



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNCIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

VICTOR MAIA MIRANDA

**Síntese, caracterização e atividade leishmanicida de
complexos organometálicos de rutênio(II)
contendo anti-inflamatórios comerciais**

Uberlândia – MG
Dezembro/2017

VICTOR MAIA MIRANDA

**Síntese, caracterização e atividade leishmanicida de
complexos organometálicos de rutênio(II)
contendo anti-inflamatórios comerciais**

Monografia apresentada no curso de graduação em Química Industrial, do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito para a obtenção de créditos na disciplina Trabalho de Conclusão de Curso (GQB056)

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Von Poelhsitz

Uberlândia – MG

Dezembro/2017

VICTOR MAIA MIRANDA

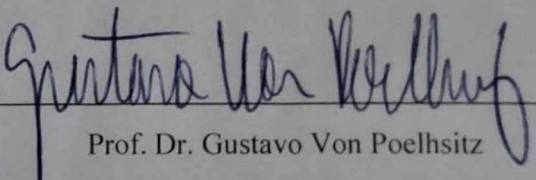
**Síntese, caracterização e atividade leishmanicida de
complexos organometálicos de rutênio(II)
contendo anti-inflamatórios comerciais**

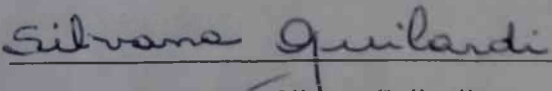
Monografia apresentada no curso de graduação
em Química Industrial, do Instituto de Química
da Universidade Federal de Uberlândia, como
requisito para a obtenção de créditos na
disciplina Trabalho de Conclusão de Curso
(GQB056)

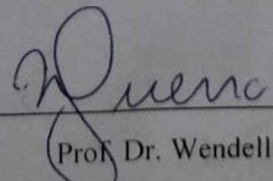
Orientador: Prof. Dr. Gustavo Von Poelhsitz

Uberlândia, 06 de dezembro de 2017

BANCA EXAMINADORA


Prof. Dr. Gustavo Von Poelhsitz
Universidade Federal de Uberlândia


Profa. Dra. Silvana Guilardi
Universidade Federal de Uberlândia


Prof. Dr. Wendell Guerra
Universidade Federal de Uberlândia

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer aos meus pais, Mário e Chirlei, por todo amor, carinho e apoio dado durante toda a minha trajetória.

Ao professor Dr. Gustavo Von Poelhsitz, pela oportunidade oferecida e pela orientação dada no desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu irmão, Antônio, pelo grande carinho e admiração que tem por mim.

Aos meus amigos que me acompanharam e apoiaram ao longo desses anos, em especial os dincaredãs e a Luiza.

Aos colegas do LAFOT, pelo companheirismo e apoio dado ao longo da construção deste trabalho.

Ao CNPq, pela concessão da bolsa de iniciação científica que proporcionou o desenvolvimento deste trabalho.

À professora Dra. Kelly Aparecida G. Y. Tadini e à doutoranda Mônica Soares Costa, pela realização dos ensaios leishmanicidas *in vitro*.

Ao professor Dr. Javier Ellena, do Instituto de Física de São Carlos da USP, pela coleta dos dados de difração de raios X por monocristal.

À professora Dra. Silvana Guilardi, pelo tratamento dos dados cristalográficos.

Ao professor Dr. Antonio Eduardo da Hora Machado, pelo auxílio com os cálculos computacionais realizados neste trabalho.

Aos técnicos responsáveis pelo Laboratório Multiusuário do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia, pela obtenção dos espectros de RMN – ^1H e pela análise elementar CHN.

Aos professores do Instituto de Química que contribuíram para a minha formação pessoal e profissional.

À banca examinadora, pela disponibilidade e dedicação à avaliação deste trabalho.

“The sky calls to us. If we do not destroy ourselves, we will one day venture to the stars.”
(Carl Sagan)

*“Science knows no country, because knowledge belongs to humanity,
and is the torch which illuminates the world.”*
(Louis Pasteur)

RESUMO

Neste trabalho, três complexos derivados do $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2]$ contendo como ligantes os anti-inflamatórios comerciais diclofenaco (dic), ibuprofeno (ibu) e naproxeno (nap) foram sintetizados, caracterizados e submetidos à avaliação da atividade leishmanicida *in vitro*. As caracterizações dos complexos $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ e $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ foram feitas por meio de análise elementar CHN, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia de absorção na região do UV-Vis, cálculos computacionais, RMN – ^1H e difração de raios-x por monocristal. Os ensaios de viabilidade *in vitro* contra as espécies *Leishmania (L.) amazonensis* e *Leishmania (L.) infantum* mostraram que os complexos $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ e $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ foram ativos contra ambas as espécies de *Leishmania*. Esses complexos apresentaram respectivamente valores de IC_{50} iguais a 7,42 e 23,55 μM , para a espécie *L. amazonensis*, e 8,57 e 42,25 μM , para a espécie *L. infantum*. Os valores de IC_{50} obtidos são comparáveis àqueles dos antimoniais usados no tratamento atual contra a leishmaniose, indicando que os complexos sintetizados podem ser promissores.

Palavras-chave: Complexos de rutênio(II); Anti-inflamatórios; Leishmaniose

ABSTRACT

In this work, three $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})_2]$ -derived complexes containing as ligands the commercially available anti-inflammatories diclofenac (dic), ibuprofen (ibu), and naproxen (nap) were synthesized, characterized and subjected to *in vitro* leishmanicidal activity. Characterizations of the complexes $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimenone})]$, $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimenone})]$ and $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimenone})]$ were performed by elemental analysis, vibrational spectroscopy in the infrared region, absorption spectroscopy in the UV-Vis region, computational calculation, ^1H – NMR, and single-crystal X ray diffraction. The *in vitro* viability assays against *Leishmania (L.) amazonensis* and *Leishmania (L.) infantum* have shown that complexes $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})]$ and $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})]$ were active against both *Leishmania* species. The IC_{50} values for these two complexes were respectively 7.42 and 23.55 μM , for *L. amazonensis*, and 8.57 and 42.25 μM , for *L. infantum*. These IC_{50} values are comparable to those of the antimony complexes used for leishmaniasis treatment, indicating the synthesized complexes are promising drug candidates.

Keywords: Ruthenium(II) complexes; Anti-inflammatories; Leishmaniasis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Metalodrogas de platina aprovados para uso terapêutico: (1) cisplatina, (2) carboplatina, (3) oxaliplatina, (4) nedaplatina, (5) lobaplatina e (6) heptaplatina.	2
Figura 2. Complexos de rutênio em testes clínicos: (1) KP1339 e (2) NAMI-A.	2
Figura 3. Complexos organometálicos de rutênio(II) em fase de testes pré-clínicos: (1) RAED-C e (2) RAPTA-C.	3
Figura 4. Representação das formas encontradas nos protozoários do gênero <i>Leishmania</i> : (1) promastigota e (2) amastigota.	4
Figura 5. Complexos de antimônio(V) usados no tratamento da leishmaniose.	6
Figura 6. Complexos de rutênio com alta atividade leishmanicida <i>in vitro</i>	7
Figura 7. Complexos organometálicos de rutênio com alta atividade leishmanicida <i>in vitro</i>	7
Figura 8. Representação da estrutura do complexo precursor $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})_2]$	9
Figura 9. Representação das estruturas dos sais dos ligantes utilizados neste trabalho.	10
Figura 10. Esquema da síntese dos complexos derivados do $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})_2]$: (1) $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$, (2) $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ e (3) $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$	10
Figura 11. Espectro na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})_2]$, obtido com acessório de ATR.	15
Figura 12. Espectro na região do infravermelho do complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$, obtido com acessório de ATR.	16
Figura 13. Espectro na região do infravermelho do complexo $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$, obtido com acessório de ATR.	16
Figura 14. Espectro na região do infravermelho do complexo $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$, obtido com acessório de ATR.	17
Figura 15. Espectro na região do UV-Vis do complexo $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})_2]$, em diclorometano.	19
Figura 16. Espectro na região do UV-Vis do complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$, em diclorometano.	20
Figura 17. Espectro na região do UV-Vis do complexo $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$, em diclorometano.	20
Figura 18. Espectro na região do UV-Vis do complexo $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$, em diclorometano.	21

Figura 19. Representação dos orbitais moleculares envolvidos nas principais transições eletrônicas do complexo $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2]$ na região do UV-Vis.	22
Figura 20. Representação dos orbitais moleculares envolvidos nas principais transições eletrônicas do complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ na região do UV-Vis.	23
Figura 21. Representação dos orbitais moleculares envolvidos nas principais transições eletrônicas do complexo $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ na região do UV-Vis.	24
Figura 22. Representação dos orbitais moleculares envolvidos nas principais transições eletrônicas do complexo $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ na região do UV-Vis.	25
Figura 23. Comparação das bandas na região visível dos espectros de absorção dos complexos.	26
Figura 24. Espectro de RMN – ^1H , obtido em CDCl_3 e em frequência de 400 MHz, do complexo $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2]$, com as atribuições dos hidrogênios.	27
Figura 25. Espectro de RMN – ^1H , obtido em CDCl_3 e em frequência de 400 MHz, do complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, com as atribuições dos hidrogênios.	28
Figura 26. Espectro de RMN – ^1H , obtido em CDCl_3 e em frequência de 400 MHz, do complexo $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, com as atribuições dos hidrogênios.	29
Figura 27. Espectro de RMN – ^1H , obtido em CDCl_3 e em frequência de 400 MHz, do complexo $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, com as atribuições dos hidrogênios.	30
Figura 28. Esquematização do campo magnético gerado pela circulação dos elétrons π em um anel aromático.	31
Figura 29. Hidrogênios do p -cimeno que tiveram deslocamentos de δ mais pronunciados (em vermelho) em relação ao complexo precursor.	32
Figura 30. Representação ORTEP-3 do complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, em que os elipsoides foram desenhados com 20% de probabilidade.	33
Figura 31. Representação MERCURY das interações intramoleculares presentes no cristal do complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$	Erro! Indicador não definido.
Figura 32. Representação MERCURY das interações intermoleculares presentes no empacotamento cristalino do complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$	37
Figura 33. Esquema relacionando os componentes dos complexos sintetizados e suas contribuições para a atividade biológica.	399

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais sintomas dos principais tipos de leishmaniose.	4
Tabela 2. Valores dos rendimentos das reações, as fórmulas empíricas e as massas molares dos complexos sintetizados.	14
Tabela 3. Valores experimentais e teóricos para as porcentagens de C, H e N nos complexos sintetizados.	14
Tabela 4. Estiramentos dos grupos carboxilatos nos ligantes e nos complexos.	18
Tabela 5. Atribuições determinadas teoricamente para as bandas observadas no espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})_2]$	22
Tabela 6. Atribuições determinadas teoricamente para as bandas observadas no espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$	23
Tabela 7. Atribuições determinadas teoricamente para as bandas observadas no espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$	23
Tabela 8. Atribuições determinadas teoricamente para as bandas observadas no espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$	24
Tabela 9. Valores de δ dos hidrogênios do <i>p</i> -cimen (identificados na Figura 29) nos complexos $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})_2]$, $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$, $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ e $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$	32
Tabela 10. Ângulos das ligações dos átomos coordenados ao Ru(II) no complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$	34
Tabela 11. Comprimentos das ligações dos átomos coordenados ao Ru(II) no complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$	34
Tabela 12. Interações intra e intermoleculares presentes no empacotamento cristalino do complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$	36
Tabela 13. Valores de IC_{50} para o complexo precursor, seus derivados e os ligantes livres.	377

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

- IMR:** imagem por ressonância magnética
- PET:** tomografia por emissão de pósitrons
- OMS:** Organização Mundial de Saúde
- Nadic:** diclofenaco de sódio, sal do ligante diclofenaco
- Naibu:** ibuprofeno de sódio, sal do ligante ibuprofeno
- Nanap:** naproxeno de sódio, sal do ligante naproxeno
- dic:** ligante diclofenaco
- ibu:** ligante ibuprofeno
- nap:** ligante naproxeno
- η^6 : hapticidade, indicando que seis átomos de carbono estão ligados ao centro metálico
- p*: posição *para*, indicando a posição dos substituintes em um anel aromático
- CNH:** porcentagem dos elementos carbono, nitrogênio e hidrogênio.
- ATR:** reflectância total atenuada
- UV-Vis:** região do espectro eletromagnético correspondente à luz ultravioleta e visível
- DFT:** Teoria do Funcional de Densidade
- TD-DFT:** Teoria do Funcional de Densidade Dependente do Tempo
- CAM-B3LYP:** funcional B3LYP com método de atenuação Coulombiana
- ω BP97xD:** funcional ω BP97x com dispersão empírica
- DZP-DKH:** conjunto de base DZP com correção relativística
- 6-31G(d,p):** conjunto de base 6-31G com funções de polarização nos orbitais
- RMN – ^1H :** ressonância magnética nuclear de hidrogênio
- CDCl_3 :** clorofórmio deuterado
- Mo K_α :** raios X emitidos pela transição $2p \rightarrow 1s$ em um átomo de molibdênio.
- LIT:** triptose de infusão hepática
- UI:** unidade internacional
- DBO:** demanda bioquímica de oxigênio
- MTT:** brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio
- SDS:** dodecil sulfato de sódio

ELISA: imunoenensaio enzimático

IC₅₀: concentração mínima inibitória de 50% da viabilidade celular

Cl_{terminal}: ligante Cl⁻ coordenado a apenas um Ru(II)

Cl_{ponte}: ligante Cl⁻ coordenado, em ponte, a dois Ru(II)

v: estiramento axial

v_{as}: estiramento axial assimétrico

v_s: estiramento axial simétrico

Δv_i: diferença entre os estiramentos simétrico e assimétrico do grupo carboxilato nos ligantes livres

Δv_c: diferença entre os estiramentos simétrico e assimétrico do grupo carboxilato nos complexos

ε: absortividade molar

λ: comprimento de onda

δ: deslocamento químico

³J: constante de acoplamento

D: átomo doador de elétrons

A: átomo aceptor de elétrons

H: átomo de hidrogênio

CI 95%: intervalo de confiança de 95%

SUMÁRIO

1. Introdução	1
1.1. Complexos como Metalodrogas	1
1.2. Complexos de Rutênio	2
1.3. Complexos de Rutênio no Tratamento da Leishmaniose	3
1.3.1. Leishmaniose	3
1.3.2. Patofisiologia da Leishmaniose	5
1.3.3. Tratamento Atual Contra a Leishmaniose	5
1.3.4. Complexos de Rutênio com Propriedade Leishmanicida	6
2. Objetivos	8
2.1. Objetivos Gerais	8
2.2. Objetivos Específicos	8
3. Procedimento Experimental	9
3.1. Síntese do Complexo Precursor $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2]$	9
3.2. Síntese dos Complexos Derivados do $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2]$	9
3.3. Caracterizações	11
3.3.1. Análise Elementar CHN	11
3.3.2. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho	11
3.3.3. Espectroscopia de Absorção na Região do UV-Vis	11
3.3.4. Cálculos Computacionais	11
3.3.5. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H	12
3.3.6. Difração de Raios X por Monocristal	12
3.4. Ensaio de Atividade Leishmanicida <i>in vitro</i>	12
3.4.1. Cultura dos Protozoários	13
3.4.2. Determinação da Viabilidade Celular	13
3.4.3. Determinação dos Valores de IC_{50}	13
4. Resultados e Discussões	14
4.1. Análise Elementar CHN	14
4.2. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho	15
4.3. Espectroscopia de Absorção na Região do UV-Vis e Cálculos Computacionais	19

4.4. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H	26
4.6. Difração de Raios X por Monocristal	33
4.6. Ensaio de Atividade Leishmanicida <i>in vitro</i>	377
5. Conclusão	4040
6. Referências Bibliográficas.....	411
APÊNDICE A – Espectros na região do infravermelho dos ligantes	47
APÊNDICE B – Espectros na região do UV-Vis dos complexos precursor e seus derivados determinados por cálculos computacionais.	50
APÊNDICE C – Dados cristalográficos.....	52
APÊNDICE D – Resultados dos ensaios de viabilidade celular das espécies <i>L. amazonensis</i> e <i>L. infantum</i>	53

1. Introdução

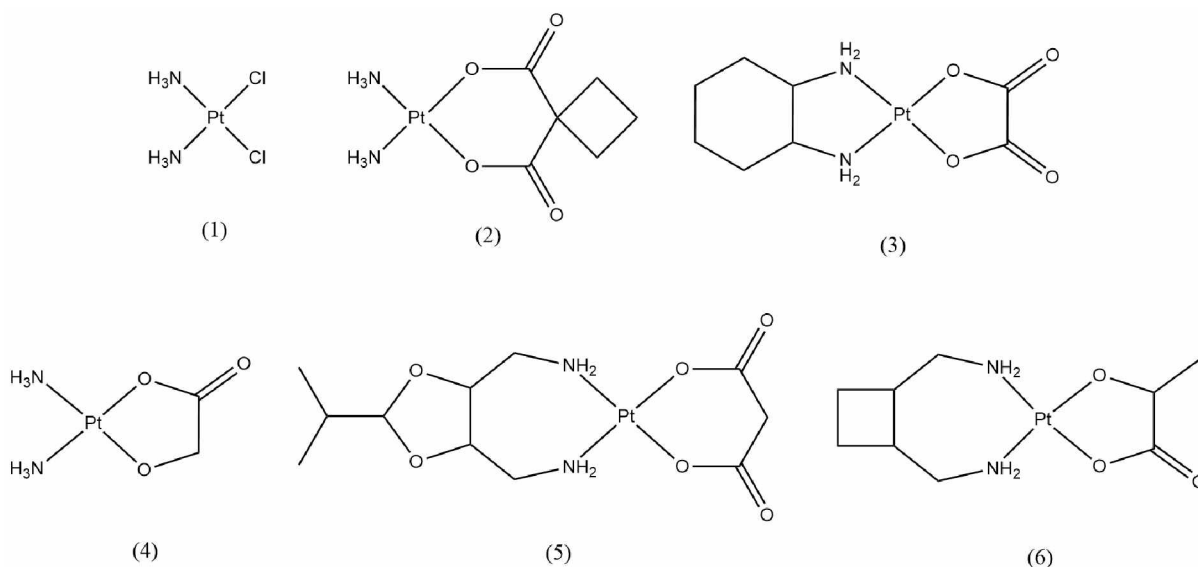
1.1. Complexos como Metalodrogas

Íons metálicos possuem funções importantes em processos biológicos, tais como a fotossíntese em plantas e a respiração celular em alguns animais, e a introdução desses íons em sistemas biológicos humanos tem se mostrado eficiente tanto para finalidades terapêuticas quanto diagnósticas. Dentre os íons metálicos utilizados em diagnósticos clínicos, pode-se destacar o gadolínio(III)^[1] e o tecnécio(V)^[1,2], utilizados respectivamente em IMR (Imagem por Ressonância Magnética) e PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons, traduzido do inglês *Positron Emission Tomography*).

Com relação ao uso terapêutico, metalodrogas de íons metálicos como o ouro(I)^[3], a prata(I)^[4] e o bismuto(III)^[5] são comercializadas devido às suas propriedades antiartríticas (complexos de ouro) e antimicrobianas (complexos de prata e bismuto). Outros candidatos à metalodrogas para tratamentos antiparasitários^[6] e contra a diabetes ^[7] são alguns complexos de ferro e vanádio, os quais se encontram em fase de testes clínicos.

Em função do seu amplo uso quimioterápico, uma das metalodrogas mais conhecidas é a cisplatina. Esse complexo de platina(II) foi um dos primeiros a ser utilizado clinicamente em escala mundial e, atualmente, derivados da cisplatina se encontram no mercado e em testes clínicos^[1,8]. A descoberta da cisplatina não só impulsionou um avanço nas pesquisas com metalodrogas de platina, como também estimulou o desenvolvimento de estudos de propriedades antitumorais em complexos de outras espécies metálicas, como o gálio(III)^[9], o paládio(II)^[10] e o rutênio(III)^[11]. As estruturas da cisplatina e seus derivados aprovados para uso terapêutico estão exibidas na **Figura 1**.

Figura 1. Metalodrogas de platina aprovadas para uso terapêutico: (1) cisplatina, (2) carboplatina, (3) oxaliplatina, (4) nedaplatina, (5) lobaplatina e (6) heptaplatina.

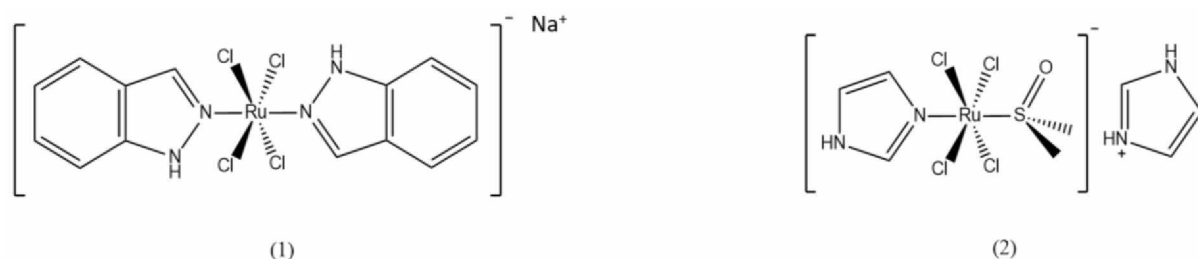


Fonte: Elaborada pelo autor.

1.2. Complexos de Rutênio

Apesar de seus efeitos colaterais agressivos e o desenvolvimento de resistência por certos tipos de células cancerosas, a cisplatina ainda é a metaldroga mais utilizada na quimioterapia do câncer. Desta forma, a busca por uma eficácia melhor e a redução dos efeitos colaterais indesejáveis levaram à descoberta de complexos de rutênio, promissores para serem empregados no tratamento contra o câncer^[12,13]. Alguns complexos de rutênio com propriedades antitumorais que estão em testes clínicos estão mostrados na **Figura 2**.

Figura 2. Complexos de rutênio em testes clínicos: (1) KP1339 e (2) NAMI-A.

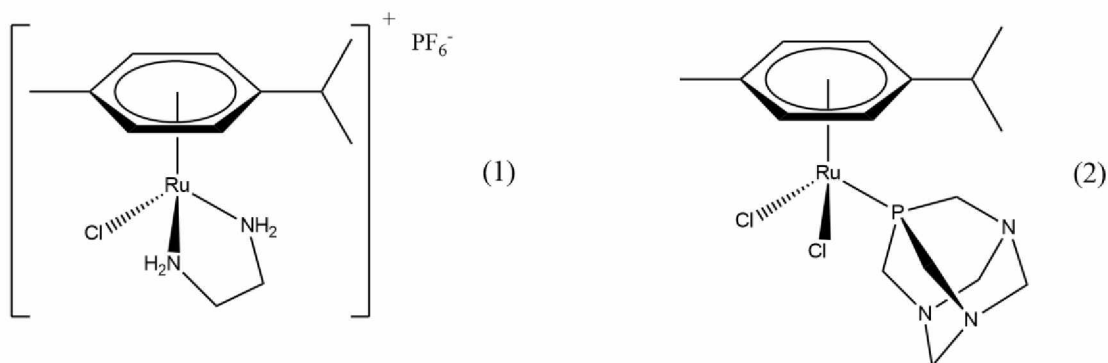


Fonte: Elaborada pelo autor.

Outros compostos de rutênio com potencial terapêutico são os complexos organometálicos, compostos que contêm uma ou mais ligações carbono – metal. Pesquisas com complexos organometálicos de rutênio apresentam resultados de atividade antitumoral *in vitro*

satisfatórios contra linhagens de células cancerosas do ovário, carcinomas de células do pulmão e adenocarcinomas de células do cólon^[14-16]. Alguns destes complexos organometálicos de rutênio, cujas estruturas estão exibidas na **Figura 3**, estão em testes pré-clínicos^[17-19].

Figura 3. Complexos organometálicos de rutênio(II) em fase de testes pré-clínicos: (1) RAED-C e (2) RAPTA-C.



Fonte: Elaborada pelo autor.

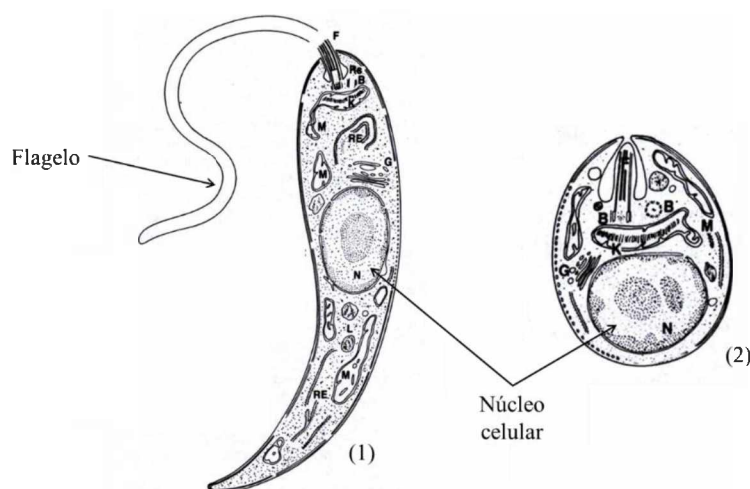
A classe dos complexos organometálicos de rutênio também contém compostos com propriedades antiparasitárias significativas. Estudos sobre esses complexos apresentam resultados de atividade biológica *in vitro* contra os agentes causadores da malária,^[20,21] leishmaniose^[22] e tripanossomíase^[23].

1.3. Complexos de Rutênio no Tratamento da Leishmaniose

1.3.1. Leishmaniose

A leishmaniose é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Leishmania*, os quais existem em duas formas morfológicas distintas. Desta forma, esses protozoários se encontram na forma amastigota, a qual é desprovida de flagelo e vive no meio intracelular, e na forma promastigota, a qual apresenta flagelo e existe no meio extracelular^[24]. A representação das formas amastigota e promastigota dos protozoários do gênero *Leishmania* se encontra na **Figura 4**.

Figura 4. Representação das formas encontradas nos protozoários do gênero *Leishmania*: (1) promastigota e (2) amastigota.



Fonte: Adaptado de REY, 2008.

O ciclo da leishmaniose começa com a transmissão das formas promastigotas da *Leishmania* por meio dos mosquitos dos gêneros *Lutzomyia* e *Phlebotomus*, quando estes se alimentam de sangue humano. Dentro do organismo, as promastigotas são fagocitadas por macrófagos e, uma vez dentro deles, elas se transformam na forma amastigota e começam a proliferar. Ao se alimentar de sangue humano infectado, o mosquito ingere os macrófagos contendo as amastigotas e estas, dentro do vetor, se transformam novamente na forma promastigota, completando o ciclo da leishmaniose^[24,25].

A forma amastigota é responsável pelos sintomas da leishmaniose no organismo humano, embora o desenvolvimento dos sintomas ocorra a partir das características biológicas do hospedeiro e da *Leishmania*^[25]. Desta forma, a leishmaniose é classificada conforme o local em que os sintomas se manifestam, sendo os três principais tipos a cutânea, a visceral e a mucocutânea^[26]. Os principais sintomas da leishmaniose cutânea, visceral e mucocutânea estão resumidos na **Tabela 1**.

Tabela 1. Principais sintomas dos principais tipos de leishmaniose.

	Principais tipos de leishmaniose		
	Cutânea	Visceral	Mucocutânea
Principais sintomas	Lesões ulcerosas na pele	Inchaço de órgãos internos, como o fígado e o baço	Lesões em membranas mucosas (nariz e boca)

Fonte: Adaptado de Center for Disease Control and Prevention, 2017.

1.3.2. Patofisiologia da Leishmaniose

Estudos *in vitro* e *in vivo* mostram que as espécies de *Leishmania*, durante o processo de infecção, secretam o composto prostaglandina E2 (PGE2). Esse composto inibe a ativação de macrófagos durante o processo inflamatório, impedindo que eles respondam à infecção^[27,28]. Em meio fisiológico, a síntese da PGE2 tem participação das enzimas ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e fosfolipase A2 citosólica (cPLA2)^[29].

Outros estudos mostram que o aumento na produção da PGE2 ocorre devido à indução, provocada pela *Leishmania* dentro dos macrófagos, da expressão da enzima COX-2^[30]. Em função disso, tem-se observado que o bloqueio da produção da PGE2 afeta negativamente a proliferação da *Leishmania*. Uma das formas de bloqueio da produção da PGE2 ocorre por meio de anti-inflamatórios não esteroidais. Essa classe de compostos inibe a atividade das enzimas COX-1 e COX-2 e, consequentemente, a síntese de prostaglandinas^[30,31].

Outro composto cuja produção também é induzida pela *Leishmania* é a interleucina 10 (IL-10). Essa proteína tem como principal função o controle e a interrupção das respostas inflamatórias no organismo^[32]. Desta forma, assim como a PGE2, a indução da produção da IL-10 inibe a ativação dos macrófagos, o que favorece a proliferação da *Leishmania*.

Alguns estudos contêm resultados que evidenciam a relação entre a indução da produção de IL-10 e o processo de fagocitose da *Leishmania* pelos macrófagos. Esse processo ocorre por meio da interação entre os receptores na membrana celular dos macrófagos e as formas promastigotas da *Leishmania*^[33,34].

1.3.3. Tratamento Atual Contra a Leishmaniose

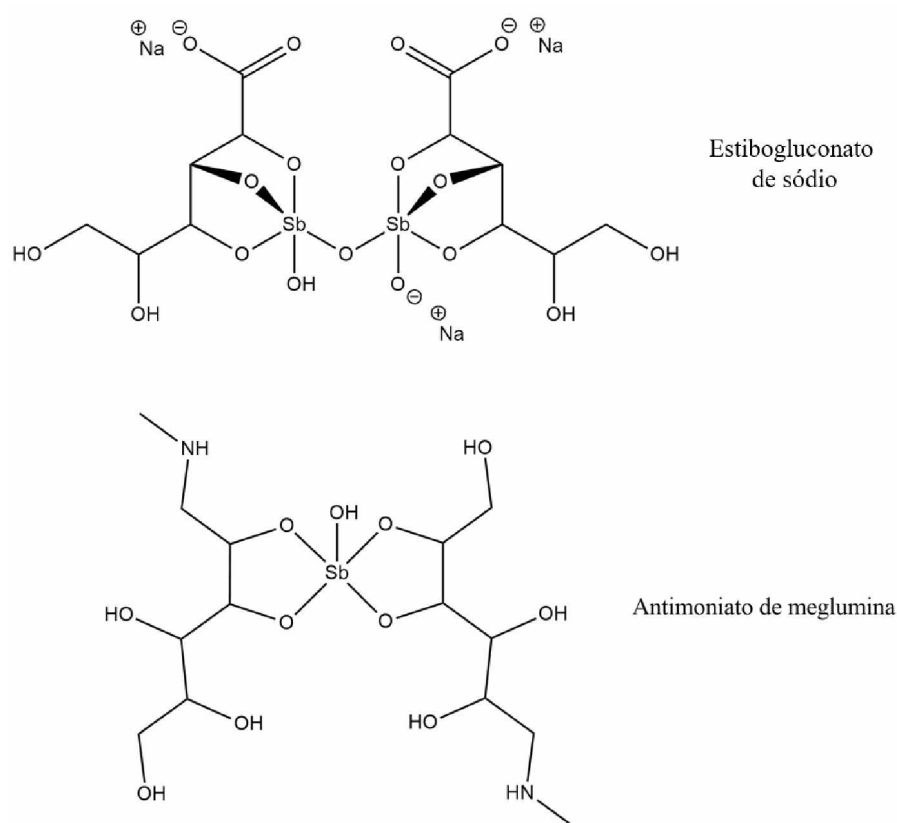
A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a leishmaniose como uma doença tropical negligenciada, a qual mata anualmente entre 20 e 30 mil pessoas em países da África, Ásia e América Latina. A distribuição geográfica da leishmaniose está associada com fatores socioeconômicos, sendo as regiões mais afetadas aquelas que possuem poucos recursos financeiros e condições sanitárias precárias. Contudo, apesar de ser uma doença potencialmente fatal, a leishmaniose pode ser curada quando tratada adequadamente^[35].

Atualmente, dois complexos de antimônio(V), representados na **Figura 5**, são os medicamentos padrão no tratamento da leishmaniose, tendo em vista que são os mais eficazes. Além desses antimoniais pentavalentes, os antibióticos anfotericina B e paromomicina também

são usados no tratamento da leishmaniose, especificamente nos casos em que os complexos de antimônio(V) não podem ser aplicados^[36].

Entretanto, as formas de tratamento atuais possuem efeitos colaterais agressivos, como hepatotoxicidade e nefrotoxicidade, são relativamente longas, invasivas e têm um custo elevado^[37]. Além disso, estudos recentes têm mostrado um desenvolvimento de resistência contra as formas de tratamento por algumas espécies de *Leishmania*^[38,39]. Esses fatores tornam limitado o uso dos medicamentos aprovados para o tratamento da leishmaniose.

Figura 5. Complexos de antimônio(V) usados no tratamento da leishmaniose.



Fonte: Elaborada pelo autor.

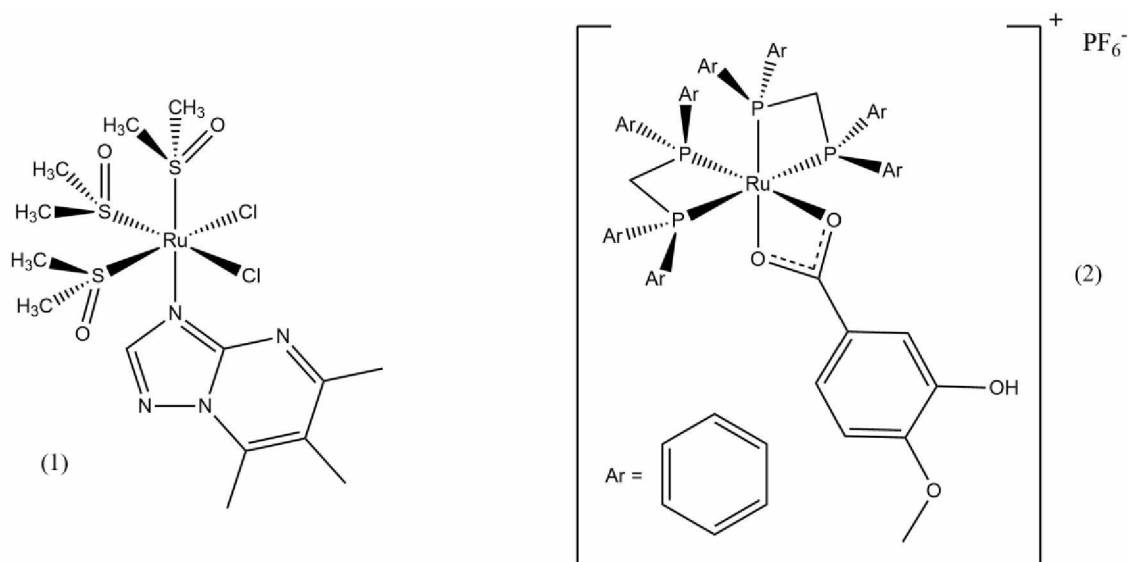
1.3.4. Complexos de Rutênio com Propriedade Leishmanicida

As limitações relacionadas com as formas de tratamento da leishmaniose têm motivado estudos para avaliar a atividade leishmanicida de outros complexos^[40,41]. Dentre esses estudos, pode-se destacar aqueles envolvendo complexos de rutênio, os quais têm se mostrado promissores como potenciais agente terapêuticos no tratamento da leishmaniose^[42,43]. As estruturas de alguns desses complexos estão representadas na **Figura 6**.

Outros estudos, feitos com complexos organometálicos de rutênio(II) contendo o ligante clotrimazol, uma droga antifúngica comercial, também apresentaram resultados de alta atividade *in vitro* e baixa toxicidade em células de mamíferos^[44,45]. As estruturas destes complexos organometálicos de rutênio estão mostradas na **Figura 7**.

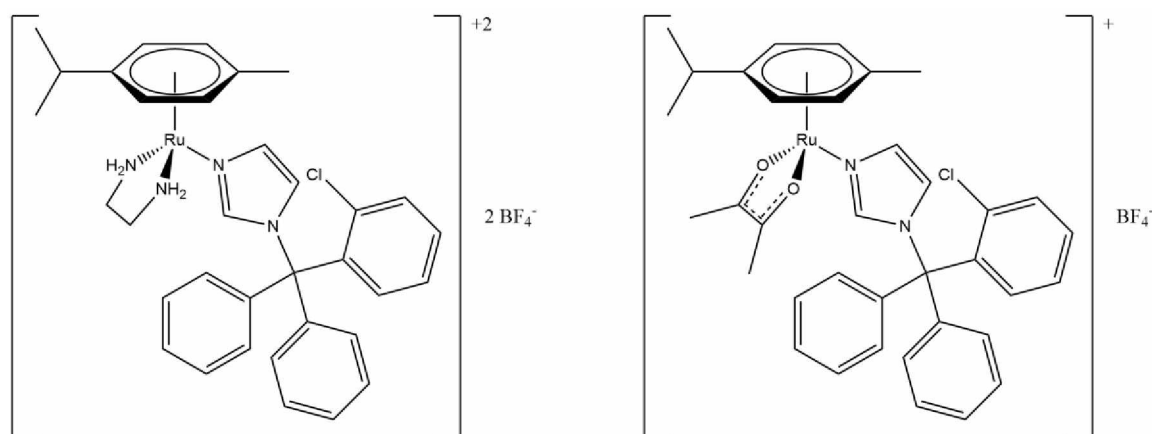
No caso dos complexos contendo o ligante clotrimazol, observou-se que houve uma potencialização da atividade antiparasitária e uma redução do efeito tóxico do ligante após a complexação com o Ru(II). A partir desse efeito de potencialização por meio da complexação com um íon metálico, pode-se supor que anti-inflamatórios comerciais, os quais afetam em meio fisiológico a proliferação da *Leishmania*, também tenham sua atividade biológica aumentada ao se coordenarem com o Ru(II).

Figura 6. Complexos de rutênio com alta atividade leishmanicida *in vitro*.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 7. Complexos organometálicos de rutênio com alta atividade leishmanicida *in vitro*.



Fonte: Elaborada pelo autor.

2. Objetivos

2.1. Objetivos Gerais

A proposta geral deste trabalho consistiu em sintetizar, caracterizar e avaliar a atividade leishmanicida *in vitro* de novos complexos organometálicos de rutênio(II), em virtude da problemática apresentada no item 1 com relação à necessidade de desenvolver novos potenciais fármacos leishmanicidas.

2.2. Objetivos Específicos

Este trabalho teve como objetivos específicos:

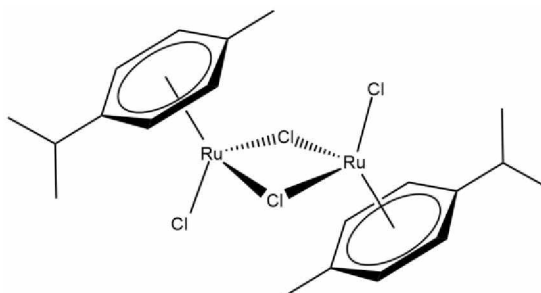
- Sintetizar, a partir do complexo precursor $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2]$, três complexos organometálicos de rutênio(II) contendo os ligantes diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno.
- Caracterizar os novos complexos pelas técnicas de análise elementar CHN, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia de absorção na região do UV-Vis, cálculos computacionais, RMN – ^1H e difração de raios X por monocristal.
- Avaliar a atividade leishmanicida *in vitro* dos novos complexos por meio de ensaios de viabilidade das espécies *Leishmania (L.) amazonensis* e *Leishmania (L.) infantum*, de modo a buscar uma relação entre as atividades observadas e as estruturas dos complexos.

3. Procedimento Experimental

3.1. Síntese do Complexo Precursor $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})_2]$

O complexo precursor $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})_2]$, representado na **Figura 8**, foi sintetizado conforme descrito na literatura^[46].

Figura 8. Representação da estrutura do complexo precursor $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})_2]$.



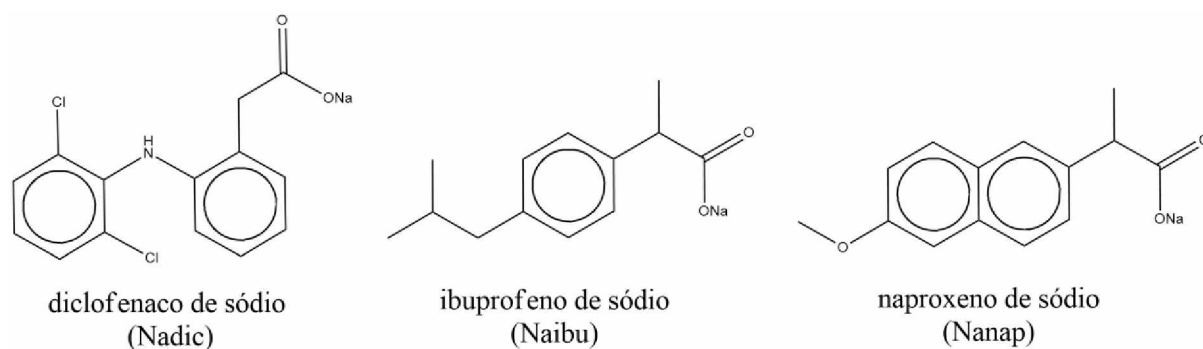
Fonte: Elaborada pelo autor.

3.2. Síntese dos Complexos Derivados do $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})_2]$

Em um balão de fundo redondo, dissolveu-se 0,0500 g do complexo precursor em aproximadamente 40,0 mL de metanol, sob agitação constante. Em seguida, adicionou-se 0,0570 g de diclofenaco de sódio (Nadic) na solução do complexo precursor. A solução foi deixada sob agitação por 4 horas, em temperatura ambiente, e rotoevaporadora à secura. Adicionou-se, então, diclorometano ao balão e o sólido remanescente foi filtrado e descartado. A solução-mãe foi concentrada e foi adicionado hexano, gota a gota, até que a solução ficasse saturada. A solução foi deixada em repouso, em temperatura ambiente, até que se obtivesse um precipitado cristalino avermelhado. Os cristais foram lavados com éter etílico gelado, secos e utilizados nas caracterizações.

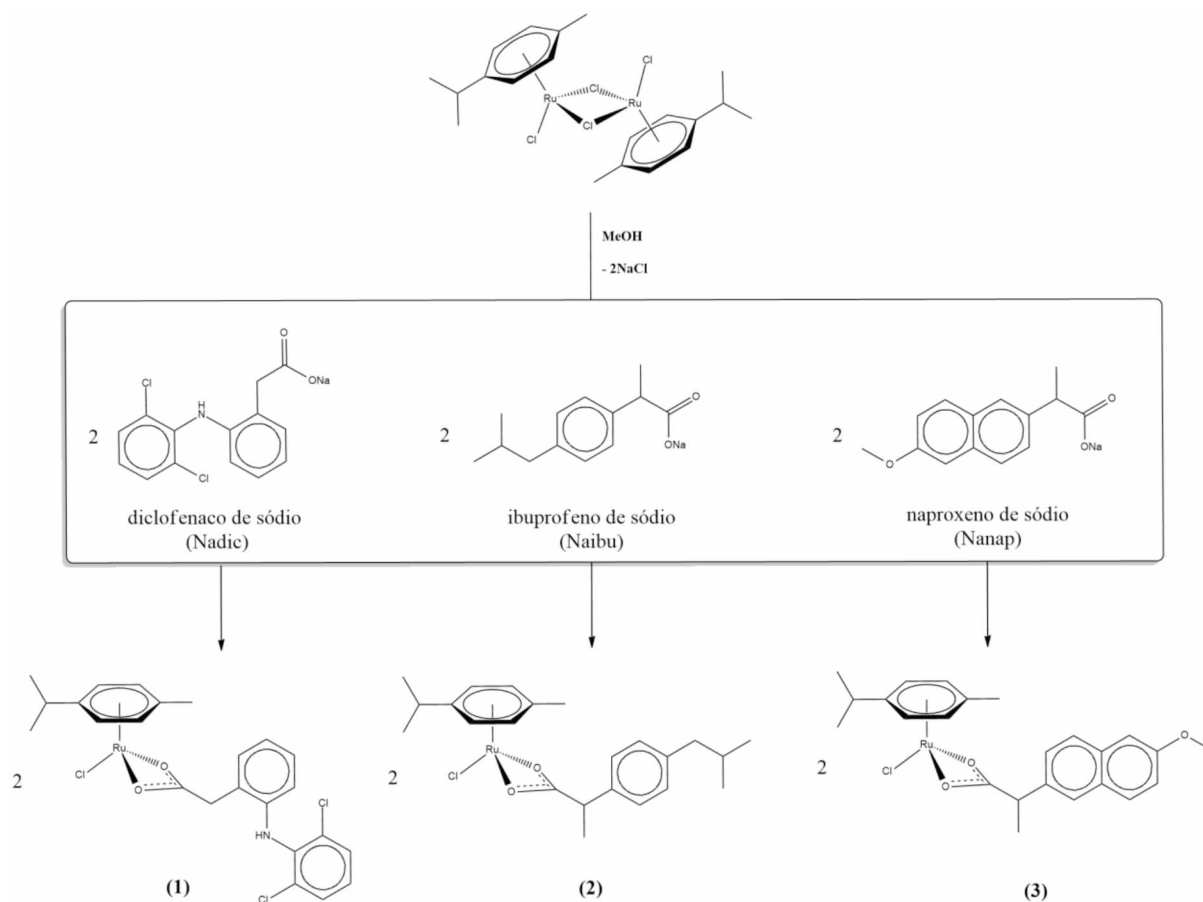
Esse procedimento também foi utilizado para a síntese dos complexos contendo os ligantes ibu e nap, em que as massas usadas de ibuprofeno de sódio (Naibu) e naproxeno de sódio (Nanap) foram respectivamente 0,0410 e 0,0450 mg. A estrutura dos sais dos ligantes usados neste trabalho estão representados na **Figura 9** e a síntese dos complexos está esquematizada na **Figura 10**.

Figura 9. Representação das estruturas dos sais dos ligantes utilizados neste trabalho.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 10. Esquema da síntese dos complexos derivados do $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})_2]$: (1) $([\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})])$, (2) $([\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})])$ e (3) $([\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})])$.



Fonte: Elaborada pelo autor.

3.3. Caracterizações

3.3.1. Análise Elementar CHN

As análises dos teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio foram realizadas em um analisador elementar CHNS/O – Series II 2400 (PerkinElmer). O analisador utilizado pertence ao Laboratório Multiusuário do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia.

3.3.2. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em um espectrômetro FT-IR Frontier Single Range – MIR (PerkinElmer), na região compreendida entre 4000 e 220 cm^{-1} . As análises das amostras foram feitas no estado sólido com a utilização do acessório de ATR (Reflectância Total Atenuada, traduzido do inglês *Attenuated Total Reflectance*) com cristal de diamante. O espectrômetro utilizado pertence ao Laboratório de Fotoquímica e Ciência de Materiais (LAFOT-CM) do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia.

3.3.3. Espectroscopia de Absorção na Região do UV-Vis

Os espectros de absorção na região do UV-Vis foram obtidos em um espectrofotômetro UV-1650PC (Shimadzu), na região compreendida entre 250 e 550 nm. As análises foram feitas com soluções $3,0 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ dos complexos em diclorometano, em uma cubeta de quartzo cujo caminho ótico é 1,0 cm. O espectrofotômetro utilizado pertence ao Laboratório de Fotoquímica e Ciência de Materiais (LAFOT-CM) do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia.

3.3.4. Cálculos Computacionais

Para complementar os dados experimentais de absorção dos complexos na região do UV-Vis, cálculos computacionais foram feitos pelo Prof. Dr. Antonio Eduardo da Hora Machado no *cluster* de computadores do Laboratório de Fotoquímica e Ciência de Materiais (LAFOT-CM) do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia. O método DFT/CAM-B3LYP foi usado para otimizar a geometria dos complexos e o método TD-DFT/ ω BP97xD foi usado para calcular os estados excitados na região do UV-Vis. Na

otimização da geometria, os conjuntos de base usados foram DZVP, para o Ru, e 6-31G(d,p), para os demais elementos (H, C, N, O e Cl). Na determinação dos estados excitados, o conjunto de base DZP-DKH foi usado para todos os elementos. Os cálculos foram realizados por meio do *software* Gaussian09 e os dados obtidos foram tratados pelo *software* GaussView 5.0.9.

3.3.5. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H (RMN – ^1H) foram obtidos em um espectrômetro Ascend 400 Avance III HD de 9,4 T (Bruker). As amostras foram dissolvidas em CDCl_3 e o pico característico do solvente foi usado como padrão interno. O espectrômetro utilizado pertence ao Laboratório Multiusuário do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia.

3.3.6. Difração de Raios X por Monocristal

Cristais avermelhados do complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ foram obtidos por meio da evaporação lenta, em temperatura ambiente, da solução deste complexo em uma mistura diclorometano/hexano. Os complexos $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ e $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ não formaram cristais adequados para essa caracterização.

Os dados de intensidade dos feixes de raios-x difratados pelo monocristal escolhido para análise foram coletados em um difratômetro APEX II Duo (Bruker), usando radiação Mo K_α . A estrutura foi resolvida pela Profa. Dra. Silvana Guilardi por meio de Métodos Diretos e refinada por mínimos quadrados. O difratômetro usado está alocado no Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo.

3.4. Ensaio de Atividade Leishmanicida *in vitro*

Os ensaios de citotoxicidade *in vitro* contra as espécies *Leishmania (L.) amazonensis* e *Leishmania (L.) infantum* foram realizados pela doutoranda Mônica Soares Costa no Laboratório de Bioquímica e Toxinas Animais, da Profa. Dra. Kelly Aparecida G. Y. Tadini, no Instituto de Genética e Bioquímica da Universidade Federal de Uberlândia.

3.4.1. Cultura dos Protozoários

As espécies *L. amazonensis* e *L. infantum* foram cultivadas em meio LIT (triptose de infusão hepática, traduzido do inglês *Liver Infusion Tryptose*) e pH 7,0, suplementado com penicilina (100 UI mL^{-1}), estreptomicina ($100 \mu\text{g mL}^{-1}$), 10% de soro fetal bovino inativado por calor, 0,4% de glicose e 1,0% de urina humana estéril. As culturas foram mantidas em uma incubadora de DBO (demanda bioquímica de oxigênio) à 23 °C. Os espécimes usados em todos os ensaios foram isolados na fase estacionária do crescimento (após 5 – 6 dias de cultura).

3.4.2. Determinação da Viabilidade Celular

A viabilidade celular das espécies *L. amazonensis* e *L. infantum* foi determinada pelo método do MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio). Os protozoários foram suspensos em meio LIT e dispostos em placas de cultura de 96 poços ($5 \cdot 10^5$ espécimes/poço), realizando-se em seguida uma diluição seriada com os complexos de rutênio e os ligantes livres, a partir de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$. Após 72 horas de cultivo na incubadora de DBO à 23 °C, adicionou-se o reagente MTT ($5,0 \text{ mg mL}^{-1}$ em meio LIT, $20 \mu\text{L/poço}$) e as placas de cultura foram incubadas por 3 horas em uma estufa de CO_2 à 37 °C, sob proteção da luz. Em seguida, $100 \mu\text{L}$ de SDS (dodecil sulfato de sódio, traduzido do inglês *Sodium Dodecyl Sulfate*) foram adicionados aos poços e a absorbância foi medida em 570 nm por meio de um leitor de ELISA (imunoensaio enzimático, do inglês *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*). Cada ensaio foi realizado em triplicata.

3.4.3. Determinação dos Valores de IC_{50}

Os valores de IC_{50} (concentração mínima inibitória de 50% da viabilidade celular dos protozoários) foram determinados a partir das curvas dose – efeito geradas por meio dos ensaios de viabilidade. Os dados obtidos experimentalmente foram tratados por meio do *software* GraphPad Prism 5.0.

4. Resultados e Discussões

Os complexos [RuCl(dic)(η^6 -*p*-cimenol)], [RuCl(ibu)(η^6 -*p*-cimenol)] e [RuCl(nap)(η^6 -*p*-cimenol)] foram obtidos como precipitados cristalinos avermelhados. Os valores para os rendimentos das reações de síntese dos complexos, suas fórmulas empíricas e suas massas molares estão apresentados na **Tabela 2**.

Tabela 2. Valores dos rendimentos das reações, fórmulas empíricas e massas molares dos complexos sintetizados.

Complexo	Fórmula Empírica	Massa Molar (g mol ⁻¹)	Rendimento
[RuCl(dic)(η^6 - <i>p</i> -cimenol)]	C ₂₄ H ₂₄ Cl ₃ NO ₂ Ru	565,88	69 %
[RuCl(ibu)(η^6 - <i>p</i> -cimenol)]	C ₂₂ H ₂₉ ClO ₂ Ru	476,01	57 %
[RuCl(nap)(η^6 - <i>p</i> -cimenol)]	C ₂₃ H ₂₅ ClO ₃ Ru	499,99	78 %

Fonte: Dados da pesquisa.

4.1. Análise Elementar CHN

Os valores obtidos para as porcentagens de C, H e N nos complexos sintetizados estão apresentados na **Tabela 3**, juntamente com seus respectivos valores teóricos.

Tabela 3. Valores experimentais e teóricos para as porcentagens de C, H e N nos complexos sintetizados.

	[RuCl(dic)(η^6 - <i>p</i> -cimenol)]		[RuCl(ibu)(η^6 - <i>p</i> -cimenol)]		[RuCl(nap)(η^6 - <i>p</i> -cimenol)]	
	Teórico	Exp.	Teórico	Exp.	Teórico	Exp.
C	50,94 %	50,92 %	58,03 %	58,46 %	57,65 %	57,96 %
H	4,27 %	4,25 %	6,56 %	6,69 %	5,44 %	5,58 %
N	2,48 %	2,47 %	—	—	—	—

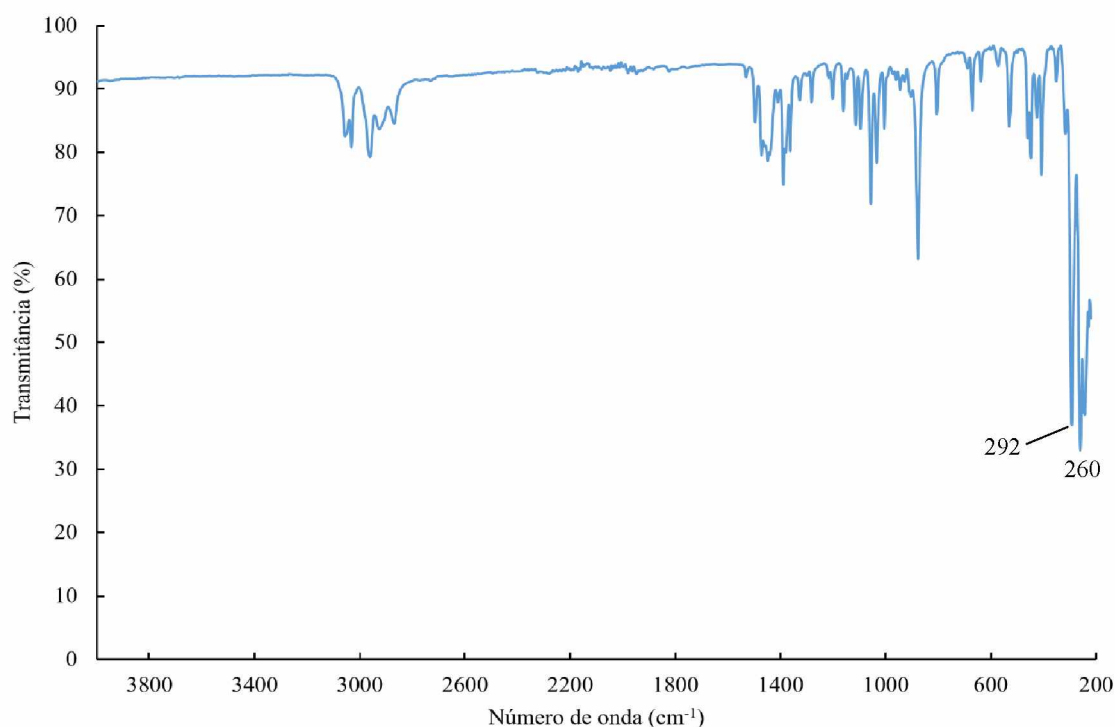
Fonte: Dados da pesquisa.

Analisando-se os dados apresentados na **Tabela 3**, verifica-se que os valores experimentais para as porcentagens de C, H e N nos complexos sintetizados estão muito próximos dos valores teóricos. Assim, pode-se dizer que as fórmulas empíricas propostas para os complexos são condizentes com suas estruturas.

4.2. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

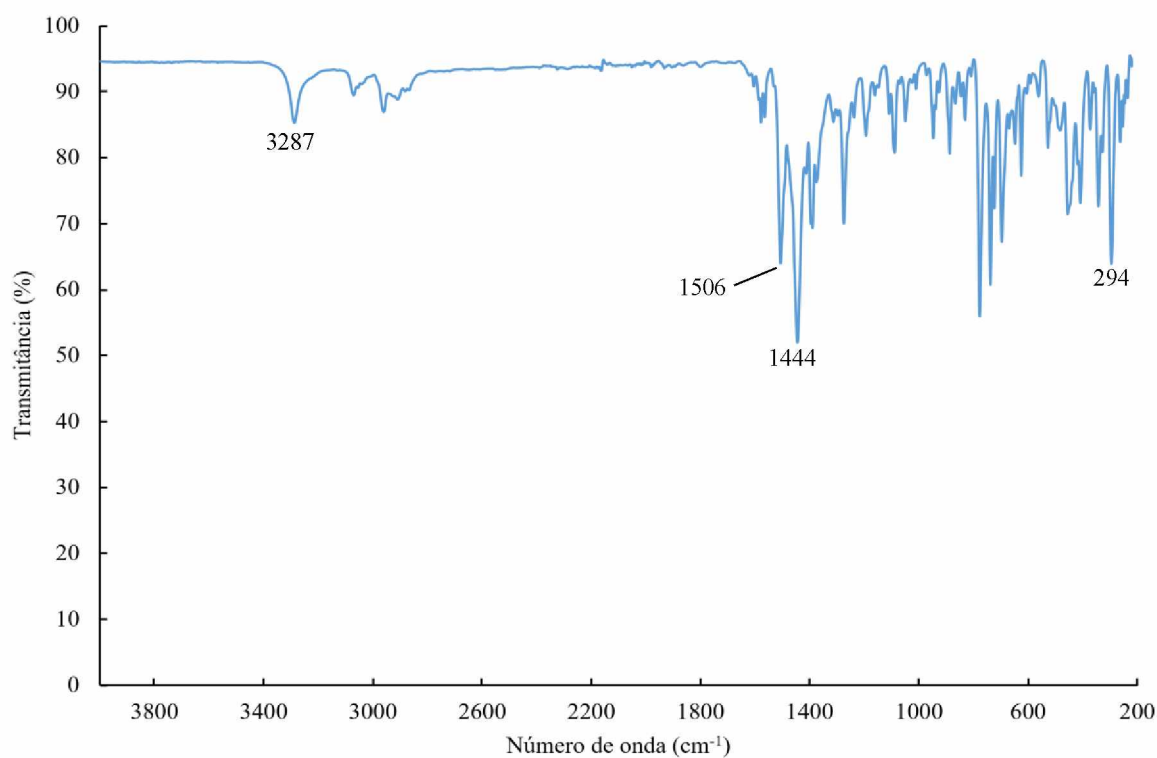
Os espectros na região do infravermelho obtidos para os complexos $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2]$, $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ e $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ estão mostrados respectivamente nas **Figura 11 – 14**. Os espectros do Nadic, Naibu e Nanap se encontram no **APÊNDICE A**.

Figura 11. Espectro na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2]$, obtido com acessório de ATR.



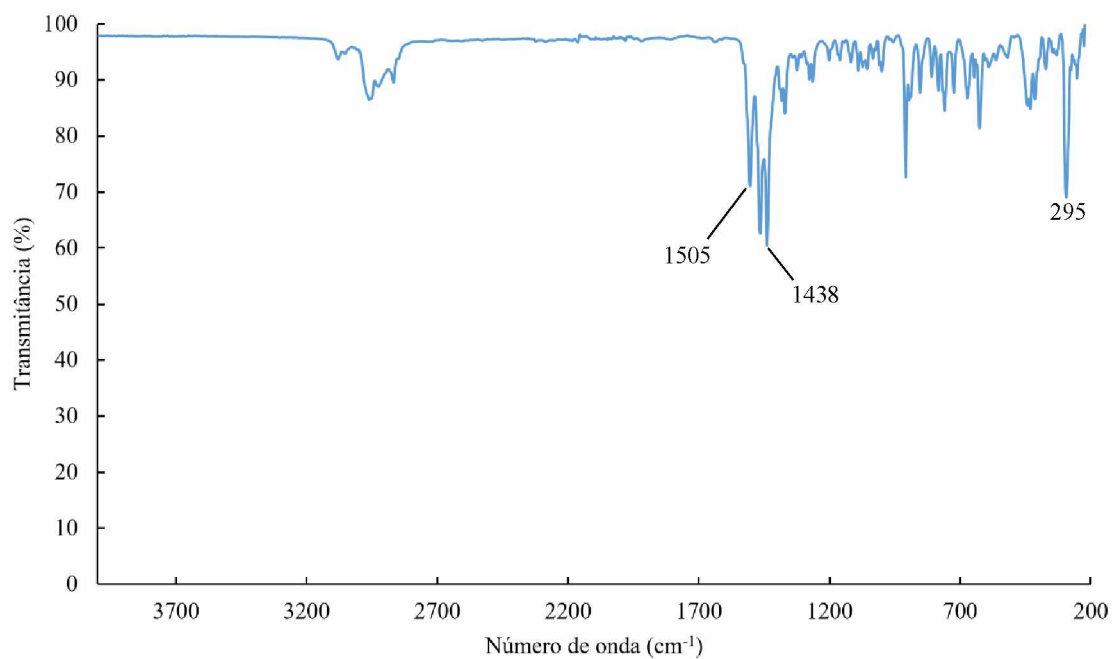
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 12. Espectro na região do infravermelho do complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-}\text{cimeno})]$, obtido com acessório de ATR.



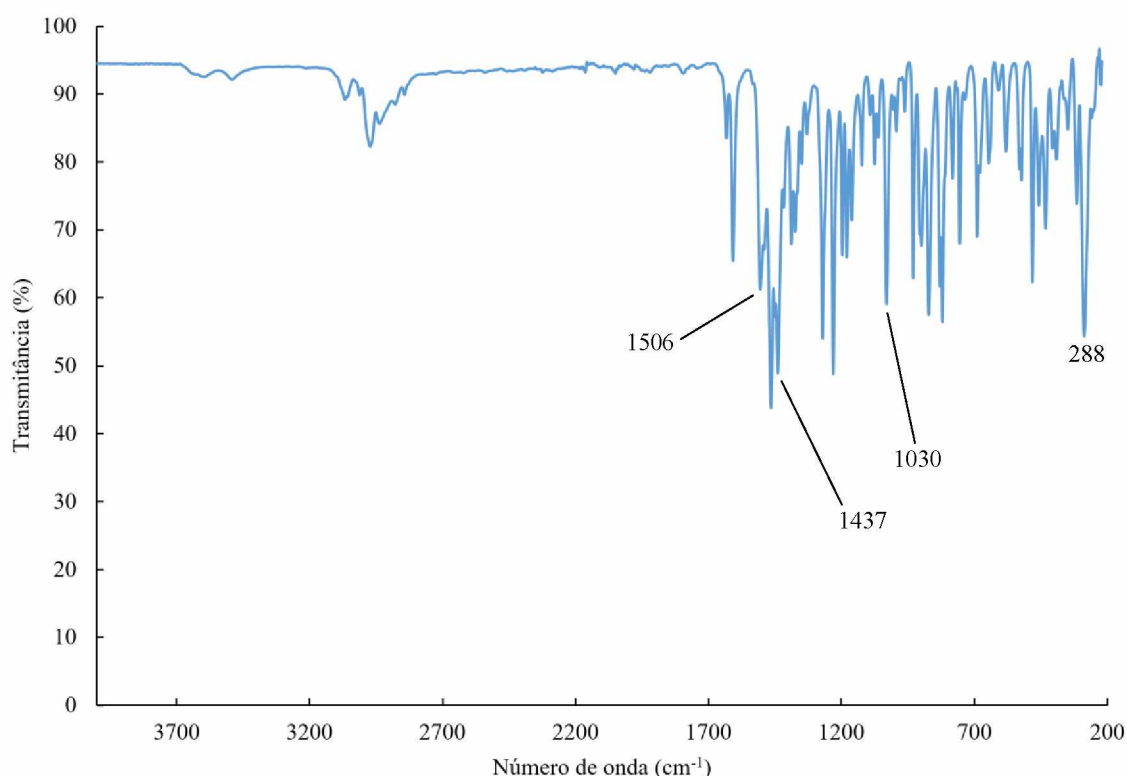
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 13. Espectro na região do infravermelho do complexo $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-}\text{cimeno})]$, obtido com acessório de ATR.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 14. Espectro na região do infravermelho do complexo $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, obtido com acessório de ATR.



Fonte: Dados da pesquisa.

Analisando-se o espectro na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2]$ (**Figura 11**), é possível atribuir as bandas em 292 e 260 cm^{-1} a modos vibracionais das ligações Ru – Cl ($\nu(\text{Ru} - \text{Cl}_{\text{terminal}})$ e $\nu(\text{Ru} - \text{Cl}_{\text{ponte}})$, respectivamente). Estas atribuições estão de acordo com aquelas encontradas na literatura para esse complexo^[47,48].

No espectro na região do infravermelho do complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ (**Figura 12**), é possível verificar a presença de bandas provenientes do ligante dic. Dentre essas, pode-se destacar as bandas em 3287 ($\nu(\text{N} - \text{H})$), 1506 ($\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$) e 1444 cm^{-1} ($\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$)^[49]. Também é possível observar bandas características do complexo precursor, como a banda encontrada em 294 cm^{-1} ($\nu(\text{Ru} - \text{Cl}_{\text{terminal}})$).

No espectro da **Figura 12**, também se observam evidências de que ocorreu a coordenação do ligante dic ao Ru(II). O desaparecimento da banda intensa em 260 cm^{-1} ($\nu(\text{Ru} - \text{Cl}_{\text{ponte}})$) indica a substituição dos ligantes Cl^- pelo ligante dic. Além disso, os deslocamentos significativos dos estiramentos do grupo carboxilato no complexo em comparação com o espectro do ligante livre também evidenciam a coordenação do dic.

O espectro do complexo $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ (**Figura 13**) apresenta bandas provenientes do ligante ibu, das quais pode-se atribuir aquelas em 1505 e 1438 cm^{-1} ao grupo carboxilato ($\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ e $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$, respectivamente)^[49]. Algumas bandas características do complexo precursor são observadas, como a banda em 295 cm^{-1} ($\nu(\text{Ru} - \text{Cl}_{\text{terminal}})$). O desaparecimento da banda intensa em 260 cm^{-1} ($\nu(\text{Ru} - \text{Cl}_{\text{ponte}})$) e os deslocamentos significativos das bandas do grupo carboxilato em comparação com o espectro do ligante livre evidenciam a substituição dos ligantes Cl^- pelo ligante ibu.

Para o espectro do complexo $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ (**Figura 14**), atribuiu-se as bandas em 1506 ($\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$), 1437 ($\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$) e 1030 cm^{-1} ($\nu_{\text{s}}(\text{C} - \text{O} - \text{C})$) como características do ligante nap^[49]. Bandas do complexo precursor foram observadas, como aquela em 288 cm^{-1} ($\nu(\text{Ru} - \text{Cl}_{\text{terminal}})$). No espectro deste complexo, ocorreu o desaparecimento da banda intensa em 260 cm^{-1} ($\nu(\text{Ru} - \text{Cl}_{\text{ponte}})$), indicando a substituição do Cl^- pelo ligante nap. Os deslocamentos significativos das bandas do grupo carboxilato no complexo em comparação com o espectro do ligante livre também foram observados.

A diferença entre os valores dos estiramentos assimétricos e simétricos do grupo carboxilato nos ligantes livres ($\Delta\nu_{\text{l}}$) e nos complexos ($\Delta\nu_{\text{c}}$) permite determinar o modo de coordenação do ligante ao centro metálico. Desta forma, $\Delta\nu_{\text{c}} > \Delta\nu_{\text{l}}$ indica que o modo de coordenação do ligante carboxilato é monodentado enquanto que, para $\Delta\nu_{\text{c}} < \Delta\nu_{\text{l}}$, tem-se que o modo de coordenação é bidentado. Quando $\Delta\nu_{\text{c}} \sim \Delta\nu_{\text{l}}$, o carboxilato se liga em ponte, coordenando em dois metais^[50].

Desta forma, ao se comparar as bandas pertencentes ao grupo carboxilato nos ligantes livres e nos complexos em estudo, as quais estão apresentadas na **Tabela 4**, é possível evidenciar que os ligantes se coordenam em modo bidentado ao Ru(II).

Tabela 4. Estiramentos dos grupos carboxilatos nos ligantes e nos complexos.

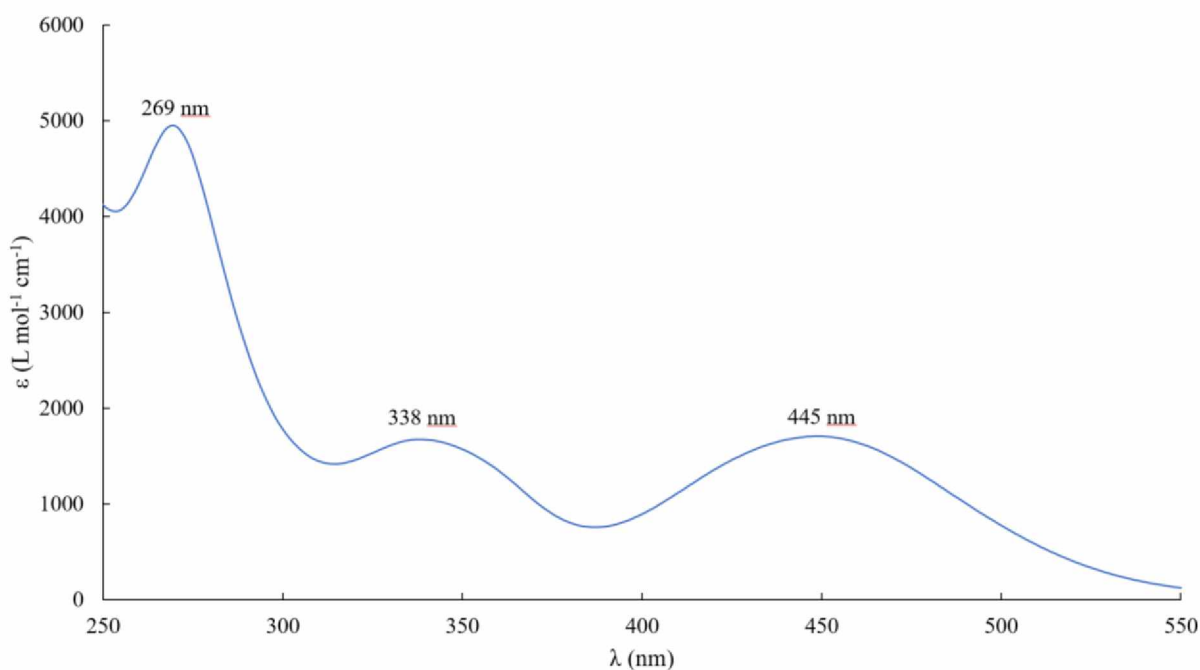
	$\nu_{\text{as}} (\text{cm}^{-1})$	$\nu_{\text{s}} (\text{cm}^{-1})$	$\Delta\nu (\text{cm}^{-1})$
Nadic	1574	1398	176
$[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$	1506	1444	62
Naibu	1545	1406	139
$[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$	1505	1438	67
Nanap	1548	1390	158
$[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$	1506	1437	69

Fonte: Dados da pesquisa.

4.3. Espectroscopia de Absorção na Região do UV-Vis e Cálculos Computacionais

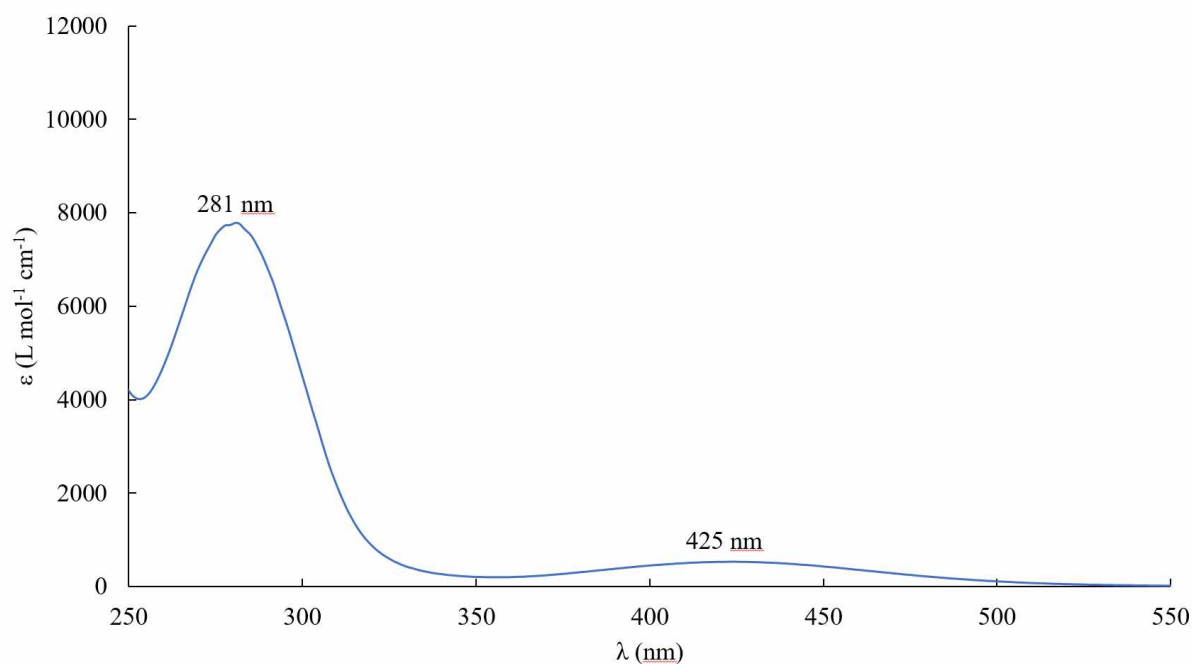
Os espectros de absorção na região do UV-Vis obtidos experimentalmente para os complexos $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2]$, $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ e $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ estão mostrados respectivamente nas **Figura 15 – 18**. Os espectros na região do UV-Vis determinados por meio de cálculos computacionais se encontram no **APÊNDICE B**.

Figura 15. Espectro na região do UV-Vis do complexo $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2]$, em diclorometano.



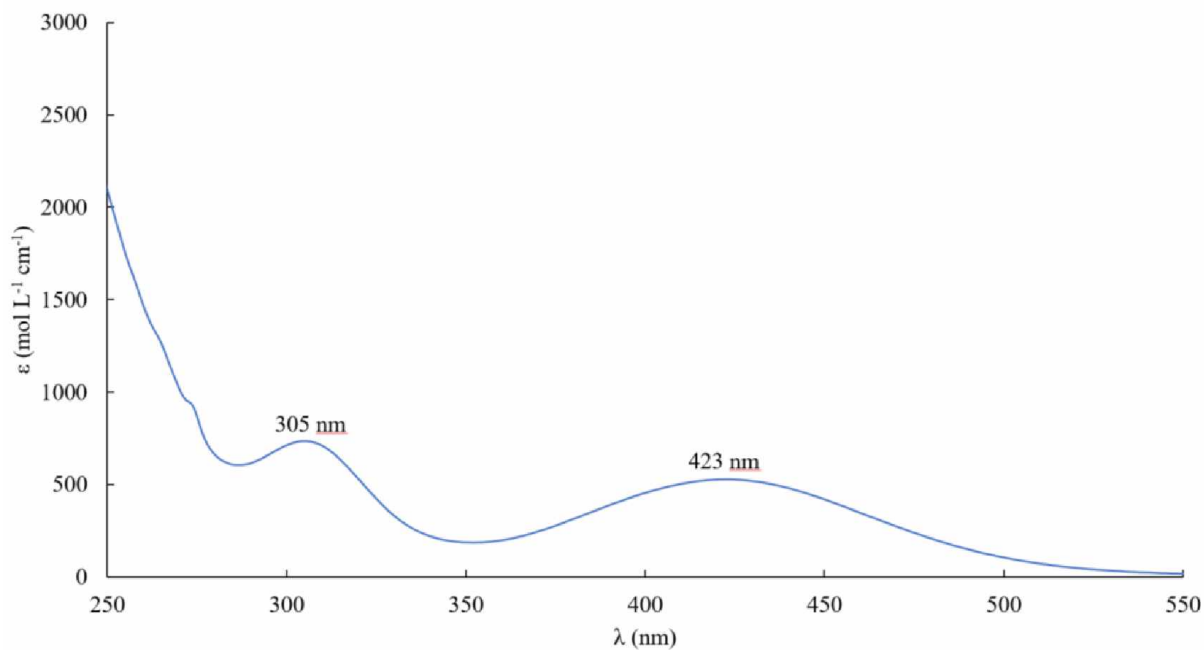
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 16. Espectro na região do UV-Vis do complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, em diclorometano.



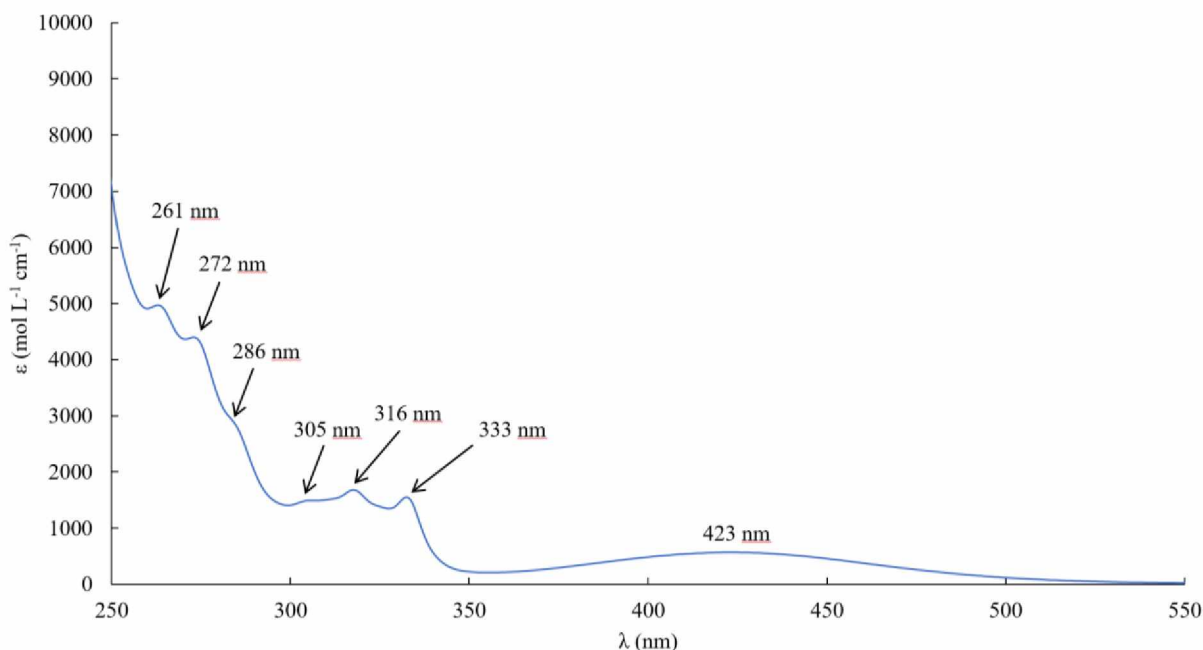
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 17. Espectro na região do UV-Vis do complexo $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, em diclorometano.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 18. Espectro na região do UV-Vis do complexo $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, em diclorometano.



Fonte: Dados da pesquisa.

O uso de cálculos computacionais permite estimar os estados excitados correspondentes às bandas observadas experimentalmente nos espectros de absorção na região do UV-Vis. Desta forma, devido à natureza quântica desses cálculos, os estados excitados, de modo geral, são formados por várias transições eletrônicas, de modo que cada transição tem uma contribuição percentual para o estado excitado. Levando isso em consideração, os espectros experimentais foram analisados a partir dos dados obtidos pelos cálculos computacionais.

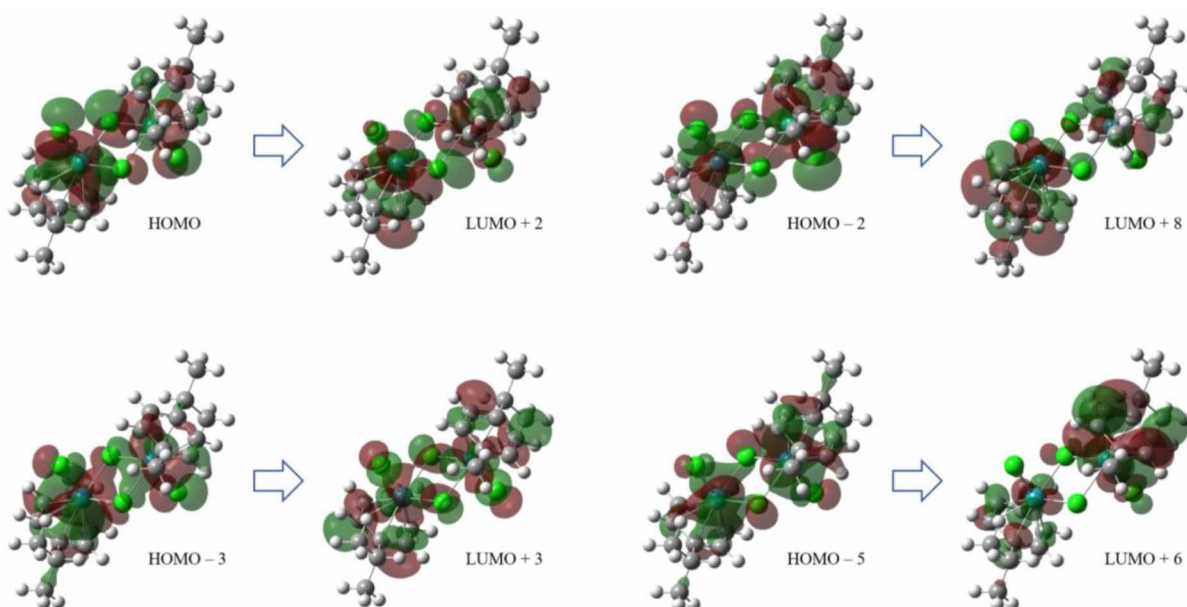
Assim, no espectro do complexo $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2]$ (**Figura 15**), observa-se a presença de três bandas (445, 338 e 269 nm), as quais foram caracterizadas como MLCT (transferência de carga metal-ligante, traduzido do inglês *metal-to-ligand charge transfer*). Nos três estados excitados correspondentes a essas bandas, observou-se a predominância do deslocamento da densidade eletrônica concentrada em torno do Ru(II) para o ligante *p*-cimeno. As principais transições eletrônicas dos estados excitados na região do UV-vis do complexo $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2]$, com suas contribuições, estão apresentadas na **Tabela 5** e os orbitais envolvidos nessas transições estão representados na **Figura 19**.

Tabela 5. Atribuições determinadas teoricamente para as bandas observadas no espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2]$.

$\lambda_{\text{exp.}}$ (nm)	$\lambda_{\text{teo.}}$ (nm)	Principais transições eletrônicas	Contribuição
445	458	$\text{HOMO} \rightarrow \text{LUMO} + 2$	74%
338	343	$\text{HOMO} - 3 \rightarrow \text{LUMO} + 3$	61%
269	279	$\text{HOMO} - 2 \rightarrow \text{LUMO} + 8$	18%
		$\text{HOMO} - 5 \rightarrow \text{LUMO} + 6$	32%

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 19. Representação dos orbitais moleculares envolvidos nas principais transições eletrônicas do complexo $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2]$ na região do UV-Vis.



Fonte: Dados da pesquisa.

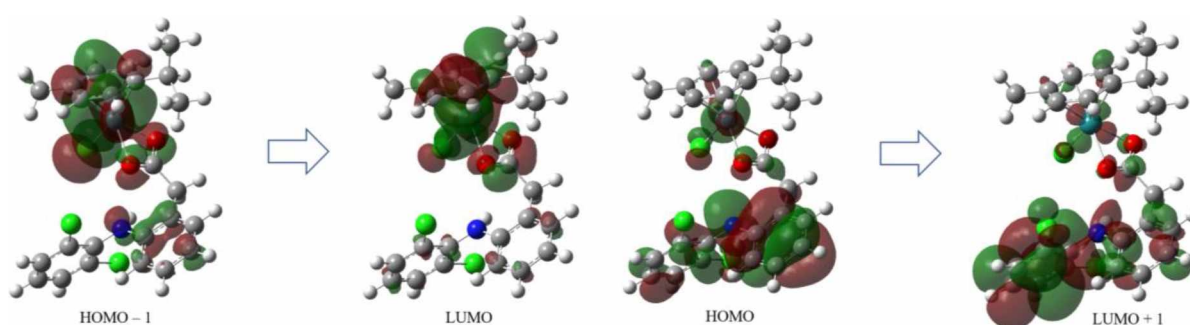
Para o espectro do complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ (**Figura 16**), pode-se verificar que existem duas bandas (425 e 281 nm), as quais são caracterizadas respectivamente como MLCT e ILCT (transferência de carga intraligante, traduzido do inglês *intraligand charge transfer*). No caso da MLCT, observa-se que a densidade eletrônica é deslocada do Ru(II) para o ligante *p*-cimeno e, no caso da ILCT, ocorre um deslocamento de carga dentro do ligante dic. As principais transições eletrônicas dos estados excitados na região do UV-Vis do complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, com suas contribuições, estão apresentadas na **Tabela 6** e os orbitais envolvidos nessas transições estão representados na **Figura 20**.

Tabela 6. Atribuições determinadas teoricamente para as bandas observadas no espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo [RuCl(dic)(η^6 -*p*-cimeno)].

$\lambda_{\text{exp.}}$ (nm)	$\lambda_{\text{teo.}}$ (nm)	Principais transições eletrônicas	Contribuição
425	420	HOMO – 1 $\rightarrow$ LUMO	68%
281	293	HOMO $\rightarrow$ LUMO + 1	56%

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 20. Representação dos orbitais moleculares envolvidos nas principais transições eletrônicas do complexo [RuCl(dic)(η^6 -*p*-cimeno)] na região do UV-Vis.



Fonte: Dados da pesquisa.

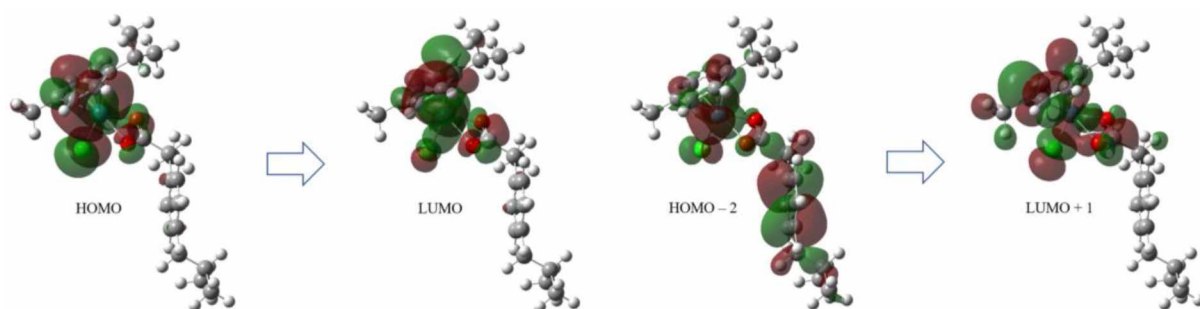
No espectro do complexo [RuCl(ibu)(η^6 -*p*-cimeno)] (**Figura 17**), verifica-se que também existem duas bandas (423 e 305 nm), as quais são caracterizadas respectivamente como MLCT e LLCT (transferência de carga ligante-ligante, traduzido do inglês *ligand-to-ligand charge transfer*). No caso da MLCT, observa-se que a densidade eletrônica é deslocada do Ru(II) para o ligante *p*-cimeno e, no caso da LLCT, ocorre um deslocamento de carga do ligante ibu para o ligante *p*-cimeno. As principais transições eletrônicas dos estados excitados na região do UV-vis do complexo [RuCl(ibu)(η^6 -*p*-cimeno)], com suas contribuições, estão apresentadas na **Tabela 7** e os orbitais envolvidos nessas transições estão representados na **Figura 21**.

Tabela 7. Atribuições determinadas teoricamente para as bandas observadas no espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo [RuCl(ibu)(η^6 -*p*-cimeno)].

$\lambda_{\text{exp.}}$ (nm)	$\lambda_{\text{teo.}}$ (nm)	Principais transições eletrônicas	Contribuição
423	436	HOMO $\rightarrow$ LUMO	63%
305	283	HOMO – 2 $\rightarrow$ LUMO + 1	80%

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 21. Representação dos orbitais moleculares envolvidos nas principais transições eletrônicas do complexo $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ na região do UV-Vis.



Fonte: Dados da pesquisa.

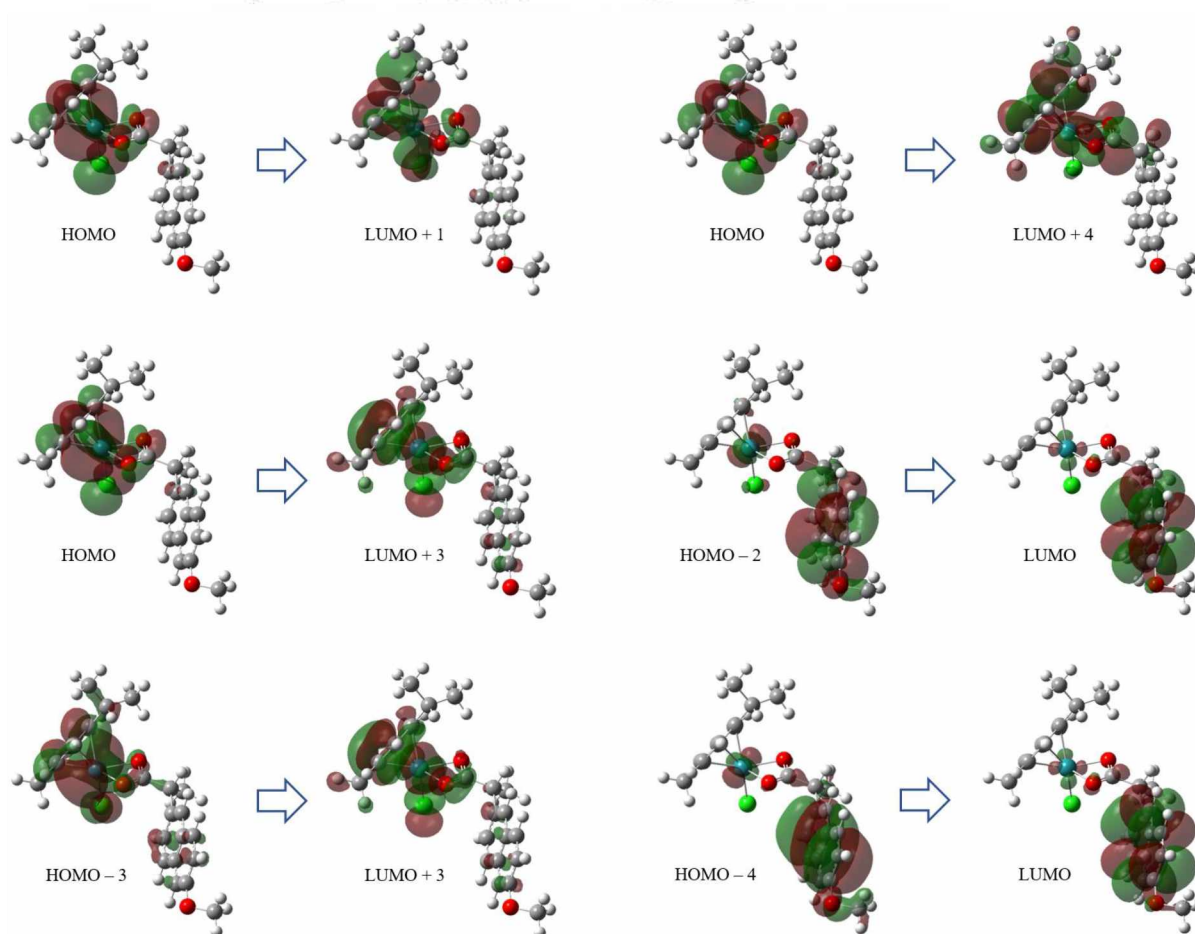
No espectro do complexo $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ (**Figura 18**), observa-se a presença de sete bandas (423, 333, 316, 305, 286, 272 e 262 nm). As bandas em 423, 333 e 305 nm são caracterizadas como MLCT, em que a densidade eletrônica é deslocada do Ru(II) para o ligante *p*-cimeno. A banda em 286 nm também é caracterizada como uma MLCT, porém a densidade eletrônica é deslocada do Ru(II) para o ligantes *p*-cimeno e o grupo carboxilato do ligante nap. Por sua vez, as bandas em 272 e 262 nm são caracterizadas como ILCT, em que a densidade eletrônica é deslocada dentro do ligante nap. Não foi identificado um estado excitado para a banda em 316 nm. As principais transições eletrônicas dos estados excitados na região do UV-Vis do complexo $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, com suas contribuições, estão apresentadas na **Tabela 8** e os orbitais envolvidos nessas transições estão representados na **Figura 22**.

Tabela 8. Atribuições determinadas teoricamente para as bandas observadas no espectro de absorção na região do UV-vis do complexo $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$.

$\lambda_{\text{exp.}}$ (nm)	$\lambda_{\text{teo.}}$ (nm)	Principais transições eletrônicas	Contribuição
423	425	HOMO $\rightarrow$ LUMO + 1	45%
333	334	HOMO $\rightarrow$ LUMO + 3	73%
316	Não observado	—	—
305	298	HOMO – 3 $\rightarrow$ LUMO + 3	79%
286	285	HOMO $\rightarrow$ LUMO + 4	76%
272	275	HOMO – 2 $\rightarrow$ LUMO	45%
262	260	HOMO – 4 $\rightarrow$ LUMO	41%

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 22. Representação dos orbitais moleculares envolvidos nas principais transições eletrônicas do complexo $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ na região do UV-Vis.

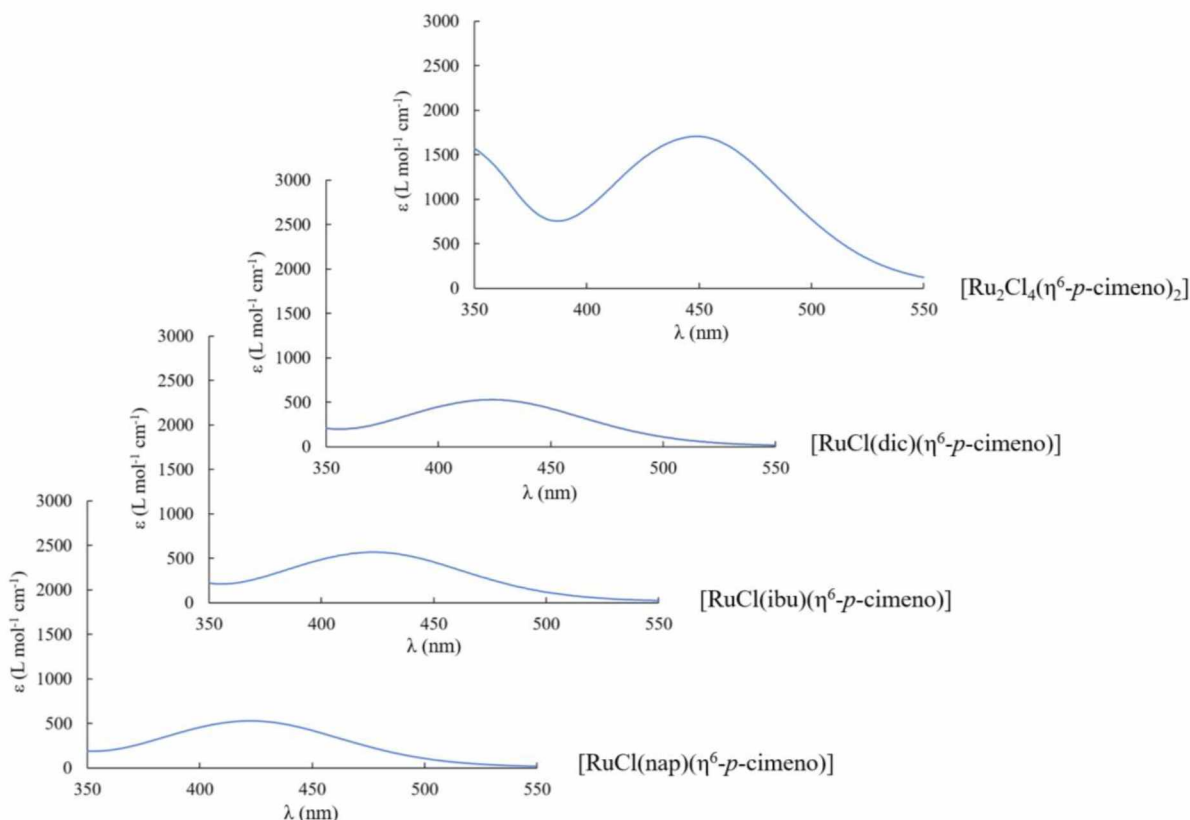


Fonte: Dados da pesquisa.

Comparando os espectros dos complexos $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ e $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, observa-se que os três possuem na região visível uma banda, a qual está localizada entre 423 e 425 nm. Ao se comparar as estruturas desses três complexos, verifica-se que eles têm estruturas semelhantes, o que torna as esferas de coordenação do Ru(II) nesses complexos idênticas entre si. Assim, pode-se associar essas bandas na região visível como correspondentes a transições eletrônicas análogas. A comparação das bandas na região visível dos complexos está esquematizada na **Figura 23**.

Ao se analisar as principais transições associadas com as bandas na região visível de todos os complexos, percebe-se que essas bandas são caracterizadas como MLCT, em que a densidade eletrônica se desloca do Ru(II) para o p -cimeno. Em função disso, pode-se considerar o deslocamento hipsocrômico dessa MLCT, em comparação com o espectro do complexo $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2]$, como uma evidência da substituição dos ligantes Cl^- pelos carboxilatos.

Figura 23. Comparação das bandas na região visível dos espectros de absorção dos complexos.



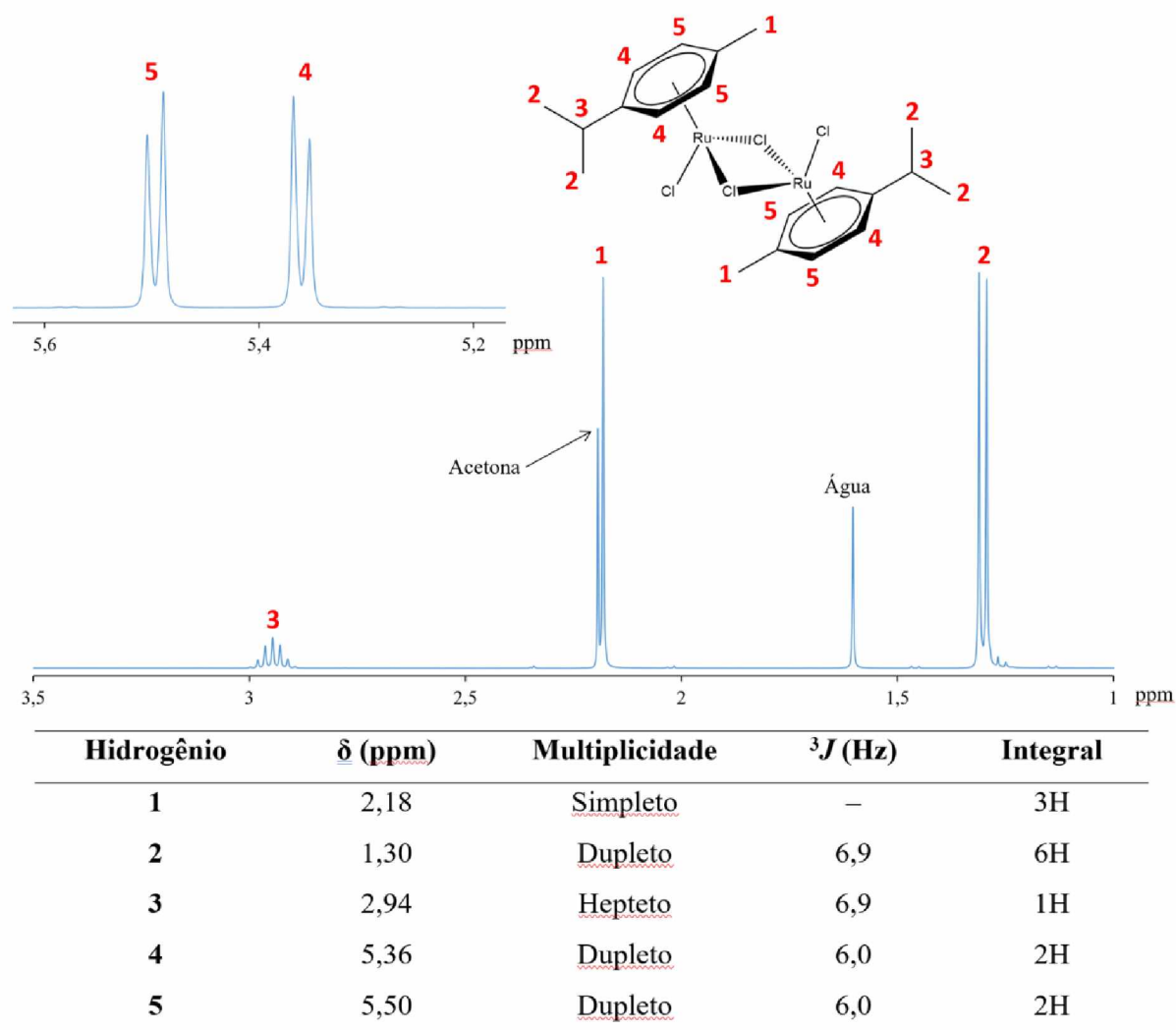
Fonte: Dados da pesquisa.

Esse deslocamento é consistente com a substituição dos ligantes. Por ser uma base de Lewis mais dura do que o Cl^- , o carboxilato é menos polarizável e mais polarizante e, desta forma, ele “segura” a densidade eletrônica em volta do Ru(II) mais fortemente. Consequentemente, a transferência de carga do Ru(II) para o p -cimeno requer uma energia maior para ocorrer.

4.4. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H

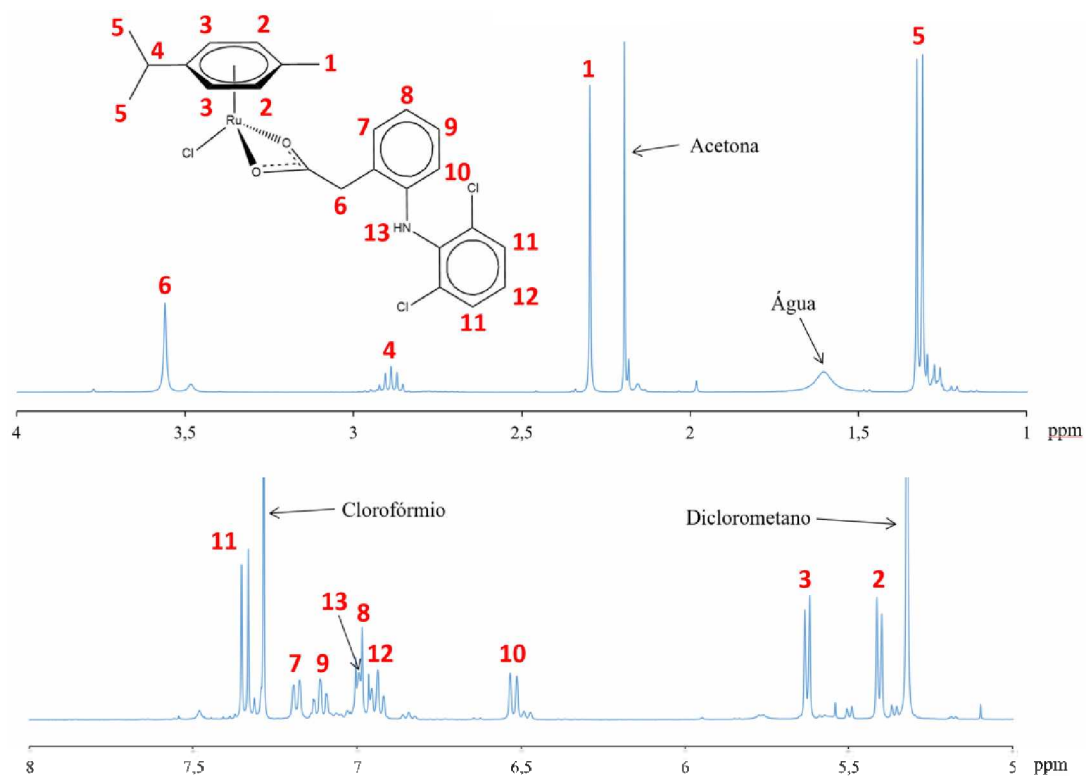
Os espectros de RMN – ^1H obtidos para os complexos $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2]$, $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ e $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ estão mostrados respectivamente nas **Figura 24 – 27**, juntamente com as atribuições dos hidrogênios.

Figura 24. Espectro de RMN – ^1H , obtido em CDCl_3 e em frequência de 400 MHz, do complexo $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2]$, com as atribuições dos hidrogênios.



Fonte: Dados da pesquisa.

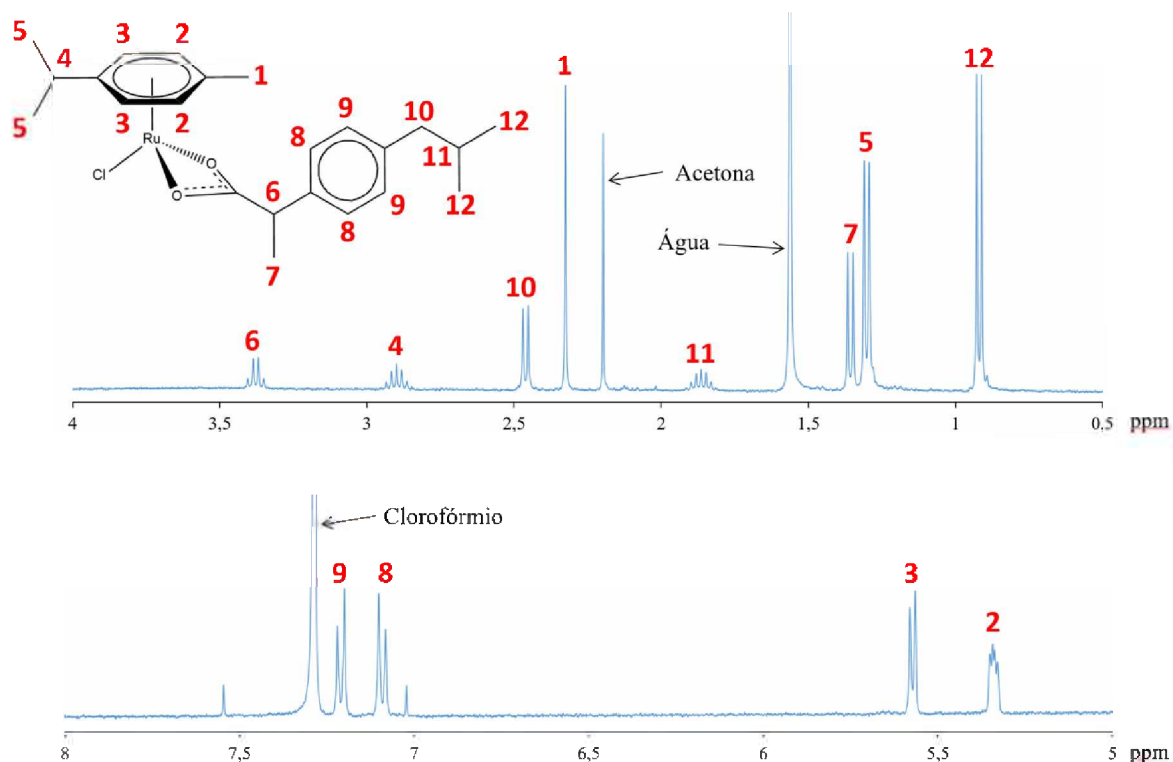
Figura 25. Espectro de RMN – ^1H , obtido em CDCl_3 e em frequência de 400 MHz, do complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, com as atribuições dos hidrogênios.



Hidrogênio	δ (ppm)	Multiplicidade	^3J (Hz)	Integral
1	2,30	Simpleto	–	3H
2	5,41	Dupleto	5,9	2H
3	5,63	Dupleto	6,0	2H
4	2,89	Hepteto	6,9	1H
5	1,32	Dupleto	6,9	6H
6	3,56	Simpleto	–	2H
7	7,18	Dupleto	7,6	1H
8	6,94	Tripleto	7,3	1H
9	7,11	Tripleto	7,6	1H
10	6,52	Dupleto	7,8	1H
11	7,34	Dupleto	8,1	2H
12	6,98	Tripleto	8,0	1H
13	6,99	Simpleto	–	1H

Fonte: Dados da pesquisa.

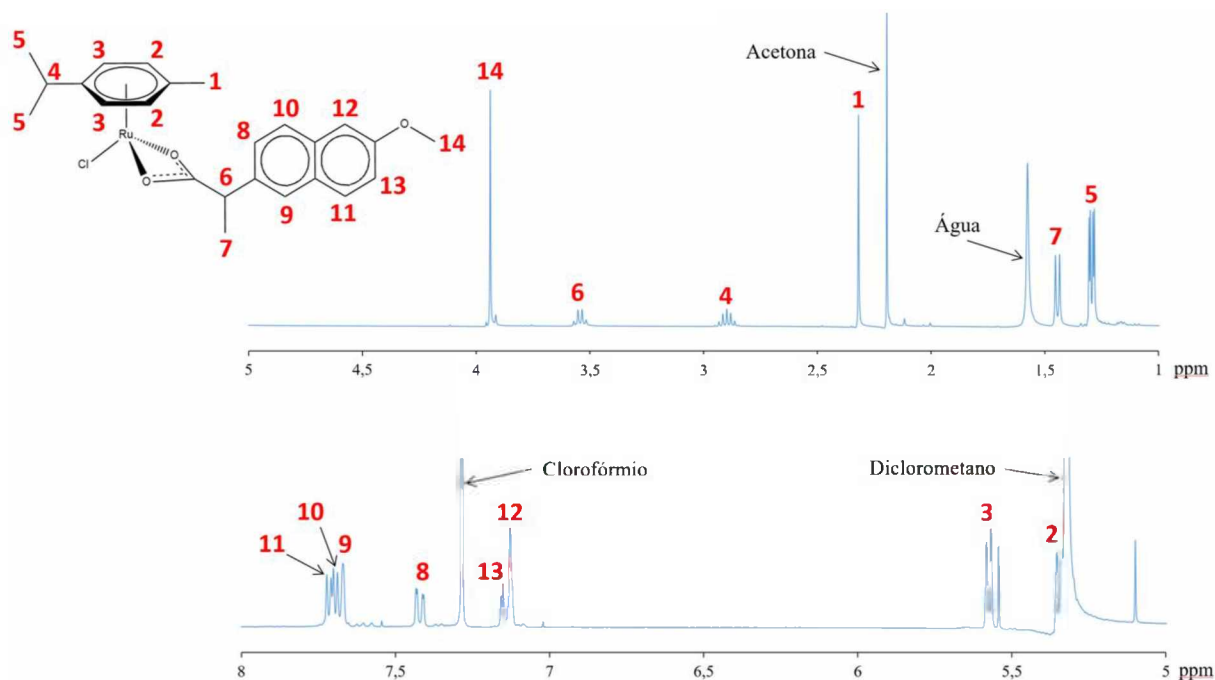
Figura 26. Espectro de RMN – ^1H , obtido em CDCl_3 e em frequência de 400 MHz, do complexo $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-}\text{cimeno})]$, com as atribuições dos hidrogênios.



Hidrogênio	δ (ppm)	Multiplicidade	^3J (Hz)	Integral
1	2,32	Simpleto	—	3H
2	5,34	Duplo duplete	5,6	2H
3	5,57	Duplete	5,8	2H
4	2,90	Hepteto	7,0	1H
5	1,30	Duplete	6,9	6H
6	3,38	Quarteto	7,2	1H
7	1,36	Duplete	7,2	3H
8	7,09	Duplete	7,9	2H
9	7,21	Duplete	7,9	2H
10	2,46	Duplete	7,2	2H
11	1,86	Multipleto	6,7	1H
12	0,92	Duplete	6,7	6H

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 27. Espectro de RMN – ^1H , obtido em CDCl_3 e em frequência de 400 MHz, do complexo $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, com as atribuições dos hidrogênios.



Hidrogênio	δ (ppm)	Multiplicidade	^3J (Hz)	Integral
1	2,32	Simpleto	—	3H
2	5,35	Dupletto	5,9	2H
3	5,57	Dupletto	5,9	2H
4	2,90	Hepteto	6,9	1H
5	1,29	Duplo dupletto	6,9	6H
6	3,54	Quarteto	7,1	1H
7	1,44	Dupletto	7,1	3H
8	7,42	Duplo dupletto	8,5	1H
9	7,67	Simpleto	—	1H
10	7,70	Dupletto	8,5	1H
11	7,71	Dupletto	8,6	1H
12	7,13	Simpleto	—	1H
13	7,14	Duplo dupletto	8,5	1H
14	3,94	Simpleto	—	3H

Fonte: Dados da pesquisa.

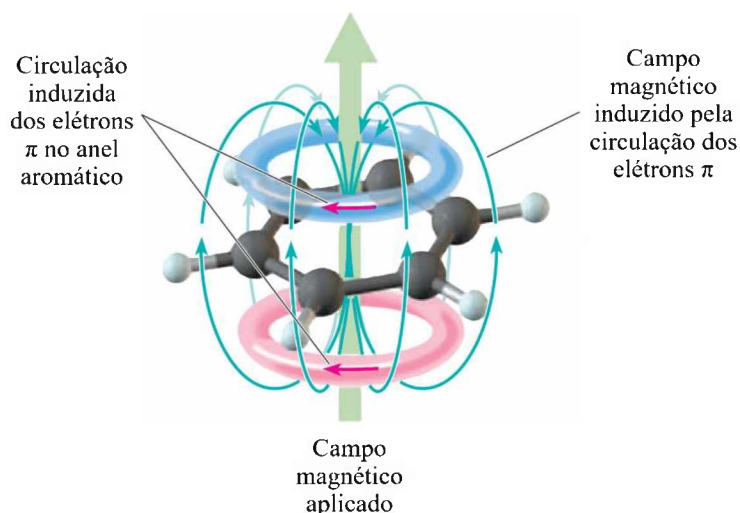
Os espectros de RMN – ^1H dos complexos $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ e $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ evidenciaram a presença dos ligantes carboxilatos e do $p\text{-cimeno}$ na esfera de coordenação do Ru(II) . As atribuições feitas aos hidrogênios foram coerentes com os valores encontrados na literatura e com as estruturas dos complexos^[51].

Com relação ao ligante *p*-cimeno, os valores incomumente baixos de δ para os seus hidrogênios aromáticos (entre 5,3 e 5,7 ppm) indicam o modo como ocorre a coordenação ao Ru(II). Quando *p*-cimeno não está coordenado, os valores de δ dos hidrogênios aromáticos se encontram, em CDCl_3 , em torno de 7,11 ppm^[52].

O campo magnético aplicado induz uma circulação dos elétrons π do anel aromático e gera um campo magnético “extra”, o qual reforça o campo magnético no lado externo do anel. Esse efeito se chama corrente de anel e está esquematizado na **Figura 28**. Consequentemente, os hidrogênios em anéis aromáticos são mais desblindados, gerando sinais em uma faixa entre 6,5 e 8,5 ppm^[51].

Assim, como o *p*-cimeno provavelmente se coordena ao Ru(II) por meio dos elétrons π do anel aromático, a ressonância no anel é prejudicada e o efeito da corrente de anel é reduzido. Isso é refletido nos valores de δ para os hidrogênios aromáticos do *p*-cimeno.

Figura 28. Esquematização do campo magnético gerado pela circulação dos elétrons π em um anel aromático.



Fonte: Adaptado de BROWN, 2010, p. 508.

Além disso, ao se comparar os valores de δ dos hidrogênios do complexo $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-p-cimeno})_2]$ com seus equivalentes nos complexos derivados, percebe-se que ocorre um deslocamento em alguns desses valores, os quais estão apresentados na **Tabela 9**. Essa alteração pode estar relacionada com a mudança na interação entre o Ru(II) e o *p*-cimeno devido à substituição de ligantes.

A substituição afeta a densidade eletrônica nos orbitais moleculares envolvidos na ligação entre o Ru(II) e o *p*-cimeno, o que é evidenciado nos deslocamentos mais pronunciados

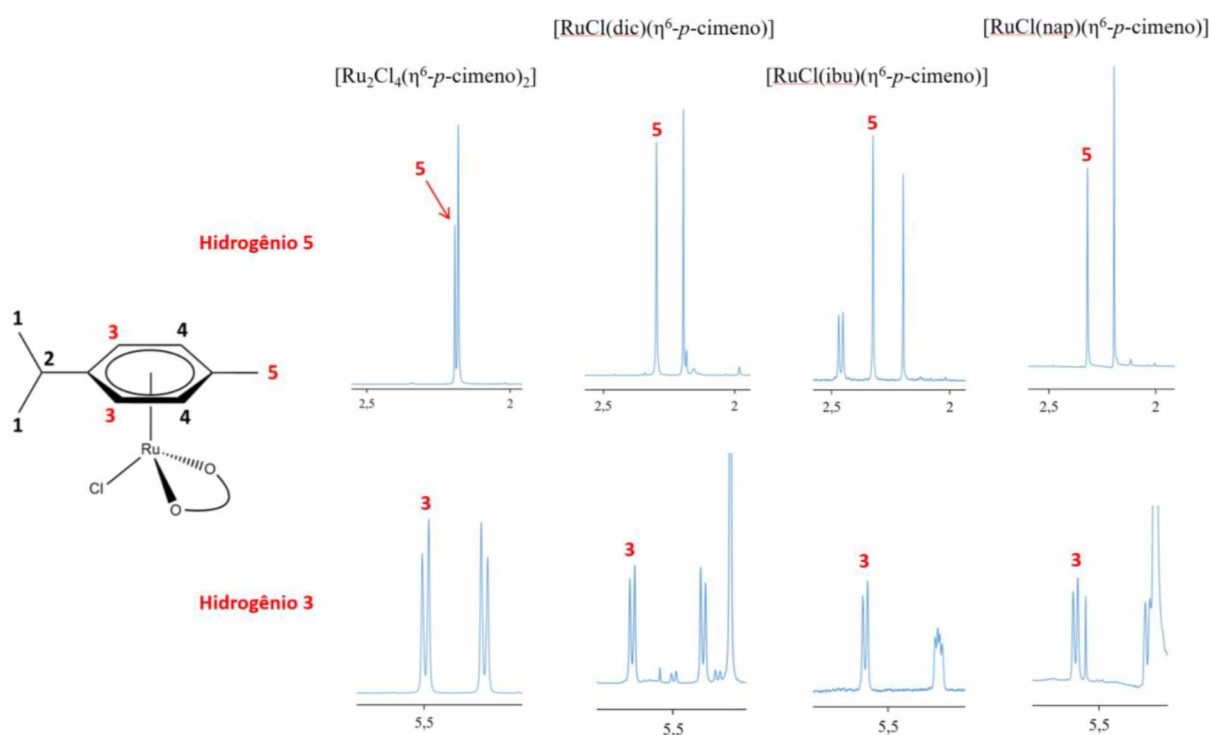
de δ nos hidrogênios 3 e 5, destacados na **Figura 29**. Os deslocamentos correspondem a uma pequena desblindagem desses hidrogênios em comparação com o complexo precursor, o que é coerente com a substituição dos ligantes. Os carboxilatos são ligantes mais duros do que o Cl^- e, em função disso, dificultam o deslocamento da densidade eletrônica do Ru(II) para o *p*-cimeno.

Tabela 9. Valores de δ dos hidrogênios do *p*-cimeno (identificados na **Figura 29**) nos complexos $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-p-cimeno})_2]$, $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-p-cimeno})]$, $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-p-cimeno})]$ e $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-p-cimeno})]$.

Complexo	δ dos hidrogênios do <i>p</i> -cimeno (ppm)				
	H1	H2	H3	H4	H5
$[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-p-cimeno})_2]$	1,30	2,94	5,50	5,36	2,18
$[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-p-cimeno})]$	1,32	2,89	5,63	5,41	2,30
$[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-p-cimeno})]$	1,30	2,90	5,57	5,34	2,32
$[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-p-cimeno})]$	1,29	2,90	5,57	5,35	2,32

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 29. Hidrogênios do *p*-cimeno que tiveram deslocamentos de δ mais pronunciados (em vermelho) em relação ao complexo precursor.

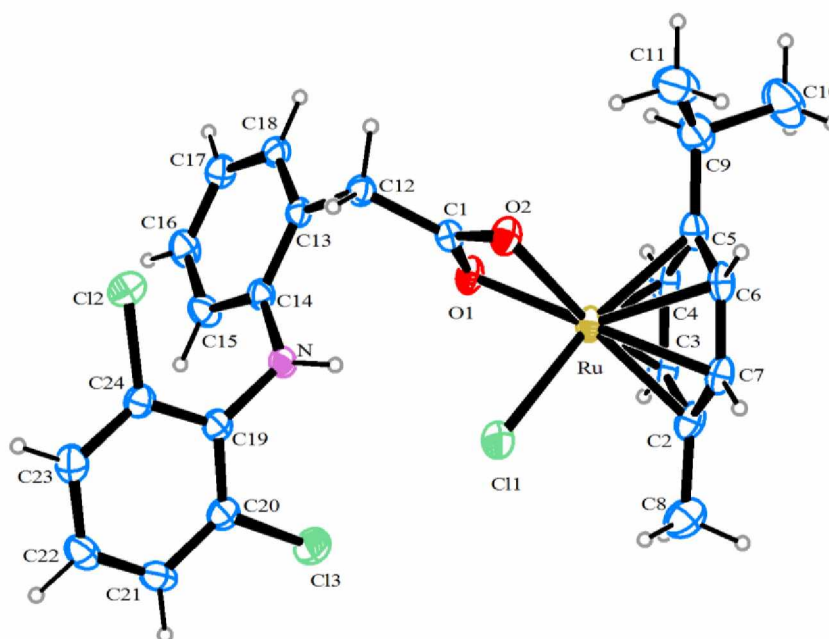


Fonte: Dados da pesquisa.

4.6. Difração de Raios X por Monocristal

Os principais dados cristalográficos obtidos para o complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$ se encontram no **APÊNDICE C**. O complexo se cristaliza no sistema triclinico, no grupo espacial $P -1$, e a estrutura obtida pela difração de raios X está representada na **Figura 30**.

Figura 30. Representação ORTEP-3 do complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$, em que os elipsoides foram desenhados com 20% de probabilidade.



Fonte: Dados da pesquisa.

Os resultados obtidos pela difração de raios X confirmam a estrutura proposta pelas demais técnicas de caracterização. O Ru(II) está coordenado pelo ligante *p*-cimeno por meio dos átomos de carbono do anel aromático, pelo ligante dic por meio dos átomos de oxigênio do grupo carboxilato, formando um anel quelato, e pelo ligante Cl^- , em uma geometria pseudo-octaédrica. Os ângulos e os comprimentos de ligação dos átomos coordenados ao Ru(II) estão apresentados respectivamente nas **Tabela 10** e **Tabela 11**.

Tabela 10. Ângulos das ligações dos átomos coordenados ao Ru(II) no complexo [RuCl(dic)(η^6 -*p*-cimeno)].

Ligação	Ângulo (°)	Ligação	Ângulo
O1 – Ru – Cl1	84,4 (1)	C5 – Ru – O2	99,0 (1)
O2 – Ru – Cl1	83,9 (1)	C6 – Ru – O2	100,4 (1)
C2 – Ru – Cl1	90,9 (1)	C7 – Ru – O2	124,4 (1)
C3 – Ru – Cl1	111,5 (1)	C3 – Ru – C2	37,9 (1)
C4 – Ru – Cl1	147,4 (1)	C4 – Ru – C2	68,7 (1)
C5 – Ru – Cl1	167,1 (1)	C5 – Ru – C2	82,4 (1)
C6 – Ru – Cl1	128,5 (1)	C6 – Ru – C2	68,4 (1)
C7 – Ru – Cl1	98,7 (1)	C7 – Ru – C2	37,8 (1)
O2 – Ru – O1	60,1 (1)	C4 – Ru – C3	37,9 (1)
C2 – Ru – O1	138,3 (1)	C5 – Ru – C3	69,0 (1)
C3 – Ru – O1	106,9 (1)	C6 – Ru – C3	80,5 (1)
C4 – Ru – O1	94,4 (1)	C7 – Ru – C3	67,9 (1)
C5 – Ru – O1	108,0 (1)	C5 – Ru – C4	38,1 (1)
C6 – Ru – O1	141,9 (1)	C6 – Ru – C4	68,3 (1)
C7 – Ru – O1	174,7 (1)	C7 – Ru – C4	80,6 (1)
C2 – Ru – O2	160,3 (1)	C6 – Ru – C5	38,6 (1)
C3 – Ru – O2	159,8 (1)	C7 – Ru – C5	69,2 (1)
C4 – Ru – O2	123,5 (1)	C7 – Ru – C6	37,6 (1)

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 11. Comprimentos das ligações dos átomos coordenados ao Ru(II) no complexo [RuCl(dic)(η^6 -*p*-cimeno)].

Ligação	Comprimento (Å)	Ligação	Comprimento (Å)
Ru – Cl1	2,380(1)	Ru – C4	2,149(3)
Ru – O1	2,139(2)	Ru – C5	2,202(3)
Ru – O2	2,170(2)	Ru – C6	2,148(3)
Ru – C2	2,196(3)	Ru – C7	2,167(3)
Ru – C3	2,149(3)		

Fonte: Dados da pesquisa.

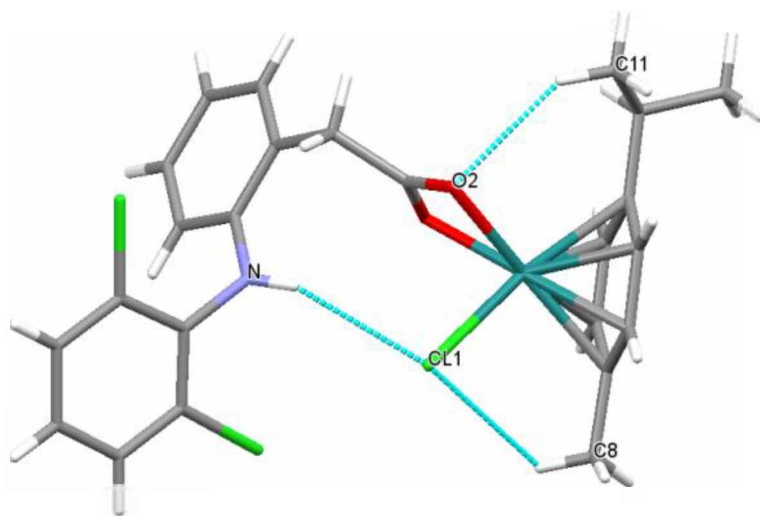
Ao analisar os dados referentes aos ângulos das ligações, apresentados na **Tabela 10**, observa-se que o ângulo da ligação O2 – Ru – O1 é 60,1(1)°, o qual é o principal contribuinte para a distorção da geometria pseudo-octaédrica. O valor do ângulo dessa ligação está coerente com valores encontrados na literatura de outros complexos de rutênio contendo um carboxilato como ligante^[53,54].

Com relação aos valores dos comprimentos das ligações, apresentadas na **Tabela 11**, verifica-se que as distâncias das ligações Ru – O1 e Ru – O2 são respectivamente 2,139(2) e 2,170(2) Å. Esses valores para os comprimentos das ligações Ru – O são comparáveis àqueles encontrados na literatura^[53,54]. Os comprimentos das ligações Ru – C, por sua vez, variam entre 2,148(3) e 2,202(3) Å, exibindo substancial diferença, como observado para complexos correlatos.^[55]

No ligante *p*-cimeno, os seis átomos de carbono do anel aromático estão em uma configuração planas, como esperado. Os átomos de carbono C8 e C9 encontram-se no plano do anel. No ligante dic, o ângulo entre os planos traçados pelos anéis é de 85,3(1)°. Os ângulos diedros O1 – C1 – C12 – C13 e C13 – C14 – N – C12 são 11,2(4) e 146,8(3)°, respectivamente.

No empacotamento cristalino do complexo [RuCl(dic)(η^6 -*p*-cimeno)], há três interações intramoleculares, representadas na **Figura 31** e duas interações intermoleculares, apresentadas na **Tabela 12**.

Figura 31. Representação MERCURY das interações intramoleculares presentes no cristal do complexo [RuCl(dic)(η^6 -*p*-cimeno)].



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 12. Interações intra e intermoleculares presentes no empacotamento cristalino do complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$.

$\text{D} - \text{H} \cdots \text{A}$	$\text{D} - \text{H} (\text{\AA})$	$\text{H} \cdots \text{A} (\text{\AA})$	$\text{D} \cdots \text{A} (\text{\AA})$	$\angle(\text{DHA}) (^{\circ})$
$\text{N} - \text{H} \cdots \text{Cl1}$	0,86	2,72	3,520(2)	156,3
$\text{C8} - \text{H8B} \cdots \text{Cl1}$	0,96	2,79	3,409(4)	123,1
$\text{C11} - \text{H11C} \cdots \text{O2}$	0,96	2,56	3,395(5)	144,8
$\text{C7} - \text{H7} \cdots \text{O2}^{\text{i}}$	0,93	2,48	3,316(4)	149,8
$\text{C16} - \text{H16} \cdots \pi^{\text{ii}}$	0,93	2,90	3,785(5)	160,0

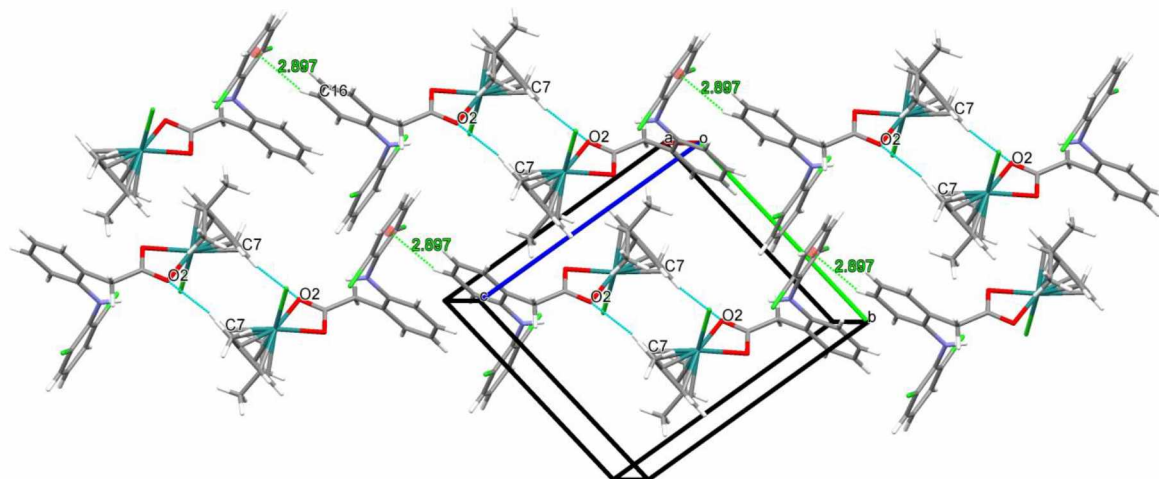
i) 1-x,1-y,1-z; ii) 2-x,-y,2-z, sendo π a nuvem eletrônica do anel C19 a C24.

Fonte: Dados da pesquisa.

As interações intermoleculares $\text{C7} - \text{H7} \cdots \text{O2}$ ocorrem entre duas moléculas relacionadas por um centro de inversão, formando dímeros que geram padrões estruturais $\text{R}_2^2(8)^{[53]}$. Estes dímeros são conectados por interações intermoleculares $\text{C} - \text{H} \cdots \pi$, ao longo do plano bc , em redes bidimensionais, como ilustrado na **Figura 32**. Forças de van der Waals conectam estas redes em um arranjo tridimensional. Cabe ressaltar que no símbolo $\text{R}_2^2(8)$, R designa a formação de um dímero cíclico contendo oito átomos e os números de doadores e aceptores aparecem como subscrito e sobrescrito, respectivamente.

Como consequência do empacotamento, o átomo de cloro Cl1 participa de duas interações intramoleculares, uma com cada ligante, e o átomo de oxigênio O2 participa de uma interação intra e uma intermolecular. Este fato provavelmente altera os comprimentos das ligações $\text{Ru} - \text{O}$ (distâncias $\text{Ru} - \text{O2}$ levemente mais longas do que as distâncias $\text{Ru} - \text{O1}$) bem como a orientação dos ligantes no espaço.

Figura 32. Representação MERCURY das interações intermoleculares presentes no empacotamento cristalino do complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$.



Fonte: Dados da pesquisa.

4.6. Ensaio de Atividade Leishmanicida *in vitro*

Os valores de IC_{50} para os ligantes livres, o complexo precursor e os seus derivados sintetizados estão apresentados na **Tabela 13**. Os resultados obtidos para os ensaios de viabilidade celular se encontram no **APÊNDICE D**.

Tabela 123. Valores de IC_{50} para o complexo precursor e seus derivados.

Complexos	IC_{50} (95% CI) (μM)	
	<i>L. amazonensis</i>	<i>L. infantum</i>
$[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2]$	> 100	> 100
ligante dic	> 100	> 100
$[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$	7,42 (5,19 – 10,11)	8,57 (8,19 – 8,96)
ligante ibu	> 100	> 100
$[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$	> 100	> 100
ligante nap	> 100	> 100
$[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$	23,55 (22,54 – 24,62)	42,25 (28,85 – 61,87)

Fonte: Dados da pesquisa.

Analisando-se os dados apresentados na **Tabela 13**, observa-se que o complexo $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})_2]$, os ligantes livres e o complexo $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ não foram ativos contra as espécies *L. amazonensis* e *L. infantum* em concentrações abaixo de 100 μM . A ausência de atividade biológica do complexo precursor também foi observada em outros estudos^[56,57].

Contudo, os complexos $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ e $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ exibiram uma citotoxicidade elevada contra ambas as espécies de *Leishmania*. Os valores de IC_{50} para esses complexos foram respectivamente 7,42 e 23,55 μM , para a espécie *L. amazonensis*, e 8,57 e 42,25 μM , para a espécie *L. infantum*. Esses valores são comparáveis àqueles encontrados na literatura para o estibogluconato de sódio, uma das drogas de referência no tratamento da leishmaniose^[57-59].

Os dados da **Tabela 13** também permitem inferir que os ligantes dic e nap, após se complexarem com o Ru(II), foram biologicamente ativos contra as espécies *L. amazonensis* e *L. infantum*. Entretanto, como o complexo $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$, assim como o ligante ibu, não apresentou atividade biológica, propõe-se que as estruturas dos ligantes também contribuam para as atividades dos complexos.

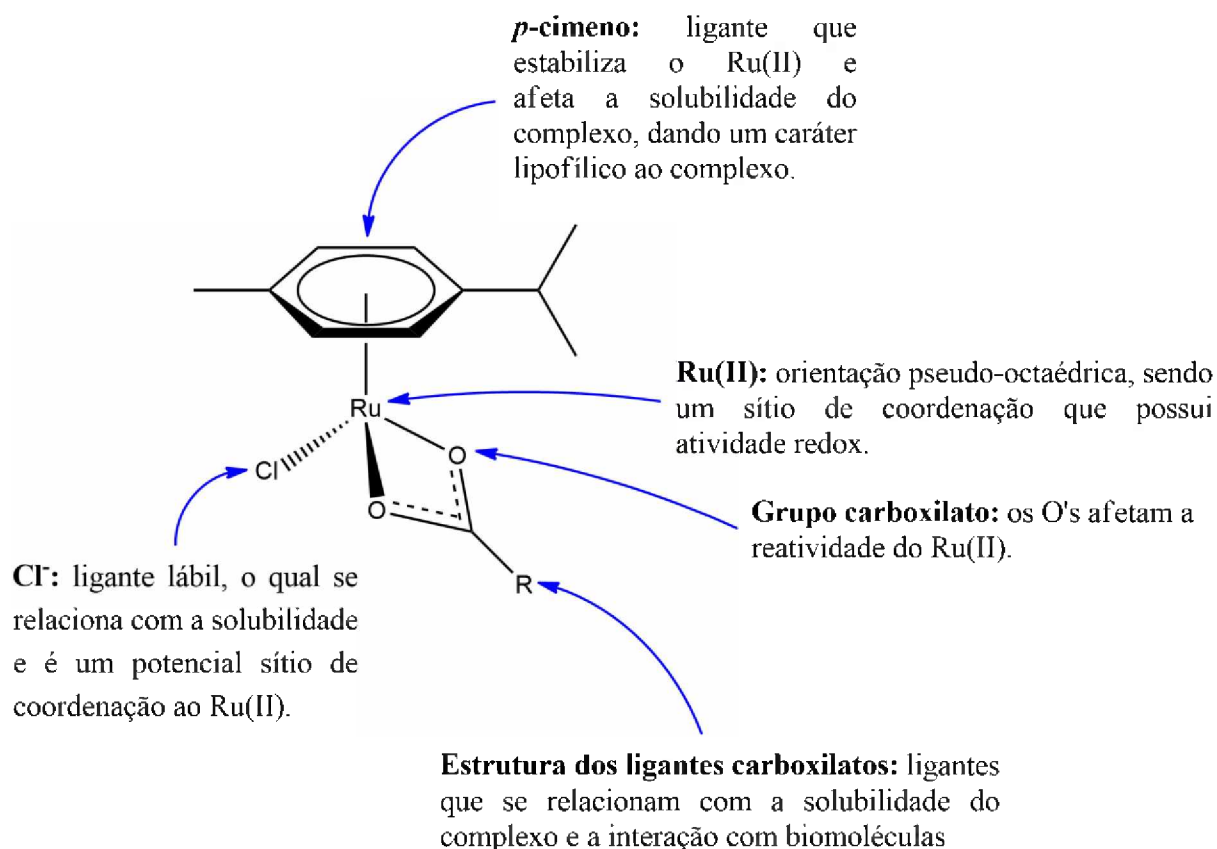
Ao se comparar os três ligantes, observa-se que o ibu não possui nenhum heteroátomo em sua estrutura além dos oxigênios do grupo carboxilato, ao contrário dos ligantes dic e nap. Além dos oxigênios do grupo carboxilato, o dic possui um átomo de nitrogênio e dois átomos de cloro, enquanto que o nap possui um átomo de oxigênio. Desta forma, a presença destes heteroátomos pode ter uma contribuição na interação com biomacromoléculas presentes nas células das espécies de *Leishmania*.

Os valores de IC_{50} dos complexos $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ e $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ podem ser um indício para essa suposição. Para a *L. amazonensis*, o complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ foi 3,2 vezes mais ativo do que o complexo $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$. Do mesmo modo, para a *L. infantum*, a atividade do complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ foi 4,9 vezes maior em comparação com o complexo $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$. Assim, por conter mais heteroátomos do que o ligante nap, o ligante dic pode interagir mais fortemente com biomacromoléculas, refletindo nos valores de IC_{50} .

A partir das observações feitas para as atividades leishmanicidas dos complexos e dos ligantes livres, percebe-se que a atividade biológica surge como uma combinação de fatores estruturais dos complexos, como a coordenação entre os ligantes e o Ru(II) e as estruturas dos ligantes. Assim, baseando-se nos resultados obtidos neste ensaio e em resultados semelhantes observados em outros estudos, é possível supor qual é a contribuição de cada componente no

complexo para uma relação estrutura/atividade^[60]. O esquema que relaciona, de modo geral, os componentes dos complexos sintetizados neste trabalho com suas contribuições para a atividade biológica está mostrado na **Figura 33**.

Figura 33. Esquema relacionando os componentes dos complexos sintetizados e suas contribuições para a atividade biológica.



Fonte: Elaborada pelo autor.

5. Conclusão

A partir dos resultados obtidos pelas técnicas de caracterização, é possível afirmar que os complexos $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$, $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ e $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ foram sintetizados a partir do complexo $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})_2]$. A análise elementar CHN mostra que as fórmulas empíricas propostas para os complexos são condizentes com suas estruturas. Os espectros na região do infravermelho, assim como os espectros na região do UV-vis, evidenciam a substituição dos ligantes clorido pelos carboxilatos, de modo que a coordenação ao Ru(II) ocorre em modo bidentado. Os espectros de RMN – ^1H , por sua vez, indicam o modo de coordenação do ligante *p*-cimen, o qual ocorre por meio dos carbonos do anel aromático, e que os complexos possuem estruturas coerentes com o que foi sugerido. No caso do complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$, a difração de raios X confirma a estrutura proposta pelas outras técnicas de caracterização.

Os ensaios de viabilidade celular das espécies *L. amazonensis* e *L. infantum* permitiram a determinação dos valores de IC_{50} dos ligantes livres, do complexo precursor e dos complexos sintetizados. A partir desses valores, observou-se que os complexos $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ e $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$ possuem atividade biológica *in vitro* significativa contra as espécies *L. amazonensis* e *L. infantum*. Não foi observada atividade biológica para os ligantes livres, o complexo precursor e o complexo $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$. Além disso, baseando-se no resultados dos ensaios de viabilidade, propõe-se que a atividade biológica destes complexos surge como uma consequência da complexação dos ligantes com o Ru(II).

6. Referências Bibliográficas

- [1]. MJOS, K. D.; ORVIG, C. Metallodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry, *Chem. Rev.*, v. 114, n. 08, p. 4540 – 4563, 2014.
- [2]. GIELEN, M.; TIEKINK, E. R. T. *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine*. Chichester, Inglaterra: John Wiley & Sons, 2005, 598 p.
- [3]. RODER, C.; THOMSON, M. Auranofin: Repurposing an Old Drug for a Golden New Age, *Drugs R D*, v. 15, n. 01, p. 13 – 20, 2015.
- [4]. YOUNGS, W.; KNAPP, A.; WAGERS, P.; TESSIER, C. Nanoparticle Encapsulated Silver Carbene Complexes and Their Antimicrobial and Anticancer Properties: A Perspective, *Dalton Trans.*, v. 41, p. 327 – 337, 2012.
- [5]. SUN, H. *Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth*. Chichester, Inglaterra: John Wiley & Sons, 2011, 400 p.
- [6]. BIOT, C.; NOSTEN, F.; FRAISSE, L.; TER-MINASSAIN, D.; KHALIFE, J.; DIVE, D. The Antimalarial Ferroquine: From Bench to Clinic, *Parasites*, v. 18, n. 03, p. 207 – 214, 2011.
- [7]. THOMPSON, K.; LICHTER, J.; LeBEL, C.; SCAIFE, M.; McNEILL, J.; ORVIG, C. Vanadium Treatment of Type 2 Diabetes: A View to the Future, *J. Inorg. Biochem.*, v. 109, p. 554 – 558, 2009.
- [8]. DASARI, S.; TCHOUNWOU, P. Cisplatin in Cancer Therapy: Molecular Mechanism of Action, *Eur. J. Pharmacol.*, v. 05, p. 364 – 378, 2014.
- [9]. SHAKYA, R.; PENG, F.; LIU, J.; HEEG, M.; VERANI, C. Synthesis, Structure, and Anticancer Activity of Gallium(III) Complexes with Asymmetric Tridentate Ligands: Growth Inhibition and Apoptosis Induction of Cisplatin-Resistant Neuroblastoma Cells, *Inorg. Chem.*, v. 45, n. 16, p. 6263 – 6268, 2006.
- [10]. KAPDI, A.; FAIRLAMB, I. Anti-cancer palladium complexes: a focus on PdX₂L₂, palladacycles and related complexes, *Chem. Soc. Rev.*, v. 43, n. 13, p. 4751 – 4777, 2014.
- [11]. KOSTOVA, I. Ruthenium Complexes as Anticancer Agents, *Current Medicinal Chemistry*, v. 13, n. 09, p. 1085 – 1107, 2006.
- [12]. ALTE, B.; MOHR, T.; PIRKER, C.; KRYEZIU, K.; KUHN, P.; BUCK, A.; HOFMANN, T.; GERNER, C.; HERMANN, G.; KEPPLER, B.; HEFFETER, P. Sensitivity towards the GRP78 inhibitor KP1339/IT-139 is characterized by apoptosis induction via caspase 8 upon disruption of ER homeostasis, *Cancer Letters*, v. 404, p. 79 – 88, 2017.

- [13]. LEIJEN, S.; BURGERS, S.; BAAS, P.; PLUIM, D.; TIBBEN, M.; ALESSIO, E.; SAVA, G.; BEIJNEN, J.; SCHELLENS, J. Phase I/II study with ruthenium compound NAMI-A and gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer after first line therapy, *Invest. New Drugs*, v. 33, p. 201 – 214, 2015.
- [14]. KLJUN, J.; BYTZEK, A.; KANDIOLLER, W.; BARTEL, C.; JAKUPEC, M.; HARTINGER, C.; KEPPLER, B.; TUREL, I. Physicochemical Studies and Anticancer Potency of Ruthenium η^6 -*p*-Cymene Complexes Containing Antibacterial Quinolones, *Organometallics*, v. 30, p. 2506 – 2512, 2011.
- [15]. ANG, W.; CASINI, A.; SAVA, G.; DYSON, P. Organometallic Ruthenium-based Antitumor Compounds with Novel Modes of Action, *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 696, p. 989 – 998, 2011.
- [16]. PAUNESCU, E.; McARTUR, S.; SOUDANI, M.; SCOPELLITI, R.; DYSON, P. Nonsteroidal Anti-inflammatory Organometallic Anticancer Compounds, *Inorg. Chem.*, v. 55, n. 04, p. 1788 – 1808, 2016.
- [17]. WEISS, A.; BERNDSEN, R.; DUBOIS, M.; MULLER, C.; SCHIBLI, R.; GRIFFIOEN, A.; DYSON, P.; NOWAK-SLIWINSKA, P. *In vivo* Antitumor Activity of the Organometallic Ruthenium(II)-Arene Complex $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{Cl}_2(\text{pta})]$ (RAPTA-C) in Human Ovarian and Colorectal Carcinomas, *Chem. Sci.*, v. 05, p. 4742 – 4748, 2014.
- [18]. BERNDSEN, R.; WEISS, A.; ABDUL, U.; WONG, T.; MERALDI, P.; GRIFFIOEN, A.; DYSON, P.; SLIWINSKA, P. Combination of ruthenium(II)-arene complex $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{Cl}_2(\text{pta})]$ (RAPTA-C) and the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib results in efficient angiostatic and antitumor activity, *Sci. Rep.*, v. 07, p. 01 – 16, 2017.
- [19]. ADHIREKSAN, Z.; DAVEY, G.; CAMPOMANES, P.; GROESSL, M.; CLAVEL, C.; YU, H.; NAZAROV, A.; YEO, C.; ANG, W.; DRÖGE, P.; DYSON, P.; DAVEY, C. Ligand substitution between ruthenium-cymene compounds can control protein versus DNA targeting and anticancer activity, *Nature Communication*, v. 05, p. 01 – 13, 2014.
- [20]. MARTÍNEZ, A.; DEREGNAUCOURT, C.; SINOUE, V.; LATOUR, C. Synthesis of organo-ruthenium aminoquinoline-triozane hybrid and evaluation of its activity against *Plasmodium falciparum* and its toxicity toward normal mammalian cells, *Med. Chem. Res.*, v. 26, n. 02, p. 473 – 483, 2017.
- [21]. EKENGARD, E.; GLANS, L.; CASSELLS, I.; FOGERON, T.; GOVENDER, P.; STRINGER, T. Antimalarial activity of ruthenium(II) and osmium(II) arene complexes with mono- and bidentate chloroquine analogue ligands, *Dalton Trans.*, v. 44, p. 19314 – 19329, 2015.

- [22]. INIGUEZ, E.; SÁNCHEZ, A.; VASQUEZ, M.; MARTÍNEZ, A. Meta-drug synergy: new ruthenium(II) complexes of ketoconazole are highly active against *Leishmania major* and *Trypanosoma cruzi* and nontoxic to human or murine normal cells, *J. Biol. Inorg. Chem.*, v. 18, p. 779 – 791, 2013.
- [23]. MISERAHCS, H.; CIPRIANI, M.; GRAU, J.; VILASECA, M. Antitumor and antiparasitic activity of novel ruthenium compounds with polycyclic aromatic ligands, *J. Inorg. Biochem.*, v. 150, p. 38 – 47, 2015.
- [24]. INSTITUTO OSWALDO CRUZ. Conheça as principais doenças tropicais negligenciadas. Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=1585&sid=32#>>. Acesso em: 26 de jan. 2017.
- [25]. REY, Luis. *Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais*, 4ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- [26]. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Parasites – Leishmaniasis. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/disease.html>>. Acesso em: 12 de ago. 2017.
- [27]. ANSTEAD, G.; CHANDRASEKAR, B.; ZHAO, W. Malnutrition alters the innate immune response and increase early visceralization following *Leishmania donovani* infection, *Infect. Immun.*, v. 69, 2001, p. 4709 – 4718.
- [28]. MATTE, C.; MAION, G.; MOURAD, W.; OLIVIER, M. *Leishmania donovani*-induced macrophages cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 synthesis, *Parasite Immunol.*, v. 23, 2001, p. 177 – 184.
- [29]. MURRAY, R. K.; GRANNER, D. K.; MAYES, P. A.; RODWELL, V. W. *Harper's Biochemistry*, Norwalk: Appelton & Lange, ed. 25, 1999.
- [30]. ARCANJO, A.; NUNES, M.; SILVA-JUNIOR, E.; LEANDRO, M.; ROCHA, J.; MORROT, A.; LIMA, C. B-1 cells modulate the murine macrophage response to *Leishmania major* infection, *World J. Biol. Chem.*, v. 08, 2017, p. 151 – 162.
- [31]. ARCANJO, A.; FREITAS, I.; ROCHA, J.; ZAMITH, D.; SILVA, A.; NUNES, M.; SANTOS, M.; MORROT, A.; FILARDY, A.; MARIANO, M.; MELO, C.; LIMA, C. The PGE₂/IL-10 Axis Determines Susceptibility of B-1 Cell-Derived Phagocytes (B-1CDP) to *Leishmania major* Infection, *PLOS ONE*10: e0124888, 2015.
- [32]. MOORE, K.; MALEFYT, R.; COFFMAN, R.; O'GARRA, A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor, *Annu. Rev. Immunol.*, v. 19, 2001, p. 683 – 765.

- [33]. NORIKIYO, U.; WILSON, M. Receptor-mediated phagocytosis of *Leishmania*: implications for intracellular survival, *Trends Parasitol.*, v. 28, 2012, p. 335 – 344.
- [34]. SUTTERWALA, F.; NOEL, G.; SALGAME, P.; MOSSER, D. Reversal of proinflammatory responses by ligating the macrophage Fc gamma receptor type I, *J. Exp. Med.*, v. 162, 1998, p. 217 – 222.
- [35]. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Leishmaniasis. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>>. Acesso em: 26 de jan. 2017.
- [36]. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Control of the Leishmaniasis, *WHO Technical Reports Series*, n. 994, 2010.
- [37]. BARRETT, M.; CROFT, S. Management of trypanosomiasis and leishmaniasis, *Br. Med. Bull.*, v. 104, p. 175 – 196, 2012.
- [38]. PEREA, A.; MANZANO, J.; CASTANYS, S.; GAMARRO, F. The LABC2 transporter from the protozoan parasite *Leishmania* is involved in antimony resistance, *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 60, p. 3489 – 3496, 2016.
- [39]. LÉGARÉ, D.; OUELLETTE, M. Drug Resistance in *Leishmania*, In: BERGHUIS, A. (Ed.); MATLASHEWSKI, G. (Ed.); WAINBERG, M. (Ed.); SHEPPARD, D. (Ed.). *Handbook of Antimicrobial Resistance*, Springer, 2017, p. 313 – 341.
- [40]. SIMPSON, P.; SCHMIDT, C.; OTT, I.; BRUHN, H.; SCHATZSCHNEIDER, U. Synthesis, Cellular Uptake and Biological Activity Against Pathogenic Microorganisms and Cancer Cells of Rhodium and Iridium N-Heterocyclic Carbene Complexes Bearing Charged Substituents, *Eur. J. Inorg. Chem.*, v. 32, p. 5547 – 5554, 2013.
- [41]. VELÁSQUEZ, A.; SOUZA, R.; RIBEIRO, A.; PASSALACQUA, T. Antiprotozoal Activity of the Cyclopalladated Complexes Against *Leishmania amazonensis* and *Trypanosoma cruzi*, *J. Braz. Chem. Soc.*, v. 27, n. 06, p. 1032 – 1039, 2016.
- [42]. COSTA, M.; GONÇALVES, Y.; NUNES, D.; NAPOLITANO, D.; MAIA, P.; RODRIGUES, R.; POELHSITZ, G.; YONEYAMA, K. Anti-*Leishmania* activity of new ruthenium(II) complexes: Effect on parasite-host interaction, *J. Inor. Biochem.*, v. 175, p. 225 – 231, 2017.
- [43]. FANDZLOCH, M.; ARRIAGA, J.; SANCHEZ-MORENO, M.; WOJTCZAK, A.; JEZIEWSKA, J.; SITKOWSKI, J.; WISNIEWSKA, J.; SALAS, J.; LAKOMNSKA, I. Strategies for overcoming tropical disease by ruthenium complexes with purine analog: Application against *Leishmania spp.* And *Trypanosoma cruzi*, *J. Inor. Biochem.*, v. 176, p. 144 – 155, 2017.

- [44]. MARTÍNEZ, A.; CARREON, T.; INIGUEZ, E.; ANZELLOTTI, A. Searching for New Chemotherapies for Tropical Diseases: Ruthenium-Clotrimazole Complexes Display High *in Vitro* Activity against *Leishmania major* and *Trypanosoma cruzi* and Low Toxicity toward Normal Mammalian Cells, *J. Med. Chem.*, v. 55, p. 3867 – 3877, 2012.
- [45]. INIGUEZ, E.; VARELA-RAMIREZ, A.; MARTÍNEZ, A.; SÁNCHEZ-DELGADO, R.; MALDONADO, R. Ruthenium-Clotrimazole complex has significant efficacy in the murine model os cutaneous leishmaniasis, *Acta Tropica*, v. 164, p. 402 – 410, 2016.
- [46]. JENSEN, S.; RODGER, S.; SPICER, M. Facile Preparation of η^6 -*p*-cymene Ruthenium Diphosphine Complexes. Crystal Structure of $[(\eta^6$ -*p*-cymene)Ru(dppf)Cl]PF₆, *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 556, p. 151 – 158, 1998.
- [47]. COLINA-VEGAS, L.; VILLARREAL, W.; NAVARRO, M.; OLIVEIRA, C.; GRAMINHA, A.; MAIA, P.; DEFLON, V.; FERREIRA, A.; COMINETTI, M.; BATISTA, A. Cytotoxicity of Ru(II) Piano-Stool Complexes with Chloroquine and Chelating Ligands against Breast and Lung Tumor Cells: Interactions with DNA and BSA, *J. Inorg. Biochem.*, v. 153, p. 150 – 161, 2015.
- [48]. TOCHER, D.; GOULD, R.; STEPHENSON, T.; BENNETT, M.; ENNETT, J.; MATHESON, T.; SAWYER, L.; SHAH, V. Areneruthenium(II) Carboxylates: Reactions with Ligands and the X-Ray Structure of the *p*-Cymene Pyrazine Complex $[\text{Ru}(\eta^6\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CHMe}_2)\text{Cl}(\text{pyz})_2]\text{PF}_6$, *Dalton Trans.*, p. 1571 – 1581, 1983.
- [49]. SOCRATES, G. *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies: Tables and Charts*. 3 ed. Baffins Lane, Inglaterra: John Wiley & Sons, 2001, 347 p.
- [50]. NAKAMOTO, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds Part B: Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry*. 6 ed. Hoboken, NJ, EUA: John Wiley & Sons, 2009, 408 p.
- [51]. BROWN, W.; FOOTE, C.; IVERSON, B.; ANSLYN, E.; NOVAK, B. *Organic Chemistry*. 6 ed. Belmont, CA, EUA: Brooks/Cole, 2010, 1194 p.
- [52]. BIOLOGICAL MAGNETIC RESSONANCE DATA BANK. *p*-cymene. Disponível em: <http://www.bmrb.wisc.edu/metabolomics/mol_summary/show_data.php?molName=p_cymene&id=bmse000503>. Acesso em: 28 out. 2017.
- [53]. LOPES, J.; DAMASCENO, J.; OLIVEIRA, P.; GUEDES, A.; TAVARES, D.; DEFLON, V.; LOPES, N.; PIVATTO, M.; BATISTA, A.; MAIA, P.; POELHSITZ, G. Ruthenium(II) Complexes Containing Anti-inflammatory Drugs as Ligands: Synthesis, Characterization and *in vitro* Cytotoxicity Activities on Cancer Cell Lines, *J. Braz. Chem. Soc.*, v. 26, 2015, p. 1838 – 1847.

- [54]. DAYAN, O.; TERCAN, M.; OZDEMIR, N. Syntheses and molecular structures of novel Ru(II) complexes with bidentate benzimidazole based ligands and their catalytic efficiency for oxidation of benzyl alcohol, *J. Molec. Struc.*, v. 1123, p. 35 – 43, 2016.
- [55]. ETTER, M. C.; Encoding and decoding hydrogen-bond patterns for organic compounds, *Acc. Chem. Res.*, v. 23, p. 120 – 126, 1990.
- [56]. LUCAS, S.; LORD, R.; WILSON, R.; PHILLIPS, W.; SRIDHARAN, V.; McGOWAN, P. Synthesis of iridium and ruthenium complexes with (N,N), (N,O) and (O,O) coordination bidentate ligands as potential anti-cancer agents, *Dalton Trans.*, v. 41, p. 13800 – 13802, 2012.
- [57]. DEMORO, B.; SARNIGUET, C.; SANCHEZ-DELGADO, R.; ROSSI, M.; LIEBOWITZ, D.; CARUSO, F.; OLEA-AZAR, C.; MORENO, V.; MEDEIROS, A.; COMINI, M.; OTERO, L.; GAMBINO, D. New organoruthenium complexes with bioactive thiosemicarbazones as co-ligands: potential anti-trypanosomal agents, *Dalton Trans.*, v. 41, p. 1534 – 1543, 2012.
- [58]. RAMIREZ-MACIAS, I.; MARIN, C.; CHAHBOUN, R.; OLMO, F.; MESSOURI, I.; HUERTAS, O.; ROSALES, M.; GUTIERREZ-SANCHEZ, R.; MANZANEDA, E.; MORENO, M. *In vitro* evaluation of new terpenoid derivatives against *Leishmania infantum* and *Leishmania braziliensis*, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, v. 107, p. 370 – 376, 2012.
- [59]. MONZOTE, L.; CORDOVA, W.; GARCIA, M.; PIÑON, A.; SETZER, W. *In vitro* and *In vivo* activities of phenolic compounds against cutaneous leishmaniasis, *Rec. Nat. Prod.*, v. 10, p. 269 – 276, 2016.
- [60]. MARTINEZ-ALONSO, M.; BUSTO, N.; JALON, F.; MANZANO, B.; LEAL, J.; RODRIGUEZ, A.; GARCIA, B.; ESPINO, G. Derivation of Structure-Activity Relationships from the Anticancer Properties of Ruthenium(II) Arene Complexes with 2-Aryldiazole Ligands, *Inorg. Chem.*, v. 53, p. 11274 – 11288, 2014.

APÊNDICE A – Espectros na região do infravermelho dos ligantes

Espectro A1. Diclofenaco de Sódio (Nadic).

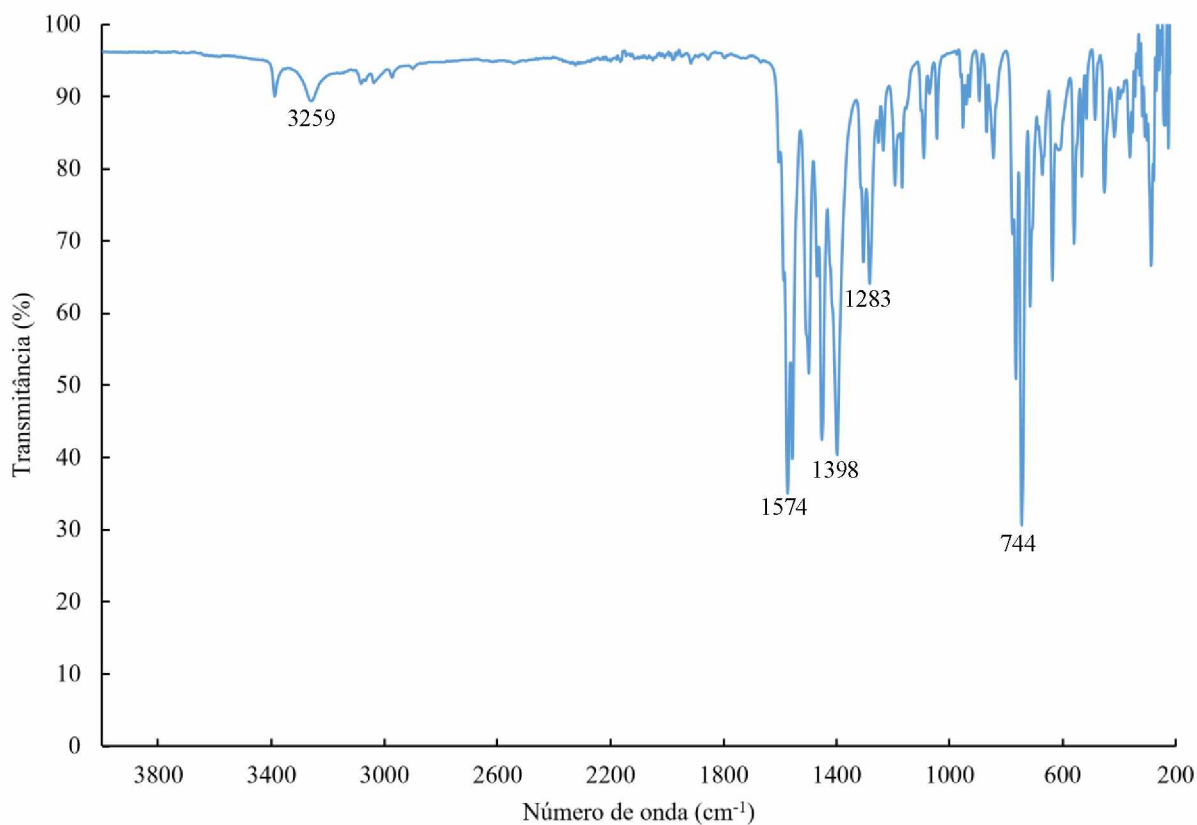


Tabela A1. Atribuições das bandas do espectro na região do infravermelho do Nadic.

Banda (cm ⁻¹)	Atribuição
3259	$\nu(\text{N} - \text{H})$
1574	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$
1398	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$
1283	$\nu(\text{C} - \text{N})$
744	$\nu(\text{C} - \text{Cl})$

Fonte: Dados da pesquisa.

Espectro A2. Ibuprofeno de sódio (Naibu).

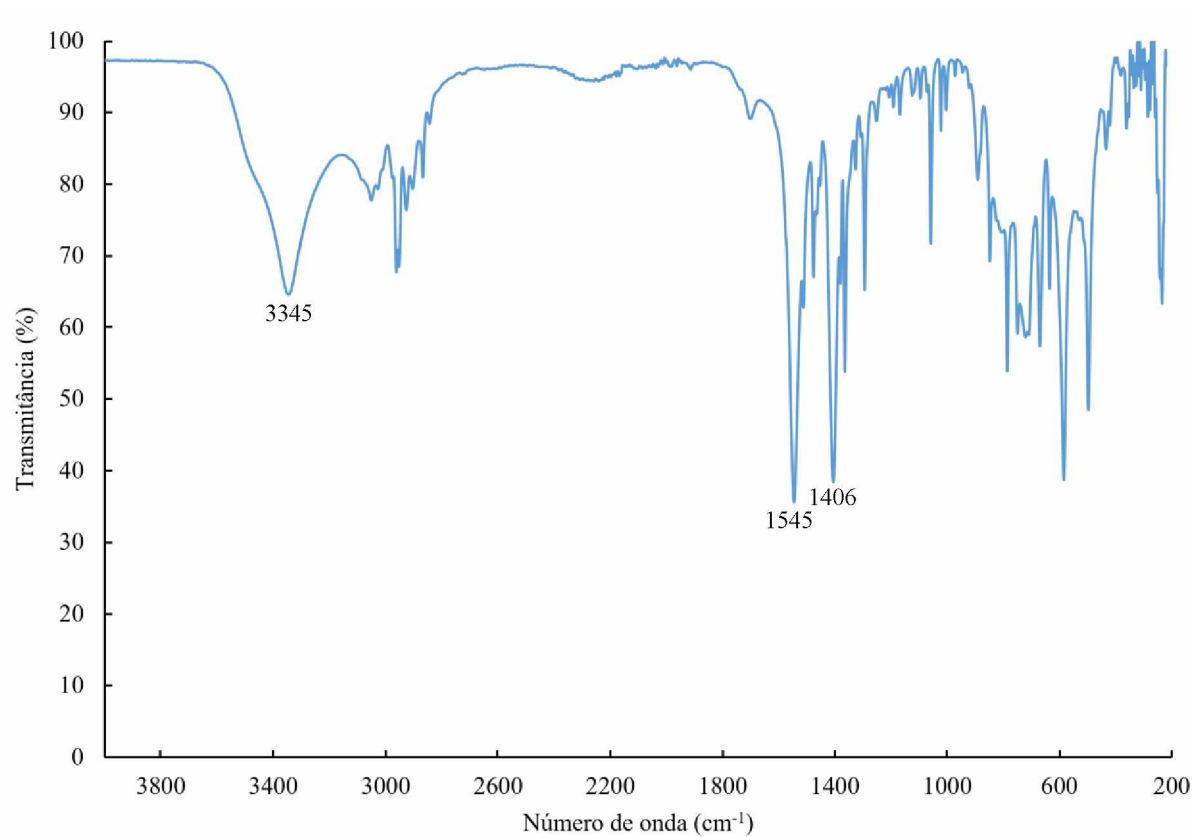


Tabela A2. Atribuições das bandas do espectro na região do infravermelho do Naibu.

Banda (cm ⁻¹)	Atribuição
3345*	$\nu(\text{O} - \text{H})$
1545	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$
1406	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$

*Obs: Essa banda pode ser atribuída à água, indicando que o ligante estava hidratado.

Fonte: Dados da pesquisa.

Espectro A3. Naproxeno de sódio (Nanap)

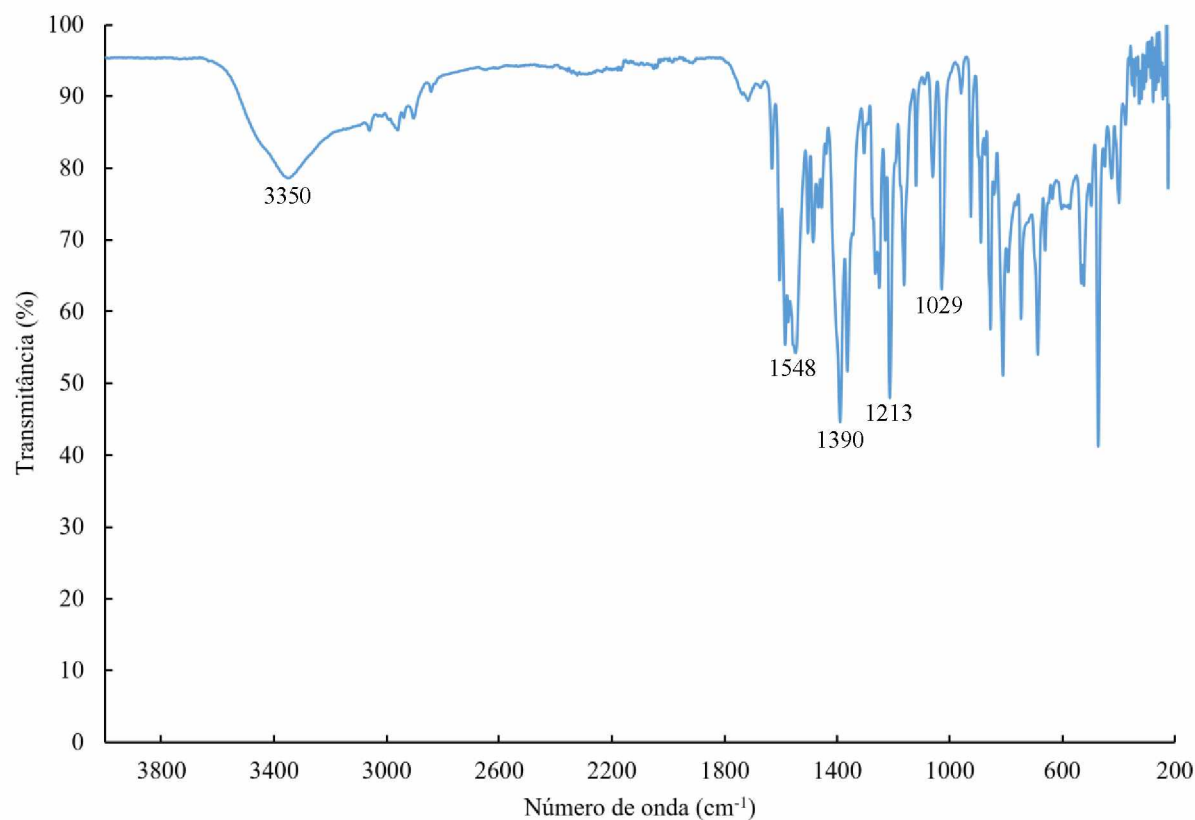


Tabela A3. Atribuições das bandas do espectro na região do infravermelho do Nanap.

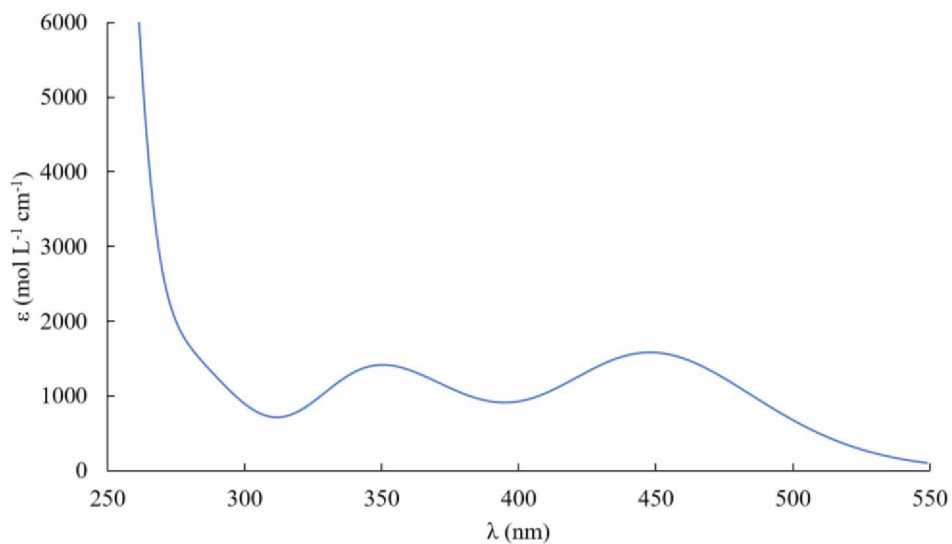
Banda (cm ⁻¹)	Atribuição
3350*	$\nu(\text{O} - \text{H})$
1548	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$
1390	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$
1213	$\nu_{\text{as}}(\text{C} - \text{O} - \text{C})$
1029	$\nu_{\text{s}}(\text{C} - \text{O} - \text{C})$

*Obs: Essa banda pode ser atribuída à água, indicando que o ligante estava hidratado.

Fonte: Dados da pesquisa.

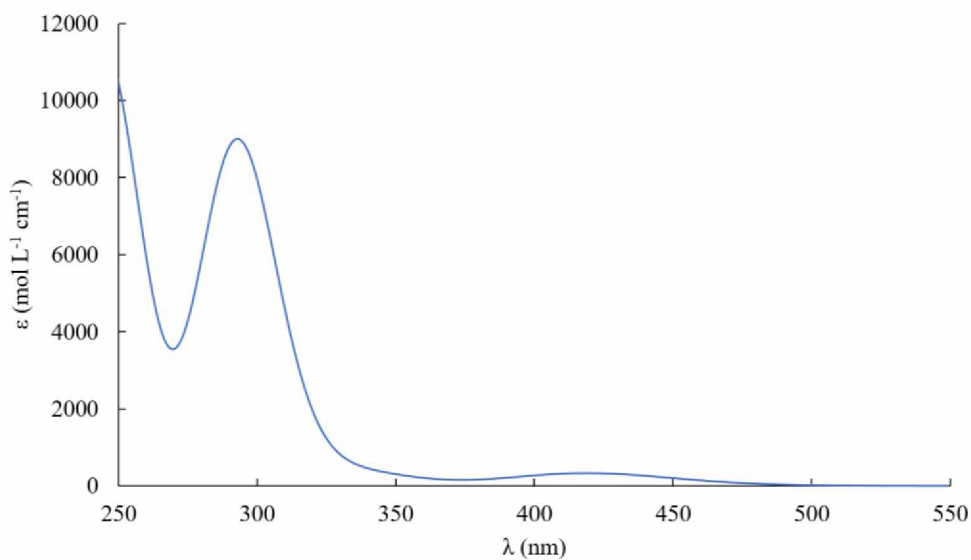
APÊNDICE B – Espectros na região do UV-vis dos complexos precursor e seus derivados determinados por cálculos computacionais.

Figura B1. Espectro na região do UV-vis calculado para o complexo $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})_2]$.



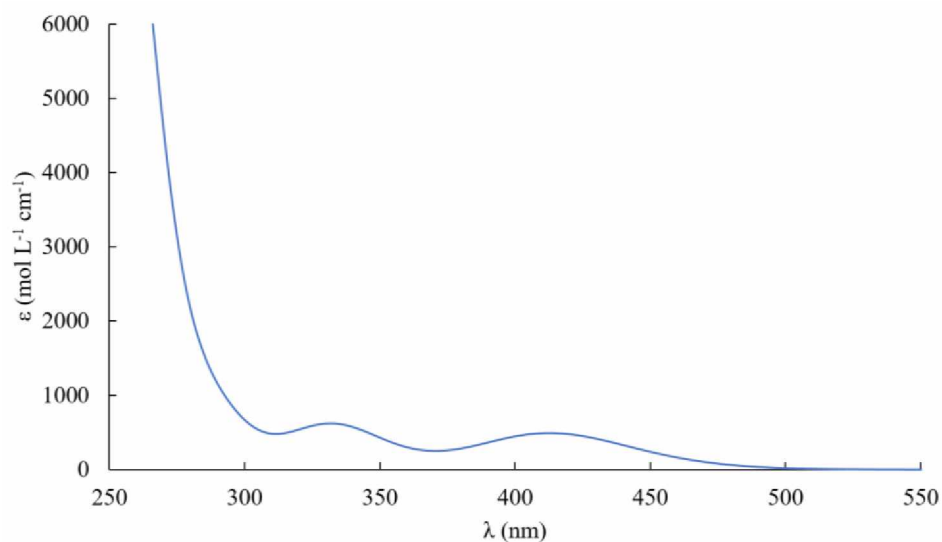
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B2. Espectro na região do UV-vis calculado para o complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$.



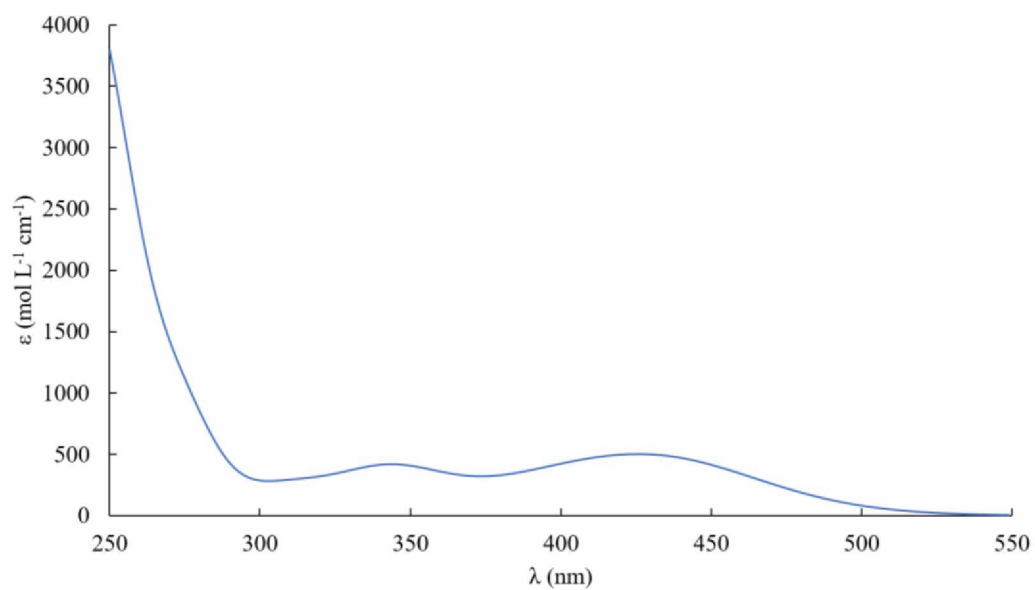
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B3. Espectro na região do UV-vis calculado para o complexo $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-}\text{cimeno})]$.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura B4. Espectro na região do UV-vis calculado para o complexo $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-}\text{cimeno})]$.



Fonte: Dados da pesquisa.

APÊNDICE C – Dados cristalográficos.

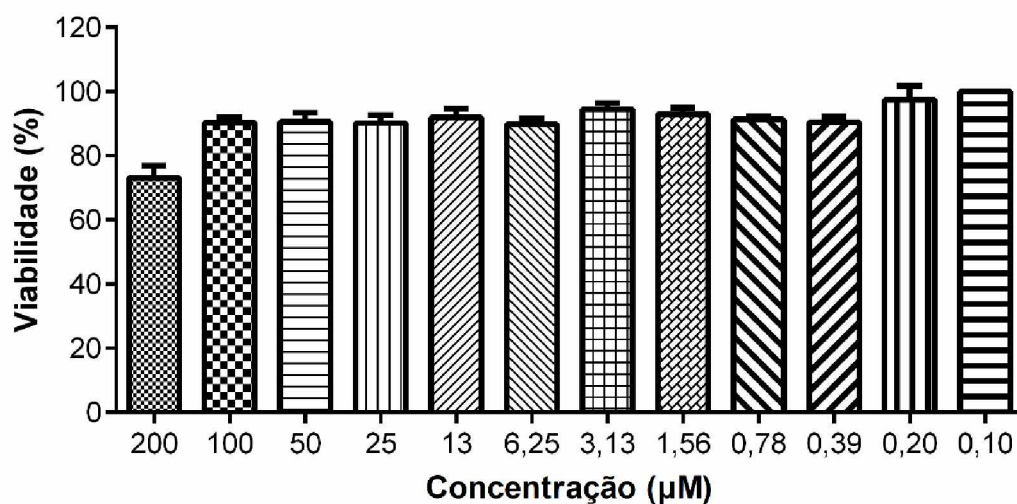
Tabela C1. Dados cristalográficos do complexo [RuCl(dic)(η^6 -*p*-cimeno)].

Fórmula	C ₂₄ H ₂₄ Cl ₃ N O ₂ Ru
Massa molar (g.mol ⁻¹)	565.86
Temperatura (K)	293(2)
Comprimento de onda Mo K α (Å)	0.71073
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclinico, P -1
Dimensões da cela unitária	a = 9.5096(2) Å α = 90.025(1)°
	b = 11.0008(2) Å β = 107.388(1)°
	c = 12.8204(3) Å γ = 112.176(1)°
Volume	1175.45(4) Å ³
Z, densidade calculada	2, 1.599 Mg/m ³
Coeficiente de absorção	1.029 mm ⁻¹
F(000)	572
Interval de θ	3.277 to 27.529 °
Intervalo de khl	-12<= <i>h</i> <=12, -14<= <i>k</i> <=14, -16<= <i>l</i> <=16
Reflexões coletadas / únicas [R _{interno}]	37098 / 5379 [R(int) = 0.0796]
Parâmetros refinados	280
S	0.919
Índices R [<i>I</i> >2sigma(<i>I</i>)]	R = 0.0402, wR = 0.0973
Índices R (todos os dados)	R = 0.0639, wR = 0.1019
Densidade eletrônica residual máxima e mínima	0.628 and -0.726 e. Å ⁻³

Fonte: Dados da pesquisa.

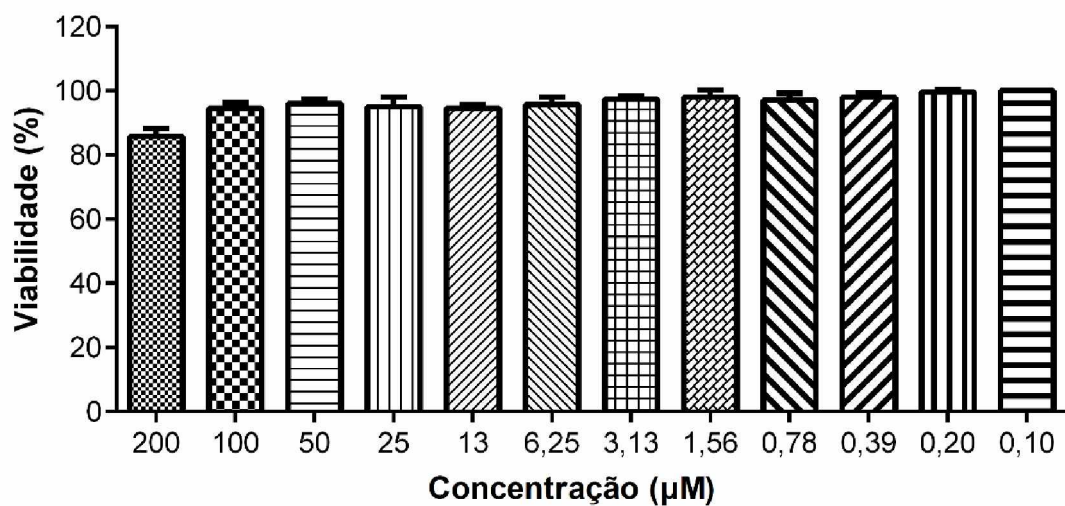
APÊNDICE D – Resultados dos ensaios de viabilidade celular das espécies *L. amazonensis* e *L. infantum*.

Figura D1. Resultados do ensaio de viabilidade celular da espécie *L. amazonensis* com o ligante dic.



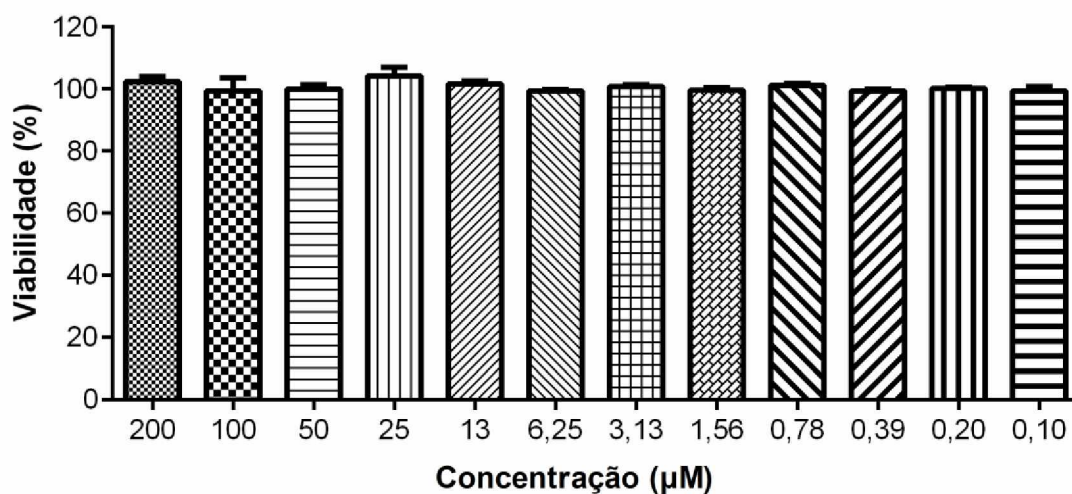
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura D2. Resultados do ensaio de viabilidade celular da espécie *L. amazonensis* com o ligante ibu.



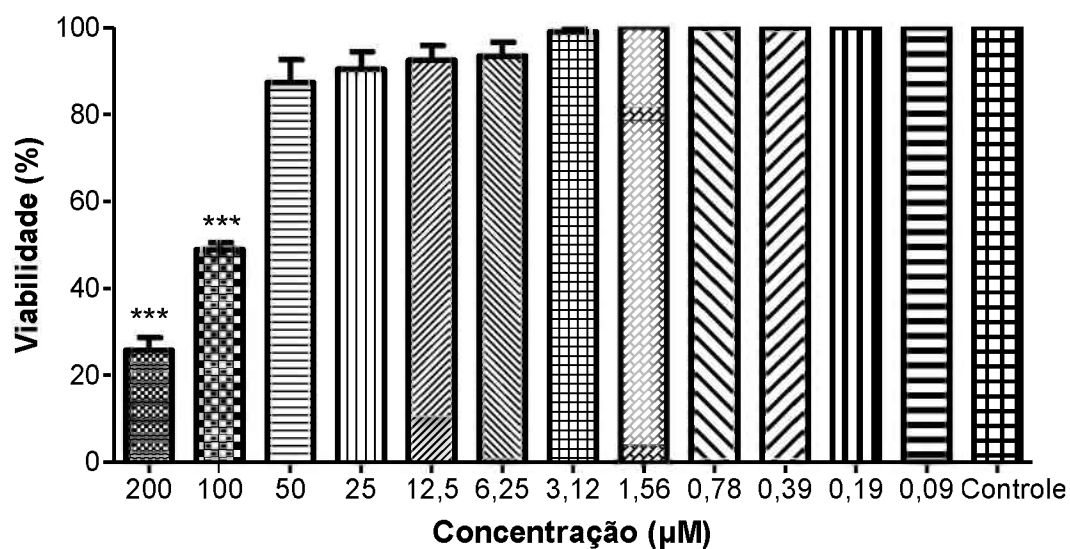
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura D3. Resultados do ensaio de viabilidade celular da espécie *L. amazonensis* com o ligante nap.



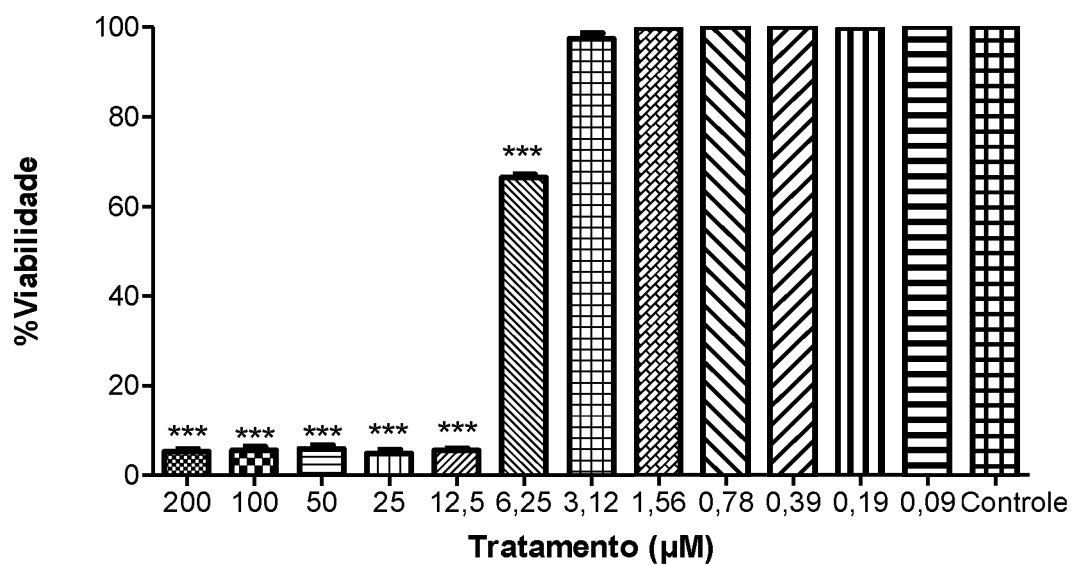
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura D4. Resultados do ensaio de viabilidade celular da espécie *L. amazonensis* com o complexo precursor.



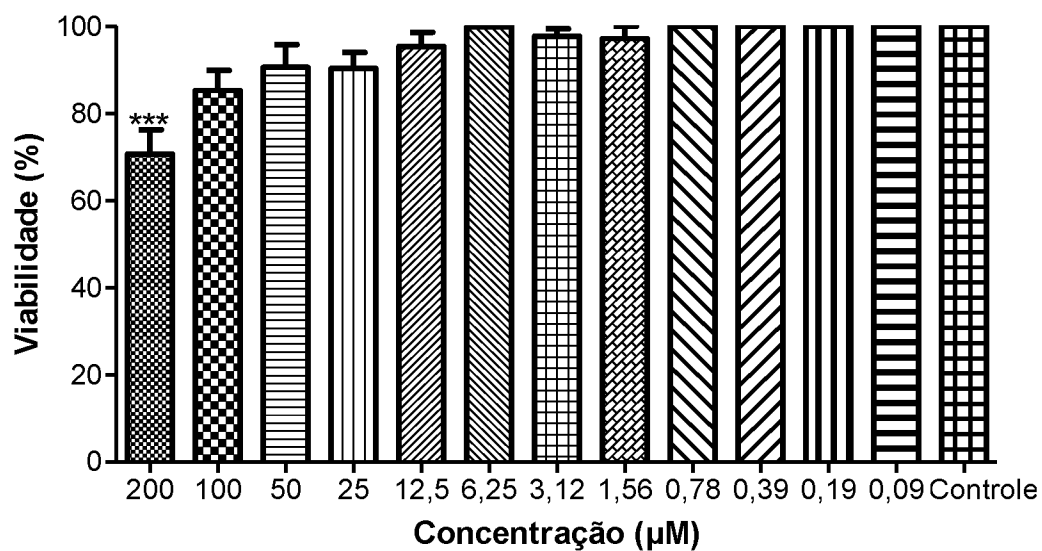
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura D5. Resultados do ensaio de viabilidade celular da espécie *L. amazonensis* com o complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$.



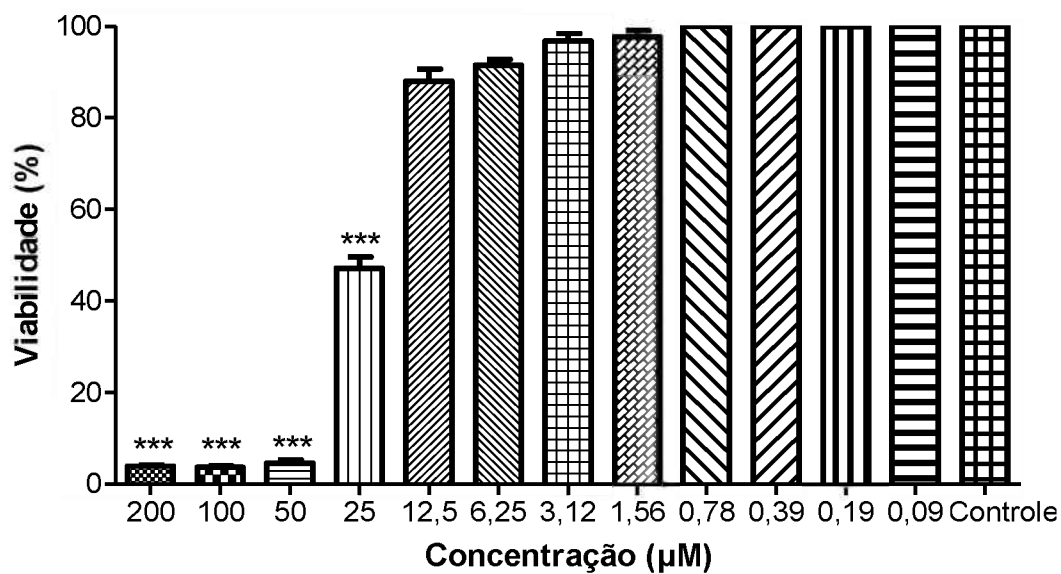
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura D6. Resultados do ensaio de viabilidade celular da espécie *L. amazonensis* com o complexo $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$.



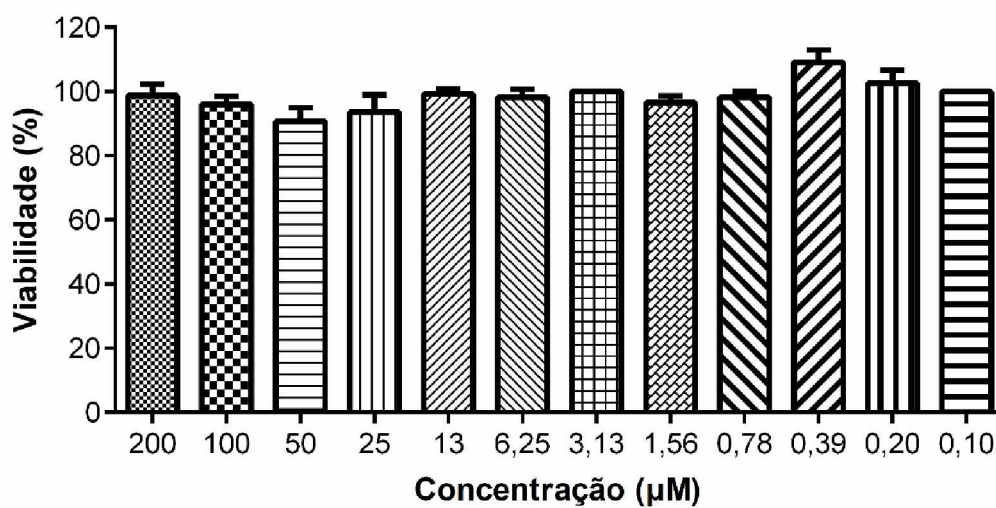
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura D7. Resultados do ensaio de viabilidade celular da espécie *L. amazonensis* com o complexo $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$.



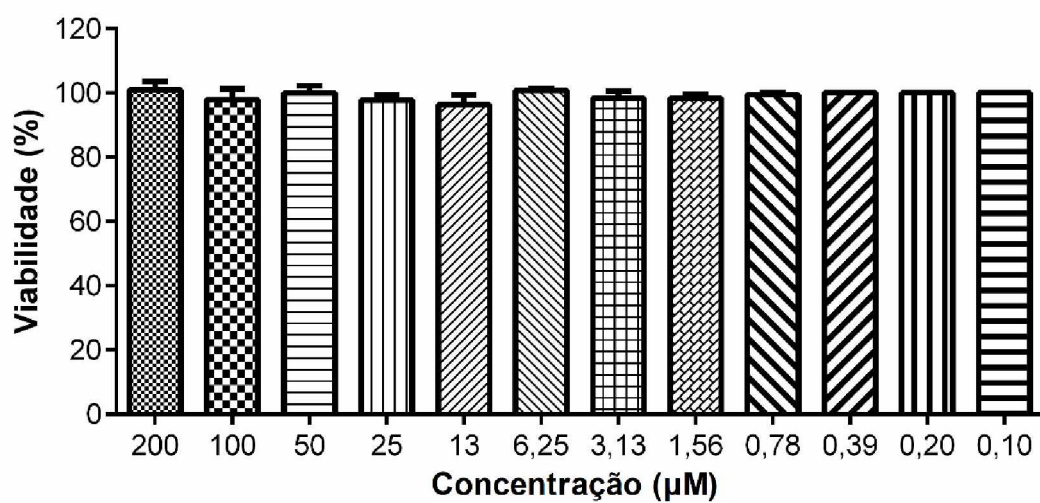
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura D8. Resultados do ensaio de viabilidade celular da espécie *L. infantum* com o ligante dic.



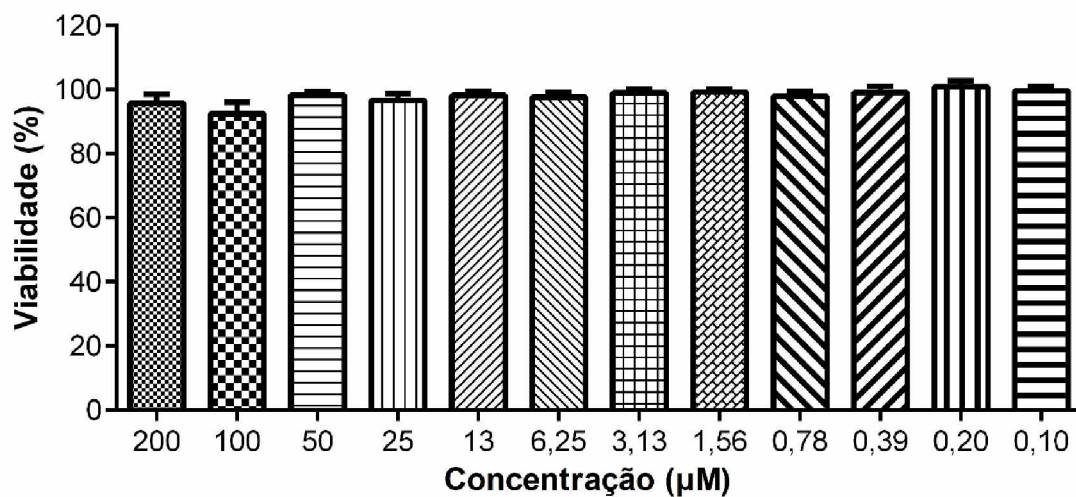
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura D9. Resultados do ensaio de viabilidade celular da espécie *L. infantum* com o ligante ibu.



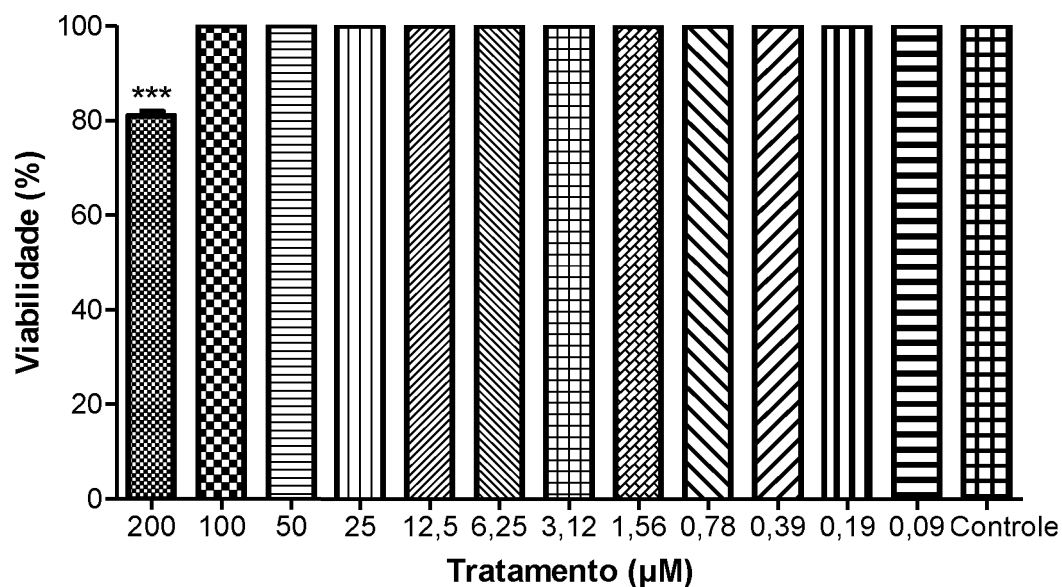
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura D10. Resultados do ensaio de viabilidade celular da espécie *L. infantum* com o ligante nap.



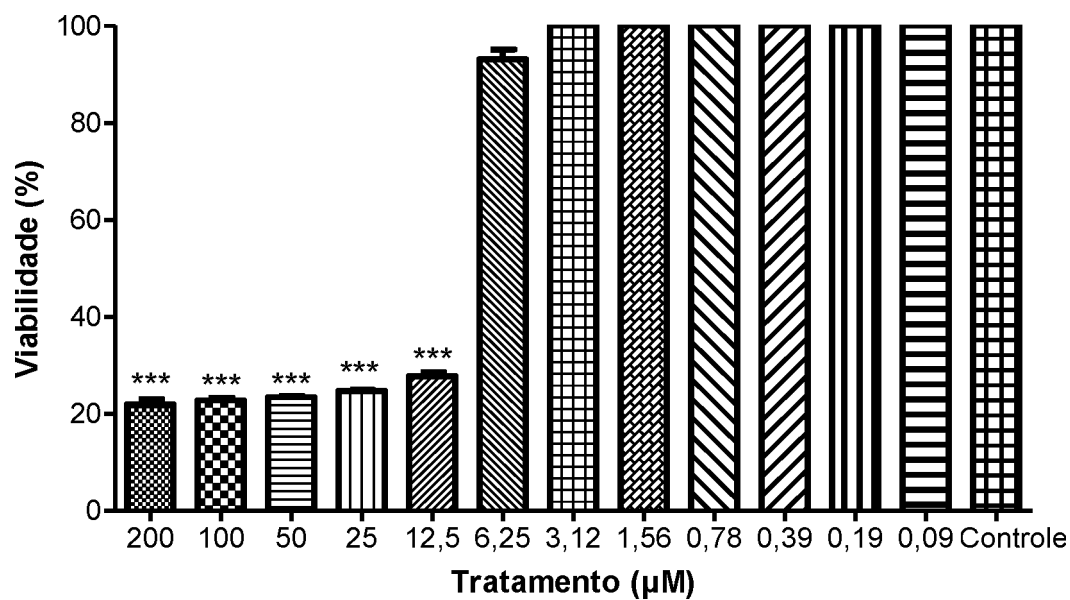
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura D11. Resultados do ensaio de viabilidade celular da espécie *L. infantum* com o complexo precursor.



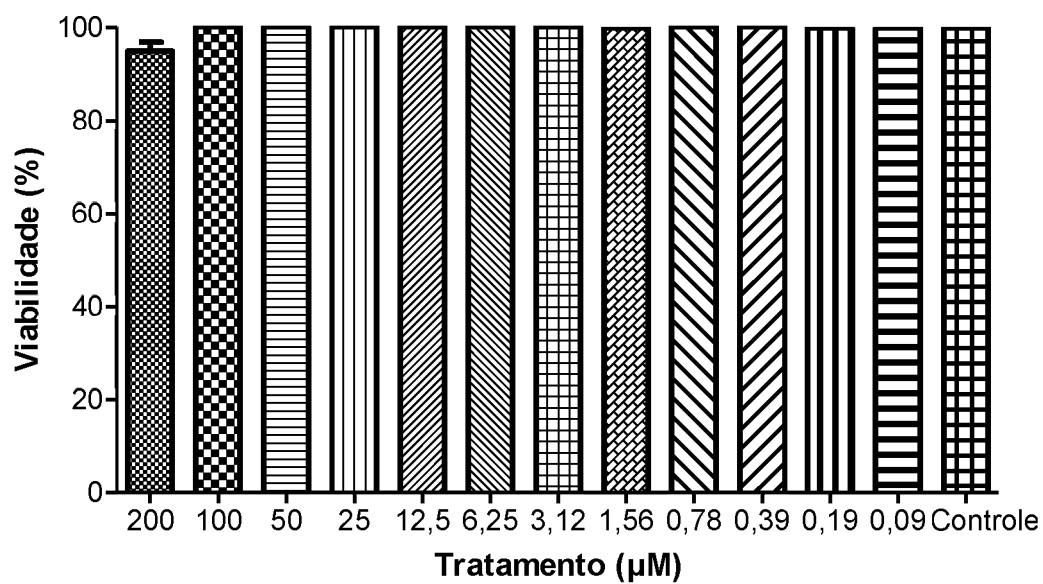
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura D12. Resultados do ensaio de viabilidade celular da espécie *L. infantum* com o complexo $[\text{RuCl}(\text{dic})(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})]$.



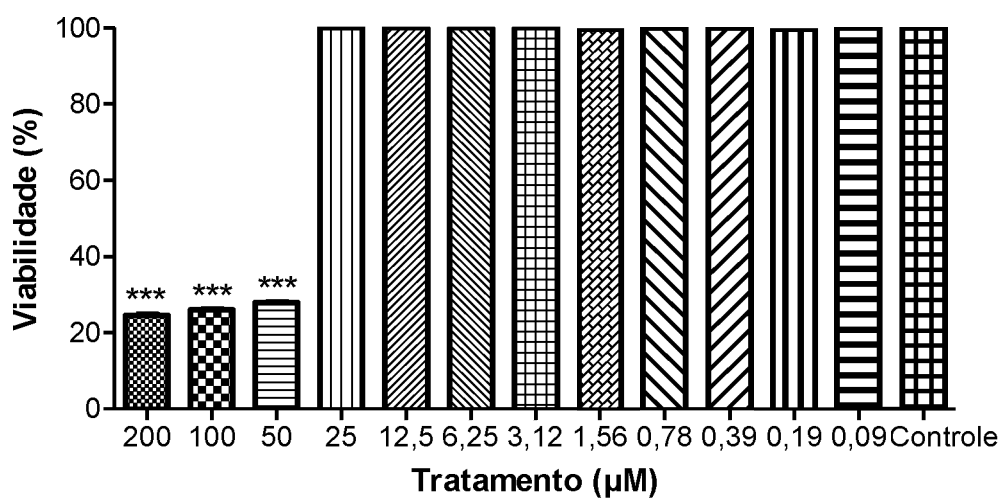
Fonte: Dados da pesquisa.

Figura D13. Resultados do ensaio de viabilidade celular da espécie *L. infantum* com o complexo $[\text{RuCl}(\text{ibu})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura D14. Resultados do ensaio de viabilidade celular da espécie *L. infantum* com o complexo $[\text{RuCl}(\text{nap})(\eta^6\text{-}p\text{-cimen})]$.



Fonte: Dados da pesquisa.