GABRIELLE YUMI HIGASHIJIMA

**“Estudo da reatividade de nitrosilos complexos trinucleares de rutênio
em diferentes meios”**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, como parte das
exigências para a obtenção do título de Mestre em
Ciências, Área: **Química**

VERSÃO CORRIGIDA

(Versão original encontra-se na unidade que aloja
o Programa de Pós-graduação)

RIBEIRÃO PRETO – SP

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Higashijima, Gabrielle Yumi

Estudo da reatividade de nitrosilos complexos trinucleares de rutênio em diferentes meios. Ribeirão Preto, 2018.

112 p. : il. ; 30cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Química.

Orientadora: Nikolaou, Sofia.

1. Nitrosilos complexos trinucleares de rutênio. 2. Reatividade. 3. Agentes redutores.

Nome: HIGASHIJIMA, Gabrielle Yumi

Título: Estudo da reatividade de nitrosilos complexos trinucleares de rutênio em diferentes meios.

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof.Dr.:_____Instituição:_____
Julgamento:_____Assinatura:_____

Prof.Dr.:_____Instituição:_____
Julgamento:_____Assinatura:_____

Prof.Dr.:_____Instituição:_____
Julgamento:_____Assinatura:_____

Prof.Dr.:_____Instituição:_____
Julgamento:_____Assinatura:_____

Dedico este trabalho à minha família pelo incentivo, carinho e amor. Aos meus pais Arlindo (in memorian) e Marina, com todo amor e gratidão por tudo que fizeram por mim ao longo da vida. Sempre me apoiando em todas as etapas dessa incrível caminhada que é a vida. Espero ser merecedora de todas as lágrimas derramadas e sorrisos abertos por vocês em todos os aspectos. Desejo que um dia eu possa retribuir todo esforço dedicado, principalmente à minha mãe que criou praticamente sozinha à mim e ao meu irmão.

Ao meu irmão Guilherme pelas “brigas”, companheirismo e apoio de sempre e à minha irmã postíça, Natália, pela amizade, companheirismo, apoio e carinho que demonstra por mim.

Agradecimentos

Primeiramente agradeço à Professora Dra. Sofia Nikolaou por me dar a oportunidade de integrar seu grupo de pesquisa, por toda orientação e discussões, não somente acerca de química, mas na vida, me fazendo sempre refletir e amadurecer como pessoa e cientificamente. Para sempre serei grata pela oportunidade e paciência necessária durante esses dois anos. À ela meu eterno respeito e admiração como mulher, professora e pesquisadora!

Ao Professor Dr. Roberto Santana da Silva por manter a porta do seu laboratório sempre aberta e por permitir o uso dos equipamentos.

Ao Professor Dr. José Carlos Toledo Júnior por todas as sugestões, discussões e por sempre se mostrar solícito a ajudar no meu trabalho. Além de sempre permitir a utilização dos equipamentos de seu laboratório.

Ao Professor Dr. Antônio Gustavo Sampaio de Oliveira Filho por sempre se mostrar disposto a ajudar e ao seu grupo de pesquisa pelas contribuições feitas durante as reuniões de grupo.

Ao Professor Dr. Grégoire Jean François Demets pela supervisão durante o estágio PAE e pelas contribuições realizadas durante as reuniões de grupo, todas muito importantes bem-vindas

Ao Professor Dr. Fábio Gorzoni Doro, pelas sugestões e contribuições durante o exame de qualificação.

Ao Professor Dr. Zeki Naal pelas contribuições, sugestões e por permitir a utilização dos equipamentos de seu laboratório. À seus alunos, Miquéias e Pâmela, por toda a ajuda, paciência e pelos dias “perdidos” dedicados a ajudar a mim e aos meus colegas de grupo.

Aos técnicos do laboratório do Professor Roberto, Dra. Juliana Biazoto e Ms. Clóvis Junior, por toda a ajuda durante esses dois anos. Agradeço também aos colegas do grupo do professor Roberto, que sempre se mostraram compreensíveis ao dividirem os equipamentos.

À todos outros técnicos pela paciência e disposição, Ms. Vinícius Pallareti por sempre encontrar um tempo para as análises de RMN. À Dra. Ivana Borin pelo auxílio em TODOS os momentos, por sempre preocupada com nossa segurança e disposta a nos ajudar. À Mércia por sempre ser muito solícita.

Aos amigos do grupo da Profa. Dra. Sofia Nikolaou, mesmo àqueles que não compõe mais este grupo (em ordem alfabética), Bruna, Camila, Douglas, Felipe, Natacha (e agora, o Pedrinho), Natália, Pedro, Ricardo e Sâmia por toda ajuda, discussões, conversas e momentos de pura descontração. Desejo à todos uma boa sorte nessa árdua, porém gratificante, caminhada. Sempre estarei torcendo por cada um de vocês!

À minha “irmã” e mãe postiças, Natália e Aparecida, pelo carinho e apoio em todos os momentos desde que me “adotaram”. À Natália, agradeço por sempre permanecer ao meu lado desde a graduação, que foi quando descobrimos que somos vizinhas e não sabíamos. Agradeço seu companheirismo em praticamente todos os momentos, por sempre me dizer a verdade (mesmo que doa!), por ser a pessoa que posso contar sempre há tantos anos, pelas discussões acerca dos diversos problemas enfrentados durante esses árduos dois anos, pela paciência (nem sempre), momentos de descontração e de alegria. Obrigada por permanecer ao meu lado mesmo com essa “maré de azar” que pode ser a vida. Sem você essa caminhada seria muito mais difícil!

À todos que fazem parte da minha vida, em especial à Rebecca, Flávia e Yani, pelo apoio, carinho e momentos de descontração durante grande parte da minha vida. Pela amizade sincera e verdadeira e por compreenderem minhas ausências durante longos períodos de tempo e por sempre terem palavras de conforto durante meus momentos de desespero. Vocês são/foram meus pilares nos momentos difíceis. Sem vocês eu não teria chegado até aqui (pelo menos não com sanidade mental!). Ao meu grande amigo Matheus que agora compreende melhor o porquê das minhas ausências, por sempre se preocupar comigo, por me fornecer momentos de descontração e conseguir tirar de mim as melhores risadas.

À minha mãe e irmão pelo apoio e carinho durante toda a minha vida, por compreenderem e terem paciência em meus momentos de estresse. Sem vocês eu não teria sido capaz de chegar até aqui!

À todos os funcionários do Departamento por toda disposição e auxílio nos momentos que precisei. À FAPESP, CAPES e CNPq, pelo suporte financeiro e pela bolsa concedida.

“Olhar para trás após uma longa caminhada pode fazer perder a noção da distância que percorremos, mas se nos detivermos em nossa imagem, quando a iniciamos e ao término, certamente nos lembraremos o quanto nos custou chegar até o ponto final, e hoje temos a impressão de que tudo começou ontem. Não somos os mesmos, mas sabemos mais uns dos outros. E é por esse motivo que dizer adeus se torna complicado! Digamos então que nada se perderá. Pelo menos dentro da gente...”

Guimarães Rosa

“Por vezes, sentimos que aquilo que fazemos não é, senão, uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

Madre Teresa de Calcutá

Higashijima, Gabrielle Yumi. **Estudo da reatividade de nitrosilos complexos trinucleares de rutênio em diferentes meios**. 2018. 112p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Filosofia Ciências e Letras, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

RESUMO

Neste trabalho foram realizadas sínteses do nitrosilo complexo trinuclear de rutênio de fórmula $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ (py = piridina) seguindo duas rotas sintéticas diferentes (convencional **(a)** e uma nova **(b)**) a fim de verificar e comparar a eficiência de ambas. Além disso, foi feito o mapeamento da rota sintética convencional para analisar a melhor forma de conduzi-la em cada etapa para que a síntese fosse bem sucedida. Com isso, foi possível afirmar na rota **(a)** que é preciso purificar dois precursores: o precursor 1 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{S})_3]^+$ e 3 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{L})_2]$, não sendo necessário a purificação do produto final. As modificações vistas necessárias para a otimização da síntese **(a)** foram a utilização de uma solução recém preparada de bromo e a substituição do metanol seco no frasco lavador por diclorometano seco. Não se descarta a possibilidade da nova rota sintética **(b)**, somada às modificações apontadas neste trabalho, apresentar bons resultados. As caracterizações foram feitas utilizando técnicas de espectroscopia na região UV-visível, infravermelho e RMN. Os estudos de reatividade mostraram que, para ambos os complexos analisados ($[\text{Ru}^{\text{III,III,III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}^{\text{III,III,III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$), sugere-se a formação da espécie $[\text{Ru}^{\text{III,III,II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO}_2^-)(\text{L})_2]^-$ – onde L = 4-acpy ou py – sendo esta reação dependente da concentração de íons hidroxila do meio. Estudos da reatividade e redução do $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ com o redutor de interesse biológico ácido ascórbico na presença de íons OH^- , permitiram sugerir uma hipótese para o mecanismo de liberação de NO^0 com estímulo redox, na ausência de luz. Propõe-se que primeiramente o ligante NO^0 coordenado sofra um ataque nucleofílico dos íons hidroxila presentes no meio, concomitante a uma transferência eletrônica intra-molecular que gera a espécie $[\text{Ru}^{\text{III,III,II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO}_2^-)(\text{py})_2]^-$. Este último é reduzido pelo ácido ascórbico, restaurando o ligante NO^0 que, agora coordenado à unidade metálica reduzida $[\text{Ru}^{\text{III,III,II}}\text{O}]$, finalmente é labilizado, gerando o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{S})(\text{py})_2]^0$.

Palavras chaves: Nitrosilos complexos trinucleares de rutênio; reatividade; agentes redutores.

Higashijima, Gabrielle Yumi. **Reactivity study of nitrosyl-triruthenium complexes in different medium**. 2018. 112p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Filosofia Ciências e Letras, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018

Abstract

In this work, the synthesis of the trinuclear ruthenium complex $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ (py = pyridine) was performed following two different synthetic routes (conventional **(a)** and a new one **(b)**) in order to verify and to compare the efficiency of both. In addition, the mapping of the conventional synthetic route was done to analyze the best way to conduct it at each step for the synthesis to be successful. It was possible to state in route **(a)** that two precursors must be purified: precursor 1 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{S})_3]^+$ and 3 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{L})_2]$, no purification of the final product being necessary. The modifications required for the optimization of synthesis **(a)** were the use of a freshly prepared solution of bromine and the substitution of the dry methanol in the washing flask by dry dichloromethane. We can not rule out the possibility of the new synthetic route **(b)**, added to the modifications pointed out in this work, to present good results. The characterizations were made using UV-visible, infrared and NMR spectroscopy techniques. Reactivity studies for both complexes analyzed ($[\text{Ru}^{\text{III,III,III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ and $[\text{Ru}^{\text{III,III,III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})\text{NO}]\text{PF}_6$), suggested the formation of the species $[\text{Ru}^{\text{III,III,II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO}_2^-)(\text{L})_2]^-$ - where L = 4-acpy or py - this reaction being dependent on the concentration of hydroxyl ions in the medium. Studies of the reactivity and reduction of compound $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ with the biological reductant ascorbic acid, in the presence of OH^- ions, allowed to suggest a hypothesis for the NO^0 release mechanism with redox stimulus, in the absence of light. It is proposed that the coordinated NO^0 ligand undergoes a nucleophilic attack of the hydroxyl ions present in the medium, concomitant to an intra-molecular electron transfer that generates the species $[\text{Ru}^{\text{III,III,II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO}_2^-)(\text{py})_2]^-$. The latter is reduced by ascorbic acid, restoring the ligand NO^0 which, now coordinated to the reduced metal unit $[\text{Ru}^{\text{III,III,II}}\text{O}]$, is finally labilized, generating the complex $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{S})(\text{py})_2]^0$.

Keywords: Nitrosyl-triruthenium complexes; reactivity; reducing agents.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representação geral da obtenção do carboxilato trinuclear de rutênio $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{S})_3]^+$	3
Figura 2. Estrutura proposta por Cotton e Norman através de dados de raios X para os complexos trinucleares de rutênio $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{PPh}_3)_3]^+$	3
Figura 3. Representação das operações de simetria para o complexo simétrico com grupo de ponto D_{3h}	5
Figura 4. Representação das interações de natureza π que definem a estrutura eletrônica dos complexos simétricos com a unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]$. Plano da unidade $[\text{Ru}_3\text{O}] = \sigma_{x,y}$; x' , y' e z' são coordenadas locais.....	6
Figura 5. Representação da combinação dos orbitais $dy'z'$ dos íons rutênio e p_z do oxigênio central perpendicular ao plano da unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]$	6
Figura 6. Representação da combinação linear dos orbitais $dx'z'$ dos íons rutênio no plano da unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]$	7
Figura 7. Representação da combinação dos orbitais $dx'^2-y'^2$ dos íons rutênio perpendicular ao plano da unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]$	7
Figura 8. Representação da combinação dos orbitais $dy'z'$ dos íons rutênio e py' do ligante piridina.....	8
Figura 9. Representação da combinação dos orbitais $dx'z'$ dos íons rutênio e py' do ligante piridina.....	8
Figura 10. Representação do diagrama qualitativo de orbitais moleculares de carboxilatos trinucleares de rutênio de simetria D_{3h}	9
Figura 11. Representação das operações de simetria para o complexo simétrico com grupo de ponto C_{2v} (sendo θ a representação de um ligante diferente dos demais).	10
Figura 12. Diagrama de orbitais moleculares do óxido nítrico.....	11
Figura 13. Gráfico da quantidade de publicações sobre nitrosilo complexo de rutênio.....	14
Figura 14. Fórmulas estruturais da glutathiona e do ácido ascórbico.....	17
Figura 15. Sistema gerador de NO.....	24
Figura 16. Espectro de absorção na região UV-vis do $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{CH}_3\text{COO}$ em metanol (10^{-5} mol. L^{-1}). Banda IC em 689 e TCCL em 385 nm.....	31

Figura 17. Espectro de absorção do complexo reduzido $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})(\text{S})(\text{py})_2]$, onde S = solvente (10^{-5} mol. L^{-1}).....	32
Figura 18. Espectro de absorção do composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ em acetonitrila (10^{-5} mol. L^{-1}).....	34
Figura 19. Espectro de absorção do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{py})_2]$ em acetonitrila (10^{-5} mol. L^{-1}).....	35
Figura 20. Comparação dos espectros de absorção no processo de oxidação do $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{py})_2]$ em diclorometano. A) Oxidação. B) Comparação do perfil espectral do complexo oxidado com a solução de bromo.	36
Figura 21. Espectro eletrônico do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})(\text{py})_2]^+$ em acetonitrila (10^{-5} mol. L^{-1}).....	37
Figura 22. Espectros de absorção da síntese do nitrosilo complexo de rutênio em acetonitrila. A) Antes e após a síntese. B) Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$	38
Figura 23. Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ obtidos em pastilhas de KBr.	40
Figura 24. Espectro de absorção do cluster mãe em metanol.....	41
Figura 25. Espectros de ^1H – RMN do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{CH}_3\text{COO}$ (10^{-2} mol. L^{-1}) em metanol deuterado. A) Cluster mãe não purificado – síntese 2. B) Cluster mãe purificado – síntese 3. *=etanol. ** = acetato livre. S1 = Metanol. a) acetatos em ponte.....	42
Figura 26. Espectros de absorção do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{py})_2]$ em acetonitrila ($\sim 10^{-5}$ mol. L^{-1}). A) Síntese 2. B) Síntese 3	44
Figura 27. Espectros de absorção da oxidação do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{py})_2]$, em diclorometano. A) Síntese 2. B) Síntese 3.	45
Figura 28. Espectros de ^1H – RMN do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ (10^{-2} mol. L^{-1}) em acetonitrila deuterada. A) Síntese 2. B) Síntese 3. * = etanol. S1 = Acetonitrila. S2 = Água residual.....	45
Figura 29. Espectros de absorção do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em diclorometano ($\sim 10^{-5}$ mol. L^{-1}). A) Síntese 2. B) Síntese 3.	47
Figura 30. Espectros na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ obtidos em pastilhas de KBr. A) Síntese 2. B) Síntese 3.	48

Figura 31. Espectros de ^1H – RMN do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ (10^{-2} mol.L $^{-1}$) em acetonitrila deuterada. A) Síntese 2. B) Síntese 3. * = etanol. S1 = Acetonitrila. S2 = Água residual.....	50
Figura 32. Comparação dos espectros ^1H – RMN dos complexos reduzido (A), nitrosilo complexo (B) e oxidado (C) em acetonitrila deuterada. S1 = Acetonitrila. S2 = Água residual.....	52
Figura 33. Comparação dos espectros de absorção do $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{PF}_6$ (CM) e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ (CMNO).....	54
Figura 34. Comparação dos espectros de absorção dos complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ (CMNO) e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$.	55
Figura 35. Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ obtido em pastilhas de KBr.....	56
Figura 36. Espectro de ^1H – RMN do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ (10^{-2} mol.L $^{-1}$) em acetonitrila deuterada. * = etanol. S1 = Acetonitrila.	57
Figura 37. Espectros eletrônicos do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ em tampão acetato (pH = 5,0) na ausência de luz.	60
Figura 38. Espectros eletrônicos do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em tampão acetato (pH = 5,0) (A) e tampão fosfato (pH = 7,4) (B), na ausência da luz.	60
Figura 39. Análise da reatividade do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em solução aquosa com pH $\approx$ 7,0.	61
Figura 40. Espectroeletrólise do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ (10^{-3} mol.L $^{-1}$) em solução de TEAClO_4 a 0,1 mol.L $^{-1}$ em ACN.	63
Figura 41. Fotólise com irradiação em 532 nm, registrados de 2 em 2 minutos, do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(3\text{-pic})_2(\text{NO})]^+$ ($5,49 \times 10^{-5}$ mol.L $^{-1}$) em solução de tampão fosfato (pH = 7,4).....	63
Figura 42. Espectros de absorção do estudo cinético da redução com ácido ascórbico ($6,0 \times 10^{-4}$ mol/L) dos compostos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ (ambos $6,0 \times 10^{-5}$ mol/L) em tampão acetato.	65
Figura 43. Curvas cinéticas dos complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ (A e B) e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ (C e D). A) λ = 382nm; B) λ = 562nm; C) λ = 390nm; D) λ = 564nm.....	66
Figura 44. Curva cinética (382 nm) registradas até 300 segundos da reação do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ e ácido ascórbico em tampão acetato.	67

Figura 45. Curva cinética (562 nm) registradas até 300 segundos da reação do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ e ácido ascórbico em tampão acetato. 1 Preto: Início até 60 segundos. 2 Vermelho: 60 – 300 segundos.	67
Figura 46. Curva cinética (906 nm) registradas da reação do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ e ácido ascórbico em tampão acetato.	68
Figura 47. Curvas cinéticas registradas da reação do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ com ácido ascórbico em tampão acetato. A) 390 nm. B) 564 nm.	69
Figura 48. Espectros de absorção do estudo cinético da redução com hidrazina ($7,49 \times 10^{-2} \text{ mol. L}^{-1}$) do composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ ($6,0 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$) e em tampão acetato.	71
Figura 49. Curvas cinéticas dos complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$. A) $\lambda = 406\text{nm}$; B) $\lambda = 577\text{nm}$; C) $\lambda = 870\text{nm}$	71
Figura 50. Curvas cinéticas dos complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$. A) $\lambda = 406\text{nm}$, monitorado até 1020 segundos (17 minutos); B) $\lambda = 577\text{nm}$, monitorado até 1020 segundos (17 minutos); C) $\lambda = 870\text{nm}$, tempo total de análise.	73
Figura 51. Comparação dos espectros eletrônicos da espécie intermediária formada em todos os experimentos analisados.	75
Figura 52. Espectros eletrônicos qualitativos do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-tbpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ em tampão tris (A), tampão fosfato (B) e acetato (C).	87
Figura 53. Avaliação da restividade do composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ em diferentes pH.	88
Figura 54. Espectros na região do IV do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ submetido a um pH de 12,9 obtido a partir de pastilha de KBr.	88
Figura 55. Variação espectral do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em metanol seco por 2 horas.	90

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Reagentes utilizados.....	19
Tabela 2. Síntese $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{CH}_3\text{OH})_2]$	22
Tabela 3. Sínteses $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{py})_2]$	22
Tabela 4. Síntese do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})(\text{py})_2]\text{PF}_6$	23
Tabela 5. Tempo de duração das sínteses dos nitrosilos complexos.	24
Tabela 6. Síntese do nitrosilo complexo trinuclear de rutênio.....	25
Tabela 7. Proporções dos solventes utilizados para o teste em CCD.	35
Tabela 8. Atribuição das bandas do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]^+$ em acetonitrila.	39
Tabela 9. Proporções dos solventes utilizados para o teste em CCD.	43
Tabela 10. Atribuição tentativa das bandas do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]^+$, em acetonitrila.....	48
Tabela 11. Valores de $\nu(\text{NO})$ dos nitrosilos complexos trinucleares de rutênio e os valores de pK_a dos ligantes piridínicos.	49
Tabela 12. Comparação dos principais estiramentos do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$	50
Tabela 13. Deslocamentos químicos obtidos do espectro ^1H - RMN do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em acetonitrila deuterada.	53
Tabela 14. Atribuição tentativa das bandas do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]^+$ em acetonitrila.....	56
Tabela 15. Principais frequências de estiramento para o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$	57
Tabela 16. Deslocamentos químicos obtidos do espectro ^1H - RMN do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em acetonitrila deuterada ($10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$).	58
Tabela 17. Dados espectroscópicos de absorção UV - vis em diclorometano.....	64
Tabela 18. Dados cinéticos obtidos da reação do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(4\text{-acpy})_2]\text{PF}_6$ com ácido ascórbico em tampão acetato.....	68
Tabela 19. Dados cinéticos obtidos da reação do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ com ácido ascórbico em tampão acetato.....	70
Tabela 20. Dados cinéticos obtidos da reação do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ com hidrazina em tampão acetato.	73

Tabela 21. Comparação dos $\lambda_{\text{máx}}$ das bandas da espécie intermediária formada em todos os experimentos analisados..... 75

Tabela 22. Tentativa de atribuição das bandas do espectro vibracional na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$, feitos em pastilhas de KBr..... 89

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Representação da rota sintética convencional.....	20
Esquema 2.	Representação da obtenção do nitrosilo complexo.....	25
Esquema 3.	Representação da obtenção de carboxilatos trinucleares de rutênio.	30
Esquema 4.	Representação da obtenção do $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{CH}_3\text{OH})_2]$	32
Esquema 5.	Representação da obtenção do $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{L})_2]$	33
Esquema 6.	Representação da obtenção do $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{S})(\text{L})_2]^+$	36
Esquema 7.	Esquema da obtenção do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{L})_2]^+$	38

Lista de estruturas

Fórmula molecular / Nome	Fórmula estrutural
Ligantes	
Piridina – C ₅ H ₅ N Ligante py
4-acetilpiridina - C ₇ H ₇ NO Ligante 4-acpy
Complexos	
Precursor 1 – Cluster mãe $[Ru_3O(CH_3COO)_6(CH_3OH)_3]CH_3COO$ MM = 828,64 g/mol Complexo 1

Precursor 2
 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{CH}_3\text{OH})_2]$
 MM = 765,57 g/mol
 Complexo 2

Precursores 3
 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{py})_2]$
 MM = 859,68 g/mol
 Complexo 3

Precursores 4
 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})(\text{py})_2]\text{PF}_6$
 MM = 1008,68 g/mol
 Complexo 4

$[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$
 MM = 1006,64 g/mol
 Complexo 5

$[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$
 MM = 912,53 g/mol
 Complexo 6

$[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$
 MM = 1090,72 g/mol
 Complexo 7

Lista de abreviaturas e símbolos

4-acpy	4-acetilpiridina
py	Piridina
pic	4 -metilpiridina
3-pic	3-metilpiridina
CO	Monóxido de carbono
NO	Óxido nítrico
CM	[Ru ₃ O(CH ₃ COO) ₆ (CH ₃ OH) ₃] - Cluster mãe
CMNO	[Ru ₃ O(CH ₃ COO) ₆ (CH ₃ OH) ₂ (NO)]PF ₆
H ₂ A	Ácido ascórbico
HCOOH	Ácido fórmico
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
DCM	Diclorometano
ACN	Acetonitrila
MeOH	Metanol
EtOH	Etanol
DCE	Dicloroetano
DOM	Diagrama de orbitais moleculares
UV-vis	Ultravioleta - visível
IC	Transição Intra Cluster
TCCL	Transição de Transferência de Carga Cluster Ligante
IL	transição intra-ligante ou transição π - π^*
NOA	do inglês “nitric oxide analyser”
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
EPR	do inglês “electron paramagnetic spectroscopy” (espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica)
ERH	Eletrodo reversível de hidrogênio
EPH	Eletrodo padrão de hidrogênio
Δ	Deslocamento químico
ν	Frequência de estiramento
η	Rendimento

Índice

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Metalofármacos de rutênio	1
1.2 Carboxilatos trinucleares de rutênio	2
1.3 Diagrama de orbitais moleculares	5
1.4 Óxido nítrico	11
1.5 Nitrosilo complexos de rutênio	13
1.5.1 Nitrosilo complexos trinucleares de rutênio	15
1.6 Agentes redutores	16
2. OBJETIVOS	18
3. PARTE EXPERIMENTAL	19
3.1 Procedência dos reagentes e solventes utilizados	19
3.2 Purificação do diclorometano (DCM)	19
3.3 Sínteses	20
3.3.1 Rota sintética convencional	20
3.3.1a) Síntese do precursor 1 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{CH}_3\text{COO}$ - (cluster mãe)	21
3.3.1b) Síntese do precursor 2 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{CH}_3\text{OH})_2]$	21
3.3.1c) Síntese e purificação do precursor 3 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{py})_2]$	22
3.3.1d) Síntese do precursor 4 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})(\text{py})_2]\text{PF}_6$	23
3.3.1e) Síntese do nitrosilo complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$	23
3.3.2 Nova rota sintética	25
3.3.2a) Síntese do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{PF}_6$	25
3.3.2b) Síntese do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$	26
3.3.2c) Síntese do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$	26
3.4 Análise da reatividade do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em tampão acetato (pH = 5,0)	27
3.5 Análise da reatividade do nitrosilo complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em solução aquosa com pH $\approx$ 7,0	27
3.6 Estudo cinético preliminar da redução dos nitrosilos complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ com ácido ascórbico em tampão acetato	27

3.7 Estudo cinético da redução do nitrosilo complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ com hidrazina em tampão acetato (pH = 5,0)....	28
3.8 Equipamentos utilizados.....	29
3.8.1 Espectroscopia eletrônica UV-vis	29
3.8.2 Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho	29
3.8.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear - RMN	29
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	30
4.1 Rota sintética convencional	30
4.1.1 Síntese dos precursores 1 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{CH}_3\text{COO}$ e 2 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{CH}_3\text{OH})_2]$	30
4.1.2 Síntese e purificação dos precursores 3 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{py})_2]$ e 4 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})(\text{py})_2]\text{PF}_6$	34
4.1.3 Síntese do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$	37
4.1.4 Mapeamento da rota sintética do composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ 41	
4.1.4a) Mapeamento das sínteses 2 e 3	41
4.2 Nova rota sintética.....	54
4.2.1 Síntese do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$	54
4.3 Estudo da reatividade e redução de nitrosilos complexos de rutênio em diferentes condições experimentais	59
4.3.1 Análise da reatividade do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em meio aquoso	59
4.3.2 Estudo cinético preliminar da redução com ácido ascórbico do nitrosilo complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em tampão acetato (pH = 5,0)	64
4.3.3 Estudo cinético da redução com hidrazina do nitrosilo complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em tampão acetato (pH = 5,0)	70
4.3.4 Comparação dos espectros eletrônicos da espécie intermediária $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO}_2^-)(\text{py})_2]^-$ obtida em todos os experimentos	75
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	77
6. REFERÊNCIAS	79
7. ANEXOS.....	87

1. INTRODUÇÃO

1.1 Metalofármacos de rutênio

A importância que muitos metais apresentam em tratamentos de certas doenças já é conhecida desde a antiguidade. Apesar disso, o mecanismo de ação de alguns compostos inorgânicos ainda é incerto, principalmente naqueles relacionados a metais de transição. Os metalofármacos (compostos contendo íons metálicos com propriedades farmacológicas) permitem combinar o efeito terapêutico do íon metálico com o do ligante, podendo formar uma espécie com um desempenho global mais promissor (ABRAMS, M. J.; MURRER, B. A., 1993; SADLER, P. J.; FARRER, N. J., 2011; THOMPSON, K.; ORVIG, C., 2003).

Os metais de transição possuem algumas características diferenciadas como um vasto número de coordenação e geometrias, estados de oxidação acessíveis e uma ampla diversidade de estruturas. Além disso, metais como o ferro, cobalto e zinco, além de serem essenciais para muitas funções vitais, em meio biológico, também são capazes de ativar ou biotransformar alguns compostos orgânicos, modificando sua ação em medicamentos. Com isso, despertou-se um grande interesse na síntese e análise de compostos coordenados que possam apresentar potencial terapêutico e ação biológica (THOMPSON, K.; ORVIG, C., 2003; RONCONI, L.; SADLER, P. J., 2007; RIJT, S. H. VAN; SADLER, P. J., 2009).

Há um vasto leque de possíveis aplicações de complexos metálicos para tratamento de diversas doenças como: o câncer, problemas cardiovasculares, artrite e parasitose, estando alguns desses complexos disponíveis para comércio (THOMPSON, K.; ORVIG, C., 2003; SADLER, P. J.; FARRER, N. J., 2011; GUO, Z.; SADLER, P. J., 1999)

O estudo de complexos metálicos ganhou destaque com a descoberta da cisplatina em 1965 por Barnet Rosenberg (ROSENBERG, B.; VAN CAMP, L.; KRIGAS, T., 1965), que revolucionou a tratamento do câncer, sendo eficaz em alguns tipos de cânceres como de ovário, pulmão, estômago e esôfago, sendo sua citotoxicidade função de sua ligação com o DNA, que interfere no desenvolvimento da célula tumoral. Entretanto, a cisplatina apresenta severos efeitos colaterais como náuseas, diminuição da produção de medula óssea e outros efeitos prejudiciais devido a sua toxicidade, uma resistência intrínseca ou adquirida de alguns tumores. Além disso, ela tem o DNA como um dos principais alvos e os compostos de platina não serem efetivos nos tumores de maior

incidência, o que limita sua aplicação (ANG, W. H., et. al. 2011; DASARI, S.; TCHOUNWOU, B., 2014; SEFLOVÁ, J. et. al., 2018). Devido a isso, fez-se necessário o estudo e aprimoramento do tratamento do câncer com a platina e outros componentes alternativos, a fim de reduzir a toxicidade e/ou aumentar seu desempenho em casos onde há resistência do tumor ao tratamento com a cisplatina.

Dentre os íons metálicos mais promissores encontra-se o rutênio, cujas características químicas favorecem sua aplicação, exemplo disso é o fato do mesmo oferecer vários pontos de coordenação devido à sua geometria octaédrica, possibilitando que os ligantes se coordenem em diferentes sítios; a possibilidade de coordenar ligantes que podem modular sua atividade, por apresentar baixa toxicidade e ativação por redução em faixa potenciais acessíveis aos redutores endógenos, conferindo a esses compostos uma química muito rica, pois é capaz de assumir diferentes estados de oxidação Ru (II, III e IV) em soluções fisiológicas (ANG, W. H., et. al. 2011; LEVINA, A.; MITRA, A.; LAY, P. A., 2009; OSTI, R. Z., 2008; NIKOLAOU, S.; SILVA, C. F. N., 2018).

Dois exemplos bem sucedidos de metalofármacos de rutênio são o NAMI-A e o KP1019 que chegaram à fase II e I de testes clínicos, respectivamente. Porém deixaram de ser estudados por apresentarem toxicidade alta *in vivo*, nas condições empregadas nos testes clínicos (ZHANG, P.; SADLER, P. J., 2017; HARTINGER, C. G. et. al. 2006). O NAMI-A, (ImH)[trans-RuCl₄(Im)(dmso-S)] (Im = imidazole) apresentou capacidade de inibir a metástase de tumores apresentando menor toxicidade que a cisplatina, além de não modificar o processo de crescimento das células saudáveis (CLARKE, M. J., 2003; ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J., 2001; LEVINA, A.; MITRA, A.; LAY, P. A., 2009) e o KP1019, (IndH)[trans-RuCl₄(Ind)₂] (Ind = indazole), que foi reconhecido pelo seu poder inibidor de tumores (BARTEL, C. et al., 2011; STEVENS, S. K.; et. al., 2012).

1.2 Carboxilatos trinucleares de rutênio

O estudo da classe de carboxilatos trinucleares de rutênio iniciou-se com trabalhos de Mond na década de 30 (MOND, A.W., 1930), ganhando maior interesse na década de 70 com o trabalho de Spencer e Wilkinson (SPENCER, A.; WILKINSON, G., 1972).

Tais compostos fazem parte de uma classe cuja fórmula geral é $[M_3O(CH_3COO)_6(L)_3]^n$, onde M = metal de transição, L = solvente ou ligantes N-heterocíclicos, n = -1 a +2. Sua formação é um exemplo de uma reação de auto-organização, na qual ao reagir o sal do metal de interesse, o carboxilato e seu respectivo ácido carboxílico em solução etanólica há o arranjo espontâneo em estrutura trigonal

ligados em ponte pelo átomo central de oxigênio e seis pontes laterais dos grupos acetatos, como evidenciado na Figura 1 (SPENCER, A.; WILKINSON, G., 1972; TOMA, H. E. et al., 2001).

Figura 1. Representação geral da obtenção do carboxilato trinuclear de rutênio $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{S})_3]^+$.

Fonte: Adaptado de TOMA, H. E. et al., 2001.

Ainda na década de 70 foi proposta a estrutura de complexos trinucleares de rutênio com o trabalho de Cotton e Norman por meio de resultados de difração de raios-X, mostrado na Figura 2 (COTTON, F. A.; NORMAN, J. G., 1972).

Figura 2. Estrutura proposta por Cotton e Norman através de dados de raios X para os complexos trinucleares de rutênio $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{PPh}_3)_3]^+$.

Fonte: COTTON, F. A.; NORMAN, J. G., 1972.

Com resultados de difração de raios X foi explicitado que a unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]$ é planar e, quando o complexo é isolado com os três íons rutênio com estado de oxidação +3, além de ligantes N – heterocíclicos ou moléculas de solvente, ele apresenta geometria próxima à de um triângulo equilátero. Os ângulos desta estrutura podem ser modificados

pela presença de alguns tipos de ligantes, como por exemplo a molécula de CO ou isocianeto, assim a geometria deste tipo de complexo é melhor descrita como um triângulo isósceles. Tais compostos são geralmente formados quando um dos íons rutênio está reduzido, com estado de oxidação +2, uma vez que esses tipos de ligantes são π -aceptores (TOMA, H.E et al., 2001; MOREIRA, M.B., et al., 2016).

Os carboxilatos trinucleares de rutênio têm sido estudados e investigados devido a suas propriedades espectroscópicas e eletroquímicas importantes, isso se deve em grande parte à grande interação eletrônica entre os três íons Ru promovida pela ponte μ -oxo e, segundo o que é aceito na literatura, em menor extensão pelas pontes acetato. Estas interações têm sido explicadas em termos do diagrama qualitativo de orbitais moleculares, primeiramente desenvolvido por Cotton (COTTON, F. A.; NORMAN, J. G, 1972), e detalhado por Meyer (BAUMANN, J.A et al., 1978).

Devido a essas interações há uma forte deslocalização eletrônica na unidade $[Ru_3O]$ o que confere a ela um comportamento como um único centro metálico, permitindo que suas propriedades sejam moduladas de acordo com os ligantes periféricos, como por exemplo a coordenação de um forte ligante π -acceptor, que confere ao complexo o comportamento de um sistema localizado (TOMA, H. E. et al., 2001). Geralmente apresentam um comportamento redox reversível de várias etapas, o que sugere estabilidade em vários estados de oxidação, sendo os potenciais redox correspondentes dependentes da natureza dos ligantes periféricos (TOMA, H. E.; CUNHA, C. J.; CIPRIANO, C., 1988; TOMA, H. E. et al., 2001; ZHOU, W. et al, 2008; MOREIRA, M.B., et al., 2016; POSSATO, B., et al., 2017). Há uma extensa variedade de ligantes que podem modular as propriedades desses complexos, dentre eles encontra-se o óxido nítrico.

Tais complexos se tornaram alvo de diversos estudos em bioinorgânica e eventuais aplicações biológicas, tendo a participação do grupo da professora Sofia Nikolaou em vários exemplos (CARNEIRO, Z. A. et al., 2014; TAUCHMAN, J. et. al., 2014; CACITA, N. et. al., 2015; 2016; POSSATO, B. et. al., 2017); como modificações na superfície de eletrodos (ABE, M. et al., 2005) e materiais e dispositivos em nanoescala (ZHOU, W. et al., 2008; TOMA, H. E., 2003); sistemas de valência mista (HENDERSON, J.; KUBIAK, C. P., 2014); além disso, complexos contendo ligantes lábeis e/ou em ponte podem atuar como unidades de montagem de estruturas supramoleculares (ALEXIOU, A. D. P., 2000; NIKOLAOU, S. 2002; TOMA, S.H. et al., 2012).

1.3 Diagrama de orbitais moleculares

Cotton e Norman (1972) propuseram um diagrama de orbitais moleculares (DOM) qualitativo, centrado apenas no sistema π , para discutir a estrutura eletrônica dos carboxilatos trinucleares de rutênio. Dependendo dos ligantes coordenados à unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]$ podem ser formados dois tipos de complexos: o simétrico de fórmula molecular $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{L})_3]^n$, sendo L ligantes ou moléculas de solventes e n a carga formal do complexo onde todos os ligantes periféricos são iguais. Com as operações de simetria, tais complexos são descritos na literatura como pertencentes ao grupo de ponto D_{3h} , como observado na Figura 3.

Figura 3. Representação das operações de simetria para o complexo simétrico com grupo de ponto D_{3h} .

Fonte: Adaptado de SILVA, C. F. N, 2015.

Neste sistema considera-se a unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]$ planar definindo o plano σ_{xy} . Considera-se que o oxigênio central possua hibridização sp^2 , realizando uma ligação σ com cada um dos íons Ru explicando as três ligações no plano, formando ângulos Ru-O-Ru de aproximadamente 120° . Dessa forma, resta um orbital de simetria π livre para interagir com os orbitais $d\pi$ dos três íons Ru (d_{yz} , d_{xz} e $d_{x^2-y^2}$), ou seja, não foi considerada a contribuição dos acetatos para a construção do diagrama de orbitais moleculares do cluster (COTTON, F. A.; NORMAN, J. G., 1972; BAUMANN, J.A et al.,1978; NIKOLAOU, S.,2002). Portanto há uma significativa limitação da utilização deste DOM para interpretar as propriedades eletrônicas dos carboxilatos trinucleares de rutênio, uma vez que não são consideradas todas as espécies contribuintes para o DOM,

como a mistura eletrônica entre os orbitais dos íons metálicos e os grupos acetatos (POSSATO, B. et al., 2017). Entretanto, ainda hoje, as interpretações fundamentadas em tais diagramas são amplamente aceitas pela literatura. A Figura 4 mostra a disposição espacial dos átomos envolvidos nessas considerações apontadas.

Figura 4. Representação das interações de natureza π que definem a estrutura eletrônica dos complexos simétricos com a unidade $[\text{Ru}_3\text{O}] \equiv \sigma x, y$; x' , y' e z' são coordenadas locais.

Fonte: Adaptado de NIKOLAOU, S., 2002

Como há um orbital de simetria π (p_z) livre, este possui simetria adequada para interagir com os orbitais $d_{y'z'}$ dos três íons rutênio. As interações $dy'z' - p_z$ ocorrem no plano perpendicular à unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]$, gerando dois orbitais a_2'' , um ligante com caráter de oxigênio e outro antiligante com caráter metálico. Além desses orbitais, há a formação de dois orbitais degenerados e'' não ligantes, como mostrado na Figura 5 (NIKOLAOU, S., 2002).

Figura 5. Representação da combinação dos orbitais $dy'z'$ dos íons rutênio e p_z do oxigênio central perpendicular ao plano da unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]$.

Fonte: A autora.

Os orbitais $dx'z'$ de cada íon Ru interagem entre si no plano molecular σ_{xy} e sua combinação gera dois orbitais degenerados ligantes e' e um orbital antiligante a'_2 . A figura abaixo evidencia essa interação.

Figura 6. Representação da combinação linear dos orbitais $dx'z'$ dos íons rutênio no plano da unidade $[Ru_3O]$.

Fonte: A autora.

Por fim, a última combinação envolve os orbitais atômicos $dx'^2-y'^2$, perpendiculares ao plano (x, y) , de cada íon de rutênio dando origem a dois orbitais moleculares degenerados e' e um orbital a'_1 , todos não ligantes, devido a maior distância especial destes orbitais (Figura 7).

Figura 7. Representação da combinação dos orbitais $dx'^2-y'^2$ dos íons rutênio perpendicular ao plano da unidade $[Ru_3O]$.

Fonte: A autora.

Além das interações provenientes da unidade $[Ru_3O]$, o DOM desenvolvido considerou as interações com o ligante. Ligantes N-heterocíclicos, como a piridina, tem orbitais π e π^* de simetria apropriada para se combinar com os orbitais $d\pi$ dos íons Ru, como mostrado na Figura 8. Quando o plano do anel está paralelo ao plano da unidade $[Ru_3O]$ a interação pode ocorrer com os orbitais de simetrias e'' e a''_2 .

Figura 8. Representação da combinação dos orbitais $d_{y'z'}$ dos íons rutênio e py' do ligante piridina.

Fonte: A autora.

O plano do anel piridínico está perpendicular ao plano da unidade $[Ru_3O]$, pode-se interagir os orbitais de simetrias e' e a'_2 (Figura 9).

Figura 9. Representação da combinação dos orbitais $d_{x'z'}$ dos íons rutênio e py' do ligante piridina.

Fonte: A autora.

Com as combinações de orbitais mostradas, nota-se que não é considerado os grupos acetatos para a construção do diagrama de orbitais moleculares. O conjunto de

combinações apontados acima origina o diagrama qualitativo de orbitais moleculares dos carboxilatos trinucleares de rutênio de simetria D_{3h} , mostrado na Figura 10. A ordenação tentativa dos orbitais em níveis de energia foi feita com base nas regras de seleção e nos dados dos espectros eletrônicos desta classe de complexos.

Figura 10. Representação do diagrama qualitativo de orbitais moleculares de carboxilatos trinucleares de rutênio de simetria D_{3h} .

Fonte: Adaptado de ALEXIOU, A. D. P., 1993.

Como dito anteriormente, a racionalização utilizando este diagrama qualitativo e bastante simplificado ainda é aceita na literatura, uma vez que consegue explicar satisfatoriamente as propriedades eletroquímicas, magnéticas e seus espectros de RMN. Nos carboxilatos trinucleares de rutênio com carga formal +1, enquanto o O^{2-} contribui com 2 elétrons, os íons Ru com estados de oxidação +3 apresentam configuração d^5 , sendo assim cada íon contribui com 5 elétrons, totalizando 17 elétrons na unidade $[Ru_3O]^+$. Por conseguinte, a configuração eletrônica destes será $(a_2'')^2(e'')^4(a_1')^2(e'')^4(e'')^4(a_2')^1$, apresentando um elétron desemparelhado, o que confere ao complexo características paramagnéticas, as quais foram confirmadas por EPR (TOMA, H.E. et al., 2001).

Outro tipo de complexo que pode ser formado são os chamados assimétricos, que possuem fórmula geral $[Ru_3O(CH_3COO)_6(L)_2(L')]^n$, ou seja, há um abaixamento de simetria de D_{3h} para C_{2v} quando um dos ligantes coordenados ao cluster é diferente (COTTON, F. A.; NORMAN, J. G., 1972; BAUMANN, J. A. et al., 1978; TOMA, H. E.

et. al., 2001), como é o caso do composto investigado neste trabalho, onde um dos ligantes é diferente dos demais.

Figura 11. Representação das operações de simetria para o complexo simétrico com grupo de ponto C_{2v} (sendo θ a representação de um ligante diferente dos demais).

Fonte: Adaptado de SILVA, C. F. N, 2015.

A princípio, a racionalização utilizada para os complexos com simetria D_{3h} poderia ser estendida para esses complexos. Por abaixamento de simetria, os orbitais e'' e e' se desdobram gerando os orbitais $a_2 + b_1$ e $a_1 + b_2$, respectivamente (NIKOLAOU, S., 2002).

Entretanto, apesar de ainda hoje ser amplamente aceito na literatura as interpretações das propriedades eletrônicas dessa classe de complexos seguindo esta racionalização, de acordo com cálculos de DFT obtidos e de dados de difração de raios X, publicado pelo nosso grupo de pesquisa (POSSATO, B. et. al., 2017), o grupo de ponto que melhor representa os complexos que idealmente apresentariam simetria D_{3h} é o grupo de ponto C_{2v} .

Além disso, em trabalhos do nosso grupo a utilização de tais diagramas (Figura 1) não explica os resultados de obtidos da fotólise de um nitrosilo complexo trinuclear de rutênio de fórmula $[Ru_3O(CH_3COO)_6(NO)(L)_2]^+$. Se for admitido a grande mistura orbital entre a molécula de NO e o cluster, não há uma correlação óbvia entre a natureza dos níveis energéticos com os rendimentos quânticos obtidos dos dados de fotólise (CACITA, N. et. al., 2015). Portanto, no caso dos nitrosilos complexos de rutênio a utilização do

DOM é ainda mais limitada, uma vez que a atribuição usualmente realizada na literatura não se aplica diretamente no caso destes complexos. (TOMA, H. E. et. al., 2002; 2005; CACITA, N. et. al., 2015; SILVA, C. F. N., 2018).

1.4 Óxido nítrico

Nas condições normais de temperatura e pressão (Cntp) o óxido nítrico (NO) é um gás incolor; apresenta boa solubilidade em meio apolar, facilitando sua solubilidade na membrana e fases lipídicas das células. Pelo fato de possuir um elétron desemparelhado no orbital π antiligante, como mostrado na Figura 12, a molécula de NO é paramagnética e radicalar, podendo reagir facilmente com espécies com algum elétron desemparelhado, como a unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]^+$ (McCLEVERTY, J. A. 2004; IGNARRO, L. J., 2000).

Figura 12. Diagrama de orbitais moleculares do óxido nítrico.

Fonte: IGNARRO, L., 2000.

A visão do óxido nítrico apenas como uma molécula considerada prejudicial ao ambiente e à saúde humana perdeu força a partir da década de 80, quando o estudo acerca das propriedades química e bioquímica da mesma ganhou mais espaço após a descoberta de sua relevância em sistemas biológicos e pela possibilidade de aplicações terapêuticas, graças a suas funções em diversos processos presentes nos seres humanos e em animais (McCLEVERTY, J. A. 2004; BERTOLINI, W. L. H. M., 2004; KASHIBA-IWATSUKI, M. et. al.1996; IGNARRO, L., 2000).

Produzido endogenamente por meio da conversão de L-arginina em L-citrulina na presença de fosfato de nicotinamida-adenina dinucleotídeo (NADPH) e oxigênio (O₂) e catalisada pela enzima NO sintase (NOS) (IGNARRO, L. J., 2000; OSTI, R. Z., 2008; CLARKE, M. J., 2003; PEREIRA, J. C. M.; SOUZA, M. L.; FRANCO, D. F., 2015), o óxido nítrico possui um papel importante em diversas funções fisiológicas, como o controle na pressão sanguínea, neurotransmissão, respostas imunológicas e ação antioxidante, sendo seus efeitos dependentes de sua disponibilidade e concentração no local, podendo ser portanto benéfica ou potencialmente tóxica (FLORA FILHO, R.; ZILBERSTEIN, B., 2000; QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A., 1999; ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J., 2001; IGNARRO, L. J., 2000). Por isso, há um crescente interesse em pesquisas para o desenvolvimento de eficientes compostos doadores e sequestradores de NO, além de um melhor entendimento do mecanismo de ação dos mesmos.

Espécies capazes de doarem ou sequestrarem NO em um alvo específico pode proporcionar uma ferramenta muito válida para o estudo da ação fisiológica da molécula em questão. Além disso, podem apresentar uma possível aplicação biomédica, ao agir como um agente farmacológico disponibilizando ou retirando NO em um local específico (FRANCO, L. P., 2014), aumentando assim a possibilidade de uma futura aplicação em tratamentos de certas doenças como hipertensão arterial, Doença de Chagas, Leishmaniose e até mesmo o câncer, onde o NO possui um papel importante na diminuição da resistência do tumor à quimioterapia e inibição da metástase das células cancerígenas (ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J., 2001; McCLEVERTY, J. A. 2004; IGNARRO, L. J., 2000).

Para o intuito de diminuir a concentração de NO no organismo, foi desenvolvido uma série de compostos que formam complexos estáveis com NO, exemplos de tais compostos tem-se o K[Ru(Hedta)OH₂] e K₂[Ru(Hedta)Cl] (FRICKER, S. P. et. al., 1997).

Já dentre os inúmeros compostos doadores de NO tem-se o nitroprussiato de sódio (Na₂[Fe(CN)₅NO] . 2H₂O), que apresenta uma alta e rápida capacidade vasodilatadora e é ativado pela redução *in vivo* para [Fe(CN)₅NO]³⁻, cujo orbital antiligante é ocupado facilitando a perda do NO. Porém, juntamente com a liberação de NO, há também a perda de cianeto, o que limita sua aplicação. Assim, a liberação de NO em um local específico por meio da redução biológica de nitrosilo complexos metálicos já é um método conhecido e utilizado (OSTI, Z. A., 2008; CLARKE, M. J., 2003). Dessa forma, o conhecimento e controle da variação dos níveis de NO em um local específico do

organismo, por meio da doação/sequestro de NO para/de um metalofármaco faz-se importante para uma melhor aplicação e minimização dos efeitos colaterais.

1.5 Nitrosilo complexos de rutênio

Compostos com espécies π -receptoras como NO^+ possuem orbitais π^* vazios, favorecendo a retrodoação que, por sua vez, auxilia na estabilização da ligação metal- NO^+ . Nesse tipo de nitrosilo complexo o íon rutênio geralmente possui estado de oxidação +2 (BORGES, S. S. S. et. al., 1998; McCLEVERTY, J. A. 2004; TFOUNI, E. et. al., 2012; OLIVEIRA NETO, E. L., 2013; SILVA, R. S.; LIMA, R. G.; MACHADO, S. P., 2015; SILVA, F. O. N. et. al., 2018). Enquanto que, em geral, clusters contendo todos os íons rutênio com estado de oxidação +3 e acima são preferencialmente estabilizados por ligantes σ -doadores.

Essa classe de compostos de rutênio ganhou o cenário científico uma vez que apresentam potencial como pró-droga para o controle da liberação de NO em ambientes biológicos (McCLEVERTY, J. A. 2004; CARNEIRO, Z. A. et al., 2014; CACITA, N. et. al., 2015;2016; NIKOLAOU, S.; SILVA, C. F. N., 2018; XIANG, H. J.; GUO, M.; LIU, J. G, 2017; SILVA, F. O. N. et. al., 2018).

A liberação de NO em nitrosilos complexos de rutênio pode ser realizada por meio da irradiação de luz, já bem estabelecido na literatura (BORGES, S. S. S. et. al., 1998; SILVA, F. O. N., 2006; TFOUNI, E. et. al., 2012; XIANG, H. J.; GUO, M.; LIU, J. G, 2017), ou estimulada por redução.

A pesquisa utilizando o estímulo redutivo vem crescendo com as pesquisas com cisteínas por exemplo (SILVA, F. O. N. et. al., 2011; PEREIRA, J. C. M.; SOUZA, M. L.; FRANCO, D. F., 2015). Um possível emprego destas poderia ser feito em ambientes com baixo pH e baixa concentração de oxigênio, já que este promove a oxidação de Ru (II), ou até mesmo em meio biológico onde a transferência de elétrons pode ser feita por meio de agentes redutores como algumas proteínas (proteína mitocondrial e microsomal), glutathione (GSH) e ascorbato, sendo este último o agente redutor a ser utilizado no presente projeto (ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J., 2001; CLARKE, M. J., 2003; KASHIBA-IWATSUKI, M. et al., 1996).

Assim, torna-se possível a utilização desse tipo de complexo em tratamento de câncer, por exemplo, pois é sabido que em células cancerígenas há um alto nível de glutathione e um pH menor se comparada a células saudáveis (ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J., 2001; CLARKE, M. J., 2003; NEGRI, L. B. et. al., 2017).

É notório que os nitrosilos complexos com fórmula geral $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{L})_2(\text{L})(\text{NO}^+)]^{n+}$, em geral, são dependentes do pH do meio. Em pHs mais altos, o ligante nitrosil sofre um ataque nucleofílico do íon hidroxila (OH^-) gerando a espécie nitrito (NO_2^-) coordenada (BORGES, S. S. S. et. al., 1998; SAUAIA, M. G.; SILVA, R. S., 2003; SILVA, F.O. N., et. al., 2006; SILVA, R. S., et. al., 2015).

Além do NO^+ , o NO^0 é capaz de estabilizar a unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]^+$ nos carboxilatos trinucleares de rutênio, uma vez que é possível o acoplamento do elétron π^* proveniente do NO^0 e o elétron $d\pi$ da unidade, sendo uma classe de compostos bastante atrativa, cuja aplicação para fins biológicos vem crescendo consideravelmente, havendo a participação do nosso grupo de pesquisa nos relatos da literatura (CARNEIRO, Z.A. et al., 2014; CACITA, N. et al., 2015; SILVA, C.F.N. et. al., 2018).

Foi feita uma rápida pesquisa no site de buscas Web of Science analisando todos os bancos dados possíveis para este site (consulta realizada em 16 de agosto de 2018 no período de 1864-2018). Nessa busca foi analisada a quantidade de publicações que envolvem nitrosilos complexos de rutênio e, dentre esses, foi verificada a quantidade de artigos com referência aos carboxilatos trinucleares de rutênio contendo o ligante NO de fórmula $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{L})]^n$, utilizados para diferentes propósitos (Figura 13).

Figura 13. Gráfico da quantidade de publicações sobre nitrosilo complexo de rutênio.

Fonte: Web of Science

Como observado, dentre as publicações acerca de nitrosilos complexos de rutênio, há uma ínfima parcela envolvendo os carboxilatos trinucleares de rutênio (11 artigos). Há

apenas 5 complexos apresentados na literatura visando aplicações biológicas, sendo 3 destes provenientes do grupo da professora Sofia Nikolaou. Este fato pode estar atrelado à dificuldade de se obter compostos com rendimento e pureza satisfatórios. O dado estatístico mostrado justifica o fato de haver algumas questões inconclusivas acerca desta classe de complexos que serão apontadas no decorrer deste trabalho. Os valores não foram estimados, porém sabe-se que grande parte dos trabalhos publicados são pertinentes aos complexos mononucleares. Essa constatação justifica uma parte da proposta desse trabalho que, como se verá, é uma reavaliação dos métodos de síntese dos carboxilatos trinucleares de rutênio combinados ao NO.

1.5.1 Nitrosilo complexos trinucleares de rutênio

Como observado, há poucos trabalhos relacionados à síntese e caracterização de carboxilatos trinucleares de rutênio com a molécula de óxido nítrico como ligante de fórmula $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{L})_2]^+$, onde L = ligantes N-heterocíclicos. Este fato pode estar atrelado à dificuldade de se obter um composto com rendimento e pureza satisfatórios. Há quatro trabalhos na literatura focando a síntese e caracterização desses complexos com os seguintes ligantes: piridina (py), 4 – picolina (pic), 3 – picolina (3-pic), 4 – acetilpiridina (4-acpy) e 4 – tercbutilpiridina (4-tbpy) (TOMA, H. E. et. al., 2002; 2005; CACITA, N. et. al., 2015; SILVA, C. F. N., 2018).

Nos nitrosilos complexos trinucleares de rutênio, a unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]^+$, com os três íons metálicos de rutênio com estado de oxidação +3 possui 17 elétrons, estando um desemparelhado. Assim, a molécula de NO^0 pode se coordenar à essa unidade, que adquire uma estabilidade fornecida pelo emparelhamento de elétrons. Este foi comprovado pelo fato do espectro de EPR ser silencioso (TOMA, H. E. et. al., 2002; 2005; CACITA, N. et. al., 2015; SILVA, C. F. N., 2018). Portanto, com as informações descritas na literatura até o momento, é possível afirmar que o comportamento desses complexos é influenciado por esse emparelhamento, uma vez que era esperado que suas características fossem semelhantes a de um complexo oxidado simétrico $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{L})_3]^+$, o que não foi observado. Além dos espectros de EPR serem silenciosos, o deslocamento químico dessas espécies evidenciam um comportamento intermediário entre os complexos paramagnéticos $[\text{Ru}_3\text{O}]^+$ e os diamagnéticos $[\text{Ru}_3\text{O}]^0$.

A geometria e a simetria dessa classe de complexos ainda são incertas, uma vez que ainda não há dados de difração de raios – X na literatura. Foi observado, por dados de modelagem computacional, que há uma grande mistura de orbitais, originando o

emparelhamento dos elétrons da unidade metálica e da molécula de NO. Toma, et. al. (2002; 2005) e Cacita et. al. (2015) realizaram cálculos de modelagem molecular a partir dos quais obtiveram diagramas de orbitais moleculares para complexos nitrosilos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{L})_2]^+$, sendo L = py, pic e 3-pic. Com isso, inferiu-se a grande influência que o ligante nitrosilo exerce na construção do DOM, uma vez que a modelagem mostrou que há uma grande mistura orbital entre a molécula de NO e o cluster. Outra evidência dessa grande mistura orbital foi observada pelo nosso grupo de pesquisa em trabalhos anteriores de fotólise (CACITA, N. et. al., 2015). Nesses experimentos, os resultados disponíveis até o momento de modelagem computacional da estrutura eletrônica para tais compostos não foram capazes de explicar a relação da liberação de NO fotoinduzida com o comprimento de onda de irradiação.

Os cinco nitrosilos complexos trinucleares de rutênio mencionados acima (três do grupo de pesquisa da professora Sofia Nikolaou) compõem uma série com ligantes apresentando naturezas diferentes (L = py, pic, 3-pic; 4-acpy e 4-tbpy), porém até o momento não foi possível racionalizar a correlação do comportamento das espécies trinucleares combinadas ao NO com a variação dos ligantes desta série, como foi feito por nosso grupo no caso de complexos simétricos e assimétricos de CO (MOREIRA, M. B. et. al. 2016; POSSATO, B. et. al., 2017).

Com esses fatos relatados, observa-se que ainda não há uma descrição satisfatória destas espécies, sendo necessário mais trabalhos voltados à pesquisa básica.

1.6 Agentes redutores

Uma das vertentes em química de metalofármacos preconiza que o primeiro passo para que os compostos de rutênio (III) possam ser ativados é a redução (ZHANG, P.; SADLER, P. J.; 2017). A análise e investigação desse processo é de extrema importância para o entendimento da ação do possível metalofármaco, uma vez que o íon metálico pode sofrer reação de oxirredução no organismo.

No organismo há agentes redutores, também denominados antioxidantes, que podem ser produzidos endogenamente, como no caso da glutathiona, ou adquiridos por meio da ingestão de alimentos, como o ácido ascórbico (vitamina C), suas fórmulas estruturais estão apresentadas na Figura 14.

Figura 14. Fórmulas estruturais da glutatona e do ácido ascórbico.

A glutatona (GSH) está disponível em meio intracelular com concentrações que variam entre 0,1 – 10 mmol.L⁻¹ (KASHIBA-IWATSUKI, M. et al., 1996) e é constituída por três aminoácidos, γ -ácido glutâmico, glicina e cisteína, cujo grupamento tiol (-SH) possui papel de extrema importância nas atividades biológicas.

O ácido ascórbico (H₂A) é comumente encontrado em compartimentos aquosos de tecidos orgânicos ou no plasma sanguíneo na forma de íons ascorbato (HA⁻), agente redutor mais forte que sua espécie protonada, com concentrações que variam de 10 a 80 μ mol.L⁻¹ (KASHIBA-IWATSUKI, M. et al., 1996). Sendo seu potencial redox (-0,74 V vs EPH, quando na forma do ânion ascorbato - FORNARO, A.; COICHEV, N., 1998) dependente do pH, aumentando em ambientes mais alcalinos. O H₂A apresenta valores de pKa 4,2 e 11,6, ambos referente à perda do hidrogênio presente no anel aromático (HARTINGER, C. G. et. al., 2006; SANTOS, R. L. S. R., 2012). Este agente redutor foi utilizado nos experimentos de investigação da redução de nitrosilos complexos trinucleares de rutênio, como será relatado neste trabalho.

Estudos mostraram que ambos os agentes redutores supracitados reduzem, de forma eficiente, os compostos NAMI-A e KP1019 (BRINDELL, M. et al., 2007; BARTEL, C. et al., 2011). Além disso, atualmente, liberação de NO por redução proveniente de nitrosilos complexos vem crescendo a cada dia como as pesquisas com cisteína e glutatona, por exemplo (SILVA, F. O. N. et. al., 2011; PEREIRA, J. C. M.; SOUZA, M. L.; FRANCO, D. F., 2015; SILVA, F. O. N. et.al., 2018).

2. OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho podem ser divididos em duas partes. A primeira é a otimização da síntese de nitrosilo complexo trinuclear de rutênio de fórmula geral $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{L})_2]\text{PF}_6$ (L = ligantes N – heterocíclicos) . Para isso, algumas etapas devem ser realizadas:

- Síntese, purificação e caracterização de carboxilatos trinucleares de rutênio, de fórmula geral $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2\text{NO}]\text{PF}_6$, onde py = piridina.
- Mapeamento da rota sintética convencional de nitrosilo complexos trinucleares de rutênio com ligantes piridínicos com intuito de estabelecer qual/quais precursor(es) deve-se purificar previamente.
- Comparação de duas rotas sintéticas de nitrosilo complexo trinuclear de rutênio a fim de compará-las quanto ao rendimento e pureza do produto final.
- Caracterização dos compostos sintetizados utilizando técnicas de espectroscopia de ressonância magnética nuclear RMN de ^1H , absorção na região UV-visível e vibracional na região do infravermelho.

A segunda parte dos objetivos trata-se dos estudos preliminares da reatividade do nitrosilo complexo trinuclear de rutênio com agentes redutores em diferentes meios.

- Verificação da estabilidade de dois compostos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ em meio aquoso.
- Estudos preliminares da reatividade dos complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ com diferentes agentes redutores em diferentes meios.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Procedência dos reagentes e solventes utilizados

Os solventes e reagentes utilizados foram obtidos comercialmente e, com exceção do diclorometano, não foram purificados previamente.

Tabela 1. Reagentes utilizados.

Reagentes	Procedência
Solventes	
Acetona	Sigma Aldrich
Acetonitrila	J. T. Baker
Acetonitrila deuterada	Sigma Aldrich
Diclorometano	Recuperado de resíduos
Etanol	Synth
Éter etílico	Chemco
Éter de petróleo	Synth
Metanol	Synth
Metanol deuterado	Sigma Aldrich
Ligante	
Piridina	Sigma Aldrich
Outros	
Acetato de sódio trihidratado	Sigma Aldrich
Ácido acético glacial	Synth
Ácido ascórbico	Acros
Ácido fórmico	Merck
Ácido nítrico	Synth
Ácido sulfúrico	Chemco
Alumina neutra	Sigma Aldrich
Br ₂	Merck
Carbonato de sódio	Merck
Cloreto de mercúrio (I)	Sigma Aldrich
Cloreto de rutênio (III) trihidratado	Sigma Aldrich
Hexafluoro fosfato de amônio	Sigma Aldrich
Hidrazina	Sigma Aldrich
Peneira molecular	Sigma Aldrich
Sílica	Sigma Aldrich

3.2 Purificação do diclorometano (DCM)

A purificação do diclorometano foi realizada para a síntese da etapa final da rota sintética, a síntese do nitrosilo complexo de rutênio. Esta etapa foi necessária uma vez que o solvente disponível foi recuperado a partir de resíduos do Departamento de Química da FFCLRP. Adaptou-se o protocolo de purificação do procedimento descrito na literatura (ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. 2008).

Adicionou-se a um balão de fundo redondo de 500 mL o volume de diclorometano a ser purificado, permanecendo sob agitação em todas as etapas do processo de purificação. Utilizando uma bureta, adicionou-se vagarosamente ácido sulfúrico concentrado (H_2SO_4), cujo volume total corresponde a 10% do volume do solvente. Após a adição do ácido sulfúrico, o balão foi tampado e deixou-se sob agitação durante 8 horas. No decorrer desse período a fase ácida se tornou amarelada e, com um funil de separação, separou-se tal fase do solvente. O procedimento citado foi repetido até que a fase ácida não apresentasse coloração amarelada.

Ao solvente separado foi adicionada uma solução aquosa de 5% de carbonato de sódio (Na_2CO_3). O volume da solução aquosa deve ser a metade do volume do solvente. Após a adição, retirou-se a solução de carbonato de sódio, utilizando o funil de separação e, em seguida, adicionou-se água destilada para auxiliar na lavagem do solvente. Retirou-se a água e guardou-se o diclorometano em um frasco com peneira molecular previamente ativada.

3.3 Sínteses

3.3.1 Rota sintética convencional

A síntese para obtenção do nitrosilo complexo trinuclear (cluster) $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ (py = piridina) foi feita pela rota sintética convencional percorrendo 5 etapas adaptadas da literatura (SPENCER; WILKINSON, 1972; BAUMANN, J. A. et al., 1978; TOMA, et al., 2002; TOMA et al., 2005; CACITA et al., 2015), como mostrado no Esquema 1.

Esquema 1. Representação da rota sintética convencional.

Fonte: a autora.

Como foram feitas várias sínteses utilizando esta mesma rota sintética foi descrito apenas um procedimento experimental seguido em todas as sínteses. Em algumas etapas modificações foram realizadas as quais foram apontadas neste trabalho.

3.3.1a) Síntese do precursor 1 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{CH}_3\text{COO}$ - (cluster mãe)

Em um balão de 500 mL reagiu-se 5g de cloreto de rutênio tri-hidratado $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (MM = 261,47 g/mol; 19,1mmol) com 10g de acetato de sódio tri-hidratado $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (MM = 136,08 g/mol; 73,5 mmol) em uma mistura de 125 mL de etanol e 125 mL de ácido acético glacial sob refluxo de aproximadamente 4 horas ($T \approx 80^\circ\text{C}$). A solução foi armazenada na geladeira por pelo menos uma noite para que o excesso de $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ decantasse. Após a separação por filtração a vácuo, o filtrado foi rotaevaporado até a formação de um óleo. A esse óleo foi adicionado 100 mL de metanol e rotaevaporou-se novamente até secar. Este procedimento foi repetido 3 vezes e, em seguida, foi adicionado 200 mL de acetona para a precipitação do complexo. O composto de coloração verde petróleo formado foi filtrado, lavado com éter etílico e seco sob vácuo em dessecador contendo sílica gel. Foram feitas 2 sínteses do complexo 1 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{CH}_3\text{COO}$ chamado de cluster mãe, sendo que na primeira foi obtido 4,54 g e na segunda 4,78 g do mesmo (MM= 828,64 g/mol; 5,48mmol e 5,77mmol, respectivamente). O rendimento não foi calculado nesta etapa, uma vez que o produto final possui contaminação de $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

3.3.1b) Síntese do precursor 2 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{CH}_3\text{OH})_2]$

Adicionou-se a um balão de três bocas de 100 mL, sob proteção da luz, 35 mL de metanol e 1g do cluster mãe sintetizado.

Acoplou-se a este balão um sistema gerador de monóxido de carbono (CO), cuja produção provém da reação entre ácido sulfúrico (H_2SO_4) e ácido fórmico (HCOOH). O sistema foi desaerado com argônio durante 20 minutos, sob agitação. Em seguida adicionou-se HCOOH ao balão contendo H_2SO_4 para que fosse iniciada a produção de CO, deixando o sistema saturado do gás por 20 minutos. O meio reacional foi colocado em banho de gelo e, a este, foram adicionadas 8 pastilhas de amálgama de zinco (-0,76 V vs EPH - JEFFERY, G. H., et. al., 1989) recém preparadas. O balão com o composto foi mantido em banho de gelo e sob proteção da luz com borbulhamento contínuo de CO por 5 horas. Ao término da síntese, a solução foi rotaevaporada até secar e o sólido violeta foi guardado no dessecador com sílica gel e protegido da luz. Foram feitas 3 sínteses segundo este procedimento.

Tabela 2. Síntese $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{CH}_3\text{OH})_2]$.

Síntese	Massa Cluster mãe (g)	Massa Precursor 2 (g)	η (%)
1	1,0010 (1,21mmol)	0,9078 (1,18mmol)	98
2	0,8860 (1,07mmol)	0,8027 (1,05mmol)	98
3	0,5433 (0,656mmol)	0,4928 (0,644mmol)	98

Na síntese (3) o cluster mãe utilizado foi previamente purificado com alumina neutra com poros de 58 Å e etanol como fase estacionária e fase móvel, respectivamente, antes da obtenção do precursor 2 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ (MM = 765,57g/mol).

3.3.1c) Síntese e purificação do precursor 3 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{py})_2]$

Em um balão de fundo redondo de uma boca, sob proteção da luz, solubilizou-se 1,0 g do complexo 2 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ e o ligante piridina com proporção 1:3 (cluster : ligante) em aproximadamente 50 mL de metanol. A solução foi mantida sob agitação e protegida da luz por 23 horas. Após este período, guardou-se o balão contendo a solução na geladeira por 2 dias para a precipitação do complexo. O sólido azul precipitado foi separado por centrifugação e guardado em dessecador com sílica gel, sob abrigo da luz, até a secagem.

Foram feitas 3 sínteses seguindo tal procedimento. O complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{py})_2]$ (MM = 859,68 g/mol) obtido na síntese 1 foi purificado utilizando sílica com poros de 60 Å e uma mistura de acetonitrila (ACN) e diclorometano (DCM) com proporção 3:1. Nas sínteses 2 e 3 o sólido azul foi apenas lavado com metanol gelado, a fim de remover o excesso de piridina, e separado por centrifugação. A Tabela 3 sumariza as etapas descritas nesta seção.

Tabela 3. Sínteses $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{py})_2]$.

Síntese	Massa Precursor 2 (g)	Massa Precursor 3 (g)	Purificação	Massa Precursor 3 (g)	η (%)
1	0,9078	0,3563 (0,414mmol)	Cromatografia em coluna	0,2103 (0,245mmol)	21
2	0,8027	0,2497 (0,290mmol)	Lavagem	0,2331 (0,271mmol)	26
3	0,4928	0,3055 (0,355mmol)	Lavagem	0,2794 (0,325mmol)	50

3.3.1d) Síntese do precursor 4 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})(\text{py})_2]\text{PF}_6$

Foi adicionado, a um balão de fundo redondo, 0,2103g do precursor 3 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{py})_2]$, o qual foi dissolvido em aproximadamente 30 mL de diclorometano (CH_2Cl_2) purificado. A essa solução adicionou-se vagarosamente uma solução $0,15 \text{ mol.L}^{-1}$ de Br_2 em CH_2Cl_2 , sob agitação, monitorando o processo de oxidação com espectros eletrônicos. Em seguida, a solução foi rotoevaporada e o sólido azul esverdeado foi ressuspendido em metanol e rotaevaporado novamente até a secagem, tal processo foi repetido 5 vezes para a total remoção de bromo. O resíduo foi dissolvido em metanol e permaneceu sob refluxo por 1 hora. Após o refluxo, adicionou-se aproximadamente 10 vezes de excesso de hexafluorofosfato de amônio (NH_4PF_6), solubilizado em metanol e a solução foi deixada na geladeira por um dia, para a precipitação do composto de interesse. O complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ ($\text{MM} = 1010,86 \text{ g/mol}$) precipitado, de coloração azul esverdeada, obtido foi separado por centrifugação e guardado em dessecador com sílica gel. O volume de bromo adicionado e massas obtidas em cada síntese estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4. Síntese do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})(\text{py})_2]\text{PF}_6$

Síntese	Massa Precursor 3 (g)	Volume bromo (mL)	Massa precursor 4 (g)	η (%)
1	0,2103	5	0,1987 (0,197mmol)	80
2	0,2331	1,2	0,1850 (0,183mmol)	68
3	0,2894	1,0	0,2570 (0,255mmol)	78

3.3.1e) Síntese do nitrosilo complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$

O sistema gerador de óxido nítrico (NO) foi adaptado utilizando um balão de três bocas de 500 mL, onde foi adicionado cobre metálico, na forma de pastilhas. Ao mesmo balão acoplou-se, em sua boca central, um funil de adição de 250 mL, contendo ácido nítrico (HNO_3) 30%. Uma das bocas do balão foi conectada a uma mangueira de saída de gás até um frasco lavador contendo uma solução saturada de hidróxido de sódio (NaOH) para a remoção de $\text{NO}_{2(\text{g})}$ (gás marrom) e a este frasco foi conectada outra mangueira para o transporte do gás até outro frasco contendo metanol seco (MeOH), responsável pela retenção de moléculas de água. Por fim, a este frasco foi conectada outra mangueira a fim

de borbulhar NO em um balão âmbar de três bocas de 100 mL. A Figura 15 mostra um esquema do sistema gerador de NO.

Figura 15. Sistema gerador de NO.

Fonte: POSSATO, B., 2017.

Na síntese 1 solubilizou-se, em um balão de três bocas de 100 mL, 0,1987 g do precursor 4 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em aproximadamente 30 mL de uma mistura de diclorometano e metanol (3:1). Tal solução foi desaerada com argônio durante 30 minutos e em seguida foi iniciada a produção de NO reagindo HNO_3 (30%) com as pastilhas de cobre previamente colocadas no balão. O fluxo de NO foi mantido até observar a formação do perfil espectral do nitrosilo complexo de rutênio.

Foram feitas algumas modificações no procedimento das sínteses 2 e 3. Em tais sínteses foram utilizados aproximadamente 20 mL de diclorometano para solubilizar seu precursor direto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})(\text{py})_2]\text{PF}_6$. Além disso, o metanol seco armazenado no frasco lavador foi substituído por diclorometano seco para saturar o meio reacional de solvente.

Tabela 5. Tempo de duração das sínteses dos nitrosilos complexos.

Síntese	Massa Precursor 4 (g)	Duração (h)
1	0,1987	25
2	0,1850	3
3	0,2570	3

Ao término da reação a solução foi rotaevaporada até secagem e o sólido marrom foi guardado em dessecador contendo sílica gel.

O complexo obtido na síntese 1 foi isolado por precipitação adicionando éter de petróleo na solução do composto e separando-o por centrifugação, obtendo-se assim 0,1796g do sólido. Após a obtenção dos complexos das sínteses 2 e 3, as soluções foram rotaevaporadas e guardadas em dessecador. Não foram realizadas a purificação de nenhum destes. A Tabela 6 apresenta os valores de massa obtidos após a síntese.

Tabela 6. Síntese do nitrosilo complexo trinuclear de rutênio.

Síntese	Massa precursor 4 (g)	Massa nitrosilo complexo (g)	η (%)
1	0,1987 (0,197mmol)	0,1796 (0,178mmol)	90
2	0,1850 (0,183mmol)	0,1425 (0,142mmol)	78
3	0,2570 (0,255mmol)	0,2454 (0,244mmol)	96

3.3.2 Nova rota sintética

Uma outra rota sintética para a obtenção de nitrosilos complexos trinucleares de rutênio foi proposta por uma colega do grupo de pesquisa da professora Sofia Nikolaou durante o período de doutorado da mesma (POSSATO, B., 2017). Em tal rota são necessárias apenas 3 etapas. Como mostrado no Esquema 2, há a formação direta de um precursor oxidado que apresenta o NO já coordenado, não necessitando da redução e formação do intermediário carbonílico, como na rota convencional.

Esquema 2. Representação da obtenção do nitrosilo complexo.

Fonte: Adaptado de POSSATO, B., 2017.

3.3.2a) Síntese do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{PF}_6$

Em um balão de fundo redondo foi solubilizado 0,4120g de cluster mãe (MM= 828,64 g/mol; 0,496mmol) em 30 mL de uma mistura de etanol (EtOH) e metanol

(MeOH) com proporção de 2:1. A esta solução foi adicionado sob agitação, 10 vezes de excesso de NH_4PF_6 solubilizado previamente em um volume mínimo da mesma mistura utilizada para o cluster mãe e manteve-se a agitação por 10 minutos. Em seguida a solução foi rotaevaporada e guardada em dessecador contendo sílica gel. O sólido verde petróleo obtido foi purificado utilizando alumina neutra com poros de 58 Å e etanol como fase estacionária e fase móvel, respectivamente.

3.3.2b) Síntese do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$

O sistema gerador de NO utilizado nesta rota sintética foi o mesmo adaptado para a rota convencional na etapa 3.3.1e).

O balão âmbar foi mantido em banho de gelo, protegido da luz e sob agitação durante todo o procedimento, a este foi colocado o cluster mãe purificado na etapa 3.3.2a), solubilizado em 20 mL de uma mistura 3:1 de diclorometano e metanol (DCM:MeOH). O sistema foi previamente purgado com fluxo contínuo de argônio durante 30 minutos, este mesmo gás foi utilizado como gás de arraste durante a síntese. Após purgar o sistema, foi iniciado a produção de NO gotejando HNO_3 , sob agitação, nas pastilhas de cobre que foram colocadas no balão previamente. Foi mantido o borbulhamento contínuo de NO na solução durante o período de 5 horas, após este período foi possível visualizar a mudança de coloração da solução que passou do verde petróleo para castanho avermelhado. Confirmado o término da reação com espectro eletrônico, foi adicionado o ligante de interesse.

3.3.2c) Síntese do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$

Logo após o término da síntese da etapa 3.3.2b) foi adicionado ao balão, sob agitação, o ligante piridina com proporção de 1:3. A solução foi mantida sob agitação e protegida da luz por um dia e então foi rotaevaporada. O complexo foi ressuspenso em 10mL de diclorometano e a esta solução foi lentamente adicionado 25 mL de éter de petróleo, mantendo a solução na geladeira até o dia seguinte para ocorrer a precipitação do composto de interesse, o qual foi isolado por meio de centrifugação. O sólido castanho obtido foi lavado com água deionizada gelada três vezes, seco e guardado em dessecador contendo sílica gel. Obteve-se 0,1395g (0,138mmol; $\eta = 28\%$) do produto final.

3.4 Análise da reatividade do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em tampão acetato (pH = 5,0)

Para analisar a reatividade do complexo em tampão acetato com pH 5,0 a ser utilizado no estudo cinético, estando este relatado na próxima seção, solubilizou-se aproximadamente 0,40 mg do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em 30 μL de acetonitrila e completou-se o volume com solução tampão acetato até 3 mL. A análise foi feita ao abrigo da luz. Monitorou-se a variação espectral até 30 horas e manteve-se a temperatura à 25 °C constante.

3.5 Análise da reatividade do nitrosilo complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em solução aquosa com pH $\approx$ 7,0

Realizou-se o teste de reatividade do complexo em solução aquosa corrigindo o pH da mesma com a adição de uma solução diluída de hidróxido de sódio até que o pH fosse aproximadamente 7,0. Aferiu-se o pH inicial (precedendo a adição do complexo) e final (ao término do experimento) da solução. Adicionou-se o complexo solubilizado em 30 μL de acetonitrila ($6,0 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$) à solução aquosa para completar o volume total de 3 mL na cubeta. Experimento feito ao abrigo da luz e temperatura constante à 25°C durante todo o processo. Monitorou-se a variação espectral durante 26 horas.

3.6 Estudo cinético preliminar da redução dos nitrosilos complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ com ácido ascórbico em tampão acetato

Em trabalhos de iniciação científica do nosso grupo de pesquisa (SOUZA, S. S., 2017), foi dado início à análise da reatividade dos nitrosilos complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-tbpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ durante 30 minutos, ambos os compostos sintetizados e caracterizados previamente no grupo de pesquisa (SILVA, C. F.N. et. al., 2018). Tais análises foram feitas em diferentes soluções tampão, fosfato (pH = 7,4), tris (pH = 7,2) e acetato (pH = 5,0). Além disso, foi verificada as condições experimentais, tais como a concentração e tempo de reação, para a análise da redução dos complexos de rutênio com o agente redutor, ácido ascórbico.

Em seguida foi verificado a reatividade do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ em diferentes pH sem a presença do ácido ascórbico, a fim de analisar a influência do meio na reação. Além disso, analisou-se o espectro vibracional na região do

infravermelho do complexo após este ser submetido a um pH de 12,9 (SOUZA, S. S., 2017 - ANEXO I).

Após tais verificações, foi possível realizar experimentos exploratório de cinética de redução com dois nitrosilos complexos: 1) $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ e 2) $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$, sintetizado neste trabalho. Estes estudos consistiram na adição de 2,5 mL da solução tampão acetato (pH = 5,0) a uma cubeta de quartzo com capacidade de 3 mL e o volume restante completado com 250 μL da solução de complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ (ambos com $6,0 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) em acetonitrila e 250 μL da solução aquosa de ácido ascórbico ($6,0 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$) um agente redutor com potencial de redução de -0,74 V vs EPH, quando na forma do ânion ascorbato (FORNARO, A.; COICHEV, N., 1998), satisfazendo assim a condição de pseudoprimeira ordem para posterior cálculo dos dados cinéticos.

As análises feitas com o complexo 1) $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ foram monitoradas por meio de espectros eletrônicos na região UV-visível no modo cinético a cada 15 segundos durante os primeiros 20 minutos e posteriormente com intervalo de 3 minutos por mais 2 horas. No caso do complexo 2) $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ decidiu-se aumentar o tempo de análise e diminuir o intervalo de tempo de monitoramento. Monitorou-se a reação de redução com espectros eletrônicos na região UV-visível no modo cinético a cada 4 segundos nos primeiros 40 minutos e em seguida aumentou-se o intervalo para 1 minuto por mais 3,5 horas. Todas as análises foram feitas com as soluções ao abrigo da luz e mantendo a temperatura à 25°C durante todo o processo.

As constantes de velocidade observadas (k_{obs}) foram calculadas a partir do ajuste exponencial feito pelo software Origin 2016 e a partir destas, calculou-se o tempo de meia vida ($\tau_{1/2}$) por meio da fórmula: $\frac{\ln 2}{k}$.

3.7 Estudo cinético da redução do nitrosilo complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ com hidrazina em tampão acetato (pH = 5,0)

Substituiu-se o ácido ascórbico por uma solução aquosa de hidrazina 24%. Para um volume total de 3 mL, adicionou-se 250 μL da solução de complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ ($6,0 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$) em acetonitrila, aumentou-se o volume da solução tampão acetato para 2,72 mL e adicionou-se 30 μL de hidrazina ($7,49 \times 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ - potencial de redução de -1,16V vs EPH – KUBOTA, L. T. et. al., 1995;

FUJIWARA, S. T., 2005) à solução. Experimento realizado ao abrigo da luz e temperatura constante à 25°C durante todo o processo. A variação espectral foi monitorada por 26 horas.

Após a aquisição dos espectros eletrônicos obteve-se as curvas cinéticas para determinar as constantes de velocidade observadas (k_{obs}), a partir do ajuste exponencial, e calculou-se o tempo de meia vida ($\tau_{1/2}$).

3.8 Equipamentos utilizados

3.8.1 Espectroscopia eletrônica UV-vis

Os espectros eletrônicos foram obtidos em diferentes espectrofotômetros UV-visível: Agilent - modelo 8453, com varredura na região de 190 nm a 1100 nm, espectrofotômetro Shimadzu 3101PC, com varredura na região de 190 nm a 900 nm, e espectrofotômetro Shimadzu UV – 1800, com varredura na região de 190 nm a 1100 nm, utilizando-se cubeta de quartzo de 1,0 cm de caminho óptico. Os máximos de absorção foram determinados diretamente dos espectros eletrônicos obtidos.

3.8.2 Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho

Os espectros de infravermelho foram registrados em pastilhas de KBr, na região de 400 a 4000 cm^{-1} , em um espectrofotômetro IR Prestige 21 Shimadzu com resolução de 2 cm^{-1} .

3.8.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear - RMN

Os espectros de RMN ^1H foram obtidos no espectrômetro do tipo Bruker Avance 500 e 400 MHz, utilizando acetonitrila deuterada - CDCl_3 e metanol deuterado – CD_3OD (solvente) sendo o TMS a referência interna.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Todas as sínteses realizadas neste trabalho foram monitoradas por espectros eletrônicos na região UV-visível. A coordenação de ligantes perturba os níveis de energia do complexo, alterando principalmente as transições intracluster (IC), com caráter predominantemente metálico.

Apesar de se conhecer as limitações da utilização do diagrama de orbitais moleculares para as interpretações das propriedades eletrônicas dos carboxilatos trinucleares de rutênio, principalmente para o caso daqueles contendo ligante óxido nítrico, até os dias de hoje a interpretação e atribuições utilizando tais diagramas ainda são aceitas pela literatura.

Analizou-se o espectro na região do infravermelho para comprovar a coordenação da molécula de NO e o espectro de RMN - ^1H a fim de comparar a pureza dos compostos obtidos.

4.1 Rota sintética convencional

Será reportado apenas um espectro eletrônico característico de cada um dos precursores **1** $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{CH}_3\text{COO}$ e **2** $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{CH}_3\text{OH})_2]$, uma vez que são os mesmos utilizados nas demais sínteses.

4.1.1 Síntese dos precursores **1** $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{CH}_3\text{COO}$ e **2** $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{CH}_3\text{OH})_2]$

A reação do precursor **1** ocorre com os íons metálicos de rutênio se organizando espontaneamente no espaço em um arranjo trigonal, ligados em ponte pelo átomo central de oxigênio e os seis grupos acetato também em ponte entre cada íon rutênio (TOMA, H. E. et al., 2001), como mostrado no esquema a seguir.

Esquema 3. Representação da obtenção de carboxilatos trinucleares de rutênio.

Fonte: Adaptado de TOMA, H. E. et al., 2001.

Pelo fato das moléculas de solvente serem lábeis, a reação de substituição destas pelos ligantes, próxima etapa da síntese, é facilitada.

Após a separação do produto por filtração e sua secagem, confirmou-se a obtenção do composto de interesse pela observação da coloração verde petróleo do sólido, além das bandas no espectro eletrônico características do precursor 1 (“cluster mãe”), como mostrado na Figura 16.

Figura 16. Espectro de absorção na região UV-vis do $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]^+\text{CH}_3\text{COO}$ em metanol (10^{-5} mol. L^{-1}). Banda IC em 689 e TCCL em 385 nm

O espectro eletrônico da classe de complexos oxidados de fórmula $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6\text{L}_3]^+$, com os três íons rutênio apresentando estado de oxidação +3, em geral, apresenta uma banda alargada na região de absorção entre 600 - 700 nm, característica da unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]$ - transição intracluster (IC) - e outra na região de 300-400 nm, referente a transição de transferência de carga cluster - ligante (TCCL), que é dependente da natureza do ligante (TOMA, H. E. et. al., 2001).

Neste trabalho foi feita uma análise exploratória acerca da necessidade de purificação prévia do cluster mãe para a obtenção do produto final de fórmula geral $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{L})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$, considerando tanto o rendimento quanto a pureza deste ao térmico da síntese. Tais análises estão evidenciadas na seção 4.1.4a).

Após a obtenção do cluster mãe foi possível prosseguir para a próxima etapa da síntese, a obtenção do precursor 2 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{CH}_3\text{OH})_2]$.

Esquema 4. Representação da obtenção do $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{CH}_3\text{OH})_2]$.

Fonte: A autora.

O intuito da síntese deste complexo é a proteção de um sítio de coordenação para posterior coordenação da molécula de óxido nítrico. Portanto, nesta etapa, a molécula de CO é coordenada ao cluster protegendo um sítio de coordenação. Para que a molécula de CO seja coordenada, é necessário que o cluster seja reduzido, pois assim a unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]$ possui densidade eletrônica suficiente para que ocorra a retrodoação e assim estabilize o complexo. Para isso, foi adicionado ao meio reacional amálgama de zinco, que possui potencial de redução suficiente para tal (-0,76 V vs EPH - JEFFERY, G. H., et. al., 1989).

Com a redução, o complexo passa a ter carga formal zero, uma vez que os íons metálicos de rutênio possuem estados de oxidação Ru(III), Ru(III), Ru(II). A banda observada no espectro eletrônico deste sofre um deslocamento batocrômico (para maiores comprimentos de onda) quando comparados aos complexos oxidados: a banda IC desloca-se para aproximadamente 900 nm, como evidenciado na Figura 17 do espectro eletrônico de um complexo reduzido com carga formal zero.

Figura 17. Espectro de absorção do complexo reduzido $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})(\text{S})(\text{py})_2]$, onde S = solvente (10^{-5} mol. L^{-1}).

Esse deslocamento batocrômico pode ser racionalizado em termos dos orbitais moleculares, uma vez que a redução causa um aumento na repulsão eletrônica desestabilizando o nível HOMO do cluster (aumento de energia do nível) sendo necessária uma menor energia para que ocorra a transição (TOMA, H. E. et. al., 2001; NIKOLAOU, S., 2002; ABE, M. et. al., 1996).

O íon metálico de rutênio (Ru^{II}), estando com uma maior densidade eletrônica, adquire uma maior afinidade deste pelo CO, havendo uma forte retrodoação entre esta e o íon metálico, já que o primeiro possui orbitais π^* vazios, que podem ser ocupados por elétrons, sendo denominado então como ligante π – aceptor.

Após a coordenação da molécula de CO, devido a retrodoação, a unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]$ se torna deficiente em elétrons, estabilizando os níveis $d\pi$ do metal (diminuição de energia do nível). Este fato justifica o deslocamento hipsocrômico (menor comprimento de onda) da banda IC de 900 para a região de 600 nm quando há a coordenação do CO. Portanto, com a coordenação da molécula de CO é necessária uma maior energia para que ocorra a transição eletrônica (BAUMANN, J. A. et al., 1978; TOMA, H. E. et al. 2001; ABE, M. et. al., 1996; NIKOLAOU, S., 2002).

Após 5 horas de reação foi confirmada a finalização da síntese do precursor 2 pela coloração violeta e pelo espectro eletrônico mostrado na Figura 18, permitindo o prosseguimento da rota sintética com a síntese do precursor 3 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{L})_2]$.

Esquema 5. Representação da obtenção do $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{L})_2]$.

Fonte: A autora.

Figura 18. Espectro de absorção do composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ em acetonitrila (10^{-5} mol. L^{-1}).

4.1.2 Síntese e purificação dos precursores 3 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{py})_2]$ e 4 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})(\text{py})_2]\text{PF}_6$

Nesta seção foi analisado o resultado da síntese 1 descrita na etapa 3.3.1c) e d). Após a obtenção do complexo carbonílico $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{py})_2]$ foi feita a purificação deste, uma vez que a próxima etapa é a oxidação e obtenção do precursor 4 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})(\text{py})_2]\text{PF}_6$, onde há a substituição do ligante carbonil do precursor 3 por uma molécula de solvente. Para que isso seja possível, é imprescindível a purificação do precursor 3, uma vez que se houver ligante piridínico disponível no meio reacional, este pode ser coordenado ao cluster $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})(\text{L})_2]^+$, após a oxidação do precursor 3 e consequente labilização da molécula de CO, formar um complexo simétrico $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{L})_3]^+$ e impedir a coordenação da molécula de NO e assim, impossibilitar a formação do nitrosilo complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{L})_2]^+$ na etapa final.

Portanto, para a purificação do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{py})_2]$ foi feito um teste preliminar em cromatografia em camada delgada (CCD), com sílica como fase estacionária, diferentes solventes e proporções destes para a escolha da fase móvel mais adequada. As proporções dos solventes estão dispostas na tabela a seguir.

Tabela 7. Proporções dos solventes utilizados para o teste em CCD.

DCM (%)	ACN (%)	MeOH (%)
100	-	-
70	30	-
60	40	-
50	50	-
-	100	-
10	90	-
30	70	-
-	-	100
-	10	90
-	30	70

De acordo com o teste executado, determinou-se que o composto seria purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica com poros de 60Å e uma mistura de acetonitrila e diclorometano com proporção de 3:2, uma vez que as frações no teste em CCD desta proporção se apresentava mais resolvida se comparada com as demais.

A Figura 19 mostra o espectro eletrônico do cluster reduzido $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{py})_2]$ após a purificação.

Figura 19. Espectro de absorção do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{py})_2]$ em acetonitrila (10^{-5} mol. L⁻¹).

Observou-se a presença de uma banda com máximo em 583 nm referente a transição intracluster, outra em 333 nm atribuída como TCCL e um ombro em aproximadamente 219 nm, com maior energia, relacionadas a transições internas do ligante (BAUMANN, J. A. et. al., 1978).

Após a purificação, o composto foi oxidado utilizando uma solução de bromo 0,15 mol.L⁻¹.

Esquema 6. Representação da obtenção do $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{S})(\text{L})_2]^+$.

Fonte: A autora.

Neste procedimento observou-se modificações incomuns das bandas TCCL e intraligante em 320 e 263 nm, respectivamente. Ao averiguar a natureza de tais bandas constatou-se ser proveniente da própria solução de bromo, que possui bandas em 245, 307 e 406 nm.

A Figura 20 apresenta uma comparação dos espectros eletrônicos do cluster reduzido $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{py})_2]$, oxidado $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})(\text{py})_2]^+$ e da solução de bromo.

Figura 20. Comparação dos espectros de absorção no processo de oxidação do $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{py})_2]$ em diclorometano. **A)** Oxidação. **B)** Comparação do perfil espectral do complexo oxidado com a solução de bromo.

Com intuito de remover totalmente o bromo da solução, esta foi lavada diversas vezes com metanol e rotaevaporada até secar. A Figura 21 mostra o espectro eletrônico do composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})(\text{py})_2]^+$ após a remoção do bromo.

Figura 21. Espectro eletrônico do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})(\text{py})_2]^+$ em acetonitrila (10^{-5} mol. L^{-1}).

Analizando a banda IC, nota-se que houve um deslocamento e alargamento da mesma para a região entre 600 – 700nm. Esse deslocamento batocrômico é característico de complexos oxidados. Com a oxidação, a retrodoação entre o cluster e a molécula de CO é enfraquecida, uma vez que o cluster passa agora a estar deficiente em elétrons π já que os íons rutênio agora passam a apresentar estado de oxidação + 3 novamente e como consequência a molécula é labilizada. Sem a retrodoação há uma desestabilização do nível $d\pi$ do metal (maior energia) devido a repulsão eletrônica, sendo necessário uma menor energia para a transição. Tal perturbação, causada pela saída da molécula de CO, influencia principalmente a banda IC.

4.1.3 Síntese do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$

Após a oxidação foi possível realizar a última etapa da rota sintética convencional, a síntese do nitrosilo complexo de rutênio $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$.

Esquema 7. Esquema da obtenção do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{L})_2]^+$.

Fonte: A autora.

Em outras sínteses realizadas no decorrer deste trabalho foram feitas purificações apenas na etapa final da rota sintética do nitrosilo complexo, como no caso do composto contendo o ligante isonicotinamida (isn). A fim de purificá-lo, utilizou-se o artifício da cromatografia de adsorção utilizando alumina neutra como fase estacionária e uma mistura composta por 90% de acetonitrila e 10% de diclorometano como fase móvel, porém durante este processo o composto foi degradado. Por isso, na síntese com ligante piridina optou-se por não utilizar a cromatografia em coluna para purificar o produto. Para esta síntese foi feito o isolamento do cluster por precipitação com a adição de éter de petróleo à solução (TOMA, H. E. et. al., 2002).

A Figura 22 compara os espectros eletrônicos do complexo contendo piridina antes e após a síntese do nitrosilo complexo de rutênio.

Figura 22. Espectros de absorção da síntese do nitrosilo complexo de rutênio em acetonitrila. **A)** Antes e após a síntese. **B)** Espectro eletrônico do $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$.

Os nitrosilos complexos de rutênio de fórmula geral $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{L})_2]^+$, apresentam perfil espectral característico (TOMA, H. E.

et. al., 2002; 2005; CACITA, N. et. al., 2015; SILVA, C. F. N. et. al., 2018). Nota-se que as bandas do espectro eletrônico do composto sintetizado não estão bem definidas, porém apresenta contribuições de bandas em aproximadamente 684, 556 e 462 nm.

Em trabalhos publicados, Toma, et. al. (2002; 2005) e Cacita et. al. (2015) realizaram cálculos de modelagem molecular a partir dos quais obtiveram diagramas de orbitais moleculares para complexos nitrosilos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{L})_2]^+$, sendo L = py, pic e 3-pic. Em tais cálculos ficou evidenciado a grande influência que o ligante nitrosilo exerce na construção do DOM, uma vez que a modelagem mostrou que há uma grande mistura orbital entre a molécula de NO e o cluster. Outra evidência dessa grande mistura orbital foi observada pelo nosso grupo de pesquisa em trabalhos anteriores de fotólise (CACITA, N. et. al., 2015). Nesses experimentos constatou-se que há liberação de NO com irradiação com comprimento de onda menor que 660nm.

Sendo assim, no caso dos nitrosilos complexos há uma limitação significativa da atribuição que geralmente é feita das bandas do espectro eletrônico de complexos discutidos até o momento. Como ainda não há na literatura dados de cristalografia que permitiria verificar a geometria e simetria do complexo, ainda hoje é aceito na literatura a atribuição das bandas do espectro eletrônico racionalizando da mesma maneira que os demais complexos. Dessa forma, as bandas do espectro eletrônico do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]^+$ sintetizado foram atribuídas comparando com as transições atribuídas às bandas de nitrosilos complexos reportados na literatura (CACITA, N. et. al., 2015). Como é sabido que a modelagem computacional acerca dessa classe de complexos ainda não está elucidada, optou-se por limitar as atribuições das bandas de transferência de carga, não estabelecendo o ligante em questão.

Tabela 8. Atribuição das bandas do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]^+$ em acetonitrila.

Atribuição	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm) ^(a)	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm) ^(b)
IC	684	691
TCCL	-	602
TCCL	556	538
TCCL	462	451
TCCL	-	338

(a) = Dados deste trabalho; (b) = TOMA, H. E. et.al., 2002.

A fim de comprovar a coordenação da molécula de NO ao cluster foi feito o espectro de infravermelho do composto sintetizado, técnica que possibilita confirmar a coordenação da molécula de NO ao cluster uma vez que a energia de estiramento do NO é bastante característica na região de 1880 cm^{-1} como evidenciado para alguns nitrosilos complexos (TOMA, H. E. et. al., 2002; TOMA, H. E. et. al., 2005 CACITA, N. et. al., 2015; SILVA, C. F. N. et. al., 2018).

Figura 23. Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ obtidos em pastilhas de KBr.

Com o espectro vibracional acima é possível afirmar que a síntese ou o isolamento do composto de interesse não foi bem sucedido, uma vez que é possível observar que o $\nu(\text{NO})$ na região de 1880 cm^{-1} é pouco pronunciado.

Como não foi confirmada a coordenação da molécula de NO ao cluster optou-se por não aplicar mais nenhuma técnica de caracterização até que o complexo fosse devidamente purificado.

Com a síntese reportada e a análise dos resultados de espectroscopia é possível realizar duas afirmações: 1) Apesar da semelhança no perfil do espectro eletrônico do composto sintetizado com os relatos na literatura, a síntese e/ou o isolamento não foi bem executado, uma vez que não foi observado um intenso estiramento que é característico do NO; 2) O isolamento por precipitação do composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ não foi o melhor método para se obter um composto puro sendo necessário averiguar os parâmetros que poderiam ser modificados para que a rota sintética seja otimizada.

4.1.4 Mapeamento da rota sintética do composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$

Com objetivo de investigar os parâmetros que poderiam ser modificados em cada etapa da rota sintética convencional e otimizar a síntese dos nitrosilos complexos trinucleares de rutênio, no que diz respeito ao seu rendimento, pureza e tempo de aquisição, foi realizado um mapeamento da síntese do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$, estando já reportado na literatura (TOMA, H. E. et. al., 2002).

Um dos parâmetros analisados neste trabalho foi a importância da purificação do precursor 1 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{CH}_3\text{COO}$, o cluster mãe, para a obtenção do nitrosilo complexo. Foram feitas duas sínteses do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$, descritas nas sínteses 2 e 3 (etapa 3.3.1e)), sendo que o cluster mãe da síntese 2 não foi previamente purificado, assim como na síntese 1, enquanto que na síntese 3 o cluster mãe utilizado foi purificado utilizando cromatografia de adsorção em coluna. Como ferramenta de comparação da natureza dos compostos obtidos a cada etapa da rota sintética, foram feitos espectros de ^1H – RMN.

4.1.4a) Mapeamento das sínteses 2 e 3

Como supracitado, o precursor 1 utilizado na síntese 2 não foi purificado previamente. Já na síntese 3 purificou-se 1,0073g do precursor 1 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{CH}_3\text{COO}$ utilizando alumina neutra e etanol, como fases estacionária e móvel, respectivamente, obtendo-se 0,5433g do cluster mãe purificado. A Figura 24 mostra os espectros eletrônicos do cluster mãe antes e após a purificação.

Figura 24. Espectro de absorção do cluster mãe em metanol.

Para comparar a natureza dos compostos foram examinados os espectros de ^1H – RMN dos complexos obtidos nas sínteses 2 e 3 mostrado na Figura 25.

Figura 25. Espectros de ^1H – RMN do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{CH}_3\text{COO}$ (10^{-2} mol.L $^{-1}$) em metanol deuterado. **A)** Cluster mãe não purificado – síntese 2. **B)** Cluster mãe purificado – síntese 3. * = etanol. ** = acetato livre. **S1** = Metanol. **a)** acetatos em ponte.

Os picos dos espectros de ^1H - RMN foram calibrados de acordo com os deslocamentos químicos (δ em ppm) do metanol em 4,87 e 3,31 ppm, com as multiplicidades compatíveis com o esperado para cada um. Não há na literatura atribuição dos picos de RMN para o cluster mãe, porém como o intuito da utilização desta técnica nesta etapa é a análise e comparação da pureza dos complexos, não foi necessária a atribuição de todos os picos. Constata-se que a purificação do precursor 1 foi bem sucedida na síntese 3, uma vez que há uma diminuição da intensidade do pico de acetato livre. Nesta etapa da síntese este pode ser encontrado como contraíon ou contaminante, uma vez que este é colocado em excesso na síntese do precursor 1. Além disso, há menos picos não atribuídos na Figura 25b) referentes às impurezas presentes no cluster mãe.

Ambas as sínteses percorreram as mesmas etapas da rota sintética reportada no Esquema 1. Portanto o espectro eletrônico do precursor 2 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ é semelhante aos demais, não sendo necessário apresentá-lo novamente. Assim sendo, nesta subseção são apresentados os resultados obtidos a partir da síntese do precursor 3 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{py})_2]$.

Para a purificação do precursor 3 de ambas as sínteses foram feitos testes em CCD com diferentes proporções de solventes (Tabela 9) para verificar a melhor fase móvel para a purificação do mesmo, porém como não foram observadas separações de frações na placa cromatográfica, optou-se por apenas lavar o sólido com metanol gelado diversas vezes e remover o excesso de ligante piridina, uma vez que esta é miscível neste solvente.

Tabela 9. Proporções dos solventes utilizados para o teste em CCD.

ACN (%)	DCM (%)	MeOH (%)	DCE (%)
100	-	-	-
-	100	-	-
-	-	100	-
-	-	-	100
70	30	-	-
60	40	-	-
50	50	-	-
40	60	-	-
70	-	30	-
60	-	40	-
50	-	50	-
-	30	70	-
70	-	-	30
60	-	-	40
50	-	-	50
40	-	-	60
30	-	-	70
-	-	60	40

Como o composto não foi totalmente solubilizado em metanol gelado, foi possível centrifugá-lo e separá-lo do sobrenadante. Notou-se que, embora ambos tenha passado pelo mesmo processo de lavagem, a síntese 2 apresentou um menor rendimento ($\eta = 26\%$) do que a síntese 3 ($\eta = 50\%$). Tal diferença pode ser justificada pela presença de mais impurezas no produto da primeira síntese do que na segunda. A Figura 26 mostra os espectros eletrônicos dos compostos após a lavagem.

Figura 26. Espectros de absorção do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{py})_2]$ em acetonitrila ($\sim 10^{-5}$ mol. L^{-1}). **A)** Síntese 2. **B)** Síntese 3.

Em ambos os espectros eletrônicos observa-se bandas na região de 220, 330 e 585nm, referentes a transição intraligante (IL), TCCL e IC, respectivamente.

Outra alteração feita nestas sínteses (2 e 3) em relação àquela relatada na seção anterior (síntese 1) é a utilização de uma solução recém preparada de bromo ($0,15 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) no processo de oxidação, o que pode explicar o menor volume de solução de bromo necessário para oxidar estes compostos do que na síntese 1. Os espectros eletrônicos da oxidação dos compostos são mostrados na Figura 27 com a comparação dos espectros eletrônicos do complexo reduzido $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{py})_2]$ e oxidado $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})(\text{py})_2]$.

Figura 27. Espectros de absorção da oxidação do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{py})_2]$, em diclorometano. **A)** Síntese 2. **B)** Síntese 3.

Com a oxidação houve um deslocamento batocrômico e alargamento da banda IC na região de 585 para 600 – 700nm, confirmando a oxidação dos compostos.

Após a oxidação e refluxo, comparou-se os espectros ^1H – RMN dos compostos oxidados das sínteses 2 e 3, mostrados na Figura 28.

Figura 28. Espectros de ^1H – RMN do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ ($10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$) em acetonitrila deuterada. **A)** Síntese 2. **B)** Síntese 3. * = etanol. **S1** = Acetonitrila. **S2** = Água residual.

Os picos foram calibrados de acordo com os deslocamentos químicos da acetonitrila em 1,94 ppm e água 2,10 ppm, com as multiplicidades compatíveis com o esperado para cada um. Analisando os espectros da Figura 28, nota-se que há dois sinais referente às metilas do grupo acetato, isso se deve a presença de acetatos magneticamente diferentes devido ao abaixamento da simetria do composto.

Os picos do espectro de RMN foram atribuídos a partir da integração fornecida pelo software MestreNova. Ao contrário dos complexos reduzidos que são diamagnéticos ($((a_2'')^2(e')^4(a_1')^2(e')^4(e'')^4(a_2')^2 - 18$ elétrons), os complexos oxidados são paramagnéticos, possuindo um elétron desemparelhado ($((a_2'')^2(e')^4(a_1')^2(e')^4(e'')^4(a_2')^1 - 17$ elétrons), o que confere a ele anisotropia paramagnética. Isso faz com que os picos no espectro de ^1H – RMN referentes aos prótons dos ligantes piridina e dos acetatos sejam deslocados em relação aos ligantes livres. Por conta desse fenômeno, os sinais relacionados aos prótons das metilas dos acetatos são deslocados para campo baixo. Os hidrogênios da ligante piridina nas posições 3, 4 e 5 não foram atribuídos apenas com o RMN de próton e a integração. Observa-se que os hidrogênios nas posições 2 e 6 são deslocados para campo alto, isso se deve à maior influência da anisotropia paramagnética nestes prótons do que nos demais, uma vez que por efeito indutivo os sinais destes prótons deveriam ser deslocados para campo baixo. Como os hidrogênios nas posições 2 e 6 estão mais próximos à unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]^+$, estes sofrem maior influência da anisotropia paramagnética do que os demais, portanto apresentam maiores deslocamentos para

campo alto, sendo possível assim atribuí-los. Tais prótons foram atribuídos, como mostrado na figura acima. Apesar de não ser feita a atribuição de todos os picos, foi possível verificar que o composto oxidado na síntese 3 apresenta menos impurezas.

Para a síntese do nitrosilo complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ o sistema gerador de NO sofreu uma modificação: o metanol seco do frasco lavador foi substituído por diclorometano seco, a fim de remover moléculas de água e saturar o meio reacional com solvente utilizado na síntese. Para ambas as sínteses foi necessário um tempo de borbulhamento de NO significativamente menor do que na síntese 1. Os espectros eletrônicos dos nitrosilos complexos obtidos nas sínteses 2 e 3 podem ser analisados na Figura 29.

Figura 29. Espectros de absorção do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em diclorometano ($\sim 10^{-5}$ mol. L^{-1}). A) Síntese 2. B) Síntese 3.

É possível observar que os perfis espectrais do produto de ambas as sínteses se assemelham aos da literatura (TOMA, H. E. et. al., 2002; CACITA, N. et. al., 2015; SILVA, C. F. N. et. al., 2018). As atribuições das bandas foram feitas com referência à literatura, estando listadas na Tabela 10.

Tabela 10. Atribuição tentativa das bandas do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]^+$, em acetonitrila.

Atribuição	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm) ^(a)	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm) ^(b)	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm) ^(c)
IC	715	720	691
TCCL	-	-	602
TCCL	545	540	538
TCCL	455	454	451
TCCL	360	355	338
IL	280	280	-

(a) = Síntese 2; (b) = Síntese 3; (c) = TOMA, H. E. et. al., 2002.

Apesar da diferença nos valores de comprimento de onda máximo dos complexos sintetizados e o relatado na literatura, o espectro vibracional na região do infravermelho e de ressonância nuclear magnética de hidrogênio nos permite afirmar que o nitrosilo complexo foi devidamente sintetizado.

Para confirmar a coordenação da molécula de NO ao cluster analisou-se o espectro vibracional na região do infravermelho de ambos os complexos sintetizados.

Figura 30. Espectros na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ obtidos em pastilhas de KBr. A) Síntese 2. B) Síntese 3.

A Figura 30 evidencia o estiramento característico da molécula de NO em ambos os espectros. Os valores de $\nu(\text{NO})$ ocorrem próximos à frequência da molécula neutra livre em 1876 cm^{-1} (NAKAMOTO, K., 1997). A intensidade relativa do estiramento da molécula de NO com relação a intensidade dos picos dos acetatos é menor na síntese 2 em comparação com a síntese 3, inferindo que o produto da síntese 2 apresenta menos nitrosilo na amostra.

Tabela 11. Valores de $\nu(\text{NO})$ dos nitrosilos complexos trinucleares de rutênio e os valores de pKa dos ligantes piridínicos.

Nitrosilo complexo	$\nu(\text{NO}) (\text{cm}^{-1})$	pKa	Referência
py	1891	5,25	Síntese 2
py	1865	5,25	Síntese 3
py	1865	5,25	TOMA, H. E. et. al., 2002
4-tbpy	1870	6,14	SILVA, C. F. N. et. al., 2018
4-acpy	1874	3,51	SILVA, C. F. N. et. al., 2018
4-pic	1874	5,98	TOMA, H. E. et. al., 2005
3-pic	1883	5,63	CACITA, N. et. al., 2015

Ao contrário do que ocorre em complexos contendo o ligante monóxido de carbono (MOREIRA, M. B. et. al., 2016), por exemplo, não há uma relação entre a frequência de estiramento da molécula de óxido nítrico com os valores de pKa dos ligantes periféricos.

Nos complexos de fórmula geral $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{L})_2]$ (onde os íons rutênio possuem estados de oxidação III, III, II e L = ligantes piridínicos, a frequência de estiramento da molécula de CO é deslocada para menores valores quando esta é coordenada, que pode estar relacionada à natureza dos ligantes periféricos. Os valores de pKa destes ligantes influenciam diretamente nos valores de $\nu(\text{CO})$, quanto menor o valor de pKa maior (maior acidez) é o valor da frequência de estiramento da molécula de CO. Quanto mais ácidos os ligantes periféricos maior o deslocamento da densidade eletrônica da unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]$, diminuindo o efeito da retrodoação entre o íon Ru^{II} e a molécula de CO, como consequência, há um fortalecimento da ligação C-O, fazendo com que os valores de $\nu(\text{CO})$ aumente (MOREIRA, M. B. et. al., 2016). Apesar disso, como dito anteriormente, a espectroscopia vibracional na região do infravermelho é uma ferramenta importantíssima para comprovar a coordenação da molécula de NO. Portanto, os dados obtidos ratificam a coordenação da mesma e consequente formação do nitrosilo complexo de interesse. Além disso, é observado também estiramentos simétrico e assimétrico do grupo acetato.

A Tabela 12 compara os principais estiramentos analisados do complexo. As demais tentativas de atribuições se encontram no Anexo II.

Tabela 12. Comparação dos principais estiramentos do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$.

Atribuição tentativa (cm^{-1})	L = pyNO ^(a)	L = pyNO ^(b)	L = pyNO ^(c)
$\nu(\text{NO})$	1865	1891	1865
$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$	1585	1592	1585
$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$	1439	1431	1441/1415
$\nu(\text{PF}_6^-)$	843	841	842

(a) = TOMA, H. E. et. al., 2002; (b) = Síntese 2; (c) = Síntese 3.

Com isso, nota-se uma grande semelhança nos valores dos principais estiramentos do complexo examinado, o que nos permite inferir que nas duas sínteses realizadas obteve-se o complexo contendo a molécula de NO coordenada.

Por fim, fez-se o espectro de ^1H - RMN para análise da pureza, sendo seus picos atribuídos em comparação com a literatura (TOMA, H. E. et. al., 2002).

Figura 31. Espectros de ^1H - RMN do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ ($10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$) em acetonitrila deuterada. **A)** Síntese 2. **B)** Síntese 3. * = etanol. **S1** = Acetonitrila. **S2** = Água residual.

Os picos foram calibrados de acordo com os deslocamentos químicos da acetonitrila em 1,94 ppm e água 2,10 ppm, com as multiplicidades compatíveis com o esperado para cada um. As atribuições dos picos foram feitas pela integração dos mesmos e por comparação com o reportado na literatura (TOMA, H. E. et.al., 2002). A Figura 32 compara os espectros de RMN dos complexos reduzido, oxidado e o nitrosilo complexo.

Os complexos reduzidos ($\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}$) são diamagnéticos, sendo os picos dos ligantes coordenados próximos aos sinais dos ligantes livres. Já os complexos oxidados ($\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}$) possuem um elétron desemparelhado, o que confere a ele um caráter paramagnético, sendo os picos dos ligantes coordenados deslocados em relação a seus ligantes livres, uma vez que sofrem o efeito da anisotropia paramagnética. Tais diferenças podem ser observadas na Figura 32 A) e C).

Figura 32. Comparação dos espectros ^1H – RMN dos complexos reduzido (A), nitrosilo complexo (B) e oxidado (C) em acetonitrila deuterada. S1 = Acetonitrila. S2 = Água residual.

S1 = Acetonitrila deuterada; S2 = Água residual; (a) e (b) = Acetatos; 2, 3, 4, 5 = Piridina.

Como observado na figura acima, os deslocamentos químicos dos prótons das metilas dos acetatos e da piridina provenientes do nitrosilo complexo apresentam valores intermediários de deslocamento químico em relação aos valores dos complexos diamagnéticos (Figura 32A) e paramagnéticos (Figura 32C)). Tal fato pode ser

justificado pelo emparelhamento de elétrons entre o NO^0 e a unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]^+$ que remove parcialmente o efeito da anisotropia paramagnética, conferindo ao composto um comportamento semelhante ao de complexos reduzidos (CACITA, N. et. al., 2015; TOMA, H.E et al., 2002; 2005; SILVA, C. F.N. et. al., 2018).

Como o espectro de RMN da síntese 2 apresenta picos não atribuídos, conclui-se que o produto da síntese 3 apresenta-se mais puro.

Na Tabela 13 estão os valores de deslocamentos químicos e as integrais do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ e os valores reportados na literatura para este composto.

Tabela 13. Deslocamentos químicos obtidos do espectro ^1H - RMN do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em acetonitrila deuterada.

δ (ppm)	$\text{L} = (\text{NO})(\text{py})_2^{(a)}$	$\text{L} = (\text{NO})(\text{py})_2^{(b)}$	$\text{L} = (\text{NO})(\text{py})_2^{(c)}$	Acetato livre ^(d)	Piridina ^(d)
CH₃ (a) (6H)	3,29	3,28	3,28	2,1	-
CH₃(b) (12H)	3,98	3,97	3,96	2,1	-
H (2,6) (4 H)	4,49	4,49	4,49	-	8,6
H (3,5) (4H)	8,20	8,19	8,18	-	7,2
H (4) (2 H)	5,83	5,83	5,82	-	7,6

(a) = Síntese 2; (b) = Síntese 3; (c) = TOMA, H. E. et. al., 2002; (d) = POUCHERT, C.; BEHNKE, J., 1993.

Após aferir e comparar a pureza e rendimento das sínteses 2 ($\eta = 78\%$) e 3 ($\eta = 96\%$) é possível afirmar que a purificação do cluster mãe $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{CH}_3\text{COO}$ influencia diretamente nestes dois parâmetros analisados. Portanto para a rota sintética convencional realizar a purificação do precursor 1 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{CH}_3\text{COO}$ e 3 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{L})_2]$ é suficiente para a obtenção de um produto final com maior rendimento e pureza, não sendo necessário a purificação do nitrosilo complexo ao término da síntese.

Com relação ao procedimento experimental, o tempo de borbulhamento do gás $\text{NO}_{(g)}$ nas duas sínteses foi menor que a síntese reportada anteriormente (síntese 1). Isso pode estar relacionado com a substituição do metanol seco do frasco lavador por diclorometano seco.

4.2 Nova rota sintética

4.2.1 Síntese do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$

Com intuito de tentar superar a dificuldade apresentada na síntese de nitrosilo complexo trinuclear de rutênio, como observado pelo baixo número de publicações na literatura envolvendo tal classe de composto (TOMA, H. E. et. al., 2002; 2005; CACITA, N. et.al., 2015; SILVA, C. F. N. et. al., 2018), foi elaborada uma nova rota sintética, com apenas 3 etapas, como mostrado novamente no Esquema 2. Esta foi elaborada e testada até a segunda etapa da rota pela aluna Bruna Possato do grupo de pesquisa da professora Dra. Sofia Nikolaou (POSSATO, B. 2017).

Esquema 2. Representação da obtenção do nitrosilo complexo.

Fonte: Adaptado de POSSATO, B., 2017.

Primeiramente foi necessária a purificação do cluster mãe $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{PF}_6$ já com o contra-íon PF_6^- , cujo espectro eletrônico é semelhante ao espectro do produto das demais sínteses, por isso não será mostrado novamente. Em seguida, foi borbulhado NO por 5 horas utilizando o sistema gerador de NO apresentado na Figura 15, obtendo o espectro em linha sólida vermelha da Figura 33.

Figura 33. Comparação dos espectros de absorção do $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_2]\text{PF}_6$ (CM) e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ (CMNO).

O cluster mãe apresenta bandas largas em 689 e um ombro em 610 nm referente a transição IC e 386 nm atribuída como transição TCCL. Quando o NO é coordenado a banda IC e desloca para 670 nm e surge duas bandas em 532 e 440 nm atribuídas como transição de transferência de carga (POSSATO, B., 2017).

Logo após o término da síntese do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ foi adicionado ao meio reacional o ligante piridina com proporção de 1:3 (cluster:ligante), sob agitação. O composto foi precipitado com a adição de éter de petróleo e em seguida isolado por meio de centrifugação. O intuito de isolar o composto por precipitação foi evitar a purificação por coluna cromatográfica, assim como na etapa 4.1.3. A Figura 34 contrasta os espectros eletrônicos dos complexos antes e após a adição do ligante piridina.

Figura 34. Comparação dos espectros de absorção dos complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ (CMNO) e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$.

O espectro eletrônico do complexo formado $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ é semelhante ao seu precursor, com exceção da banda maior energia. Nota-se bandas em aproximadamente 662 nm relacionada a transição IC e outras três bandas em 537, 441 e 375 nm atribuídas como transições TCCL. As atribuições foram feitas de acordo com o reportado na literatura. A Tabela 14 mostra os comprimentos de onda máximo e as atribuições das bandas para o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]^+$ reportado na literatura e na etapa 4.1.4 a).

Tabela 14. Atribuição tentativa das bandas do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]^+$ em acetonitrila.

Atribuição	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm) ^(a)	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm) ^(b)	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm) ^(c)
IC	670	720	691
TCCL	-	-	602
TCCL	536	540	538
TCCL	441	454	451
TCCL	375	355	338
Intraligante	-	280	-

(a) = Nova rota; (b) = Síntese 3; (c) = TOMA, H. E. et. al., 2002.

Após a síntese do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ foi feito o espectro na região do infravermelho e comprovou-se a coordenação do NO ao cluster, como mostrado na Figura 35.

Figura 35. Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ obtido em pastilhas de KBr.

Pode-se concluir, a partir do espectro de infravermelho, que a molécula de NO foi coordenada ao cluster, uma vez que este apresenta estiramento em 1880 cm^{-1} , característico dos nitrosilos complexos de rutênio (TOMA, H. E. et. al., 2002;2005; CACITA, N. et. al.,2015; SILVA, C. F. N. et. al., 2018).

As tentativas de atribuições dos estiramentos foram realizadas com referência à literatura rutênio (TOMA, H. E. et. al., 2002;2005; CACITA, N. et. al.,2015; SILVA, C. F. N. et. al., 2018). Comparando os valores de frequência dos principais estiramentos do

complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ reportado na literatura e o sintetizado neste trabalho, apresentados na Tabela 15, nota-se que os valores estão semelhantes.

Tabela 15. Principais frequências de estiramento para o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$.

Atribuição tentativa (cm^{-1})	$\text{L} = (\text{NO})(\text{py})_2$	$\text{L} = (\text{NO})(\text{py})_2^{(a)}$
$\nu(\text{NO})$	1880	1865
$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$	1595	1585
$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$	1428	1439
$\nu(\text{PF}_6^-)$	842	843

(a) = TOMA, H. E. et. al., 2002.

Após a obtenção do espectro ^1H – RMN, entretanto, constatou-se que o composto estava impuro, como apresentado na Figura 36.

Figura 36. Espectro de ^1H – RMN do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ ($10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$) em acetonitrila deuterada. * = etanol. **S1** = Acetonitrila.

Os picos foram calibrados de acordo com os deslocamentos químicos da acetonitrila em 1,94 ppm.

O espectro de ^1H – RMN foi atribuído consultando a literatura (TOMA, H. E. et. al., 2002). Os demais picos não atribuídos são impurezas presentes no composto.

Com o dado obtido do espectro de RMN é possível afirmar que, apesar da presença de impurezas do composto, foi sintetizado o nitrosilo complexo de interesse, uma vez que é possível atribuir todos os picos relacionados a ele.

Tabela 16. Deslocamentos químicos obtidos do espectro ^1H - RMN do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em acetonitrila deuterada ($10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$).

δ (ppm)	$\text{L} = (\text{NO})(\text{py})_2^{(\text{a})}$	$\text{L} = (\text{NO})(\text{py})_2^{(\text{b})}$	$\text{L} = (\text{NO})(\text{py})_2^{(\text{c})}$	Acetato livre ^(d)	Piridina ^(d)
CH₃ (a) (6H)	3,29	3,28	3,28	2,1	-
CH₃ (b) (12H)	3,98	3,97	3,96	2,1	-
H (2,6) (4 H)	4,50	4,49	4,49	-	8,6
H (3,5) (4H)	8,18	8,19	8,18	-	7,2
H (4) (2 H)	5,88	5,83	5,82	-	7,6

(a) = Nova rota sintética; (b) = Síntese 3; (c) = TOMA, H. E. et. al., 2002; (d) = POUCHERT, C.; BEHNKE, J., 1993.

Além disso, seguindo esta nova rota sintética, somente isolar o composto por precipitação não é suficiente para obter um produto final com rendimento e pureza satisfatórios. Comparando os espectros de RMN apresentados anteriormente relacionados às sínteses 2 e 3 dos complexos obtidos nas etapas 4.1.4, nota-se que os complexos sintetizados pela rota convencional se apresentam mais puros do que o obtido com esta rota. Considerando tais resultados é possível afirmar que a rota sintética convencional, apesar de apresentar 5 etapas até o produto final, ainda é uma rota adequada para sintetizar os nitrosilos complexos de rutênio, uma vez que o produto final apresenta rendimento e pureza satisfatórios.

Entretanto, não se pode afirmar com precisão se a rota sintética convencional é melhor ou pior do que a nova rota, uma vez que antes disso é necessário realizar as mesmas modificações experimentais feitas nas sínteses anteriores. Caso os resultados sejam satisfatórios, utilizar esta nova rota sintética para a síntese dos nitrosilos complexos trinucleares de rutênio seria uma melhor alternativa já que ela conta com menos etapas até o produto final, sendo mais rápida e estando menos suscetível a adquirir impurezas.

4.3 Estudo da reatividade e redução de nitrosilos complexos de rutênio em diferentes condições experimentais

Foram realizados alguns experimentos acerca da reatividade e foram iniciados os estudos da reação de redução de nitrosilos complexos trinucleares de rutênio utilizando os complexos: 1) o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ sintetizado e caracterizado anteriormente pela aluna Camila F. N. da Silva durante o mestrado e 2) o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ sintetizado e caracterizado neste trabalho, reportado na síntese 3. É importante ressaltar que todas as análises foram feitas sob o abrigo da luz, uma vez que se trata de compostos fotossensíveis, e mantidas à temperatura de 25 °C durante todo o experimento.

4.3.1 Análise da reatividade do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em meio aquoso

Em trabalhos prévios, foi verificado por um aluno de iniciação científica (HIGASHIJIMA, G. Y.; SILVA, R. J. B.; SOUZA, S. S.; SILVA, C. F. N.; NIKOLAOU, S., 2017) a variação espectral dos nitrosilos complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-tbp})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ durante 30 minutos em diferentes soluções tampão: fosfato (pH = 7,4), tris (pH = 7,2) e acetato (pH = 5,0) (ANEXO I). Tais experimentos mostraram que somente no último caso não houve modificação do espectro eletrônico do complexo durante o tempo analisado. Além disso, analisou-se as condições experimentais, tais como concentração e tempo de reação para o estudo da redução dos complexos de rutênio com o agente redutor ácido ascórbico, condição esta que foi adaptada e utilizada para a execução do estudo cinético preliminar, mostrado na próxima seção.

Em seguida foi necessária outra análise, feita por uma aluna de iniciação científica (SOUZA, S. S.; NIKOLAOU, S., 2017), que verificou a reatividade do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ em soluções aquosas com diferentes pH sem a presença do ácido ascórbico, a fim de analisar a influência do pH da solução na reação de redução, uma vez que sabe-se que este é dependente do pH. Além disso, analisando o espectro de infravermelho, a aluna verificou a conversão da molécula de NO^0 para NO_2^- submetendo esse mesmo complexo trabalhado por ela a um pH 12,9 (ANEXO I).

Primeiramente foi verificada se há variação do espectro eletrônico do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ em tampão acetato, mostrado na figura abaixo.

Figura 37. Espectros eletrônicos do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ em tampão acetato (pH = 5,0) na ausência de luz.

O complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ apresenta bandas em 756 nm, referente a transição IC, e bandas em 553, 456 e 354 nm relacionadas as transições TCCL (SILVA, C. F. N., 2015). Com os espectros eletrônicos apresentados nota-se que o perfil espectral sofreu uma pequena alteração após 2 horas e 20 minutos, sendo mais expressiva após 24 horas.

Foi aferida a reatividade do complexo $\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2\text{PF}_6$ em diferentes pHs submetendo-o a diferentes soluções tamponadas (acetato com pH 5,0 e fosfato com pH 7,4) durante um período de tempo maior, como observado na Figura 38.

Figura 38. Espectros eletrônicos do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em tampão acetato (pH = 5,0) (A) e tampão fosfato (pH = 7,4) (B), na ausência da luz.

O complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ apresenta bandas em 720 (IC), 540, 454, 355 e 280 (todas TCCL). Como pode-se observar nos espectros eletrônicos o

complexo não mantém o mesmo perfil espectral em meio tamponado, seja ele o tampão acetato ou fosfato. Nos dois testes feitos com nitrosilo complexo contendo os ligantes acetilpiridina e piridina nota-se a formação de um perfil espectral com máximo entre 560 nm e 600 nm que não se assemelha a nenhum composto conhecido e reportado na literatura referente aos complexos trinucleares de rutênio reduzidos tampouco oxidados (TOMA, H. E. et. al., 2001;2002;2005; LAWRENCE, M. A. W. et. al., 2012; OHTSU, H.; OKA, N.; YAMAGUCHI, T., 2012; CACITA, N. et. al., 2015; SILVA, C. F.N. et.al., 2018). A espécie em questão foi formada após 30 horas em tampão acetato, enquanto que em tampão fosfato o tempo para isso foi significativamente menor, o que pode estar atrelado à possibilidade de o complexo sofrer influência da concentração de íons hidroxila.

Para verificar se apenas o pH influenciaria na reação de formação da espécie citada na problemática deste trabalho, mas não os reagentes componentes do tampão em si, foi analisada a reatividade do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em solução aquosa com pH aproximadamente 7,0. Para isso, foram adicionados pequenos volumes de uma solução diluída de NaOH à água Milli-Q para correção do pH para aproximadamente 7,0 e a essa solução foi adicionado o complexo solubilizado previamente em 30 μL de acetonitrila. Após a adição do complexo, a reação foi monitorada até 26 horas (Figura 39).

Figura 39. Análise da reatividade do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em solução aquosa com pH $\approx 7,0$.

Neste experimento foi formado o mesmo perfil espectral observado anteriormente. Ao término da análise aferiu-se o pH novamente e foi constatado que houve uma diminuição do pH da amostra para aproximadamente 5,7. Com isso, nota-se que a formação desta espécie desconhecida consome íons hidroxila da solução.

É sabido que em pHs mais altos os complexos mononucleares de rutênio com fórmula geral $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{L})_2(\text{L})(\text{NO}^+)]^{n+}$ sofrem um ataque nucleofílico na presença de íons hidroxila, mais especificamente no ligante NO^+ , frente ao seu caráter eletrofílico, gerando a espécie nitrito coordenada $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{L})_2(\text{L})(\text{NO}_2^-)]^{n+}$ (SAUAIA, M. G.; SILVA, R. S., 2003; SILVA, F.O. N., et. al., 2006; SILVA, R. S., et. al., 2015).

Embora o ligante NO^0 seja menos eletrofílico do que o NO^+ , por analogia, os complexos trinucleares utilizados neste trabalho também são susceptíveis ao ataque nucleofílico, sendo o tempo relativo dependente da concentração da hidroxila, ou seja, do pH do meio reacional. Portanto, sugere-se a seguinte equação química:

Equação 1. Representação da reação do nitrosilo complexo trinuclear de rutênio com íon hidroxila.

Na equação proposta observa-se que, além da incorporação de um ânion óxido (e consequentemente de duas cargas negativas, levando à carga formal de -1 para o produto da reação), há uma reação redox intramolecular mediada pelos íons hidroxilas, onde o NO^0 (cujo nitrogênio possui estado de oxidação +2) é oxidado formando NO_2^- (cujo nitrogênio possui estado de oxidação +3), enquanto a unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]^+$ é reduzida a $[\text{Ru}_3\text{O}]^0$, levando ao balanço de carga. Portanto, esta hipótese justifica a diferença de tempo de reação até a formação de tal espécie em diferentes pHs uma vez que, admitindo a ocorrência desta hipótese, a velocidade de formação é dependente da concentração de íons hidroxila no meio. Além disso, se a hipótese se confirmar, justifica a ocorrência de um perfil espectral inédito, pois o produto da reação $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO}_2)(\text{py})_2]^-$ nunca havia sido observado antes.

Tal acontecimento pôde ser inferido pelo espectro de infravermelho do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ após ser submetido ao pH 12,9, onde é possível o desaparecimento quase total do estiramento do NO^0 e verificar um estiramento referente à molécula de NO_2^- (ANEXO I).

Por conseguinte, o perfil espectral obtido em todas as análises realizadas pode ser referente a espécie $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO}_2^-)(\text{py})_2]^-$. O espectro eletrônico de tal espécie não condiz com nenhum carboxilato trinuclear de rutênio relatado na literatura, seja ele reduzido como observado em experimentos de espectroeletroquímica desse mesmo complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]^+$ (TOMA, H. E., et. al., 2002 – Figura 40), oxidado como em experimentos de fotólise de outro nitrosilo complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(3\text{-pic})(\text{NO})]\text{PF}_6$ (CACITA, N. et. al., 2015 – Figura 41), ou contendo o ligante nitrito $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO}_2^-)(\text{py})_2]^0$ (OHTSU, H.; OKA, N.; YAMAGUCHI, T., 2012 - Tabela 17). Portanto, para que esta hipótese seja confirmada seria necessário a síntese do complexo em questão para sua posterior caracterização.

Figura 40. Espectroeletroquímica do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ ($10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$) em solução de TEAClO_4 a $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ em ACN.

Figura 41. Fotólise com irradiação em 532 nm, registrados de 2 em 2 minutos, do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(3\text{-pic})_2(\text{NO})]^+$ ($5,49 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) em solução de tampão fosfato (pH = 7,4).

Tabela 17. Dados espectroscópicos de absorção UV - vis em diclorometano.

Complexo	$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}(\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1})$		
	IC	TC	$\pi - \pi^*$
$[\text{Ru}^{\text{III, III, II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_6(\text{NO}_2)(\text{py})_2]$	686 (47100)	322sh (8480)	238 (22500)
	238 (22500)		
	603sh (3700)		
	503sh (1530)		

4.3.2 Estudo cinético preliminar da redução com ácido ascórbico do nitrosilo complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em tampão acetato (pH = 5,0)

Após os estudos prévios supracitados, foi possível realizar um estudo preliminar a fim de investigar a cinética de redução dos complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$. Com relação às análises prévias feitas pelos alunos de iniciação científica, foram feitas algumas adequações como o tempo de estudo e o intervalo de tempo para acompanhamento da reação. É importante ressaltar que todas as análises foram realizadas no escuro, uma vez que os compostos de trabalho são fotossensíveis.

Além disso, outros experimentos com ácido ascórbico podem ser encontrados em trabalhos do grupo de pesquisa da professora Sofia Nikolaou (SILVA, C. F.N. et. al., 2018; SOUZA, S. S.; NIKOLAOU, S., 2017).

Submeteu-se os compostos à redução utilizando ácido ascórbico em tampão acetato com pH = 5,0. Neste pH a espécie predominante é o ânion ascorbato (HA^-), agente redutor mais forte que sua forma protonada (FORNARO, A.; COICHEV, N., 1998). O complexo contendo ligante 4-acpy foi monitorado durante 2 horas e 20 minutos enquanto o outro, com ligante piridina, por aproximadamente 4 horas e 10 minutos. As variações de absorbância obtidas de ambos os estudos podem ser observadas na figura a seguir.

Figura 42. Espectros de absorção do estudo cinético da redução com ácido ascórbico ($6,0 \times 10^{-4}$ mol/L) dos compostos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ (ambos $6,0 \times 10^{-5}$ mol/L) em tampão acetato.

Os espectros eletrônicos obtidos nestas reações indicaram um aumento significativo de duas bandas para ambos os complexos em aproximadamente 400 e 550 nm e posterior declínio destas. Além da formação de vários pontos isobésticos durante a reação (apontados com setas na Figura 42), o que sugere que há equilíbrios de espécies.

Com os espectros eletrônicos de ambos os complexos estudados observa-se a formação de um perfil espectral, cuja banda se estende de 550 a 700 nm, semelhante ao obtido nas análises de reatividade de nitrosilos complexos reportadas na seção anterior em diferentes pH e, como sugerido, pode ser referente ao complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO}_2^-)(\text{L})_2]^-$ ($\text{L} = 4\text{-acpy}$ e py). Como observado no experimento cinético, esta espécie se mantém estável durante um tempo significativo. Além disso, no experimento com o emprego do agente redutor, após a formação da espécie $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO}_2^-)(\text{L})_2]^-$ é possível notar o surgimento de uma pequena contribuição de banda em aproximadamente 900 nm que diz respeito aos complexos reduzidos de fórmula $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{S})(\text{L})_2]$ como observado na Figura 17.

Para analisar a velocidade com que a reação se processa, obteve-se as curvas cinéticas fixando o comprimento de onda onde a variação de absorbância é a mais pronunciada de ambos os ensaios.

Figura 43. Curvas cinéticas dos complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ (A e B) e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ (C e D). A) $\lambda = 382\text{nm}$; B) $\lambda = 562\text{nm}$; C) $\lambda = 390\text{nm}$; D) $\lambda = 564\text{nm}$.

Com as curvas cinéticas apresentadas na Figura 43 nota-se que tanto o complexo com ligante acetilpiridina como o contendo piridina apresentam a mesma tendência inicial de aumento da absorção (sugerindo a formação de um subproduto), seguido do seu declínio (indícios de consumo desse subproduto). Indicando que há mais de um processo ocorrendo durante o tempo de estudo analisado, sendo que no caso do complexo citado primeiramente essa distinção é mais evidente.

Para analisar a constante de velocidade do primeiro processo (formação da espécie $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO}_2^-)(\text{L})_2]^-$) da reação dos complexos com ácido ascórbico obteve-se as curvas cinéticas até o tempo em que a variação de absorbância já não era tão expressiva e assim, foi possível realizar um ajuste exponencial utilizando o software Origin 2016 que forneceu uma equação, a qual foi utilizada para determinar a constante de velocidade observada (k_{obs}).

As curvas cinéticas referentes ao ensaio feito com o complexo contendo o ligante acetilpiridina são mostrados nas figuras abaixo.

Figura 44. Curva cinética (382 nm) registradas até 300 segundos da reação do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ e ácido ascórbico em tampão acetato.

Para a análise da variação de absorvância em 562 nm da reação do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ com ácido ascórbico foi possível obter duas curvas cinéticas, uma vez que o segundo processo se inicia rapidamente. Os pontos em preto indicam a variação de absorvância até 60 segundos enquanto que os em vermelho de 60 a 300 segundos de análise.

Figura 45. Curva cinética (562 nm) registradas até 300 segundos da reação do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ e ácido ascórbico em tampão acetato. **1 Preto:** Início até 60 segundos. **2 Vermelho:** 60 – 300 segundos.

Como dito anteriormente neste trabalho, a banda característica de complexos reduzidos de fórmula geral $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{S})(\text{L})_2]$ (S = solvente) surge na região de

900 nm. Com propósito de analisar se há uma conformidade na variação de absorbância nessa região foi obtida a curva referente a essa banda.

Figura 46. Curva cinética (906 nm) registradas da reação do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ e ácido ascórbico em tampão acetato.

Apesar da reação não ter sido completa e, consequentemente, a curva cinética não ter atingido o platô, nota-se uma tendência de aumento do valor da absorbância na região característica de complexos reduzidos (~900 nm).

Os valores das constantes de velocidade observadas (k_{obs}) puderam ser determinados pelo valor de R_0 fornecido pelo software e, a partir deles, foram calculados os valores do tempo de meia-vida ($\tau_{1/2}$), calculados com a fórmula: $\frac{\ln 2}{k}$.

Tabela 18. Dados cinéticos obtidos da reação do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(4\text{-acpy})_2]\text{PF}_6$ com ácido ascórbico em tampão acetato.

Complexo	λ (nm)	k_{obs} (s^{-1})	R^2	$\tau_{1/2}$ (s)
$[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$	382	$2,596 \times 10^{-2}$	0,98515	26,7
$[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6^{(\text{A})}$	562	$3,394 \times 10^{-2}$	0,99550	20,4
$[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6^{(\text{B})}$	562	$1,283 \times 10^{-2}$	0,99497	54,0
$[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$	906	$1,6644 \times 10^{-4}$	0,99799	4164,5 (69,4 minutos)

(A) = Primeiro processo da reação; (B) = Segundo processo da reação.

Com os dados cinéticos referentes ao primeiro processo analisado observa-se que este ocorre com o valor de constante de velocidade na ordem de 10^{-2} , originando outra espécie. Analisando as curvas cinéticas em 562 nm observa-se que o segundo processo também possui k_{obs} na ordem de 10^{-2} , competindo com o primeiro processo, como observado na Figura 45. Como o ligante 4-acpy é ácido, com pK_a 3,51, este tem capacidade de deslocar a densidade eletrônica do cluster tornando a molécula de NO^0 mais susceptível ao ataque nucleofílico. Portanto, como a formação da espécie $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO}_2^-)(4\text{-acpy})_2]^-$ é mais rápida, seu consumo também será, justificando a competição existente entre esses dois processos analisados.

Apesar da variação de absorbância da última curva cinética ser pequena, referente a variação da absorbância em 906 nm, nota-se que há uma tendência de formação de uma banda nesta região. Com isso, pode-se inferir que o complexo reduzido de fórmula geral $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{S})(\text{L})_2]$ é formado posteriormente com valor de constante de velocidade na ordem de 10^{-4} , indício de que este é gerado como último produto após a formação da espécie desconhecida citada.

A mesma investigação foi feita para o primeiro processo da reação do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ com ácido ascórbico em tampão acetato a 25 °C.

Figura 47. Curvas cinéticas registradas da reação do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ com ácido ascórbico em tampão acetato. **A)** 390 nm. **B)** 564 nm.

Como há uma ínfima variação de absorbância próximo de 900 nm, não foi possível obter a curva cinética nesta região. Com os valores de k_{obs} fornecidos pelo software pôde-se calcular os valores de $\tau_{1/2}$. Os dados cinéticos obtidos deste ensaio estão organizados na Tabela 19.

Tabela 19. Dados cinéticos obtidos da reação do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ com ácido ascórbico em tampão acetato.

Complexo	λ (nm)	k_{obs} (s^{-1})	R^2	$\tau_{1/2}$ (s)
$[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$	390	$1,351 \times 10^{-2}$	0,99672	51,3
$[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$	564	$1,122 \times 10^{-2}$	0,98919	61,8

Assim como na investigação realizada com o nitrosilo complexo contendo o ligante acetilpiridina, os valores de constante de k_{obs} para a formação da espécie $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO}_2^-)(\text{py})_2]^-$ está na ordem de 10^{-2} , porém com praticamente a metade do valor obtido no experimento com acetilpiridina, o que se reflete nos valores de $\tau_{1/2}$. Isto indica que a reação do nitrosilo complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ ocorre com uma maior velocidade quando comparado ao $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$. Este fato corrobora com a afirmação anterior de que ligantes mais ácidos, como o acetilpiridina (pK_a 4-acpy = 3,51) possui maior capacidade de deslocar a densidade eletrônica da unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]^+$, tornando o ligante NO mais suscetível ao ataque nucleofílico da hidroxila, do que outros, como a piridina (pK_a py = 5,25).

Como a constante de velocidade do segundo processo da reação com complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ é menor do que a observada no primeiro ensaio, não foi possível aferir a tendência da variação de absorbância na região de 900 nm. Acredita-se que, por conta da menor constante de velocidade do segundo processo, deve-se empregar um tempo maior de análise.

4.3.3 Estudo cinético da redução com hidrazina do nitrosilo complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em tampão acetato (pH = 5,0)

O objetivo deste ensaio foi estudar a reação de redução com outro agente redutor, a hidrazina, e confirmar a tendência de formação da banda na região de 900 nm observada anteriormente. Para analisar o comportamento da reação de redução do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ foi seguido o mesmo procedimento descrito para a cinética de redução com ácido ascórbico, substituindo este por hidrazina (24%). Monitorou-se a reação até 26 horas.

Figura 48. Espectros de absorção do estudo cinético da redução com hidrazina ($7,49 \times 10^{-2} \text{ mol. L}^{-1}$) do composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ ($6,0 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$) e em tampão acetato.

Como resultado, foi observado o mesmo comportamento inicial de formação da espécie $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO}_2^-)(\text{py})_2]^-$ e posterior formação de uma banda em aproximadamente 900 nm, característico de complexos reduzidos. Tal ensaio confirma que a espécie reduzida $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{S})]$ é gerada após a formação da espécie $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO}_2^-)(\text{py})_2]^-$.

Em seguida, obteve-se as curvas cinéticas da variação de absorbância em relação ao tempo total de análise para a determinação da constante de velocidade da reação.

Figura 49. Curvas cinéticas dos complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$. **A)** $\lambda = 406 \text{ nm}$; **B)** $\lambda = 577 \text{ nm}$; **C)** $\lambda = 870 \text{ nm}$.

Nota-se que a reação de redução do nitrosilo complexo com hidrazina segue a mesma tendência de variação espectral do ensaio feito com ácido ascórbico. Assim como o estudo cinético anterior, inicialmente há um aumento da absorbância em 406 e 577 nm seguida de seu declínio. Porém neste experimento, foi possível visualizar a formação da banda em aproximadamente 900 nm. Assim como a tendência observada nos dados cinéticos do experimento com ácido ascórbico, o composto reduzido sem a molécula de NO é gerado apenas após a formação da espécie $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO}_2^-)(\text{py})_2]^-$, sugerindo que a ação do agente redutor ocorre neste complexo. Ao término do estudo (após 26 horas) nota-se que apenas a espécie reduzida está presente.

Em seguida, foram feitos os ajustes exponenciais de cada curva até o tempo em que a variação da absorbância nos comprimentos de onda monitorados não fosse significativa, além da curva em 870 nm. Em seguida, determinou-se a constante de velocidade de cada uma.

Figura 50. Curvas cinéticas dos complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$. **A)** $\lambda = 406\text{nm}$, monitorado até 1020 segundos (17 minutos); **B)** $\lambda = 577\text{nm}$, monitorado até 1020 segundos (17 minutos); **C)** $\lambda = 870\text{nm}$, tempo total de análise.

Com as curvas cinéticas foi possível determinar a constante de velocidade e o tempo de meia vida do primeiro processo da reação do complexo com hidrazina.

Tabela 20. Dados cinéticos obtidos da reação do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ com hidrazina em tampão acetato.

Complexo	λ (nm)	k_{obs} (s^{-1})	R^2	$\tau_{1/2}$
$[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$	406	$7,04 \times 10^{-3}$	0,97303	98,5 s (1,64 min)
$[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$	577	$7,02 \times 10^{-3}$	0,98644	98,7 s (1,64 min)
$[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$	870	$3,47 \times 10^{-5}$	0,99914	19975,4 s (332,9 min)

Com os dados cinéticos obtidos observa-se que as constantes de velocidade do primeiro processo apresentam valores na ordem de 10^{-3} , menor que o obtido na análise feita com H_2A (10^{-2}). Porém, para que seja possível estabelecer uma comparação direta entre o ensaio com ácido ascórbico e com hidrazina seria necessário realizar o experimento da redução de um mesmo complexo com os diferentes agentes redutores, estando com as concentrações de ambos padronizados, uma vez que neste estudo de redução com hidrazina a concentração desta era maior do que a de ácido ascórbico nos ensaios anteriores.

Diferente da análise anterior com nitrosilo complexo contendo ligante acetilpiridina, o segundo processo não se inicia concomitantemente ao primeiro no tempo de monitoramento da curva cinética. Ou seja, independente do agente redutor utilizado, as análises feitas com nitrosilo complexo com ligante piridina não apresenta competição entre o primeiro e segundo processo.

Com isso, supôs-se a existência de tais processos: o ataque nucleofílico promovido pela hidroxila, a redução do nitrito coordenado pela ação do agente redutor e consequente labilização da molécula de NO^0 devido a diminuição de afinidade da mesma pelo cluster. Pode-se inferir que a reação de redução de nitrosilos complexos trinucleares de rutênio com agente redutor pode seguir o seguinte mecanismo, em meio aquoso:

Equação 2. Representação da reação do nitrosilo complexo trinuclear de rutênio com íon hidroxila.

Portanto, analogamente aos complexos mononucleares, a primeira reação de formação da espécie $[Ru_3O(CH_3COO)_6(NO_2^-)(py)_2]^-$ é dependente da concentração de hidroxila (pH). O agente redutor atua no produto do ataque nucleofílico, reduzindo a molécula de NO_2^- e formando o óxido nítrico (CARLSSON, S. et. al., 2001; LUNDBERG, J. O.; WEITZBERG, E., 2008; ZWEIER, J. L. et. al., 2010; LIMA, R. G. et. al., 2014). O óxido nítrico por sua vez, possui menor afinidade pelo cluster reduzido e então é labilizada.

4.3.4 Comparação dos espectros eletrônicos da espécie intermediária $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO}_2^-)(\text{py})_2]^-$ obtida em todos os experimentos

Após a verificação das condições em que a espécie intermediária $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO}_2^-)(\text{py})_2]^-$ é formada, analisou-se os espectros eletrônicos de todos os experimentos realizados a fim de comparar os comprimentos de ondas máximo de cada um. A Figura 51 compara os espectros eletrônicos da espécie em análise provenientes dos experimentos realizados neste trabalho.

Figura 51. Comparação dos espectros eletrônicos da espécie intermediária formada em todos os experimentos analisados.

Como visto, produz-se um perfil espectral muito semelhante em diversas condições, sendo necessário tempos de reação distintos. Ao comparar os $\lambda_{\text{máx}}$, com a tabela a seguir, visualizamos uma concordância entre os valores.

Tabela 21. Comparação dos $\lambda_{\text{máx}}$ das bandas da espécie intermediária formada em todos os experimentos analisados.

	Tampão Acetato (pH = 5,0)	Tampão acetato + H ₂ A	Tampão acetato + Hidrazina	Tampão Fosfato (pH = 7,4)	Solução aquosa (pH = 7,0)
$\lambda_{\text{máx}}$	559	565	563	561	551

Percebe-se que os $\lambda_{\text{máx}}$ estão coerentes entre si, variando quando se compara os valores do comprimento de onda dos ensaios feitos em soluções tamponadas com a não tamponada. Essa diferença pode ser justificada pela diferença de força iônica presente na solução, além de envolver soluções com valores de pH diferentes que podem influenciar no deslocamento do comprimento de onda máximo.

Com as questões relatadas, é possível inferir que tais espectros eletrônicos sejam pertinentes à mesma espécie por conta da semelhança no perfil espectral entre eles. E, com este trabalho, foi sugerida a hipótese de que trata-se da espécie $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO}_2^-)(\text{py})_2]^-$.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

No trabalho apresentado foi realizado a síntese do nitrosilo complexo de rutênio $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$, por diferentes rotas sintéticas, além de caracterizá-los utilizando técnicas de espectroscopia na região UV-visível, com bandas de absorção características; infravermelho, sendo possível comprovar a coordenação da molécula de NO e ^1H - RMN, que foi empregado como ferramenta de comparação da pureza dos compostos sintetizados e para analisar as propriedades paramagnéticas destes.

As atividades realizadas mostraram-se importantes para a compreensão da rota sintética de nitrosilos complexos trinucleares de rutênio, uma vez que foram executadas e comparadas sínteses por duas rotas sintéticas diferentes, verificando a eficiência de ambas. Com isso, foi possível concluir que a rota sintética convencional, mesmo com 5 etapas, ainda é uma rota adequada para a obtenção do nitrosilo complexo trinuclear de rutênio com rendimento e pureza satisfatórios.

Com o mapeamento da rota sintética convencional, verificou-se a melhor maneira de conduzir a síntese, fazendo algumas modificações no procedimento experimental, sendo estas de extrema importância para a obtenção de complexos com bons rendimento e pureza. Exemplo disso foi o tempo de reação das duas sínteses da etapa 4.1.4 foi menor, podendo estar relacionado a substituição do metanol seco do frasco lavador por diclorometano seco. Além disso, notou-se que é importante utilizar uma solução de bromo recém preparada. Outro ponto importante para a obtenção de um produto final com um maior rendimento e pureza é a purificação dos complexos precursores 1 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{CH}_3\text{COO}$ e 3 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CO})(\text{L})_2]$ como visto neste mapeamento, sendo que estes precursores possuem procedimentos de purificação mais simples do que o produto final.

Após tais resultados, não se descarta a possibilidade de que o emprego da nova rota sintética, somada às modificações vistas relevantes apontadas neste trabalho, venha a ter bons resultados. Caso os resultados sejam satisfatórios, esta rota sintética seria uma melhor alternativa para a síntese de nitrosilos complexos trinucleares de rutênio, uma vez que ela conta com menos etapas até o produto final, sendo mais rápida e estando menos suscetível a adquirir impurezas.

Os estudos de reatividade mostraram que, para ambos os complexos analisados $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$, possivelmente há a formação da espécie $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO}_2^-)(\text{L})_2]^-$ – onde L = 4-acpy ou py - sendo esta reação dependente da concentração de íons hidroxila do meio.

Com os dados cinéticos obtidos dos ensaios realizados com os complexos contendo ligantes acetilpiridina observou-se que há uma competição entre o primeiro e segundo processos, o que não acontece no caso do complexo contendo piridina. Pode-se justificar este acontecimento pelo fato do ligante 4-acpy apresentar $pK_a = 3,51$, enquanto a piridina 5,25. Assim, o primeiro possui uma maior capacidade de deslocar a densidade eletrônica da unidade $[Ru_3O]^+$, o que confere à molécula de NO^0 uma maior suscetibilidade ao ataque nucleofílico promovido pela hidroxila.

Além disso, com os estudos da reatividade e redução do nitrosilo complexo $[Ru_3O(CH_3COO)_6(NO)(py)_2]PF_6$, foi inferido o possível mecanismo pelo qual ocorre a redução deste composto. A hipótese sugerida neste trabalho foi embasada na influência do pH nas reações com nitrosilos complexos mononucleares de rutênio, além do fato que vem sendo estudado da conversão do íon nitrito em óxido nítrico. Assim, propõe-se que primeiramente o complexo sofra um ataque nucleofílico dos íons OH^- mais precisamente no ligante NO^0 , formando $[Ru_3O(CH_3COO)_6(NO_2^-)(py)_2]^-$, este é reduzido pela presença do agente redutor o que gera a espécie $[Ru_3O(CH_3COO)_6(NO^0)(py)_2]^0$ e, finalmente, o NO^0 é labilizado restando o complexo $[Ru_3O(CH_3COO)_6(S)(py)_2]^0$.

Portanto, como perspectivas futuras, a hipótese sugerida neste trabalho será confirmada ou descartada. Para isso, além de realizar os estudos cinéticos da redução do nitrosilo complexo de forma padronizada, a princípio será necessária a síntese e caracterização da espécie intermediária $[Ru_3O(CH_3COO)_6(NO_2^-)(L)_2]^-$, sendo L um ligante piridínico. Com este complexo poderá dar início a uma sequência de análises para confirmar ou descartar essa hipótese, dentre elas: sua redução com agente redutor em diferentes meios, incluindo na ausência de OH^- ; verificar se ocorre a formação dessa espécie na presença de álcoois, uma vez que possivelmente esta mesma espécie pode ser formada em metanol (ANEXO III); determinar o pK da reação; realizar a especiação química da concentração desta espécie em função do pH e propor uma lei cinética dependente da concentração de hidroxila.

6. REFERÊNCIAS

ABE, M.; MASUDA, T.; KONDO, T.; UOSAKI, K.; SASAKI, Y.. **Photoconversion of a redox-active selfassembled monolayer: in situ probing of photoinduced co dissociation from a triruthenium cluster center on gold.** *Angewandte Chemie International edition*, v. 44, p. 416 –419, 2005.

ABE, M.; SASAKI, Y.; YAMADA, Y.; TSUKAHARA, K.; YANO, S.; YAMAGUCHI, T.; TOMINAGA, M.; TANIGUCHI, I; UTO, T.. **Oxo-Centered Mixed-Ligand Triruthenium Complexes Having Redox-Active N-Methyl-4,4' bipyridinium Ions (mbpy⁺). Reversible Multistep Electrochemical Properties of [Ru^{III}₂Ru^{II}(μ-O)(μ-CH₃CO₂)₆(mbpy⁺)₂(CO)]²⁺ and [Ru^{III}₃(μ-O)(μCH₃CO₂)₆(mbpy⁺)₂(L)]³⁺ (L) H₂O and N-Heterocyclic Ligands).** *Inorganic Chemistry*, v. 35, p. 6724-6734, 1996.

ABRAMS, M. J.; MURRER, B. A.. **Metal compounds in therapy and diagnosis.** *Science*, v. 261, p. 725-730, 1993.

ALEXIOU, A. D. P.. **Síntese, caracterização e reatividade de clusters trigonais de acetato de rutênio.** Tese de doutorado. Universidade de São Paulo, 1993.

ALEXIOU, A. D. P.; DOVIDAUSKAS, S.; TOMA, H. E.. **Propriedades e aplicações de clusters trinucleares de carboxilatos de rutênio.** *Química Nova*, v. 23, n.6 p. 785 – 793, 2000.

ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J.. **Ruthenium in Medicine: Current Clinical Uses and Future Prospects.** *Platinum Metals Review*, v. 45, n.2, p. 62-69. 2001.

ANG, W. H.; CASINI, A.; SAVA, G.; DYSON, P. J.. **Organometallic ruthenium-based antitumor compounds with novel modes of action.** *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 696, p. 989 – 998. 2011.

ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. **Purification of Laboratory Chemicals.** 6^a ed. *Amsterdam Elsevier/Butterworth-Heinemann*, 2008.

ATKINS, P. W; DE PAULA, J. **Físico Química.** v. 2, *Livros Técnicos e Científicos*, 9^a ed., 2012.

BARTEL, C.; EGGER, A. E.; JAKUPEC, M. A.; HEFFETER, P.; GALANSKI, M.; BERGER, W.; KEPPLER, B. K.. **Influence of ascorbic acid on the activity of the investigational anticancer drug KP1019.** *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, v. 16, p. 1205–1215, 2011.

BAUMANN, J. A.; SALMON, D. J.; WILSON, S. T.; MEYER, T. J.; HATFIELD, W. E.. **Electronic Structure and Redox Properties of the Clusters [Ru₃O(CH₃CO₂)₆L₃]ⁿ⁺.** *Inorganic Chemistry*, v. 17, n. 12, p. 3342 – 3350, 1978.

BERTOLINI, W. L. H. M.. **Complexos de rutênio com nitrosil como agentes doadores de óxido nítrico. Aspectos químicos e físico-químicos de suas aplicações como agentes terapêuticos.** Dissertação de mestrado – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2004. 148f.

BORGES, S. S. S.; DAVANZO, C. U.; CASTELLANO, E. E.; Z-SCHPECTOR, J.; SILVA, S. C.; FRANCO, D. W.. **Ruthenium nitrosyl complexes with N-Heterocyclic ligands.** *Inorganic Chemistry*, v. 37, n. 11, p. 2670-2677. 1998.

BRINDELL, M.; PIOTROWSKA, D.; SHOUKRY, A. A.; STOCHER, G.; ELDIK, R. VAN. **Kinetics and mechanism of the reduction of (ImH)[trans-RuCl₄(dmsO)(Im)] by ascorbic acid in acidic aqueous solution.** *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, v. 12, p. 809–818, 2007.

CACITA, N.; POSSATO, B.; SILVA, C. F. N.; PAULO, M.; FORMIGA, A. L. B.; BENDHACK, L. M.; NIKOLAOU, S.. **Investigation of a novel trinuclear μ -ruthenium complex as a potential nitric oxide releaser for biological purposes.** *Inorganica Chimica Acta*, v.429, p.114–121, 2015.

CACITA, N.; NIKOLAOU, S.. **Studying the interaction between trinuclear ruthenium complexes and human sérum albumin by means of fluorescence quenching.** *Journal of Luminescence*, v. 169, p. 115–120, 2016.

CARLSSON, S.; WIKLUND, N. P.; ENGSTRAND, L.; WEITZBERG, E.; LUNDBERG, J. O. N.. **Effects of pH, nitrite and ascorbic acid on nonenzymatic nitric oxide gereneration and bacterial growth in urine.** *Nitric oxide: Biology and Chemistry*, v. 5, n. 6, p. 580-586, 2001.

CARNEIRO, Z. A.; BIAZZOTTO, J. C.; ALEXIOU, A. D. P.; NIKOLAOU, S.. **Nitric oxide photorelease from a trinuclear ruthenium nitrosyl complex and its *in vitro* cytotoxicity against melanoma cells.** *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 134, p. 36–38, 2014.

CLARKE, M. J.. **Ruthenium metallopharmaceuticals.** *Coordination Chemistry Reviews*, v. 236 p. 209-233, 2003.

COTTON, F. A.; NORMAN, J. G. **Structural characterization of a basic trinuclear ruthenium acetate.** *Inorganica Chimica Acta*, p. 411–419, 1972.

DASARI, S.; TCHOUNWOU, B.. **Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action.** *European Journal of Pharmacology*, v. 740, p.3 64–378, 2014.

EBERLIN, M. N.; TOMAZELA, D. M.; ARAKI, K.; ALEXIOU, A. D. P.; FORMIGA, A. L. B; TOMA, H. E.; NIKOLAOU, S.. **Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry of Polymetallic μ -Oxo- and Carboxylate-Bridged [Ru₃O(CH₃COO)₆(py)₂(L)]⁺ Complexes: Intrinsic Ligand (L) Affinities with Direct Access to Steric Effects.** *Organometallics*, v. 25, p. 3245-3250, 2006.

ESPENSON, J. H.. **Chemical kinetics and reaction mechanisms.** 2^a ed. New York: McGraw – Hill, 1995.

FERREIRA, K. Q.; TFOUNI, E.. **Chemical and photochemical properties of a ruthenium nitrosyl complex with the N-monosubstitued cyclam 1-(3-**

propylammonium)-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 21, n. 7, p. 1349 – 1358, 2010.

FLORA FILHO, R.; ZILBERSTEIN, B.. **Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções.** *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 46, n. 3, p. 265-271, 2000.

FORNARI, E. C.; MARCHESI, M. S. P.; MACHADO, A. E. H. NIKOLAOU, S.. **Exploring weak interactions to assemble a nitrosyl–ruthenium compound able to release NO under visible light irradiation.** *Polyhedron*, v. 28, p. 1121-1126. 2009.

FORNARO, A.; COICHEV, N.. **Ácido L-ascórbico: Reações de complexação e de óxido-redução com alguns íons metálicos de transição.** *Química Nova*, v. 21, n.5, p. 642 – 650, 1998.

FRANCO, L. P.. **Acoplamento quantum dot/complexos nitrosilos de Rutênio em transferência eletrônica vetorial e em análise de imagem, Aspectos químicos e biológicos relacionados à produção de óxido nítrico.** Tese simplificada de doutorado – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2014. 40f.

FRICKER, S. P.; SLADE, E.; POWELL, N. A.; VAUGHAN, O. J.; HENDERSON, G. R.; MURRER, I. L.; BISLAND, S. K.; FLITNEY, F. W.. **Ruthenium complexes as nitric oxide scavengers: a potencial therapeutic approach to nitric oxide-mediated diseases.** *British Journal of Pharmacology*, v. 122, p. 1441 – 1449, 1997.

FUJIWARA, S. T.; GUSHIKEM, Y.; PESSOA, C. A.; NAKAGAKI, S.. **Electrochemical Studies of a New Iron Porphyrin Entrapped in a Propylpyridiniumsilsesquioxane Polymer Immobilized on a SiO₂/Al₂O₃ Surface.** *Electroanalysis*, v.17, n. 9, p. 783 – 788, 2005.

GUO, Z.; SADLER, P. J.. **Metals in Medicine.** *Angew. Chem. Int.*, v. 38, p. 1512 - 1531, 1999.

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

HENDERSON, J.; KUBIAK, C. P. **Photoinduced mixed valency in zinc porphyrin dimer of triruthenium cluster dyads.** *Inorganic Chemistry*, v. 53, n. 20, p. 11298–11306, 2014.

HIGASHIJIMA, G. Y.; SILVA, R. J. B.; SOUZA, S. S.; SILVA, C. F. N.; NIKOLAOU, S.. **Kinetic study of NO release from the trinuclear compound [Ru₃O(CH₃COO)₆(4-acpy)₂(NO)]PF₆ with ascorbic acid.** In: 18th International Conference on Biological Inorganic Chemistry - Florianópolis – Brasil. 31 de julho a 4 de agosto, 2017.

IGNARRO, L. **Nitric oxide: biology and pathology.** California: Academic Press, 2000.

JEFFERY, G. H.; BASSETT, J.; MENDHAM, J.; DENNEY, R. C.. **Vogel's textbook of quantitative inorganic analysis.** *Longman Scientific & Technical*, 5^a ed., 1989.

KASHIBA-IWATSUKI, M.; YAMAGUCHI, M. INOUE, M.. **Role of ascorbic in the metabolism of S-nitroso-glutathione.** *Federation of European Biochemical Societies (FEBS) Letters*, v. 389, p. 149-152. 1996.

KUBOTA, L. T.; GUCHIKEM, Y.; PEREZ, J.; TANAKA, A. A.. **Electrochemical Properties of Iron Phthalocyanine Immobilized on Titanium(IV) Oxide Coated On Silica Gel Surface.** *Langmuir*, v. 11, p. 1009 – 1013, 1995.

LAWRENCE, M. A. W.; MARAGH, P. T.; DASGUPTA, T. P. **Mechanistic studies of the selective reduction of ruthenium(III) containing trinuclear oxo complexes by L-ascorbic acid in aqueous solution.** *Transition Metal Chemistry*, v. 37, p. 505–517, 2012.

LEVINA, A.; MITRA, A.; LAY, P. A.. **Recent developments in ruthenium anticancer drugs.** *Metallomics*, v. 1, p. 458–470, 2009.

LIMA, R. G.; SAUAIA, M. G.; BONAVENTURA, D.; TEDESCO, A. C.; LOPEZ, R. F. V.; BENDHACK, L. M.; SILVA, R. S.. **Controlled nitric oxide photo-release from nitro ruthenium complexes: The vasodilator response produced by UV light irradiation.** *Inorganica Chimica Acta*, v. 358. p. 2643-2650. 2005.

LIMA, R. G.; SILVA, B. R.; SILVA, R. S.; BENDHACK, L. M.. **Ruthenium complexes as NO donors for vascular relaxation induction.** *Molecules*, v. 19, p. 9628-9654, 2014.

LUNDBERG, J. O.; WEITZBERG, E.. **Nitrite reduction to nitric oxide in the vasculature.** *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, v. 295, p. H477-H478, 2008.

MCCLEVERTY, J. A.. **Chemistry of nitric oxide relevant to biology.** *Chemical Reviews*, v. 104, p. 403-418, 2004.

MOND, A. W. **The acetates of ruthenium.** *Journal of the Chemical Society*, n. 0, p. 1247–1249, 1930.

MOREIRA, M.B.; SILVA, C. F. N.; DEFLON, V. M.; NIKOLAOU, S.. **Revisiting oxo-centered carbonyl-triruthenium clusters: investigating CO photorelease and some spectroscopic and electrochemical correlations.** *Dalton Transactions*, v. 45, p. 16799-16809, 2016.

NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds.** 5^a ed. *John Wiley & Sons INC.*, 1997.

NEGRI, L. B.; MARTINS, T. J.; RAMOS, L. C. B.; SILVA, R. S.. **Nitric Oxide Derivative Ruthenium Compounds as NO-Based Chemotherapeutic and Phototherapeutic Agents.** In: *Nitric Oxide Donors: Novel Biomedical Applications and Perspectives.* p. 1-24, 2017.

NIKOLAOU, S. **Desenvolvimento de Estruturas Polinucleares baseadas em Cluster Trinucleares e Complexos Poliimínicos de Rutênio: unidades de montagem em Química Supramolecular.** Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, 2002.

NIKOLAOU, S.; SILVA, C. F. N.. **Considerações sobre textos que tratam do desenvolvimento de metalofármacos de rutênio.** *Química Nova*, v. 41, n. 7, p. 833-838, 2018.

OHTSU, H.; OKA, N.; YAMAGUCHI, T.. **Syntheses and properties of a series of oxo-centered triruthenium complexes with thiocyanate and nitrite as terminal ligand.** *Inorganica Chimica Acta*, v. 383, p. 1-6, 2012.

OLIVEIRA NETO, E. L.. **Síntese, Caracterização e Estudos de Reatividade e Atividade Biológica de Nitrosilo Complexos de Rutênio com Ligantes Diflunisal e Dihidroxibenzoicos.** Dissertação de mestrado – Universidade Federal da Bahia, Salvador. 2013. 122f.

OSTI, R. Z.. **Nitrosilos complexos de rutênio. Equilíbrio químico, envolvimento em sistemas vegetais e citotoxicidades em modelos de câncer.** Tese de doutorado – Universidade de São Paulo, São Carlos. 2008. 166f.

PEREIRA, J. C. M.; SOUZA, M. L.; FRANCO, D. W.. **Nitric oxide and nitroxyl products from the reaction of L-cysteine with trans-[RuNO(NH₃)₄P(OEt)₃](PF₆)₃.** *European Journal of Inorganic Chemistry*, p. 1005–1011, 2015.

POSSATO, B.. **Complexos trinucleares simétricos de rutênio com ligantes azanaftalenos como bons candidatos a metalofármacos: síntese, caracterização e estudos biológicos.** Tese de doutorado – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2017. 249f.

POSSATO, B.; DEFLON, V. M.; NAAL, Z.; FORMIGA, A. L. B.; NIKOLAOU, S.. **An extended π -system and enhanced electronic delocalization on symmetric [Ru₃O(CH₃COO)6(L)₃]ⁿ complexes combined with azanaphthalene ligands.** *Dalton Transactions*, v. 46, p. 7926–7938, 2017.

POUCHERT, C.; BEHNKE, J.. **Aldrich library of ¹³C and ¹H FT-NMR spectra.** 1^a ed. Wiley, p. 4300, 1993.

QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A.. **Funções biológicas do óxido nítrico.** *Química Nova*, v. 22, n. 4., p. 584-590, 1999.

RIJT, S. H. VAN; SADLER, P. J.. **Current applications and future potential for bioinorganic chemistry in the development of anticancer drugs.** *Drug Discovery Today*, v. 14, p.1089–1097. 2009.

RONCONI, L.; SADLER, P. J.. **Using coordination chemistry to design new medicines.** *Coordination Chemistry Reviews*, v. 251, p. 1633-1648. 2007.

ROSENBERG, B.; VAN CAMP, L.; KRIGAS, T.. **Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode.** *Nature*, v. 205, p. 698 – 699, 1965.

SADLER, P. J.; FARRER, N. J.; Medicinal Inorganic Chemistry: State of the Art, New Trends, and a Vision of the Future. In: **Bioinorganic Medicinal Chemistry**. Weinheim, Alemanha: Wiley-VCH, 2011, p. 1- 47.

SANTOS, R. L. S. R.. **Metalofármacos de dirutênio (II, III): Síntese, caracterização e interações com biomoléculas e ciclodextrina.** Tese de doutorado – Universidade de São Paulo, São Paulo. 2012. 204f.

SAUAIA, M. G.; SILVA, R. S.. **The reactivity of nitrosyl ruthenium complexes containing polypyridyl ligands.** *Transition Metal Chemistry*, v. 28, p. 254–259, 2003.

SEFLOVÁ, J.; CECHOVÁ, P.; STENCLOVÁ, T.; SEBELA, M.; KUBALA, M.. **Identification of cisplatin-binding sites on the large cytoplasmic loop of the Na⁺/K⁺-ATPase.** *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, v. 33, n. 1, p. 701 – 706, 2018.

SILVA, C. F. N.. **Investigação comparativa da liberação controlada de CO e NO por carboxilatos trinucleares de rutênio contendo ligantes π -receptor e σ -doador.** Dissertação de mestrado – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2015. 134f.

SILVA, C. F. N.; POSSATO, B.; FRANCO, L. P.; RAMOS, L. C. B.; NIKOLAOU, S.. **The role of ancillary ligand substituents in the biological activity of triruthenium-NO complexes.** *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 186 p. 197–205, 2018.

SILVA, F. O. N.. **Estudo cinético da reação dos complexos cis-[Ru(bpy)₂ImN(NO)](PF₆)₃ e cis-[Ru(bpy)₂SO₃NO](PF₆) com redutores biológicos.** Tese de doutorado – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. 2008. 165f.

SILVA, F. O. N.; ARAÚJO, S. X. B.; HOLANDA, A. K. M.; MEYER, E.; SALES, F. A. M.; DIÓGENES, I. C. N.; CARVALHO, I. M. M.; MOREIRA, I. S.; LOPES, L. G. F.. **Synthesis, Characterization, and NO Release Study of the cis- and trans-[Ru(Bpy)₂(SO₃)(NO)]⁺ Complexes.** *European Journal of Inorganic Chemistry*, p. 2020–2026. 2006.

SILVA, F. O. N.; CANDIDO, M. C. L.; HOLANDA, A. K. M.; DIÓGENES, C. N.; SOUSA, E. H. S.; LOPES, L. G. F.. **Mechanism and biological implications of the NO release of cis-[Ru(bpy)₂L(NO)]ⁿ⁺ complexes: A key role of physiological thiols.** *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 105, p. 624–629, 2011.

SILVA, F. O. N.; PENHA, D. P. S.; ALENCAR, A. E. V.; PONTES, D. L.; PONTES, A. C. F. B.; SOUSA, E. H. S.; LOPES, L. G. F.. **Chromatographic investigation of ruthenium nitrosyl complex: no interconversion and reactions with biological reductants.** *Química Nova*, v. 41, n. 4, p. 400-404, 2018.

SILVA, R. S.; LIMA, R. G.; MACHADO, S. P. **Design, Reactivity, and Biological Activity of Ruthenium Nitrosyl Complexes.** *Advances in Inorganic Chemistry*, v. 67, p. 265-294, 2015.

SOUZA, S. S.; NIKOLAOU, S. **Investigação da estabilidade do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ em soluções de diferentes pHs.** In: Simpósio Internacional de Iniciação Científica e Tecnológica da USP, 2017.

SPENCER, A.; WILKINSON, G.. **μ_3 – oxo-triruthenium carboxylate complexes.** *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, v. 14, p. 1570 - 1577, 1972.

STEVENS, S. K.; STREHLE, A. P.; MILLER, R. L.; GAMMONS, S. H.; HOFFMAN, K. J.; McCARTY, J. T.; MILLER, M. E.; STULTZ, L. K.; HANSON, P. K.. The Anticancer Ruthenium Complex KP1019 Induces DNA Damage, Leading to Cell Cycle Delay and Cell Death in *Saccharomyces cerevisiae*. *Molecular Pharmacology*, v. 83, p. 225–234, 2012.

TAUCHMAN, J.; PAUL, L.E.H.; FURRER, J.; THERRIEN, B.; FINK, G.S. **Cationic triruthenium(III) oxo complexes of the type $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{OAc})_6\text{L}_3]^+$ containing imidazole, pyrazole, thiazole and oxazole ligands: Synthesis, molecular structure, and cytotoxicity.** *Inorganica Chimica Acta*, v. 423, p. 16–20, 2014.

TFOUNI, E.; KRIEGER, M.; MCGARVEY, B. R.; FRANCO, D. W.. **Structure, chemical and photochemical reactivity and biological activity of some ruthenium amine nitrosyl complexes.** *Coordination Chemistry Reviews*, v. 236, p. 57-69, 2003.

TFOUNI, E.; TRUZZI, D. R.; TAVARES, A.; GOMES, A. J.; FIGUEIREDO, L. E. FRANCO, D. W.. **Biological activity of ruthenium nitrosyl complexes.** *Nitric Oxide*, v. 26, p. 38-53, 2012.

THOMPSON, K.; ORVIG, C.. **Boon and bane of metal ions in medicine.** *Science*, v. 300, p. 936 – 939, 2003.

TOMA, H. E.. **Molecular Materials and Devices: Developing New Functional Systems Based on the Coordination Chemistry Approach.** *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 14, n. 6, p. 845-869, 2003.

TOMA, H. E.; ALEXIOU, A. D. P.; DOVIDAUSKAS, S.. **Extended Electronic Interactions in a Triangular μ -oxotriruthenium Acetate Cluster Containing Nitric Oxide.** *European Journal of Inorganic Chemistry*, p. 3010-3017, 2002.

TOMA, H. E.; ALEXIOU, A. D. P.; FORMIGA, A. L. B.; NAKAMURA, M.; DOVIDAUSKAS, S.; EBERLIN, M. N.; TOMAZELA, D. M.. **A nitric oxide releaser based on the μ -oxo-hexaacetate-bis(4-methylpyridine)triruthenium nitrosyl complex.** *Inorganica Chimica Acta*, v. 358, p. 2891–2899, 2005.

TOMA, H. E.; ARAKI, K.; ALEXIOU, A. D. P.; NIKOLAOU, S. DOVIDAUSKAS, S.. **Monomeric and extended oxo-centered triruthenium clusters.** *Coordination Chemistry Reviews*, v. 221, p. 187–234, 2001.

TOMA, H. E.; CUNHA, C. J.; CIPRIANO, C. **Redox Potentials of Trinuclear μ -oxo Ruthenium Acetate Clusters with Ligands.** *Inorganica Chimica Acta*, v. 154, p. 63–66, 1988.

TOMA, S. H., SANTOS, J. J., NIKOLAOU, S., ARAKI, K., TOMA, H. E. **Direct assembly of a metallodendrimer encompassing seven triruthenium clusters units.** *Inorganica Chimica Acta*, v. 390, p. 148-153, 2012.

WEBB, M. I.; WALSBY, C. J.. **Control of ligand-exchange processes and the oxidation state of the Antimetastatic ru(iii) complex nami-a by interactions with human sérum Albumin.** *Dalton Transactions*, v. 40, p. 1322–1331, 2011.

XIANG, H. J.; GUO, M.; LIU, J. G.. **Transition-Metal Nitrosyls for Photocontrolled Nitric Oxide Delivery.** *European Journal of Inorganic Chemistry*, p. 1586–1595, 2017.

ZHANG, P.; SADLER, P. J.. **Redox – active metal complexes for anticancer therapy.** *European Journal of Inorganic Chemistry*, p. 1541–1548, 2017.

ZHOU, W.; ZHANG, Y.; ABE, M.; UOSAKI, K.; OSAWA, M.; SASAKI, Y.; YE, S.. **Surface coordination of nitric oxide to a self-assembled monolayer of a triruthenium cluster: an in situ infrared spectroscopic study.** *Langmuir*, v. 24, n.15, p. 8027–8035, 2008.

ZWEIER, J. L.; LI, H.; SAMOUILOV, A.; LIU, X.. **Mechanisms of nitrite reduction to nitric oxide in the heart and vesse wall.** *Nitric oxide*, v. 22, p. 83-90, 2010.

7. ANEXOS

Anexo I

Figura 52. Espectros eletrônicos qualitativos do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-tbpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ em tampão tris (A), tampão fosfato (B) e acetato (C).

Como os complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-tbpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ apresentam estruturas e comportamentos análogos, para o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ os ensaios em tampão tris (pH = 7,2), e fosfato (pH = 7,4) não foram realizados no projeto de iniciação científica do aluno.

Figura 53. Avaliação da restividade do composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ em diferentes pH.

Figura 54. Espectros na região do IV do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(4\text{-acpy})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ submetido a um pH de 12,9 obtido a partir de pastilha de KBr.

O espectro da Figura 54, descreve a estrutura do complexo quando este foi submetido a um pH de 12,9.

ANEXO II

Tabela 22. Tentativa de atribuição das bandas do espectro vibracional na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$, feitos em pastilhas de KBr.

Atribuição tentativa (cm^{-1})	L = pyNO ^(a)	L = pyNO ^(b)	L = pyNO ^(c)
$\delta(\text{FPF})$	556	558	556
$\pi(\text{COO})$; $\delta\text{s}(\text{anel})\text{py}$ - v6a	619	622	618
$\delta\text{as}(\text{anel})\text{py}$ - v6b; $\pi(\text{COH})\text{CH}_3\text{OH}$	642	644	641
$\pi(\text{CH})\text{py}$ - v11	687	686	688
$\pi(\text{anel})\text{py}$ - v4	764	767	763
$\text{vas}(\text{PF}_6^-)$	843	841	842
$\text{vs}(\text{CC})\text{CH}_3$	957	954	955
Respiração do anel - v1	984	-	985
Respiração do anel - v12	-	1019	1028
$\delta\text{r}(\text{CH})\text{CH}_3$	1038	1048	1047
$\delta\text{s}(\text{CH})\text{py}$ - v18a	1070	1070	10680
$\delta\text{as}(\text{CH})\text{py}$ - v15	1159	1158	1158
$\delta\text{s}(\text{CH})\text{py}$ - v9a	1217	1218	1215
$\delta\text{as}(\text{CH})\text{py}$ - v3	1244	1244	1244
$\delta\text{s}(\text{CH})\text{CH}_3$	1356	1355	1350
$\text{v}_\text{s}(\text{COO}^-)$	1439	1431	1441/1415
$\text{vs}(\text{anel})\text{py}$ - v19a	1491	1488	1488
$\text{v}_\text{as}(\text{COO}^-)$	1585	1592	1585
$\text{v}(\text{NO})$	1865	1891	1865
$\text{vs}(\text{CH})\text{CH}_3\text{OH}$	2829	2851	2849
$\text{vs}(\text{CH})\text{CH}_3$; $\text{vas}(\text{CH})\text{CH}_3\text{OH}$	2941	2925	2919
$\text{vas}(\text{CH})\text{py}$ - v20b	3088	-	3086
$\text{vs}(\text{CH})\text{py}$ - v2	3119	3128	3120

(a) = TOMA, H. E. et. al., 2002; (b) = Síntese 2; (c) = Síntese 3.

v = estiramento; δ = deformação no ângulo do plano; π = deformação no ângulo fora do plano; s = simétrico; as = assimétrico.

ANEXO III

Teste qualitativo solubilizando o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em metanol seco previamente em peneira molecular e acompanhou-se a variação do perfil espectral por espectros de absorção durante 2 horas e 50 minutos, como mostrado na figura a seguir.

Figura 55. Variação espectral do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{NO})(\text{py})_2]\text{PF}_6$ em metanol seco por 2 horas.