁻¹ para *L.(L.) amazonensis*, entre 0,43 a 12,23 μmol L⁻¹ para *L.(V.) braziliensis* e 0,42 a 28,48 μmol L⁻¹ para a espécie *L.(L.) infantum*. O composto mais ativo em todos os casos foi o *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂]PF₆ enquanto o menos ativo foi o *cis*-[Ru(MBIm)(dppm)₂]PF₆. Já os compostos *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(MFIm)(dppm)₂]PF₆ apresentaram valores similares nas três espécies de *Leishmania*.

Com relação ao complexo precursor observa-se que todos os novos derivados são mais ativos na espécie *L.(L.) amazonensis*, sendo de 2,5 a 13,0 vezes mais ativos, enquanto contra a espécie *L.(V.) braziliensis* apenas os derivados *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆ foram mais ativos que o precursor, sendo 1,7 e 9,0 vezes mais ativos, respectivamente, já para a espécie *L.(L.) infantum*, com exceção do complexo *cis*-[Ru(MBIm)(dppm)₂]PF₆, todos os compostos foram mais ativos que o precursor na ordem de de 6,4 até 46,3 vezes. Estes resultados evidenciam a ação dos ligantes junto ao centro

metálico do rutênio(II), demonstrando que os ligantes mercaptoimidazólicos conferem alguma característica química resultando em uma melhor resposta biológica.

Os macrófagos peritoneais de murinos foram utilizados para avaliar a citotoxicidade dos complexos de rutênio, onde idealmente um alto valor de IC_{50} deveria ser observado. Analisando-se os valores da Tabela 11 nota-se que os compostos apresentaram uma citotoxicidade elevada (baixo valor de IC_{50}), de modo que os valores de IS são importante para definir os compostos mais promissores.

O índice de seletividade (IS) demonstra a seletividade de um composto entre uma célula normal, no caso, macrófago murino, e a *Leishmania* e indica o potencial deste composto para testes clínicos. O (IS) de cada complexo testado foi obtido calculando-se a razão entre o valor de IC_{50} dos macrófagos e o valor de IC_{50} das espécies *L.(L.) amazonensis*, *L.(V.) braziliensis* e *L.(L.) infantum*, tais valores estão demonstrados na Tabela 11.

O composto *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂]PF₆ foi o que apresentou maior atividade leishmanicida com menores valores de IC_{50} e também foi o que apresentou maior índice de seletividade. Por outro lado, o complexo *cis*-[Ru(MBIm)(dppm)₂]PF₆ foi o que exibiu efeito citotóxico menos pronunciado e menor índice de seletividade.

Segundo a literatura, o composto Isotionato de Pentamidina, usado como droga de segunda escolha no tratamento da leishmaniose, quando testado sob as mesmas condições - 24 hrs de incubação -, exibe valores de IC_{50} de 3,38 e 13,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ respectivamente para *L.(L.) amazonensis* e *L.(V.) braziliensis* (FARIA ET AL., 2013) e de 8,2 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para *L.(L.) infantum* (PALOQUE ET AL., 2012). Assim, observa-se que os complexos testados exibem maior citotoxicidade para a espécie *L.(V.) braziliensis* do que a droga de referência citada. E para a espécie *L.(L.) amazonensis* o composto *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂]PF₆ exibiu maior atividade com valor de IC_{50} de 1,19 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e os compostos *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(MFIm)(dppm)₂]PF₆ apresentaram IC_{50} próximos ao da Pentamidina, com 3,59 e 3,81 $\mu\text{mol L}^{-1}$, já para a espécie *L.(L.) infantum*, com exceção do complexo *cis*-[Ru(MBIm)(dppm)₂]PF₆, todos os novos complexos se mostraram mais ativos do que a droga de referência em questão.

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

5 CONCLUSÕES

Neste trabalho foram sintetizados quatro novos complexos de rutênio(II) de fórmula geral *cis*-[Ru(N-S)(dppm)₂]PF₆, sendo N-S = 2-mercaptoimidazol, 2-mercapto-1-metilimidazol, 2-mercaptobenzimidazol e 2-mercapto-4-fenilimidazol. Esses complexos foram obtidos a partir do complexo precursor *cis*-[RuCl₂(dppm)₂].

O quelato formado pelos ligantes, a coordenação via N-S e as geometrias propostas foram evidenciados pelo padrão dos sinais no RMN ³¹P{¹H}. A coordenação dos ligantes ao metal foi comprovada pela aparição de novos modos vibracionais, ausentes no precursor, nos espectros no IV, pelos sinais observados no RMN ¹H e ainda pelo deslocamento de bandas nos espectros no UV-Vis. A fórmula empírica foi comprovada por meio de análise elementar e espectrometria de massa, sendo que os valores experimentais obtidos, tanto de porcentagem de CHNS e da razão m/z, foram concordantes com os valores teóricos. A voltametria cíclica foi utilizada como técnica complementar permitindo analisar os efeitos dos substituintes dos ligantes mercaptoimidazólicos no potencial do centro metálico e a quasi-reversibilidade do par redox Ru^{II}/Ru^{III}. A caracterização por difração de raios X por monocristal para o complexo *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆ confirmou as propostas estruturais dos complexos, já evidenciadas pela análise das demais técnicas de caracterização.

Os novos complexos obtidos neste trabalho e o complexo precursor foram submetidos a testes leishmanicida contra as espécies de *Leishmania (L.) amazonensis*, (*V.*) *braziliensis* e (*L.*) *infantum* e se mostraram potenciais agentes antiparasitários. Os derivados apresentaram maior citotoxicidade contra a espécie *L.(L.) amazonensis* do que o precursor *cis*-[RuCl₂(dppm)₂], contra *L.(V.) braziliensis* os derivados *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂]PF₆ e *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆ também foram mais ativos do que o precursor e para a espécie de *L.(L.) infantum*, com exceção do complexo *cis*-[Ru(MBIm)(dppm)₂]PF₆, todos os outros foram mais ativos do que o precursor, demonstrando que os ligantes mercaptoimidazólicos conferiram aos complexos finais uma bioatividade melhorada. O complexo *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂]PF₆ foi o que exibiu uma atividade biológica mais acentuada e também uma melhor seletividade em relação às células de macrófagos murinos. Estudos mais detalhados a respeito da alteração morfológica causadas nas *Leishmanias* provocadas pelos complexos de Ru(II) e do possível mecanismo de ação destes estão sendo realizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAM, R.; BILBAO-RAMOS, P.; LOPEZ-MOLINA, S.; ABARCA, B.; BALLESTEROS, R.; GONZALEZ-ROSENDE, M. E.; DEA-AYUELA, M. A.; ALZUET-PINA, G. Triazolopyridyl ketones as a novel class of antileishmanial agents. DNA binding and BSA interaction. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 15, p. 4018-4027, 2014.
- 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.
- ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J. Ruthenium in Medicine: Current Clinical Uses and Future Prospects. **Platinum Metals Review**, v. 45, n. 2, p. 62-69, 2001.
- ANTONARAKIS, E. S.; EMADI, A. Ruthenium-based chemotherapeutics: are they ready for prime time? **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 66, n. 1, p. 1-9, 2010.
- BAIOCCO, P.; COLOTTI, G.; FRANCESCHINI, S.; ILARI, A. Molecular Basis of Antimony Treatment in Leishmaniasis. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, n. 8, p. 2603-2612, 2009.
- 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.
- BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. D. P.; BARREIRO, E. J. Uma visão da química bioinorgânica medicinal. **Química Nova**, v. 30, p. 2062-2067, 2007.
- BERNERSPRICE, S. J.; JARRETT, P. S.; SADLER, P. J. ^{31}P NMR Studies of $[\text{Au}_2(\mu\text{-dppe})]^{2+}$ Antitumor Complexes - Conversion into $[\text{Au}(\text{dppe})_2]^+$ Induced by Thiols and Blood-Plasma. **Inorganic Chemistry**, v. 26, n. 18, p. 3074-3077, 1987.
- BRETT, A. M. O.; BRETT, C. M. A. **Eletroquímica: princípios, métodos e aplicações**. 1^a ed. São Paulo: Editora Almedina, 1996.
- CASINI, A. Exploring the mechanisms of metal-based pharmacological agents via an integrated approach. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 109, p. 97-106, 2012.
- CASTILLO-BLUM, S. E.; BARBA-BEHRENS, N. Coordination chemistry of some biologically active ligands. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 196, p. 3-30, 2000.
- CHANDRA, S.; CHOWDHURY, J.; GHOSH, M.; TALAPATRA, G. B. Genesis of Enhanced Raman Bands in SERS Spectra of 2-Mercaptoimidazole: FTIR, Raman, DFT, and SERS. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 116, n. 45, p. 10934-10947, 2012.
- CLARKE, M. J. Ruthenium metallopharmaceuticals. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 236, n. 1-2, p. 209-233, 2003.

CLARKE, M. J.; BITLER, S.; RENNERT, D.; BUCHBINDER, M.; KELMAN, A. D. Reduction and Subsequent Binding of Ruthenium Ions Catalyzed by Subcellular Components. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 12, n. 1, p. 79-87, 1980.

DO NASCIMENTO, F. B.; VON POELHSITZ, G.; PAVAN, F. R.; SATO, D. N.; LEITE, C. Q. F.; SELISTRE-DE-ARAUJO, H. S.; ELLENA, J.; CASTELLANO, E. E.; DEFLON, V. M.; BATISTA, A. A. Synthesis, characterization, X-ray structure and *in vitro* anti mycobacterial and antitumoral activities of Ru(II) phosphine/diimine complexes containing the "SpymMe₂" ligand, SpymMe₂ = 4,6-dimethyl-2-mercaptopyrimidine. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 102, n. 9, p. 1783-1789, 2008.

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

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

FORD, P. C. Properties and Reactions of Ruthenium(II) Amine Complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 5, n. 1, p. 75-&, 1970.

GAMBINO, D. Potentiality of vanadium compounds as anti-parasitic agents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 255, n. 19-20, p. 2193-2203, 2011.

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.

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

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

HARTINGER, C. G.; ZORBAS-SEIFRIED, S.; JAKUPEC, M. A.; KYNAST, B.; ZORBAS, H.; KEPPLER, B. K. From bench to bedside - preclinical and early clinical development of the anticancer agent indazolium *trans*-[tetrachlorobis(1H-indazole)ruthenate(III)] (KP1019 or FFC14A). **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 100, n. 5-6, p. 891-904, 2006.

HOUSECROFT, C. E.; SHARPE, S. G. **Química Inorgânica**. 4^a Ed. Rio de Janeiro: LTC, 2013.

INIGUEZ, E.; SANCHEZ, A.; VASQUEZ, M. A.; MARTINEZ, A.; OLIVAS, J.; SATTLER, A.; SANCHEZ-DELGADO, R. A.; MALDONADO, R. A. Metal-drug synergy: new ruthenium(II) complexes of ketoconazole are highly active against Leishmania major and

Trypanosoma cruzi and nontoxic to human or murine normal cells. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 18, n. 7, p. 779-790, 2013.

IRADYAN, M. A.; IRADYAN, N. S.; ARSENYAN, F. G.; STEPANYAN, G. M. Imidazole derivatives and their antitumor activity (review). **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 43, n. 8, p. 439-443, 2009.

INSTITUTO OSWALDO CRUZ. Doenças tropicais negligenciadas. 2012. Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=1585&sid=32>>. Acesso em: 19 out. 2014.

JAKUPEC, M. A.; GALANSKI, M.; ARION, V. B.; HARTINGER, C. G.; KEPPLER, B. K. Antitumour metal compounds: more than theme and variations. **Dalton Trans**, n. 2, p. 183-94, 2008.

JIA, A. Q.; MA, Q.; CHEN, Q.; SHI, H. T.; LEUNG, W. H.; ZHANG, Q. F. Synthesis and characterization of ruthenium complexes with 1-aryl-2-mercaptoimidazole ligands. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 705, p. 34-38, 2012.

JOLLEY, J.; CROSS, W. I.; PRITCHARD, R. G.; MCAULIFFE, C. A.; NOLAN, K. B. Synthesis and characterisation of mercaptoimidazole, mercaptopyrimidine and mercaptopyridine complexes of platinum(II) and platinum(III). The crystal and molecular structures of tetra(2-mercaptobenzimidazole)- and tetra(2-mercaptoimidazole)platinum(II) chloride. **Inorganica Chimica Acta**, v. 315, n. 1, p. 36-43, 2001.

JUNIOR, J. W. D. C. **Complexos fosfínicos de rutênio contendo os ligantes nitro, nitrosilo ou piridinas, com atividades antitumorais e antituberculose** 2011. 159. Dissertação Mestrado. UFSCar. São Carlos.

KAHN, E. S.; RHEINGOLD, A. L.; SHUPACK, S. I. Synthesis and Properties of Palladium(II) Complexes with Sulfur Ligands. **Journal of Crystallographic and Spectroscopic Research**, v. 23, n. 9, p. 697-710, 1993.

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.

KOMEDA, S.; CASINI, A. Next-Generation Anticancer Metallodrugs. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 3, p. 219-235, 2012.

KOSTOVA, I. Ruthenium complexes as anticancer agents. **Current Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 9, p. 1085-1107, 2006.

LI, Y. Q.; DE KOCK, C.; SMITH, P. J.; CHIBALE, K.; SMITH, G. S. Synthesis and Evaluation of a Carbosilane Congener of Ferroquine and Its Corresponding Half-Sandwich Ruthenium and Rhodium Complexes for Antiplasmodial and beta-Hematin Inhibition Activity. **Organometallics**, v. 33, n. 17, p. 4345-4348, 2014.

LOBANA, T. S.; VERMA, R.; HUNDAL, G.; CASTINEIRAS, A. Metal-heterocyclic thione interactions. 12. Heterocyclic 2-thiolates of platinum(II) and palladium(II): the crystal structures of first examples of *cis*-[M(η^1 -S-pyridine-2-thiolato)₂(L-L)] {M = Pt, Pd, L-L=1,2-

bis(diphenylphosphino) ethane; M = Pt, L-L=1,2-*bis*(diphenylphosphino) ethene} complexes. **Polyhedron**, v. 19, n. 8, p. 899-906, 2000.

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

MARTINEZ, A.; RAJAPAKSE, C. S. K.; NAOULOU, B.; KOPKALLI, Y.; DAVENPORT, L.; SANCHEZ-DELGADO, R. A. The mechanism of antimalarial action of the ruthenium(II)-chloroquine complex $[\text{RuCl}_2(\text{CQ})]_2$. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 13, n. 5, p. 703-712, 2008.

MAZLAN, N. A.; RAVOOF, T. B. S. A.; TIEKINK, E. R. T.; TAHIR, M. I. M.; VEERAKUMARASIVAM, A.; CROUSE, K. A. Mixed-ligand metal complexes containing an ONS Schiff base and imidazole/benzimidazole ligands: synthesis, characterization, crystallography and biological activity. **Transition Metal Chemistry**, v. 39, n. 6, p. 633-639, 2014.

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

MESAVALLE, C. M.; MORALEDA, V.; LAZUEN, J.; CRACIUNESCU, D.; OSUNA, A. Action of new organometallic complexes against *Leishmania donovani*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 40, n. 1, p. 47-57, 1997.

MJOS, K. D.; ORVIG, C. Metallodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 8, p. 4540-4563, 2014.

MONDELLI, M. A.; GRAMINHA, A. E.; CORREA, R. S.; DA SILVA, M. M.; CARNIZELLO, A. P.; VON POELHSITZ, G.; ELLENA, J.; DEFLON, V. M.; CARAMORI, G. F.; TORRE, M. H.; TAVARES, D. C.; BATISTA, A. A. Ruthenium(II)/4,6-dimethyl-2-mercaptopyrimidine complexes: Synthesis, characterization, X-ray structures and *in vitro* cytotoxicity activities on cancer cell lines. **Polyhedron**, v. 68, p. 312-318, 2014.

MURA, P.; CAMALLI, M.; MESSORI, L.; PICCIOLI, F.; ZANELLO, P.; CORSINI, M. Synthesis, structural characterization, solution chemistry, and preliminary biological studies of the Ruthenium(III) complexes $[\text{TzH}][\text{trans-RuCl}_4(\text{Tz})_2]$ and $[\text{TzH}][\text{trans-RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{Tz})](\text{DMSO})$, the thiazole analogues of antitumor ICR and NAMI-A. **Inorganic Chemistry**, v. 43, n. 13, p. 3863-3870, 2004.

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

NAVARRO, M.; GABBIANI, C.; MESSORI, L.; GAMBINO, D. Metal-based drugs for malaria, trypanosomiasis and leishmaniasis: recent achievements and perspectives. **Drug Discovery Today**, v. 15, n. 23-24, p. 1070-1078, 2010.

NICHOLSON, R. S.; SHAIN, I. Theory of Stationary Electrode Polarography - Single Scan + Cyclic Methods Applied to Reversible Irreversible + Kinetic Systems. **Analytical Chemistry**, v. 36, n. 4, p. 706-8, 1964.

PAGE, S.; WHEELER, R. Ruthenium compounds as anticancer agents. **Education in chEmiStry**, 2012.

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

PAVAN, F. R. **Atividade anti - Mycobacterium tuberculosis intra e extracelular e citotoxicidade dos complexos de rutênio e vanádio e seus ligantes**. 2009. 109. Dissertação Mestrado. UNESP. Araraquara.

PAVAN, F. R.; POELHSITZ, G. V.; DA CUNHA, L. V. P.; BARBOSA, M. I. F.; LEITE, S. R. A.; BATISTA, A. A.; CHO, S. H.; FRANZBLAU, S. G.; DE CAMARGO, M. S.; RESENDE, F. A.; VARANDA, E. A.; LEITE, C. Q. F. *In Vitro* and *In Vivo* Activities of Ruthenium(II) Phosphine/Diimine/Picolinate Complexes (SCAR) against Mycobacterium tuberculosis. **Plos One**, v. 8, n. 5, 2013.

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

RAPER, E. S. Complexes of Heterocyclic Thione Donors. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 61, n. Jan, p. 115-184, 1985.

RODRIGUEZ-BARZANO, A.; LORD, R. M.; BASRI, A. M.; PHILLIPS, R. M.; BLACKER, A. J.; MCGOWAN, P. C. Synthesis and anticancer activity evaluation of η^5 -C₅(CH₃)₄R ruthenium complexes bearing chelating diphosphine ligands. **Dalton Transactions**, v. 44, n. 7, p. 3265-3270, 2015.

ROSENBERG, B.; VANCAMP, L.; KRIGAS, T. Inhibition of Cell Division in Escherichia Coli by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. **Nature**, v. 205, n. 4972, p. 698-8, 1965.

RUAN, B. F.; HU, R. T.; TIAN, Y. P.; WU, J. Y.; ZHU, H. L. Synthesis, characterization, and biological activity of a Cu(I) complex with 2-(9H-carbazol-9-yl) acetic acid. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 63, n. 17, p. 2999-3005, 2010.

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

SANCHEZDELGADO, R. A.; LAZARDI, K.; RINCON, L.; URBINA, J. A.; HUBERT, A. J.; NOELS, A. N. Toward a Novel Metal-Based Chemotherapy against Tropical Diseases .1. Enhancement of the Efficacy of Clotrimazole against Trypanosoma-Cruzi by Complexation to Ruthenium in $\text{RuCl}_2(\text{clotrimazole})_2$. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 36, n. 14, p. 2041-2043, 1993.

SANTIAGO, M. O. **Síntese, caracterização e estudos cinéticos da isomerização de compostos de Ru(II) contendo ligantes (X-bipy) (X= -H, -NO₂, -Me, -COOH, -SMe, O=SMe, -Cl, -OMe)**. 2004. 125. Dissertação Mestrado. UFSCar. São Carlos.

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

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

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

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

SULLIVAN, B. P.; MEYER, T. J. Comparisons of the Physical and Chemical-Properties of Isomeric Pairs .2. Photochemical, Thermal, and Electrochemical *Cis Trans* Isomerizations of $\text{M}(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{PPh}_2)_2\text{Cl}_2$ (M = Ru-II, Os-II). **Inorganic Chemistry**, v. 21, n. 3, p. 1037-1040, 1982.

TISATO, F.; MARZANO, C.; PORCHIA, M.; PELLEI, M.; SANTINI, C. Copper in Diseases and Treatments, and Copper-Based Anticancer Strategies. **Medicinal Research Reviews**, v. 30, n. 4, p. 708-749, 2010.

TRONDL, R.; HEFFETER, P.; KOWOL, C. R.; JAKUPEC, M. A.; BERGER, W.; KEPPLER, B. K. NKP-1339, the first ruthenium-based anticancer drug on the edge to clinical application. **Chem. Sci.**, v. 5, n. 8, p. 2925-2932, 2014.

VAN RIJT, S. H.; SADLER, P. J. Current applications and future potential for bioinorganic chemistry in the development of anticancer drugs. **Drug Discov Today**, v. 14, n. 23-24, p. 1089-97, 2009.

VERGARA, A.; D'ERRICO, G.; MONTESARCHIO, D.; MANGIAPIA, G.; PADUANO, L.; MERLINO, A. Interaction of anticancer ruthenium compounds with proteins: high-resolution X-ray structures and raman microscopy studies of the adduct between hen egg white lysozyme and AziRu. **Inorg Chem**, v. 52, n. 8, p. 4157-9, 2013.

VON POELHSITZ, G. **Complexos contendo o ligante 2- mercaptopiridina derivados da série [RuCl₃(NO)(P-P)]**. 2001. 184. Dissertação Mestrado. UFSCar. São Carlos.

VON POELHSITZ, G. **Nitrosilo complexos de rutênio com ligantes bifosfínicos: espectroscopia, eletroquímica, estudo da reatividade e liberação de NO**. 2005. 285. Tese Doutorado. São Carlos.

WHEATE, N. J.; WALKER, S.; CRAIG, G. E.; OUN, R. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. **Dalton Transactions**, v. 39, n. 35, p. 8113-8127, 2010.

WILLIAMS, D. J.; LY, T. A.; MUDGE, J. W.; VANDERVEER, D.; JONES, R. L. Main-Group Metal Halide-Complexes with Sterically Hindered Thioureas .14. A Reinvestigation of Coordination Sensitive Modes in the Solid-State Vibrational-Spectrum of 1,3-Dimethyl-2(3H)-Imidazolethione and Related-Compounds. **Inorganica Chimica Acta**, v. 218, n. 1-2, p. 133-138, 1994.

WOZNIAK, K.; CZECHOWSKA, A.; BLASIAK, J. Cisplatin-evoked DNA fragmentation in normal and cancer cells and its modulation by free radical scavengers and the tyrosine kinase inhibitor STI571. **Chemico-Biological Interactions**, v. 147, n. 3, p. 309-318, 2004.

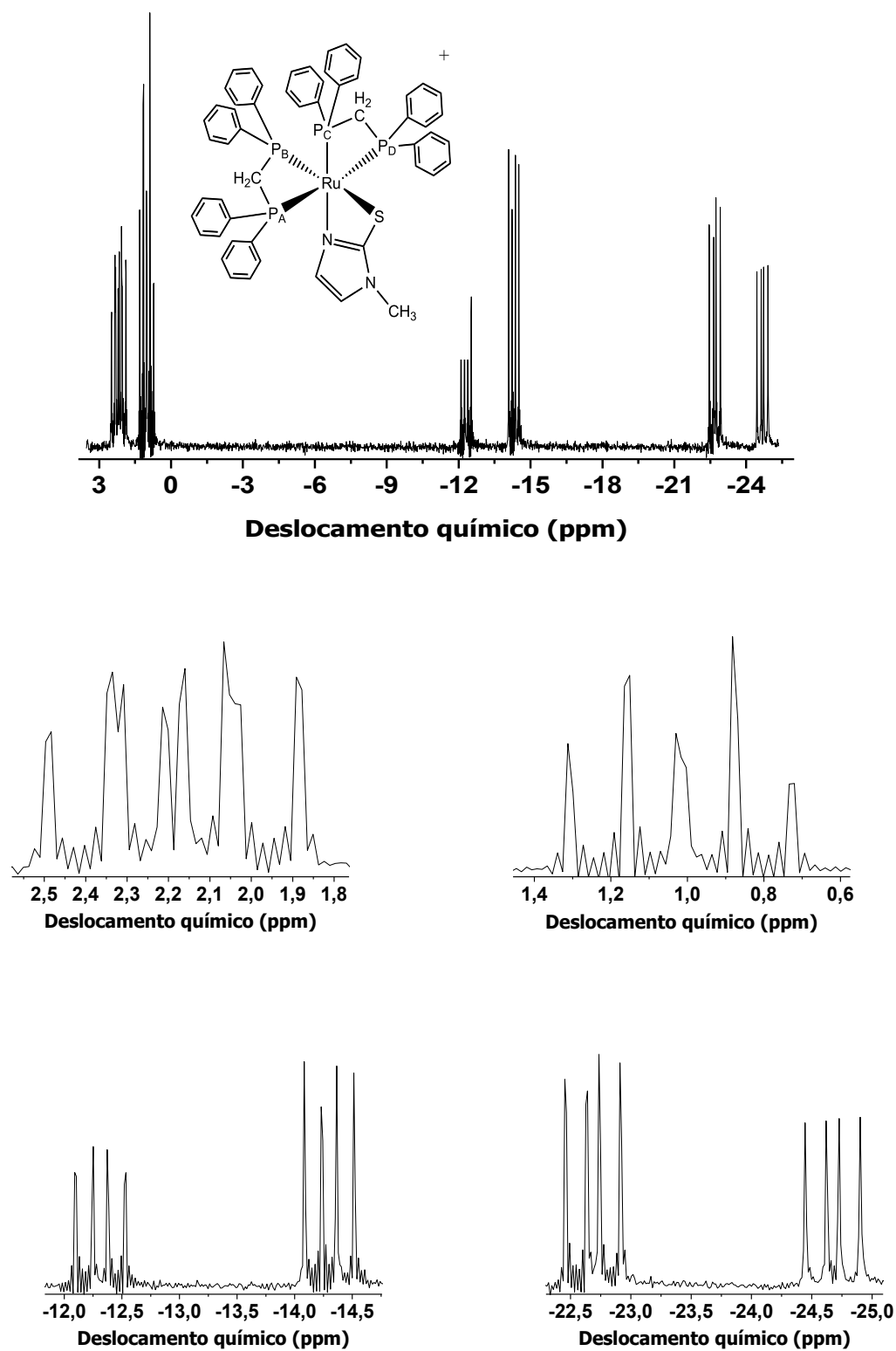
ZHANG, L.; PENG, X.-M.; DAMU, G. L. V.; GENG, R.-X.; ZHOU, C.-H. Comprehensive Review in Current Developments of Imidazole-Based Medicinal Chemistry. **Medicinal Research Reviews**, v. 34, n. 2, p. 340-437, 2014.

ZHU, H.; MA, Q.; JIA, A. Q.; CHEN, Q.; LEUNG, W. H.; ZHANG, Q. F. 1-(4-Chlorophenyl)imidazole-2-thione (Htim^{Ar}) and its derivative *tris*(mercaptoimidazolyl)borate $[\text{BH}(\text{tim}^{\text{Ar}})_3]^-$ of ruthenium complexes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 405, p. 427-436, 2013.

APÊNDICE

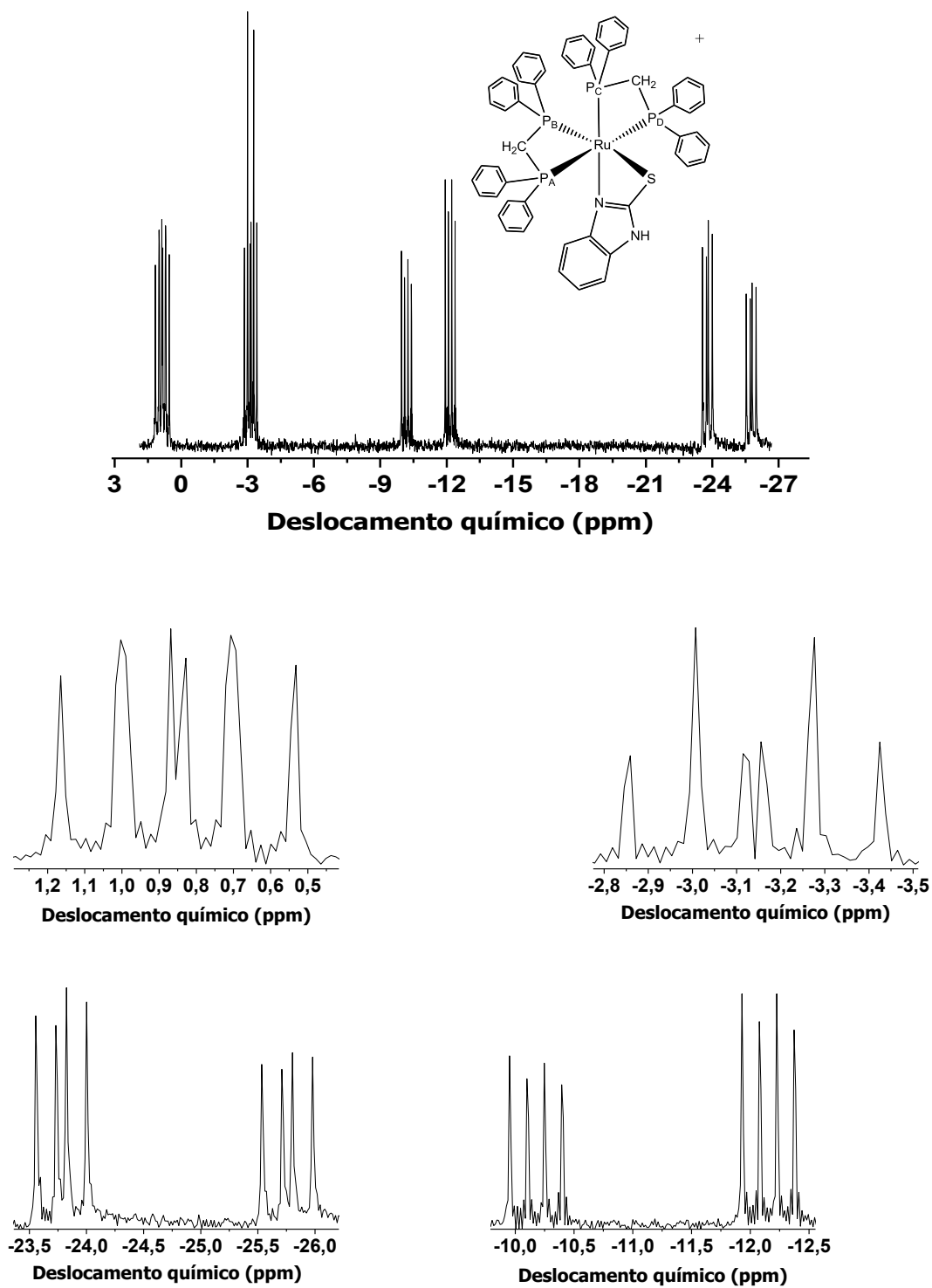
APÊNDICE A- ESPECTROS DE RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$

Figura A1 - Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆ com ampliação dos sinais ddd (em CH₂Cl₂ com capilar de D₂O).



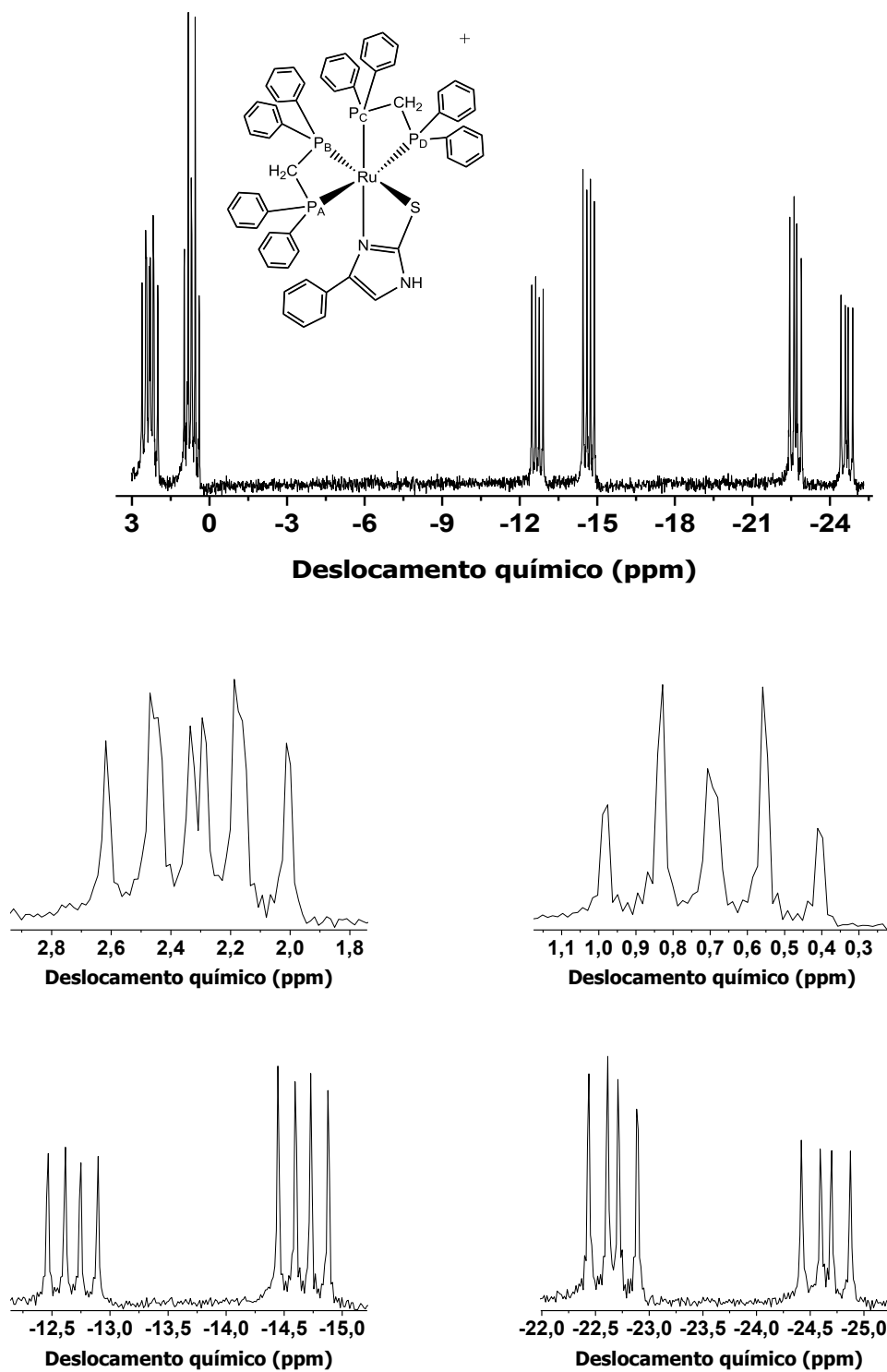
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura A2 - Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo *cis*-[Ru(MBIm)(dppm) $_2$]PF $_6$ com ampliação dos sinais ddd (em CH $_2$ Cl $_2$ com capilar de D $_2$ O).



Fonte: Dados da pesquisa.

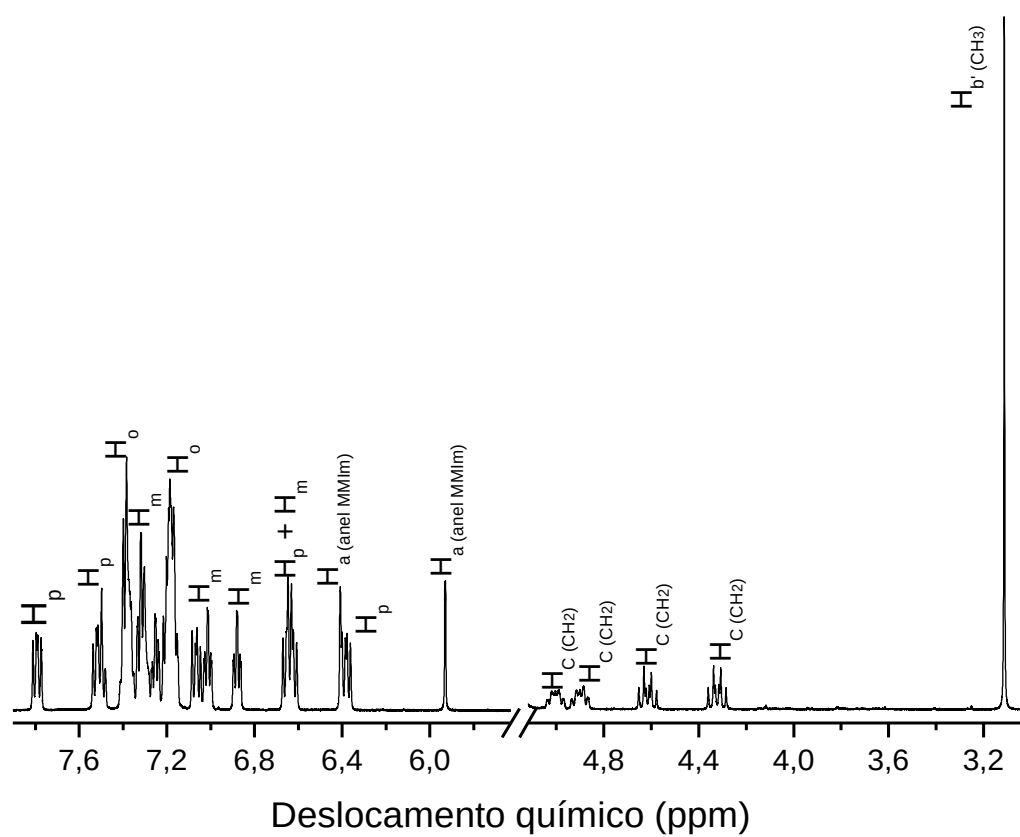
Figura A3 - Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo *cis*-[Ru(MFIm)(dppm) $_2$]PF $_6$ com ampliação dos sinais ddd (em CH $_2$ Cl $_2$ com capilar de D $_2$ O).



Fonte: Dados da pesquisa.

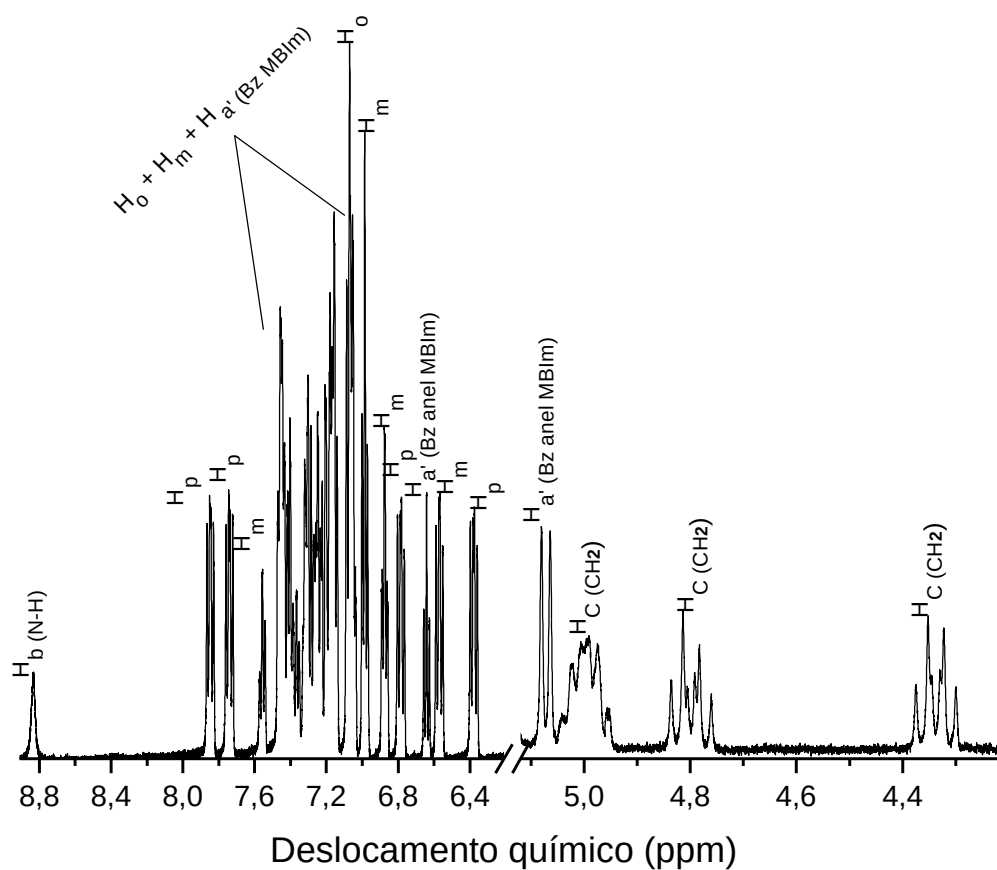
APÊNDICE B– ESPECTROS DE RMN ^1H

Figura B1 - Espectro de RMN ^1H do complexo *cis*-[Ru(MMIm)(dppm) $_2$]PF $_6$ (em CH $_2$ Cl $_2$ com capilar de CD $_2$ Cl $_2$).



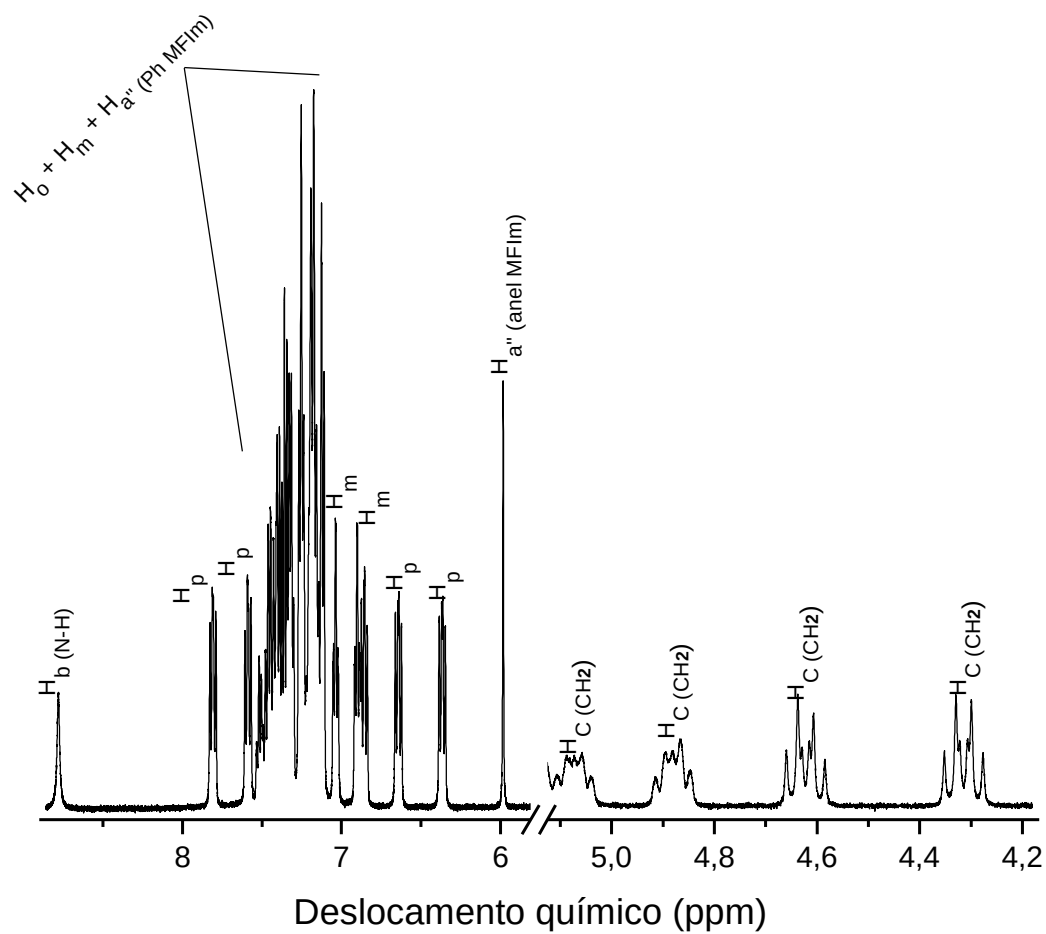
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B2 - Espectro de RMN ^1H do complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{MBIm})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ (em CH_2Cl_2 com capilar de CD_2Cl_2).



Fonte: Dados da pesquisa.

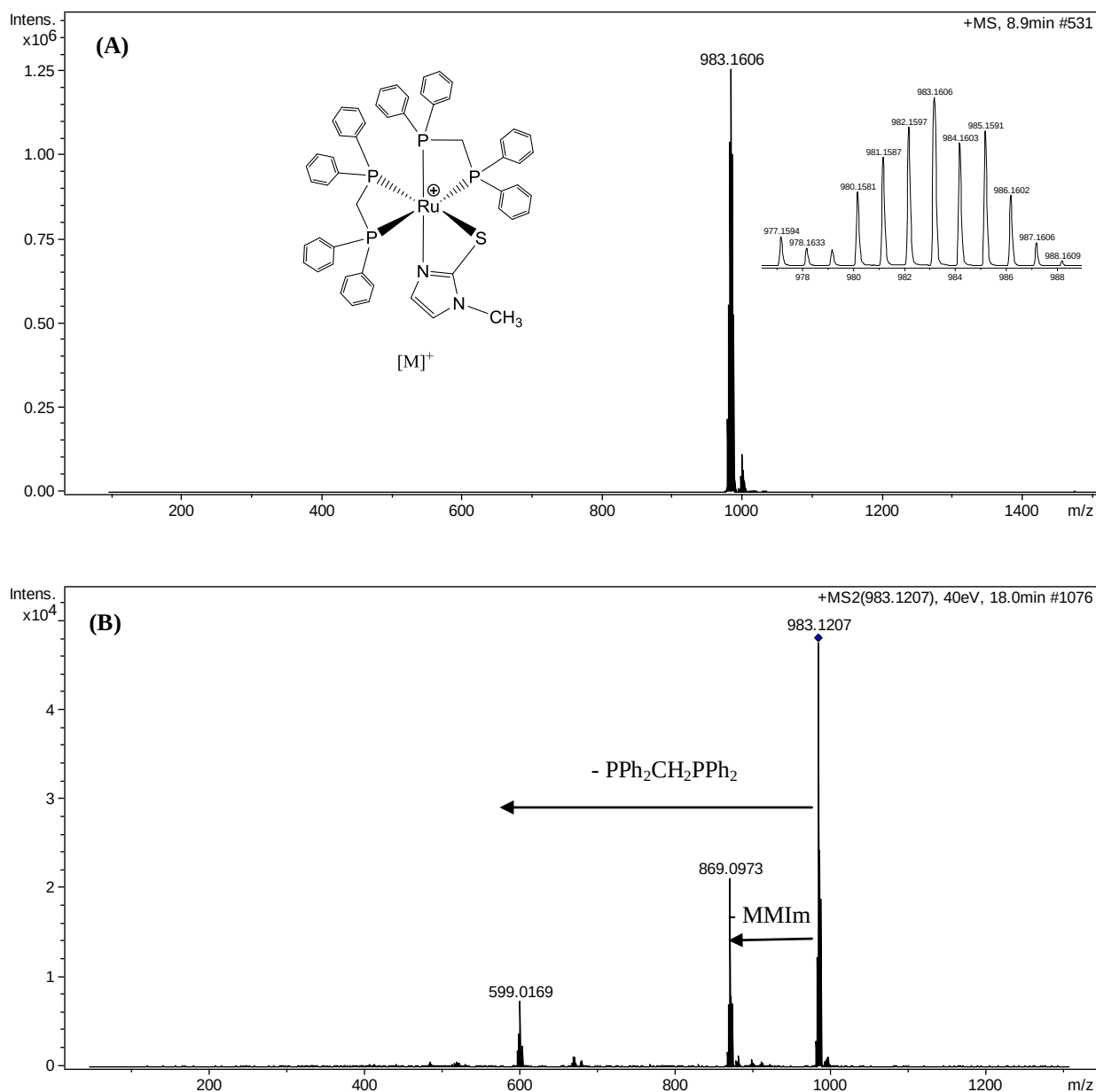
Figura B3 - Espectro de RMN ^1H do complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{MFIIm})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$ (em CH_2Cl_2 com capilar de CD_2Cl_2).



Fonte: Dados da pesquisa.

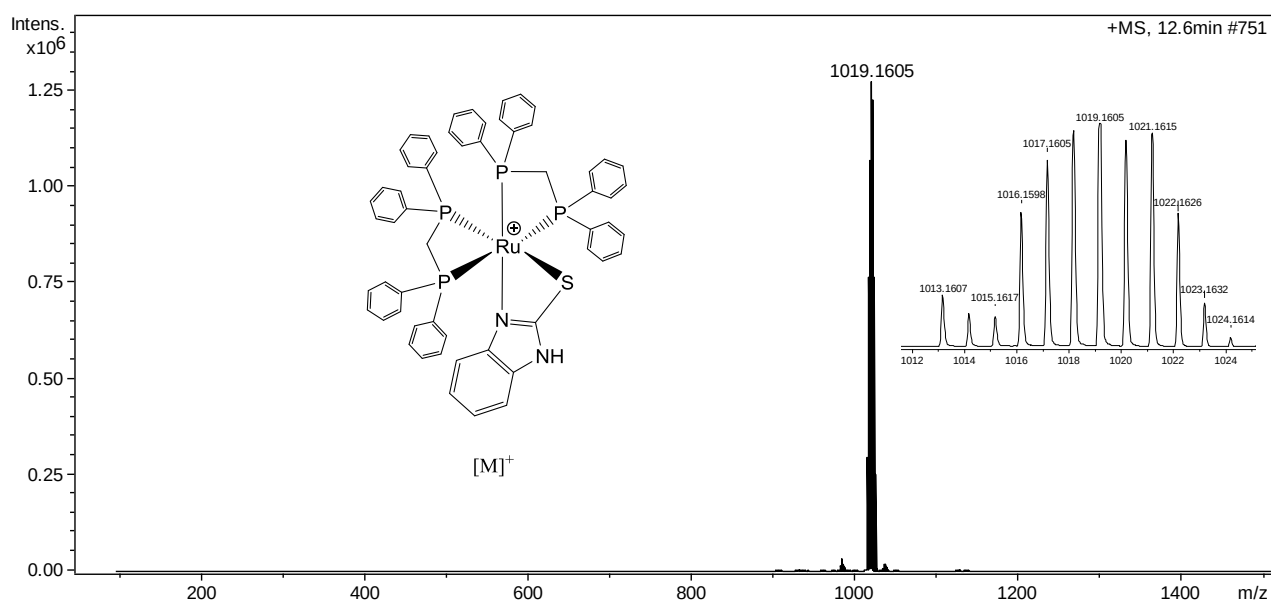
APÊNDICE C – ESPECTROS DE MASSA

Figura C1 - (A) Espectro de massa HRESI-MS do complexo *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆ com *m/z* 983,1606 [M-PF₆]⁺ (calcd para C₅₄H₄₉N₂P₄RuS, 983,1610), com ampliação dos picos isotópicos. **(B)** Espectro ESI-MS/MS de *m/z* 983,1606.



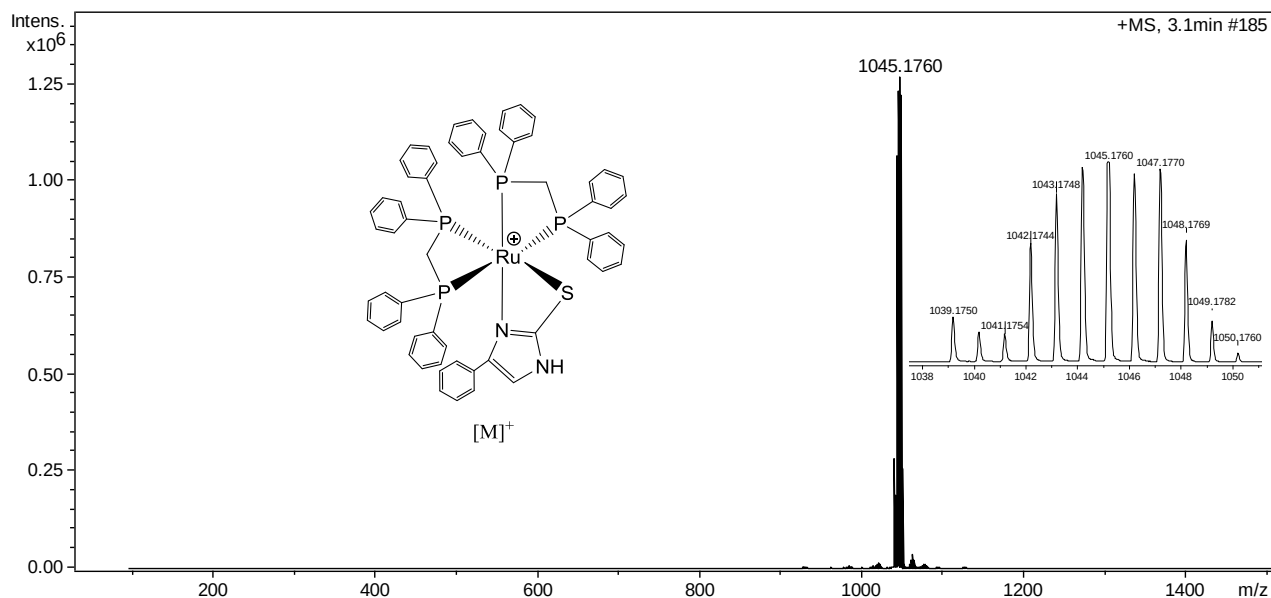
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura C2 - Espectro de massa HRESI-MS do complexo *cis*-[Ru(MBI_m)(dppm)₂]₂PF₆ com *m/z* 1019,1605 [M-PF₆]⁺ (calcd para C₅₇H₄₉N₂P₄RuS, 1019,1610), com ampliação dos picos isotópicos.



Fonte: Dados da pesquisa.

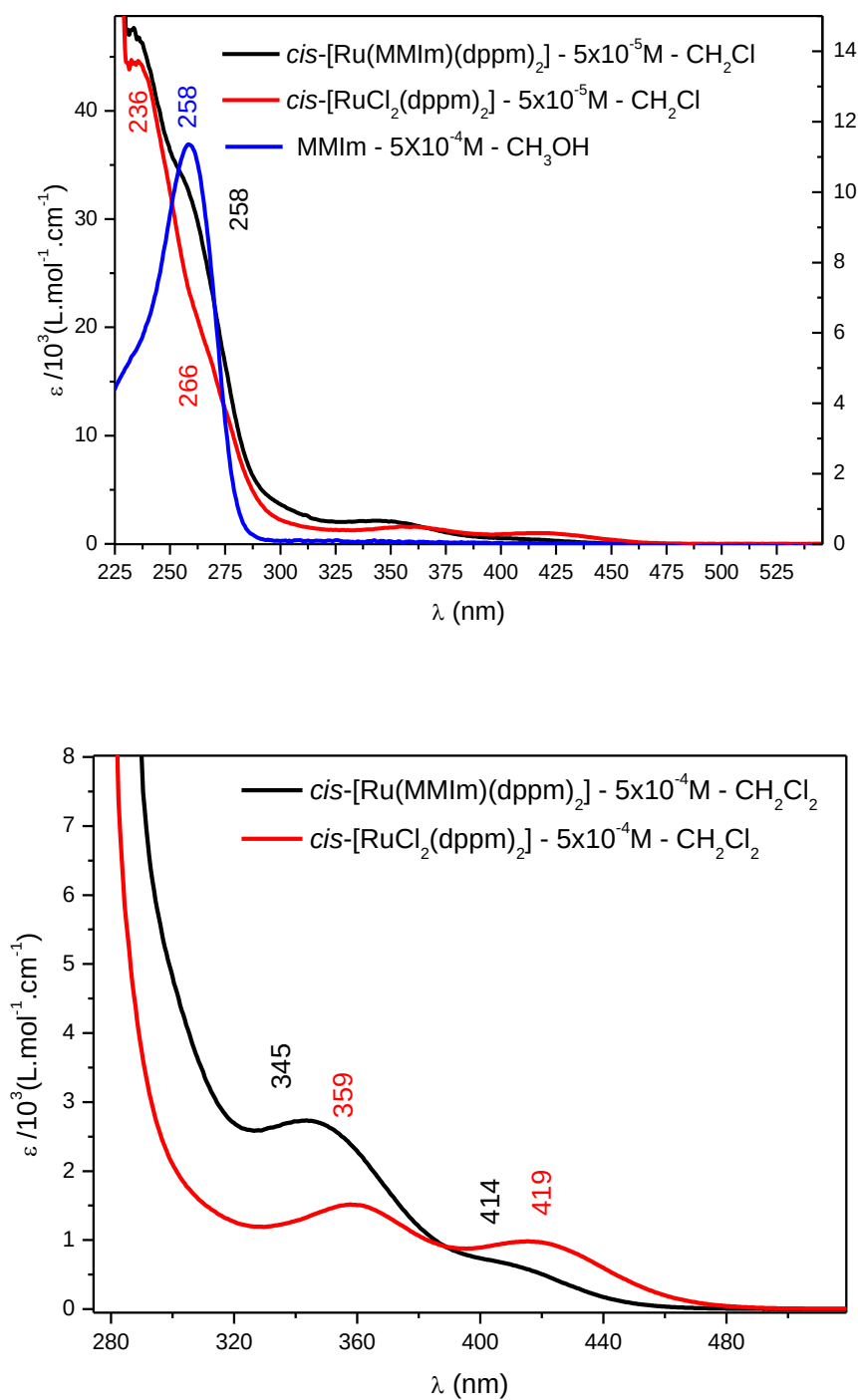
Figura C3 - Espectro de massa HRESI-MS do complexo *cis*-[Ru(MFI_m)(dppm)₂]₂PF₆ com *m/z* 1045,1760 [M-PF₆]⁺ (calcd para C₅₉H₅₁N₂P₄RuS, 1045,1767), com ampliação dos picos isotópicos.



Fonte: Dados da pesquisa.

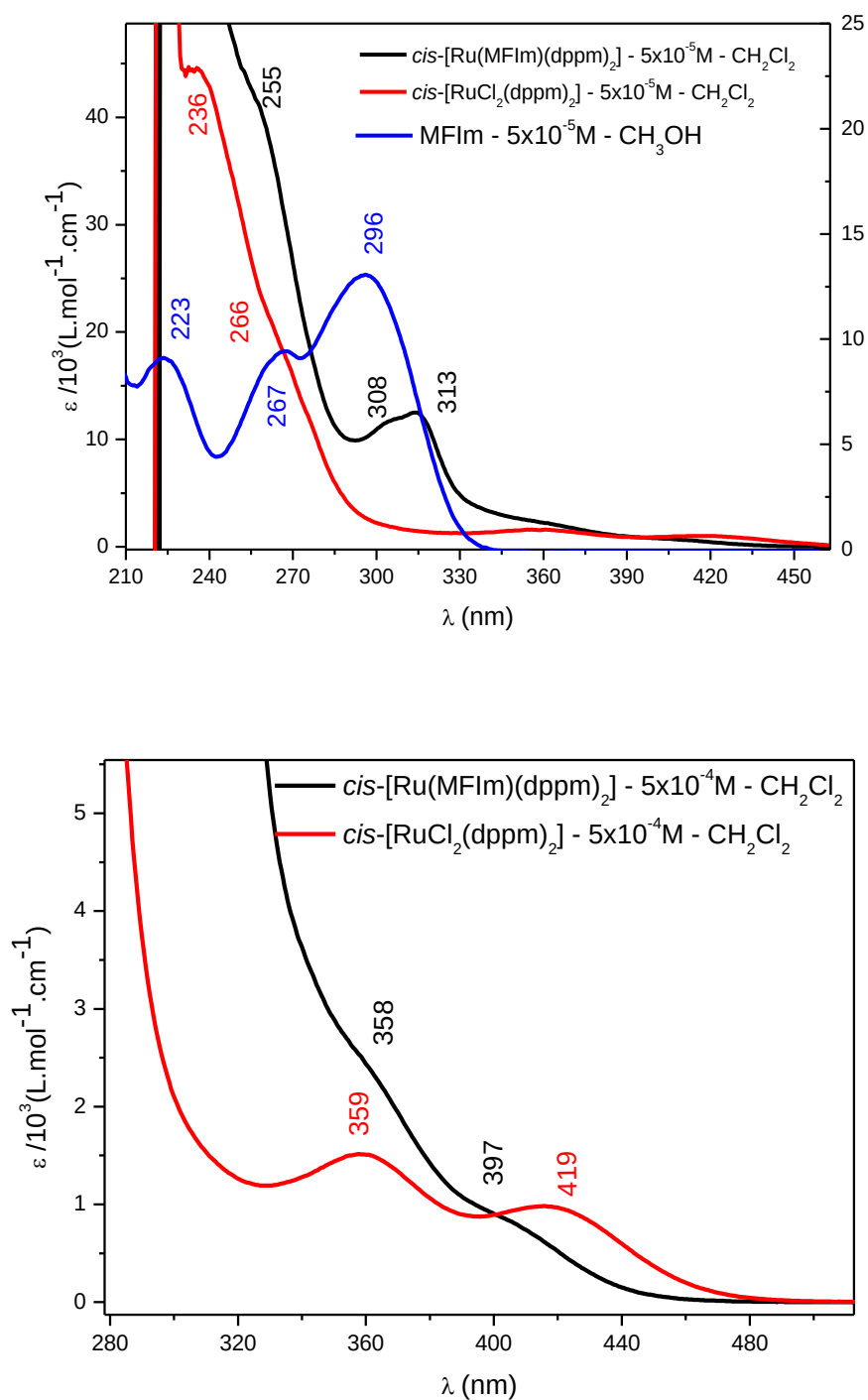
APÊNDICE D– ESPECTROS NO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL

Figura D1 - Espectro UV-Vis do *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] (traço vermelho) e do *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆ (traço preto) obtidos em CH₂Cl₂ e do ligante 2-mercaptop-1-metilimidazol (traço azul) obtido em CH₃OH.



Fonte: Dados da pesquisa.

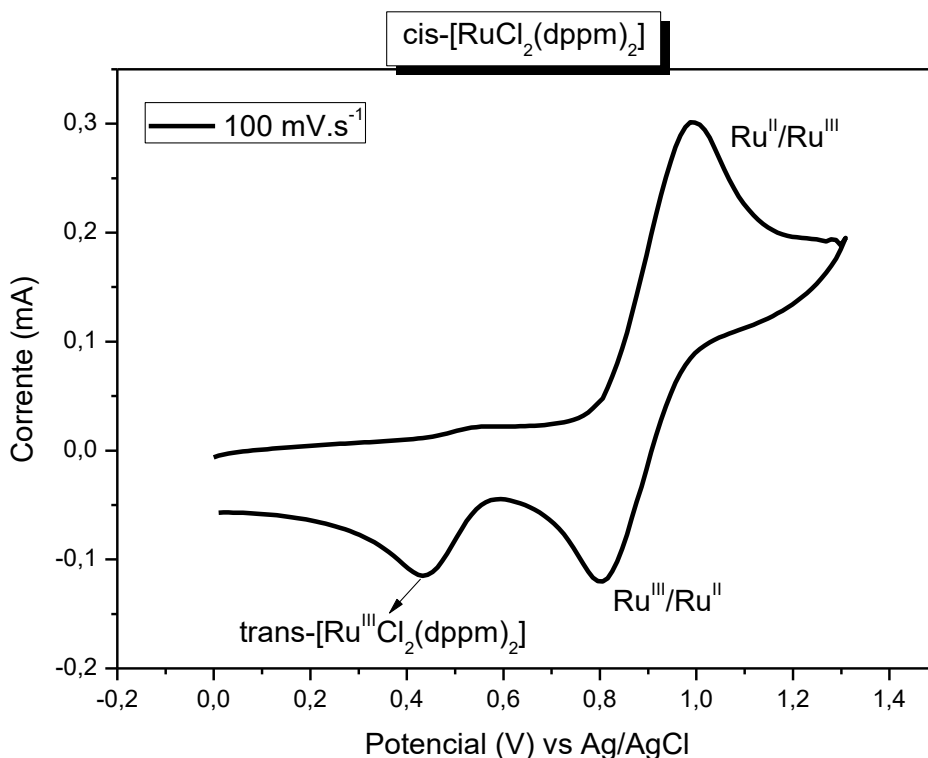
Figura D2 - Espectro UV-Vis do *cis*-[RuCl₂(dppm)₂] (traço vermelho) e do *cis*-[Ru(MFIm)(dppm)₂]PF₆ (traço preto) obtidos em CH₂Cl₂ e do ligante 2-mercapto-4-fenilimidazol (traço azul) obtido em CH₃OH.



Fonte: Dados da pesquisa.

APÊNDICE E – VOLTAMETRIA CÍCLICA

Figura E1- Voltamograma cíclico do complexo precursor $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppm})_2]$ a 100mV.s^{-1} . Eletrólito: HTBA $0,1\text{ mol L}^{-1}$; solvente: CH_2Cl_2 ; referência: Ag/AgCl.



Fonte: Dados da pesquisa.

• Critérios de reversibilidade

Para avaliar o caráter reversível do par redox $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$ dos complexos deste trabalho obteve-se os voltamogramas em quatro velocidades de varredura (50, 100, 200 e 300 mV). Para sistemas considerados reversíveis, em uma determinada faixa de velocidade de varredura de potencial (v), os critérios de reversibilidade que devem ser observados são apresentados a seguir (NICHOLSON E SHAIN, 1964):

- ✓ A corrente de pico (i_p) varia linearmente com a raiz quadrada da velocidade de varredura, ou seja, $i_p \propto v^{1/2}$.
- ✓ A razão da corrente de pico anódico e catódico, i_{pa}/i_{pc} , deve ser igual ou próxima à unidade e independente da velocidade de varredura.
- ✓ O módulo das correntes de pico anódico e catódico devem ser iguais, independente da velocidade de varredura.

- ✓ A diferença entre os potenciais dos picos anódico e catódico ($\Delta E_p = E_{pa} - E_{pc}$) deve ser constante com o aumento da velocidade de varredura. Os valores aceitos pela comunidade científica diferem para esse parâmetro, porém, o valor mais comumente adotado para ΔE_p , em um sistema reversível é de 59 mV/n, sendo n o número de elétrons envolvidos.

A partir dos voltamogramas obtidos para os complexos, para cada par de picos redox, podem-se obter os seguintes parâmetros: E_{pa} , E_{pc} , i_{pa} , i_{pc} , i_{pa}/i_{pc} , ΔE_p , $i_p/v^{1/2}$ e $E_{1/2}$. A Tabela E1 lista os valores de potenciais, correntes de pico e dos demais parâmetros eletroquímicos calculados para avaliar a reversibilidade do par redox Ru^{II}/Ru^{III} dos complexos deste trabalho.

Tabela E1 - Parâmetros eletroquímicos e relações utilizadas como critérios de diagnóstico do processo do eletrodo, calculados para o par de picos presentes nos voltamogramas cíclicos dos complexos obtidos.

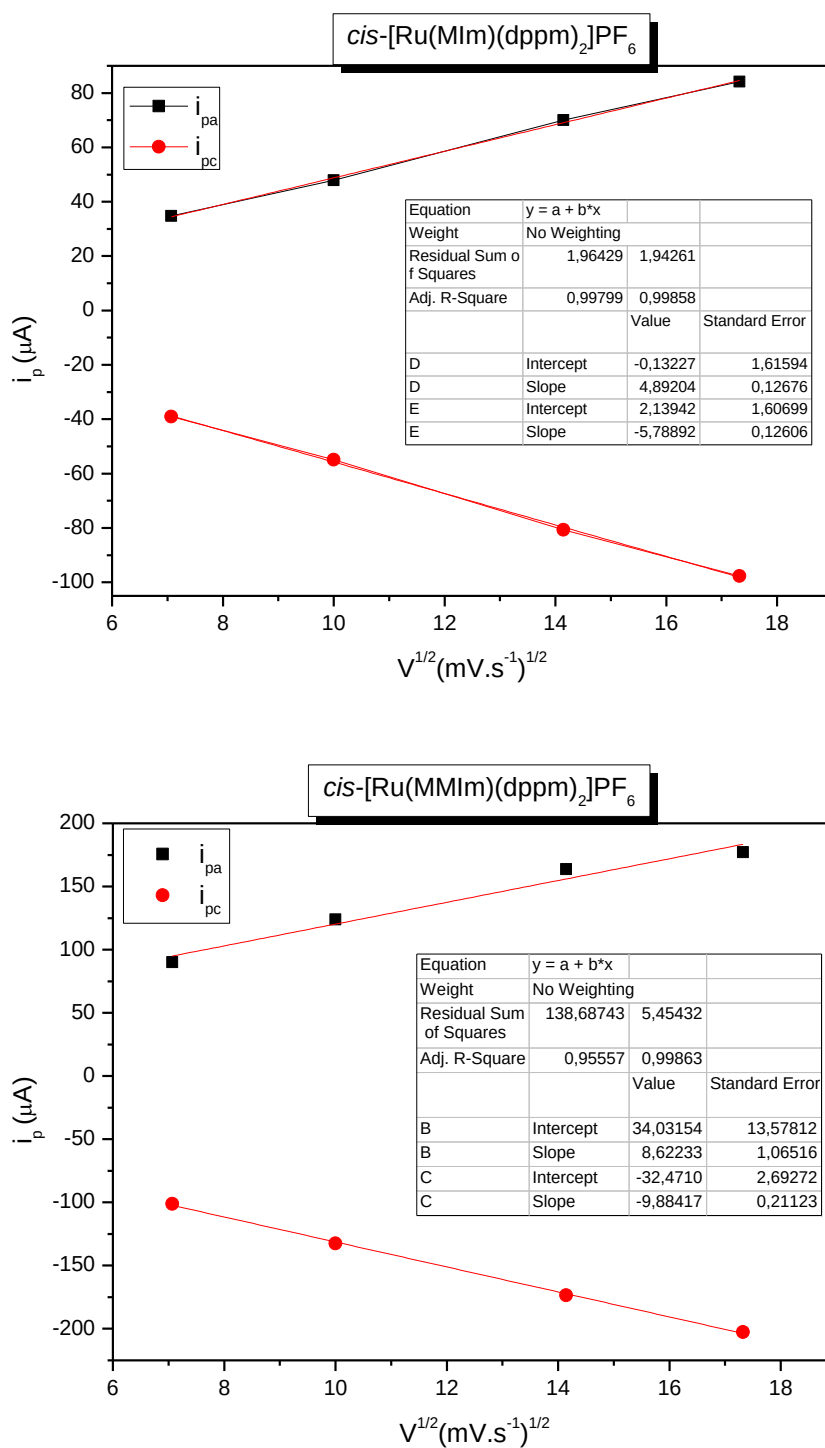
Complexo	$v/mV.s^{-1}$	E_{pa}/V	$i_{pa}/\mu A$	E_{pc}/V	$i_{pc}/\mu A$	$\Delta E_p/V$	i_{pa}/i_{pc}	$(i_{pa}/v^{1/2})/(\mu AmV^{-1/2}).s^{1/2}$	$(i_{pc}/v^{1/2})/(\mu AmV^{-1/2}).s^{1/2}$	$E_{1/2}/V$
(1)	50	0,955	34,8	0,875	-39,1	0,080	0,890	4,94	5,52	0,915
	100	0,955	47,9	0,865	-54,9	0,090	0,872	4,79	5,49	0,910
	200	0,945	70,0	0,845	-80,7	0,100	0,867	4,95	5,71	0,895
	300	0,935	84,2	0,835	-97,7	0,100	0,862	4,86	5,64	0,885
(2)	50	1,012	90,0	0,901	-101,2	0,111	0,889	12,73	14,31	0,956
	100	1,022	123,9	0,891	-132,4	0,131	0,936	12,39	13,24	0,956
	200	1,032	163,7	0,881	-173,5	0,151	0,943	11,57	12,27	0,956
	300	1,042	177,0	0,881	-202,5	0,161	0,874	10,22	11,69	0,961
(3)	50	1,153	82,3	1,012	-88,7	0,141	0,928	11,64	12,54	1,082
	100	1,173	118,7	1,002	-126,8	0,171	0,936	11,87	12,68	1,087
	200	1,183	161,8	0,982	-167,1	0,201	0,968	11,44	11,81	1,082
	300	1,194	187,8	0,962	-188,9	0,232	0,994	10,84	10,91	1,078
(4)	50	0,943	117,0	0,842	-123,9	0,101	0,944	16,55	17,52	0,892
	100	0,943	164,6	0,832	-175,5	0,111	0,938	16,46	17,55	0,887
	200	0,953	224,0	0,822	-244,3	0,131	0,917	15,84	17,27	0,887
	300	0,963	262,8	0,822	-292,1	0,141	0,900	15,17	16,86	0,892

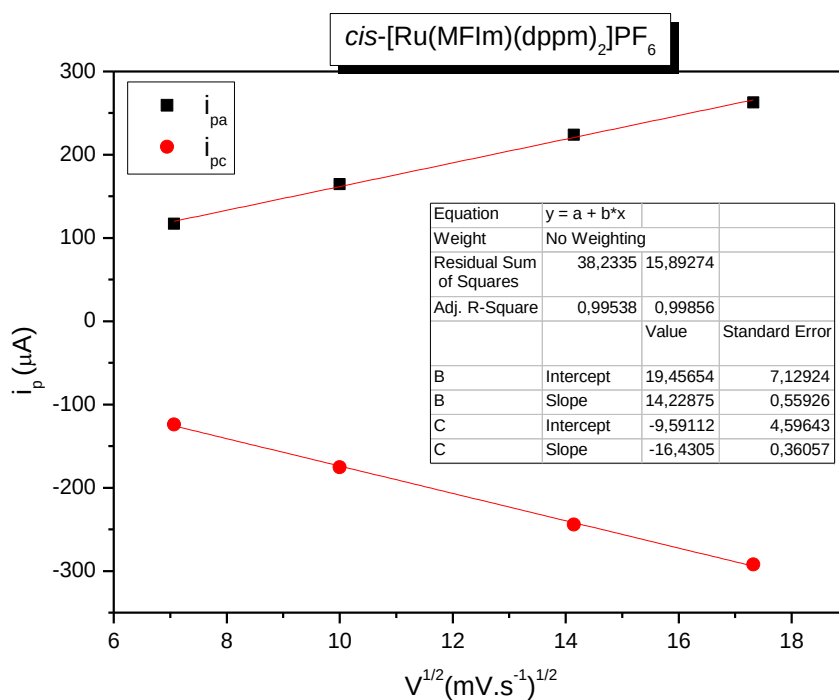
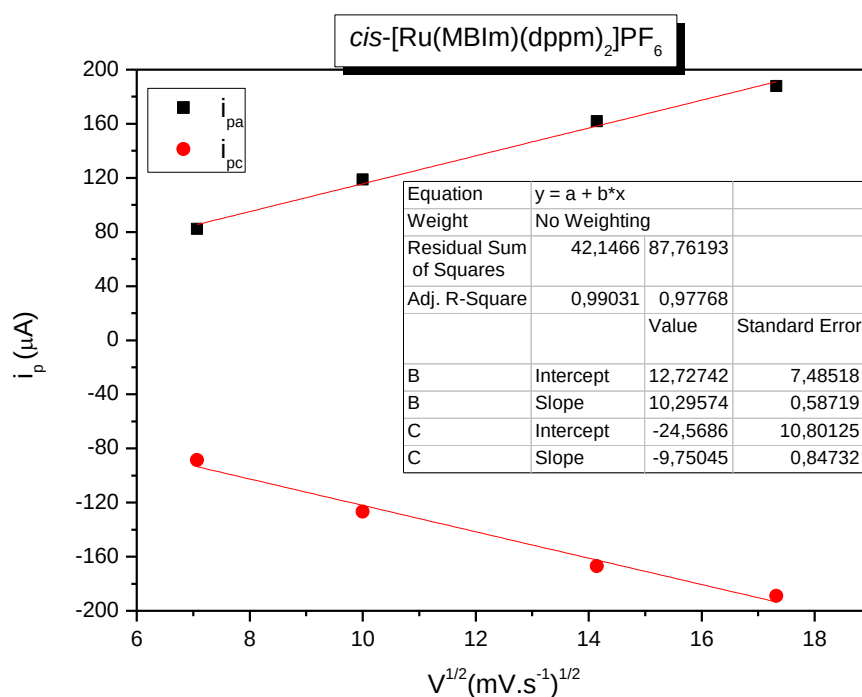
(1)- *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂]PF₆; (2)- *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆; (3)- *cis*-[Ru(MBIm)(dppm)₂]PF₆ e (4)- *cis*-[Ru(MFIm)(dppm)₂]PF₆.

Fonte: Dados da pesquisa.

A fim de se avaliar o primeiro parâmetro proposto por Nicholson e Shain, construiu-se gráficos da corrente de pico em função da raiz quadrada da velocidades de varredura ($i_p \times v^{1/2}$) para se verificar uma possível dependência linear entre estes parâmetros. Os gráficos encontram-se na Figura E2.

Figura E2 - Análise da relação linear entre i_p e $v^{1/2}$.





Fonte: Dados da pesquisa.

Para os quatro complexos a relação se mostrou linear, com valores de R^2 bem próximos à unidade. As equações de reta e os valores de R^2 encontram-se na Tabela E2. Essa dependência linear sugere que o processo eletrodico envolvendo os pares redox destes complexos ocorrem de forma reversível ou quasi-reversível, porém sem reações químicas

acopladas, já que a presença deste tipo de comportamento provocaria uma dependência não linear entre i_{pc} e $v^{1/2}$.

Tabela E2 - Equações lineares dos gráficos de i_p vs $v^{1/2}$.

Complexo	Equação de reta ($y = a + bx$)	R^2
<i>cis</i> -[Ru(MIm)(dppm) ₂]PF ₆	$i_{pa} = -0,13 + 4,89v^{1/2}$	0,998
	$i_{pc} = 2,14 - 5,79v^{1/2}$	0,998
<i>cis</i> -[Ru(MMIm)(dppm) ₂]PF ₆	$i_{pa} = 34,03 + 8,62v^{1/2}$	0,955
	$i_{pc} = -32,47 - 9,88v^{1/2}$	0,998
<i>cis</i> -[Ru(MBIm)(dppm) ₂]PF ₆	$i_{pa} = 12,72 + 10,29v^{1/2}$	0,990
	$i_{pc} = -24,57 - 9,75v^{1/2}$	0,998
<i>cis</i> -[Ru(MFIm)(dppm) ₂]PF ₆	$i_{pa} = 19,46 + 14,23v^{1/2}$	0,995
	$i_{pc} = -9,59 - 16,43v^{1/2}$	0,998

Fonte: Dados da pesquisa.

A razão de pico (i_{pa}/i_{pc}) conforme demonstrado na Tabela E1, ficou próxima a unidade e variou no máximo $\pm 0,1$ com o aumento da velocidade de varredura, atendendo ao segundo parâmetro de reversibilidade.

Outro critério a ser avaliado é a igualdade dos valores modulares das correntes de pico, independente da velocidade de varredura. No caso dos complexos em questão, as correntes de pico anódica e catódica, apresentam valores próximos entre si, porém distintos com a variação da velocidade de varredura.

Observou-se ainda que os valores de ΔE_p aumentam com o aumento da velocidade de varredura, além disso, os valores obtidos foram maiores do que $59/n$ mV ($n = 1$ elétron).

Analisando-se os resultados nota-se que os complexos atendem parcialmente aos critérios de reversibilidade, assim, os processos eletroquímicos dos complexos obtidos foram atribuídos como **quasi-reversíveis**.

**APÊNDICE F – DADOS CRISTALOGRAFICOS DO COMPLEXO *cis*-
[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆.**

Tabela F1 - Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆.

Complexo	Dados de refinamento da estrutura
Fórmula empírica	C ₅₅ H ₅₁ Cl ₂ F ₆ N ₂ P ₅ RuS
Massa molar (g mol ⁻¹)	1212,86
Temperatura de coleta (K)	296(2)
Sistema cristalino	Ortorrômico
Grupo espacial	P2(1)2(1)2(1)
Parâmetros da célula unitária (Å, °)	a = 12,0152(6) α = 90°
	b = 17,0996(9) β = 90°
	c = 27,4189(14) γ = 90°
Volume da cela (Å ³); Z	5633,4(5); 4
Densidade calculada (mg/m ³)	1,430
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,610
F(000)	2472
Tamanho do cristal (mm ³)	0,40 x 0,26 x 0,17
Intervalo de <i>hkl</i>	-14, 14; -20,20; -32,32
Intervalo de θ(°)	2,07 to 25,04°
Coeficiente de transmissão max.;min	0,7452; 0,6929
Integralidade para teta	25,04° de 99,8 %
Reflexões coletadas	21922
Reflexões únicas [R _{int}]	9950 [0.0247]
Método de refinamento	Matriz completa de mínimos quadrados em F ²
F ²	1,059
Reflexões observadas R[I>2σ(1)]; wR	R1 = 0,0466, wR2 = 0,1247
R (todos os dados); wR	R1 = 0,0513, wR2 = 0,1292
Parâmetro de estrutura absoluta	0,53(3)
Δρ _{máx} ; Δρ _{min} (e.Å ⁻³)	0,743; -0,523

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela F2 - Comprimentos de ligação do complexo *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆ com (desvios padrão).

Ligação	Distância (Å)	Ligação	Distância (Å)
Ru(2)-N(1)	2,264(5)	C(204)-H(204)	0,9300
Ru(2)-P(1)	2,3136(12)	C(203)-C(202)	1,378(10)
Ru(2)-P(4)	2,3136(11)	C(203)-H(203)	0,9300
Ru(2)-P(3)	2,3467(12)	C(202)-H(202)	0,9300
Ru(2)-P(2)	2,3518(13)	C(304)-C(303)	1,326(15)
Ru(2)-S(1)	2,4883(15)	C(304)-C(305)	1,360(16)
P(1)-C(111)	1,831(5)	C(304)-H(304)	0,9300
P(1)-C(101)	1,852(5)	C(43)-H(43A)	0,9700
P(1)-C(21)	1,863(5)	C(43)-H(43B)	0,9700
C(111)-C(116)	1,377(8)	C(401)-C(406)	1,377(8)
C(111)-C(112)	1,392(8)	C(401)-C(402)	1,410(8)
P(2)-C(201)	1,825(5)	C(402)-C(403)	1,367(9)
P(2)-C(211)	1,838(5)	C(402)-H(402)	0,9300
P(2)-C(21)	1,852(5)	C(403)-C(404)	1,340(12)
P(3)-C(301)	1,832(5)	C(403)-H(403)	0,9300
P(3)-C(311)	1,836(5)	C(404)-C(405)	1,376(14)
P(3)-C(43)	1,837(5)	C(404)-H(404)	0,9300
P(4)-C(401)	1,827(5)	C(405)-C(406)	1,387(11)
P(4)-C(411)	1,835(5)	C(405)-H(405)	0,9300
P(4)-C(43)	1,850(5)	C(406)-H(406)	0,9300
P(5)-F(5)	1,437(7)	C(411)-C(34)	1,361(8)
P(5)-F(1)	1,468(8)	C(411)-C(412)	1,387(7)
P(5)-F(4)	1,476(6)	C(34)-C(416)	1,399(8)
P(5)-F(3)	1,478(8)	C(34)-H(34)	0,9300
P(5)-F(2)	1,514(9)	C(416)-C(414)	1,378(10)
P(5)-F(6)	1,571(7)	C(416)-H(416)	0,9300
C(112)-C(113)	1,378(8)	C(414)-C(413)	1,328(10)
C(112)-H(112)	0,9300	C(414)-H(414)	0,9300
C(113)-C(114)	1,362(11)	C(413)-C(412)	1,397(8)
C(113)-H(113)	0,9300	C(413)-H(413)	0,9300
C(114)-C(115)	1,414(11)	C(412)-H(412)	0,9300
C(114)-H(114)	0,9300	C(311)-C(44)	1,375(8)
C(115)-C(116)	1,385(8)	C(311)-C(312)	1,385(8)
C(115)-H(115)	0,9300	C(312)-C(314)	1,375(9)
C(116)-H(116)	0,9300	C(312)-H(312)	0,9300

C(101)-C(102)	1,366(8)	C(314)-C(315)	1,389(11)
C(101)-C(106)	1,404(7)	C(314)-H(314)	0,9300
C(106)-C(105)	1,390(9)	C(315)-C(316)	1,372(11)
C(106)-H(106)	0,9300	C(315)-H(315)	0,9300
C(105)-C(104)	1,370(11)	C(316)-C(44)	1,397(10)
C(105)-H(105)	0,9300	C(316)-H(316)	0,9300
C(104)-C(103)	1,355(11)	C(44)-H(44)	0,9300
C(104)-H(104)	0,9300	C(301)-C(306)	1,360(8)
C(103)-C(102)	1,407(9)	C(301)-C(302)	1,392(8)
C(103)-H(103)	0,9300	C(306)-C(305)	1,402(12)
C(102)-H(102)	0,9300	C(306)-H(306)	0,9300
C(21)-H(21A)	0,9700	C(305)-H(305)	0,9300
C(21)-H(21B)	0,9700	C(303)-C(302)	1,406(10)
C(211)-C(212)	1,338(9)	C(303)-H(303)	0,9300
C(211)-C(216)	1,396(8)	C(302)-H(302)	0,9300
C(216)-C(215)	1,398(9)	S(1)-C(1)	1,709(5)
C(216)-H(216)	0,9300	N(1)-C(2)	1,139(9)
C(215)-C(214)	1,316(12)	N(1)-C(1)	1,420(7)
C(215)-H(215)	0,9300	C(1)-N(2)	1,318(7)
C(214)-C(213)	1,377(13)	N(2)-C(4)	1,375(10)
C(214)-H(214)	0,9300	N(2)-C(3)	1,402(9)
C(213)-C(212)	1,406(9)	C(2)-C(3)	1,408(10)
C(213)-H(213)	0,9300	C(2)-H(2)	0,9300
C(212)-H(212)	0,9300	C(3)-H(3)	0,9300
C(201)-C(202)	1,377(8)	C(4)-H(4A)	0,9600
C(201)-C(206)	1,393(8)	C(4)-H(4B)	0,9600
C(206)-C(205)	1,379(10)	C(4)-H(4C)	0,9600
C(206)-H(206)	0,9300	Cl(1)-C(10S)	1,691(19)
C(205)-C(204)	1,320(11)	Cl(2)-C(10S)	1,615(15)
C(205)-H(205)	0,9300	C(10S)-H(10A)	0,9700
C(204)-C(203)	1,355(11)	C(10S)-H(10B)	0,9700

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela F3 - Ângulos de ligação entre átomos do complexo *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆ com (desvios padrão).

Ligação	Ângulo (°)	Ligação	Ângulo (°)
N(1)-Ru(2)-P(1)	159,77(11)	C(201)-C(206)-H(206)	120,4
N(1)-Ru(2)-P(4)	98,82(12)	C(204)-C(205)-C(206)	121,3(7)
P(1)-Ru(2)-P(4)	98,18(4)	C(204)-C(205)-H(205)	119,3
N(1)-Ru(2)-P(3)	94,20(11)	C(206)-C(205)-H(205)	119,3
P(1)-Ru(2)-P(3)	101,47(5)	C(205)-C(204)-C(203)	120,6(7)
P(4)-Ru(2)-P(3)	71,79(4)	C(205)-C(204)-H(204)	119,7
N(1)-Ru(2)-P(2)	92,72(11)	C(203)-C(204)-H(204)	119,7
P(1)-Ru(2)-P(2)	72,50(4)	C(204)-C(203)-C(202)	120,5(7)
P(4)-Ru(2)-P(2)	104,18(4)	C(204)-C(203)-H(203)	119,7
P(3)-Ru(2)-P(2)	172,46(5)	C(202)-C(203)-H(203)	119,7
N(1)-Ru(2)-S(1)	69,64(13)	C(201)-C(202)-C(203)	119,6(6)
P(1)-Ru(2)-S(1)	96,01(5)	C(201)-C(202)-H(202)	120,2
P(4)-Ru(2)-S(1)	162,39(5)	C(203)-C(202)-H(202)	120,2
P(3)-Ru(2)-S(1)	95,23(5)	C(303)-C(304)-C(305)	121,2(8)
P(2)-Ru(2)-S(1)	89,98(5)	C(303)-C(304)-H(304)	119,4
C(111)-P(1)-C(101)	100,0(2)	C(305)-C(304)-H(304)	119,4
C(111)-P(1)-C(21)	106,3(2)	P(3)-C(43)-P(4)	95,6(2)
C(101)-P(1)-C(21)	105,1(2)	P(3)-C(43)-H(43A)	112,6
C(111)-P(1)-Ru(2)	126,78(17)	P(4)-C(43)-H(43A)	112,6
C(101)-P(1)-Ru(2)	119,89(17)	P(3)-C(43)-H(43B)	112,6
C(21)-P(1)-Ru(2)	96,21(16)	P(4)-C(43)-H(43B)	112,6
C(116)-C(111)-C(112)	119,3(5)	H(43A)-C(43)-H(43B)	110,1
C(116)-C(111)-P(1)	121,0(4)	C(406)-C(401)-C(402)	117,5(5)
C(112)-C(111)-P(1)	119,5(4)	C(406)-C(401)-P(4)	122,2(5)
C(201)-P(2)-C(211)	100,9(2)	C(402)-C(401)-P(4)	120,3(4)
C(201)-P(2)-C(21)	107,5(2)	C(403)-C(402)-C(401)	120,0(6)
C(211)-P(2)-C(21)	108,0(2)	C(403)-C(402)-H(402)	120,0
C(201)-P(2)-Ru(2)	124,27(18)	C(401)-C(402)-H(402)	120,0
C(211)-P(2)-Ru(2)	119,62(17)	C(404)-C(403)-C(402)	122,6(8)
C(21)-P(2)-Ru(2)	95,22(15)	C(404)-C(403)-H(403)	118,7
C(301)-P(3)-C(311)	101,9(2)	C(402)-C(403)-H(403)	118,7
C(301)-P(3)-C(43)	107,9(2)	C(403)-C(404)-C(405)	118,3(7)
C(311)-P(3)-C(43)	106,6(2)	C(403)-C(404)-H(404)	120,8
C(301)-P(3)-Ru(2)	123,47(19)	C(405)-C(404)-H(404)	120,8
C(311)-P(3)-Ru(2)	120,04(17)	C(404)-C(405)-C(406)	121,1(8)

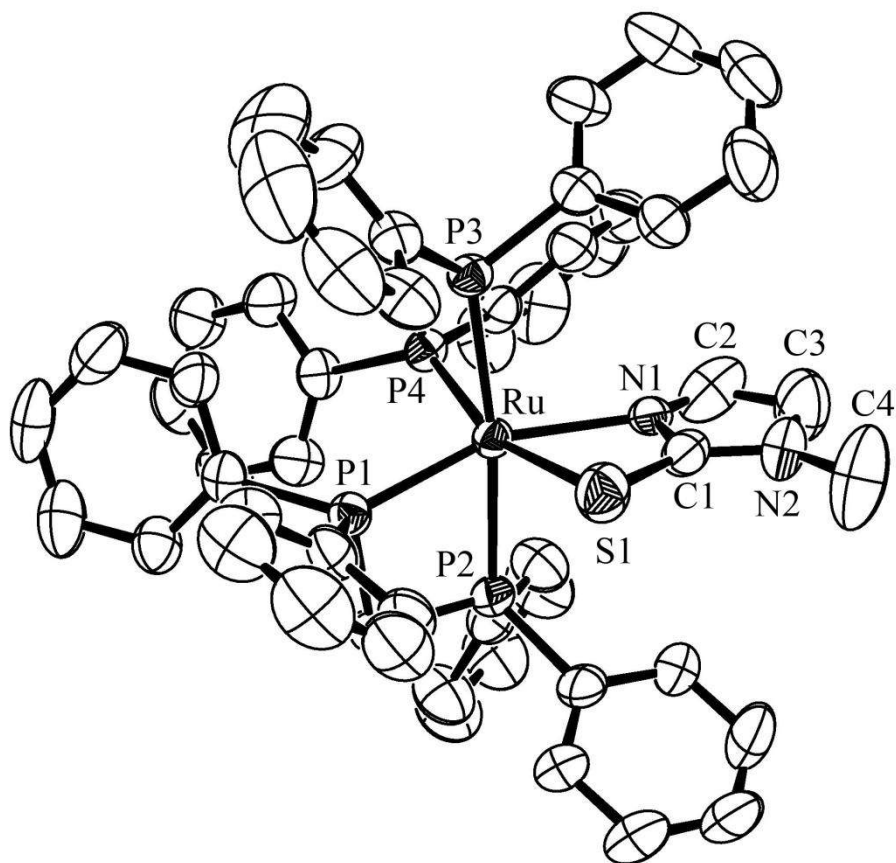
C(43)-P(3)-Ru(2)	95,18(16)	C(404)-C(405)-H(405)	119,4
C(401)-P(4)-C(411)	100,3(2)	C(406)-C(405)-H(405)	119,4
C(401)-P(4)-C(43)	103,5(2)	C(401)-C(406)-C(405)	120,4(8)
C(411)-P(4)-C(43)	105,5(2)	C(401)-C(406)-H(406)	119,8
C(401)-P(4)-Ru(2)	119,85(16)	C(405)-C(406)-H(406)	119,8
C(411)-P(4)-Ru(2)	128,24(17)	C(34)-C(411)-C(412)	120,3(5)
C(43)-P(4)-Ru(2)	95,93(15)	C(34)-C(411)-P(4)	120,8(4)
F(5)-P(5)-F(1)	90,6(8)	C(412)-C(411)-P(4)	118,5(4)
F(5)-P(5)-F(4)	101,9(8)	C(411)-C(34)-C(416)	120,0(6)
F(1)-P(5)-F(4)	86,9(6)	C(411)-C(34)-H(34)	120,0
F(5)-P(5)-F(3)	171,1(8)	C(416)-C(34)-H(34)	120,0
F(1)-P(5)-F(3)	92,4(9)	C(414)-C(416)-C(34)	119,1(6)
F(4)-P(5)-F(3)	86,7(7)	C(414)-C(416)-H(416)	120,5
F(5)-P(5)-F(2)	82,9(8)	C(34)-C(416)-H(416)	120,5
F(1)-P(5)-F(2)	100,3(8)	C(413)-C(414)-C(416)	120,8(6)
F(4)-P(5)-F(2)	171,4(8)	C(413)-C(414)-H(414)	119,6
F(3)-P(5)-F(2)	88,2(7)	C(416)-C(414)-H(414)	119,6
F(5)-P(5)-F(6)	85,6(6)	C(414)-C(413)-C(412)	121,4(6)
F(1)-P(5)-F(6)	173,2(8)	C(414)-C(413)-H(413)	119,3
F(4)-P(5)-F(6)	88,3(5)	C(412)-C(413)-H(413)	119,3
F(3)-P(5)-F(6)	92,1(8)	C(411)-C(412)-C(413)	118,4(6)
F(2)-P(5)-F(6)	85,0(7)	C(411)-C(412)-H(412)	120,8
C(113)-C(112)-C(111)	119,9(6)	C(413)-C(412)-H(412)	120,8
C(113)-C(112)-H(112)	120,0	C(44)-C(311)-C(312)	118,5(5)
C(111)-C(112)-H(112)	120,0	C(44)-C(311)-P(3)	123,4(4)
C(114)-C(113)-C(112)	121,0(7)	C(312)-C(311)-P(3)	118,0(4)
C(114)-C(113)-H(113)	119,5	C(314)-C(312)-C(311)	121,2(6)
C(112)-C(113)-H(113)	119,5	C(314)-C(312)-H(312)	119,4
C(113)-C(114)-C(115)	120,0(6)	C(311)-C(312)-H(312)	119,4
C(113)-C(114)-H(114)	120,0	C(312)-C(314)-C(315)	119,8(7)
C(115)-C(114)-H(114)	120,0	C(312)-C(314)-H(314)	120,1
C(116)-C(115)-C(114)	118,4(7)	C(315)-C(314)-H(314)	120,1
C(116)-C(115)-H(115)	120,8	C(316)-C(315)-C(314)	119,8(6)
C(114)-C(115)-H(115)	120,8	C(316)-C(315)-H(315)	120,1
C(111)-C(116)-C(115)	121,4(6)	C(314)-C(315)-H(315)	120,1
C(111)-C(116)-H(116)	119,3	C(315)-C(316)-C(44)	119,7(7)
C(115)-C(116)-H(116)	119,3	C(315)-C(316)-H(316)	120,2
C(102)-C(101)-C(106)	119,4(5)	C(44)-C(316)-H(316)	120,2

C(102)-C(101)-P(1)	121,8(4)	C(311)-C(44)-C(316)	120,9(7)
C(106)-C(101)-P(1)	118,8(5)	C(311)-C(44)-H(44)	119,5
C(105)-C(106)-C(101)	119,1(6)	C(316)-C(44)-H(44)	119,5
C(105)-C(106)-H(106)	120,5	C(306)-C(301)-C(302)	120,8(6)
C(101)-C(106)-H(106)	120,5	C(306)-C(301)-P(3)	121,8(5)
C(104)-C(105)-C(106)	120,7(6)	C(302)-C(301)-P(3)	117,4(5)
C(104)-C(105)-H(105)	119,6	C(301)-C(306)-C(305)	118,8(9)
C(106)-C(105)-H(105)	119,6	C(301)-C(306)-H(306)	120,6
C(103)-C(104)-C(105)	120,5(6)	C(305)-C(306)-H(306)	120,6
C(103)-C(104)-H(104)	119,7	C(304)-C(305)-C(306)	120,2(9)
C(105)-C(104)-H(104)	119,7	C(304)-C(305)-H(305)	119,9
C(104)-C(103)-C(102)	119,8(7)	C(306)-C(305)-H(305)	119,9
C(104)-C(103)-H(103)	120,1	C(304)-C(303)-C(302)	120,7(9)
C(102)-C(103)-H(103)	120,1	C(304)-C(303)-H(303)	119,6
C(101)-C(102)-C(103)	120,5(6)	C(302)-C(303)-H(303)	119,6
C(101)-C(102)-H(102)	119,8	C(301)-C(302)-C(303)	118,2(7)
C(103)-C(102)-H(102)	119,8	C(301)-C(302)-H(302)	120,9
P(2)-C(21)-P(1)	95,9(2)	C(303)-C(302)-H(302)	120,9
P(2)-C(21)-H(21A)	112,6	C(1)-S(1)-Ru(2)	78,04(17)
P(1)-C(21)-H(21A)	112,6	C(2)-N(1)-C(1)	111,8(5)
P(2)-C(21)-H(21B)	112,6	C(2)-N(1)-Ru(2)	156,1(5)
P(1)-C(21)-H(21B)	112,6	C(1)-N(1)-Ru(2)	91,8(4)
H(21A)-C(21)-H(21B)	110,1	N(2)-C(1)-N(1)	107,3(5)
C(212)-C(211)-C(216)	119,4(5)	N(2)-C(1)-S(1)	132,2(4)
C(212)-C(211)-P(2)	124,5(5)	N(1)-C(1)-S(1)	120,5(4)
C(216)-C(211)-P(2)	116,1(5)	C(1)-N(2)-C(4)	132,0(8)
C(211)-C(216)-C(215)	119,0(7)	C(1)-N(2)-C(3)	104,6(5)
C(211)-C(216)-H(216)	120,5	C(4)-N(2)-C(3)	123,4(7)
C(215)-C(216)-H(216)	120,5	N(1)-C(2)-C(3)	110,2(7)
C(214)-C(215)-C(216)	120,8(8)	N(1)-C(2)-H(2)	124,9
C(214)-C(215)-H(215)	119,6	C(3)-C(2)-H(2)	124,9
C(216)-C(215)-H(215)	119,6	N(2)-C(3)-C(2)	106,0(7)
C(215)-C(214)-C(213)	121,4(7)	N(2)-C(3)-H(3)	127,0
C(215)-C(214)-H(214)	119,3	C(2)-C(3)-H(3)	127,0
C(213)-C(214)-H(214)	119,3	N(2)-C(4)-H(4A)	109,5
C(214)-C(213)-C(212)	118,3(8)	N(2)-C(4)-H(4B)	109,5
C(214)-C(213)-H(213)	120,8	H(4A)-C(4)-H(4B)	109,5
C(212)-C(213)-H(213)	120,8	N(2)-C(4)-H(4C)	109,5

C(211)-C(212)-C(213)	121,1(7)	H(4A)-C(4)-H(4C)	109,5
C(211)-C(212)-H(212)	119,5	H(4B)-C(4)-H(4C)	109,5
C(213)-C(212)-H(212)	119,5	Cl(2)-C(10S)-Cl(1)	118,3(13)
C(202)-C(201)-C(206)	118,8(6)	Cl(2)-C(10S)-H(10A)	107,7
C(202)-C(201)-P(2)	119,6(4)	Cl(1)-C(10S)-H(10A)	107,7
C(206)-C(201)-P(2)	121,5(5)	Cl(2)-C(10S)-H(10B)	107,7
C(205)-C(206)-C(201)	119,2(7)	Cl(1)-C(10S)-H(10B)	107,7
C(205)-C(206)-H(206)	120,4	H(10A)-C(10S)-H(10B)	107,1

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura F1 - Representação ORTEP da estrutura cristalográfica do complexo *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆.



Fonte: Dados da pesquisa.

APÊNDICE G – ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA, CITOTOXIDADE E DADOS ESTATÍSTICOS DOS COMPLEXOS DE RUTÊNIO.

Tabela G1 - Atividade leishmanicida, citotoxicidade e dados estatísticos dos complexos de rutênio.

Complexos	<i>L.(L.) amazonensis</i>			<i>L.(V.) braziliensis</i>			<i>L.(L.) infantum</i>			Macrófagos murinos		
	IC ₅₀ (μmol L ⁻¹)	IC 95%	R ²	IC ₅₀ (μmol L ⁻¹)	IC 95%	R ²	IC ₅₀ (μmol L ⁻¹)	IC 95%	R ²	IC ₅₀ (μmol L ⁻¹)	IC 95%	R ²
(1)	1,19	(1,06-1,34)	0,99	0,43	(0,34-0,54)	0,98	0,42	(0,39-0,44)	0,99	3,32	(3,140-3,501)	0,99
(2)	3,59	(2,74-4,73)	0,96	2,34	(1,95-2,80)	0,99	1,05	(1,06-1,26)	0,99	3,80	(3,522-4,098)	0,99
(3)	6,32	(5,51-7,24)	0,98	12,23	(10,89-13,73)	0,99	28,48	(22,43-36,17)	0,99	6,55	(6,031-7,104)	0,98
(4)	3,81	(3,34-4,34)	0,98	4,88	(4,37-5,45)	0,99	3,05	(3,62-7,38)	0,96	7,43	(6,459-8,554)	0,98
(5)	15,48	n.d.	n.d.	3,93	n.d.	n.d.	19,46	(18,49-20,49)	0,99	>12,5	n.d.	n.d.

(1)- *cis*-[Ru(MIm)(dppm)₂]PF₆; **(2)-** *cis*-[Ru(MMIm)(dppm)₂]PF₆; **(3)-** *cis*-[Ru(MBIm)(dppm)₂]PF₆; **(4)-** *cis*-[Ru(MFIm)(dppm)₂]PF₆ e **(5)** *cis*-[RuCl₂(dppm)₂]./

Fonte: Dados da pesquisa.