**Universidade de São Paulo
Instituto de Química**

Complexos de dirutênio com os fármacos ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, naproxeno, indometacina, e com ácido γ -linolênico: Síntese, caracterização, avaliação da ação antiproliferativa sobre células tumorais e estudo da interação da unidade dimetálica com adenina e adenosina.

GEISE RIBEIRO

Tese de Doutorado

Orientadora
Prof^a.Dra. Denise de Oliveira Silva

São Paulo
2006

DEDALUS - Acervo - CQ

30100011925

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Ribeiro, Geise
R484c Complexos de dirutênio com os fármacos ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, naproxeno, indometacina, e com ácido γ -linolênico: síntese, caracterização, avaliação da ação antiproliferativa sobre células tumorais e estudo da interação da unidade dimetálica com adenina e adenosina / Geise Ribeiro. -- São Paulo, 2006.
141p.

Tese (doutorado) – Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador Silva, Denise de Oliveira

1. Síntese : Química inorgânica 2. Complexos de rutênio
I. T. II. Silva, Denise de Oliveira, orientador.

546.15 CDD

“Complexos de dirutênio com os fármacos ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, naproxeno, indometacina, e com ácido γ -linolênico: Síntese, caracterização, avaliação da ação antiproliferativa sobre células tumorais e estudo da interação da unidade dimetálica com adenina e adenosina”

GEISE RIBEIRO

Tese de Doutorado submetida ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Química - Área: Química Inorgânica.

Aprovado(a) por:

Profa. Dra. DENISE OLIVEIRA SILVA
(Orientadora e Presidente)

Prof. Dr. JIVALDO DO ROSÁRIO MATOS
IQ - USP

Prof. Dr. BRENO PANNIA ESPÓSITO
IQ - USP

Prof. Dr. ALZIR AZEVEDO BATISTA
UFSCar

Profa. Dra. ALISON COLQUHOUN
ICB - USP

SÃO PAULO
20 DE ABRIL 2006

Este trabalho eu dedico com todo carinho ao meu pai, pela sua dedicação em tornar a minha vida melhor, pelo seu amor, apoio e estímulos constantes em todos os momentos.

À minha mãe (*in memoriam*) pelo seu amor.

Agradecimentos

À Profa. Dra. Denise de Oliveira Silva pela oportunidade do desenvolvimento da minha pós-graduação no seu grupo de pesquisa, pela sua atenção e paciência durante todos estes anos e pela orientação deste trabalho.

À Profa. Dra. Alison Colquhoun pela fundamental colaboração na execução dos ensaios biológicos.

Ao Prof. Dr. Jivaldo do Rosário Matos pelo registro das curvas DSC e pelas preciosas sugestões.

À Profa. Dra. Dalva Lúcia Araújo de Faria pela obtenção dos espectros Raman.

Aos Profs. Dr. Koiti Araki, Dra. Vera Regina Leopoldo Constantino, Dr. Breno Pannia Espósito e Dr. Henrique Eisi Toma pela atenção dada no esclarecimento de algumas das minhas dúvidas.

À Dra. Anamaria D. P. Alexiou e ao Leonardo da Silva Bonifácio pela obtenção dos espectros eletrônicos no Guided Wave.

Ao Marcel Benadiba pela colaboração nos ensaios biológicos.

Ao Luís Carlos Cides da Silva pela ajuda na utilização do forno.

À Cida pelo constante apoio técnico, sempre disposta a ajudar.

Ao César, Marcos e Patrícia pelo companheirismo no laboratório e ajuda na utilização de alguns equipamentos.

À Leila e à Renata pelo companheirismo no grupo.

À Claudia pelo companheirismo no grupo e por ter me hospedado em sua casa nos momentos que precisei.

À Ana Cecília pelo companheirismo no grupo, pela amizade sincera e pelo exemplo de garra e determinação.

À Ana Lucia pela amizade e por compartilhar as angústias e conquistas da minha formação acadêmica.

As amigas Luciane e Rosane pela alegria e vibração sincera com que comemoram todas as coisas boas que me acontecem.

Ao Alexandre pela amizade leal e presença constante.

À Dona Ivone pelos agradáveis horários de almoço.

À Sonia, à Alzilene, ao pessoal da central analítica, aos bibliotecários, operadores de xerox, vidreiros e técnicos do conjunto das químicas pelos serviços prestados.

Aos meus adoráveis sobrinhos Giuliana, Vinícius, Ana Paula e Maria Eduarda pelos incontáveis momentos de descontração, essenciais para enfrentar as dificuldades.

Aos meus irmãos Gerson e Gilson e as minhas cunhadas Giane e Edelweiss, que mesmo distantes me apoiaram na minha caminhada.

Um agradecimento muito especial ao meu pai que sempre me apoia acreditando muitas vezes mais em mim do que eu mesma, e sempre compreensivo nos momentos de grande tensão.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

A Deus pela vida, por estar sempre ao meu lado me protegendo e orientando, e por ter colocado todas as pessoas citadas acima no meu caminho.

Ao CNPq pela bolsa de pós-graduação e à Fapesp pelo suporte financeiro.

Sumário.

Resumo.....	i
Abstract.....	ii
Abreviaturas.....	iii
Lista de Figuras.....	iv
Lista de Tabelas.....	viii

Introdução e Objetivos

I.1 Introdução.....	1
I.1.1- Metalofármacos.....	1
I.1.2- Características estruturais e propriedades farmacológicas dos complexos contendo o centro dimetálico $[Ru_2]^{5+}$	4
I.1.3- Fármacos antiinflamatórios não-esteróides.....	5
I.1.4- Ácidos graxos essenciais.....	8
I.1.5- Interações do centro dimetálico $[Ru_2]^{5+}$ com moléculas de interesse biológico.....	9
I.2 Objetivos.....	10
I.2.1 Objetivo Geral.....	10
I.2.2 Objetivos Específicos.....	10

Parte Experimental

II.1 Materiais e métodos utilizados na preparação dos compostos.....	13
II.1.1 Reagentes e solventes.....	13
II.1.2 Sínteses.....	13
II.1.3 Técnicas e aparelhos utilizados na caracterização dos compostos.....	18
II.2 Ensaios biológicos.....	21
II.2.1 Materiais.....	21
II.2.2 Procedimento para a quantificação do crescimento celular através dos ensaios com MTT.....	22
II.2.3 Procedimento para a quantificação do crescimento celular através dos ensaios com azul de trypan.....	24

Resultados e discussão

III.1 Resultados e discussão

III.1.1 Sínteses.....	25
III.1.2 Espectroscopia eletrônica.....	28
III.1.2.1 Ligação direta metal-metal e orbitais moleculares dos tetracarboxilatos de $[Ru_2]^{5+}$	28
III.1.2.2 Características dos espectros eletrônicos dos tetracarboxilatos de $[Ru_2]^{5+}$	31
III.1.2.3 Espectros eletrônicos dos compostos precursores $[Ru_2(OAc)_4Cl]$ e $[Ru_2(OAc)_4(H_2O)_2]PF_6$	33
III.1.2.4 Espectros eletrônicos dos complexos $[Ru_2(O_2CR)_4Cl]$, $O_2CR = ibp, aas, npx$ ou ind , e $[Ru_2(O_2CR)_4(H_2O)_2]PF_6$, $O_2CR = npx$ ou ind	36
III.1.2.5 Espectro eletrônico do complexo $[Ru_2(lin)_4Cl]$	43
III.1.2.5 Espectros eletrônicos dos complexos $[Ru_2(OAc)_4(L')]$ PF_6 , em que $L' = ade$ ou ado	44
III.1.3 Medidas de susceptibilidade magnética.....	47
III.1.4 Espectroscopia vibracional no infravermelho.....	49
III.1.4.1 Características principais dos espectros vibracionais no infravermelho dos tetracarboxilatos de $[Ru_2]^{5+}$	49
III.1.4.2 Espectros vibracionais no infravermelho dos complexos $[Ru_2(OAc)_4Cl]$ e $[Ru_2(OAc)_4(H_2O)_2]PF_6$	51
III.1.4.2.1 Região de 4000 a 400 cm^{-1}	51
III.1.4.2.2 Região de 500 a 250 cm^{-1}	53
III.1.4.3 Espectros vibracionais no infravermelho dos complexos $[Ru_2(O_2CR)_4Cl]$, $O_2CR = ibp, aas, npx$ ou ind , e $[Ru_2(O_2CR)_4(H_2O)_2]PF_6$, $O_2CR = npx$ ou ind	55
III.1.4.3.1 Região de 4000 a 400 cm^{-1}	55
III.1.4.3.2 Região de 600 a 250 cm^{-1}	60
III.1.4.4 Espectro vibracional no infravermelho do complexo $[Ru_2(lin)_4Cl]$	66
III.1.4.4.1 Região de 4000 a 400 cm^{-1}	66
III.1.4.5 Espectros vibracionais no infravermelho dos complexos $[Ru_2(OAc)_4(L')]$ PF_6 , $L' = ade$ ou ado	67
III.1.4.5.1 Considerações gerais a respeito dos possíveis sítios de coordenação e espectros no infravermelho da adenina e da adenosina.....	67

III.1.4.5.2 Região de 4000 a 400cm ⁻¹	68
III.1.4.5.3 Região de 500 a 250cm ⁻¹	71
III.1.5 Espectroscopia Raman	73
III.1.5.1 Características dos espectros Raman dos tetracarboxilatos de [Ru ₂] ⁵⁺	73
III.1.5.2 Espectros Raman dos complexos [Ru ₂ (OAc) ₄ Cl] e [Ru ₂ (OAc) ₄ (H ₂ O) ₂]PF ₆	74
III.1.5.3 Espectros Raman dos complexos [Ru ₂ (O ₂ CR) ₄ Cl], O ₂ CR = ibp, aas, npx ou ind, e [Ru ₂ (O ₂ CR) ₄ (H ₂ O) ₂]PF ₆ , O ₂ CR = npx ou ind.....	76
III.1.5.4 Espectros Raman dos complexos [Ru ₂ (OAc) ₄ (L')] ₂ PF ₆ , L' = ade ou ado.....	81
III.1.6 Difractometria de raios X	83
III.1.6.1 Difractogramas de raios X de pó dos complexos [Ru ₂ (OAc) ₄ Cl] e [Ru ₂ (OAc) ₄ (H ₂ O) ₂]PF ₆	83
III.1.6.2 Difractogramas de raios X de pó dos complexos [Ru ₂ (O ₂ CR) ₄ Cl], O ₂ CR = ibp, aas, npx ou ind, e [Ru ₂ (O ₂ CR) ₄ (H ₂ O) ₂]PF ₆ , O ₂ CR = npx.....	85
III.1.7 Análise Térmica	90
III.1.7.1 Características do comportamento térmico dos tetracarboxilatos de [Ru ₂] ⁵⁺	90
III.1.7.2 Estudos do comportamento térmico dos complexos [Ru ₂ (OAc) ₄ Cl] e do [Ru ₂ (OAc) ₄ (H ₂ O) ₂]PF ₆	89
III.1.7.3 Estudos do comportamento térmico dos complexos [Ru ₂ (O ₂ CR) ₄ Cl], O ₂ CR = ibp, aas, npx ou ind, e [Ru ₂ (O ₂ CR) ₄ (H ₂ O) ₂]PF ₆ , O ₂ CR = npx ou ind.....	95
III.1.7.4 Estudos do comportamento térmico dos complexos [Ru ₂ (OAc) ₄ (L')] ₂ PF ₆ , sendo L' = ade ou ado.....	109
III.1.8 Medidas de Condutividade Molar	112
III.1.9 Acompanhamento espectrofotométrico da estabilidade dos compostos	113
III.1.10 Ensaios biológicos	115
III.1.10.1 Considerações gerais a respeito dos ensaios biológicos.....	115

III.1.10.2 Peculiaridades experimentais dos ensaios realizados neste trabalho.....	118
III.1.10.3 Resultados da quantificação do crescimento celular obtidos na presença de $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	119
III.1.10.3.1 Análise dos resultados obtidos a partir dos ensaios com MTT.....	119
III.1.10.3.2 Análise dos resultados obtidos a partir dos ensaios com azul de trypan.....	120
III.1.10.4 - Resultados da quantificação do crescimento celular obtidos com $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$	122
III.1.10.4.1 - Análise dos resultados obtidos a partir dos ensaios com azul de trypan.....	122
 Conclusões e considerações finais	
IV.1 Conclusões e considerações finais	126
 Perspectivas de trabalhos futuros	
V.1 Perspectivas de trabalhos futuros	129
 Referências bibliográficas	
VI.1 Referências bibliográficas	130
Anexo I	137
Curriculum Vitae	138

Resumo

Este trabalho tem como principal objetivo contribuir para o desenvolvimento de novos potenciais metalofármacos de rutênio. Nele são descritas a síntese, a caracterização e a avaliação da ação antiproliferativa de alguns complexos de dirutênio (II,III) com os fármacos antiinflamatórios não-esteróides (AINEs): ibuprofeno (ibp), ácido acetilsalicílico (aas), naproxeno (npx) e indometacina (ind) e também com o ácido γ -linolênico (lin), sobre células cancerígenas. Os compostos obtidos foram caracterizados por análise elementar, espectroscopia de absorção eletrônica, medidas de susceptibilidade magnética, espectroscopia vibracional FTIR e Raman, difratometria de raios X de pó, medidas de condutividade molar e análise térmica (TG, DTA e DSC).

Todos os complexos sintetizados apresentam estrutura em gaiola, com os carboxilatos derivados dos fármacos AINEs coordenados à unidade dimetálica $\text{Ru}_2(\text{II,III})$, em ponte equatorial, estabilizando assim a ligação direta rutênio-rutênio. As posições axiais são ocupadas por íons cloreto, no caso dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ (O_2CR = ibp, aas, npx ou ind), ou por moléculas de água, nas espécies do tipo $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ (O_2CR = npx e ind).

Ensaio biológicos demonstraram que os compostos $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ apresentam ação antiproliferativa sobre células de glioma de rato C6 *in vitro*, dependendo do tempo de exposição do meio celular ao complexo. O complexo $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$ também apresenta efeito sobre a proliferação de células C6; entretanto, nesse caso, efeitos significativos são observados já nas primeiras 24 h de exposição.

Estudos mostraram que as bases adenina e adenosina reagem com o complexo $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ sem que ocorra quebra da estrutura em gaiola. As bases nitrogenadas substituem axialmente as moléculas de água, formando pontes axiais entre duas unidades de dirutênio (II,III) no estado sólido.

Abstract

The main objective of this work is to make a contribution to the development of new ruthenium metallodrugs. Synthesis, characterization and evaluation of antiproliferative action in tumor cells of some diruthenium(II,III) complexes with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) such as ibuprofen, acetylsalicylic acid, naproxen, indomethacin and also γ -linolenic acid are described. The obtained compounds were characterized by elemental analysis, electronic absorption spectroscopy, magnetic susceptibility, FTIR and Raman vibrational spectroscopy, x-ray powder diffraction, molar conductivity and thermal analysis (TG, DTA and DSC).

All complexes exhibit a paddlewheel structure with the NSAID carboxylates coordinated to the metal ions bridging two $\text{Ru}_2(\text{II,III})$ dimetal units and stabilizing the ruthenium-ruthenium bond. The axial positions are occupied by chloride ions for $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ (O_2CR = ibp, aas, npx, ind), or by water molecules for $[\text{Ru}_4(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ (O_2CR = npx, ind) complexes.

Biologic assays *in vitro* show that antiproliferative action in C6 rat cells depends on the time of exposing the cell culture to $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ and $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ complexes. The $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$ compound also exhibits proliferative changes in C6 rat cells, however, significant results are observed for the first 24 hours of treatment.

Some results show that adenine and adenosine bases can react with $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ without breakage of the cage structure. The bases substitute the axial water molecules forming axial bridges between diruthenium units in the solid state.

Abreviaturas

AINEs = Antiinflamatórios não-esteróides

PGs = Prostaglandinas

Me = Metil

Et = Etil

OAc = Acetato

ibp = Ânion carboxilato derivado do ibuprofeno

aas = Ânion carboxilato derivado do ácido acetilsalicílico (aspirina)

npx = Ânion carboxilato derivado do naproxeno

ind = Ânion carboxilato derivado da indometacina

ade = Adenina

ado = Adenosina

GLA = Ácido γ -linolênico

lin = Ânion carboxilato derivado do ácido γ -linolênico

DMSO = Dimetilsulfóxido

MeOH = Metanol

DMF = Dimetilformamida

MTT = Brometo de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio

DSC = *Differential Scanning Calorimetric* (calorimetria exploratória diferencial)

DTA = *Differential Thermal Analysis* (análise térmica diferencial)

TG= Termogravimetria

DTG = Termogravimetria derivada

ECACC = *European Collection of Cell Cultures*.

ATCC = *American Type Culture Collection*.

PBS = *Phosphate Buffered Saline Solution*.

DMEM = *Dulbecco's Modified Eagle's Medium*.

SOD = Superóxido dismutase.

NADH = *Nicotinamide Adenine Dinucleotide*.

NADPH = *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*.

WHO = *World Health Organisation*.

GBM = Glioblastoma multiforme

PED = Distribuição da energia potencial.

S.E.M = *Standard Error of the Mean*.

Lista de Figuras

Figura I.1.1 - Estrutura do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4]^+$	4
Figura I.2.1 - Estrutura dos fármacos ibuprofeno (a); ácido acetil salicílico (b); naproxeno (c) e indometacina (d).....	11
Figura I.2.2 - Estrutura do ácido γ -linolênico.....	11
Figura I.2.3 - Estruturas da adenina (a); adenosina (b).....	12
Figura III.1.2.1 - Energia relativa dos orbitais moleculares d para os fragmentos M_2 (esquerda) e ML_4 (direita).....	29
Figura III.1.2.2 - Sobreposições dos orbitais d entre dois átomos metálicos, de acordo com as propriedades de simetria.....	29
Figura III.1.2.3 - Diagrama de Energias dos Orbitais Moleculares, calculado pelo método SCF- $X\alpha$ -SW, para $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CH})_4]$, $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CH})_4]^+$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CH})_4\text{Cl}_2]^-$	31
Figura III.1.2.4 - Espectros eletrônicos do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ em metanol ($1,0 \times 10^{-3}$ mol/L) (—), e em DMSO, concentração não determinada (---).....	33
Figura III.1.2.5 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ em metanol ($1,0 \times 10^{-3}$ mol/L).....	33
Figura III.1.2.6 - Espectro eletrônico para o $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ no estado sólido.	34
Figura III.1.2.7 - Espectro eletrônico para o $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ no estado sólido.....	35
Figura III.1.2.8 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ em metanol ($1,0 \times 10^{-3}$ mol/L).....	36
Figura III.1.2.9 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ em DMSO ($0,5 \times 10^{-3}$) mol/L.....	37
Figura III.1.2.10 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ em metanol ($1,0 \times 10^{-3}$ mol/L).....	37
Figura III.1.2.11 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ em DMSO ($0,5 \times 10^{-3}$ mol/L).....	37
Figura III.1.2.12 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ em metanol ($1,0 \times 10^{-3}$ mol/L).....	38
Figura III.1.2.13 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ em metanol ($1,0 \times 10^{-3}$ mol/L).....	38
Figura III.1.2.14 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ no estado sólido..	38
Figura III.1.2.15 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ no estado sólido.....	39
Figura III.1.2.16 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ no estado sólido..	39
Figura III.1.2.17 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ no estado sólido...	39
Figura III.1.2.18 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ no estado sólido.....	40
Figura III.1.2.19 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ no estado sólido.....	40
Figura III.1.2.20 - Espectro eletrônico da indometacina em DMSO 5×10^{-5} mol/L.....	42
Figura III.1.2.21 - Espectro eletrônico do complexo $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$ em etanol.....	44
Figura III.1.2.22 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ em H_2O ($1,0 \times 10^{-3}$ mol/L)	44
Figura III.1.2.23 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ em H_2O ($1,0 \times 10^{-3}$ mol/L).....	45

Figura III.1.2.24 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ no estado sólido.....	45
Figura III.1.2.25 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ no estado sólido.....	45
Figura III.1.3.1 - Diagrama de orbitais moleculares simplificado para os tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$	47
Figura III.1.4.1- Diferentes modos de coordenação do íon carboxilato ao metal M: (a) coordenação monodentada, (b) coordenação bidentada, quelato e (c) coordenação bidentada em ponte.....	50
Figura III.1.4.2 - Espectro vibracional no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$	51
Figura III.1.4.3 - Espectro vibracional no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	52
Figura III.1.4.4 - Espectro vibracional no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$	53
Figura III.1.4.5 - Espectro vibracional no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	54
Figura III.1.4.6 - Espectros vibracionais no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ e do ibuprofeno.....	55
Figura III.1.4.7 - Espectros vibracionais no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ e da aspirina.....	56
Figura III.1.4.8 - Espectros vibracionais no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e do naproxeno.....	56
Figura III.1.4.9 - Espectro vibracional no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	57
Figura III.1.4.10 - Espectros vibracionais no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e da indometacina.....	57
Figura III.1.4.11 - Espectro vibracional no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	58
Figura III.1.4.12 - Espectros vibracionais no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ e do ibuprofeno.....	60
Figura III.1.4.13 - Espectros vibracionais no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ e da aspirina.....	61
Figura III.1.4.14 - Espectros vibracionais no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e do naproxeno.....	61
Figura III.1.4.15 - Espectro vibracional no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	62
Figura III.1.4.16 - Espectros vibracionais no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e da indometacina.....	62
Figura III.1.4.17 - Espectro vibracional no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	63
Figura III.1.4.18 - Espectro vibracional no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$	66
Figura III.1.4.19 - Estrutura da adenina.....	67
Figura III.1.4.20 - Espectros vibracionais no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ e da adenina.....	69
Figura III.1.4.21 - Espectros vibracionais no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ e da adenosina.....	69
Figura III.1.4.22 - Espectros vibracionais no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ e da adenina.....	71
Figura III.1.4.23 - Espectros vibracionais no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ e da adenosina.....	72
Figura III.1.5.1 - Espectro Raman do composto $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$	75

Figura III.1.5.2- Espectro Raman do composto $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	75
Figura III.1.5.3 - Espectros Raman do $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}]\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ e do ibuprofeno.....	77
Figura III.1.5.4 - Espectros Raman do $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ e da aspirina.....	77
Figura III.1.5.5 - Espectros Raman do $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e do naproxeno.....	78
Figura III.1.5.6 - Espectro Raman do composto $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	78
Figura III.1.5.7 - Espectros Raman do $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e da indometacina....	79
Figura III.1.5.8 - Espectro Raman do composto $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	79
Figura III.1.5.9 - Espectros Raman do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ e da adenina.....	81
Figura III.1.5.10 - Espectros Raman do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ e da adenosina...	81
Figura III.1.6.1 - Difratoograma de raios X de pó do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$	84
Figura III.1.6.2 - Estrutura da cadeia polimérica para $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$	84
Figura III.1.6.3 - Difratoograma de raios X de pó do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	85
Figura III.1.6.4 - Difratoogramas de raios X de pó do $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}]\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ e do ibuprofeno.....	86
Figura III.1.6.5 - Difratoogramas de raios X de pó do $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ e da aspirina.....	86
Figura III.1.6.6 - Difratoogramas de raios X de pó do $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e do naproxeno.....	87
Figura III.1.6.7 - Difratoogramas de raios X de pó do $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e da indometacina.....	87
Figura III.1.6.8 - Difratoograma de raios X de pó do $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	88
Figura III.1.7.1 - Curvas TG/DTG do composto $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ sob atmosfera de ar comprimido.....	91
Figura III.1.7.2 - Curvas TG/DTG do composto $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ sob atmosfera de ar comprimido.....	91
Figura III.1.7.3 - Difratoograma de raios X de pó do resíduo resultante da decomposição térmica do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ na temperatura de 900°C	92
Figura III.1.7.4 - Difratoograma de raios X de pó do resíduo resultante da decomposição térmica do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ na temperatura de 900°C	94
Figura III.1.7.5 - Curvas TG/DTG e DTA do composto $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}]\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ e curvas TG/DTG do ibuprofeno, sob atmosfera de ar.....	96
Figura III.1.7.6 - Curvas TG/DTG e DTA do composto $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ e curvas TG/DTG da aspirina, sob atmosfera de ar comprimido.....	96
Figura III.1.7.7 - Curvas TG/DTG e DTA do composto $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e curvas TG/DTG do naproxeno, sob atmosfera de ar comprimido.....	97
Figura III.1.7.8 - Curvas TG/DTG e DTA do composto $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e curvas TG/DTG da indometacina, sob atmosfera de ar comprimido.....	97
Figura III.1.7.9 - Curvas TG/DTG e DSC do composto $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}]\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, sob atmosfera dinâmica de N_2	98
Figura III.1.7.10 - Curvas TG/ DTG e DSC do composto $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$, sob atmosfera dinâmica de N_2	98
Figura III.1.7.11 - Curvas TG/DTG e DSC do composto $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, sob atmosfera dinâmica de N_2	99
Figura III.1.7.12 - Curvas TG/DTG e DSC do composto $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, sob atmosfera dinâmica de N_2	99
Figura III.1.7.13 - Curvas TG/DTG do composto $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$, sob atmosfera de ar comprimido.....	100
Figura III.1.7.14 - Difratoograma de raios X de pó do resíduo resultante da decomposição térmica do $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ na temperatura de 900°C	102
Figura III.1.7.15 - Difratoograma de raios X de pó do resíduo resultante da decomposição térmica do $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ na temperatura de 350°C	105

Figura III.1.7.16 - Difratoograma de raios X de pó do resíduo resultante da decomposição térmica do $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ na temperatura de 385°C	106
Figura III.1.7.17 - Resíduo resultante da decomposição térmica do $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ até 385°C	107
Figura III.1.7.18 - Curva DSC obtida a $10^\circ\text{C}/\text{min}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 do naproxeno.....	108
Figura III.1.7.19 - Curvas TG/DTG do composto $[\text{Ru}_2(\text{OAC})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ e da adenina, sob atmosfera de ar comprimido.....	110
Figura III.1.7.20 - Curvas TG/DTG do composto $[\text{Ru}_2(\text{OAC})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ e da adenosina, sob atmosfera de ar.....	110
Figura III.1.7.21 - Difratoograma de raios X de pó do resíduo resultante da decomposição térmica do $[\text{Ru}_2(\text{OAC})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ na temperatura de 900°C	111
Figura III.1.9.1 - Acompanhamento espectrofotométrico para verificar a estabilidade dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$: sendo (—) medida inicial e (—) medida após 24h. As soluções dos complexos foram preparadas em etanol, exceto para $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$, nestes casos o solvente foi DMSO.....	114
Figura III.1.9.2 - Acompanhamento espectrofotométrico para verificar a estabilidade dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$: sendo (—) medida inicial e (—) medida após 24 h. As soluções dos complexos foram preparadas em etanol, exceto a do $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, neste caso o solvente foi DMSO.....	114
Figura III.1.10.1 - Princípio dos ensaios com MTT: Formação da formazana após redução do sal de tetrazólio pelas células viáveis.....	116
Figura III.1.10.2 - Princípio dos ensaios de determinação da viabilidade celular utilizando o corante azul de trypan.....	116
Figura III.1.10.3 - Gráfico mostrando o número de células C6 após o tratamento com soluções $100\mu\text{mol/L}$ de $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$ (Rulin); $100\mu\text{mol/L}$ de $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ (RuAc); $150\mu\text{mol/L}$ de Ácido γ -linolênico (GLA); mistura de $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ com GLA (mistura); controle para os compostos $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ (Ctl Ru) e controle para o GLA (Ctl GLA) para o experimento de 24 h.....	123
Figura III.1.10.4 - Gráfico mostrando o número de células C6 após o tratamento com $100\mu\text{mol/L}$ de $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$ (Rulin); $100\mu\text{mol/L}$ de $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ (RuAc); $150\mu\text{mol/L}$ de Ácido γ -linolênico (GLA); mistura de $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ com GLA (mistura); controle para os compostos $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ (Ctl Ru) e o controle para o GLA (Ctl GLA) para o experimento de 48 h.....	124
Figura III.1.10.3 - Fotomicrografias de C6, sendo: células controle (não tratadas) em A (x20); células tratadas com $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$ em B (x20); células tratadas com GLA em C (x20); e células tratadas com $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$ em D (x40). Células foram coradas com Metil Verde. Concentração das drogas: GLA= $150\mu\text{mol/L}$; $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$ = $100\mu\text{mol/L}$	125

Lista de Tabelas.

Tabela III.1.1.1 - Resultados dos teores de C, H e N por análise elementar.....	28
Tabela III.1.2.1 - Atribuição de transições observadas para $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$	32
Tabela III.1.2.2 - Valores de $\lambda_{\text{máx}}$ para as transições $\pi(\text{Ru-O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$ e $\delta(\text{Ru}_2) \rightarrow \delta^*(\text{Ru}_2)$ dos compostos de $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ obtidos a partir dos espectros eletrônicos registrados em solução e no estado sólido.....	36
Tabela III.1.2.3 - Valores de $\lambda_{\text{máx}}$ para as transições $\pi(\text{Ru-O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$ e $\delta(\text{Ru}_2) \rightarrow \delta^*(\text{Ru}_2)$ dos compostos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$ obtidos a partir dos espectros eletrônicos em solução e no estado sólido.....	42
Tabela III.1.2.4 - Valores de $\lambda_{\text{máx}}$ para as bandas observadas nos espectros eletrônicos em solução dos fármacos AINEs.....	42
Tabela III.1.2.5 - Valores de $\lambda_{\text{máx}}$ para as transições $\pi(\text{Ru-O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$ e $\delta(\text{Ru}_2) \rightarrow \delta^*(\text{Ru}_2)$ dos compostos de $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{L}')]\text{PF}_6$ obtidos a partir dos espectros eletrônicos em solução e no estado sólido.....	47
Tabela III.1.3.1 - Valores de susceptibilidade magnética e μ_{eff} para os compostos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$	49
Tabela III.1.4.1 - Atribuições das principais bandas observadas nos espectros vibracionais no infravermelho dos compostos precursores $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	54
Tabela III.1.4.2 - Atribuição tentativa das principais bandas observadas nos espectros no infravermelho dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$, $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})]\text{PF}_6$ e dos respectivos fármacos AINEs.....	65
Tabela III.1.4.3 - Atribuições das principais bandas observadas no espectro no infravermelho do composto $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$	67
Tabela III.1.4.4 - Atribuições das principais bandas observadas nos espectros vibracionais no infravermelho dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{L}')]\text{PF}_6$	73
Tabela III.1.5.1 - Atribuição tentativa das frequências observadas nos espectros Raman dos compostos $[\text{Ru}_2]^{5+}$	82
Tabela III.1.6.1 - Alguns dados obtidos a partir dos difratogramas de pó dos compostos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$	89
Tabela III.1.7.1 - Valores das distâncias interplanares para os picos mais intensos do difratograma do RuO_2	93
Tabela III.1.7.2 - Dados obtidos a partir das curvas TG/DTG registradas sob atmosfera de ar dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ e dos fármacos AINEs.....	104
Tabela III.1.7.3 - Valores obtidos a partir do difratograma do resíduo resultante da decomposição térmica de $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	95
Tabela III.1.7.4 - Dados obtidos a partir do difratograma do Ru^0 , de acordo com a literatura.....	95
Tabela III.1.7.5 - Valores obtidos a partir do difratograma do resíduo resultante da decomposição térmica dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$	102
Tabela III.1.7.6 - Temperatura máxima e valores de calor envolvidos na decomposição térmica dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$	109
Tabela III.1.7.7 - Dados obtidos a partir das curvas TG/DTG registradas sob atmosfera de ar para os compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{L}')]\text{PF}_6$	112
Tabela III.1.8.1 - Condutividades molares a 25°C dos tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$	112
Tabela III.1.10.1 - Resultados da ação antiproliferativa obtidos nos ensaios com MTT a partir de experimentos com 24 h de incubação.....	119

Tabela III.1.10.2 - Resultados da ação antiproliferativa obtidos com os experimentos de contagem do número de células utilizando azul de trypan.....	120
Tabela III.1.10.3 - Dados de viabilidade celular.....	121
Tabela III.10.4 - Análise estatística realizada com <i>Tukey - one way Anova</i> (assumindo que os controles não são diferentes entre si, $p=0,314$) para os resultados apresentados na Figura III.1.10.1.....	123
Tabela III.10.5 - Análise estatística realizada com <i>Tukey - one way Anova</i> (assumindo que os controles não são diferentes entre si, $p=0,314$) para os resultados apresentados na Figura III.1.10.2.....	124

1.1 Introdução

1.1.1 Metalofármacos.

A utilização de metais pesados com a finalidade de tornar a vida dos homens mais saudável é bastante antiga. Há 5000 anos a civilização egípcia usava cobre para esterilizar a água, e alguns séculos depois, 1500 anos a.C, esta mesma civilização também descobriu que remédios a base de zinco eram bons para curar ferimentos. Nesta mesma época os chineses e os árabes utilizavam o ouro com várias finalidades medicinais. Estes dois povos acreditavam que, por ser valioso, esse metal também pudesse proporcionar efeitos benéficos para a saúde. Entretanto, foi apenas no início do século XX que os compostos inorgânicos começaram a ser utilizados de maneira mais racional para fins medicinais, como por exemplo, o $K[Au(CN)_2]$, para o tratamento da tuberculose, compostos de antimônio no tratamento da leishmaniose e diversos sais de ouro como agentes bactericidas ¹.

Apesar dos relatos antigos da utilização de compostos contendo íons de metais pesados para fins medicinais, o interesse demonstrado por vários grupos de pesquisas na síntese, caracterização e determinação dos mecanismos de ação de compostos metalados só começou com a descoberta da atividade antitumoral do complexo *cis* – $[PtCl_2(NH_2)_2]$ (cisplatina) em 1969 por Rosenberg ².

Atualmente, além do grande sucesso da cisplatina para tratar cânceres dos órgãos genitais e urinários, principalmente o de testículo, que possui 90% de chances de cura com esse medicamento, outros compostos inorgânicos também são utilizados clinicamente com bastante eficácia. Dentre os vários exemplos é possível citar complexos de Gd^{3+} atuando como agentes de contraste para ressonância magnética, os agentes de radiodiagnóstico que contêm ^{99m}Tc e outros radionuclídeos, compostos contendo Ag^+ na prevenção de infecções causadas por bactérias e fármacos à base de Sb^{5+} para o tratamento de leishmaniose.

Considerando a importância de compostos inorgânicos que têm uso clínico, vários trabalhos de pesquisa em andamento, estão voltados para a possibilidade de se obter novos potenciais metalofármacos visando diferentes aplicações médicas. Como exemplos podem ser citados: estudos com complexos macrocíclicos de Mn^{2+} e Mn^{3+} como miméticos da superóxido dismutase (SOD) e de complexos de V^{4+} e V^{5+} , nas formas de vanadato e vanadil, respectivamente, como miméticos da insulina; desenvolvimento de ligantes capazes de inibir metaloproteinases, que

quando se expressam de maneira anormal podem causar doenças, tais como, câncer, artrite e esclerose múltipla; terapia fotodinâmica utilizando compostos com Sn^{4+} e Lu^{3+} ; e estudos da atividade anticancerígena de complexos com diferentes metais, tais como, platina, titânio, ouro, gálio, ródio e rutênio^{3, 4, 5, 6, 7}.

Estudos que envolvem a síntese e a avaliação das propriedades medicinais de complexos de rutênio apresentam grande interesse para vários grupos de pesquisa e abrangem diversas propriedades farmacológicas, tais como: vasodilatadoras, *scavenger* para NO,^{3 4} antibactericidas⁸ e principalmente as anticancerígenas⁴.

Dentre os vários metais da tabela periódica, destacam-se as investigações das propriedades anticancerígenas dos complexos contendo rutênio⁵. O interesse pelas propriedades antitumorais destes complexos aumentou significativamente na última década,⁴ pois quando se compara com o metalofármaco mais utilizado, a cisplatina, alguns compostos de rutênio possuem uma notável atividade antitumoral, comportamento antimetástase e menor toxicidade.^{9 10 11}

Recentemente vários tipos de complexos de Ru (II) com ligantes arenos^{12 13} ou ligantes bidentados heterocíclicos^{14 15} apresentaram significativa atividade antitumoral. Entretanto, os mais estudados são os complexos de Ru (III), em particular os do tipo (HL)[*trans*-RuCl₄L₂], sendo L um ligante nitrogenado heterocíclico,^{11 16 17} a classe das aminas de rutênio e as espécies com sulfóxido.^{4 11}

No caso dos complexos com DMSO, a espécie (HL)[*trans*-RuCl₄(DMSO-S)L], sendo L= imidazol, NAMI-A, é a mais promissora até o momento, pois foi o primeiro composto de rutênio a entrar para testes clínicos,¹⁸ e, recentemente, aprovado na fase I de testes no *Netherlands Cancer Institute of Amsterdam*.¹⁹ O NAMI-A é particularmente eficiente contra metástase de tumores experimentais, além disso, tem a capacidade de inibir o crescimento de metástases já estabelecidas; também age prevenindo a formação de metástase^{20 21 22} e, diferentemente da cisplatina, não apresenta toxicidade significativa.²³

Quando se pesquisam novos fármacos, uma etapa bastante significativa é a investigação dos mecanismos e interação destes com o organismo. Muitos dos complexos de rutênio solúveis em água, e que apresentam atividade antitumoral, sofrem algum tipo de transformação *in vivo*. A espécie do complexo é alterada por

vários processos metabólicos antes de interagir com o alvo, conseqüentemente, é apropriado falar em complexos de rutênio como pró-drogas. A biotransformação e a biodistribuição dos compostos de rutênio dependem da natureza do complexo e podem acontecer por diferentes mecanismos, tais como, substituições dos ligantes e ativação por processos redox no sangue ou dentro da célula cancerígena.²⁴

Há estudos indicando que, devido a similaridade com Fe(III), complexos de Ru (III) com atividade antitumoral, tal como o $[\text{Cl}(\text{NH}_3)_5\text{Ru}]\text{Cl}_2$, apresentam uma alta afinidade pela proteína de transporte de ferro do plasma, transferrina. Como as células cancerígenas possuem vários receptores para esta proteína, pois necessitam de maior quantidade de ferro do que as células normais, há indícios da formação do complexo rutênio-transferrina no plasma, seguido da liberação do complexo de rutênio preferencialmente dentro das células cancerígenas.^{4 25}

O mecanismo para a ação dos complexos de rutênio, além do transporte destes pela transferrina, pode ainda envolver uma ativação intracelular. Os tecidos tumorais apresentam menor quantidade de O_2 e menores valores de pH quando comparados com o tecido normal, o que favorece processos de redução, como por exemplo, de Ru(III) para Ru(II).²⁶ As espécies Ru(II), dependendo do ligante, geralmente são menos inertes e têm maior propensão para reações de substituição e, portanto, podem interagir com os alvos mais rapidamente do que as espécies de Ru(III).^{4 27} A participação da transferrina no transporte e a ativação por processos redox explicam a grande capacidade dos compostos de rutênio em se acumularem preferencialmente nos tecidos cancerígenos e, conseqüentemente, a menor toxicidade destes complexos em relação aos metalofármacos de platina.¹²

A utilização de vermelho de rutênio, $[(\text{NH}_3)_5\text{Ru}^{\text{III}}\text{ORu}^{\text{IV}}(\text{NH}_3)_4\text{ORu}^{\text{III}}-(\text{NH}_3)_5]^{6+}$, como marcador citológico, há mais de um século, bem como a elucidação das suas propriedades biológicas, demonstram que complexos contendo mais de um centro metálico também podem ser utilizados com sucesso em aplicações de interesse da medicina.²⁸

Recentemente alguns pesquisadores investigaram as propriedades anticancerígenas de compostos dinucleares de rutênio com estrutura análoga à do NAMI-A, e contendo ligantes nitrogenados em ponte entre os centros metálicos. Os resultados iniciais foram bastante animadores, pois os compostos dimetálicos obtidos apresentam propriedades farmacológicas similares as do NAMI-A.^{29 30}

As propriedades farmacológicas de alguns compostos dimetálicos com ligação direta entre os centros metálicos também estão descritas na literatura. Dentro desta classe de compostos, as propriedades antitumorais de alguns compostos de rutênio e rênio já foram determinadas, entretanto, apenas os estudos envolvendo compostos de ródio receberam maior atenção na literatura.^{2 31 32 33}

1.1.2 Características estruturais e propriedades farmacológicas dos complexos contendo o centro dimetálico $[\text{Ru}_2]^{5+}$.

Dentre os vários compostos contendo ligação direta entre os centros metálicos, os de rutênio são os mais versáteis, pois espécies com diferentes estados de oxidação são possíveis. Há relato na literatura da formação de espécies $\text{Ru}_2(\text{III},\text{III})$,³⁴ mas, as mais comuns são as homovalentes, formadas por unidades $\text{Ru}_2(\text{II},\text{II})$, e as de valência mista, com unidades $\text{Ru}_2(\text{II},\text{III})$. Esta última também pode ser representada por $[\text{Ru}_2]^{5+}$ devido à deslocalização eletrônica que ocorre entre os centros metálicos para a maioria dos compostos já investigados.³⁵

A classe mais numerosa de compostos de dirutênio é a dos tetracarboxilatos, $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{L}_n]^{m+}$, ($n = 1$ ou 2 , $m = 0-2$), podendo R ser um derivado dos seguintes grupos: alquila, alcóxido, arila, metalloceno ou ainda grupos quirais e o ligante axial L normalmente uma base neutra de Lewis ou um haleto, ou então um contra íon, tal como, ClO_4^- ou BF_4^- .³²

Em todos os casos citados acima, os complexos formados apresentam estruturas do tipo “gaiola”, na qual quatro ligantes carboxilatos equatoriais formam pontes que estabilizam as ligações rutênio-rutênio. No caso dos tetracarboxilatos de valência mista, Figura 1.1.1, dependendo do ligante axial, também é possível a formação de pontes nesta direção, sendo assim possível se formarem cadeias poliméricas estendidas no estado sólido.³⁵

Figura 1.1.1 - Estrutura do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4]^+$

Apesar do número de relatos sobre as propriedades farmacológicas dos complexos de dirutênio, com ligação direta entre os centros dimetálicos, ser significativamente menor, quando comparados com os análogos de ródio, os resultados foram bastante promissores.^{32 35} O primeiro trabalho com esse enfoque

indicou que compostos do tipo $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})\text{Cl}]$, para $\text{R} = \text{Me}$ e Et são moderadamente ativos contra a linhagem celular de leucemia P388.²

Recentemente foi observado que a atividade anticancerígena aumenta significativamente para compostos de dirutênio mais solúveis em água, como os da série $\text{M}_3[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, sendo $\text{R} = m\text{-}$ ou $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3^-$ e $\text{M} = \text{Na}^+$ ou K^+ , contra as linhagens celulares Hela e CoLo 320DM.³⁶

Compostos com ligantes 5-nitroimidazólicos do tipo $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{L})_2]\text{PF}_6$, sendo $\text{L} =$ metronidazol, nimorazol, secnidazol e tinidazol, investigados em nosso grupo de pesquisa mostraram-se eficazes contra células cancerígenas HeLa, sendo mais tóxicos para estas do que para células normais NCTC-clone L929. Além disso, também apresentaram atividade antifúngica.³⁷

Em nosso laboratório foram ainda investigadas “*in vivo*” as propriedades antiinflamatórias e a proteção contra irritação gástrica para o complexo $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}]$, onde $\text{ibp} =$ ibuprofenato ou $[2\text{-(4-isobutilfenil) propionato}]$, as quais foram comparadas com as do complexo análogo de cobre, $[\text{Cu}_2(\text{ibp})_4]$, e do fármaco ibuprofeno livre. Observou-se que embora os três compostos inibam o desenvolvimento de edema em camundongos de modo similar, a irritação gástrica causada pelos complexos é menor do que a causada pelo fármaco orgânico, sendo que o complexo $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}]$ exibe maior efeito para ulcerações leves, enquanto que o $[\text{Cu}_2(\text{ibp})_4]$ é mais eficaz no caso de ulcerações mais severas.³⁸

1.1.3 Fármacos antiinflamatórios não-esteróides.

Dados estatísticos obtidos no ano 2000, a respeito do crescimento do câncer na população mundial, indicavam 10 milhões de novos casos, 6 milhões de mortes causadas por esta doença e mais 22 milhões de doentes. Estes dados apenas reforçam o impacto causado pelo câncer na população mundial, e ilustra a necessidade de identificar e aplicar medidas de prevenção efetivas, assim como, desenvolvimento de novos fármacos para auxiliar no tratamento desta terrível doença.³⁹

Dentre os fármacos que já apresentam resultados significativos para atuar na prevenção do câncer estão os antiinflamatórios não-esteróides (AINEs). Como eles já são conhecidos da população mundial pelas suas aplicações clínicas como antiinflamatórios, antipiréticos e analgésicos, as possibilidades de atuarem na

prevenção de alguns tipos de câncer, principalmente o de colorretal e o de boca, tornam estes fármacos ainda mais interessantes para a farmacologia.^{39 40}

AINEs são fármacos contendo variadas funções químicas que tem em comum a ação terapêutica.^{41 42} Dentre estes fármacos a aspirina é a mais popular, com 1 a 2% da população mundial consumindo um comprimido diariamente. Atualmente há pelo menos 15 AINEs no mercado, e, anualmente, aproximadamente 70 milhões das prescrições médicas contêm um destes fármacos para tratamento de inflamações crônicas e dores.³⁹

Os efeitos clínicos causados pelos AINEs são atribuídos à habilidade que estes possuem de inibir a atividade catalítica das duas formas da enzima ciclooxigenase (COX), COX-1 e COX-2, por isso, muitas vezes são denominados inibidores de COX.⁴³ Estas enzimas participam de duas das etapas para formação das diversas prostaglandinas (PGs). Primeiro ciclizam e oxigenam o ácido araquidônico para formar o intermediário PGG₂, em seguida, este intermediário é reduzido para PGH₂, o precursor de todas as PGs, pela ação de peroxidase das enzimas. Por atuarem de maneira diferente em cada um das etapas, estas enzimas são consideradas bifuncionais.⁴⁴

Além dos efeitos clínicos desejáveis dos AINEs, há também os efeitos adversos causados pela inibição da COX-1, pois esta forma da COX é responsável, por exemplo, pela produção de PGs de proteção do trato gastrointestinal. Já a COX-2 é que está envolvida nos processos de inflamação e, conforme estudos em andamento, a sua inibição pelos AINES também pode ser responsável pela ação preventiva destes fármacos sobre alguns tipos de câncer. Devido a inibição da COX-1 pelos AINEs tradicionais, atualmente as companhias farmacêuticas trabalham no desenvolvimento de inibidores seletivos para COX-2, sendo que alguns já estão no mercado global, tal como o celocoxib. A análise da real eficácia destes fármacos em relação aos AINEs tradicionais ainda é limitada, mas já existem dados indicando que valdecoxib e outros inibidores específicos de COX-2, etoricoxib e lumiracoxib, apresentam melhor tolerabilidade pelo trato gastrointestinal.^{39 44}

O mecanismo da ação preventiva do câncer pelos AINEs tradicionais, assim como pelos inibidores específicos de COX-2, ainda não está estabelecido e gera muitas controvérsias. Ao mesmo tempo em que há evidências que a inibição da COX-2 é fundamental para o mecanismo de ação preventiva por estes fármacos,

também há indícios de que o mecanismo seja independente da participação desta enzima.⁴⁵

Um dos fortes indícios da participação da COX-2 no mecanismo de ação preventiva do câncer pelos AINEs é o fato de alguns tumores, em uma variedade de tecidos, tais como os tecidos da cabeça e da boca, expressar grande quantidade desta enzima.⁴⁰ De maneira geral o excesso de COX-2 contribui para o desenvolvimento do câncer estimulando a proliferação celular, inibindo a apoptose celular, aumentando o processo de angiogênese, ou seja, a formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos já existentes e, além disso, produzindo oxigênio reativo como produto da sua função catalítica.^{39, 40, 43, 45} Por outro lado, também é possível observar evidências de que o mecanismo de ação preventiva dos AINEs independe da presença da COX-2, como por exemplo, o fato destes fármacos inibirem a proliferação celular e induzirem a apoptose em algumas linhagens celulares de câncer do colo, HCT-15 e HT-29, que não expressam esta enzima.⁴⁵

Há também alguns estudos com inibidores específicos da COX-2 atuando como agentes terapêuticos, em conjunto com quimioterapia ou radioterapia, no tratamento de câncer colorretal. Apesar dos resultados preliminares indicarem que a presença dos inibidores específicos de COX-2 não aumentou significativamente a eficácia deste tipo de tratamento, testes ainda em andamento podem ajudar no esclarecimento do papel dos AINEs no tratamento do câncer. Além disso, este tipo de estudo abre novas possibilidades para os já versáteis AINES.³⁹

O fato de os AINEs serem compostos orgânicos tão relevantes em farmacologia, e poderem atuar como ligantes para íons metálicos desencadeou estudos sobre complexos metálicos contendo esses fármacos. Compostos contendo alguns fármacos AINEs, tolmetin, ibuprofeno, naproxeno e indometacina, com diferentes centros metálicos, Zn(II), Pt(II) e Cd(II), já foram caracterizados estruturalmente, e para alguns as propriedades farmacológicas foram investigadas.⁴⁶ A formação de complexos metálicos contendo fármacos com propriedades farmacológicas conhecidas, como os AINEs, é bastante interessante, pois pode aumentar a eficiência do fármaco em determinadas aplicações farmacológicas.^{38 41}

No caso de compostos dinucleares os mais estudados são os de cobre, focalizando principalmente as propriedades antiinflamatórias e atuação destes complexos como miméticos da SOD.⁴¹ Os AINEs com a função ácido carboxílico,

como o ibuprofeno, são ligantes interessantes para ocupar as posições equatoriais dos compostos com estrutura em “gaiola”, pois o carboxilato derivado do respectivo ácido carboxílico pode atuar como ponte entre os centros metálicos, tal como para o complexo $[\text{Mo}_2(\text{ibp})_4]$.⁴⁷

Com relação às propriedades biológicas dos complexos dimetálicos de rutênio, que seja de nosso conhecimento, há apenas os estudos do nosso grupo sobre o composto $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}]$, atuando como antiinflamatório, conforme mencionado anteriormente.³⁸

I.1.4 Ácidos graxos essenciais

Uma alimentação mais saudável é cada vez mais praticada por um número maior de pessoas. Entre os alimentos, os compostos com ácidos graxos essenciais são os mais recomendados. Estes ácidos são importantes para o balanço energético, biossíntese de membranas, produção de eicosanóides e outras funções especializadas. Nos tecidos podem ser oxidados à acetil-CoA (β -oxidação) ou esterificados a acilglicerol, onde como triacilgliceróis constituem a forma mais eficiente de reserva calórica do organismo. Já os derivados dos ácidos servem de hormônios e mensageiros intracelulares.⁴⁸ Dentro da classificação dos ácidos essenciais há duas séries: a linoléica e a linolênica, conhecidos popularmente como ômega 6 e ômega 3, respectivamente.⁴⁹

Além dos conhecidos benefícios dos ácidos graxos essenciais na dieta alimentar, há estudos na literatura relatando os efeitos inibitórios *in vitro* e *in vivo* sobre a proliferação de células tumorais tratadas com estes ácidos. Dentre os ácidos graxos, os estudos bastante promissores indicam o γ -linolênico como um valioso agente antitumoral.^{50 51} Os estudos para determinação dos modos de ação deste ácido indicam que há diferentes mecanismos, entretanto, estes estão interligados entre si.^{52 53}

Como, de maneira geral, moléculas contendo função ácido carboxílico são excelentes ligantes equatoriais para centros dimetálicos, a formação de compostos contendo derivados dos ácidos graxos essenciais com centro de $[\text{Ru}_2]^{5+}$ podem ser interessantes com relação à atividade biológica.

I.1.5 Interações do centro dimetálico $[\text{Ru}_2]^{5+}$ com moléculas de interesse biológico.

Estudos sobre a viabilidade de aplicações dos complexos metálicos como fármacos anticancerígenos exige não apenas o estudo da sua atividade biológica, mas também um bom entendimento dos mecanismos de ação do metalofármaco. Por esta razão, o estudo de suas interações com possíveis alvos biológicos, incluindo aminoácidos, hormônios, peptídeos e proteínas se torna bastante necessário.⁵⁴

Há na literatura vários trabalhos caracterizando estruturalmente espécies do tipo $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{L}_2]^+$, sendo L ligantes doadores contendo átomos de N, O, S ou P, entretanto, estudos sobre interações das unidades $[\text{Ru}_2]^{5+}$ com ligantes do meio biológico são poucos.³²⁻³⁵ Dentre as moléculas de relevância biológica há estudos com a uréia, que forma um interessante sistema, a partir da recristalização em 1-propanol, em que os cátions $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{uréia})_2]^+$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(1\text{-propanol})_2]^+$ estão presentes na célula unitária.⁵⁵ Moléculas similares às encontradas no meio biológico também interagem com a unidade $[\text{Ru}_2]^{5+}$, como 2-metil-imidazol e quinolina. O 2-metil-imidazol se coordena ao centro dimetálico através do nitrogênio da imina no caso do composto $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OCH}_3)_4(2\text{-mimH})_2](\text{ClO}_4) \cdot 1,75\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.⁵⁶ Já o complexo formado com o ligante quinolina, $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{quinolina})_2]\text{PF}_6 \cdot \text{C}_9\text{H}_7\text{N}$, possui ligações de hidrogênio, C-H...O, bem definidas entre um oxigênio de cada grupo acetato e as moléculas de quinolina.⁵⁷

Vários trabalhos descrevem que o possível alvo da ação anticancerígena dos complexos monometálicos de rutênio seria o DNA, analogamente ao caso da cisplatina.⁴ Ácidos nucleicos e seus constituintes monoméricos são ligantes ambidentados que podem participar dos mecanismos de ação dos metalofármacos anticancerígenos, com a formação de novos complexos metálicos. No caso dos dimetálicos, mas especificamente dos que possuem unidade $[\text{Ru}_2]^{5+}$, há apenas dois trabalhos descrevendo interações com bases do DNA. No primeiro investigou-se a reação de 9-etilguanina com $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4]\text{Cl}$ e verificou-se que esta base substitui dois dos acetatos em ponte.³⁵ No outro trabalho estudou-se a interação deste mesmo complexo com as bases adenina e adenosina. Neste trabalho propõe-se a formação de um polímero $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]_x$, em que a adenina faz ponte entre unidades dimetálicas; já com a adenosina ocorreria a formação do complexo $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})_2]\text{Cl}$.⁵⁸ Entretanto, a caracterização estrutural realizada não é

completa deixando ainda dúvidas com relação ao modo de coordenação destas bases à unidade $[\text{Ru}_2]^{5+}$.

I.2 Objetivos

I.2.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho é contribuir para o desenvolvimento de novos metalofármacos contendo núcleos $[\text{Ru}_2]^{5+}$. Para concretizar este objetivo estudou-se a interação destas unidades dimetálicas com os fármacos antiinflamatórios não-esteróides: ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, naproxeno e indometacina, e com o ácido graxo γ -linolênico, visando-se obter compostos com potencial para atuar como agentes anticancerígenos. Investigou-se também a interação do centro dimetálico $[\text{Ru}_2]^{5+}$ com as bases adenina e adenosina.

I.2.2 Objetivos específicos

Desenvolvimento de metodologias sintéticas para a obtenção dos complexos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$ com os carboxilatos derivados fármacos antiinflamatórios não-esteróides: ibuprofeno, ácido acetil salicílico, naproxeno e indometacina, Figura I.2.1.

Desenvolvimento de metodologia sintética para obter uma espécie de $[\text{Ru}_2]^{5+}$ contendo o carboxilato derivado do ácido γ - linolênico, Figura I.2.2.

Caracterização dos compostos obtidos por meio de: análise elementar, espectroscopia eletrônica em solução e no estado sólido, espectroscopia vibracional no infravermelho e Raman, medidas de susceptibilidade magnética, medidas de condutividade molar, análise térmica (TG, DTA e DSC) e difratometria de raios X pelo método de pó.

Avaliação do potencial dos complexos preparados com relação à atividade antitumoral através de ensaios com MTT e do procedimento de contagem do número de células viáveis em câmara de Newbauer.

Investigação da possibilidade de interação do complexo $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ com a base do DNA adenina e seu respectivo nucleosídeo adenosina, Figura I.2.3.

Figura I.2.1 - Estrutura dos fármacos ibuprofeno (a); ácido acetil salicílico (b); naproxeno (c) e indometacina (d).

Figura I.2.2 - Estrutura do ácido γ -linolênico.

Figura I.2.3 - Estruturas da adenina (a); adenosina (b).

II.1 Materiais e métodos utilizados na preparação dos compostos.

II.1.1 Reagentes e solventes

• Reagentes	Procedência
Ácido acético.....	Merck
Ácido Acetilsalicílico.....	Aldrich
Ácido γ -linolênico.....	Aldrich
Adenina.....	Aldrich
Adenosina.....	Aldrich
Anidrido acético.....	Merck
Cloreto de lítio.....	Aldrich
Cloreto de rutênio(III) hidratado.....	Aldrich
Hexafluorofosfato de amônio.....	Aldrich
Ibuprofeno.....	Natural Pharma Produtos Farmacêuticos Ltda.
Indometacina.....	Henrifarma
Naproxeno.....	Purifarma
Sulfato de prata.....	Merck
• Solventes	
Acetona.....	Merck
Acetonitrila.....	Merck
Clorofórmio.....	Merck
Diclorometano.....	Merck
DMSO.....	Merck
Etanol.....	Merck
Metanol.....	Merck
2-propanol.....	Merck

II.1.2 Sínteses

II.1.2.1 Síntese do complexo $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$

Este complexo foi sintetizado de acordo com procedimento descrito na literatura.⁵⁹

Num balão de 2 bocas adicionou-se 0,53 g de LiCl, 12 mL de anidrido acético e 45 mL de ácido acético, sendo que ambos os solventes foram previamente destilados. A mistura foi agitada por 10 min e em seguida adicionou-se 5,20 g de $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$. A solução foi refluxada por 24 h sob agitação e borbulhamento de gás O_2 . Após este período obteve-se um sólido de cor marrom, que foi filtrado e lavado com acetona e posteriormente colocado para secar sob vácuo em um dessecador contendo P_2O_5 e sílica-gel. Rendimento: 93%.

II.1.2.2 Síntese do complexo $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$

Este complexo foi sintetizado de acordo com modificações do método descrito na literatura.⁶⁰

Preparou-se uma suspensão contendo 0,31 g (0,65 mmol) de $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ em 200 mL de água destilada e após aproximadamente 30 min de agitação, sob atmosfera de N_2 , a mistura foi submetida à filtração simples. Em seguida adicionou-se ao filtrado uma solução contendo 0,21 g (0,67 mmol) de Ag_2SO_4 em 50 mL de H_2O . O sistema foi mantido sob agitação e atmosfera de nitrogênio durante 50 min e em seguida, o AgCl formado foi separado por filtração simples. Depois, adicionou-se ao filtrado uma solução contendo 0,50 g de NH_4PF_6 em 10 mL de H_2O e após 30 min de agitação sob atmosfera de nitrogênio, a solução foi colocada na geladeira de um dia para outro. Após este período, a solução teve seu volume reduzido a 25 mL num rotoevaporador e foi novamente mantida na geladeira, por 3 dias. Com isso ocorreu a precipitação do excesso de NH_4PF_6 , um sólido branco. Este foi separado por decantação, utilizando uma pipeta de Pasteur, da solução sobrenadante. Em seguida a solução obtida teve o volume reduzido de 25 mL para 7 mL num rotoevaporador. Esta solução foi armazenada na geladeira e observou-se, após 5 dias, a formação de um sólido de cor laranja. O sólido foi novamente separado por decantação, utilizando uma pipeta de Pasteur, e em seguida lavado com água gelada, e posteriormente colocado para secar sob vácuo em um dessecador contendo P_2O_5 e sílica-gel. Rendimento 42%.

II.1.2.3 Síntese do complexo $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$, em que $\text{O}_2\text{CR} = \text{ibp}$, aas , npx ou ind .

(a) $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$

Este complexo foi sintetizado por um método diferente do descrito na literatura.³⁸

Preparou-se uma suspensão contendo 0,30 g (0,63 mmol) de $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ em 200 mL de H_2O destilada e após aproximadamente 30 min de agitação o volume da solução resultante foi reduzido, por rotoevaporação, para 40 mL. A solução obtida foi então submetida à filtração simples. Em seguida adicionou-se ao filtrado uma solução contendo 0,66 g (3,20 mmol) de ibuprofeno em 40 mL de etanol e uma solução com 0,37 g de LiCl em 5 mL de água. O sistema foi mantido sob agitação, atmosfera de nitrogênio e aquecimento em banho – maria, à temperatura de

aproximadamente 60°C, durante 3 h. Após este período ocorreu a formação de um sólido pastoso aderido ao fundo do balão. Este sólido, ainda aderido ao balão, foi lavado com água, e posteriormente dissolvido em etanol. A solução contendo o sólido foi transferida para um béquer e o solvente (etanol) foi evaporado sob fluxo de N₂ na capela. Posteriormente o sólido marrom escuro obtido foi colocado para secar sob vácuo em um dessecador contendo P₂O₅ e sílica-gel. Rendimento: 57%.

(b) [Ru₂(aas)₄Cl]

Este complexo foi sintetizado por um método diferente do descrito na literatura.⁶¹

Preparou-se uma suspensão contendo 0,30 g (0,63 mmol) de [Ru₂(OAc)₄Cl] em 200 mL de H₂O destilada e após aproximadamente 30 min de agitação o volume da solução resultante foi reduzido, por rotoevaporação, para 65 mL. A solução obtida foi então submetida à filtração simples. Em seguida adicionou-se ao filtrado 35 mL de etanol, uma solução contendo 0,64 g (3,57 mmol) de ácido acetil salicílico em 50 mL de etanol e uma solução com 0,27 g de LiCl em 5 mL de água. O sistema foi mantido sob agitação, atmosfera de nitrogênio e aquecimento em banho – maria, à temperatura de aproximadamente 60°C, durante 2 h. Após este período ocorreu a formação de um sólido marrom que foi separado por filtração a vácuo e lavado com etanol e água. Posteriormente o sólido obtido foi colocado para secar sob vácuo em um dessecador contendo P₂O₅ e sílica-gel. Rendimento: 62%.

(c) [Ru₂(npx)₄Cl]·2H₂O

Preparou-se uma suspensão contendo 0,31 g (0,66 mmol) de [Ru₂(OAc)₄Cl] em 200 mL de H₂O destilada e após aproximadamente 30 min de agitação o volume da solução resultante foi reduzido, por rotoevaporação, para 50 mL. A solução obtida foi então submetida à filtração simples. Em seguida adicionou-se ao filtrado 35 mL de etanol, uma solução contendo 0,76 g (3,31 mmol) de naproxeno em 50 mL de etanol e uma solução com 0,32 g de LiCl em 5 mL de água. O sistema foi mantido sob agitação, atmosfera de nitrogênio e aquecimento em banho – maria, à temperatura de aproximadamente 60°C, durante 2 h. Após este período ocorreu a formação de um sólido marrom que foi separado por filtração e lavado com algumas gotas de etanol e água. Posteriormente o sólido obtido foi colocado para secar sob vácuo em um dessecador contendo P₂O₅ e sílica-gel. Rendimento: 71%.

(d) $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$

Preparou-se uma suspensão contendo 0,11 g (0,22 mmol) de $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ em 75 mL de H_2O destilada e após aproximadamente 30 min de agitação o volume da solução resultante foi reduzido, por rotoevaporação, para 30 mL. A solução obtida foi então submetida à filtração simples. Em seguida adicionou-se ao filtrado 25 mL de etanol, uma solução contendo 0,42 g (1,16 mmol) de indometacina em 45 mL de etanol e uma solução com 0,42 g de LiCl em 5 mL de água. O sistema foi mantido sob agitação, atmosfera de nitrogênio e aquecimento em banho – maria, à temperatura de aproximadamente 60°C , durante 3 h. Após este período ocorreu a formação de um sólido marrom que foi separado por filtração a vácuo e lavado com acetona e água. Posteriormente o sólido obtido foi colocado para secar sob vácuo em um dessecador contendo P_2O_5 e sílica-gel. Rendimento: 53%.

II.1.2.4 Síntese do complexo $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$, em que $\text{O}_2\text{CR} = \text{npx}$ ou ind.

(a) $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$

Preparou-se uma solução contendo 0,076 g (0,12 mmol) de $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ em 10 mL de H_2O destilada. Esta solução foi misturada primeiramente com 15 mL de etanol, em seguida com uma solução contendo 0,14 g (0,61 mmol) de naproxeno em 10 mL de etanol e depois com uma solução de 0,23 g de NH_4PF_6 em 3 mL de água. O sistema foi mantido sob agitação, atmosfera de nitrogênio e aquecimento em banho – maria, à temperatura de aproximadamente 60°C , durante 3 h. Após este período, o aquecimento foi desligado e o sistema foi mantido apenas sob agitação e atmosfera de nitrogênio por mais 18 h. Com isso ocorreu a formação de um sólido marrom escuro aderido ao fundo do balão. Este sólido, ainda aderido ao balão, foi lavado com água e posteriormente dissolvido em etanol. A solução obtida foi transferida para um béquer e o solvente (etanol) deixado evaporar sob fluxo de N_2 na capela. Posteriormente o sólido marrom escuro isolado foi colocado para secar sob vácuo em um dessecador contendo P_2O_5 e sílica-gel. Rendimento: 62%.

(b) $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$

Preparou-se uma solução contendo 0,080 g (0,13 mmol) de $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ em 10 mL de H_2O destilada. Esta solução foi misturada primeiramente com 15 mL de etanol, em seguida com uma solução contendo 0,24 g

(0,67 mmol) de indometacina em 20 mL de etanol e depois com uma solução de 0,24 g de NH_4PF_6 em 3 mL de água. O sistema foi mantido na ausência de luz, sob agitação, atmosfera de nitrogênio e aquecimento em banho – maria, à temperatura de aproximadamente 60°C , durante 4 h. Após este período, o aquecimento foi desligado e o sistema foi mantido apenas sob agitação e atmosfera de nitrogênio por mais 18 h. Com isso ocorreu a formação de um sólido que foi separado do sobrenadante por centrifugação, lavado com água e com algumas gotas de etanol. O sólido marrom escuro isolado foi colocado para secar sob vácuo em um dessecador contendo P_2O_5 e sílica-gel. Rendimento: 26%.

II.1.2.5 Síntese do complexo $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$.

Preparou-se uma solução contendo 25 mg (0,05 mmol) de $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ em 30 mL de H_2O destilada. O volume desta solução foi reduzido para 15 mL por rotoevaporação. Em seguida adicionou-se a esta 10 mL de etanol, uma solução contendo 72 mg (0,25 mmol) de ácido γ -linolênico em 20 mL de etanol e 105 mg de LiCl dissolvidos em 3 mL de água destilada. O sistema foi mantido sob atmosfera de nitrogênio, protegido da luz e aquecido em banho –maria, à temperatura de aproximadamente 50°C durante 2 h. Após este período ocorreu a formação de um sólido pastoso marrom, no fundo do balão, e o sobrenadante ficou praticamente incolor. O sobrenadante foi retirado do balão com uma pipeta de Pasteur e o sólido pastoso formado foi lavado com água e dissolvido em etanol. A solução obtida foi submetida à filtração simples e transferida para um frasco, que foi colocado na capela sob fluxo de N_2 para que ocorresse evaporação do solvente. Em seguida o sólido obtido foi colocado para secar sob vácuo em um dessecador contendo P_2O_5 e sílica- gel.

II.1.2.6 Síntese do complexo $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{L}')]\text{PF}_6$, sendo $\text{L}' = \text{ade}$ ou ado .

(a) $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$

Dissolveu-se 0,044 g (0,32 mmol) de adenina em 40 mL de 2-propanol sob condições de refluxo. Após o resfriamento, adicionou-se uma solução contendo 0,12 g (0,19 mmol) de $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ em 18 mL de 2-propanol. O sistema foi mantido sob agitação e atmosfera de N_2 durante 1 h. Após este período ocorreu a formação de um sólido marrom que foi separado do sobrenadante por filtração a

vácuo. O produto foi lavado com 2-propanol e colocado no dessecador contendo P_2O_5 e sílica - gel. Rendimento 31%.

(b) $[Ru_2(OAc)_4(ado)]PF_6$

Dissolveu-se 0,100 g (0,38 mmol) de adenosina em 40 mL de 2-propanol sob condições de refluxo. Após o resfriamento, o volume desta solução foi reduzido para cerca de 20 mL. Em seguida adicionou-se uma solução contendo 0,11 g (0,17 mmol) de $[Ru_2(OAc)_4(H_2O)_2]PF_6$ em 20 mL de 2-propanol. O sistema foi mantido sob agitação e atmosfera de N_2 durante 2 h. Após este período ocorreu a formação de um sólido marrom que foi separado do sobrenadante por filtração a vácuo. O produto foi lavado com 2-propanol e colocado no dessecador contendo P_2O_5 e sílica-gel. Rendimento 53%.

II.1.3 Técnicas e aparelhos utilizados na caracterização dos compostos.

Análises elementares.

As determinações dos teores de C, H, e N por análise elementar foram efetuadas nos laboratórios da Central Analítica do IQ-USP utilizando-se um equipamento ELEMENTAR ANALYZER CHN, modelo 2400 da Perkin- Elmer.

Espectroscopia Eletrônica.

(a) Em solução

Os espectros eletrônicos de absorção dos complexos em solução, na região do ultravioleta e do visível, foram registrados com um aparelho Shimadzu, modelo UV-1650PC, utilizando-se cubetas de quartzo de caminho óptico igual a 1,0 cm. As soluções foram preparadas em metanol ou água, entretanto, para alguns compostos, devido a baixa solubilidade nestes solventes, preparou-se as soluções em DMSO.

(b) No estado sólido

Os espectros eletrônicos por reflectância no estado sólido foram obtidos com um espectrofotômetro Guided Wave, modelo 260, equipado com fibra óptica, na região de 350 – 1400 nm. Estes espectros foram obtidos no Laboratório de Química Supramolecular do IQ –USP com a colaboração da Dra. Ana Maria D. P. Alexiou e do aluno de pós-graduação Leonardo da Silva Bonifácio.

Medidas de Susceptibilidade Magnética.

As medidas de susceptibilidade magnética foram realizadas utilizando-se o método de Faraday, com o auxílio de uma balança de Faraday CAHN, modelo DTL 7500. O composto utilizado como padrão foi o tetra(tiocianato)cobaltato(II) de mercúrio, $\text{Hg}[\text{Co}(\text{SCN})_4]$, que apresenta $\chi=16,44 \times 10^{-6}$ unidades CGS / Gauss, à 20°C e $\theta = +10^\circ$. As medidas das massas das cápsulas vazias, do padrão e das amostras, na presença e ausência de campo magnético, foram feitas em triplicatas e, para os cálculos descritos no item III.1.3, utilizaram-se suas médias aritméticas.

Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram registrados com um aparelho ABB Bomem - MB series. Para a região de 4000 a 400 cm^{-1} , obteve-se espectros por reflectância difusa, com as amostras dos compostos dispersas em KBr. Já para os espectros registrados por transmitância, na região de frequência menor, $400 - 200\text{ cm}^{-1}$, empregou-se suspensões das amostras em Nujol, colocadas entre duas placas de CsI.

Espectroscopia Vibracional Raman.

Os espectros Raman dos compostos no estado sólido foram registrados no laboratório de Espectroscopia Molecular do IQ-USP, com a colaboração da Profa. Dra. Dalva L. Araújo de Faria. Utilizou-se um equipamento Raman Renishaw, modelo 3000, com sistema de detector CCD refrigerado termoelettricamente (wright 600×400 pixels) e microscópio metalúrgico (Olympus). Empregou-se a linha de excitação de $632,8\text{ nm}$ e potência de $50\text{ }\mu\text{W}$ ou $0,5\text{ mW}$, dependendo da estabilidade da amostra.

Medidas de Condutividade Molar

As medidas de condutividade molar foram realizadas com um condutivímetro Digimed, modelo DM-31, utilizando-se solução de KCl, com condutância específica de $146,9\text{ }\mu\text{S/cm}$, e uma célula de constante $k = 0,1\text{ cm}^{-1}$, como padrão de referência para soluções não aquosas. Foram utilizadas para as medidas soluções com concentrações aproximadamente iguais a $1,0 \times 10^{-3}\text{ mol/L}$ dos complexos em acetonitrila.

Difratometria de Raios X.

Os difratogramas de raios X foram obtidos empregando-se um difratômetro Rigaku, modelo Mini flex, com ânodo de cobre (radiação $K\alpha = 1,541\text{\AA}$). As varreduras foram feitas nos intervalos de 2θ de $2,5 - 40^\circ$ ou $2,5 - 60^\circ$, com passo de $0,02^\circ$ entre cada ponto. As amostras sólidas foram espalhadas em lâminas de quartzo e compactadas com a ajuda de uma espátula e de uma lâmina de vidro.

Análise Termogravimétrica

(a) TG

As curvas TG/DTG foram registradas em uma termobalança modelo TGA-50 da marca SHIMADZU, utilizando-se cadinho de Pt como porta-amostra, razão de aquecimento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ e sob atmosfera de ar comprimido. Para os compostos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$ contendo os fármacos AINEs aniônicos e cloreto, também empregou-se atmosfera dinâmica de nitrogênio. Em todos os casos a vazão empregada foi de $50\text{ mL}/\text{min}$.

(b) DTA

As curvas DTA para os compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ sob atmosfera de ar comprimido foram registradas em um Analisador Térmico Diferencial modelo DTA-50, da marca SHIMADZU, utilizando-se cadinhos de Pt como porta amostras e alumina como material de referência. A razão de aquecimento foi de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ e a vazão de $50\text{ mL}/\text{min}$.

(c) DSC

As curvas DSC para os compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ e o fármaco naproxeno foram registradas em uma célula calorimétrica modelo DSC-50 da marca SHIMADZU, utilizando-se cadinhos de alumínio, com aproximadamente 2mg de amostra, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($100\text{ mL}/\text{min}$) e razão de aquecimento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$, na faixa de 25 a 600°C . A célula DSC foi calibrada e / ou verificada antes dos ensaios no eixo de temperatura utilizando-se padrões de Índio ($T_{\text{fusão}} = 156,6^\circ\text{C}$) e Zinco metálico com pureza de $99,99\%$ ($T_{\text{fusão}} = 419,5^\circ\text{C}$). Para a quantidade de calor empregou-se o $\Delta H_{\text{fusão}}$ do In^0 ($28,6\text{ J/g}$).

Fornos

Os compostos foram tratados termicamente num aparelho EDG Equipamentos, modelo EDG10P-S, sob atmosfera de ar comprimido, com vazão de 50 mL/min.

Determinação do ponto de fusão

Foi utilizado um aparelho da Unisciense do Brasil, modelo 498 para avaliar a temperatura de fusão do composto $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

II.2 Ensaio biológicos

II.2.1 Materiais.

Linhagem celulares

Células T24/83, obtidas de tumor de bexiga humano da ECACC, *European Collection of Cell Cultures*.

Células Hep2, obtidas de tumor de laringe humano da ECACC.

Células C6, obtidas de glioma de rato da ATCC, *American Type Culture Collection*.

Meio de cultura

DMEM, *Dulbecco's Modified Eagle's Medium*, (Gibco), complementado com a adição de 10% de soro fetal bovino (Gibco), antibióticos (penicilina e estreptomicina) (Gibco) e bicarbonato de sódio (Synth).

Soluções

Solução de MTT (Brometo de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio) 2,5 mg/mL de água (Amresco)

Azul de trypan (Amresco)

Soro fetal bovino (Gibco)

Solução 0,1mol/L de PBS, *Phosphate Buffered Saline Solution*, com pH entre 7,2 e 7,4.

Solução 0,025% de tripsina (Gibco)

Solução 0,02% de EDTA (Merck).

Solução de extração: ácido clorídrico 0,04mol/L (Synth) em isopropanol (Synth).

Materiais descartáveis estéreis

Microplacas para cultura de tecidos com 96 e 24 poços, pipetas graduadas, garrafas para cultura celular, tubos falcon, tubos de centrifuga, *cell scraper* de 24 cm, ponteiras para micropipeta de 8 canais e filtros da Millipore de 0,22 μm .

Equipamentos

Fluxo laminar Veco

Incubadora de CO₂ Memmert (modelo INCO2)

Microscópio Olympus lx70 - com contraste de fase

Espectrofotômetro – Spectra Max Plus – Molecular Devices

Micropipeta de 8 canais

II.2.2 Procedimento para a quantificação do crescimento celular através dos ensaios com MTT.

Preparação das amostras

As soluções dos complexos foram preparadas em etanol na concentração de 1 $\mu\text{mol/L}$. Estas soluções foram posteriormente esterilizadas, passando-as por filtros com poros de 0,22 μm .

Cultivo celular

Após seu descongelamento, as células foram transferidas para uma garrafa de cultura celular contendo o meio de cultura DMEM e seus respectivos complementos. Para o cultivo das células, esta garrafa foi mantida sob atmosfera úmida composta de 5% de CO₂ e 95% de ar, a 37°C, durante 24h.

Preparo da suspensão celular

Com o procedimento acima, as células ficam aderidas nas paredes da garrafa de cultivo celular, e para desgrudá-las retirou-se o meio de cultura e adicionou-se aproximadamente 5mL da solução contendo PBS, tripsina e EDTA. Em seguida colocou-se a garrafa por aproximadamente 2 min na incubadora de CO₂. A suspensão resultante foi então transferida para um tubo Falcon. Adicionou-se a este 1mL do meio de cultivo para cada 10mL da solução de tripsina. A suspensão foi

então centrifugada durante 2 min a 1500 rpm. Em seguida descartou-se o sobrenadante, e adicionou-se mais 5mL do meio de cultura ao tubo. A suspensão foi novamente centrifugada e o sobrenadante descartado. Em seguida preparou-se uma nova suspensão contendo as células e meio de cultura. As células foram então contadas na câmara de contagem de Newbauer e a suspensão celular foi diluída com meio de cultura para obtenção da concentração desejada, 5×10^4 , 1×10^4 e 4×10^3 células por mL, para os experimentos de 24, 48 e 72 h, respectivamente.

Distribuição da suspensão celular na microplaca

100µL de cada suspensão celular, na concentração desejada, foram distribuídos nos poços da microplaca de cultura celular. A placa foi incubada em estufa úmida a 37°C e atmosfera com 5% CO₂ e 95% de ar, por 24h, para a adesão e formação de uma camada de células no fundo de cada poço.

Adição das soluções dos complexos na suspensão celular.

(a) Experimentos com 24 horas de duração.

Descartou-se o sobrenadante da microplaca, e adicionou-se (200µL) de meio de cultura em cada poço e mais 2µL da solução recém-preparada do complexo. Poços sem a solução do complexo, apenas com o solvente, assim como poços contendo o meio de cultura como controle, também foram submetidos ao procedimento descrito a seguir.

A microplaca foi mantida sob atmosfera úmida composta de 5% de CO₂ e 95% de ar, a 37°C, por 24 h. Decorrido este período o sobrenadante foi substituído por meio de cultura contendo 10 µL da solução de MTT e incubados por 2h. Após este período, o meio de cultura foi descartado e adicionou-se à microplaca 200 µL da solução de ácido clorídrico. Em seguida a microplaca foi colocada em repouso por 15 min, e logo depois levada para um espectrofotômetro, e a leitura de absorbância efetuada em $\lambda = 595\text{nm}$.

(b) Experimentos com 48 horas de duração.

Descartou-se o sobrenadante da microplaca, e adicionou-se (200µL) de meio de cultura em cada poço e mais 2µL da solução recém-preparada do complexo.

Poços sem a solução do complexo, apenas com o solvente, assim como poços contendo o meio de cultura como controle também foram submetidos ao procedimento descrito a seguir.

A microplaca foi mantida sob atmosfera úmida composta de 5% de CO₂ e 95% de ar, a 37°C, por 24 h. Decorrido este período os sobrenadantes contidos em cada poço foram substituídos por novas soluções. A microplaca foi novamente mantida sob atmosfera úmida composta de 5% de CO₂ e 95% de ar, a 37°C, por mais 24 h. Em seguida os procedimentos de adição da solução de MTT e a leitura de absorbância descritos para os experimentos de 24 h foram repetidos.

(b) Experimentos com 72 horas de duração.

Os experimentos com 72 h de duração são bastante semelhantes ao de 48 h, exceto que após 48 h os sobrenadantes dos poços são substituídos por novas soluções. Em seguida a microplaca é mantida sob atmosfera úmida composta de 5% de CO₂ e 95% de ar, a 37°C, por mais 24 h, antes da adição da solução de MTT.

II.2.3 Procedimento para a quantificação do crescimento celular por meio dos ensaios com azul de trypan.

Neste caso, o procedimento é similar aos ensaios com MTT, exceto que são utilizadas placas de cultivo celular de 24 poços e não há a etapa da adição do MTT. Esta etapa é substituída pela adição da solução de azul de trypan, seguido de um período de incubação de 5 min. Após este período realizou-se o procedimento de contagem na câmara de Newbauer.

III.1 Resultados e Discussão.

III.1.1 Sínteses

Stephenson e Wilkinson foram os primeiros a sintetizar um tetracarboxilato de $[\text{Ru}_2]^{5+}$, mas especificamente o complexo $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{Ac})_4\text{Cl}]$.⁶² Atualmente, após pequenas modificações no método destes pesquisadores, compostos contendo unidades $[\text{Ru}_2]^{5+}$ são obtidos a partir da reação de $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ com uma mistura do ácido carboxílico apropriado e do seu respectivo anidrido 4:1 (v:v), com LiCl em excesso no meio reacional e sob atmosfera de oxigênio.⁵⁹

Dentre os tetracarboxilatos de dirutênio descritos na literatura o mais utilizado como material precursor para obter derivados contendo unidades $[\text{Ru}_2]^{5+}$ é o $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$. A partir deste complexo é possível obter novos compostos de valência mista, seja pela troca dos acetatos por outros carboxilatos, ou ainda pela substituição do ligante axial cloreto pelos mais variados ligantes contendo átomos doadores de N, O, S ou P.³⁵

Os resultados da análise elementar para o composto $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ obtido nesse trabalho são coerentes com o esperado, Tabela III.1.1.1. Um outro composto utilizado como material precursor foi o $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$. Este foi obtido pela substituição do íon cloreto do complexo $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ em meio aquoso, usando-se sulfato de prata para a precipitação de AgCl e PF_6^- , de acordo com as equações abaixo:

Os resultados da análise elementar para o $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ também são coerentes com o esperado, Tabela III.1.1.1.

A maioria dos trabalhos descritos na literatura relata que a troca dos íons acetatos dos compostos precursores pelo carboxilato desejado ocorre simplesmente refluxando o composto precursor com o ácido carboxílico, se este for líquido, à temperatura ambiente, ou com o solvente, geralmente metanol ou uma mistura de água e metanol 1:1(v:v), contendo o ácido ou o sal do ácido.^{63 64 65} Entretanto, conforme trabalhos mais recentes, a adição de excesso de LiCl no meio reacional

favorece a formação do precipitado do produto esperado com um tempo de refluxo menor.^{66 67 68}

A metodologia utilizada para obter os complexos de dirutênio com os AINEs foi baseada na reação do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ com o fármaco carboxílico na mistura de solventes água etanol, em presença de excesso de LiCl , e sob aquecimento em banho-maria. Cabe ressaltar que o controle da temperatura foi extremamente importante, principalmente para o caso da troca do acetato pelo naproxenato, que só ocorre no intervalo de 60 a 80°C.

Os resultados das análises elementares, Tabela III.1.1.1, são coerentes, em todos os casos, para as substituições dos quatro íons acetato do complexo precursor pelos carboxilatos derivados dos AINEs, de acordo com a equação geral abaixo:

Com o início dos testes biológicos, constatou-se um problema devido à baixa solubilidade dos cloro-complexos de dirutênio, principalmente de naproxenato e indometacinato. Nestes ensaios, foi previamente preparada uma solução do complexo, em etanol ou DMSO, seguida da diluição desta solução no meio de cultura, que é aquoso. Este procedimento, entretanto, favorecia a precipitação dos compostos, interferindo nos resultados obtidos.

Na tentativa de aumentar a solubilidade das espécies de dirutênio com npx e ind um caminho encontrado foi sintetizar compostos contendo moléculas de solvente nas posições axiais e PF_6^- como contra-íon. Algumas metodologias de síntese foram testadas, tais como: 1) a precipitação do cloreto das espécies $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ com $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Ag}$, seguida da adição de excesso de NH_4PF_6 , para obter a espécie desejada, $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{solvente})]\text{PF}_6$; entretanto, o rendimento neste caso foi extremamente baixo. 2) A obtenção de espécie $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ em solução, seguida da sua reação com o fármaco; porém, com este procedimento não foi possível isolar e purificar o sólido resultante. O procedimento que, enfim, apresentou melhores resultados foi a reação do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ com os fármacos apropriados, na presença de excesso de NH_4PF_6 no meio reacional, conforme a equação abaixo:

Os resultados de análise elementar para os compostos $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ são coerentes com a fórmula mínima sugerida, Tabela III.1.1.1.

O composto dimetálico contendo γ -linolênato como ligante nas posições equatoriais $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$, foi sintetizado segundo metodologia análoga a utilizada para os compostos com os fármacos AINEs. Os resultados de análise elementar também são coerentes com a fórmula proposta, Tabela III.1.1.1.

Além dos compostos contendo unidades $[\text{Ru}_2]^{5+}$ e derivados dos fármacos AINEs, o estudo das interações das unidades $[\text{Ru}_2]^{5+}$ com bases do DNA também fazia parte dos objetivos iniciais desta Tese de doutorado. Sendo assim, grande parte do tempo de desenvolvimento deste trabalho foi dedicada a este estudo. Neste caso, seria interessante mimetizar algumas das condições do meio biológico, e por isso, num primeiro momento investigou-se a interação entre o complexo $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ e adenina e adenosina em meio aquoso. No caso da reação com adenina o produto obtido é insolúvel em vários solventes testados. Já com a interação com adenosina obteve-se um produto violeta. Diversas técnicas foram empregadas na tentativa de caracterização deste produto violeta, mas, infelizmente, não foi possível propor nem ao menos a composição deste material.

Por outro lado, quando a reação entre $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ e adenina e adenosina foi realizada em 2-propanol obteve-se resultados de análise elementar coerentes com as fórmulas $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$, respectivamente. De acordo com a literatura, quando se usa meio aquoso para sintetizar compostos resultantes da interação entre unidades $[\text{Ru}_2]^{5+}$ e diversas bases nitrogenadas, ocorre a quebra da ligação metal - metal, com a formação de espécies do tipo μ -oxo.^{69 70} Conforme trabalhos mais recentes de Aquino *et al.*³² a manutenção da ligação direta metal - metal é favorecida quando a reação entre unidades $[\text{Ru}_2]^{5+}$ e bases nitrogenadas é realizada em 2-propanol.

Tabela III.1.1.1 - Resultados dos teores de C, H e N por análise elementar.

Composto	%C		%H		%N	
	Exp.	(Calc.)	Exp.	(Calc.)	Exp.	(Calc.)
[Ru ₂ (OAc) ₄ Cl]	20,10	(20,28)	2,56	(2,55)		
[Ru ₂ (OAc) ₄ (H ₂ O) ₂]PF ₆	15,63	(15,52)	2,39	(2,60)		
[Ru ₂ (ibp) ₄ Cl]·½H ₂ O	58,39	(58,71)	6,24	(6,16)		
[Ru ₂ (aas) ₄ Cl]	45,03	(45,31)	2,96	(2,96)		
[Ru ₂ (npx) ₄ Cl]·2H ₂ O	56,22	(56,49)	4,56	(4,74)		
[Ru ₂ (ind) ₄ Cl]·4H ₂ O	53,38	(52,56)	3,66	(3,95)	3,24	(3,23)
[Ru ₂ (npx) ₄ (H ₂ O) ₂]PF ₆	52,10	(51,73)	4,41	(4,34)		
[Ru ₂ (ind) ₄ (H ₂ O) ₂]PF ₆	50,54	(50,43)	3,87	(3,56)	2,91	(3,09)
[Ru ₂ (lin) ₄ Cl]	64,01	(64,19)	8,19	(8,68)		
[Ru ₂ (OAc) ₄ (ade)]PF ₆	21,57	(21,73)	2,66	(2,39)	9,65	(9,75)
[Ru ₂ (OAc) ₄ (ado)]PF ₆	25,45	(25,42)	3,02	(2,96)	8,13	(8,23)

III.1.2 Espectroscopia eletrônica

III.1.2.1 Ligação direta metal - metal e orbitais moleculares dos tetracarboxilatos de [Ru₂]⁵⁺

A habilidade dos átomos de metais de transição em formar múltiplas ligações entre si foi reconhecida em 1963 com a caracterização estrutural de Cs₃[Re₃Cl₁₂]. Desde então, centenas de artigos relatando não apenas síntese e caracterização, mas também o potencial de aplicação de diversos compostos contendo ligação direta metal-metal têm sido publicados. Entre os metais Cr, Mo, W, Tc, Ru, Re, Os, Co, Rh e Ir são os que apresentam maior possibilidade de formar ligação direta metal - metal, com ordem de ligação variando de ½ a 4.⁷¹

Considerando a aproximação de duas espécies equivalentes ML₄ (com M sendo igual ao íon metálico capaz de formar ligação direta metal - metal) ao longo do eixo (z), Figura III.1.2.1, interações diretas dos orbitais d_z² de cada M geram um orbital σ e um σ*, respectivamente, a_{1g} e a_{2u} no grupo de simetria D_{4h}. Interações entre o par de orbitais d_{xz}, d_{yz} irá gerar um par de orbitais π, o conjunto ligante se transforma em e_u e o conjunto antiligante em e_g. Os orbitais d_{xy} irão interagir para gerar um orbital ligante, δ, b_{2g}, e um antiligante, δ*, b_{1u}, Figuras III.1.2.1 e III.1.2.2. O d_{x²-y²} não é usualmente considerado, pois interage fortemente com os orbitais do ligante. Com isso, a sequência de energia, σ < π < δ < δ* < π* < σ* é esperada,

entretanto, esta ordem é variável, pois depende do número de coordenação do fragmento mononuclear, especialmente se há ou não interação axial, e também da distância entre os centros metálicos.⁷²

Figura III.1.2.1- Energia relativa dos orbitais moleculares d para os fragmentos M_2 (esquerda) e ML_4 (direita).⁷²

Figura III.1.2.2- Sobreposições dos orbitais d entre dois átomos metálicos, de acordo com as propriedades de simetria.⁷³

Num primeiro momento os autores do primeiro tetracarboxilato de $[\text{Ru}_2]^{5+}$, $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$, não conseguiram propor a estrutura para este composto, assim como, uma explicação para os três elétrons desemparelhados observados experimentalmente. Eles não acreditavam na existência da ligação direta metal-metal para este tipo de sistema, imaginado que neste caso a distância entre os centros metálicos seria grande o suficiente para evitar a sobreposição dos orbitais d. ⁷³ A presença da ligação metal-metal só foi confirmada nestas espécies com a síntese e caracterização estrutural de $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CC}_3\text{H}_7)_4\text{Cl}]$ três anos depois. ⁷⁴

A caracterização estrutural dos primeiros tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$ não foi o suficiente para explicar os três elétrons desemparelhados observados experimentalmente, pois o preenchimento do diagrama de orbitais moleculares, Figura III.1.2.1, com os onze elétrons disponíveis para estas espécies resultaria numa configuração $\sigma^2 \pi^4 \delta^2 \delta^{*2} \pi^{*1}$, o que seria coerente com apenas 1 elétron desemparelhado. Este mistério só foi desvendado através de cálculos SCF- $X\alpha$ -SW, no final da década de 70, por Norman *et al.* ⁷⁵ Até hoje este trabalho é uma referência de grande importância no estudo de espécie do tipo $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4]^+$ e seus derivados, pois é o ponto de partida para a interpretação dos espectros eletrônicos de absorção destas espécies. Cálculos teóricos mais recentes realizados em 1999 por Estiú *et al.*, ⁷⁶ utilizando ZINDO/S-MRCI e DTF, só vieram a confirmar os resultados já obtidos na década de 70.

Com base nos estudos citados acima, a presença dos três elétrons desemparelhados nas espécies $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4]^+$ foi atribuída ao fato de os orbitais π^* e δ^* serem quase degenerados e a configuração de alto spin, $S = 3/2$, favorecida em relação a $S = 1/2$. Na verdade, o orbital δ^* apresenta energia um pouco maior do que o orbital π^* , Figura III.1.2.3. Se a ligação metal-metal destes compostos fosse de natureza totalmente metálica esta inversão na ordem, $\pi^* < \delta^*$, não seria observada, entretanto, a interação com os ligantes carboxilatos equatoriais e com os ligantes axiais, assim como, o fato dos níveis de energia dos orbitais 4 d serem menores do que os níveis dos ligantes alteram a ordem de energia esperada para estes orbitais, $\delta^* < \pi^*$. É interessante ressaltar que: dentre estas três contribuições, a interação dos orbitais δ^* com os orbitais de menor energia dos ligantes carboxilatos é bastante significativa, o que não é observado com os orbitais π^* .

Já com os ligantes axiais, conforme os cálculos teóricos realizados para $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CH})_4\text{Cl}_2]^-$, o orbital π^* é o que mais interage. Entretanto, apesar da menor

separação energética entre os orbitais δ^* e π^* neste caso, Figura III.1.2.3, a ordem de energia $\delta^* < \pi^*$ também não é observada. Portanto, em coerência com a presença de três elétrons desemparelhados observados experimentalmente e com os resultados dos cálculos teóricos, atribui-se a configuração eletrônica $\sigma^2 \pi^4 \delta^2 \pi^{*2} \delta^{*1}$ para os tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$.^{35 75}

Figura III.1.2.3 - Diagrama de Energias dos Orbitais Moleculares, calculado pelo método SCF-X α -SW, para $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CH})_4]$, $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CH})_4]^+$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CH})_4\text{Cl}_2]^-$.⁷⁵

III.1.2.2 Características dos espectros eletrônicos dos tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$.

Os espectros eletrônicos dos tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$ em solução são caracterizados basicamente por uma banda no visível, em torno de 430 nm ($\sim 23500 \text{ cm}^{-1}$), e uma banda menos intensa na região do infravermelho próximo, ao redor de 1100 nm ($\sim 9000 \text{ cm}^{-1}$). Para os espectros do estado sólido também é possível verificar a presença da banda do visível, que normalmente está deslocada

para maiores comprimentos de onda, e a banda do infravermelho próximo, que é mais intensa do que em solução.³⁵

Após vários estudos espectroscópios para se estabelecer a atribuição das bandas observadas nos espectros dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CC}_2\text{H}_5)_4\text{Cl}]$,⁷⁷ Norman *et al*,⁷⁵ por meio de cálculos teóricos, mostraram que a banda observada ao redor de 450 nm pode ser atribuída à transição, permitida por dipolo, $\pi (\text{Ru-O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \pi^* (\text{Ru}_2)$ ($6e_u \rightarrow 6e_g$), em que o orbital π apresenta caráter de Ru-O, com contribuição do carboxilato e do metal. Esta atribuição também foi confirmada através de estudos do espectro de monocristal polarizado do complexo $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ ⁷⁸ e por Raman Ressonante dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$, $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{BF}_4$, $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CH})_4\text{Cl}]$, $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CC}_2\text{H}_5)_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CC}_3\text{H}_7)_4\text{Cl}]$.⁷⁹

Já a atribuição da banda observada na região do infravermelho, em torno de 1100nm, pode ser atribuída a uma transição $\delta (\text{Ru}_2) \rightarrow \delta^* (\text{Ru}_2)$, de acordo com os cálculos teóricos e com estudos através de espectroscopia polarizada de monocristal dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$, $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CC}_2\text{H}_5)_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CC}_3\text{H}_7)_4\text{Cl}]$.⁸⁰

Apesar de as duas bandas citadas acima serem as mais importantes para a caracterização destes compostos, outras absorções também podem ser observadas, conforme Tabela III.1.2.1.

Tabela III.1.2.1 - Atribuição de transições observadas para $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$

Comprimento de onda máximo ($\lambda_{\text{máx}}$ / nm)	Atribuição	Referência
322	$\pi (\text{Cl}) \rightarrow \pi^* (\text{Ru}_2)$	81
444	$n (\text{O}) \rightarrow \pi^* (\text{Ru}_2)$	75, 78
450	$\pi (\text{Ru-O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \sigma^* (\text{Ru-O})$	81
476-460 / 425 (solução)	$\pi (\text{Ru-O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \pi^* (\text{Ru}_2)$	75, 77, 78, 79, 80
568-561	$\sigma (\text{Ru-Cl}) \rightarrow \pi^* (\text{Ru}_2)$	75, 77, 78
571	$\delta^* (\text{Ru}_2) \rightarrow \sigma^* (\text{Ru-O})$ $\pi^* (\text{Ru}_2) \rightarrow \sigma^* (\text{Ru-O})$	81
629	$\delta (\text{Ru}_2) \rightarrow \pi^* (\text{Ru}_2)$	81
1111-961 / 1000 (solução)	$\delta (\text{Ru}_2) \rightarrow \delta^* (\text{Ru}_2)$	75, 80
1450	$\pi^* (\text{Ru}_2) \rightarrow \delta^* (\text{Ru}_2)$	80

III.1.2.3 Espectros eletrônicos dos compostos precursores $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$

As Figuras III.1.2.4 e III.1.2.5 mostram, respectivamente, os espectros eletrônicos em solução dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ obtidos neste trabalho, na região de 350 a 1100 nm.

Figura III.1.2.4 - Espectros eletrônicos do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ em metanol ($1,0 \times 10^{-3}$ mol/L) (—), e em DMSO, concentração não determinada (—).

Figura III.1.2.5 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ em metanol ($1,0 \times 10^{-3}$ mol/L).

Os espectros dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$, registrados em metanol, apresentam perfis bastante semelhantes. Estes espectros são caracterizados por uma intensa banda na região do visível, em aproximadamente 430 nm, e uma banda de baixa intensidade no infravermelho próximo, em torno de 990 nm. De acordo com a literatura,⁸¹ os complexos

$[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ apresentam os íons cloretos totalmente dissociados, deixando livres as posições axiais para coordenação das moléculas de solvente, S, gerando a espécie $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{S})_2]^+$. Com isso, a semelhança observada entre os espectros dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ em metanol indica que as espécies presentes nesse solvente devem ser análogas, provavelmente o íon complexo $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{S})_2]^+$.

Os espectros dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ registrados no estado sólido, Figuras III.1.2.6 e III.1.2.7, também apresentam absorção no visível, porém, em comparação com os espectros em solução metanólica, esta banda está deslocada para maior comprimento de onda, em torno de 470nm, Tabela III.1.2.2.

Cabe ressaltar que os valores para o $\lambda_{\text{máx}}$ atribuídos para a banda do visível observada nos espectros dos sólidos obtidos neste trabalho estão coerentes com os valores descritos na literatura para $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$, Tabela III.1.2.1,³⁵ porém, devido ao limite de detecção do aparelho, 350nm, a nossa atribuição, é apenas tentativa.

Os espectros dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ no estado sólido, semelhantemente aos espectros em metanol, também apresentam uma banda no infravermelho, porém, neste caso ela está deslocada para maiores comprimentos de onda, aproximadamente 1100nm.

Figura III.1.2.6 - Espectro eletrônico para o $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ no estado sólido

Figura III.1.2.7 - Espectro eletrônico para o $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ no estado sólido.

Um fato que chama a atenção nos espectros do composto $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ é o deslocamento do $\lambda_{\text{máx}}$ da banda presente na região do visível com a composição do meio químico, Tabela III.1.2.2. De acordo com os resultados obtidos e com base na literatura,⁸¹ para os espectros registrados em solução metanólica ou aquosa o $\lambda_{\text{máx}}$ aparece próximo de 430 nm. Neste caso, conforme mencionado anteriormente, o cloreto é dissociado, originando como cromóforo a espécie $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{S})_2]^+$. Para os espectros registrados no estado sólido o $\lambda_{\text{máx}}$ é deslocado para maior comprimento de onda, 476nm. No estado sólido o $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ forma cadeias poliméricas, gerando assim um cromóforo semelhante a espécie $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{Cl})_2]^-$, que absorve em maior comprimento de onda. Valores intermediários de $\lambda_{\text{máx}}$, em torno de 450nm, são obtidos em DMSO, DMF e CH_3CN , Tabela III.1.2.2, dando indícios que nestes solventes o complexo $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ é fracamente dissociado, gerando espécies monosubstituídas, $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{S})\text{Cl}]$. Com isso, o valor obtido de $\lambda_{\text{máx}}$ no espectro de $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ em DMSO, Figura III.1.2.4, sugere a formação da espécie $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{DMSO})\text{Cl}]$ como cromóforo.

Independente do meio químico, a banda intensa observada em torno de 450nm nos espectros dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ pode ser atribuída à transição permitida por dipolo $\pi (\text{Ru}-\text{O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \pi^* (\text{Ru}_2)$, enquanto a banda no infravermelho próximo pode ser atribuída à transição $\delta (\text{Ru}_2) \rightarrow \delta^* (\text{Ru}_2)$, de acordo com a literatura.^{75 80 81}

Tabela III.1.2.2 - Valores de $\lambda_{\text{máx}}$ para as transições π (Ru-O, Ru₂) $\rightarrow$ π^* (Ru₂) e δ (Ru₂) $\rightarrow$ δ^* (Ru₂) dos compostos de [Ru₂(OAc)₄Cl] e [Ru₂(OAc)₄(H₂O)₂]PF₆ obtidos a partir dos espectros eletrônicos registrados em solução e no estado sólido.

Compostos	Solvente	Concentração x 10 ⁻³ mol/L	λ (nm) / ϵ (mol ⁻¹ .L.cm ⁻¹)	
			Transição $\pi \rightarrow \pi^*$	Transição $\delta \rightarrow \delta^*$
[Ru ₂ (OAc) ₄ Cl]	Metanol	1,0	428 / 759	990 / 11
	H ₂ O	1,0	424 / 776	982 / 13
	CH ₃ CN	~0,5	456 / ...	...
	DMSO	~0,5	448 / ...	...
	DMF	~0,5	451 / ...	...
	Sólido	...	476 / ...	1110 / ...
[Ru ₂ (OAc) ₄ (H ₂ O) ₂]PF ₆	Metanol	1,0	427 / 699	987 / 8
	Sólido	...	470 / ...	1050 / ...

III.1.2.4 Espectros eletrônicos dos complexos [Ru₂(O₂CR)₄Cl], O₂CR = ibp, aas, npx ou ind, e [Ru₂(O₂CR)₄(H₂O)₂]PF₆, O₂CR = npx ou ind.

Os espectros eletrônicos dos compostos [Ru₂(ibp)₄Cl].½H₂O, [Ru₂(aas)₄Cl], [Ru₂(npx)₄Cl].2H₂O, [Ru₂(ind)₄Cl].4H₂O, [Ru₂(npx)₄(H₂O)₂]PF₆ e [Ru₂(ind)₄(H₂O)₂]PF₆ em solução são apresentados nas Figuras III.1.2.8 - III.1.2.13, e os respectivos espectros dos sólidos nas Figuras III.1.2.14 - III.1.2.19.

Figura III.1.2.8 - Espectro eletrônico do [Ru₂(ibp)₄Cl].½H₂O em metanol (1,0 x 10⁻³ mol/L)

Figura III.1.2.9 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ em DMSO ($0,5 \times 10^{-3}$) mol/L.

Figura III.1.2.10 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ em metanol ($1,0 \times 10^{-3}$) mol/L).

Figura III.1.2.11 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ em DMSO ($0,5 \times 10^{-3}$) mol/L).

Figura III.1.2.12 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ em metanol ($1,0 \times 10^{-3}$ mol/L).

Figura III.1.2.13 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ em metanol ($1,0 \times 10^{-3}$ mol/L).

Figura III.1.2.14 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ no estado sólido.

Figura III.1.2.15 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ no estado sólido.

Figura III.1.2.16 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ no estado sólido.

Figura III.1.2.17 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ no estado sólido.

Figura III.1.2.18 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ no estado sólido.

Figura III.1.2.19 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ no estado sólido.

As substituições dos acetatos por carboxilatos derivados dos fármacos AINEs no precursor $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ não influencia significativamente o perfil dos espectros eletrônicos, uma vez que os grupos cromóforos são similares. De fato, a banda típica dos tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$ na região do visível, relativa à transição $\pi(\text{Ru}-\text{O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$,⁷⁵ é observada nos espectros em solução dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$, $\text{O}_2\text{CR} = \text{ibp}$, aas , npx ou ind , por volta de 450 nm, Tabela III.1.2.3. Nos espectros dos sólidos destes compostos a banda característica da transição $\pi(\text{Ru}-\text{O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$ também aparece na região esperada, porém, deslocada para maior comprimento de onda, em torno de 470 nm, Tabela III.1.2.3, em comparação com os espectros em solução. Ainda nos espectros dos sólidos, também é possível

observar uma banda em torno de 1100nm, Tabela III.1.2.3, que de acordo com a literatura, pode ser atribuída à transição $\delta(Ru_2) \rightarrow \delta^*(Ru_2)$.^{75 80 81}

Os espectros dos compostos $[Ru_2(aas)_4Cl]$ e $[Ru_2(ind)_4Cl] \cdot 4H_2O$ em solução foram registrados em DMSO devido a baixa solubilidade destes compostos em metanol. Semelhantemente ao precursor $[Ru_2(OAc)_4Cl]$, os valores de λ_{max} nestes espectros, Tabela III.1.2.3, são maiores do que os esperados para solventes como metanol e H_2O . Provavelmente isto ocorra devido a formação das espécies mono substituídas em solução, $[Ru_2(aas)_4(DMSO)Cl]$ e $[Ru_2(ind)_4(DMSO)Cl] \cdot 2H_2O$, respectivamente.^{76 81}

Conforme mencionado anteriormente, quando se comparam os espectros eletrônicos em metanol dos compostos $[Ru_2(OAc)_4Cl]$ e $[Ru_2(OAc)_4(H_2O)_2]PF_6$ não se observam diferenças significativas. O mesmo comportamento é observado para as espécies $[Ru_2(npx)_4Cl] \cdot 2H_2O$ e $[Ru_2(npx)_4(H_2O)_2]PF_6$, que também apresentam espectros eletrônicos com perfis semelhantes, Figuras III.1.2.10 e III.1.2.12, respectivamente, indicando que nestes dois últimos complexos o cromóforo responsável pela absorção é o íon complexo bissubstituído axialmente pelo solvente em ambos os casos, $[Ru_2(npx)_4(S)_2]^+$.

Dentre os fármacos AINEs utilizados neste trabalho, a indometacina é a que apresenta as bandas mais intensas na região entre 250 e 350nm, Figura III.1.2.20 e Tabela III.1.2.4. A presença destas bandas pode ser a razão pela qual apenas o espectro em solução do composto $[Ru_2(ind)_4(H_2O)_2]PF_6$ apresenta um ombro ao invés de uma banda melhor definida ao redor de 450 nm, pois a correspondente banda deve estar encoberta pelas bandas mais intensas do ligante. Por outro lado, mesmo no espectro em solução do composto $[Ru_2(ind)_4(H_2O)_2]PF_6$, é possível observar a banda na região do infravermelho próximo, caracterizando uma transição bastante relevante dos tetracarboxilatos de $[Ru_2]^{5+}$, a transição $\delta(Ru_2) \rightarrow \delta^*(Ru_2)$. Além disso, o espectro no estado sólido deste composto apresenta as bandas esperadas para as transições $\pi(Ru-O, Ru_2) \rightarrow \pi^*(Ru_2)$ e $\delta(Ru_2) \rightarrow \delta^*(Ru_2)$ em 473 e 1000 nm, respectivamente.

Figura III.1.2.20 - Espectro eletrônico da indometacina em DMSO 5×10^{-5} mol/L.

Tabela III.1.2.3 - Valores de $\lambda_{\text{máx}}$ para as transições π (Ru-O , Ru_2) $\rightarrow$ π^* (Ru_2) e δ (Ru_2) $\rightarrow$ δ^* (Ru_2) dos compostos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$ obtidos a partir dos espectros eletrônicos em solução e no estado sólido.

Compostos	Solvente	Concentração $\times 10^{-3}$ mol/L	λ (nm) / ϵ ($\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$)	
			Transição $\pi \rightarrow \pi^*$	Transição $\delta \rightarrow \delta^*$
$[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	metanol	1,0	428 / 720	981 / 11
	sólido	...	483	1125
$[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$	DMSO	0,5	458 / 976	...
	sólido	...	515	1160
$[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	metanol	1,0	429 / 829	989 / 11
	sólido	...	480	1130
$[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	DMSO	0,5	452 / 1252	...
	sólido	...	495	1110
$[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	metanol	1,0	429 / 770	981 / 12
	sólido	...	460	1000
$[\text{Ru}_2(\text{ind})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	metanol	1,0	$\sim 430^a$	974 / 13
	sólido	...	473	1000

^a - apenas um ombro é observado

Tabela III.1.2.4 - Valores de $\lambda_{\text{máx}}$ para as bandas observadas nos espectros eletrônicos em solução dos fármacos AINEs.

Compostos	Solvente	Concentração (mol/L)	λ (nm) / ϵ ($\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$)
ibuprofeno	metanol	$1,0 \times 10^{-4}$	221 / 9010
aasirina	DMSO	$1,0 \times 10^{-3}$	277 / 1075
naproxeno	metanol	$2,0 \times 10^{-5}$	331 / 6250
			262 / 6250
			231 / 92350
indometacina	DMSO	$5,0 \times 10^{-5}$	319 / 8400
			261 / 27500

Portanto, com base nos resultados obtidos por cálculos teóricos e medidas espectroscópicas descritas na literatura, independente do solvente utilizado neste trabalho a absorção observada em torno de 450nm para todos os compostos preparados pode ser atribuída à transição $\pi(\text{Ru-O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$, enquanto que a banda na região do infravermelho à transição $\delta(\text{Ru}_2) \rightarrow \delta^*(\text{Ru}_2)$.⁷⁵ Cabe ressaltar que a transição $\pi(\text{Ru-O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$ não deve ser a única a originar absorção no visível, uma vez que as bandas observadas não são simétricas. De acordo com a literatura,³⁵ em maiores comprimentos de onda, 500 - 600 nm, Tabela III.1.2.1, também podem ser observadas absorções devido às transições $\delta^*(\text{Ru}_2) \rightarrow \sigma^*(\text{Ru-O})$ e $\pi^*(\text{Ru}_2) \rightarrow \sigma^*(\text{Ru-O})$.⁸¹

Tanto nos complexos precursores como nos complexos contendo os carboxilatos derivados dos fármacos AINEs a presença destas bandas comprovam a existência de ligações Ru-Ru múltiplas, e, portanto não há ruptura das estruturas dinucleares em gaiola com as substituições dos ligantes carboxilatos equatoriais nestes casos.

III.1.2.5- Espectro eletrônico do complexo $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$

Devido a pequena quantidade de ácido γ -linolênico disponível, a quantidade de material obtida em cada síntese do $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$ foi suficiente apenas para realizar a caracterização essencial e os ensaios biológicos. O espectro eletrônico em solução do $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$, Figura III.1.2.21, apresenta banda em 429 nm que caracteriza a transição típica dos complexos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$, $\pi(\text{Ru-O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$. Este espectro ainda apresenta um ombro em 965nm, que caracteriza a transição $\delta(\text{Ru}_2) \rightarrow \delta^*(\text{Ru}_2)$. Portanto, as informações obtidas através do espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$ indica a manutenção da ligação direta metal - metal neste complexo contendo como ligantes equatoriais o ânion derivado do ácido γ -linolênico.

Figura III.1.2.21 - Espectro eletrônico do complexo $[Ru_2(lin)_4Cl]$ em etanol .

III.1.2.5- Espectros eletrônicos dos complexos $[Ru_2(OAc)_4(L')PF_6]$, em que L' = ade ou ado.

Os espectros dos compostos $[Ru_2(OAc)_4(ade)]PF_6$ e $[Ru_2(OAc)_4(ado)]PF_6$ em solução e no estado sólido são apresentados nas Figuras III.1.2.22 - III.1.2.25.

Figura III.1.2.22 - Espectro eletrônico do $[Ru_2(OAc)_4(ade)]PF_6$ em H_2O ($1,0 \times 10^{-3}$ mol/L) .

Figura III.1.2.23 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ em H_2O ($1,0 \times 10^{-3}$ mol/L).

Figura III.1.2.24 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ no estado sólido.

Figura III.1.2.25 - Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ no estado sólido.

Os espectros eletrônicos dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ em solução apresentam a banda característica da transição $\pi(\text{Ru-O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$ em 417 e 424nm, respectivamente, Tabela III.1.2.5. Estes valores de $\lambda_{\text{máx}}$ indicam um aumento muito pequeno na energia da transição $\pi(\text{Ru-O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$ com a substituição das moléculas de água das posições axiais do complexo $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ pelas bases adenina e adenosina.

Vanvounis *et al*⁸². observaram que para tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$ contendo diferentes bases de Lewis nas posições axiais, $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{L})]\text{PF}_6$, L = H₂O, DMSO, DMF, quinuclidina, 4-metilpiridina, piridina, cianopiridina, 3-cianopiridina e 4-fenilpiridina, o $\lambda_{\text{máx}}$ da banda atribuída à transição $\pi(\text{Ru-O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$ não sofre alteração significativa, apesar da variação da força do ligante axial, refletida pelo número doador que varia desde 18 para H₂O até 61 para quinuclidina. Estes dados indicam que diferentes ligantes axiais não produzem fortes mudanças nos espectros eletrônicos, ou seja, a ordem de energia dos orbitais π^* e δ^* no diagrama de orbitais moleculares do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ não foi alterada com a substituição das moléculas de água por bases Lewis com maior número doador. Desta maneira, os valores de $\lambda_{\text{máx}}$ para a transição $\pi(\text{Ru-O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$ observados nos espectros em solução dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ estão coerentes com os dados descritos na literatura por Vanvounis *et al*,⁸² ou seja, a energia da transição $\pi(\text{Ru-O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$ é independente do tipo de ligante axial, uma vez que essa transição envolve orbitais que apresentam grande caráter metal-O(carboxilato).

O espectro do composto $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ no estado sólido apresenta as bandas características das transições $\pi(\text{Ru-O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$ e $\delta(\text{Ru}_2) \rightarrow \delta^*(\text{Ru}_2)$ em 464 e 1080 nm, respectivamente, Tabela III.1.2.5. No espectro do composto $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$, observa-se a existência da transição $\pi(\text{Ru-O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$ e a ocorrência de absorção eletrônica na região da banda $\delta(\text{Ru}_2) \rightarrow \delta^*(\text{Ru}_2)$, embora seja difícil para essa última, devido à baixa intensidade, atribuir o valor de $\lambda_{\text{máx}}$.

As bandas referentes às transições $\pi(\text{Ru-O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$ e $\delta(\text{Ru}_2) \rightarrow \delta^*(\text{Ru}_2)$ observadas nos espectros dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ indicam a presença da ligação direta metal-metal nestes complexos. Esse resultado difere do que é descrito na literatura para a interação de alguns ligantes N- doadores, como imidazol e 1-metilimidazol, com complexos do

tipo $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$, $\text{O}_2\text{CR} = \text{CH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OMe}$ e $\text{C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-Me}$, que desestabilizam a ligação metal-metal gerando espécies μ -oxo do tipo $[\text{Ru}_2(\mu\text{-O})(\mu\text{-O}_2\text{CR})_2(\text{L})_6]^{2+}$, $\text{L} =$ imidazol e 1-metilimidazol.⁷⁰

Tabela III.1.2.5 - Valores de $\lambda_{\text{máx}}$ para as transições $\pi(\text{Ru-O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \pi^*(\text{Ru}_2)$ e $\delta(\text{Ru}_2) \rightarrow \delta^*(\text{Ru}_2)$ dos compostos de $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{L}')]\text{PF}_6$ obtidos a partir dos espectros eletrônicos em solução e no estado sólido.

Compostos	Solvente	Concentração $\times 10^{-3} \text{ mol/L}$	$\lambda \text{ (nm)} / \epsilon \text{ (mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1})$	
			Transição $\pi \rightarrow \pi^*$	Transição $\delta \rightarrow \delta^*$
$[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$	água	1,0	417 / 914	...
	sólido	...	460	...
$[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$	água	1,0	424 / 638	964 / 8
	sólido	...	464	1080

III.1.3- Medidas de susceptibilidade magnética.

Apesar do grande número de tetracarboxilatos dimetálicos conhecidos atualmente, os do tipo $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4]^+$ são os mais atípicos, pois apresentam número de elétrons desemparelhados bastante peculiar. Com uma ordem de ligação igual a 2,5 estes compostos apresentam 3 elétrons desemparelhados que, em geral, estão deslocalizados sobre os íons metálicos.^{35 83} Com isso, o conhecimento das propriedades magnéticas dos tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$ é de fundamental importância na elucidação da sua estrutura, uma vez que a presença dos 3 elétrons desemparelhados dão forte evidência da existência da ligação metal-metal múltipla nestas espécies. Uma versão simplificada do diagrama de orbitais moleculares pode ser observada na Figura III.1.3.1.

Figura III.1.3.1 - Diagrama de orbitais moleculares simplificado para os tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$.

Para verificar o comportamento magnético dos tetracarboxilatos de dirutênio sintetizados neste trabalho foram realizadas medidas de susceptibilidade magnética em temperatura ambiente. A partir dos valores de susceptibilidade magnética molar (χ_M) obteve-se o momento magnético efetivo (μ_{eff}), e a partir deste valor o número de elétrons desemparelhados pôde ser calculado, de acordo com o procedimento descrito abaixo: ⁸⁴

A partir dos valores de massas de cada amostra e do composto padrão, os valores de susceptibilidade magnética por grama podem ser calculados por meio da expressão:

$$\chi_{ga} = \chi_{gp} \cdot (\Delta_a - \delta_a) \cdot m_p / (\Delta_p - \delta_p) \cdot m_a,$$

onde:

χ_{ga} = susceptibilidade por grama da amostra.

χ_{gp} = susceptibilidade por grama do composto padrão.

m_a e m_p = massa da amostra e massa do padrão utilizados.

Δ_a e Δ_p = variações das massas da amostra e do padrão com aplicação do campo.

δ_a e δ_p = variações das massas dos porta-amostras da amostra e do padrão com a aplicação do campo.

Em seguida, o valor da susceptibilidade magnética molar do composto (χ_M) pode ser obtido através da expressão:

$$\chi_M = \chi_{ga} \cdot MM$$

sendo MM = massa molar do composto.

O valor da susceptibilidade magnética deve ser corrigido (χ'_M) levando-se em consideração a contribuição diamagnética de íons e ligantes presentes na amostra. Neste caso, as correções foram estimadas usando-se as constantes de Pascal, ⁸⁵ sendo que para o Ru foi atribuído o valor de 23×10^{-6} unidades CGS. ⁸⁶

$$\chi'_M = \chi_M - \chi_{(\text{corr})}.$$

A partir do valor de χ'_M calcula-se o correspondente valor do momento magnético efetivo, que é expresso por:

$$\mu_{\text{eff}} = 2,84 (\chi'_M \cdot T)^{1/2}.$$

O número de elétrons desemparelhados, n, pode então ser calculado através da expressão:

$$\mu_{\text{eff}} = [n(n+2)]^{1/2}.$$

Os valores de massa, assim como os valores de χ'_M e de μ_{eff} calculados para os compostos de dirutênio são apresentados na Tabela III.1.3.1.

Tabela III.1.3.1 - Valores de susceptibilidade magnética e μ_{eff} para os compostos de $[Ru_2]^{5+}$.

Compostos	m_a / m_p (mg)/(mg)	Δ_a / Δ_p (mg)/(mg)	$\chi'_M \times 10^{-3}$ (unid. CGS / mol)	μ_{eff} (M.B)
$[Ru_2(OAc)_4Cl]^a$	22,3 / 21,4	1,4 / 1,6	6,6	3,9
$[Ru_2(OAc)_4(H_2O)_2]PF_6^a$	21,3 / 21,4	1,0 / 1,6	6,6	3,9
$[Ru_2(ibp)_4Cl] \cdot \frac{1}{2}H_2O^b$	21,1 / 19,9	0,5 / 1,4	6,3	3,9
$[Ru_2(aas)_4Cl]^a$	20,6 / 21,4	0,6 / 1,6	6,3	3,9
$[Ru_2(npX)_4Cl] \cdot 2H_2O^b$	20,6 / 18,9	0,7 / 1,6	8,2	4,4
$[Ru_2(ind)_4Cl] \cdot 4H_2O^b$	20,1 / 18,9	0,4 / 1,6	6,9	4,1
$[Ru_2(npX)_4(H_2O)_2]PF_6^a$	21,6 / 21,4	0,5 / 1,6	6,9	4,1
$[Ru_2(ind)_4(H_2O)_2]PF_6^b$	19,9 / 19,8	0,3 / 1,7	5,6	3,7
$[Ru_2(OAc)_4(ade)]PF_6^b$	20,2 / 19,9	0,8 / 1,4	6,9	4,1
$[Ru_2(OAc)_4(ado)]PF_6^a$	19,6 / 21,4	0,6 / 1,6	6,0	3,8

Medidas realizadas às temperaturas de: a = 25°C e b = 20°C

Os compostos apresentam momentos magnéticos efetivos na faixa de 3,7-4,4 M.B., *Magnetons Bohr*, por unidade dimetálica. Os valores estão de acordo com a faixa observada na literatura ³⁵ (3,8 - 4,4 M.B.) para tetracarboxilatos de $[Ru_2]^{5+}$ e são consistentes com a existência de três elétrons desemparelhados e com a configuração eletrônica do estado fundamental $\sigma^2 \pi^4 \delta^2 \pi^{*2} \delta^{*1}$. Estes resultados dão mais uma evidência de que os compostos sintetizados neste trabalho apresentam núcleos de $[Ru_2]^{5+}$ com ligações múltiplas rutênio-rutênio.

III.1.4 Espectroscopia vibracional no infravermelho

III.1.4.1 Características principais dos espectros vibracionais no infravermelho dos tetracarboxilatos de $[Ru_2]^{5+}$.

As vibrações de maior interesse nos espectros FT-IR dos carboxilatos metálicos, além das principais vibrações características de cada ligante, são os modos de estiramento simétrico, $\nu_s(CO_2^-)$, e antissimétrico, $\nu_a(CO_2^-)$, do grupo carboxilato. De maneira geral, este grupo pode se coordenar a um metal de modo

monodentado (a) ou bidentado, sendo que neste último caso pode atuar tanto como ligante quelato (b) ou, como ligante de ponte (c), Figura III.1.4.1.⁸⁷

No caso dos tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$ a ligação Ru-Ru é estabilizada em grande parte pela coordenação dos grupos carboxilatos em ponte. Esta forma de coordenação pode ser distinguida das demais, Figura III.1.4.1, nos espectros no infravermelho destes complexos, pelas suas frequências características, $\nu_s(\text{CO}_2^-)$ normalmente ocorre na faixa de $1330\text{-}1460\text{ cm}^{-1}$ e $\nu_a(\text{CO}_2^-)$ de $1440\text{ a }1650\text{ cm}^{-1}$, e pela pequena diferença ($\Delta\nu$) entre as frequências $\nu_a(\text{CO}_2^-)$ e $\nu_s(\text{CO}_2^-)$ que apresenta um valor peculiar para a coordenação em ponte nos sistemas contendo núcleos $[\text{Ru}_2]^{5+}$.³⁵

Figura III.1.4.1 - Diferentes modos de coordenação do íon carboxilato ao metal M: (a) coordenação monodentada, (b) coordenação bidentada, quelato e (c) coordenação bidentada em ponte.⁸⁸

Outro modo vibracional importante é o estiramento da ligação Ru-O cuja atribuição está descrita na literatura⁸⁰ apenas para alguns tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$ com simetria D_{4h} , $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$, $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Br}]$, $\text{Cs}[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}_2]$, $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CC}_2\text{H}_5)_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CC}_3\text{H}_7)_4\text{Cl}]$. Considerando esta simetria seis modos de estiramento para a ligação Ru-O, ($\nu\text{ Ru-O}$) a_{1g} , b_{1g} , e_g , a_{2u} , b_{2u} e e_u , são possíveis. Os principais modos ativos no infravermelho são os modos e_u e a_{2u} , que são atribuídos no espectro no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$, respectivamente, às bandas observadas em 405 e 341 cm^{-1} .⁸⁰

Ainda com relação aos modos vibracionais ativos no infravermelho, na região de baixa frequência, há o modo vibracional relativo ao estiramento Ru-X, onde X é um ligante axial do tipo haleto. De acordo com a literatura, a atribuição deste modo

foi confirmada pelo deslocamento de uma intensa banda próxima de 200cm^{-1} para $\sim 140\text{cm}^{-1}$ após substituição do ligante axial Cl^- por Br^- nas espécies $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{X}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{but})_4\text{X}]$.^{80 89}

Com base nas informações apresentadas acima, os dados que podem ser obtidos a partir do espectro vibracional, não apenas na tradicional região de $4000 - 400\text{ cm}^{-1}$, mas também na região de baixa frequência, são de fundamental importância para a caracterização dos compostos sintetizados neste trabalho.

III.1.4.2 Espectros vibracionais no infravermelho dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$.

III.1.4.2.1 Região de $4000\text{ a }400\text{cm}^{-1}$.

Os espectros dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ na região de $4000\text{ a }400\text{ cm}^{-1}$ são apresentados nas Figuras III.1.4.2 e III.1.4.3, e as atribuições das principais bandas na Tabela III.1.4.1.

Figura III.1.4.2 - Espectro vibracional no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$.

Figura III.1.4.3 - Espectro vibracional no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$

Nos espectros FT-IR dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ são observadas bandas intensas entre 1450 e 1390 cm^{-1} , que de acordo com os estudos realizados por Miskowski *et al*⁸⁰ correspondem aos modos de estiramento antissimétrico $\nu_a(\text{CO}_2^-)$ e simétrico $\nu_s(\text{CO}_2^-)$ dos acetatos equatoriais, Tabela III.1.4.1. Quando se calcula a diferença entre o $\nu_a(\text{CO}_2^-)$ e o $\nu_s(\text{CO}_2^-)$, $\Delta\nu$, para os complexos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ (1450, 1390 cm^{-1}) e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ (1449, 1397 cm^{-1}) os valores obtidos são 46 e 52 cm^{-1} , respectivamente. Estes valores são bem menores do que o valor descrito na literatura⁹⁰ para o íon acetato no acetato de sódio, 164 cm^{-1} . De acordo com a literatura,³⁵ o pequeno valor de $\Delta\nu$ observado para o acetato coordenado nas posições equatoriais dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$, em comparação à forma iônica, é uma característica peculiar da coordenação simétrica bidentada em ponte dos carboxilatos ao centro dimetálico.

A presença do grupo CO_2^- nos complexos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ pode ainda ser identificada através da banda característica da deformação do grupo CO_2^- , $\delta(\text{CO}_2^-)$, observada nos espectros destes compostos em torno de 690 cm^{-1} , Tabela III.1.4.1. Os espectros destes dois complexos também apresentam bandas na região de 2935 – 3022 cm^{-1} que são típicas dos estiramentos

simétrico, ν_s (CH_3), e antissimétrico, ν_a (CH_3), do grupo CH_3 . No caso do espectro FT-IR do complexo $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$, ainda é possível observar bandas em 844 e 560 cm^{-1} características do ν_s (PF_6) e δ (FPF), respectivamente, que identificam a presença do contra-íon PF_6 .⁹¹ Além disso, o espectro do aquo complexo apresenta duas bandas acima de 3500 cm^{-1} , que podem ser atribuídas à coordenação das moléculas de água na posição axial e a possíveis moléculas de hidratação presentes no retículo cristalino.⁹² A presença da banda em 1617 cm^{-1} também pode ser atribuída à presença da água na composição deste composto.

III.1.4.2.2 Região de $500\text{ a }250\text{ cm}^{-1}$.

Os espectros dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ são apresentados nas Figuras III.1.4.4 e III.1.4.5.

Figura III.1.4.4 - Espectro vibracional no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$.

Figura III.1.4.5 - Espectro vibracional no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$

As bandas observadas no espectro vibracional do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$, na região de baixa frequência, estão coerentes com aquelas descritas na literatura. São observadas duas bandas mais intensas, em 405 e 340 cm^{-1} , que podem ser atribuídas aos modos vibracionais do estiramento Ru-O, $\nu(\text{Ru-O})$, e_u e a_{2u} , respectivamente. O espectro vibracional do aquo complexo, $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$, apresenta bandas em 401 e 351 cm^{-1} que de acordo com a literatura também podem ser atribuídas aos modos vibracionais do $\nu(\text{Ru-O})$.³⁷

Tabela III.1.4.1 - Atribuições das principais bandas observadas nos espectros vibracionais no infravermelho dos compostos precursores $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$.

Bandas observadas (cm^{-1})		Atribuição
$[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$	$[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	
3021-2935	3022-2939	$\nu(\text{CH}_3)$
1447	1449	$\nu_a(\text{CO}_2^-)$
1401	1397	$\nu_s(\text{CO}_2^-)$
...	844	$\nu_s(\text{PF}_6)$
	560	$\delta(\text{FPF})$
695	693	$\delta(\text{CO}_2^-)$
405 / 340	401 / 351	$\nu(\text{Ru-O})$

III.1.4.3 Espectros vibracionais no infravermelho dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$, $\text{O}_2\text{CR} = \text{ibp}$, aas , npx ou ind , e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$, $\text{O}_2\text{CR} = \text{npx}$ ou ind .

III.1.4.3.1 Região de 4000 a 400cm^{-1} .

Os espectros dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$, $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ e dos fármacos AINEs são apresentados nas Figuras III.1.4.6 a III.1.4.11, e as atribuições das principais bandas na Tabela III.1.4.2.

Figura III.1.4.6 Espectros vibracionais no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ e do ibuprofeno.

Figura III.1.4.7 - Espectros vibracionais no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ e da aspirina.

Figura III.1.4.8 - Espectros vibracionais no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e do naproxeno.

Figura III.1.4.9 - Espectro vibracional no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$.

Figura III.1.4.10 - Espectros vibracionais no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e da indometacina.

Figura III.1.4.11 - Espectro vibracional no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$.

Nos espectros vibracionais no infravermelho dos fármacos AINEs é possível observar uma banda larga entre $3400 - 2500 \text{ cm}^{-1}$ e uma banda intensa em torno de 1700 cm^{-1} , que podem ser atribuídas, respectivamente, ao $\nu(\text{OH})$ e ao $\nu(\text{C}=\text{O})$ do grupo funcional ácido carboxílico presente nestes fármacos.⁹² Para que a substituição dos acetatos no precursor $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ por carboxilatos derivados dos fármacos AINEs ocorra o grupo ácido carboxílico do fármaco deve ser desprotonado. Com isso, as bandas relativas ao $\nu(\text{OH})$ e ao $\nu(\text{C}=\text{O})$ do ácido carboxílico não devem ser observadas nos espectros dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$.

As bandas observadas nos espectros dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$, nas regiões de $3091 - 2829 \text{ cm}^{-1}$ e de $1608 - 1506 \text{ cm}^{-1}$, caracterizam os estiramentos $\nu(\text{CH})$ (dos grupos CH_3 , CH_2 e CH) e o estiramento $\nu(\text{C}=\text{C})$, respectivamente. Já as bandas nas regiões de $1286 - 1067 \text{ cm}^{-1}$ e de $866 - 749 \text{ cm}^{-1}$ são típicas das deformações de CH do anel aromático, no plano e fora do plano, respectivamente, Tabela III.1.4.2.⁹² A existência destas bandas confirmam as presenças dos fármacos na composição dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$. Por outro lado, a ausência das bandas características do

ν (OH) e do ν (C=O) do grupo funcional ácido carboxílico nestes compostos evidenciam que eles não estão contaminados com os fármacos livres.

No caso do $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ observa-se também uma banda em 1765 cm^{-1} , que é relativa ao ν (C=O) do grupo funcional éster. Para a aspirina livre a frequência relativa a este estiramento é observada em 1753 cm^{-1} . Nos espectros dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$, $\text{O}_2\text{CR} = \text{npx}$ e ind , e dos fármacos naproxeno e indometacina observa-se ainda a frequência relativa ao estiramento característico do grupo funcional éter, ν (C-O-C), na região de $1271\text{-}1229\text{ cm}^{-1}$, Tabela III.1.4.2. A indometacina livre apresenta uma banda relativa ao estiramento da carbonila, ν (C=O), do grupo funcional amida em 1692 cm^{-1} . Nos espectros dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ a banda referente a este estiramento é encontrada em torno de 1685 cm^{-1} , Tabela III.1.4.2.⁹²

No caso dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ é possível observar bandas típicas da presença do contra-íon PF_6^- em ~ 850 e em 559 cm^{-1} , relativas ao ν_s (PF_6) e δ (FPF), respectivamente.⁹¹ A presença destas bandas indica que o procedimento sintético estabelecido neste trabalho permite a troca dos acetatos do complexo $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ pelos ânions derivados dos respectivos fármacos, mas mantendo o contra-íon PF_6^- na composição dos novos complexos, $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$.

As bandas observadas nos espectros vibracionais no infravermelho dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ na região de $1476\text{ - }1400\text{ cm}^{-1}$ são de grande importância para a caracterização destes compostos. De acordo com a literatura^{35 80} estas bandas correspondem aos modos de estiramento antissimétrico, $\nu_a(\text{CO}_2^-)$, e o simétrico, $\nu_s(\text{CO}_2^-)$, dos grupos carboxilatos. Sendo assim, as bandas observadas nos espectros destes compostos de 1476 a 1458 cm^{-1} podem ser atribuídas ao $\nu_a(\text{CO}_2^-)$, já as bandas de 1413 a 1402 cm^{-1} podem ser atribuídas ao $\nu_s(\text{CO}_2^-)$. Os valores destas frequências, relativas ao $\nu_a(\text{CO}_2^-)$ e $\nu_s(\text{CO}_2^-)$, estão muito próximos dos observados para os complexos precursores $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$, indicando que o grupo R do carboxilato não afeta muito os valores de frequências destes modos vibracionais.

A diferença, $\Delta\nu$, entre as frequências dos modos vibracionais, $\nu_a(\text{CO}_2^-)$ e $\nu_s(\text{CO}_2^-)$ para os compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ estão na faixa de 75 a 51 cm^{-1} . Estes valores estão coerentes com o esperado para a classe dos tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$,³⁵ comprovando que os ânions carboxilatos derivados

dos fármacos AINEs estão ligados em ponte nas posições equatoriais dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$.

III.1.4.3.2 Região de 600 a 250 cm^{-1} .

Os espectros dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$, $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ e dos fármacos AINEs são apresentados nas Figuras III.1.4.12 a III.1.4.17, e as atribuições das principais bandas na Tabela III.1.4.2.

Figura III.1.4.12 - Espectros vibracionais no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ e do ibuprofeno.

Figura III.1.4.13 - Espectros vibracionais no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ e da aspirina .

Figura III.1.4.14 - Espectros vibracionais no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e do naproxeno.

Figura III.1.4.15 - Espectro vibracional no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$.

Figura III.1.4.16 - Espectros vibracionais no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e da indometacina.

Figura III.1.4.17 - Espectro vibracional no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$.

Miskowski *et al*⁸⁰ analisando as frequências atribuídas aos modos e_u e a_{2u} do ν (Ru-O) para as espécies do tipo $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{X}]$ ou $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{X}_2]^-$, O_2CR = acetato, propionato e butirato; $\text{X} = \text{Cl}^-$ e Br^- , observaram que quanto maior o grupo R do carboxilato, maior a energia do modo e_u do ν (Ru-O). Baseado nestes dados experimentais, Miskowski *et al*⁸⁰ sugeriram uma considerável variação na frequência do modo ativo no infravermelho e_u para o ν (Ru-O) em função do grupo R do carboxilato, entretanto, o mesmo não é observado para a frequência a_{2u} . Considerando o grupo CO_2^- , o modo a_{2u} tem dois átomos de oxigênio movendo-se fora de fase, enquanto que para e_u eles se movimentam em fase. Este último resulta em um movimento rígido para o carboxilato inteiro em relação a ligação Ru-Ru, sugerindo que a variação no valor da frequência destes modos deve-se essencialmente a um efeito da massa. Entretanto, para uma atribuição mais precisa das variações de frequências observadas seria necessário levar em conta todos os acoplamentos existentes na unidade Ru_2 -carboxilato, tornando o trabalho bastante complexo.⁸⁰

Os espectros vibracionais no infravermelho dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$, na região de baixa frequência, Figuras III.1.4.12 a III.1.4.17,

além de apresentarem bandas características dos respectivos ligantes livres (pouco intensas), também mostram novas bandas que não são observadas nos espectros dos fármacos orgânicos. Com base na comparação dos espectros dos complexos e dos ligantes, fez-se algumas atribuições tentativas para as bandas de estiramento $\nu(\text{Ru-O})$, Tabela III.1.4.2: $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}]\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (555, 492 cm^{-1}); $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ (561, 526 cm^{-1}); $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (557, 479 cm^{-1}); $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ (557, 474 cm^{-1}); e $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (544, 453 cm^{-1}); $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ (547 cm^{-1}). Nestes casos, observa-se um deslocamento das bandas para maiores frequências, em comparação com o precursor de acetato, o que pode ser justificado pela maior massa molar dos ligantes.

Cabe ressaltar que a atribuição de bandas nessa região é difícil, e que mudanças de simetria dos fármacos quando se coordenam podem eventualmente alterar as intensidades relativas das bandas em relação às observadas para os ácidos carboxílicos livres.

Tabela III.1.4.2 - Atribuição tentativa das principais bandas observadas nos espectros no infravermelho dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$, $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})]\text{PF}_6$ e dos respectivos fármacos AINEs.

Bandas observadas (cm ⁻¹)								Atribuição
[Ru ₂ (ibp) ₄ Cl]·½H ₂ O	ibuprofeno	[Ru ₂ (aas) ₄ Cl]	aspirina	[Ru ₂ (npX) ₄ Cl]·2H ₂ O [Ru ₂ (npX) ₄ (H ₂ O) ₂]PF ₆	naproxeno	[Ru ₂ (ind) ₄ Cl]·4H ₂ O [Ru ₂ (ind) ₄ (H ₂ O) ₂]PF ₆	indometacina	
	3400-2500		3400-2500		3400-2500		3400-2500	ν (OH) ^b
3091-2844	3045-2869	3069-2932 ^a	2992-2829 ^a	3055-2841 3059-2841	3003-2881	3086-2833 3089-2836	3089-2832	ν (CH) ^c
		1765	1753					ν (C=O) / éster
	1720		1691		1728		1718	ν (C=O) / ácido
						1684 1685	1692	ν (C=O) / amida
1513	1508	1608 / 1581	1605 / 1575	1606 / 1506 1605 / 1506	1604 / 1506	1606 / 1592 1590	1602 / 1588	ν (C=C)
1463		1476		1458 1460		1474 1477		ν _a (CO ₂ ⁻)
1410		1413		1407 1408		1402 1402		ν _s CO ₂
1370	1380	1372	1370	1366 / 1345 1373 / 1348	1396 / 1346	1367 1369	1371	δ _s (CH ₃)
				1271 1269	1265	1229 1230	1235	ν (C _{anel} -O-C)
1286 / 1071	1184 / 1067	1186 / 1100	1192 / 1095	1176 1175	1176	1147 / 1089 1148 / 1089	1147 / 1086	δ (CH anel) ^d
849	866	820	804	814 / 750 749	819	835 / 755 755	839	δ (CH anel) ^e
				849		848		ν _s (PF ₆) ^f
				559		559		δ (FPF) ^f
738		686		697 698		682 683		δ (CO ₂ ⁻)
555 / 492		561 / 526		557 / 479 557 / 474		544 / 453 547 ^g		ν (Ru-O)

a- obtidas a partir do espectro em fluorolube; b- estiramento OH do ácido carboxílico; c- estiramento CH_3 / CH_2 / CH ou CH anel; d- δ (CH anel) no plano; e- δ (CH anel) fora do plano; f- observada apenas para $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$; g- apenas um ombro é observado.

III.1.4.4 Espectro vibracional no infravermelho do complexo $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$

III.1.4.4.1 Região de 4000 a 400 cm^{-1} .

O espectro do composto $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$, Figura III.1.4.18, é bem característico dos compostos com cadeias de hidrocarbonetos, pois possui intensas bandas na região de 3010 a 2856 cm^{-1} que identificam os estiramentos dos grupos CH_3 , CH_2 e CH , assim como uma banda em 1319 cm^{-1} relativa a deformação do grupo CH_3 .⁹²

O espectro do $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$ também apresenta bandas características do grupo CO_2^- . Em 696 cm^{-1} é possível observar uma intensa banda que pode ser atribuída à deformação do grupo CO_2^- dos tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$. As bandas observadas em 1458 e 1429 cm^{-1} podem ser atribuídas, respectivamente, às frequências de estiramento $\nu_a(\text{CO}_2^-)$ e $\nu_s(\text{CO}_2^-)$, Tabela III.1.4.3. É interessante notar que semelhantemente aos demais compostos do tipo $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ a diferença observada entre estas duas frequências, $\Delta\nu$, também é pequena, 30 cm^{-1} . As informações referentes as frequências do grupo CO_2^- são típicas da coordenação em ponte ao centro dimetálico $[\text{Ru}_2]^{5+}$, indicando que o composto $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$ possui carboxilatos com cadeia de hidrocarboneto fazendo ponte entre os centros metálicos.

Figura III.1.4.18 - Espectro vibracional no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$.

Tabela III.1.4.3 - Atribuições das principais bandas observadas no espectro no infravermelho do composto $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$.

Bandas observadas (cm^{-1}) $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$	Atribuição
3010	$\nu (\text{=C—H})$
2956	$\nu_a (\text{CH}_3)$
2926	$\nu_a (\text{CH}_2)$
2856	$\nu_s (\text{CH}_2)$
1652	$\nu (\text{C=C})$
1458	$\nu_a (\text{CO}_2^-)$
1429	$\nu_s (\text{CO}_2^-)$
1319	$\delta (\text{CH}_3)$
696	$\delta (\text{CO}_2^-)$

III.1.4.5 Espectros vibracionais no infravermelho dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{L}')]\text{PF}_6$, $\text{L}' = \text{ade}$ e ado .

III.1.4.5.1 Considerações gerais a respeito dos possíveis sítios de coordenação e espectros no infravermelho da adenina e da adenosina.

Como mencionado anteriormente, o DNA pode ser um alvo para a ação dos metalofármacos, sendo assim, determinar os possíveis pontos de coordenação desta biomolécula a íons metálicos é fundamental. Como o DNA é composto por vários tipos de moléculas, o primeiro passo é estudar as possíveis interações com estas moléculas individualmente. A adenina, Figura III.1.4.19, com 5 sítios básicos, $\text{N}1$, $\text{N}3$, $\text{N}9$, $\text{N}7$ e NH_2 , que podem se ligar a um íon metálico é uma destas moléculas, assim como o seu correspondente nucleosídeo adenosina, que tem na posição $\text{N}9$ uma molécula de desoxiribose.^{93 94}

Figura III.1.4.19 - Estrutura da adenina

De maneira geral, os íons Ru^{2+} e Ru^{3+} tendem a se coordenar aos nitrogênios da molécula de DNA. No caso da espécie $[\text{L}(\text{NH}_3)_5\text{Ru}^{(\text{III})}]$, $\text{L} =$ base purina, diversos isômeros de ligação já foram isolados e identificados. No caso da interação com nucleosídeos, ou seja, quando o açúcar ocupa a posição 9, a coordenação destes

íons na posição N7 é a mais comum.⁴ No caso da adenina, dependendo do estado de oxidação do rutênio, das condições do meio reacional e também dos ligantes coordenados ao íon metálico, além da coordenação através de qualquer um dos 5 sítios básicos, ainda existe a possibilidade deste ligante atuar como ponte entre duas espécies monometálicas, como por exemplo é o caso do complexo $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-adeH})(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_4)_4\}]\text{Cl}_4$.^{95 96}

Interações de compostos com outros metais, de estruturas análogas à do $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$, dão origem a complexos 1:1 quando interagem com adenina ou adenosina, como é o caso do $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]$ e do $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]$. As bases se coordenam através dos nitrogênios N1 e N7 na posição axial, fazendo ponte entre duas unidades de $[\text{Rh}_2]^{2+}$, formando estrutura polimérica.⁹⁷

De acordo com os dados discutidos anteriormente os produtos gerados na reação do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ com adenina ou adenosina, apresentam ligantes nitrogenados coordenados ao centro $[\text{Ru}_2]^{5+}$ através da posição axial, substituindo as moléculas de H_2O no complexo precursor, e possivelmente atuando como pontes entre duas unidades dimetálicas. Com isso, o próximo passo seria a investigação para saber quais os sítios básicos que estão sendo utilizados na coordenação ao centro dimetálico. As frequências do anel pirimidínico e do anel imidazólico, que compõem a estrutura da adenina, ocorrem em região distintas do espectro (~ 1600 e 1465 cm^{-1}) e ($\sim 1415, 1330$ e 1305 cm^{-1}), respectivamente.⁹⁸ Entretanto, consultando a literatura observou-se que os modos vibracionais neste tipo de molécula estão bastante acoplados, conforme mostrado por cálculos da distribuição da energia potencial (PED) para as bandas observadas no espectro vibracional da adenosina.⁹⁹ O Anexo I traz estas atribuições, sendo a numeração dos átomos da adenosina conforme apresentado na Figura I do Anexo I.

III.1.4.5.2 Região de 4000 a 400 cm^{-1} .

Os espectros dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ e das respectivas bases nitrogenadas na região de 4000 a 400 cm^{-1} são apresentados nas Figuras, III.1.4.20 e III.1.4.21, e as principais atribuições na Tabela I.4.5.

Figura III.1.4.20 - Espectros vibracionais no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ e da adenina.

Figura III.1.4.21 - Espectros vibracionais no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ e da adenosina.

Tanto no espectro do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ quanto no do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ é possível verificar a presença de bandas relativas aos respectivos ligantes, adenina e adenosina, porém, as intensidades relativas destas são bem menores do que nos espectros das respectivas bases livres. As bandas observadas em 1445 e 1405 cm^{-1} nos espectros dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ podem ser atribuídas aos estiramentos $\nu_a(\text{CO}_2^-)$ e $\nu_s(\text{CO}_2^-)$, respectivamente. Estes dados são um indício da manutenção dos acetatos nas posições equatoriais com as bases nitrogenadas ocupando as posições axiais nos complexos. Em ambos os casos também é possível observar uma banda intensa em torno de 840 cm^{-1} , que é característica do estiramento simétrico, $\nu_s(\text{PF})$,⁹¹ indicando a presença do grupo (PF_6^-) como contra íon. Resumindo, os espectros destes dois compostos contendo as bases nitrogenadas são bastante similares, exceto pelo aparecimento de bandas adicionais no espectro do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$, na região de 1200 a 1000 cm^{-1} , que envolvem vibrações do anel da desoxirribose.⁹²

Comparando os espectros da adenosina com o do complexo $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ é possível verificar que os modos vibracionais das bandas observadas de 1110 a 980 cm^{-1} estão relacionados apenas ao anel de desoxirribose, exceto para a banda observada em 1064 cm^{-1} . De acordo com a literatura, os modos vibracionais correspondentes à esta banda envolvem o N7 e o N9, anexo I, Tabela I. No espectro do complexo a banda descrita anteriormente, em 1064 cm^{-1} , sofre um maior deslocamento para maior frequência, 1088 cm^{-1} , do que as bandas mais próximas, que estão relacionadas apenas aos modos vibracionais do anel da desoxirribose. Sendo assim, é possível sugerir que a adenosina possa estar se coordenado ao complexo através do N7, já que o N9 está coordenado ao anel de desoxirribose.

Outra informação que pode ser obtida na comparação dos espectros da adenosina com o do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ está relacionada a banda observada no espectro da base em 1302 cm^{-1} . Como esta banda não é observada no espectro do complexo, e os modos vibracionais relacionados à esta frequência envolvem o N1 e N7, é possível que o N1 também esteja coordenado à unidade metálica $[\text{Ru}_2]^{5+}$. Sendo assim, é possível sugerir que no complexo $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ a adenosina está fazendo ponte entre duas unidades dimetálicas através do N1 e do N7.

Admitindo que no espectro da adenina sejam observadas as mesmas frequências relativas aos modos vibracionais atribuídos à adenosina, exceto os

modos relacionados ao anel da desoxirribose, é possível fazer as seguintes colocações: no espectro da adenina é observada uma banda em 1252 cm^{-1} , que apresenta os modos vibracionais relacionados ao N9. Uma segunda banda que chama atenção está em 722 cm^{-1} . Esta banda, além de envolver o N9 também está relacionada ao N7. Estas bandas não apresentam correspondentes no espectro do complexo, o que provavelmente é devido a coordenação do N9 e N7 ao centro dimetálico. Sendo assim, é possível sugerir que no complexo $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ a adenina está fazendo ponte entre duas unidades dimetálicas através do N9 e do N7.

III.1.4.5.3 Região de $500\text{ a }250\text{ cm}^{-1}$.

Os espectros dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ e das respectivas bases nitrogenadas na região de $500\text{ a }250\text{ cm}^{-1}$ são apresentados nas Figuras, III.1.4.22 e III.1.4.23.

Figura III.1.4.22 - Espectros vibracionais no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ e da adenina.

Figura III.1.4.23 - Espectros vibracionais no infravermelho do [Ru₂(OAc)₄(ado)]PF₆ e da adenosina.

Uma informação bastante significativa obtida a partir dos espectros das Figuras III.1.4.22 e III.1.4.23 é que as frequências que podem ser atribuídas aos modos vibracionais ν (Ru-O) e_u e ν (Ru-O) a_{2u} não diferem muito em relação às do precursor [Ru₂(OAc)₄(H₂O)]PF₆, Tabelas III.1.4.1 e III.1.4.4, indicando pouca influência das bases nitrogenadas sobre estes modos vibracionais.

De maneira geral, os dados obtidos com os espectros no infravermelho dos compostos [Ru₂(OAc)₄(L')]₂PF₆ indicam a manutenção dos acetatos em ponte nas posições equatoriais, assim como a pouca influência com a substituição das moléculas de H₂O pelas bases nitrogenadas sobre as vibrações ativas no infravermelho, que envolvem o carboxilato.

Tabela III.1.4.4 - Atribuições das principais bandas observadas nos espectros vibracionais no infravermelho dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{L}')]\text{PF}_6$.

Bandas observadas (cm^{-1})				Atribuição
$[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$	adenina	$[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$	adenosina	
1650	1674	1650	1666	$\delta (\text{NH}_2)^a$
1442		1442		$\nu_a (\text{CO}_2^-)$
1404		1403		$\nu_s (\text{CO}_2^-)$
848		848		$\nu_s (\text{PF}_6)$
694		694		$\delta (\text{CO}_2^-)$
406 / 348		407 / 347		$\nu (\text{Ru-O})$

a – esta atribuição não leva em conta os acoplamentos existentes com este modo vibracional.

III.1.5 Espectroscopia Raman

III.1.5.1 Características dos espectros Raman dos tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$.

A espectroscopia Raman, mas especificamente o estudo do efeito Raman Ressonante, além de ter contribuído para a atribuição das bandas observadas nos espectros eletrônicos dos tetracarboxilatos de dirutênio foi uma importante ferramenta para a caracterização do modo vibracional a_{1g} característico da ligação Ru-Ru.^{79 80}

Através dos estudos Raman Ressonante dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$, $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{BF}_4$, $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CH})_4\text{Cl}]$, $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CC}_2\text{H}_5)_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CC}_3\text{H}_7)_4\text{Cl}]$ Clark *et al*,⁷⁹ verificou que a banda observada nos espectros Raman destes compostos, na região de $326 - 340\text{cm}^{-1}$, pode ser atribuída ao modo $\nu (\text{Ru-Ru}) a_{1g}$ (para o sistema D_{4h}). Já uma segunda banda observada em $\sim 370\text{cm}^{-1}$, após a substituição isotópica por ^{16}O e ^{18}O , sofre deslocamento de $\sim 21\text{cm}^{-1}$ na sua frequência, o que é coerente com o esperado para o modo totalmente simétrico $\nu(\text{Ru-O}) a_{1g}$.⁷⁹

Um outro trabalho⁸⁰ envolvendo as propriedades dos espectros Raman dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$, $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Br}]$, $[\text{Ru}_2(\text{prop})_4\text{Cl}]$, $[\text{TBA}][\text{Ru}_2(\text{prop})_4\text{Br}_2]$, $[\text{Ru}_2(\text{but})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{but})_4\text{Br}]$ confirmou a atribuição⁷⁹ para os modos $\nu (\text{Ru-Ru}) a_{1g}$ e $\nu (\text{Ru-O}) a_{1g}$. Mas neste constatou-se que as frequências correspondentes aos modos $\nu(\text{Ru-O})$ podem ocorrer numa faixa maior do espectro, de 370 a 440cm^{-1} , e que o modo $\delta(\text{Ru}_2\text{O})$ pode ser observado no espectro Raman na região de 180 a 200cm^{-1} .⁸⁰

A influência do ligante axial sobre os valores da frequência $\nu (\text{Ru-Ru})$ é bastante significativa, pois depende da natureza do átomo doador deste ligante. Chisholm *et al*¹⁰⁰ sugerem que esta frequência é afetada em maior extensão pelas interações σ do que pelas interações π . Estes autores verificaram que a frequência

$\nu(\text{Ru-Ru})$ para o $[\text{Ru}_2(\mu\text{-O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3)_4(\text{thf})_2]$ desloca-se de 347 cm^{-1} para 332 ou 335 cm^{-1} quando o composto é dissolvido em piridina e acetonitrila, respectivamente. No caso de ligantes contendo oxigênio, como é o caso dos pentacarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$, $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_5]$, a frequência relativa a esta vibração é observada na região de $347 - 354\text{ cm}^{-1}$, razoavelmente deslocada em relação às das correspondentes espécies $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$, que são observadas em $\sim 330\text{ cm}^{-1}$.⁷⁶

Nas espécies contendo cloreto na posição axial, o modo $\nu(\text{Ru-Cl}) a_{1g}$ também é ativo nos espectros Raman. Em estudos realizados com o composto $[\text{Ru}_2(\text{but})_4\text{X}]$, sendo X=cloreto ou brometo, o modo $\nu(\text{Ru-Cl})$ foi atribuído à banda observada em aproximadamente 150 cm^{-1} no espectro da espécie com cloreto devido ao fato de haver deslocamento para menor frequência quando X é brometo.⁸⁰

III.1.5.2 Espectros Raman dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$.

Os espectros Raman dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ são apresentados nas Figuras III.1.5.1 e III.1.5.2, e as atribuições das principais bandas na Tabela III.1.5.1.

As frequências das bandas observadas no espectro Raman do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ em 327 e 370 cm^{-1} podem ser atribuídas ao $\nu(\text{Ru-Ru})$ e $\nu(\text{Ru-O})$, respectivamente. No espectro Raman deste composto também é possível observar bandas em 162 e 187 cm^{-1} , que de acordo com a literatura⁸⁰, caracterizam os modos $\nu(\text{Ru-Cl})$ e $\delta(\text{Ru}_2\text{O})$, respectivamente, Tabela III.1.5.1.

Figura III.1.5.1 - Espectro Raman do composto $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$.

Figura III.1.5.2 - Espectro Raman do composto $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$.

Já atribuição das bandas observadas no espectro do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ num primeiro momento é bastante duvidosa. Diferentemente do cloro-complexo, no aquo-complexo não se observa banda bem definida. Em vez disso são observadas uma banda em 379 cm^{-1} com dois ombros, em ~ 346 e 365 cm^{-1} . Neste caso, o ombro em 346 cm^{-1} pode ser atribuído ao $\nu(\text{Ru-Ru})$, enquanto a banda em 379 cm^{-1} e o ombro em 365 cm^{-1} podem ser devidos a vibrações $\nu(\text{Ru-O})$. Na literatura verificou-se que para a espécie $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{BF}_4$, além da frequência relativa ao modo $\nu(\text{Ru-O}) a_{1g}$, também há uma banda em 365 cm^{-1} relativa a um segundo modo $\nu(\text{Ru-O})$ ativo no Raman, que não é intensificado no Raman Ressonante com excitação 488 nm.⁷⁹ Com isso, o ombro observado em 365 cm^{-1} no espectro de $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ pode ser atribuído a um outro modo $\nu(\text{Ru-O})$, que provavelmente envolve o ligante axial.

Como mencionado anteriormente, a presença de ligantes axiais contendo átomos de oxigênio pode deslocar a frequência $\nu(\text{Ru-Ru})$ para valores maiores.⁷⁶ Baseando-se nesta tendência o ombro observado em 346 cm^{-1} no espectro de $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ poderia ser atribuído à frequência $\nu(\text{Ru-Ru})$ embora Clark *et al*⁷⁹ tenham atribuído para o complexo análogo $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{BF}_4$, a frequência $\nu(\text{Ru-Ru}) a_{1g}$ em 325 cm^{-1} . No caso do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$, não há evidência da presença de banda com este valor de frequência. Em $\sim 300\text{ cm}^{-1}$ observa-se uma banda menos intensa que pode ser devida a um modo $\nu_1 + \nu_L$, ν_L = modo vibracional de camada.⁷⁹

No espectro do composto $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ também são observadas bandas em 188 e 740 cm^{-1} que podem ser atribuídas às frequências dos modos $\delta(\text{Ru}_2\text{O})$ e $\nu(\text{PF}_6) a_{1g}$, respectivamente.

III.1.5.3 Espectros Raman dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$, $\text{O}_2\text{CR} = \text{ibp}$, aas , npx ou ind , e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$, $\text{O}_2\text{CR} = \text{npx}$ ou ind .

Os espectros Raman dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$, $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ e dos correspondentes fármacos AINEs são apresentados nas Figuras III.1.5.3 a III.1.5.8, e as atribuições das principais bandas na Tabela III.1.5.1.

Figura III.1.5.3 - Espectros Raman do $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ e do ibuprofeno.

Figura III.1.5.4 - Espectros Raman do $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ e da aspirina.

Figura III.1.5.5 - Espectros Raman do $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e do naproxeno.

Figura III.1.5.6 - Espectro Raman do composto $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$.

Figura III.1.5.7 - Espectros Raman do $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e da indometacina.

Figura III.1.5.8 - Espectro Raman do composto $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$.

Com base em estudos realizados para compostos de dirutênio ⁷⁶ e também outros carboxilatos dimetálicos, ¹⁰¹ a troca de ligantes carboxilatos normalmente exerce um pequeno efeito sobre a frequência da ligação metal-metal, se forem mantidos os ligantes axiais. Deste modo, podemos esperar que as substituições dos ligantes acetatos por carboxilatos derivados dos fármacos AINEs não devem afetar significativamente os valores de frequências ν (Ru-Ru).

Nos espectros dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ as bandas relativas às frequências ν (Ru-Ru) aparecem na região de 336 a 357 cm^{-1} , Tabela III.1.5.1. Há ainda outras possíveis atribuições para as bandas observadas em 353 e 357 cm^{-1} nos espectros dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$, respectivamente, e atribuídas ao ν (Ru-Ru). Como estas bandas não estão bem definidas, a possibilidade de estas conterem mais de um modo vibracional, talvez modos não totalmente simétricos de ν (Ru-O) conforme descrito na literatura para o $[\text{Ru}_2(\text{but})_4\text{Cl}]$, sendo but = butirato, não pode ser descartada.⁸⁰

Nos espectros dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}]\cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ também são observadas bandas com pequena intensidade, em 374, 367 e 391 cm^{-1} , respectivamente, que de acordo com a literatura também podem ser atribuídas aos modos não totalmente simétricos do ν (Ru-O).⁸⁰

Os espectros dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}]\cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ apresentam bandas em 152, 157 e 160 cm^{-1} , respectivamente, que de acordo com a literatura são características do $\nu(\text{Ru-Cl})$.⁸⁰ Já as bandas observadas na região de 177 a 192 cm^{-1} nos espectros dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ podem ser atribuídas a $\delta(\text{Ru}_2\text{O})$.

Os espectros do $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ também apresentam uma banda em 442 cm^{-1} , que pode ser atribuída ao ν (Ru-O) a_{1g} , visto que a banda referente a este modo vibracional é deslocada para maiores frequências quando a massa do carboxilato é aumentada. Esta atribuição está de acordo com o deslocamento crescente da frequência relativa ao ν (Ru-O) a_{1g} descrito na literatura para $[\text{Ru}_2(\text{OA})_4\text{Cl}]$, $[\text{Ru}_2(\text{prop})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{but})_4\text{Cl}]$, sendo prop = propanoato.⁸⁰

A banda relativa ao $\nu(\text{PF}_6)$ também é observada nos espectros dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ em 754 e 738 cm^{-1} .

III.1.5.4 Espectros Raman dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{L}')]\text{PF}_6$, $\text{L}' = \text{ade}$ ou ado .

Os espectros Raman dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ são apresentados nas Figuras III.1.5.9 e III.1.5.10.

Figura III.1.5.9 - Espectros Raman do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ e da adenina.

Figura III.1.5.10 - Espectros Raman do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ e da adenosina.

Os espectros Raman dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ apresentam bandas com as frequências esperadas para os $\nu(\text{Ru-Ru})$ e $\nu(\text{Ru-O})$ em ~ 330 e 370 cm^{-1} , respectivamente, Tabela III.1.5.1. Estas frequências estão próximas das observadas para o composto $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$, indicando que a coordenação de bases nitrogenadas na posição axial não afeta significativamente estas frequências. Comportamento similar foi observado por Negrón ³⁷ nos espectros dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{L})]\text{PF}_6$, L=metronidazol, secnidazol, tinidazol e nimorazol, nos quais as frequências relativas aos $\nu(\text{Ru-Ru})$ e $\nu(\text{Ru-O})$ são observadas de $326\text{-}334\text{ cm}^{-1}$ e de $368\text{-}373\text{ cm}^{-1}$, respectivamente.

Os espectros dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ também apresentam uma banda em 187 cm^{-1} que pode ser atribuída à $\delta(\text{Ru}_2\text{O})$.

Tabela III.1.5.1 - Atribuição tentativa das frequências observadas nos espectros Raman dos compostos $[\text{Ru}_2]^{5+}$.

Composto	$\nu(\text{Ru-Ru})$ / cm^{-1}	$\nu(\text{Ru-O})$ / cm^{-1}	outras / cm^{-1}
$[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$	327	370	$\delta(\text{Ru}_2\text{O}) = 187$ $\nu(\text{Ru-Cl}) = 162$
$[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	346	365, 379	$\delta(\text{Ru}_2\text{O}) = 188$ $\nu(\text{PF}_6) = 740$
$[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	336	374	$\delta(\text{Ru}_2\text{O}) = 183$ $\nu(\text{Ru-Cl}) = 152$
$[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$	342	367	$\delta(\text{Ru}_2\text{O}) = 177$
$[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	353	361, 442	$\delta(\text{Ru}_2\text{O}) = 183$ $\nu(\text{Ru-Cl}) = 157$
$[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	341	391	$\delta(\text{Ru}_2\text{O}) = 189$ $\nu(\text{Ru-Cl}) = 160$
$[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	357	442	$\delta(\text{Ru}_2\text{O}) = 187$ $\nu(\text{PF}_6) = 754$
$[\text{Ru}_2(\text{ind})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	346		$\delta(\text{Ru}_2\text{O}) = 192$ $\nu(\text{PF}_6) = 738$
$[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$	329	371	$\delta(\text{Ru}_2\text{O}) = 187$
$[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$	327	370	$\delta(\text{Ru}_2\text{O}) = 187$

III.1.6 Difratometria de raios X.

III.1.6.1 Difratogramas de raios X de pó dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$.

Apesar do complexo $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ ser utilizado como precursor de novos compostos metalomesogênicos, onde o estudo do padrão de difração de raios X de pó é importante para investigar as mudanças de fases apresentadas pelos materiais, o seu difratograma ainda não foi relatado na literatura^{102 103}. Entretanto, com a ampla caracterização estrutural já realizada para este composto e com base nos dados cristalográficos do monocristal, sabe-se que o complexo $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ pertence ao sistema monoclinico, com parâmetros de célula unitária: $a=8,207\text{\AA}$, $b=7,440\text{\AA}$, $c=11,320\text{\AA}$ e $\beta=95,46^\circ$.⁷⁸ Além disso, como já mencionado, no estado sólido este composto forma cadeias poliméricas, que estão paralelas entre si no retículo cristalino.

O padrão de difração de raios X de pó do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ obtido neste trabalho, Figura III.1.6.1, é caracterizado por picos intensos e finos, que evidenciam a sua natureza cristalina. Neste difratograma observa-se que o pico mais intenso possui $2\theta = 13,02^\circ$, o que de acordo com a lei de Bragg ($n\lambda = 2d \sin\theta$) corresponde a uma distância interplanar, d , igual a $6,8\text{\AA}$.

Os dados cristalográficos de monocristal para o $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ relatados na literatura indicam ainda que os comprimentos das ligações Ru-Cl e Ru-Ru são iguais a $2,577$ e $2,287\text{\AA}$.⁷⁸ Sabendo-se que o cloreto forma pontes axiais entre unidades de $[\text{Ru}_2]^{5+}$, a cadeia polimérica pode apresentar como unidades de repetição a distância do centro de uma ligação Ru-Ru até o centro da próxima ligação Ru-Ru, na direção axial. Com isso, de acordo com os dados cristalográficos é possível esperar que esta unidade de repetição tenha uma distância x , Figura III.1.6.2, de aproximadamente $7\text{\AA}$, valor este que está muito próximo ao valor d encontrando para o pico mais intenso no difratograma do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$, Tabela III.1.6.1.¹⁰⁴

Figura III.1.6.1 - Difratoograma de raios X de pó do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$

Figura III.1.6.2 - Estrutura da cadeia polimérica para $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$.

Na literatura encontra-se descrita a estrutura cristalina do complexo $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, que também pertence ao sistema monoclinico, com parâmetros de célula: $a=19,552\text{\AA}$, $b=12,853\text{\AA}$, $c=8,487\text{\AA}$ e $\beta=93,09^\circ$.⁶⁰ Porém, não há dados cristalográficos para o complexo sem moléculas de água de hidratação, $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$, que é o que foi isolado no presente trabalho. Comparando-se os difratogramas deste composto, Figura III.1.6.3, e do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$, verifica-se que os padrões são muito diferentes. A ausência de pico em $2\theta = 13,02^\circ$ para o aquo-complexo confirma a substituição do cloreto, no precursor, por moléculas de água com rompimento da cadeia polimérica. No

difratograma do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ observa ainda o aparecimento de picos em valores menores de 2θ , indicando a existências de planos com distâncias interplanares maiores do que no sólido $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$. Há ainda dois picos intensos, em $14,28^\circ$ ($d = 6,2 \text{ \AA}$) e $14,78^\circ$ ($d = 6,0 \text{ \AA}$), Tabela III.1.6.1, que devem corresponder a planos que contêm os íons metálicos. Os espaçamentos entre esses planos são um pouco menores do que aquele observado para o cloro-complexo.

Figura III.1.6.3 - Difratograma de raios X de pó do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$.

III.1.6.2 Difratogramas de raios X de pó dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$, $\text{O}_2\text{CR} = \text{ibp}$, aas , npx ou ind , e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$, $\text{O}_2\text{CR} = \text{npx}$.

Os difratogramas de raios X dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ e dos correspondentes fármacos AINEs são apresentados nas Figuras III.1.6.4 a III.1.6.7. O difratograma do composto $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ é apresentado na Figura III.1.6.8.

Figura III.1.6.4 - Difrátogramas de raios X de pó do $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ e do ibuprofeno.

Figura III.1.6.5 - Difrátogramas de raios X de pó do $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ e da aspirina.

Figura III.1.6.6 - Difrátogramas de raios X de pó do $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e do naproxeno.

Figura III.1.6.7- Difrátogramas de raios X de pó do $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e da indometacina.

Figura III.1.6.8 - Difrátograma de raios X de pó do $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$.

Analisando-se as Figuras III.1.6.4 a III.1.6.7, verifica-se a inexistências de picos característicos dos fármacos AINEs livres nos padrões de difração dos respectivos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{C-R})_4\text{Cl}]$, o que evidencia que não há contaminação de ligantes nos produtos das sínteses (ou pelo menos, não na forma cristalina).

Nos difratogramas dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{C-R})_4\text{Cl}]$ é possível observar picos ao redor de $2\theta = 12\text{--}13^\circ$. Apesar de estes não serem tão intensos, como aquele que é observado para o $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ em $13,02 \text{ \AA}$, é possível propor que devem existir planos comuns aos quatro sólidos contendo AINEs, que são separados por distâncias interplanares de $\sim 7 \text{ \AA}$, Tabela III.1.6.1, semelhantemente ao observado para o precursor (distância x), Figura III.1.6.2.

A menor intensidade dos picos na região de $2\theta = 12\text{--}13^\circ$ para os compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ sugere que o empacotamento das cadeias poliméricas formadas por estes compostos não é semelhante ao do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$, pois neste complexo o menor volume dos ligantes acetatos, quanto comparado aos derivados dos fármacos AINEs, provavelmente facilita o empilhamento das cadeias poliméricas uma sobre as outras.¹⁰² Outro fato que deve influenciar a menor intensidade do pico relativo a distância x esperada, Figura III.1.6.2, para os compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ é a

formação de cadeias poliméricas menores, ou até mesmo a formação de espécies aniônicas $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{Cl})_2]^-$ no estado sólido não pode ser descartada.¹⁰⁵

O aparecimento de picos intensos para os derivados com AINEs em valores de 2θ mais baixos (5 – 8 Å), em relação ao precursor de acetato, pode ser indício da existências de planos, que contêm os metais e os ligantes AINEs, aproximadamente perpendiculares, ao plano da ligação Cl–Ru–Ru–Cl, esperados para a estrutura do tipo gaiola.

O difratograma de $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ é característico de material amorfo, indicando que as unidades $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ não estão organizadas no estado sólido, isto é, o empacotamento mais organizado é favorecido para os tetracarboxilatos que formam longas cadeias poliméricas no estado sólido, ou seja, normalmente as espécies com AINEs equatoriais e cloretos nas posições axiais. O difratograma do composto $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ não foi registrado devido a baixa quantidade de material obtido nas sínteses.

Tabela III.1.6.1 - Alguns dados obtidos a partir dos difratogramas de pó dos compostos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$.

Composto	2θ	Razão de intensidade (I/I_0) (%)	$d(\text{Å})$ $n=1$
$[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$	13,02	100	6,8
$[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	14,28	100	6,2
	12,44	52	7,1
$[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	13,16	41	6,7
$[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$	13,34	48	6,7
$[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	12,12	29	7,3
$[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	12,16	73	7,3

III.1.7 Análise Térmica.

III.1.7.1 Características do comportamento térmico dos tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$.

O estudo da estabilidade térmica dos tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$ está descrito na literatura, em apenas dois trabalhos, para as espécies $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_{n-2}\text{CH}_3)_5]$, $n = 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12$ e 16 ; $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_{n-2}\text{CH}_3)_4\text{Cl}]$, $n = 2, 3, 4$ e 5 ; $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{X}]$, $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ e I ; $[\text{Ru}_2(\text{benzoato})_4\text{Cl}]$ e para $[\text{Ru}_2(x,y,z\text{-B}_m\text{OC}_n)_4\text{Cl}]$, $x,y,z\text{-B}_m\text{OC}_n =$ benzoatos substituídos, $m =$ número de cadeias alcóxidos no anel aromático nas posições x,y,z e n o número de átomos de carbono em cada cadeia de alcóxido: em particular $[\text{Ru}_2(4\text{-B}_1\text{OC}_{12})_4\text{Cl}]$, $[\text{Ru}_2(3,4\text{-B}_2\text{OC}_n)_4\text{Cl}]$, $n = 10, 12, 14, 15, 16$ e 18 , $[\text{Ru}_2(3,5\text{-B}_2\text{OC}_n)_4\text{Cl}]$, $n = 8, 10, 14$ e 18 e $[\text{Ru}_2(3,4,5\text{-B}_3\text{OC}_n)_4\text{Cl}]$, $n = 1, 8, 10, 12, 14$ e 18 .

Os estudos do comportamento térmico para os compostos descritos no parágrafo anterior indicam que a natureza do ligante axial é determinante para o processo de decomposição térmica destes compostos. No caso dos pentacarboxilatos o processo envolve duas etapas. Na primeira ocorre a ruptura homolítica da ligação axial Ru-O_{ax} , com a formação de um intermediário estável, de $[\text{Ru}_2]^{4+}$, sem causar qualquer dano ao centro dimetálico. Apenas na segunda etapa é que ocorre a quebra da estrutura em “gaiola”, com a formação de rutênio metálico, equação III.1.7.1. Já para $\text{X} =$ haleto apenas uma etapa é observada, entretanto, neste caso os estudos realizados não são suficientes para propor o processo, e os autores apenas sugerem que, devido a facilidade de oxidação do carboxilato em relação ao haleto, a decomposição deve começar pelos carboxilatos equatoriais. ^{106 107}

Equação III.1.7.1 - Etapas propostas para a decomposição térmica das espécies $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_5]$

III.1.7.2 Estudos do comportamento térmico dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$.

As curvas TG/DTG dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ são apresentadas nas Figuras III.1.7.1 e III.1.7.2.

Figura III.1.7.1 - Curvas TG/DTG do composto $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ sob atmosfera de ar comprimido.

Figura III.1.7.2 - Curvas TG/DTG do composto $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ sob atmosfera de ar comprimido.

O estudo do comportamento térmico foi realizado neste trabalho, visando não apenas obter informações a respeito da estabilidade térmica dos tetracarboxilatos de

$[\text{Ru}_2]^{5+}$, mas também confirmar as estequiometrias propostas para os compostos obtidos.

No caso dos compostos com acetato observa-se maior estabilidade para o $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$, pois para este a maior perda de massa só ocorre acima de 300°C , enquanto que para o $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ a perda já acontece em torno de $\sim 260^\circ\text{C}$. Analisando a curva TG do aquo complexo é possível constatar ainda uma perda de massa de aproximadamente 12% abaixo de 250°C , que é coerente com a eliminação de moléculas de H_2O , tanto das posições axiais quanto de hidratação. Já na curva TG do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ nesta mesma faixa de temperatura nenhuma perda de massa significativa é observada. Com isso, a menor estabilidade do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ pode estar relacionada à eliminação das moléculas de água das posições axiais, que deixa o centro dimetálico mais susceptível para romper a primeira ligação equatorial, e com isso, finalmente decompor-se termicamente quebrando a estrutura rígida de “gaiola”, em temperatura menor do que a do clorocomplexo.^{106 107}

Para caracterizar o resíduo resultante da decomposição térmica do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ foi registrado o difratograma de raios X pelo método de pó do material preto azulado isolado na temperatura de 900°C , Figura III.1.7.3.

Figura III.1.7.3 - Difratograma de raios X de pó do resíduo resultante da decomposição térmica do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ na temperatura de 900°C .

Para confirmar a estequiometria dos compostos através da análise térmica é fundamental determinar qual o produto resultante de todo o processo de decomposição térmica. Conforme mencionado anteriormente, e de acordo com a literatura, a formação de Ru^0 é bastante provável. Entretanto, o produto obtido da decomposição de $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ possuía coloração preta azulada, portanto, pelo menos visualmente, a formação de Ru^0 pode ser descartada. Uma explicação para esta diferença são as diferenças de temperatura entre as medidas, pois os dados descritos na literatura são referentes aos resíduos obtidos na decomposição térmica até 400°C , enquanto neste trabalho o resíduo foi coletado após aquecimento a 900°C .

O perfil do difratograma obtido, Figura III.1.7.3, é coerente com a formação do RuO_2 como resíduo resultante da decomposição térmica até 900°C do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$, pois comparando os valores de d calculados para os 3 picos mais intensos neste difratograma é possível observar que são coerentes com os dados publicados na literatura ¹⁰⁸ para este óxido, Tabela III.1.7.1.

Tabela III.1.7.1 - Valores das distâncias interplanares para os picos mais intensos do difratograma do RuO_2 .

Valores obtidos a partir do difratograma do resíduo resultante da decomposição térmica do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$.			Valores descritos na literatura - JCPDS ¹⁰⁸ - para o RuO_2 .	
Intensidade relativa (%)	2θ	d (Å)	Intensidade relativa (%)	d (Å)
100	28,10	3,2	100	3,2
89	35,16	2,5	77	2,5
83	54,40	1,6	54	1,7

As curvas TG e DTG do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ mostram dois eventos de variação de massa. O primeiro, entre $280\text{-}340^\circ\text{C}$, corresponde a decomposição térmica da amostra, com perda de massa de 53,04%. Em seguida observa-se um ganho de massa de 9,06%, até 890°C , devido ao processo oxidativo para a formação de RuO_2 , conforme identificado pelo difratograma de raios X de pó. A perda de massa correspondente ao primeiro evento, Δm_1 , Tabela III.1.7.2, indica que o produto gerado na decomposição não deve conter apenas Ru^0 , mas também resíduo de matéria orgânica, conforme os estudos descritos na literatura para a decomposição térmica dos tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$. ¹⁰⁷ Ainda com relação a decomposição do

[Ru₂(OAc)₄Cl] é possível verificar que a variação de massa em todo o processo é coerente com o valor calculado para a formação de RuO₂, Tabela III.1.7.2.

O resíduo resultante da decomposição térmica do [Ru₂(OAc)₄(H₂O)₂]PF₆ também foi analisado por difração de raios X de pó, Figura III.1.7.4. Os valores de d para os 3 picos mais intensos, Tabela III.1.7.3, coincidem com os descritos na literatura ¹⁰⁸ para RuO₂, Tabela III.1.7.1, entretanto, os picos observados no difratograma do resíduo da decomposição do aquo complexo não são tão bem definidos quanto os picos do difratograma do resíduo do cloro-complexo. Além disso, no difratograma do resíduo do aquo complexo há um pico adicional que não foi observado no caso anterior, em $2\theta = 44,00^\circ$. De acordo com a literatura, ¹⁰⁹ o difratograma do rutênio metálico, Ru⁰, apresenta o pico mais intenso neste valor de 2θ , Tabela III.1.7.4. Com base neste dado é possível concluir que a decomposição do aquo complexo, até 900°C, gera não apenas RuO₂, como no caso do cloro-complexo, mas também Ru⁰.

Figura III.1.7.4 - Difratograma de raios X de pó do resíduo resultante da decomposição térmica do [Ru₂(OAc)₄(H₂O)₂]PF₆ na temperatura de 900°C.

Tabela III.1.7.3 - Valores obtidos a partir do difratograma do resíduo resultante da decomposição térmica do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$.

2θ	d (Å)
27,90	3,2
35,96	2,5
54,20	1,6

Tabela III.1.7.4 – Dados obtidos a partir do difratograma do Ru^0 , de acordo com a literatura ¹⁰⁹.

Intensidade relativa (%)	2θ	d (Å)
100	44,00	2,0
40	38,38	2,3
35	42,15	2,1

III.1.7.3 Estudos do comportamento térmico dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$, $\text{O}_2\text{CR} = \text{ibp}$, aas , npx ou ind , e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$, $\text{O}_2\text{CR} = \text{npx}$ ou ind .

As curvas TG, DTG e DTA dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$, bem como as curvas TG e DTG dos fármacos registradas sob atmosfera de ar são apresentadas nas Figuras III.1.7.5 - III.1.7.8. As curvas TG, DTG e DSC obtidas para os compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$, sob atmosfera de N_2 , são apresentadas nas Figuras III.1.7.9 - III.1.7.12. As curvas TG e DTG do composto $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ registradas sob atmosfera de ar são apresentadas nas Figuras III.1.7.13.

Figura III.1.7.5 - Curvas TG/DTG e DTA do composto $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ e curvas TG/DTG do ibuprofeno, sob atmosfera de ar.

Figura III.1.7.6 - Curvas TG/DTG e DTA do composto $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ e curvas TG/DTG da aspirina, sob atmosfera de ar comprimido.

Figura III.1.7.7 - Curvas TG/DTG e DTA do composto $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e curvas TG/DTG do naproxeno, sob atmosfera de ar comprimido.

Figura III.1.7.8 - Curvas TG/DTG e DTA do composto $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e curvas TG/DTG da indometacina, sob atmosfera de ar comprimido.

Figura III.1.7.9 - Curvas TG/DTG e DSC do composto $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 .

Figura III.1.7.10 - Curvas TG/DTG e DSC do composto $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$, sob atmosfera dinâmica de N_2 .

Figura III.1.7.11 - Curvas TG/DTG e DSC do composto $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 .

Figura III.1.7.12 - Curvas TG/DTG e DSC do composto $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 .

Figura III.1.7.13 - Curvas TG/DTG do composto $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$, sob atmosfera de ar comprimido.

Antes de analisar as curvas de análise térmica dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ é interessante comentar a respeito de alguns dos trabalhos que descrevem os processos de decomposição térmica dos fármacos AINEs.

De acordo com a literatura,¹¹⁰ a curva TG do ibuprofeno indica que a decomposição térmica deste fármaco, sob atmosfera de N_2 , ocorre em apenas uma etapa, entre 187 e 277 °C. A curva TG do ibuprofeno, Figura III.1.7.5, apresenta comportamento similar ao descrito na literatura, ou seja, a decomposição observada também ocorre em apenas uma etapa, entretanto, a temperatura inicial de decomposição térmica é ligeiramente menor, 113°C, Tabela III.1.7.2, pois neste caso, provavelmente a atmosfera de ar comprimido utilizada está favorecendo o início da decomposição em temperaturas menores.

Ribeiro *et al*¹¹¹ descrevem que a curva TG da aspirina apresenta perda de massa em duas etapas consecutivas, entre 120 e 400°C, de modo semelhante ao observado na curva da Figura III.1.7.6. O primeiro evento de perda de massa é devido a eliminação de ácido acético e ácido salicílico, gerando o éster 2,2'-bis(acetato) difenila. Já o segundo evento está relacionado a decomposição do éster formado na etapa anterior e também a eliminação de ácido acético e ácido salicílico residuais.

No caso do naproxeno, conforme Wei *et al*,¹¹² a decomposição térmica, sob atmosfera de ar, ocorre em três etapas de massa. O primeiro evento, de 20 a 170°C, é atribuído a perda das moléculas de água adsorvidas na sua estrutura. Já o segundo evento, entre 170 e 310°C, é devido a decomposição do naproxeno, mais especificamente em torno de 250°C. Só com a terceira perda de massa, entre 310°C e 470°C, é que ocorre a combustão deste fármaco.¹¹² No caso da curva TG do naproxeno registrada neste trabalho, Figura III.1.7.7, não é possível distinguir os três eventos mencionados na literatura, porém, a decomposição térmica também inicia-se em ~170°C.

Estudos do comportamento térmico de compostos com indometacina ou mesmo da indometacina livre são mais restritos, mas mesmo assim foi possível constatar que a temperatura inicial de decomposição térmica deste fármaco, Figura III.1.7.8 e Tabela III.1.7.2, ~200°C, coincide com a da literatura.¹¹³

Independentemente do processo de decomposição térmica dos fármacos AINEs é interessante ressaltar que as curvas TG e DTG indicam que estes ligantes são totalmente decompostos na faixa de temperatura estudada. Além disso, comparando-se as temperaturas em que se iniciam as decomposições dos ligantes livres com as temperaturas iniciais de decomposição dos respectivos complexos, verifica-se uma maior estabilidade do ligante quando coordenado ao centro dimetálico.

O primeiro passo para a interpretação e discussão das curvas TG e DTG dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ foi a caracterização por difração de raios X de pó dos resíduos gerados sob atmosfera de ar. Os perfis dos difratogramas obtidos são coerentes com a formação de RuO_2 , conforme pode ser verificado pelos valores de d para os 3 picos mais intensos, Tabela III.1.7.5, e ilustrado para o caso do $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ na Figura III.1.7.14.

As curvas TG e DTG do $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ possuem uma variação de massa significativa entre 180 e 403°C relacionada a decomposição térmica da amostra, com 74,76% de perda de massa. Ao contrário da curva TG do precursor $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$, o $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ não apresenta evento significativo característico de processos oxidativos, já que entre 403 e 890 °C o ganho de massa é muito pequeno, apenas 0,22%. Com isso, há indícios da formação de um produto estável

após a perda de massa mencionada anteriormente, que conforme identificado por difratometria de raios X é o RuO_2 .

Figura III.1.7.14 - Difratoograma de raios X de pó do resíduo resultante da decomposição térmica do $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ na temperatura de 900°C .

Tabela III.1.7.5 - Valores obtidos a partir do difratoograma do resíduo resultante da decomposição térmica dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$.

Compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$	Intensidade relativa (%)	2θ	d (Å)
$[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	100	27,84	3,2
	92	34,90	2,5
	77	54,16	1,7
$[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$	100	27,91	3,2
	91	34,96	2,6
	88	54,20	1,7
$[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	100	28,00	3,2
	92	35,08	2,5
	89	54,30	1,7
$[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	100	27,94	3,2
	86	35,00	2,6
	78	54,24	1,7

As curvas TG e DTG do $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ mostram dois eventos de variação de massa, o primeiro entre $270 - 312^\circ\text{C}$ correspondendo a decomposição térmica da

amostra, com perda de massa de 75,32%. O produto é termicamente estável até ~400°C. O segundo corresponde a um ganho de massa de ~4% até 746°C, devido ao processo oxidativo para a formação de RuO₂.

O evento mais significativo nas curvas TG e DTG do [Ru₂(npx)₄Cl] ocorre entre 240-398°C com perda de massa correspondente de 78,02%. Em seguida observa-se um ganho de massa de ~3%, até ~890°C, semelhante ao observado nas curvas TG/DTG do [Ru₂(aas)₄Cl], caracterizando um processo oxidativo para a formação de RuO₂.

A maior variação de massa nas curvas TG e DTG de [Ru₂(ind)₄Cl]·4H₂O é observada de 240 até 430°C, sendo que após esta temperatura o material é praticamente estável, apresentando apenas uma pequena perda de massa de 0,66% até 890°C. Isso indica um comportamento bastante similar ao [Ru₂(ibp)₄Cl]·½H₂O, ou seja, o RuO₂ identificado como resíduo na decomposição térmica de [Ru₂(ind)₄Cl]·4H₂O é obtido em torno de 400°C, sem ser observado qualquer evento relativo a oxidação do Ru⁰.

Ainda analisando as curvas TG e DTG dos compostos [Ru₂(ibp)₄Cl]·½H₂O, [Ru₂(npx)₄Cl]·2H₂O e [Ru₂(ind)₄Cl]·4H₂O, na região de 25 a 240°C, exceto para o composto com ibuprofeno cuja faixa analisada é de 25 a 180°, é possível verificar uma variação de massa coerente com desidratação dos compostos. Com isso, os valores indicados na Tabela III.1.7.2 provavelmente correspondem a presença de ½, 2 e 4 moléculas de H₂O de hidratação na composição dos compostos com ibp, npx e ind, respectivamente. Estes resultados confirmam o número de moléculas de H₂O para os compostos [Ru₂(O₂CR₄)₄Cl] segundo os resultados da análise elementar.

É interessante ressaltar ainda, com relação a decomposição térmica dos compostos [Ru₂(O₂CR)₄Cl], que a variação de massa em todas as curvas TG e DTG é coerente com o valor calculado para a formação de RuO₂, Tabela III.1.7.2, comprovando o que foi observado pela análise dos difratogramas.

Comparando as curvas TG e DTG dos complexos [Ru₂(npx)₄Cl]·2H₂O e [Ru₂(npx)₄(H₂O)₂]PF₆ verifica-se que a decomposição térmica de ambos inicia-se aproximadamente na mesma temperatura. Entretanto, a % de perda de massa total para o aquo complexo não é coerente com o valor esperado para a formação do RuO₂. Comportamento similar já foi observado para o [Ru₂(OAc)₄(H₂O)₂]PF₆, sugerindo mais uma vez que o processo de decomposição dos tetracarboxilatos depende do ânion axial.¹⁰⁷

Tabela III.1.7.2 - Dados obtidos a partir das curvas TG/DTG registradas sob atmosfera de ar dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ e dos fármacos AINEs.

Compostos	Δm_s (%) / exp. (temp. / °C)	nº de moléculas de H_2O	Δm_1 (%) / exp. (temp. / °C)	Δm_1 (%) / calc. (Formação Ru^0)	Δm_2 (%) / exp. (temp. / °C)	Δm_1 (%) / exp. (25-890 °C)	Δm_1 (%) / calc. (Formação RuO_2)
$[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$	-0,38 (25-280)		-53,04 (280-340)	-57,33 (Formação Ru^0)	9,06 (340-890)	-44,36	-43,82 (Formação RuO_2)
$[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	-0,98 (25-180)	0,5	-74,76 (180-403)		0,22 (403-890)	-75,52	-75,07 (Formação RuO_2)
Ibuprofeno			-100 (113-265)			-99,05	
$[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$	-0,56		-75,32 (270-312)	-78,81 (Formação Ru^0)	3,97 (395-746)	-72,59	-72,10 (Formação RuO_2)
Aspirina			-47,30 (115-260)		-51,16 (275-390)	-99,73	
$[\text{Ru}_2(\text{npX})_4\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	-2,83 (25-240)	2	-78,02 (240-398)	-83,02 (Formação Ru^0)	3,16 (398-890)	-77,69	-77,64 (Formação RuO_2)
$[\text{Ru}_2(\text{npX})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	-5,19 (25-280)		-70,79 (240-398)		-1,17 (628-890)	-77,15	-79,53 (Formação RuO_2)
Naproxeno			-97,95 (173-342)			-100,05	
$[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	-4,55 (25-240)	4	-79,14 (240-430)	-88,36 (Formação Ru^0)	-0,66 (430-890)	-84,35	-84,67 (Formação RuO_2)
Indometacina			-73,52 (199-394)		-25,61 (394-732)	97,97	

* s= solvente

** Esta coluna corresponde aos valores calculados para a formação de Ru^0 , pois de acordo com a literatura, na etapa Δm_1 existe a possibilidade da formação deste metal como intermediário da decomposição térmica.

*** t= % total de perda de massa durante a decomposição térmica.

Dentre os compostos do tipo $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$, aqueles com aas e npx são os únicos que apresentam eventos significativos e característicos de processo de oxidação. Para verificar se a espécie que foi oxidada após a variação de massa Δm_1 realmente poderia ser Ru^0 , conforme descrito na literatura,^{106 107} além de calcular a % de perda de massa esperada para a formação deste metal, Tabela III.1.7.2, registrou-se o difratograma do produto gerado quando a decomposição térmica foi acompanhada até 350 e 385°C para $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, respectivamente, Figuras III.7.15 e III.1.7.16.

Figura III.1.7.15 - Difratograma de raios X de pó do resíduo resultante da decomposição térmica do $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ na temperatura de 350°C.

Figura III.1.7.16 - Difratoograma de raios X de pó do resíduo resultante da decomposição térmica do $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ na temperatura de 385°C .

O difratograma da Figura III.1.7.15 apresenta alguns picos com valores de 2θ , $28,08$, $34,94$ e $54,54^\circ$, semelhantes aos encontrados no difratograma de RuO_2 , entretanto, o mais intenso com 2θ igual a $44,10^\circ$ não é característico deste óxido. O difratograma da Figura III.1.7.16 também apresenta picos característicos do RuO_2 , $27,90$, $35,08$ e $54,32^\circ$, e um pico com $2\theta = 43,98^\circ$. Conforme mencionado anteriormente, o difratograma do Ru^0 apresenta o pico mais intenso em $44,00^\circ$. Com isso, é possível concluir que a decomposição térmica dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ produz Ru^0 como intermediário, o que está de acordo com o descrito na literatura para os resíduos formados com a decomposição dos tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$ mencionados no item III.1.7.1. Como pode ser visto pela Figura III.1.7.17, a camada metálica no resíduo obtido na decomposição térmica de $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ até 385°C indica que Ru^0 realmente deve ser um intermediário na decomposição dos tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$.

Figura III.1.7.17 - Resíduo resultante da decomposição térmica do $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ até 385°C .

As curvas DTA dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ são relativamente simples, marcadas por apenas um evento exotérmico bastante intenso. Este evento é observado na mesma faixa de temperatura em que ocorre a maior perda de massa para cada um dos compostos.

Cabe ressaltar que foram registradas curvas $\text{TG}_{(\text{s})}$ dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ em nitrogênio apenas para a comparação com as curvas DSC, que são necessariamente registradas sob esta atmosfera, entretanto, nenhuma análise do resíduo formado foi realizada.

De maneira geral, as curvas DSC dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ são caracterizadas por eventos exotérmicos e endotérmicos. Para o composto $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}]\cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ são observados picos em 60 , 240 e 303°C . Estes picos correspondem a eventos endotérmicos e não estão relacionados a um processo de fusão do composto, pois a curva TG correspondente mostra perdas de massa na mesma faixa de temperatura. Cabe ressaltar que o primeiro pico endotérmico é devido à desidratação deste composto, conforme a interpretação da curva TG do $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}]\cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ descrita anteriormente. Acima de 420°C , na curva DSC deste composto, verifica-se que a decomposição térmica é acompanhada de um evento exotérmico, com o máximo do pico em 470°C .

A curva DSC do composto $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ é caracterizada por dois picos endotérmicos, em 332 e 385°C . Estes picos são observados aproximadamente na

mesma temperatura em que acontecem as perdas de massa registradas na curva TG, indicando que os eventos endotérmicos observados estão relacionados com a decomposição térmica do composto.

A curva DSC do $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ é caracterizada por três eventos endotérmicos, com picos em 158, 293 e 341°C. É possível constatar que todos estes picos possuem correspondentes perdas de massa nas curvas TG e DTG deste composto. Já o pico observado em 158°C na curva DSC além de apresentar perda de massa significativa na curva TG do complexo $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, poderia estar associado à presença do naproxeno livre. Para tentar esclarecer a presença do pico em 158°C na curva DSC do $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ registrou-se a curva DSC do fármaco naproxeno livre, Figura III.1.7.18.

Figura III.1.7.18 - Curva DSC obtida a 10°C/min, sob atmosfera dinâmica de N₂ do naproxeno.

A curva DSC do naproxeno é caracterizada por um pico endotérmico em 156°C, que é característico da fusão deste fármaco. Como a curva do DSC do $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ apresenta um pico endotérmico praticamente na mesma temperatura, poderia se pensar que a amostra deste complexo estivesse contaminada com o fármaco livre. Entretanto, conforme constatado pelo espectro vibracional no infravermelho do $[\text{Ru}_2(\text{npX})_4\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, Figura III.1.4.8, esta hipótese

pode ser descartada, pois não são observadas bandas que evidenciam a presença do naproxeno livre. Com a ajuda de um aparelho de determinação do ponto de fusão verificou-se que o $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ também funde-se entre 200 e 240°C. O evento endotérmico observado em 158°C na curva DSC do $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ pode ser atribuído unicamente ao processo de desidratação deste complexo.

A curva DSC do complexo $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ apresenta um evento endotérmico com o máximo do pico em 302°C, que corresponde a maior perda de massa observada na curva TG deste composto.

Na Tabela III.1.7.6 são apresentados os valores de calor envolvidos em cada um dos principais eventos, endotérmico ou exotérmico, observados nas curvas DSC dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$.

Tabela III.1.7.6 - Temperatura máxima e valores de calor envolvidos na decomposição térmica dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$.*

Composto	Temperatura (°C)	Calor (J / g)
$[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}]\cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	60	17
	240	9
	303	81
$[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$	332	160
	385	82
$[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	158	75
	293	23
	341	244
$[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$	302	158

* Os valores de calor foram calculados no programa ta60 (versão1.4)

III.1.7.4 Estudos do comportamento térmico dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{L}')]\text{PF}_6$, $\text{L}' = \text{ade}$ ou ado .

As curvas TG/DTG dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ e dos ligantes adenina e adenosina são apresentadas nas Figuras III.1.7.19 e III.1.7.20.

Figura III.1.7.19 - Curvas TG/DTG do composto $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$ e da adenina, sob atmosfera de ar comprimido.

Figura III.1.7.20 - Curvas TG/DTG do composto $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ e da adenosina, sob atmosfera de ar.

Com base nas curvas apresentadas é possível verificar que as temperaturas iniciais de decomposição térmica da adenina e adenosina livres são maiores do que

as dos respectivos complexos. Além disso, é possível constatar que a substituição das moléculas de água pelas bases nitrogenadas diminui a estabilidade térmica da estrutura de gaiola, pois os compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{L}')]\text{PF}_6$ possuem temperaturas iniciais de decomposição ligeiramente menores do que a o complexo precursor $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$.

As curvas TGs destes dois complexos apresentam um comportamento bastante similar, com a maior perda de massa ocorrendo na mesma faixa de temperatura, de 200-300°C. O difratograma do resíduo formado após decomposição térmica do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ foi registrado, Figura III.1.7.21, na tentativa de caracterizá-lo, mas, apesar dos valores de 2θ coincidirem com os do difratograma da Figura III.1.7.3, a presença de picos com uma base bastante alargada pode ser indicativo de uma mistura de RuO_2 e uma segunda substância. Além disso, as diferenças entre a % de perda de massa experimental e esperada para a decomposição dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{L}')]\text{PF}_6$, com formação de RuO_2 , são bastante significativas, Tabela III.1.7.7. Infelizmente, apenas com estes dados não foi possível obter maiores informações a respeito do resíduo formado e, conseqüentemente, confirmar a estequiometria proposta pela análise elementar.

Figura III.1.7.21- Difratograma de raios X de pó do resíduo resultante da decomposição térmica do $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$ na temperatura de 900°C.

Tabela III.1.7.7 - Dados obtidos a partir das curvas TG/DTG registradas sob atmosfera de ar para os compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{L}')]\text{PF}_6$

Compostos	Δm_0 (%) / exp. (temp. / °C)	Δm_1 (%) / exp. (temp. / °C)	Δm_2 (%) / exp. (temp. / °C)	Δm_t (%) / exp. (25-890 °C)	Δm_t (%) / calc.
$[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$	-4,99 (25-200)	-83,07 (200-300)	-0,49 (300-890)	-88,56	-62,95 (Formação RuO_2)
adenina		-99,49 (240-370)		-99,88	
$[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$	-3,82 (25-200)	-81,20 (200-300)	-0,59 (300-890)	-85,61	-68,71 (Formação RuO_2)
adenosina		-100,80 (250-670)		-100,67	

*t = % total de perda de massa durante a decomposição térmica.

III.1.8 Medidas de condutividade molar

A Tabela III.1.8.1 apresenta os valores medidos das condutividades molares, à 25°C, para os complexos de dirutênio com AINEs e dos precursores, em CH_3CN .

Tabela III.1.8.1 - Condutividades molares a 25°C dos tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$

Composto	ΔM em acetonitrila ($\text{S.cm}^2.\text{mol}^{-1}$)
$[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$	4,54
$[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	107,6
$[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	2,56
$[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$	3,67
$[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	3,15
$[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Insolúvel em CH_3CN
$[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	83,8
$[\text{Ru}_2(\text{ind})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	65,2
$[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ade})]\text{PF}_6$	87,7
$[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{ado})]\text{PF}_6$	85,1

As medidas de condutividade molar foram realizadas em acetonitrila devido à alta constante dielétrica e baixa viscosidade deste solvente. Conforme mencionado anteriormente, item III.1.2, o deslocamento da banda relativa a transição $\pi(\text{Ru}-\text{O}, \text{Ru}_2) \rightarrow \pi(\text{Ru}_2)$ para maiores comprimentos de onda, quando o espectro eletrônico do composto $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ é registrado em acetonitrila, indica a formação da espécie $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{CH}_3\text{CN})\text{Cl}]$ neste solvente. Os baixos valores de condutividades molares encontrados para os cloro complexos também indicam a formação de espécies

$[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{CH}_3\text{CN})\text{Cl}]$, comprovando que os compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ se comportam como não eletrólitos em acetonitrila.

Os valores de condutividade obtidos para os compostos com moléculas de água nas posições axiais, 108 a 65 $\text{S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$, estão próximos do valor mínimo da faixa 92 a 199 $\text{S}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ indicada na literatura ¹¹⁴ para eletrólitos 1:1, e dos valores encontrados por Negrón ³⁷ para os compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{L})]\text{PF}_6$, L=metronidazol, secnidazol, tinidazol e nimorazol, neste solvente. Portanto, as condutividades molares dos complexos com AINEs, de fórmula $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ são coerentes com a presença das espécies $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ e PF_6^- em solução.

Os valores de condutividade molar para os compostos com adenina e adenosina também são coerentes com a formação de eletrólitos 1:1, entretanto, neste caso não é possível saber qual é a espécie presente em solução, $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{L})(\text{CH}_3\text{CN})]^+$ ou $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{L})]^+$.

III.1.9 Acompanhamento espectrofotométrico da estabilidade dos complexos.

Visando estudar as propriedades antitumorais dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ *in vitro* o primeiro passo consistiu no acompanhamento espectrofotométrico do comportamento dos compostos em solução a 37°C. Os resultados são apresentados nas Figuras III.1.9.1 e III.1.9.2.

Os dados indicam que os complexos não são totalmente estáveis em solução por um período de 24 h, exceto o $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$. Nos ensaios biológicos, que serão discutidos no item III.1.10, as soluções dos complexos necessitam ficar em contato com as células tumorais por 24 h. Com isso, há indícios de que, além das possíveis interações com proteínas e aminoácidos presentes no meio de cultivo, o próprio solvente utilizado para dissolver o complexo, favoreça a formação de espécies que estão sendo ativas na proliferação das células tumorais, conforme será descrito a seguir.

Figura III.1.9.1 - Acompanhamento espectrofotométrico para verificar a estabilidade dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$: sendo (—) medida inicial e (---) medida após 24h. As soluções dos complexos foram preparadas em etanol, exceto para $[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$, nestes casos o solvente foi DMSO.

Figura III.1.9.2 - Acompanhamento espectrofotométrico para verificar a estabilidade dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$: sendo (—) medida inicial e (---) medida após 24 h. As soluções dos complexos foram preparadas em etanol, exceto a do $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, neste caso o solvente foi DMSO.

III.1.10 Ensaios biológicos.

III.1.10.1 Considerações gerais a respeito dos ensaios biológicos

Para analisar a eficácia de novos agentes terapêuticos ou o potencial citostático de compostos anticancerígenos, em uma determinada população de células *in vitro*, a quantificação do crescimento celular é a ferramenta mais importante. Viabilidade celular e proliferação celular são dois parâmetros que servem para avaliar algumas funções vitais das células e são comumente usados para quantificar o fator de crescimento celular na presença de agentes externos.¹¹⁵

A viabilidade celular é um parâmetro de avaliação das células saudáveis na amostra e pode ser determinada pela contagem do número de células viáveis ou por medidas de um dos indicadores das funções vitais na população de células. Entretanto, não permite saber se as células estão em processo de divisão celular ou não. Valores altos de viabilidade celular indicam crescimento celular, enquanto que baixos valores podem ser ou devido a condições não adequadas do meio de cultura ou ainda aos efeitos tóxicos dos agentes externos.

A maior parte dos ensaios de viabilidade celular baseia-se em um dos dois seguintes parâmetros: 1) atividade metabólica; 2) integridade da membrana das células saudáveis.

Uma maneira de medir a atividade metabólica de uma população de células é por meio da incubação destas com sais de tetrazólio. Este tipo de ensaio baseia-se na medida do dano induzido pela droga no metabolismo celular de glicídeos usualmente através da atividade de desidrogenases. O sal de tetrazólio mais utilizado para medir este dano na atividade metabólica é o MTT. As reações com o MTT são usadas para localizar a atividade de desidrogenases presentes em células viáveis. O sal de tetrazólio não reage diretamente com as desidrogenases, mas com os produtos da reação NADH ou NADPH, que reduzem o MTT para uma espécie colorida, a formazana, Figura III.1.10.1. A formazana é insolúvel em água, mas após a solubilização adequada, a quantificação da inibição enzimática pode ser facilmente e rapidamente efetuada por ensaios colorimétricos.^{115 116 117}

Figura III.1.10.1 - Princípio dos ensaios com MTT: Formação da formazana após redução do sal de tetrazólio pelas células viáveis.

Um segundo tipo de ensaio baseia-se na habilidade das células saudáveis, com membrana plasmática totalmente íntegra, excluírem corantes, tal como o azul de trypan, ao contrário das células mortas que incorporam este corante, Figura III.1.10.2. Desta maneira no final do ensaio é possível contar tanto o número de células vivas quanto o de mortas. Este método é rápido e requer apenas uma pequena fração do total de células, para determinar a concentração celular (número de célula / mL) no frasco de cultivo.¹¹⁵

Células vivas excluem o corante

Células mortas incorporam o corante

Figura III.1.10.2 - Princípio dos ensaios de determinação da viabilidade celular utilizando o corante azul de trypan.

A determinação de fatores de crescimento celular na presença de compostos metalados, utilizando os ensaios com MTT, é bastante empregada. Este tipo de metodologia é aplicado principalmente para determinar a viabilidade celular de promissores anticancerígenos, mas, também é possível encontrar outras espécies de estudos utilizando testes com MTT, como por exemplo, a determinação da viabilidade celular para verificar o efeito de metais pesados sobre a atividade enzimática das células digestivas de peixes.¹¹⁸

Entre os mais variados complexos que já tiveram as suas propriedades anticancerígenas analisadas através dos ensaios com MTT é possível citar complexos de platina,¹¹⁹ manganês, cobalto, níquel, chumbo e zinco¹²⁰, e até mesmo alguns lantanídeos.¹²¹ As propriedades anticancerígenas *in vitro* de complexos monometálicos de rutênio, com os mais variados tipos de ligante, também têm sido investigadas através de ensaios com MTT.^{122 123} Nestes casos, não apenas o efeito destes complexos sobre células tumorais, mas também sobre as células normais já foram estudados.¹²⁴

No presente trabalho os efeitos dos tetracarboxilatos contendo os derivados dos fármacos AINEs sobre a proliferação de células tumorais de laringe humana, Hep2, de tumor de bexiga humana, T24/83, e de glioma de rato, C6, foram analisados.

As células de glioma de rato C6 constituem uma linhagem celular que serve como modelo para uma espécie de glioma maligno, o glioblastoma multiforme, GBM, sendo este classificado pela *World Health Organisation*, WHO, na categoria 4. Cabe ressaltar que de acordo com WHO esta categoria é a mais grave, dentro de uma classificação que contém as categorias 2, 3 e 4. Esta espécie de glioma maligno está associada à péssimos prognósticos por causa da sua habilidade de infiltrar-se em outras partes do cérebro, resultando em uma média de menos de 1 ano de sobrevivência para o paciente. E para piorar a situação, os GBMs não são tão raros de acontecer, pois respondem por aproximadamente 50% de todos os tumores do tipo glial.¹²⁵

Conforme já mencionado, há estudos indicando que as ciclooxigenases, principalmente a COX-2, desempenham papel fundamental na proliferação celular e no processo de angiogênese, sendo assim, inibidores específicos destas enzimas, estão sendo investigados como fármacos anticancerígenos e com resultados iniciais

bastante promissores.¹²⁶ A enzima COX-2 é expressa em vários tecidos humanos, inclusive em gliomas, sendo que quanto maior a expressão desta enzima maior o dano histológico, conseqüentemente, resultando em poucas chances de cura.¹²⁷ Com isso, estudos em andamento, que analisam os efeitos destes inibidores específicos em pacientes com gliomas, mais especificamente o GBM, são extremamente necessários.^{128 129}

Dentro do que foi apresentado no item I.1.4 e nos dois parágrafos acima, o estudo dos efeitos antiproliferativos sobre células cancerígenas, inclusive as que são modelos de GBM (classe 4), de compostos formados por unidades dimetálicas $[\text{Ru}_2]^{5+}$, que podem apresentar propriedades anticancerígenas, e derivados dos fármacos inibidores da COX-2, poderá gerar metalofármacos bastante promissores.

III.1.10.2 - Peculiaridades experimentais dos ensaios realizados neste trabalho.

O objetivo inicial dos ensaios biológicos era avaliar os fatores de crescimento das células tumorais na presença dos quatro complexos do tipo $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$, contendo carboxilatos derivados dos fármacos AINEs. Conforme mencionado anteriormente, os compostos $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4\text{Cl}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4\text{Cl}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ apresentaram baixa solubilidade na presença do meio de cultivo celular, inviabilizando a quantificação do crescimento celular na presença destes agentes. Com isso, o estudo da atividade antitumoral só foi possível para os aquo-complexos $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_2(\text{ind})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$.

Soluções com concentrações iguais a 100 $\mu\text{mol/L}$ dos compostos foram utilizadas nos experimentos que permitiram a obtenção dos resultados que serão apresentados a seguir. Esta concentração foi determinada a partir de experimentos iniciais com concentrações de 1 $\mu\text{mol/L}$, 10 $\mu\text{mol/L}$ e 100 $\mu\text{mol/L}$ e 1 mmol/L dos complexos para as três linhagens de células. A concentração de 100 $\mu\text{mol/L}$ foi a que melhor inibiu a proliferação celular nos ensaios com MTT, já as concentrações de 1 $\mu\text{mol/L}$ e 10 $\mu\text{mol/L}$ não apresentaram efeitos significativos sobre nenhuma das três linhagens celulares, enquanto a concentração de 1 mM foi extremamente tóxica para as células.

O controle utilizado foi o próprio solvente nos experimentos com os fármacos AINEs e para todos os tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$. No caso dos experimentos com o ácido γ -linolênico, o controle utilizado foi uma mistura de albumina e meio de cultivo.

III.1.10.3 Resultados da quantificação do crescimento celular obtidos na presença dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$

III.1.10.3.1 Análise dos resultados obtidos a partir dos ensaios com MTT.

Os resultados obtidos com os ensaios com MTT são apresentados na Tabela III.1.10.1.

Tabela III.1.10.1 - Resultados da ação antiproliferativa obtidos nos ensaios com MTT a partir de experimentos com 24 h de incubação.

Compostos	Linhagem celular		
	Hep2	T24/83	C6
$[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	84,0 $\pm$ 7,6	103 $\pm$ 9,3	77,4 $\pm$ 5,9 ^b
Ibuprofeno	82,1 $\pm$ 5,4	94,3 $\pm$ 5,9	94,2 $\pm$ 5,3
$[\text{Ru}_2(\text{aas})_4\text{Cl}]$	83,1 $\pm$ 3,9	n.d.	96,3 $\pm$ 7,8
Aspirina	106 $\pm$ 4,3	n.d.	95,6 $\pm$ 4,6
$[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	86,7 $\pm$ 3,3	138 $\pm$ 11,5	72,1 $\pm$ 5,5 ^b
Naproxeno	82,7 $\pm$ 8,1	112 $\pm$ 9,0	82,7 $\pm$ 3,4 ^a
$[\text{Ru}_2(\text{ind})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	115 $\pm$ 6,3	93,8 $\pm$ 6,5	93,1 $\pm$ 6,2
Indometacina	85,8 $\pm$ 1,6	94,1 $\pm$ 6,5	85,9 $\pm$ 6,2 ^a

Dados estão expressos em porcentagem de densidade ótica em relação às células do controle $\pm$ S.E.M, n.d., não determinado. Análise estatística realizada com *Tukey - one way Anova*, ^a = $p < 0,01$; ^b = $p < 0,001$.

De acordo com os resultados obtidos é possível verificar, após um período de 24 h de incubação, que nenhum dos compostos apresentou efeitos significativos sobre as linhagens de tumor de laringe humano Hep2 e tumor de bexiga humano T24/83. Já a inibição da proliferação das células da linhagem de glioma de rato C6 pelos fármacos naproxeno e indometacina e pelos complexos $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}] \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ são resultados bastante interessantes, o que motivou a continuação dos estudos para a quantificação dos fatores de crescimento das células C6 na presença destes dois complexos com o azul de trypan, conforme será discutido a seguir.

III.1.10.3.2 Análise dos resultados obtidos a partir dos ensaios com azul de trypan.

Os resultados obtidos com os experimentos de contagem direta do número de células são apresentados na Tabela III.1.10.2. Estes resultados são referentes aos experimentos realizados com a linhagem de glioma de rato C6 e com os complexos $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}]\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ e os respectivos fármacos AINEs, com duração de 24, 48 e 72 h.

Tabela III.1.10.2 - Resultados da ação antiproliferativa obtidos com os experimentos de contagem do número de células utilizando azul de trypan.

Compostos	Duração do experimento		
	24 h	48 h	72 h
$[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}]\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	85,5 $\pm$ 4,4	99,1 $\pm$ 5,7	50,6 $\pm$ 1,6 ^{a, b, c}
Ibuprofeno	100 $\pm$ 3,2	89,8 $\pm$ 2,2	74,6 $\pm$ 1,7 ^a
$[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$	88,6 $\pm$ 2,0	80,7 $\pm$ 6,4	53,2 $\pm$ 3,5 ^{a, b, c}
Naproxeno	95,6 $\pm$ 6,6	81,7 $\pm$ 9,5	82,9 $\pm$ 2,7

Dados estão expressos como porcentagem do número de células do controle $\pm$ S.E.M. Análise estatística realizada com *Tukey - one way Anova*, $p < 0,05$; ^a = versus controle; ^b = versus ibuprofeno; ^c = versus naproxeno.

Os resultados obtidos indicam um pequeno efeito inibitório dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}]\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ após 24 h de incubação, porém, estes não foram significativos quando comparados com aqueles obtidos pelos ensaios com MTT. Após 48 h também não é possível verificar qualquer efeito significativo destes metalofármacos na inibição da proliferação celular, entretanto, com 72 h de exposição os efeitos antiproliferativos são extremamente significativos. Estes resultados sugerem que a ação inibitória destes dois complexos é dependente do tempo de exposição do meio celular ao complexo.

O único fármaco AINE que apresentou efeitos significativos sobre as células C6 foi o ibuprofeno, o que já era esperado, pois, de acordo com a literatura, este fármaco induz a morte celular em vários tipos de tumores.¹³⁰

É interessante notar que ação antiproliferativa apresentada por estes complexos sobre as células C6 não envolve citotoxicidade em nenhum dos casos, pois, conforme os dados de viabilidade celular, Tabela III.1.10.3, a porcentagem de células que mantêm sua capacidade de excluir o corante azul de trypan é muito grande.

Tabela III.1.10.3 - Dados de viabilidade celular.

Compostos	Duração do experimento		
	24 h	48 h	72 h
Controle	99,5 $\pm$ 0,25	99,4 $\pm$ 0,39	99,1 $\pm$ 0,52
[Ru ₂ (ibp) ₄ Cl]·½H ₂ O	99,8 $\pm$ 0,13	98,2 $\pm$ 1,10	98,5 $\pm$ 0,73
Ibuprofeno	99,8 $\pm$ 0,11	98,6 $\pm$ 0,86	98,4 $\pm$ 1,00
[Ru ₂ (npx) ₄ (H ₂ O) ₂]PF ₆	99,8 $\pm$ 0,23	98,2 $\pm$ 0,84	100 $\pm$ 0,10
Naproxeno	99,5 $\pm$ 0,26	98,3 $\pm$ 0,83	99,1 $\pm$ 0,45

Dados de viabilidade celular estão expressos como porcentagem do total de células da população $\pm$ S.E.M.

O relato descrito na literatura por Ramos *et al* esclarece que a linhagem celular de glioma de rato C6 não expressa COX-2 sobre condições normais de cultivo celular.¹³¹ Baseando-se nesta informação é possível concluir que a ação antiproliferativa apresentada pelos complexos, e até mesmo pelo fármaco ibuprofeno, sobre as células C6 não está relacionada com o mecanismo de ação da COX-2, já que nas condições experimentais esta enzima não é expressa.

Com os resultados dos ensaios biológicos apresentados acima em mãos surgiu a necessidade de explicar qual o motivo dos complexos [Ru₂(aas)₄Cl] e [Ru₂(ind)₄(H₂O)₂]PF₆ não apresentarem efeitos significativos sobre a proliferação das células C6, visto que, de acordo com a caracterização química, nenhuma diferença significativa existe entre eles e os compostos que foram ativos. A primeira idéia seria a determinação do coeficiente de partição, utilizando como fase orgânica n-octanol e ciclohexano, e procedendo de acordo com as indicações da literatura^{37 132}. De acordo com estas a determinação das porcentagens de extração do complexo por fase orgânica, de maneira resumida, é realizada da seguinte maneira: prepara-se uma solução aquosa do complexo e então se adiciona o volume do solvente orgânico. Entretanto, este procedimento seria inviável para os compostos sintetizados neste trabalho, devido a não solubilidade em água.

A segunda idéia seria a determinação do potencial redox dos complexos sintetizados neste trabalho. Com estes valores em mãos poderia ser verificado se as diferenças observadas na quantificação do crescimento celular estão relacionadas com facilidade ou não destes complexos sofrerem uma reação redox. Infelizmente, tentativas de obtenção dos voltamogramas dos compostos [Ru₂(ibp)₄Cl]·½H₂O e

[Ru₂(npx)₄Cl]·2H₂O, não foram bem sucedidas devido a baixa estabilidade dos complexos após aplicação do potencial.

Com base apenas nas constatações experimentais, é possível dizer que a baixa solubilidade, principalmente do composto [Ru₂(aas)₄Cl], seja um dos fatores responsáveis pelos resultados não significativos nos ensaios com MTT, pois durante o decorrer de alguns experimentos com este complexo observou-se a precipitação de pequenas quantidades deste no meio de cultivo celular, fato que comprometeu a análise dos resultados.

III.1.10.4 Resultados da quantificação do crescimento celular obtidos com [Ru₂(lin)₄Cl].

III.1.10.4.1 Análise dos resultados obtidos a partir dos ensaios com azul de trypan.

Como os resultados dos ensaios com os compostos contendo os derivados dos fármacos AINEs foram bons quando o método utilizado baseava-se no azul de trypan a quantificação do crescimento celular para [Ru₂(lin)₄Cl] foi realizada apenas por este método.

Os resultados obtidos através dos ensaios para verificar o efeito do complexo [Ru₂(lin)₄Cl] sobre a proliferação de células tumorais são apresentados na Figura III.1.10.3 e Tabela III.1.10.4, e na Figura III.1.10.4 e Tabela III.1.10.5, experimentos de 24 e 48 h, respectivamente.

Através dos resultados obtidos com este trabalho foi possível verificar que o complexo [Ru₂(lin)₄Cl] apresenta um grande efeito sobre a proliferação das células C6, resultando numa redução extremamente significativa do número de células após 24 e 48 h de tratamento. Cabe ressaltar também que a coordenação do carboxilato derivado do ácido γ -linolênico potencializou ainda mais os efeitos observados por este ácido graxo livre. A maior eficácia do complexo já pode ser verificada com 24 h de ensaio, pois este apresenta 34,4% de inibição da proliferação em relação ao seu controle, enquanto o GLA apresenta 23,8% de inibição em relação ao seu controle. Com 48 h de experimento os efeitos observados pelo complexo [Ru₂(lin)₄Cl] são ainda mais significativos, com 46,8% de inibição da proliferação, em relação ao seu controle, enquanto o GLA praticamente não apresenta efeitos sobre a proliferação, apenas 1,3% de inibição em relação ao seu controle.

Figura III.1.10.3 - Gráfico mostrando o número de células C6 após o tratamento com soluções 100 μ mol/L de $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$ (Rulin); 100 μ mol/L de $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ (RuAc); 150 μ mol/L de Ácido γ -linolênico (GLA); mistura de $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ com GLA (mistura); controle para os compostos $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}]$ (Ctl Ru) e controle para o GLA (Ctl GLA) para o experimento de 24 h.

Tabela III.10.4 - Análise estatística realizada com *Tukey - one way Anova* (assumindo que os controles não são diferentes entre si, $p=0,314$) para os resultados apresentados na Figura III.1.10.1.

Tratamentos (comparações)	significância
Ctl Ru vs Rulin	$p < 0,001$
Ctl GLA vs GLA	$p < 0,001$
Ctl Ru vs mistura	$p < 0,003$
Ctl Ru vs RuAc	$p < 0,023$
RuAc vs Rulin	$p < 0,001$
RuAc vs GLA	ns
RuAc vs mistura	ns
mistura vs Rulin	$p < 0,001$
Mistura vs GLA	ns
GLA vs Rulin	$p < 0,017$

(ns = não significativo).

Figura III.1.10.4 - Gráfico mostrando o número de células C6 após o tratamento com 100µmol/L de [Ru₂(lin)₄Cl] (Rulin); 100µmol/L de [Ru₂(OAc)₄Cl] (RuAc); 150µmol/L de Ácido γ-linolênico (GLA); mistura de [Ru₂(OAc)₄Cl] com GLA (mistura); controle para os compostos [Ru₂(lin)₄Cl] e [Ru₂(OAc)₄Cl] (Ctl Ru) e o controle para o GLA (Ctl GLA) para o experimento de 48 h.

Tabela III.10.5 - Análise estatística realizada com *Tukey - one way Anova* (assumindo que os controles não são diferentes entre si, $p=0,314$) para os resultados apresentados na Figura III.1.10.2.

Tratamentos (comparações)	significância
GLA vs Rulin	$p < 0,001$
GLA vs mistura	ns
GLA vs RuAc	ns
GLA vs Ctl GLA	ns
Ctl Ru vs Rulin	$p < 0,001$
Ctl Ru vs mistura	ns
Ctl Ru vs RuAc	ns
RuAc vs Rulin	$p < 0,001$
RuAc vs mistura	ns
Rulin vs mistura	$p < 0,001$

(ns = não significativo).

Comparando os efeitos de inibição da proliferação de células C6 entre [Ru₂(lin)₄Cl], [Ru₂(OAc)₄Cl] e uma mistura contendo [Ru₂(OAc)₄Cl] e o GLA os resultados são bastante animadores. O complexo [Ru₂(OAc)₄Cl] bem como a mistura não causam efeitos antiproliferativos significativos sobre a proliferação dessas células. Estes resultados indicam que ação antiproliferativa só é observada quando o carboxilato derivado do GLA está coordenado ao centro dimetálico. Vale ressaltar

Resultados e discussão.

que este experimento foi realizado três vezes e em todos eles os resultados foram idênticos, sendo assim, trata-se de um resultado extremamente confiável. Além disso, não foi necessário realizar um tempo maior de tratamento, por exemplo, 72h, em função da rapidez da ação do $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$.

A Figura III.1.10.3 mostra as células C6 tratadas com $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$ e com o GLA. Ao realizar a análise do tamanho do núcleo constatou-se que a média em μm^2 dos tamanhos dos núcleos das células tratadas com $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$ ($n=400$) era de $83,66 \pm 50,41$, em quanto que a média nas células controles era $38,35 \pm 16,03$ (média $\pm$ Desvio Padrão). Com isso, é possível verificar que os núcleos das células tratadas com $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$ estão 2,18 vezes maiores do que os núcleos das células do controle ($p<0,001$). Esta diferença na morfologia, com núcleos significativamente maiores para as células tratadas com o complexo do que os núcleos das células tratadas com o controle, sugere uma parada na fase S ou G2 do ciclo celular.

Figura III.1.10.3 - Fotomicrografias de C6, sendo: células controle (não tratadas) em A (x20); células tratadas com $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$ em B (x20); células tratadas com GLA em C (x20); e células tratadas com $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$ em D (x40). Células foram coradas com Metil Verde. Concentração das drogas: GLA=150µmol/L; $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$ =100µmol/L.

IV.1 Conclusões e considerações finais.

Conforme apresentado o foco deste trabalho de doutorado foi o estudo de complexos de dirutênio contendo unidades $[\text{Ru}_2]^{5+}$ e carboxilatos derivados de alguns fármacos do tipo AINE. Além da síntese, caracterização espectroscópica e estrutural, e do estudo da estabilidade térmica, investigamos também as propriedades antiproliferativas de células tumorais, *in vitro*, na presença destes compostos.

Neste trabalho a metodologia geral descrita na literatura para a síntese de compostos do tipo $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ foi aprimorada. Com a introdução de modificações nos procedimentos sintéticos foi possível reduzir tempo de reação e obter compostos com bom rendimento. No caso dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ foi necessário testar várias condições experimentais para isolar os produtos desejados. A metodologia desenvolvida nesse caso traz uma contribuição adicional para a síntese de novos tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$, pois, até o momento, de acordo com a literatura, o composto de partida empregado para a troca de um carboxilato, na maioria das vezes o acetato, por outro ligante carboxílico, era uma espécie com cloreto nas posições axiais. A utilização direta do aquo-complexo, no caso o $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$, como precursor, portanto, é uma opção a mais para a síntese de novos tetracarboxilatos.

Todas as técnicas utilizadas neste trabalho para caracterização espectroscópica e estrutural dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$ e $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ trouxeram informações bastante preciosas, sendo assim, foi possível verificar que:

- as ligações múltiplas rutênio-rutênio foram mantidas em todos os casos, gerando estruturas do tipo ‘gaiola’, nas quais os carboxilatos derivados dos fármacos AINEs se coordenam ao centro dimetálico $[\text{Ru}_2]^{5+}$ por meio de ambos os átomos de oxigênio de um grupo CO_2^- ;
- no caso dos compostos $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{Cl}]$, os cloretos fazem conexões axiais entre as unidades dimetálicas. Já para os compostos do tipo $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$, as posições axiais são ocupadas por moléculas de água;

A realização dos ensaios biológicos em colaboração com o grupo da pesquisadora Alison Colquhoun foi uma parte fundamental na concretização deste

trabalho, não apenas pelos interessantes resultados obtidos, mas, principalmente, pela oportunidade de trabalho em conjunto com um segundo grupo de pesquisa. Com relação aos resultados obtidos com esta parceria, os compostos $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}]\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ foram os mais eficazes, pois inibem a proliferação de células C6 *in vitro*. Observou-se que a ação destes compostos depende do tempo de exposição do meio celular ao complexo, além disso, estes são mais antiproliferativos do que os respectivos fármacos AINEs livres. Como as células C6 *in vitro* não expressam a enzima COX-2, a possibilidade de estes complexos serem ainda mais eficientes *in vivo* abre novos horizontes para a pesquisa em gliomas realizadas *in vivo*.

Um segundo grande sucesso desta parceria com o ICB foi o trabalho com o ácido gama linolênico. Este trabalho foi um excelente exemplo de colaboração entre dois grupos de pesquisa em diferentes áreas do conhecimento. O grupo do ICB já havia obtido excelentes resultados com este ácido graxo livre. Como ácidos carboxílicos, de maneira geral, são excelentes ligantes para o centro dimetálico $[\text{Ru}_2]^{5+}$ e alguns dos compostos com AINEs testados haviam apresentados bons resultados nos experimentos, a síntese de um derivado de dirutênio contendo esse ácido graxo parecia ser uma idéia bastante promissora. As expectativas com relação aos efeitos antiproliferativos de células tumorais pelo composto $[\text{Ru}_2(\text{lin})_4\text{Cl}]$ foram além do esperado, visto que este composto foi altamente eficaz contra a proliferação de células C6.

A interação do centro dimetálico $[\text{Ru}_2]^{5+}$, mais especificamente do complexo $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$, com as bases nitrogenadas (L) adenina e adenosina, em 2-propanol, não afeta significativamente a interação entre os centros metálicos, gerando como produto o derivado $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{L})]\text{PF}_6$. A estrutura em gaiola proposta para estes derivados é constituída por acetatos nas posições equatoriais e a base nitrogenada coordenada através de dois de seus pontos de coordenação nas posições axiais, atuando como ponte entre dois centros dimetálicos.

No decorrer dos quatro anos de elaboração deste trabalho de doutorado, é claro que muito empenho e tempo foram dedicados na realização de alguns procedimentos sintéticos, ou ainda na tentativa de caracterização compostos que

não renderam resultados concretos suficientes para apresentação nesta Tese. A caracterização do composto obtido na reação entre $[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$ e adenosina em meio aquoso é o exemplo mais significativo das tentativas de tornar este trabalho mais completo. Outras técnicas foram utilizadas, voltametria cíclica, espectroscopia de ressonância paramagnética de elétrons, EPR, e ressonância magnética nuclear de próton, HRMN, na tentativa de caracterização do produto violeta obtido nesta reação, mas, infelizmente ainda não foi possível caracterizá-lo. Cabe ressaltar que tentativas de obter monocristal também foram efetuadas.

Alguns estudos viáveis e que com certeza complementaríamos este trabalho de doutorado estão apresentados nas perspectivas de trabalhos futuros

V.1 Perspectivas de trabalhos futuros.

Sintetizar e caracterizar complexos monometálicos de rutênio com ligantes derivados dos fármacos AINEs, assim como quantificar os fatores de crescimento de células da linhagem de glioma de rato C6 na presença destes complexos monometálicos. Com estes dados em mãos será então possível analisar as vantagens ou até mesmo possíveis desvantagens na utilização dos tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$ como metalofármacos anticancerígenos.

Quantificar os fatores de crescimento celular de linhagem de células normais, na presença dos complexos $[\text{Ru}_2(\text{ibp})_4\text{Cl}]\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ e $[\text{Ru}_2(\text{npx})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{PF}_6$, para confirmar se estes complexos não são tóxicos para as células normais.

Investigar possíveis mecanismos de ação dos metalofármacos, por meio de estudos da interação do centro dimetálico com moléculas do meio biológico, tais como a transferrina e a albumina.

Caracterizar melhor os resíduos que se formam na decomposição térmica dos tetracarboxilatos de $[\text{Ru}_2]^{5+}$ contendo o contra-íon PF_6 e dos derivados contendo bases nitrogenadas.

VI.1 Referências bibliográficas

- ¹ Orvig, C. e Abrams, M. J.; *Chem. Rev.*, 99 (9) (1999) 2201-2203.
- ² Keppler, B. K.; *New J. Chem*, 14 (1990) 389-403.
- ³ Zhang, C. X. e Lippard, S. J.; *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 7 (2003) 481-489.
- ⁴ Clarke, M. J.; *Coord. Chem. Rev.*, 236 (2003) 209-233.
- ⁵ Guo, Z. e Sadler, P. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 38 (1999) 1512-1531.
- ⁶ Reedijk, J.; *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 3 (1999) 236-240.
- ⁷ Farrel, N. ; *Coord. Chem. Rev.*, 232 (2002) 1-4.
- ⁸ Mazumder, U. K., Gupta, M., Karki, S. S., Bhattacharya, S., Rathinasamy, S. e Thangavel, S.; *Chem. Pharm. Bull.*, 52 (2) (2004) 178-185.
- ⁹ Grguric-Sipka, S. R., Vilaplana, R. A., Perez, J. M., Fuertes, M. A., Alonso, C., Alvarez, Y., Sabo, T. J. e Gonzalez-Vílchez, F.; *J. Inorg. Biochem.*, 97 (2003) 215-220.
- ¹⁰ Gallori, E., Vettori, C., Alessio, E., Vilchez, F. G., Vilaplana, R., Orioli, P., Casini, A. e Messori, L.; *Arch. Biochem. Biophys.*, 376 (1) (2000) 156-162.
- ¹¹ Keppler, B. K. (Ed), *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy*, New York, VCH, 1993.
- ¹² Scolaro, C., Bergamo, A., Brescacin, L., Delfino, R., Cocchietto, M., Laurenczy, G., Geldbach, T. J., Sava, G. e Dyson P. J.; *J. Med. Chem.*, 48 (2005) 4161-4171.
- ¹³ Morris, R. E., Aird, R. E., Murdoch, P. S., Chen, H., Cummings, J., Hughes, N. D., Parsons, S., Parkin, A., Boyd, G., Jodrell, D. I. e Sadler, P. J.; *J. Med. Chem.*, 44 (2001) 3616-3621.
- ¹⁴ Hotze, A. C. G., Bacac, M., Velders, A. H., Jansen, B. A. J., Kooijman, H., Spek, A. L., Haasnoot, J. G. e Reedijk, J.; *J. Med. Chem.*, 46 (2003) 1743-1750.
- ¹⁵ Velders, A. H., Kooijman, H., Spek, A. L., Haasnoot, J. G., Vos, D. e Reedijk, J.; *Inorg. Chem.*; 39 (2000) 2966-2967.
- ¹⁶ Depenbrock, H., Schmelcher, S., Peter, R., Keppler, B. K., Weirich, G., Block, T., Rastetter, J. e Hanauske, A. R; *Eur. J. Cancer*, 33 (14) (1997) 2404-2410.
- ¹⁷ Mura, P., Piccioli, F., Gabbiani, C., Camalli, M., e Messori, L.; *Inorg. Chem. Commun.*, 44 (2005) 4897-4899.
- ¹⁸ Mestroni G., Alessio, E. e Sava, G.; New salt of anionic complexes of Ru (III) as antimetastatic and antineoplastic agents. International Patent, PCT C 07F 15/00, A61K 31/28 WO 98/00431, 1998.

- ¹⁹ Velders, A. H., Bergamo, A., Alessio, E., Zangrando, E., Haasnoot, J. G., Casarsa, C., Cocchietto, M., Zorzet, S. e Sava, G.; *J. Med. Chem.*, 47 (2004) 1110-1121.
- ²⁰ Sava, G., Capozzi, I., Clerici, K., Gagliardi, G., Alessio, E. e Mestroni G.; *Clin. Exp. Metastasis*, 16 (1998) 371-379.
- ²¹ Sava, G., Zorzet, S., Turrin, C., Vita, F., Soranzo, M. R., Zabucchi, G., Cocchietto, M., Bergamo, A., DiGiovine, S., Pezzoni, G., Sartor, L. e Garbisa, S.; *Clin. Cancer Res.*, 9 (2003) 1898-1905.
- ²² Bergamo, A., Gava, B., Alessio, E., Mestroni G., Serli, B., Cocchietto, M., Zorzet, S. e Sava, G.; *Int. J. Oncol.*, 21 (2002) 1331-1338.
- ²³ Bergamo, A., Gagliardi, R., Scarcia, V., Furlani, A., Alessio, E., Mestroni G., e Sava, G.; *J. Pharm. Exp. Ther.*, 289 (1999) 559-564.
- ²⁴ Chatlas, J., Eldik, R. e Keppler, B. K.; *Inorg. Chim. Acta*, 233 (1995) 59-63.
- ²⁵ Frasca, D. R., Gehrig, L. E. e Clarke, M. J.; *J. Inorg. Biochem.*, 83 (2001) 139-149.
- ²⁶ Sava, G., Pacor, S., Bregant, F., Ceschia, V. e Mestroni, G.; *AntiCancer Drugs*, 1 (1990) 99-108.
- ²⁷ Jakupec, M. A., Reisner, E., Eichinger, A., Pongratz, M., Arion, V. B., Galanski, M., Hartinger, C. G. e Keppler, B. K.; *J. Med. Chem.*, 48 (2005) 2831-2837.
- ²⁸ Clarke, M. J., Zhu, F. e Frasca, D. R.; *Chem. Rev.*, 99 (1999) 2511-2533.
- ²⁹ Bergamo, A., Stocco, G., Gava, B., Cocchietto, M., Alessio, E., Serli, B., Iengo, E. e Sava, G.; *J. Pharm. Exp. Ther.*, 305 (2003) 725-732.
- ³⁰ Bergamo, A., Stocco, G., Casarsa, C., Cocchietto, M., Alessio, E., Serli, B., Zorzet, S. e Sava, G.; *Int. J. Oncol.*, 24 (2004) 373-379.
- ³¹ Felthouse, T. R.; *Prog. Inorg. Chem.*, 29 (1982) 73-155.
- ³² Aquino, M. A. S.; *Coord. Chem. Rev.*, 248 (2004) 1025-1045.
- ³³ Chifotides, H. T. e Dunbar, K. R.; *Acc. Chem. Res.*, 38 (2005) 146-156.
- ³⁴ Bear, J. L., Han, B. e Huang, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, 115 (1993) 1175-1177.
- ³⁵ Aquino, M. A. S.; *Coord. Chem. Rev.*, 170 (1998) 141-202.
- ³⁶ Van Rensburg, C. E. J., Kreft, E., Swarts, J. C., Dalrymple, S. R., Macdonald, D. M., Cooke, M. W. e Aquino, M. A. S.; *Anticancer Res.*, 22 (2002) 889-892.

- ³⁷ Negrón, A. C. V; Síntese, caracterização e investigação da potencialidade biológica de carboxilatos dinucleares de Ru, Rh e Cu com nitroimidazóis. Tese de doutorado, Instituto de Química, USP, 2005.
- ³⁸ Andrade, A., Namora, S. F., Woisky, R. G., Wiesel, G., Najjar, R., Sertié, J. A. A. e Silva, D. O.; *J. Inorg. Biochem.*, 81 (2000) 23-27.
- ³⁹ Brown, J. R. e Dubois, R. N.; *J. Clin. Oncol.*, 23 (12) (2005) 2840-2855.
- ⁴⁰ Goodin, S. e Shiff, S. J.; *Clin. Cancer Res.*, 10 (2004) 1561-1564.
- ⁴¹ Weder, J. E., Dillon, C. T., Hambley, T. W., Kennedy, B. J., Lay, P. A., Biffin, J. R., Regtop, H. L. e Davies, N. M.; *Coord. Chem. Rev.*, 232 (2002) 95-126.
- ⁴² Weissmann, G.; *Sci. Am.*, (1991) 58-64.
- ⁴³ Shiff, S. J., Shivaprasad, P. e Santini, D. L.; *Curr. Opin. Pharmacol.*, 3 (2003) 352-361.
- ⁴⁴ FitzGerald, G.; *Nat. Rev.*, 2 (2003) 879-890.
- ⁴⁵ Rigas, B. e Shiff, S. J.; *Med. Hypotheses*, 54 (2) (2000) 210-215.
- ⁴⁶ Dendrinou-Samara, C., Tsotsou, G., Ekateriniadou, L. V., Kortsaris, A. H., Raptopoulou, C. P., Terzis, A., Kyriakidis, D. A. e Kessissoglou, D. P.; *J. Inorg. Biochem.*, 71 (1998) 171-179.
- ⁴⁷ Cotton, F. A. e Silva, D. O.; *Inorg. Chim. Acta*, 249 (1996) 57-61.
- ⁴⁸ Moreira, N. X., Curi, R. e Mancini-Filho, J.; *Revista da Sociedade Brasileira de Alimentação e nutrição*, nº 4, 2002.
- ⁴⁹ Huang, Y. S. e Mills, D. E.; *γ - Linolenic Acid: Metabolism and Its Roles in Nutrition and Medicine*, AOCS Press, Illinois, 1996
- ⁵⁰ Colquhoun, A. e Curi, R.; *Gen. Pharmac.*, 30 (2) (1998) 191-194.
- ⁵¹ Colquhoun, A. e Schumacher, R. I.; *Mol. Cell. Biochem*, 218 (2001) 13-20.
- ⁵² Colquhoun, A. e Schumacher, R. I.; *Biochim. Biophys. Acta*, 1533 (2001) 207-219.
- ⁵³ Colquhoun, A.; *Biochim. Biophys. Acta*, 1583 (2001) 74-84.
- ⁵⁴ Espósito, B. P. e Najjar, R.; *Coord. Chem. Rev.*, 232 (2002) 137-149.
- ⁵⁵ Cooke, M. W., Murphy, C. A., Cameron, T. S., Beck, E. J., Vamvounis, G. e Aquino, M. A. S; *Polyhedron*, 21 (2002) 1235-1244.
- ⁵⁶ Sudha, C. e Chakravarty, A. R; *Indian J. Chem.*, 37 (A) (1998) 1-6.

- ⁵⁷ Gilfoy, H. J., Robertson, K. N., Cameron, T. S. e Aquino, M. A. S.; *Acta Cryst. E*, 57 (2001) m496-m497.
- ⁵⁸ Gangopadbyay, S. e Gangopadbyay, P. K.; *J. Inorg. Biochem.*, (1997) 175-178.
- ⁵⁹ Mitchell, R. W., Spencer, A. e Wilkinson, G.; *J. C. S. Dalton*, (1973) 846-854.
- ⁶⁰ Drysdale, K. D., Beck, E. J., Cameron, T. S., Robertson, K. N. e Aquino, M. A. S.; *Inorg. Chim. Acta*, 256 (1997) 243-252.
- ⁶¹ Carvill, A., Higgins, P., McCann, G. M., Ryan, H. and Shiels, A.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (1989) 2441.
- ⁶² Stephenson, T. A. e Wilkinson, G.; *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 28 (1966) 2285-2291.
- ⁶³ Barral, M. C., Jiménez-Aparicio, R., Priego, J. L. e Royer, E. C., Gutiérrez-Puebla, E. e Valero C. R.; *Polyhedron*, 11 (17) (1992) 2209-2215.
- ⁶⁴ Cotton, F. A., Kim, Y. e Ren, T.; *Polyhedron*, 12 (6) (1993) 607-611.
- ⁶⁵ Barral, M. C., Jiménez-Aparicio, R., Priego, J. L. e Royer, E. C., Saucedo, M. J., Urbanos, F. A. e Amador, U.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, (1995) 2183-2187.
- ⁶⁶ Mori, W., Inoue, F., Yoshida, K., Nakayama, H., Takamizawa, S. e Kishita, M.; *Chem. Lett.*, (1997) 1219-1220.
- ⁶⁷ Ribeiro, G.; Síntese e Caracterização de Complexos Contendo Núcleos Dimetálicos de Rutênio e Ligantes Dicarboxilatos. Dissertação de Mestrado, Instituto de Química, USP, 2001.
- ⁶⁸ Mori, W. e Takamizawa, S.; *J. Solid State Chem.*, 152 (2000) 120-129.
- ⁶⁹ Sudha, C., Mandal, S. K. e Chakravarty, A. R.; *Inorg. Chem.*, 33 (1994) 4878-4884.
- ⁷⁰ Sudha, C., Mandal, S. K. e Chakravarty, A. R.; *Inorg. Chem.*, 37 (1998) 270-278.
- ⁷¹ Cotton, F. A.; *J. Cluster Sci.*, 5 (1) (1994) 3-9.
- ⁷² Lever, A. B. P.; *Inorganic Electronic Spectroscopy*, Volume 33, Elsevier Science Publishing Company Inc., 1986.
- ⁷³ Cotton, F. A. e Walton, R.; *Multiple bonds between metal atoms*, 1ª ed., Oxford, 1988.
- ⁷⁴ Bennett, M. J., Caulton, K. G. e Cotton, F. A.; *Inorg. Chem.*, 1 (8) (1969) 1-6.
- ⁷⁵ Norman, J. G., Renzoni, G. E. e Case, D. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 101 (18) (1979) 5256-5267.

- ⁷⁶ Estiú, G., Cukiernik, F. D., Maldivi, P. e Poizat, O.; *Inorg. Chem*, 38(1999) 3030-3039.
- ⁷⁷ Clark, R. J. H. e Franks, M. L.; *J. C. S. Dalton*, (1976) 1825-1828.
- ⁷⁸ Martin, D. S., Newman, R. A. e Vlasnik, L. M.; *Inorg. Chem.*, 19 (1980) 3404-3407.
- ⁷⁹ Clark, R. J. H. e Ferris, L. T. H.; *Inorg. Chem.*, 20 (1981) 2759-2766.
- ⁸⁰ Miskowski, V. M., Loehr, T. M. e Gray, H. B.; *Inorg. Chem.*, 26 (1987) 1098-1108.
- ⁸¹ Miskowski, V. M. e Gray, H. B.; *Inorg. Chem.*, 27 (1988) 2501-2506.
- ⁸² Vamvounis, G., Caplan, J. F., Cameron, T. S., Robertson, K. N. e Aquino, M. A. S.; *Inorg. Chim. Acta*, 304 (2000) 87-98.
- ⁸³ Cotton, F. A. e Pedersen E.; *Inorg. Chem.*, 14 (2) (1975) 388-391.
- ⁸⁴ Roteiro de Prática de Laboratório da Disciplina: Química de Coordenação, 1998 : Propriedades Magnéticas de Compostos de Coordenação.
- ⁸⁵ Figgis, B. N e Lewis, J.; *Technique of Inorganic Chemistry*, (Interscience), 4, 137, (1965).
- ⁸⁶ Peresie, H. J., Stanko, J. A. e Mulay, L. N.; *Chem. Phys. Lett.*, 31, (2), 392-394 (1975).
- ⁸⁷ Deacon, G. B., Huber, F. e Phillips, R. J.; *Inorg. Chim. Acta*, 104 (1985) 41-45.
- ⁸⁸ Deacon, G. B. e Phillips, R. J.; *Coord. Chem. Rev.*, 33 (1980) 227-250.
- ⁸⁹ Miskowski, V. M., Loehr, T. M. e Gray, H. B.; *Inorg. Chem.*, 27 (1988) 4708-4712.
- ⁹⁰ Nakamoto, K.; *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 4ª edição, John Wiley & Sons.Inc., New York,1986.
- ⁹¹ Nyquist, R. A., Putzig, C. L. e Leugers, M. A.; *Infrared and Raman Spectral Atlas of Inorganic Compounds and Organic Salts: Text and Explanations*, Volume 1 Academic Press, San Diego, 1997.
- ⁹² Colthup, N. B., Daly, L. H. e Wiberley, S. E.; *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy*, 3ª edição, Academic Press, Inc.,1990.
- ⁹³ Izatt, R. M., Christensen, J. J., Rytting, H. J.; *Chem. Rev.*, 71 (5) (1971) 439-481.
- ⁹⁴ Ferreira, R.; Watson & Crick: *A história da descoberta do DNA*. Ed. Odysseus, 2003.
- ⁹⁵ Korn, S. e Sheldrick, W. S.; *Inorg. Chim. Acta*, 254 (1997) 85-91.

- ⁹⁶ Annen, P., Schildberg, S. e Sheldrick, W. S.; *Inorg. Chim. Acta*, 307 (2000) 115-124.
- ⁹⁷ Aoki, K. e Salam, M. A.; *Inorg. Chim. Acta*, 339 (2002) 427-437.
- ⁹⁸ Ilavarasi, R., Rao M. N. S e Udupa, M. R.; *Proc. Indian Acad. Sci.*, 109 (2) (1997) 79-87.
- ⁹⁹ Bailey, L. E., Navarro, R. e Hernanz, A.; *Biospect.*, 3 (1997) 47-59.
- ¹⁰⁰ Chisholm, M. H., Christou, G., Folting, K., Huffman, J. C., James, C. A., Samuels, J. A., Wesemann, J. L. e Woodruff, W. H. ; *Inorg. Chem.*, 35 (1996) 3643-3658.
- ¹⁰¹ Souza, A. R.; *Cicloalcanocaboxilatos de Ródio (II). Síntese, Estudos Espectroscópicos, Termoanalíticos e Avaliação do Potencial Antitumor*. Tese de Doutorado, Instituto de Química da USP (1995).
- ¹⁰² Cukiernik, F. D., Ibn-Elhaj, M., Chaia, Z. D., Marchon, J. C., Giroud-Godquin, A. M., Guillon, D., Skoulios, A. e Maldivi, P.; *Chem. Mat*, 10 (1998) 83-91.
- ¹⁰³ Caplan, J. F., Murphy, C. A., Swansburg, S., Lemieux, R. P., Cameron, T. S. e Aquino, M. A. S.; *Can. J. Chem.*, 76 (1988) 1520-1523.
- ¹⁰⁴ Ribeiro, G.; *Síntese e Caracterização de Complexos Contendo Núcleos Dimetálicos de Rutênio e Ligantes Dicarboxilatos*. Dissertação de Mestrado, Instituto de Química, USP, 2001.
- ¹⁰⁵ Barral, M. C., Aparício-Jiménez, R., Priego, J. L., Royer, E. C., Urbanos, F. A. e Amador, U.; *Inorg. Chem.*, 37 (1998) 1413-1416.
- ¹⁰⁶ Rusjan, M., Sileo, E. E. e Cukiernik, F. D.; *Solid State Ionics*, 124 (1999) 143-147.
- ¹⁰⁷ Rusjan, M., Sileo, E. E. e Cukiernik, F. D.; *Solid State Ionics*, 159 (2003) 389-396.
- ¹⁰⁸ International Centre for Diffraction Data . Ficha 43-1027
- ¹⁰⁹ International Centre for Diffraction Data . Ficha 6-663
- ¹¹⁰ Xu, F., Sun, L. X., Tan, Z. C., Liang, J. G. e Li, R. L.; *Thermochim. Acta*, 412 (2004) 33-37.
- ¹¹¹ Ribeiro, Y. A., Cairesb, A. C. F., Boralle, N. e Ionashiro, M.; *Thermochim. Acta*, 279 (1996) 177 - 181.
- ¹¹² Wei, M., Shi, S., Wang, J., Li, Y. e Duan, X.; *J. Solid State Chem.*, 177 (2004) 2534-2541
- ¹¹³ Marini, A., Berbenni, V., Moioli, S., Bruni, G., Cofrancesco, P., Margheritis, C. e Villa, M.; *J. Therm. Anal. Calorim.*, 73 (2003) 529-545.

- ¹¹⁴ Geary, W. J.; *Coord. Chem. Rev.*, 7 (1971) 81-122.
- ¹¹⁵ Roche Applied Science Apoptosis, Cell Death, and Cell Proliferation, 3ª edição.
- ¹¹⁶ ATCC. MTT Cell Proliferation Assay. Instructions.
- ¹¹⁷ Maciel, M. A. M., Pinto, A. C., Jr, V. F. V, Grynberg, N. F. e Echevarria. A.; *Quim. Nova*, 25, nº. 3 (2002) 429-438.
- ¹¹⁸ Bihan, E. L., Perrin, A. e Koueta, N.; *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.*, 309 (2004) 47– 66
- ¹¹⁹ Alverdi, V., Giovagnini, L., Marzano, C., Seraglia, R., Bettio, F., Sitran, S., Graziani, R., Fregona, D., *J. Inorg. Biochem.*, 98 (2004) 1117-1128.
- ¹²⁰ Zhou, J., Wang, L., Wang, J. e N. Tang, N.; *Transition Met. Chem.*, 26 (2001) 57-63.
- ¹²¹ Manolov, I., Kostova I., Konstantinov, S. e Karaivanova, M.; *Eur. J. Med. Chem.*, 34 (1999) 853-858
- ¹²² Huxham, L. A., Cheu, E. L. S., Patrick, B. O. e James, B. R.; *Inorg. Chim. Acta*, 352 (2003) 238-246.
- ¹²³ Wu, A., Kennedy, D. C., Patrick, B. O. e James, B. R.; *Inorg. Chem.*, 42 (2003) 7579-7586.
- ¹²⁴ Djinić, V., Momčilović, M., Grgurić-Sipka, S., Trajković, V., Stojković, M. M., Miljković, D. e Sabo, T.; *J. Inorg. Biochem.*, 98 (2004) 2168-2173
- ¹²⁵ Lefranc, F., Brothi, J. e Kiss, R.; *J. Clin. Oncol.*, 23 (2005) 2411-2422.
- ¹²⁶ Romano, M., e Clària, J.; *Faseb J.*, 17 (2003) 1986–1995.
- ¹²⁷ Nathoo, N., Barnett, G. H. e Golubic, M.; *J. Clin. Pathol.*, 57 (2004) 6-13.
- ¹²⁸ Drappatz, J. e Wen, P. Y.; *Curr. Opin. Neurol.*, 17 (2004) 663-673.
- ¹²⁹ Tuettenberg, J., Grobholz, R., Korn, T., Wenz, F., Erber, R. e Vajkoczy, P.; *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 131 (2005) 31-40.
- ¹³⁰ Campos, C. B. L., Degasperi, G. R., Pacífico, D. S., Alberici, L. C., Carreira, R. S., Guimarães, F., Castilho, R. F. e Vercesi, A. E., *Biochem. Pharmacol.*, , 68 (2004) 2197-2206.
- ¹³¹ Ramos, K. L e Colquhoun, A.; *Glia.*, 43 (2003) 149-166.
- ¹³² Espósito, B. P.; Interações de complexos de ródio (II) com albumina humana. Tese de doutorado, Instituto de Química, USP, 2000.

Anexo I

Tabela I- Distribuição da energia potencial para a adenosina.

Número de onda (cm ⁻¹)	PED (%)
3335	49vN10H - 48vN10H' (v _a NH ₂)
3167	49vN10H + 49vN10H' (v _s NH ₂)
3135	97vC8H
2959	47vC5'H - 47vC5'H' (v _a CH ₂)
2933	65vC1'H + 29vC4'H
2920	63vC4'H - 30vC1'H
2843	48vC5'H' + 47vC5'H (v _s CH ₂)
1667	16δC4C5C6 + 13δC5C4N9 - 11vC5C6
1606	36δHN10H' - 11δC6N10H'
1507	16δC6N10H' + 13vN3C4 - 12δHN10H'
1475	15δHN10H' - 14τN3C4C5C6 + 10τC2N3C4C5 + ~10(contribuição do anel de imidazol)
1467	51δHC5'H' + 13τH'C5'C4'O1'
1415	12δN1C2H + 10δN9C8H - 8δN3C2H2 - 7δC1'C2'H + 7vC2N3 - 4δN6C8H + 4vC8N9
1388	18δC1'C2'H - 12δC2'C1'H + 12τHC2'C3'C4'
1372	20δHN10H' - 18δN9C8H + 11δN7C8H
1353	36δC5'C4'H - 26δC3'C4'H + 13τC2'C3'C4'H
1334	18δC2'C1'H - 16δHN10H' + 5δC6N10H + 3δC6N10H' - 2δN3C2H + 2vN9C1' - 2vC8N9.
1303	39δN1C2H - 16δN3C2H - 6δN1C2N3 - 3vN1C6 + 3δHN10H' + 2δC6N1C2 + 2vC5N7
1252	11δO1'C1'H - 10τHC2'C3'C4' - 10δN9C1'H
1224	15δN3C2H + 13δN9C1'H - 10τHC1'O1'C4
1210	9τO5'C5'C4'H - 9δC1'C2'H
1179	25δC3'O3'H + 10δC2'O2'H
1144	11δN7C8H
1127	23δC4'C3'H - 12δC2'C3'H - 12δC5'O5'H
1107	29δC5'O5'H
1072	24δC2'O2'H - 11δC3'C2'H
1061	46δN7C8H - 20δN9C8H
1056	14δC5'O5'H - 13δC3'O3'H
1039	31δC2'O2'H - 17δC3'O3'H
1012	35δC3'O3'H - 8δC2'O2'H
978	12δC5'O5'H
965	25δC5'O5'H + 12τH'O5'C5'H'
904	41δC6N10H' - 38δC6N10H
844	19τHO5'C5'H' - 13τH'C5'C4'O1'
824	26τHN10C6N1 - 25πC6N10HH' - 21πHC2N1N3
795	92πHC8N9N7
723	10δC1'C2'O2' + 7δN9C8H + 5δN9C1'O1' - 4δN9C1'H' + 4δN7C8N9 - 2vC8N9 + 2δC5N7C8 - 2δC8N9C1' - δC6N10H
672	19πC6N10HH'
645	11δC6N10H' - 9δC6N10H
639	8τC4'O1'C1'C2'
594	10δC4C5C6
550	13τHO3'C3'C2'
525	10τH'C5'C4'O1'
437	53τHN10C6N1 + 43τH'N10C6N1

Figura I- Estrutura da adenosina com numeração dos átomos.