



Universidade de São Paulo

Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto

Departamento de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

Reatividade de acetatos trinucleares de rutênio com ligantes nitrito e óxido nítrico em meio aquoso

HUGO ELIAS BARBOSA

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.**

RIBEIRÃO PRETO – SP
2023

HUGO ELIAS BARBOSA

**Reatividade de acetatos trinucleares de rutênio com ligantes nitrito e óxido
nítrico em meio aquoso**

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**.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Sofia Nikolaou

Versão original

RIBEIRÃO PRETO – SP
2023

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

FICHA CATALOGRÁFICA

Barbosa, Hugo Elias

Reatividade de acetatos trinucleares de rutênio com ligantes nitrito e óxido nítrico em meio aquoso. Ribeirão Preto, 2023.

124 p. : il. ; 30 cm

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

Orientadora: Nikolaou, Sofia

- | | | |
|------------------|-------------------------------------|-------------------|
| 1. Rutênio | 2. Acetatos trinucleares de rutênio | 3. Metalofármacos |
| 4. Óxido nítrico | 5. Nitrito | 6. NORMs. |

Nome: Hugo Elias Barbosa

Título: Reatividade de acetatos trinucleares de rutênio com ligantes nitrito e óxido nítrico em meio aquoso.

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-Graduação em Química, na área de concentração Química Inorgânica.

Aprovado em: 20 outubro de 2023

Banca Examinadora

Prof. Dr. Sofia Nikolaou (Presidente)

Instituição: FFCLRP-USP

Julgamento: Aprovado

Prof. Dr. Fábio Gorzoni Doro (Titular)

Instituição: UFTM

Julgamento: Aprovado

Prof. Dr. Filipe Vieira Rocha (Titular)

Instituição: UFSCar

Julgamento: Aprovado

Dedico este trabalho à minha mãe, Patrícia, à minha avó Maria e ao meu irmão Mateus, por todo carinho, amor e incentivo. Espero que consiga retribuir todo esforço que vocês fizeram para que eu chegasse aqui. Essa conquista com certeza é de vocês! Obrigado por sempre estarem comigo.

Agradecimentos

Agradeço

À minha família, principalmente minha mãe Patrícia, meu irmão Mateus e minha avó Maria, por sempre estarem ao meu lado e não terem medido esforços para que eu chegasse até aqui. Uma conversa, um puxão de orelha, carinho e amor foram essenciais para me tornarem a pessoa que eu sou hoje. Devo tudo a vocês e obrigado por me apoiarem! Amor imensurável por vocês. Gostaria de agradecer também aos meus padrinhos, Tia Magali e Tio Cláudio, e meu pai por toda a ajuda e suporte durante toda minha vida! E a Hayra por ser essa pessoa especial que me ajuda em tudo, além de sua companhia e carinho durante esse tempo todo!

À Professora Dra. Sofia Nikolaou, um agradecimento especial. Gostaria de expressar meu respeito, admiração e gratidão por todo esse período de trabalho em que estive presente no laboratório. No momento que estava mais desanimado e perdido na minha vida acadêmica abriu as portas do laboratório para mim e me acolheu de um jeito que nunca vou me esquecer. Sua orientação, conversas e suporte me faz pensar que eu estou no lugar certo. Por mais que eu tenha tido diversas dificuldades no caminhar desse trabalho, jamais deixou de acreditar em mim. A sua forma de ensinar química, gerenciar o grupo, o respeito que tem pelos alunos, sabedoria, paciência, além de ser um exemplo de profissional me cativam, e com certeza trilhar um caminho semelhante ao seu seria incrível. Meu muito obrigado por tudo!

Ao pessoal do Laboratório de Atividade Biológica e Química Supramolecular de Compostos de Coordenação (LABiQSC2): Amanda, Bruno, Luis (Kiwi), Nicolle, Nathan (Xaveco), Pedrinho (Gandhi), Renan, por todo esse tempo que compartilhamos. Alguns já eram companheiros na graduação, e por sorte minha me acolheram muito bem no grupo. Obrigado pela ajuda com os experimentos, ensinamentos, conversas, fofocas, companheirismo, amizade e festas. Com certeza tornaram esse período mais leve e mais feliz para mim!

Às minhas amigas mais antigas de Araçatuba que mesmo após 7 anos morando em outra cidade continuaram com a boa e velha amizade de sempre, mesmo que nos víssemos poucas vezes ao longo desse tempo: Antônio (Crispa), Bruno, Bruna, Marina, Gabriel (Mikio), Rafael, Vitória (Guessi). Obrigado por cada momento, risada, conselho e por sempre estarem presentes!

À minha família de Ribeirão Preto: Wilian, Jorge e Carol (212). Vocês nesse tempo todo foram minha família, as pessoas que me acudiam sempre que eu ficava doente (várias vezes), que

me ajudavam e me incentivavam nos estudos, iam me ver jogar vôlei (minha torcida) e que compartilharam todos os momentos comigo. Foram momentos inesquecíveis, e espero que nunca nos separemos! E aos meus amigos que fiz durante a graduação: Alexandre (Carneiro), Hiago (Primo), João Pedro (Dokta), Júlia (mashu) Luis, Lucas (Kinha), Renan, Ricardo, Vitor (vô), obrigado por todo companheirismo, amizade e ajuda nesse tempo todo!

À Dra. Juliana Biazotto e ao Prof. Dr. José Carlos Toledo Júnior pelas contribuições no exame de qualificação e a colaboração dos dois junto ao Prof. Dr. Roberto Santana da Silva. Meu muito obrigado pelas conversas durante o período, ajuda com experimentos, reagentes e disponibilidade para contribuírem com esse trabalho!

“A única arma para melhorar o planeta é a Educação com ética. Ninguém nasce odiando outra pessoa pela cor da pele, por sua origem, ou ainda por sua religião. Para odiar, as pessoas precisam aprender, e se podem aprender a odiar, podem ser ensinadas a amar.”

- Nelson Mandela

BARBOSA, Hugo Elias. **Reatividade de acetatos trinucleares de rutênio com ligantes nítrico e óxido nítrico em meio aquoso**. Dissertação (Mestrado em Ciências). Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2023. 124 p.

RESUMO

Este trabalho consiste em estudar a reatividade em meio aquoso dos complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^{0/-1}$ e verificar a viabilidade desses compostos em atuarem como liberadores de NO. No primeiro momento todos os complexos envolvidos na rota sintética foram sintetizados e caracterizados utilizando as técnicas de espectroscopia de absorção no UV-Vis, espectroscopia vibracional, espectroscopia de RMN e análise elementar. Além desses compostos foi sintetizado também o composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ a fim de usá-lo como contra ponto nos estudos de liberação de NO, além dos estudos de reatividade ácido-base. O cluster de fórmula $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$, frente ao caráter ambidentado do ligante NO_2^- , foi isolado como uma mistura de isômeros de ligação, conforme verificado a partir de experimentos de espectroscopia vibracional e espectroscopia de ^1H RMN. De forma a ajudar a atribuir qual isômero tem formação mais favorável durante a síntese do composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ foram utilizados cálculos de modelagem molecular, indicando que a espécie nítrico-*N* é a mais estável e deve ser formada em maior quantidade. Foram feitos estudos visando verificar se os compostos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ agem como liberadores de NO (NORMs) a partir do uso de eletrodo seletivo de NO. Em ambos os casos, verificou-se a liberação de NO a partir de estímulo luminoso. O comportamento do complexo $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]$ em solução aquosa foi estudado a partir de experimentos de reatividade ácido-base e teste de Griess. Em meio ácido o composto é um possível liberador de NO. Sobre a reatividade do composto $\{\text{RuNO}\}^6\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2]^+$ foi possível sugerir que o equilíbrio ácido-base para esse complexo existe com formação da espécie $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2\text{H}^0)]$ e da espécie $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]^-$, com valores de $\text{pK}_a = 9,83$ e $12,3$ respectivamente. As evidências experimentais desse trabalho, reunidas a resultados de trabalhos anteriores do grupo, sugerem que o intermediário $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2\text{H}^0)]$ pode ser formado a partir de diferentes equilíbrios a

depende do meio em que é observado, já que a espécie $[\{RuNO\}^6Ru^{III}Ru^{III}O(CH_3COO)_6(py)_2]^+$ pode sofrer ataque nucleofílico de outras espécies além do íon hidroxila.

Palavras-chave: Rutênio, Acetatos trinucleares de rutênio, Metalofármacos, Reatividade, Óxido Nítrico, Nitrito, NORMs.

BARBOSA, Hugo Elias. **Reactivity of trinuclear ruthenium acetates with nitrite and nitric oxide ligands in aqueous medium.** Dissertation (Master of Science). Faculty of Philosophy, Sciences and Letters at Ribeirão Preto, University of São Paulo. Ribeirão Preto, 2023. 124 p.

ABSTRACT

This work consists in studying the reactivity in aqueous medium of the complexes $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^{0/-1}$ and also to observe the viability of these compounds to act as NO releasers. All the complexes involved in the synthetic route were synthesized and characterized using UV-Vis absorption spectroscopy, vibrational spectroscopy, NMR spectroscopy and elemental analysis. In addition to these compounds, the compound $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ was also synthesized in order to use it as a counterpoint in NO release studies, in addition to acid-base reactivity studies. The cluster $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$, in view of the ambidentate character of the NO_2^- ligand, was isolated as a mixture of linkage isomers, as verified from vibrational spectroscopy and ^1H NMR spectroscopy experiments. In order to help assign which isomer has the most favorable formation during the synthesis of the compound $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ molecular modeling calculations were used, indicating that the nitrite-N species is the most stable and should be formed in greater amounts. Studies were carried out to verify if the compounds $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ and $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ act as NO releasers (NORMs) with the use of NO selective electrode. In both cases, the release of NO from light stimulation was verified. The behavior of the complex $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]$ in aqueous solution was studied from acid-base reactivity experiments and Griess test. In acidic medium the compound is a possible NO liberator. About the reactivity of the compound $[\{\text{RuNO}\}^6\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2]^+$ it was possible to suggest that the acid-base equilibrium for this complex exists with formation of the species $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2\text{H}^0)]$ and the species $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]^-$, with pKa values = 9.83 and 12.3 respectively. The experimental evidence of this work, gathered with results from previous works of the group, suggests that the intermediate $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2\text{H}^0)]$ is be formed from different equilibria depending on the medium in which it is observed, since the species

$[\{\text{RuNO}\}^6\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2]^+$ can suffer nucleophilic attack from other species besides the hydroxyl ion.

Keywords: Ruthenium, Ruthenium trinuclear acetates, Metallodrug, Reactivity, Nitric Oxide, Nitrite, NORMs.

Lista de Figuras

Figura 1. Representação estrutural da cisplatina (cis-diaminodicloroplatina(II)).	2
Figura 2. Estrutura dos complexos de rutênio NAMI-A, KP1339 e TDL1433.	3
Figura 3. Acetato trinuclear de rutênio com pontes μ , ligado à três moléculas de CH_3OH .	5
Figura 4. Diagrama de orbitais moleculares do óxido nítrico.	7
Figura 5. Fenômeno da vasodilatação causado em decorrência da administração do nitroprussiato de sódio (SNP).	8
Figura 6. Ligação do ligante NO com um metal quando ocorre retrodoação.	9
Figura 7. Esquema da rota convencional para a obtenção dos complexos trinucleares de rutênio, sendo L=piridina.	25
Figura 8. Espectros eletrônicos de absorção no UV-Visível sobrepostos do $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ e do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{Cl}$ em EtOH, com a atribuição de bandas para o produto.	26
Figura 9. Espectros eletrônicos de absorção no UV-Visível sobrepostos do complexo 1 e do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_3]$ em MeOH, com a atribuição de bandas para o produto.	27
Figura 10. Espectros eletrônicos de absorção no UV-Visível sobrepostos do complexo 2 e do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2\text{CO}] \cdot \text{C}_6\text{H}_6$ em MeOH, com a atribuição de bandas para o produto.	28
Figura 11. Espectros eletrônicos de absorção no UV-visível sobrepostos do complexo 3 e do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]\text{PF}_6$ em DCM, com a atribuição de bandas para o produto.	28
Figura 12. Espectros eletrônicos de absorção no UV-Visível sobrepostos do complexo 4 e do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ em DCM, com a atribuição de bandas para produto.	29
Figura 13. Espectros eletrônicos de absorção no UV-Visível sobrepostos do complexo 4 e do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ em DCM, com a atribuição de bandas para produto.	30

Figura 14. Espectros eletrônicos de absorção durante a tentativa de síntese do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})(\text{CH}_3\text{OH})]$ em MeOH, usando como agente redutor amálgama de zinco. ...	31
Figura 15. Espectros eletrônicos de absorção durante a tentativa de síntese do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$ em MeOH, usando como agente redutor hidrazina.	32
Figura 16. Comparação dos espectros eletrônicos de absorção dos compostos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]\text{PF}_6$ em DCM.	34
Figura 17. Comparação dos espectros eletrônicos de absorção dos compostos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]$ em ACN.	34
Figura 18. A) Espectro FTIR das pastilhas feitas em KBr dos complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$. B) Ampliação na região de 1500-800 para comparação dos estiramentos νNO_2	36
Figura 19. Espectro de RMN ^1H de uma solução 1.10^{-2} mol.L $^{-1}$ do composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$ em CDCl_3 , 400 MHz, 298K.	39
Figura 20. Espectro COSY de uma solução 1.10^{-2} mol.L $^{-1}$ do composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$ em CDCl_3 , 400 MHz, 298K.	40
Figura 21. Imagem representando os hidrogênios das pontes de acetato e piridínicos que serão atribuídos na Tabela 3.	41
Figura 22. Representação esquemática do campo magnético induzido para o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$	44
Figura 23. Equilíbrio estudado nos cálculos de modelagem molecular.	45
Figura 24. Representação estrutural do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$ otimizada por cálculos de modelagem molecular.	46
Figura 25. Representação esquemática para o mecanismo de decomposição para nitrito-N compostos de rutênio(III).	47

Figura 26. A) Espectros vibracionais na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ na ausência de luz, em pastilhas de KBr. B) Aproximação na região de $2000\text{--}1800\text{ cm}^{-1}$. C) Aproximação na região de $1700\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$	48
Figura 27. A) Espectros vibracionais na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ na presença de luz, em pastilhas de KBr. B) Ampliação na região de $2000\text{--}1800\text{ cm}^{-1}$. C) Aproximação na região de $1700\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$	49
Figura 28. Espectros eletrônicos registrados durante o acompanhamento do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ ($3,3 \times 10^{-5}\text{ mol.L}^{-1}$) em ACN ao longo de oito dias.	51
Figura 29. Acompanhamento espectrofotométrico do complexo 5 ($3,3 \times 10^{-5}\text{ mol.L}^{-1}$) em ACN, na presença de HPF_6 durante 16 horas.	52
Figura 30. Cronoamperograma de liberação de NO para os dois complexos com irradiação de laser em $\lambda_{\text{máx}} = 377\text{ nm}$, utilizando concentração dos complexos de $4,45 \times 10^{-5}\text{ mol.L}^{-1}$ em água com 2% de DMSO	54
Figura 31. Comparação dos espectros eletrônicos do complexo 5 ($7,5 \times 10^{-5}\text{ mol.L}^{-1}$) após 60 minutos de fotólise com o complexo 4 , em DCM com irradiação em 377 nm	56
Figura 32. Espectros de absorção obtidos durante o experimento de reatividade ácido-base do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ ($4,45 \times 10^{-5}\text{ mol.L}^{-1}$) em ACN utilizando como ácido e base soluções de HCl e NaOH.....	57
Figura 33. Espectros de absorção eletrônicas obtidos durante o experimento de reatividade ácido-base do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ ($4,45 \times 10^{-5}\text{ mol.L}^{-1}$) em ACN utilizando como ácido e base soluções de HPF_6 e NaOH.	58
Figura 34. Comparação dos espectros absorção entre o produto da adição de ácido ao complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ e os complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]^+$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]^+$	59
Figura 35. Representação esquemática das reações químicas envolvidas no teste de Griess.	60

Figura 36. Foto evidenciando a mudança de cor durante o experimento utilizando reagente de Griess. Da esquerda pra direita soluções de: Reagente, Complexo, Complexo + reagente, e controle positivo (NaNO ₂).....	61
Figura 37. Espectros de absorção eletrônica do complexo [Ru ₃ O(CH ₃ COO) ₆ (py) ₂ (NO ₂)] em solução aquosa com 2% de DMSO antes e depois da adição do reagente de Griess. Inset. Curva analítica para quantificação da liberação de nitrito em solução.....	62
Figura 38. Comparação dos espectros de absorção eletrônica do composto [Ru ^{III} Ru ^{III} Ru ^{III} O(CH ₃ COO) ₆ (py) ₂ (NO ₂ ⁻)], [Ru ^{III} Ru ^{III} Ru ^{III} O(CH ₃ COO) ₆ (py) ₂ (NO ₂ ⁻)] ⁻ reduzido com hidrazina em DMSO e composto 8a.....	65
Figura 39. Alterações espectrais do complexo [{RuNO} ⁶ Ru ^{III} Ru ^{III} O(CH ₃ COO) ₆ (py) ₂] ⁺ à 35 °C em pH 1 e 9, durante o experimento de titulação espectrofotométrica feito em água.	66
Figura 40. Alterações Espectrais do complexo [{RuNO} ⁶ Ru ^{III} Ru ^{III} O(CH ₃ COO) ₆ (py) ₂] ⁺ à 35 °C em pH 10 e 13, durante o experimento de titulação espectrofotométrica feito em água.	66
Figura 41. Curvas sigmóides registradas em 882 e 561 nm para cálculos de valores de pKa a partir do experimento de titulação espectrofotométrica do complexo [{RuNO} ⁶ Ru ^{III} Ru ^{III} O(CH ₃ COO) ₆ (py) ₂] ⁺ submetido à varios pHs.	67
Figura 42. Esquema para os produtos formados a partir da titulação espectrofotométrica do complexo [{RuNO} ⁶ Ru ^{III} Ru ^{III} O(CH ₃ COO) ₆ (py) ₂] ⁺	68
Figura 43. Contribuição relativa (%) de cada forma de ressonância Ru-NO do complexo ([Ru ₃ O(CH ₃ COO) ₆ (py) ₂ (NO)]PF ₆ , determinado com os métodos multiconfiguracionais DMRG, CASSCF e MCPDFT.	69
Figura 44. Espectros de absorção registrados durante experimento ácido-base do composto [Ru ^{III} Ru ^{III} Ru ^{III} O(CH ₃ COO) ₆ (py) ₂ (NO ₂ ⁻)] (1,125 x 10 ⁻⁴ mol.L ⁻¹) em H ₂ O (5% de DMSO co-solvente) com a adição de hidrazina.....	70
Figura 45. Espectros de absorção registrados durante o experimento de retividade do complexo [Ru ^{III} Ru ^{III} Ru ^{II} O(CH ₃ COO) ₆ (py) ₂ (NO ₂ ⁻)] ⁻ em solução (tampão tris 50 mM, pH 8,52).	72

Figura 46. Comparação entre o complexo $[\{\text{RuNO}\}^6\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2]^+$ e o produto formado pela reação do complexo $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]^-$ em solução (tampão tris 50 mM, pH 8,52) após 125 s.	72
Figura 47. Experimentos com o complexo $[\{\text{RuNO}\}^6\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2]^+$ em meio aquoso na presença de possíveis agentes nucleofílicos registrando como produto o complexo $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{RNO})]^n$	74
Figura 48. Espectros de absorção registrados durante o experimento de retividade do complexo $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]^-$ em solução (tampão acetato 50 mM, pH 5,02).	75
Figura 49. Produtos obtidos a partir da coluna cromatográfica feita em alumina neutra durante a síntese do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$	93
Figura 50. Espectros eletrônicos de absorção no UV-Visível sobrepostos para cálculo do coeficiente de absorvidade molar (ϵ) em 322 e 686 nm para o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ em DCM.	94
Figura 51. Espectros eletrônicos de absorção no UV-Visível sobrepostos para cálculo do coeficiente de absorvidade molar (ϵ) em 322 e 906 nm para o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$ em ACN.....	94
Figura 52. Espectros eletrônicos de absorção no UV-Visível sobrepostos para cálculo do coeficiente de absorvidade molar (ϵ) em 322 e 686 nm para o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]\text{PF}_6$ em DCM.	95
Figura 53. Espectros eletrônicos de absorção no UV-Visível sobrepostos para cálculo do coeficiente de absorvidade molar (ϵ) em 393 e 908 nm para o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]$ em ACN.....	95
Figura 54. Espectro de ^1H RMN de uma solução 1.10^{-2} mol.L $^{-1}$ do composto complexo 4 - $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]\text{PF}_6$ em CD_3CN , 400 MHz, 298K.....	96
Figura 55. Espectros eletrônicos registrados durante o acompanhamento do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ ($3,3 \times 10^{-5}$ mol.L $^{-1}$) em acetona ao longo de oito dias.....	97

Figura 56. Espectros eletrônicos registrados durante o acompanhamento do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ ($3,3 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) em CHCl_3 ao longo de oito dias.	97
Figura 57. Espectros eletrônicos registrados durante o acompanhamento do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ ($1,31 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$) em DCM ao longo de oito dias.	98
Figura 58. Espectros eletrônicos registrados durante o acompanhamento do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ ($3,3 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) em DMSO ao longo de oito dias.	98

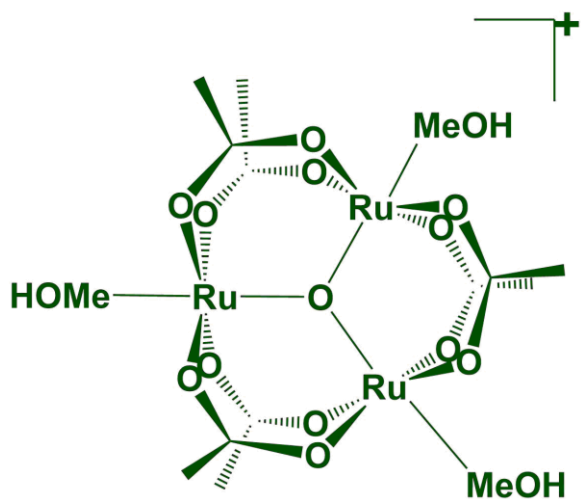
Lista de Tabelas

Tabela 1. Comparação dos valores de máximo de banda e dos respectivos coeficientes de absorptividade molar (ϵ) para os complexos (4) e (5) em diclorometano e os complexos (7) e (8) em acetonitrila.	35
Tabela 2. Tentativa de atribuição dos picos destacados nos espectros FT-IR dos complexos estudados.	37
Tabela 3. Atribuição dos sinais obtidos para os isômeros do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$, e a comparação com os sinais do complexo 4 e dos ligantes livres.	41
Tabela 4. Atribuição dos sinais obtidos para os isômeros do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$, e a comparação com os sinais do complexo reportado na literatura.	42
Tabela 5. Valores de ΔG e K_{eq} calculados in silico para o equilíbrio entre os isômeros de ligação.	45
Tabela 6. Valores de pH para a interconversão $\text{NO}^+/\text{NO}_2^-$ coordenados a complexos mononucleares de rutênio.	69

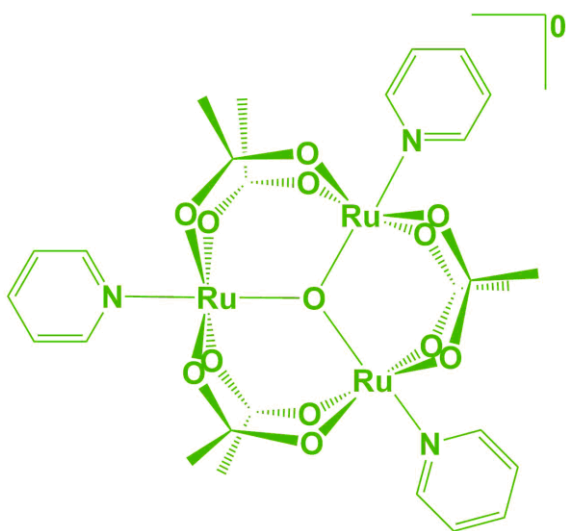
Lista de estruturas de ligante e complexos



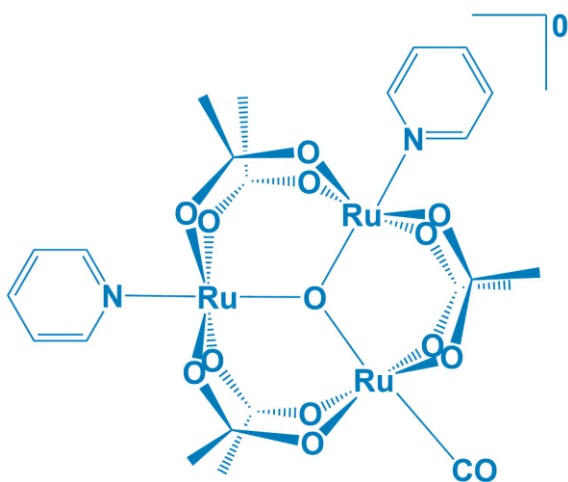
Piridina – C₅H₅N



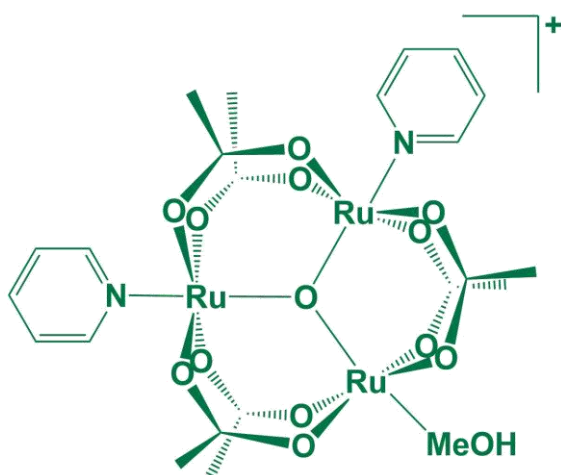
Complexo 1
 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]^+$



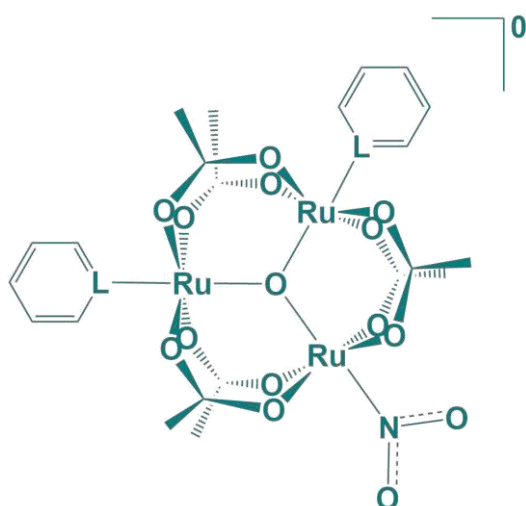
Complexo 2
 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_3]^0$



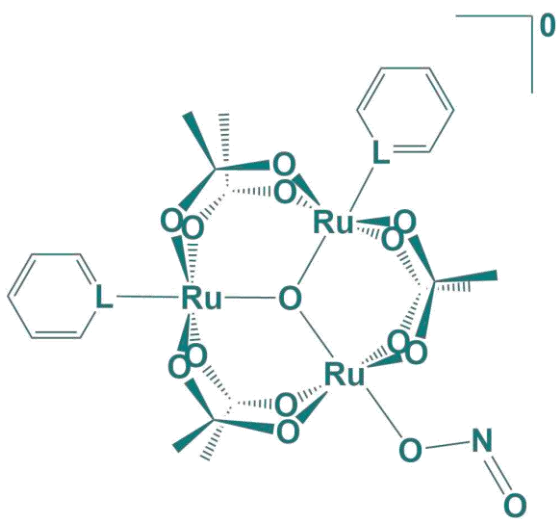
Complexo 3
 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2\text{CO}]^0$



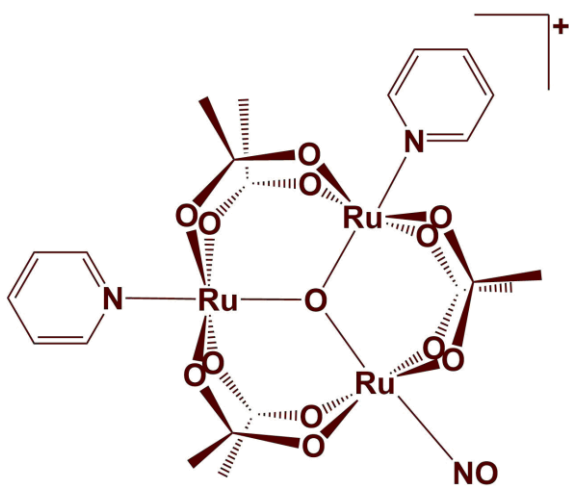
Complexo 4
 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]^+$



Complexo 5
 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]\text{-Nitrito-}N$



Complexo 5



Complexo 6



Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas

ACN	Acetonitrila
CHCl₃	Clorofórmio
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i> (Espectroscopia de Correlação ¹ H- ¹ H)
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOH	Etanol
H₂A	Ácido ascórbico
IL	Transição Intraligante
IC	Transição Intra Cluster
IV	Infravermelho
MeOH	Metanol
NO	Óxido Nítrico
py	Piridina
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TCCL	Transição de Transferência de Carga Cluster Ligante
Tris	Tris(hidroximetil)aminometano
UV-Vis	<i>Ultraviolet-Visible</i> (Ultravioleta-Visível)
δ	Deslocamento Químico (ppm)
ε	Coefficiente de absorvidade molar (M ⁻¹ .cm ⁻¹)
η	Rendimento (%)
ν	Número de onda (cm ⁻¹)
λ	Comprimento de onda (nm)

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Metalofármacos e Rutênio.....	1
1.2 Complexos trinucleares de Rutênio.....	4
1.3 Óxido Nítrico e a sua coordenação à complexos mononucleares de rutênio.....	6
1.4 Nitrosilos trinucleares de rutênio.....	11
1.5 Importância do ânion NO_2^- e justificativas.....	13
2. OBJETIVOS.....	15
2.1 Objetivo geral.....	15
2.2 Objetivos específicos.....	15
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	16
3.1 Procedência dos solventes e reagentes.....	16
3.2 Sínteses realizadas.....	17
3.2.1 Síntese do complexo 1- $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{Cl}$	17
3.2.2 Síntese do complexo 2- $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_3]$	17
3.2.3 Síntese do complexo 3- $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CO})]\cdot\text{C}_6\text{H}_6$	17
3.2.4 Síntese do complexo 4 - $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]\text{PF}_6$	18
3.2.5 Síntese do complexo 5 - $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]\cdot\text{H}_2\text{O}$	18
3.2.6 Síntese do complexo 6 - $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$	19
3.2.7 Tentativa de síntese do complexo 7 - $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]$	20
3.2.8 Tentativa de síntese do complexo 8 - $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$	20
3.3 Instrumentação e técnicas de caracterização.....	20
3.3.1 Espectroscopia de absorção na região UV-vis.....	20
3.3.2 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR).....	21

3.3.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).....	21
3.3.4 Modelagem molecular	21
3.3.5 Acompanhamento espectrofotométrico do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ com adição de HPF_6	21
3.3.6 Acompanhamento da liberação de óxido nítrico utilizando eletrodo seletivo.....	22
3.3.7 Acompanhamento espectrofotométrico durante irradiação do complexo 5	22
3.3.8 Teste qualitativo da resposta ácido-base do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$.	22
3.3.9 Teste de Griess	22
3.3.10 Determinação do pK da conversão $\text{NO}^+/\text{NO}_2^-$ coordenados a partir do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$	23
3.3.11 Experimentos de reatividade do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$ em solução aquosa.	23
4. Resultados e discussões	24
4.1 Discussão das sínteses	24
4.2 Caracterização do complexo 5 - $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$	33
4.2.1 Coeficientes de absorvidade molar (ϵ)	33
4.2.2 Espectroscopia no infravermelho (FT-IR).....	35
4.2.3 Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	39
4.3 A presença de isômeros de ligação e do nitrosilo.....	44
4.4 Fotólise	53
4.5 Reatividade do cluster $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ em solução.....	56
4.6 Estudo do equilíbrio ácido-base entre os clusters $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]^+$	63
5. Conclusões e Perspectivas	76
6. Referências Bibliográficas.....	78

Anexo I 93

1. INTRODUÇÃO

1.1 Metalofármacos e Rutênio

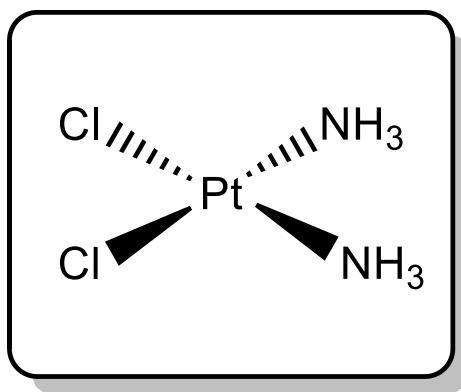
Existe uma visão de que os metais em geral são tóxicos, principalmente pelo nome sugestivo “metais pesados”, o que na verdade pode variar muito dependendo do caso. Como exemplo, Cádmio (Cd), Mercúrio (Hg) e Chumbo (Pb) são metais altamente tóxicos e estão principalmente relacionados a distúrbios neurodegenerativos (BAKULSKI et al., 2020; ISLAM et al., 2022; PADURARU et al., 2023). Porém, a gama de metais existentes é muito alta e os complexos formados podem se beneficiar de propriedades distintas que podem ser usadas no tratamento e diagnóstico de doenças, por exemplo (TAJAHMADI et al., 2023; ZHANG et al., 2023a). Doenças inflamatórias e cardiovasculares, além de câncer, artrite e parasitose são alguns exemplos de doenças que já foram tratadas pelo uso das propriedades benéficas de compostos a base de metais (FARRER; SADLER, 2011; GUO; SADLER, 1999; HAN et al., 2023; SUMITHAA; GANESHPANDIAN, 2023; THOMPSON; ORVIG, 2003).

Existem registros de 5000 anos atrás que já mencionavam o uso de complexos metálicos na medicina, isso pode ser somado a capacidade desses complexos de interagirem com biomoléculas em geral como proteínas, lipídios, enzimas e DNA, por exemplo, interferindo assim em diversos processos metabólicos (CACITA et al., 2023; NIKOLAOU; SILVA, 2018; SARMENTO et al., 2022). Essa interação pode estar diretamente relacionada a modificação estrutural dessas biomoléculas, o que pode gerar ainda alteração de suas funções biológicas, além de alterações dos seus comportamentos farmacodinâmicos (SEEDHER; BHATIA, 2006; SHUM; LEUNG; LO, 2019; SINGH; PANDEY, 2014). A vantagem do uso de compostos de coordenação para aplicação biológica está diretamente ligada à química rica dos metais de transição, fazendo com que esses complexos possam assumir diferentes estados de oxidação, e formarem compostos com diferentes geometrias e ligantes. Assim, a aplicação de complexos metálicos pode ser melhorada através da criação de compostos baseados em propriedades específicas do centro metálico e dos ligantes escolhidos (KENNY; MARMION, 2019; SUDHINDRA et al., 2020).

O interesse em estudos por compostos de coordenação para o tratamento do câncer e outras doenças como é perceptível é antigo e vem sendo realizado desde o fim dos anos 1960, quando foi

descoberta a atividade antitumoral do complexo cis-diaminodicloroplatina(II), mais conhecido como (cisplatina), Figura 1 (ROSENBERG et al., 1969). A cura do câncer de testículos além do combate de vários outros tipos de tumores, como de ovário, cabeça, próstata e bexiga foi observada para este fármaco. No entanto, efeitos colaterais graves, além de resistência adquirida pelos tumores limitam seu uso terapêutico (ALDOSSARY, 2019; GHOSH, 2019; HARTINGER et al., 2006).

Figura 1. Representação estrutural da cisplatina (cis-diaminodicloroplatina(II)).



Fonte: o próprio autor.

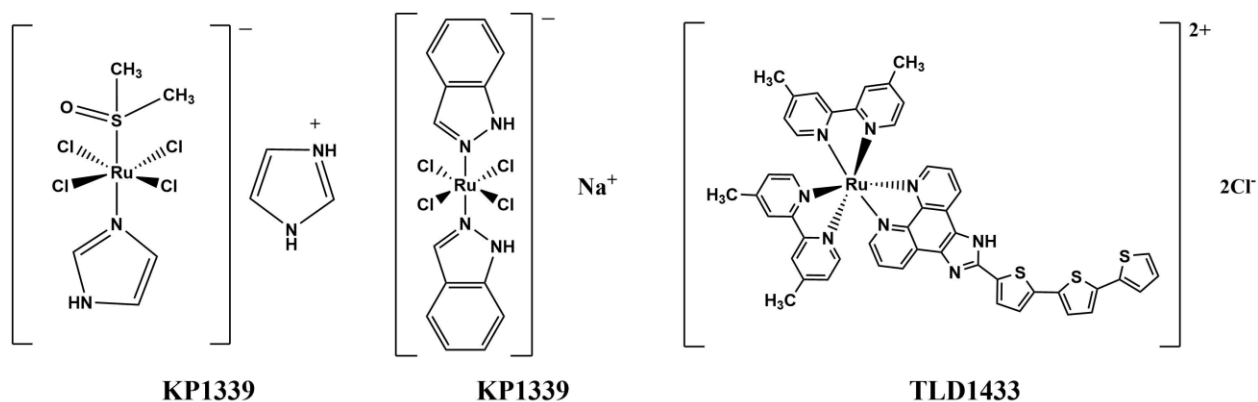
Após essas descobertas, que foram de grande impacto para a continuidade do desenvolvimento de pesquisas, a visão sobre essa área de pesquisa mudou muito e os significados de metalofármacos e pró-fármacos se estabeleceram na área de química inorgânica e na química medicinal. Os metalofármacos podem ser caracterizados como sendo compostos que possuem centros metálicos em sua composição (compostos organometálicos ou de coordenação) e apresentam atividade biológica como antimicrobiana, anticancerígena, antiparasitária, além de poderem contribuir no diagnóstico de doenças e radioterapia (NIKOLAOU; DO NASCIMENTO; ALEXIOU, 2023). Pró-fármacos, são compostos de coordenação que apresentam uma (bio)transformação antes de desempenharem a sua atividade biológica, como substituição de ligantes além de diversos processos de oxidação antes da droga alcançar seu alvo biológico. A liberação de ligantes biologicamente ativos, como óxido nítrico e monóxido de carbono através de estímulo redox ou luminoso pode ser uma característica para complexos com essa mesma denominação (ANTHONY et al., 2020; MIRANDA, 2022). De fato, por causa da revolução na área médica proporcionada pela descoberta das propriedades de complexos de platina, complexos a base desse metal seguem sendo intensamente estudados, porém outros metais vêm cada vez mais atraindo

atenção como o cobre, rutênio, ouro, zinco e paládio (MARLOYE et al., 2016; NIKOLAOU; DO NASCIMENTO; ALEXIOU, 2023).

O rutênio tem número de coordenação 6 e pode formar compostos de coordenação com geometria octaédrica, possibilitando que os ligantes se coordenem em diferentes sítios. Além dos ligantes diferentes que podem ser coordenados, consegue-se obter diferentes estados de oxidação do átomo metálico (II, III e IV) em soluções fisiológicas (LEVINA; MITRA; LAY, 2009).

Entre agentes anticancerígenos à base de metais, os compostos biologicamente ativos à base de rutênio têm atraído cada vez mais atenção já que podem ter efeitos colaterais tóxicos reduzidos, sendo assim bons substitutos à cisplatina no tratamento do câncer (LI et al., 2018; ZENG et al., 2017). Dentre os diversos candidatos, pode-se citar alguns que já passaram por ensaios clínicos: NAMI-A [*trans*-RuCl₄(Im)(DMSO)], Im= imidazol, KP1019/1339 (KP1019 = (IndH)[*trans*-RuCl₄(Ind)₂], Ind = indazol; KP1339 = Na[*trans*-RuCl₄(Ind)₂] e TLD1433 [Ru(6,6'-dmb)₂(IP-3T)]Cl₂, 6,6'-dmb = 6,6'-dimetil-2,2'-bipiridina, IP-3T = imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina- α -tertienil), Figura 2.

Figura 2. Estrutura dos complexos de rutênio NAMI-A, KP1339 e TDL1433.



Fonte: o próprio autor.

Em função da sua baixa solubilidade os ensaios clínicos para o KP1019 e NAMI-A foram descontinuados. O KP1019 foi substituído pelo KP1339 (mudança do contra-íon) no tratamento de tumores primários. O NAMI-A atua em tumores em fase de metástase, já o TDL1433 é um agente fotossensibilizador usado em terapia fotodinâmica, e junto ao KP1339 ainda se encontra em ensaios

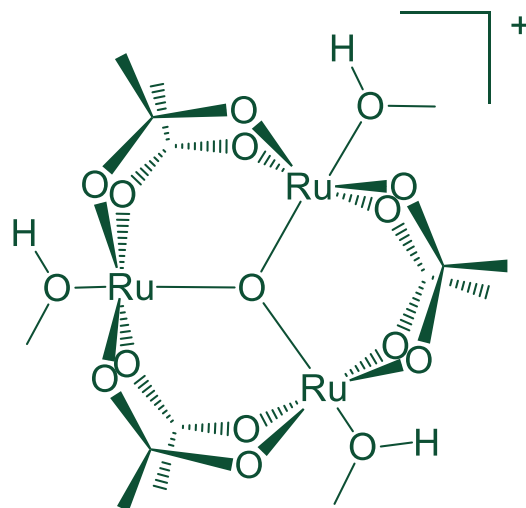
clínicos (ALESSIO; MESSORI, 2019; MONRO et al., 2019; NIKOLAOU; DO NASCIMENTO; ALEXIOU, 2023; PETE; ROY; PAIRA, 2021).

Em comparação com complexos mononucleares, complexos polinucleares de rutênio apresentaram benefícios em relações as suas aplicações biológicas, já que com essas estruturas, podem exercer a capacidade de desenvolver novos modos de ligação ao DNA (modos de ligação e afinidade), apresentarem altos níveis de citotoxicidade, além de também serem usados em outras funções como no diagnóstico de câncer (NIKOLAOU; DO NASCIMENTO; ALEXIOU, 2023; NOTARO; GASSER, 2017; WANG; GAO, 2014). Dentre esses complexos polinucleares, os acetatos trinucleares de rutênio são grande alvo de estudos em nosso grupo de pesquisa, realizando estudos sistemáticos com o objetivo de compreender as propriedades químicas dos carboxilatos trinucleares de rutênio sendo em relação à reatividade quanto a aplicações biológicas (CARNEIRO, Z et al.,2014; CACITA, N et al.,2015, CACITA, N et al.,2016).

1.2 Complexos trinucleares de Rutênio

A estrutura dos acetatos trinucleares de rutênio é trigonal, na qual os três átomos de rutênio ocupam os vértices de um triângulo. Os rutênios estão ligados entre si por seis pontes acetato (pontes μ -acetato) e por uma ponte com o átomo de oxigênio central (ponte μ -oxo), Figura 3. Além disso, restam ainda 3 sítios de coordenação nos quais podem ser incluídos moléculas de solvente, ligantes N-heterocíclicos como a py, bpy (onde py=piridina, bpy= 2,2'-bipiridina). Nestes complexos, quando os três ligantes L são iguais, assume-se uma estrutura trigonal equilátera, na qual o complexo é descrito pelo grupo de ponto D_{3h} . Quando um dos ligantes é diferente dos outros dois (substituição por um ligante CO, NO ou outro N-heterocíclico) ocorre o abaixamento de simetria da estrutura, fazendo com que o cerne agora possua uma estrutura semelhante a um triângulo isósceles, gerando complexos com grupo de ponto C_{2v} (COTTON; NORMAN, 1972).

Figura 3. Acetato trinuclear de rutênio com pontes μ , ligado à três moléculas de CH_3OH .



Fonte: o próprio autor.

Estes acetatos trinucleares possuem grande variedade de aplicações, e ultimamente vem sendo utilizados na funcionalização de superfícies de eletrodos, montagem de sistemas supramoleculares, desenvolvimento de sensores colorimétricos, participação em processos fotoinduzidos, além de outras aplicações (ABE et al., 2005; ITOU et al., 2006; KUBIAK, 2013; NIKOLAOU; DO NASCIMENTO; ALEXIOU, 2023; NIKOLAOU; FORMIGA; TOMA, 2010; TOMA et al., 2012). Esta gama variada de aplicações está diretamente relacionada às propriedades espectroscópicas e eletroquímicas desta série de compostos devido a interação que ocorre entre os orbitais dxz dos átomos de rutênio com o orbital p_z do oxigênio central, formando um orbital deslocalizado sobre os quatro átomos. As interações mencionadas conferem uma intensa deslocalização eletrônica na unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]$, fazendo com que ela se comporte como somente um centro metálico, permitindo que suas propriedades sejam moduladas de acordo com os ligantes periféricos (TOMA, 2001).

Na verdade, quando se fala desses carboxilatos $[\text{M}_3\text{O}]$ deve-se ressaltar que são conhecidos desde 1930 para uma variedade de metais de transição (MOND, 1930). Sua formação constitui um exemplo de reação de auto-organização na qual se faz reagir um sal do metal de transição de interesse, nesse caso RuCl_3 , um carboxilato RCOO^- e o ácido carboxílico correspondente em solução etanólica (COTTON; NORMAN, 1972; SPENCER; WILKINSON, 1972).

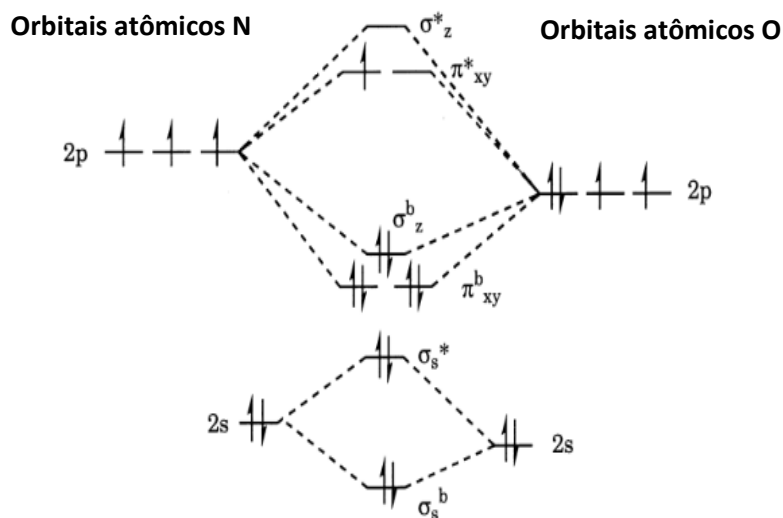
A julgar por todas as aplicações desses compostos, nosso grupo de pesquisa, recentemente, desenvolveu estudos que demonstram que os complexos trinucleares de rutênio atuam como agentes vasodilatores, antitumorais, antiinflamatórios, antiparasitários e outros que interagem com o DNA e a albumina do soro humano (CACITA et al., 2015; CACITA; NIKOLAOU, 2016; DA SILVA et al., 2018, 2020b, 2020c; POSSATO et al., 2020). Portanto, a depender dos ligantes coordenados, é possível observar uma ampla gama de aplicações, e entre os ligantes de maior importância, o óxido nítrico se destaca nesse trabalho.

1.3 Óxido Nítrico e a sua coordenação à complexos mononucleares de rutênio

Sabe-se que óxidos de nitrogênio ($\text{NO}_x = \text{NO} + \text{NO}_2$) são atualmente os maiores poluentes do ar, e quando estão em altas concentrações podem causar sérios danos ao meio ambiente, clima e saúde humana, sendo formados principalmente no processo de combustão de alta temperatura de combustíveis fósseis (BOWKER, 2008; LONSDALE; SUN, 2023). Esses derivados podem ser também emitidos principalmente por veículos ou plantas industriais e além de elevarem a concentração local de ozônio, podem aumentar o fenômeno da chuva ácida (KARMAKAR et al., 2023; PÂRVULESCU; GRANGE; DELMON, 1998; ZHANG et al., 2023b).

Porém, a descoberta de NO em mamíferos na década de 1980 é um grande avanço na história das ciências da vida. Desde então, foi visto que o NO tem diversas características como atuar como um gás transmissor incolor, ser inodoro e altamente reativo. Tal reatividade vem da característica da molécula ser um radical livre, por causa do seu elétron desemparelhado, Figura 4, e por isso atrai cada vez mais atenção (YANG; HUANG; LI, 2021). Por essas características a molécula de NO é capaz de reagir com outros radicais livres (como superóxido e radicais livres derivados de lipídios) produzindo espécies como peroxinitrito (ONOO^-), que também é reativo e consegue desencadear reações com alvos biológicos (HUANG; FU; ZHANG, 2017).

Figura 4. Diagrama de orbitais moleculares do óxido nítrico.



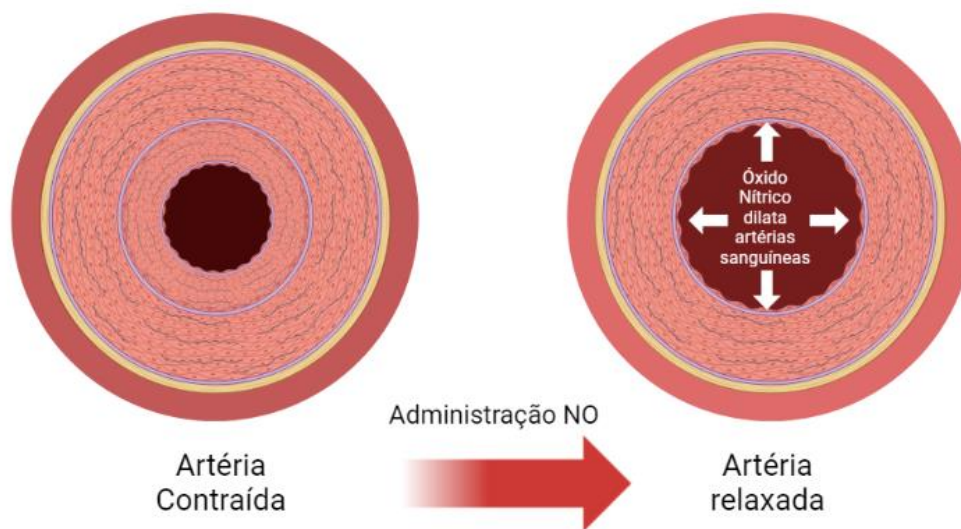
Fonte: o próprio autor.

O NO demonstrou afetar diferentes processos fisiológicos e fisiopatológicos como regulação da pressão arterial, neurotransmissão, resposta imune, morte de células tumorais, reparo tecidual, cicatrização de lesões, dentre outros, que estão diretamente ligados à sua biodisponibilidade (CHEN et al., 2018; GARTHWAITE, 2008; HICKOK; THOMAS, 2010; HIRST; ROBSON, 2007; MACMICKING; XIE; NATHAN, 1997; MOCELLIN, 2009; NASEEM, 2005; SIMON et al., 2023). Esses processos não são afetados apenas por condições fisiológicas, mas também por fatores termodinâmicos, cinéticos e de concentração, que auxiliam o entendimento dos usos desse gás nas áreas química e biológica.

Mesmo com todas essas características, a duração do tempo de exposição ao NO e de seus comportamentos cinéticos são determinantes em suas aplicações biológicas. Além disso, gases terapêuticos são caracterizados por possuírem tempo de meia-vida extremamente curto, além de serem difíceis de acumular efetivamente em tecidos-alvo, levando a uma eficácia limitada da terapia com gás, gerando efeitos terapêuticos não desejados e podendo até causar efeitos antagônicos (HEINRICH et al., 2013; SARKAR; KUMAR; MATSON, 2023). Para resolver esses problemas, os pesquisadores desenvolvem atualmente diversos doadores de NO e pró-drogas, à exemplo do nosso grupo de pesquisa (CACITA et al., 2015; DA SILVA et al., 2018; SANTOS et al., 2022).

Compostos nitrosílos metálicos representam uma classe de doadores de NO usados em estudos biológicos. Dois exemplos de nitrosilos metálicos que podem ser citados são o $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ ou SNP (nitroprussiato de sódio), e o $\text{K}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_5]$ (nitrosilpentaclororutenato de potássio), sendo o primeiro mais usado e comum (MCCLEVERTY, 2004; NICHOLS et al., 2012; WANG et al., 2002). Por 70 anos, o SNP tem sido usado para reduzir a pressão sanguínea nas emergências hipertensivas, usando seu efeito vasodilatador, Figura 5 (HOTTINGER et al., 2014; SCATENA et al., 2009).

Figura 5. Fenômeno da vasodilatação causado em decorrência da administração do nitroprussiato de sódio (SNP).



Fonte: o próprio autor, criado com Biorender.com.

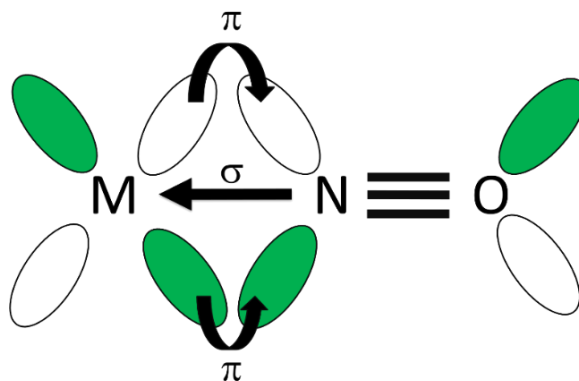
No entanto, a toxicidade celular é uma preocupação para o uso de SNP devido à liberação de cianeto e à formação de peroxinitrito citotóxico após a liberação de NO. Os nitrosilos metálicos, portanto, constituem um grupo capaz de liberar NO enzimaticamente e não enzimaticamente quando estão na presença de tecido vascular e agentes redutores (por exemplo, ácido ascórbico – H_2A) ou por irradiação de luz (NICHOLS et al., 2012; YIP, 2005).

O NO, além das suas outras características, é considerado um ligante não inocente típico, onde a carga do ligante quando coordenado não é clara, ou seja, o ligante pode assumir formas NO^+ , NO^\cdot e NO^- quando ligado a um centro metálico, produzindo um complexo metal-nitrosil de geometria MNO linear ou angular (ENEMARK; FELTHAM, 1974; KAIM et al., 2020). Em

consequência dessa característica, o comportamento da espécie que está em ligação não é tão simples já que em uma forma, por exemplo NO^+ , o ligante é considerado mais π -receptor do que quando está coordenado na forma NO^0 , preferindo estar coordenado a centros metálicos com menor estado de oxidação.

Dentre os nitrosilos de rutênio mononucleares já estudados, diversos deles apresentaram aplicações biológicas principalmente em relação a liberação da molécula de NO sendo que essa liberação encontra explicação nos conceitos de densidade eletrônica e retrodoação (BONAVENTURA et al., 2007; DE LIMA et al., 2014, 2006; DE SANTANA et al., 2017; DORO et al., 2016; FORNARI et al., 2009). O efeito da retrodoação é um conjunto de dois tipos de interações: a interação σ , em que o ligante irá doar densidade eletrônica para os orbitais d vazios do centro metálico, e a interação de retrodoação na qual os orbitais d preenchidos do metal irão doar densidade eletrônica para orbitais π^* do ligante, Figura 6. Dessa forma, para os complexos contendo ligantes NO, estímulos que causem uma excitação eletrônica na banda de transferência de carga M-NO fazem com que os elétrons preencham o orbital π -antiligante do NO, enfraquecendo a retrodoação, fazendo com que o ligante dissocie da esfera de coordenação do metal. Já em relação aos efeitos de densidade eletrônica, foi visto que mudanças no estado de oxidação do átomo metálico são capazes de diminuir a afinidade do centro metálico pelo ligante, como já dito em parágrafos anteriores. Sendo assim, moléculas com esta propriedade são interessantes para estudos com luz e com estímulos redox.

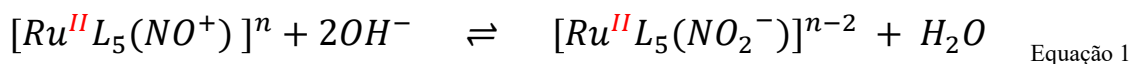
Figura 6. Ligação do ligante NO com um metal quando ocorre retrodoação.



Fonte: o próprio autor.

Para essa classe de compostos de rutênio ainda foram feitos estudos que observaram a capacidade deles de interagirem com DNA, apresentarem citotoxicidade a diversas linhagem de células, induzirem vasodilatação em artérias contraídas de ratos, entre outras aplicações (BARBOSA et al., 2023; BONAVENTURA et al., 2009; CARNEIRO et al., 2011; GASPARI et al., 2021; RODRIGUES et al., 2016, 2020).

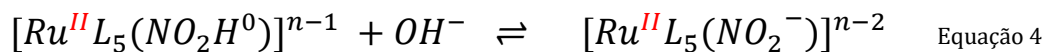
Em relação a reatividade de compostos com fórmula geral $[Ru^{II}L_5(NO^+)]^n$, já é bem estabelecido que esses complexos sofrem ataque nucleofílico na presença de íons hidroxila, mais especificamente no ligante NO^+ , dado ao seu caráter eletrofílico, gerando um complexo com nitrito coordenado $[Ru^{II}L_5(NO_2^-)]^{n-2}$, conforme pode ser visto na equação química abaixo (DA ROCHA et al., 2008; SAUAIA; SANTANA DA SILVA, 2003; SILVA et al., 2006):



A reação de ataque nucleofílico é dependente da maneira de como o íon metálico e o ligante nitrosil interagem, sendo que a constante de equilíbrio desta reação diminui à medida que a retrodoação $d\pi(Ru)-\pi^*NO$ se fortalece (DA SILVA; DE LIMA; DE PAULA MACHADO, 2015; DE LIMA et al., 2014). O caráter σ e π dos ligantes espectadores (L), a organização espacial do complexo, bem como efeitos *trans* podem influenciar a ativação do “caráter nitrosil” desses compostos. Logo, ligantes que são capazes de aumentar a densidade eletrônica entre o ligante nitrosil e o metal (σ e π doadores), conseguem fortalecer a ligação $Ru-NO^+$, e conseqüentemente, a espécie poderá ser mais suscetível a um ataque nucleofílico (DA SILVA; DE LIMA; DE PAULA MACHADO, 2015; DE LIMA et al., 2014, 2006; TFOUNI et al., 2003).

Embora o equilíbrio seja descrito conforme mostrado na Equação 1, há na literatura diversos trabalhos que apontam a existência de uma espécie intermediária cuja formação é consistente com o sistema descrito conforme equações químicas 2-4 (ASSEFA; STANBURY, 1997; REBECCHI RIOS et al., 2022; RODRIGUES et al., 2016; RONCAROLI et al., 2002, 2007; TOGANO et al., 1992). No caso, o primeiro ataque nucleofílico feito pela íon OH^- ao eletrófilo NO^+ é responsável por formar a espécie NO_2H coordenada, gerando um complexo intermediário $[Ru^{II}L_5(NO_2H^0)]^{n-1}$. A reação global para o ataque nucleofílico é descrita pelo conjunto de equações químicas abaixo:





Embora o mecanismo proposto anteriormente de formação da espécie intermediária nunca tenha sido de fato provado e avaliado para vários centros metálicos, há resultados que apontam evidências que outras espécies além da hidroxila são capazes de realizar o ataque nucleofílico à nitrosilos coordenados à metais, como tióis, tiolatos, amins e álcoois (ROH⁻) (FILIPOVIC; IVANOVIC-BURMAZOVIC, 2012; GUTIÉRREZ; OLABE; AMOREBIETA, 2012; JOHNSON; WILKINS, 1984; REED; ROPER, 1972; SCHWANE; ASHBY, 2002; SOUZA et al., 2016). Isso impõe um certo cuidado ao estudar complexos com NO coordenado na presença desses agentes.

1.4 Nitrosilos trinucleares de rutênio

Os nitrosilos trinucleares de rutênio consistem em uma classe de compostos com fórmula $[Ru_3O(CH_3COO)_6(L)_2(NO)]^+$ onde L = ligantes N-heterocíclicos. Sobre essa classe de compostos, quando comparadas à outros nitrosilos complexos de rutênio, a literatura nos aponta um número menor de trabalhos a respeito tanto de síntese e caracterização desses compostos, quanto das propriedades químicas ou reatividades dos mesmos (CACITA et al., 2015; CARNEIRO et al., 2014; DA SILVA et al., 2018; DE LIMA et al., 2023; HIGASHIJIMA, 2018; OHTSU; FUJIWARA; YAMAGUCHI, 2011; SANTOS et al., 2022; TOMA et al., 2005; TOMA; ALEXIOU; DOVIDAUSKAS, 2002).

Seguindo o mesmo raciocínio de compostos mononucleares, para os acetatos trinucleares de rutênio, os quais são estudados neste trabalho, a configuração adotada que descreve esses complexos recebe a notação $\{Ru_3ONO\}^{18}$ cujo representação parecida já tinha sido descrita por Ohtsu e colaboradores em 2011 e por Santos e colaboradores em 2022, onde é enfatizado a propriedade muticonfiguracional do complexo (OHTSU; FUJIWARA; YAMAGUCHI, 2011; SANTOS et al., 2022). Desses 18 elétrons, cada átomo de rutênio contribui com 5 elétrons, 2 são do ânion óxido e 1 elétron é do ligante NO. Esse sistema não pode ser descrito e estendido, por exemplo, para a ligação entre rutênio e o ligante CO, já que devido ser um ligante π -receptor, há a necessidade de que o rutênio esteja na forma Ru^{II} , que vai ser responsável por doar densidade eletrônica e estabilizar

a ligação, ou seja, resultando num complexo de forma $\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{CO}$ (complexo de valência localizada), o qual é isoeletrônico com o $\{\text{RuNO}\}^6\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}$ (GOELTZ; BENSON; KUBIAK, 2010; MOREIRA et al., 2016; OHTSU; FUJIWARA; YAMAGUCHI, 2011; ZHANG et al., 2014). Ainda assim, cabe enfatizar que durante as sínteses dos nitrosilos trinucleares a coordenação do ligante NO ocorre com carga formal zero (NO^0), ou seja, através da reação do cluster com o gás, o que não impede que após sua coordenação a estrutura exiba o caráter multiconfiguracional (SANTOS et al., 2022; TOMA, 2001; TOMA et al., 2005).

No trabalho mais recente sobre o cluster $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ foi revelada pela primeira vez os dados de estrutura molecular e eletrônica para esse composto (DE LIMA et al., 2023). O estudo visava analisar as propriedades do complexo considerando o caráter multiconfiguracional da ligação Ru-NO, sendo que a quantificação das estruturas de ressonância que contribuíam para a ligação Ru-NO foi realizada, sendo a $\text{Ru}^{\text{III}}\text{-NO}^0$ a configuração que mais contribui.

Dentre os nitrosilos trinucleares de rutênio de fórmula geral $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{L})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ (L = 4-acetilpiridina; 4-tertbutilpiridina; isoquinolina; 3-metilpiridina e 4-metilpiridina) estudados, foi observado que todos possuem a capacidade de liberar controladamente NO, seja essa liberação por estímulos redox ou luminoso (CACITA et al., 2015; CARNEIRO et al., 2014; DA SILVA et al., 2018). A liberação de NO, como já foi mencionado em outro momento neste trabalho, tem como consequência o uso desses compostos como possíveis pró-drogas, e devido a esse fato, estudos de reatividade são necessários para melhor compreensão da reatividade desses compostos.

Entre os trabalhos para essa classe trinuclear de compostos, o único precedente na literatura que estuda a reatividade em solução aquosa foi feito por Higashijima (HIGASHIJIMA, 2018). Esse trabalho consistiu em estudar a reatividade e redução do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ com hidrazina e ácido ascórbico (H_2A), visando a liberação de NO. Durante o trabalho foi observado que o complexo $[\{\text{RuNO}\}^6\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2]^+$ reage em solução a depender do pH, sendo sugerida uma hipótese que a espécie formada a partir de ataque nucleofílico de íons hidroxilas ao ligante NO^0 coordenado formaria o complexo $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]^-$, o que poderia ser indício, à primeira vista, de um equilíbrio ácido-base semelhante aos complexos mononucleares, como visto no item anterior. A espécie $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]^-$ formada na presença de um agente redutor, no caso ácido ascórbico, promoveria uma redução do

nitrogênio do ligante NO, restaurando o ligante NO⁰, porém coordenado a unidade metálica reduzida [Ru^{III}Ru^{III}Ru^{II}O], o qual é labilizado, gerando o complexo [Ru₃O(CH₃COO)₆(py)₂(S)], sendo essa a explicação para a liberação de NO através de estímulo redox.

Para confirmação da hipótese de formação do complexo [Ru^{III}Ru^{III}Ru^{II}O(CH₃COO)₆(py)₂(NO₂⁻)] frente a reação com íons hidroxila, ou seja, um equilíbrio ácido-base que observasse a conversão bem como o pKa da conversão NO⁺/NO₂⁻ coordenados, haveria necessidade de síntese e caracterização do mesmo, além da padronização das condições experimentais. Essas condições são importantes de serem feitas, pois no estudo feito por Higashijima, na maior parte dos experimentos, as condições experimentais continham muitas variáveis, como a presença de agentes redutores hidrazina ou ácido ascórbico, uma vez que o objetivo daquela investigação não era o equilíbrio ácido-base, e sim investigar a liberação de NO por estímulo redutivo a partir do composto nitrosil.

É proposto neste trabalho, primeiramente a síntese do composto [Ru₃O(CH₃COO)₆(py)₂(NO₂)], o qual foi descrito pela primeira vez por Ohtsu e colaboradores em 2012, trabalho no qual foi reportado síntese e caracterização além de estudos de desproporcionamento desse cluster (OHTSU; OKA; YAMAGUCHI, 2012). Algumas das propriedades expostas no trabalho de Ohtsu pretendem ser revisadas, como a isomeria de ligação e a caracterização em comparação explícita com seu precursor de síntese (complexo 4 - [Ru₃O(CH₃COO)₆(py)₂(S)]⁺). Pretende-se investigar também propriedades novas, relacionadas a liberação de NO e reatividade do composto em solução aquosa. Tendo o composto [Ru₃O(CH₃COO)₆(py)₂(NO₂)] é possível ainda sintetizar o complexo [Ru₃O(CH₃COO)₆(py)₂(NO₂)⁻] que é espécie isoeletrônica do composto [Ru₃O(CH₃COO)₆(py)₂(NO)]PF₆ contendo 18 elétrons e, portanto, poderá auxiliar nos estudos de reatividade ácido-base que foram inconclusivos no trabalho de Higashijima.

1.5 Importância do ânion NO₂⁻ e justificativas

Acreditava-se que o ânion NO₂⁻ e outras espécies derivadas de nitrogênio como o NO₃⁻ (nitrato) eram produtos finais fisiologicamente inertes do metabolismo do NO. No entanto, foi observado que esses ânions inorgânicos podem se reciclar novamente em NO bioativo *in vivo* (GLADWIN et al., 2005; LUNDBERG; WEITZBERG; GLADWIN, 2008). Uma das primeiras

observações em relação a redução de nitrito em NO foi observada no lúmen gástrico, sendo essa uma transformação não enzimática em ambiente de pH ácido (através da formação de HNO₂ e N₂O₃). Entretanto, essa redução é muito mais lenta em condições fisiológicas e, conseqüentemente para acontecer provavelmente envolve algum tipo de atividade enzimática, como por exemplo a xantina oxidase (LUNDBERG; WEITZBERG, 2008; ZHANG et al., 1997).

Durante a hipóxia fisiológica e patológica, outras enzimas podem converter o nitrito em NO por meio de reações com hemoglobina, mioglobina, xantina oxidoreductase e enzimas contendo heme e tiol e por desproporcionamento ácido (GLADWIN et al., 2005). Foi relatado que a vasodilatação induzida por nitrito ocorreu após a infusão de nitrito de sódio na artéria braquial do antebraço de voluntários saudáveis, o que aumentou o fluxo sanguíneo e produziu vasodilatação substancial, além de ser observados em vários estudos o possível papel terapêutico do nitrito no tratamento e prevenção de doenças cardiovasculares, como a hipertensão (COSBY et al., 2003; LEHNERT et al., 2021).

Dentre os complexos de rutênio que contêm ligantes NO₂⁻ ligados em sua esfera de coordenação, diversas aplicações biológicas foram observadas referente principalmente a liberação de NO (DE SANTANA et al., 2010; JÚNIOR et al., 2023). Em outros estudos específicos, a liberação de NO causou vasodilatação de artérias pré contraídas de ratos, fazendo com que compostos que tenham esse tipo de ligante possam ser usados como ferramenta farmacológica ou futuramente na medicina clínica (DA ROCHA et al., 2008; PEREIRA et al., 2011; SILVA et al., 2023).

Portanto, além da intenção de estudar a reatividade dos complexos [Ru₃O(CH₃COO)₆(py)₂(NO₂)]^{0/-1}, ainda existe a possibilidade desses complexos de apresentarem aplicações biológicas relacionadas a liberação de NO semelhantes às exibidas pelos complexos mononucleares, justificando assim o interesse de entender e investigar a química de clusters com ligante NO₂⁻.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho é estudar a reatividade em meio aquoso dos complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2\text{NO}_2]^{0/-1}$ e a viabilidade de utilizá-los como liberadores de NO.

2.2 Objetivos específicos

- Sintetizar os complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$
- Caracterizar os complexos a partir de técnicas de espectroscopia de absorção eletrônica nas regiões UV-Vis, vibracional na região do IV, de ressonância magnética nuclear e análise elementar;
- Investigar a liberação fotoinduzida de NO utilizando eletrodo seletivo a partir dos compostos alvo;
- Estudar a reatividade em solução aquosa dos compostos sintetizados a fim de caracterizar o equilíbrio da interconversão NO_2^-/NO complexados;
- O composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ também será obtido e parcialmente caracterizado segundo métodos de literatura, uma vez que o mesmo será utilizado neste trabalho como contra-ponto para a interpretação dos dados obtidos para os complexos alvo.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Procedência dos solventes e reagentes

Solventes	
Acetonitrila	Êxodo
Benzeno	Êxodo
Clorofórmio-d ₃	Sigma-Aldrich
Diclorometano	Dinâmica
Dimetilformamida	Sigma-Aldrich
Dimetilsulfóxido	Sigma-Aldrich
Etanol	Dinâmica
Éter Etilico	Êxodo
Metanol	Êxodo

Ligante	
Piridina	Sigma-Aldrich

Outros	
Acetato de sódio anidro	Merck
Ácido acético glacial	Synth
Ácido clorídrico	Synth
Ácido fórmico	Dinâmica
Ácido fosfórico	Synth
Ácido sulfúrico	Êxodo
Alumina neutra	Merck
Brometo de potássio	Sigma-Aldrich
Bromo	Sigma-Aldrich
Cloreto de rutênio (III) triidratado	Sigma-Aldrich
Hexafluorofosfato de amônio	Sigma-Aldrich
Hidróxido de sódio	Dinâmica
Hidrazina	Sigma-Aldrich
Nitrito de sódio	Sigma-Aldrich
Tris(hidroximetil)aminometano	Sigma-Aldrich

3.2 Sínteses realizadas

3.2.1 Síntese do complexo 1- $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{Cl}$

Em um balão de 3 bocas de 500 mL, adicionou-se 5,00 g (11,1 mmol) de cloreto de rutênio triidratado ($\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) e 10,0 g (122 mmol) de acetato de sódio triidratado $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Em seguida, adicionou-se 125 mL de ácido acético glacial (CH_3COOH) e 125 mL de etanol. Aqueceu-se em refluxo a 80 °C por 4 horas. A solução resultante ficou em repouso por uma noite, para decantar o excesso de $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. O resíduo sólido foi separado por filtração e o solvente do filtrado foi retirado à pressão reduzida até a formação de um óleo, o qual foi ressuspensionado em 100 mL de metanol e rotaevaporado até a secagem (este procedimento foi repetido 3 vezes). Por fim foram adicionados 200 mL de acetona para a precipitação do complexo, e este foi isolado por filtração, lavado com éter etílico e seco ao ar e sob vácuo em dessecador contendo sílica gel, obtendo-se 5,33 g do cluster $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{Cl}$ (MM= 828,64 g/mol; 6,43 mmol).

3.2.2 Síntese do complexo 2- $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_3]$

Em um balão de uma boca de 150 mL, 2,51 g (3,00 mmol) do complexo 1 foram solubilizadas em 100 mL de metanol e à essa solução foram adicionados 10 mL de piridina. Essa solução foi aquecida em refluxo por 5 minutos e depois resfriada em banho de gelo. Sobre a solução foram adicionados 10,6 mL de hidrazina (65% em H_2O) gota a gota com agitação até um sólido verde se tornar visível em suspensão. A mistura foi agitada por 15 min e 1-2 gotas adicionais de hidrazina foram adicionadas. O sólido verde foi isolado por filtração, lavado com água, metanol e éter etílico e seco ao ar e sob vácuo em dessecador contendo sílica gel, obtendo-se 1,72 g do cluster $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_3]$ (MM= 1055,8 g/mol; 1,63 mmol; $\eta=53\%$).

3.2.3 Síntese do complexo 3- $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CO})] \cdot \text{C}_6\text{H}_6$

Em um balão de 3 bocas de 150 mL foi adicionado 1,30 g (1,23 mmol) do complexo 2 em uma mistura de 90 mL de benzeno e 30 mL de metanol. O balão reacional foi colocado em um sistema de refluxo o qual foi submetido à agitação e conectado a outro balão de 500 mL contendo 100 mL de ácido sulfúrico. Esse último balão, por sua vez, associado ao funil de adição contendo

ácido fórmico, é responsável pela geração química de CO, o qual será borbulhado na solução contendo o complexo.

O sistema foi desaerado por 20 minutos com argônio, e após esse período (e ao abrigo da luz) a torneira de adição de ácido fórmico foi aberta, levando a formação do gás que foi observado pelo borbulhamento no balão reacional. Prosseguiu-se com a síntese por 4 horas, sempre permitindo a reação entre os ácidos quando o balão reacional não apresentava mais nenhum borbulhamento. Depois das 4 horas em refluxo, a solução foi colocada em repouso durante a noite na geladeira, e foi filtrada na manhã seguinte. O sólido resultante foi lavado com metanol e éter etílico seco ao ar e sob vácuo em dessecador contendo sílica gel, obtendo-se 850 mg do cluster $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CO})].\text{C}_6\text{H}_6$ (MM = 937,79 g/mol; 0,906 mmol; $\eta=73\%$).

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

A síntese foi realizada a partir da dissolução de 850 mg (0,906 mmol) do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CO})].\text{C}_6\text{H}_6$ em 90 mL de diclorometano. Em seguida, essa solução foi adicionada a um balão de fundo redondo de 150 mL, onde foram adicionados lentamente e sob agitação constante 17 mL de solução 0,1 mol.L⁻¹ de Br₂. A solução foi deixada em agitação por 20 minutos e rotoevaporada até secar. O processo de rotoevaporação foi efetuado até que não fosse mais verificada a presença de bromo (coloração amarela no líquido da rotoevaporação). O sólido foi dissolvido em 70 mL de metanol e foi refluxado por 30 minutos. Após o refluxo foi adicionado excesso de NH₄PF₆ que havia sido previamente dissolvido em 20 mL de metanol. A solução foi resfriada em banho de gelo (0°C) e verificou-se a formação de um precipitado que foi filtrado, lavado com metanol e éter etílico, e seco ao ar e sob vácuo em dessecador contendo sílica gel, obtendo-se 790 mg do produto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]\text{PF}_6$ (MM = 1010,2 g/mol; 0,782 mmol; $\eta=86\%$).

3.2.5 Síntese do complexo 5 - $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)].\text{H}_2\text{O}$

A síntese e purificação do composto alvo foi realizada por uma adaptação de Ohtsu et al.(OHTSU; OKA; YAMAGUCHI, 2012) Foi feita a dissolução de 250 mg (0,247 mmol) $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]\text{PF}_6$ em 20 mL de dimetilformamida purificada. Em seguida, foram adicionadas 99,8 mg (1,45 mmol) de NaNO₂ à solução, que foi agitada durante a noite em

temperatura ambiente. No dia seguinte o solvente foi removido à pressão reduzida e o resíduo sólido foi então submetido a cromatografia em coluna de adsorção com fase estacionária alumina neutra (Al_2O_3). Quando a fase móvel foi $\text{CH}_3\text{CN}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20:80), houve a obtenção da primeira fração marrom, identificada como $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ a partir de seu espectro eletrônico (Anexo I). A segunda fração foi recolhida com fase móvel $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2:28:70). Essa fração foi rotoevaporada até a secura obtendo-se 117 mg do produto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ ($\text{MM} = 877,68 \text{ g/mol}$; $0,133 \text{ mmol}$; $\eta = 54\%$).

Dados de análise elementar: Carbono = 29,50%; Hidrogênio = 3,38 %; Nitrogênio = 4,69% (Calculado)

Carbono = 29,20 %; Hidrogênio = 3,39 %; Nitrogênio = 4,65 % (Encontrado)

As porcentagens calculadas para os elementos na técnica de análise elementar foram calculadas com a adição de uma molécula de água na estrutura do complexo. Esse valor calculado é muito próximo do valor encontrado, definindo-se que o composto em questão é representado pela fórmula $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

3.2.6 Síntese do complexo 6 - $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$

O procedimento experimental foi realizado conforme literatura (TOMA; ALEXIOU; DOVIDAUSKAS, 2002). Foi feita dissolução de 541 mg do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]\text{PF}_6$ em 52,5 mL de diclorometano. A solução foi adicionada a um balão de fundo redondo de 100 mL e mantida sob fluxo de argônio por 30 minutos. Em seguida a solução foi mantida sob fluxo de óxido nítrico gasoso gerado a partir da reação entre uma solução de HNO_3 30% e pastilhas de cobre metálico. O gás gerado passava previamente em uma solução de NaOH para evitar a presença de NO_2 e diclorometano seco de modo a saturar o gás em vapor de solvente do meio reacional. O fluxo de NO foi mantido por 3 horas e a solução foi rotoevaporada até um terço do volume original e gotejada em 70 mL de éter de petróleo, onde foi verificada a formação de um precipitado. O sólido foi filtrado, lavado com pequenas porções de éter etílico e seco a massa constante. Por fim o sólido foi purificado por uma coluna cromatográfica de alumina com fase móvel 1:1 diclorometano/acetonitrila. A sólido foi seco a massa constante. A massa final obtida foi de 91,1 mg do produto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ ($\text{MM} = 1006,64 \text{ g/mol}$; $90,0 \mu\text{mol}$; $\eta = 17\%$).

3.2.7 Tentativa de síntese do complexo 7 - $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]$

Em um balão de 25 mL de três bocas, protegido da luz, adicionou-se 10 mL de metanol e 104 mg (0,108 mmol) do cluster $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]\text{PF}_6$. O balão foi desaerado com argônio por 30 minutos e mantido em agitação. Em seguida adicionou-se no meio reacional duas pastilhas de amálgama de zinco recém preparadas. O meio reacional permaneceu em agitação e a temperatura ambiente durante 3 horas. A solução inicial passou da coloração verde para uma cor amarela. Foi observado que na presença do redutor o complexo se mantinha reduzido, porém durante as manipulações para coleta de espectros e tentativas de isolamento de sólido, o meio reacional mudava de cor, voltando à cor original do complexo oxidado. Por esse motivo, o produto pretendido não foi isolado.

3.2.8 Tentativa de síntese do complexo 8 - $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$

Em um balão de uma boca de 25 mL, 98,9 mg (0,113 mmol) do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ foram solubilizadas em 15 mL de metanol e 3 mL de acetonitrila. Essa solução foi resfriada em banho de gelo e sobre ela foram adicionados 1,5 mL de hidrazina (65% em H_2O) gota a gota com agitação, até a coloração passar de azul para amarelo. A mistura foi agitada por 15 min e 1-2 gotas adicionais de hidrazina foram adicionadas. Foram feitas tentativas de precipitar o sólido com TBAPF_6 (hexafluorofosfato de tetrabutilamônio), NH_4PF_6 e precipitação em éter que não foram bem sucedidas. Portanto, o solvente foi removido à pressão reduzida e se obteve um resíduo sólido. Durante o processo de rotoevaporação do solvente, o material mudou de cor, voltando à coloração original do complexo oxidado. Por esse motivo, o produto pretendido não foi isolado.

3.3 Instrumentação e técnicas de caracterização

3.3.1 Espectroscopia de absorção na região UV-vis

Nos ensaios utilizou-se cubeta de quartzo com caminho óptico de 1 cm, volume 3 mL, em um espectrofotômetro Agilent Cary 60, com faixa espectral na região de 190 a 1100 nm com resolução de 0,5 ou 1,0 nm. Os coeficientes de absorvidade molar (ϵ) foram encontrados a partir do uso da relação linear da lei de Lambert-Beer.

3.3.2 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR)

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro Shimadzu IRPrestige-21 na faixa de 400 a 4000 cm^{-1} com resolução de 2,0 cm^{-1} . Para o registro, 5 mg das amostras foram dispersas em, aproximadamente 200 mg de brometo de potássio (KBr).

3.3.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de ^1H RMN e COSY foram registrados em um equipamento Bruker DRX-400 de 400 MHz. As análises foram feitas no Departamento de Química da FFCLRP-USP. As concentrações em solventes deuterados foram próximas de 10^{-2} mol.L $^{-1}$.

3.3.4 Modelagem molecular

De forma a ajudar a atribuir qual isômero tem formação mais favorável durante a síntese do composto alvo **5** ($[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ ou $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{ONO})]$), foi usada a modelagem molecular. Os cálculos foram realizados utilizando o programa ORCA (NEESE, 2018) com o método B97 (BECKE, 1997) e utilizando a base def2-TZVP (WEIGEND; AHLRICH, 2005). Os cálculos foram realizados levando em conta o equilíbrio em dimetilformamida utilizando o método CPCM de solvatação implícita (BARONE; COSSI, 1998). Foram realizados cálculos de otimização de geometria e de frequência vibracional para todas as moléculas envolvidas no equilíbrio, de maneira que a constante de equilíbrio foi calculada a partir da variação de energia livre da reação (ΔG) obtida através dos cálculos.

3.3.5 Acompanhamento espectrofotométrico do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ com adição de HPF_6

Preparou-se uma solução de concentração $3,3 \times 10^{-5}$ mol.L $^{-1}$ do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ em acetonitrila, e 3 ml desta solução foram adicionados a uma cubeta. Foi feita a adição de 150 μl HPF_6 concentrado a esta cubeta registrando esse espectro como sendo o tempo zero. A partir daí foram retirados espectros ao longo de 16 horas com intervalo de tempo de 15 minutos entre cada medição.

3.3.6 Acompanhamento da liberação de óxido nítrico utilizando eletrodo seletivo

As fotólises dos complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ foram realizadas em solução aquosa. Como os complexos são parcialmente solúveis em água, foi preparada uma solução estoque em dimetilsulfóxido dos complexos ($2,25 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$), e uma alíquota de 60 μL dessa solução estoque foi adicionada à 3 mL de água em uma cubeta de quartzo. As soluções foram agitadas continuamente durante a irradiação, que foi feita no comprimento de onda de 377 nm. A liberação de NO foi detectada utilizando-se um eletrodo seletivo (NOmeter) da marca Noxímetro Insight dentro da cubeta.

3.3.7 Acompanhamento espectrofotométrico durante irradiação do complexo 5

A fotólise do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ foi realizada em diclorometano na qual se preparou uma solução $7,5 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ de complexo. Foi adicionada 3 mL de solução à cubeta e essa solução foi continuamente agitada durante os experimentos com intervalos de irradiação na luz contínua e também com irradiação a laser no comprimento de onda 377 nm. Os espectros foram registrados a cada 10 minutos. Utilizou-se laser da marca Colibri Quantum Tech e uma lâmpada de Hg comum para a irradiação das amostras.

3.3.8 Teste qualitativo da resposta ácido-base do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$

Preparou-se uma solução $4,45 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ do complexo em acetonitrila e adicionou-se 3 mL a uma cubeta. A adição de ácido e base à solução de complexo foi calculada para que a concentração de íons H^+ e OH^- na cubeta fosse na faixa de 0,1 M, portanto primeiramente foi adicionado 150 μL de solução aquosa de HCl 2 mol.L^{-1} e retirou-se um espectro. Após isso foi adicionado 300 μL de solução aquosa de NaOH 2 mol.L^{-1} da mesma solução e retirou-se outro espectro. Isso foi realizada da mesma forma para o ácido HPF_6 . A análise espectral consta no **Item 4.5**. Neste experimento foi utilizado acetonitrila como solvente para solubilizar o complexo, em função da baixa solubilidade do complexo em metanol.

3.3.9 Teste de Griess

A solução reagente foi feita adicionando 5 mL de ácido fosfórico 85% em 30 mL de água deionizada. À essa solução foram adicionados 500 mg de sulfanilamida e 50 mg de dicloridrato de

N-(1-naftil)-etilenodiamina. O volume foi completado para 50 mL e a solução foi estocada em balão volumétrico no refrigerador, solução essa que é estável por cerca de um mês. No experimento foi misturado 1 mL da solução reagente com 1 mL de solução do complexo **5** na concentração de 45 μM em água usando 2% de DMSO como co-solvente. A curva analítica foi feita usando solução de nitrito de sódio (NaNO_2) na faixa de concentração de 20 a 75 μM .

3.3.10 Determinação do pK da conversão $\text{NO}^+/\text{NO}_2^-$ coordenados a partir do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$

Foram preparadas soluções de pH 1 a 14 a partir da adição de hidróxido de sódio ou ácido clorídrico e medição do pH por um pHmetro previamente calibrado. Em seguida, para cada medida adicionou-se 3 mL de solução do pH correspondente e 650 μL de uma solução $6 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ de complexo em acetonitrila e realizou-se acompanhamento espectral na região do ultravioleta-visível por 30 min a uma temperatura de 35 °C. Após isso a solução foi deixada em banho-maria a 35 °C por 4 horas e mediu-se outro espectro. A concentração inicial de complexo foi de $1,07 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ em cada medida e todos os experimentos foram efetuados sob proteção luminosa.

3.3.11 Experimentos de reatividade do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$ em solução aquosa.

Preparou-se uma solução de concentração $1,125 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$ em DMSO, e sobre 150 μL dessa solução foram adicionados 16,1 μL de uma solução aquosa de hidrazina 0,2 M, ou seja, uma estequiometria de hidrazina 1:1 complexo, a qual resultaria na formação do complexo em sua forma reduzida. À essa solução resultante adicionou-se soluções aquosas de pHs diferentes, como água, tampão tris (50 mM, pH 8,52) e tampão acetato (50 mM pH 5,02). As alterações foram registradas por acompanhamento espectrofotométrico.

4. Resultados e discussões

4.1 Discussão das sínteses

Para a obtenção dos complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ estudados neste trabalho, foi realizada uma rota sintética (Figura 7) que conta com seis etapas descritas em literatura (BAUMANN et al., 1978; OHTSU; OKA; YAMAGUCHI, 2012; TOMA; ALEXIOU; DOVIDAUSKAS, 2002). Em cada etapa serão discutidas também as atribuições das bandas eletrônicas, de muita importância no acompanhamento das sínteses. Além disso, foram feitas tentativas de síntese de mais 2 complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]$, na intenção de auxiliar os estudos de isômeria de ligação e de reatividade ácido-base.

Todas as sínteses dos complexos foram monitoradas por espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-Visível uma vez que os complexos trinucleares de rutênio apresentam transições eletrônicas nessa faixa, permitindo o acompanhamento pelos deslocamentos dessas bandas. Os espectros de absorbância do produto inicial e final em cada síntese são mostrados sobrepostos na mesma figura, e as bandas características de cada composto são analisadas e comparadas com a literatura, a fim de confirmar o sucesso da reação.

De maneira geral, a classe dos carboxilatos trinucleares de rutênio apresentam bandas de absorção na região do UV-Visível que sofrem deslocamento de acordo com a carga formal do complexo e também com a natureza dos ligantes que estão coordenados na unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]^n$. Os tipos de transições que serão observadas durante o acompanhamento das sínteses realizadas e caracterização dos compostos podem ser definidas por 3 tipos (NIKOLAOU; DO NASCIMENTO; ALEXIOU, 2023):

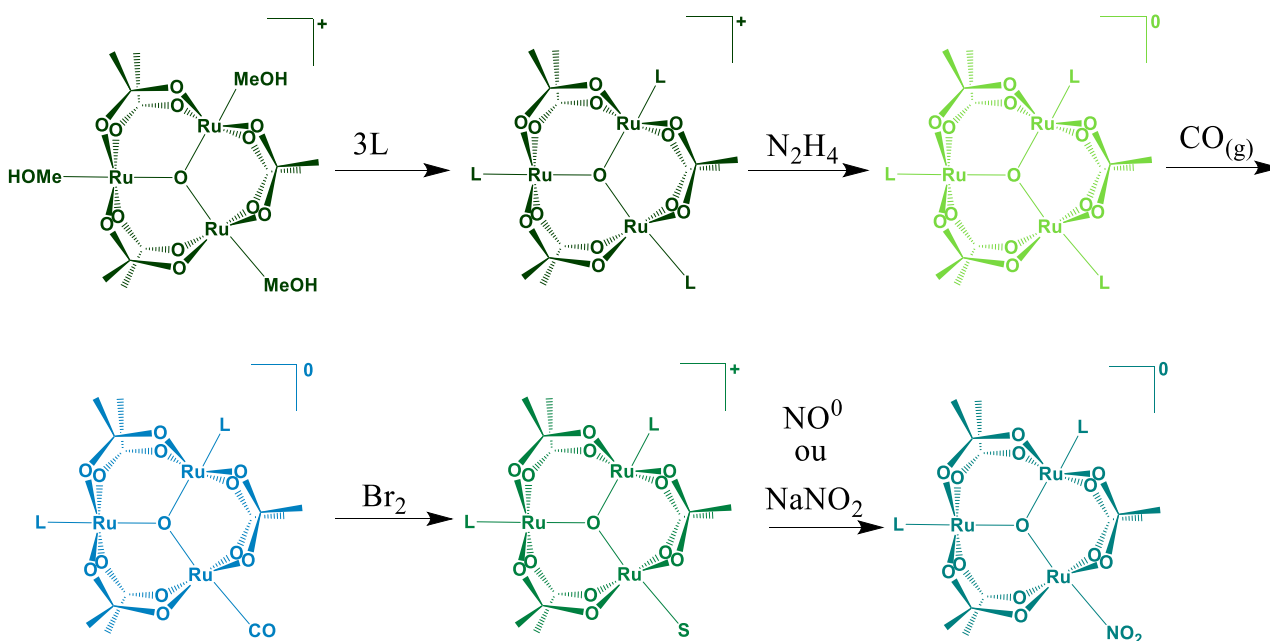
Transições intra-cluster (IC) – análogas às transições d-d nos compostos mononucleares, são transições internas da unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]^n$ e normalmente aparecem na região de 700 nm quando $n = +1$.

Transições intraligante (IL): ocorrem entre orbitais apenas do ligante. Apresentam energia mais alta, geralmente abaixo de 300 nm, e representam transições entre orbitais $\pi \rightarrow \pi^*$ ou $n \rightarrow \pi^*$, característicos de grupos cromóforos de moléculas orgânicas e muito intensas.

Transições de transferência de carga (TC): são as transições que envolvem os orbitais da unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]^n$ e orbitais dos ligantes. Refere-se à transição eletrônica de um orbital da unidade metálica para um orbital π^* do ligante, sendo denominada transição de transferência de carga cluster-ligante (TCCL). São transições de maiores energias se comparadas às transições IC e alta intensidade que caem no entorno de 300-500 nm.

Apresentadas as transições eletrônicas possíveis para os tipos de compostos estudados pode-se interpretar os espectros. A primeira síntese realizada foi a síntese do complexo **1**, na qual se obteve o cluster $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{Cl}$. A Figura 8 apresenta as bandas de absorção diferentes quando comparado o produto com o reagente $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, caracterizando o fim e sucesso da síntese em comparação com a literatura (BAUMANN et al., 1978).

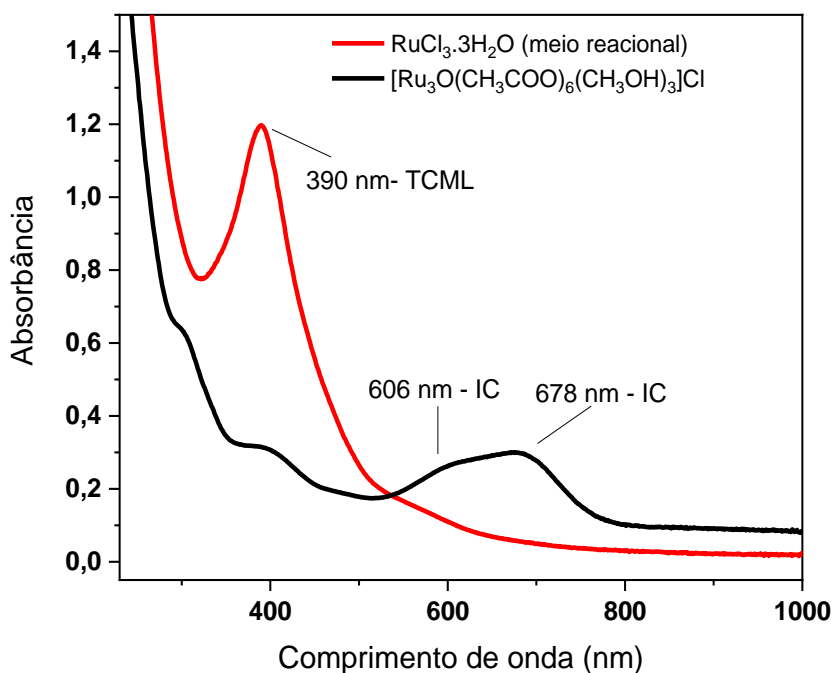
Figura 7. Esquema da rota convencional para a obtenção dos complexos trinucleares de rutênio, sendo L=piridina.



Fonte: o próprio autor.

No espectro eletrônico do complexo **1**, Figura 8, observa-se além da transição IC em 606 e 678 nm, a transição TCCL em 381 nm, sendo um perfil espectral característico de complexos oxidados, os quais contam com os três íons metálicos de rutênio em estado de oxidação (III), ou também descritos como unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]^+$ (BAUMANN et al., 1978).

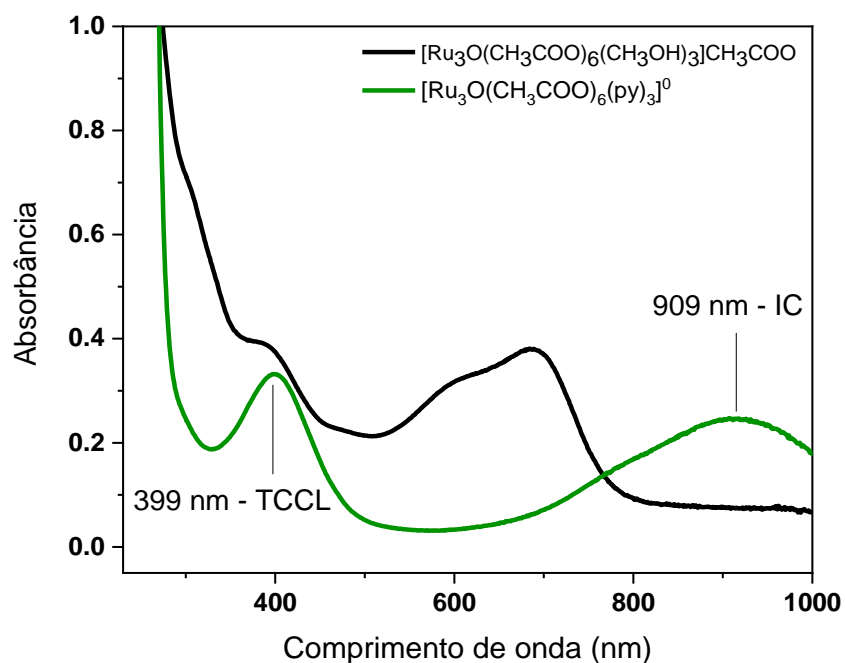
Figura 8. Espectros eletrônicos de absorção no UV-Visível sobrepostos do $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ e do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{CH}_3\text{OH})_3]\text{Cl}$ em EtOH, com a atribuição de bandas para o produto.



Fonte: o próprio autor.

Para a síntese do complexo **2** $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_3]^0$, o complexo **1** foi reduzido, apresentando carga formal igual a zero, onde um dos íons metálicos de rutênio tem $\text{nox} +2$. A Figura 9 registra o final da reação após 15 minutos, resultado da redução com hidrazina. Nessa figura observa-se o deslocamento batocrômico da banda referente a transição IC durante a evolução da síntese. Esse deslocamento pode ser explicado através do aumento de densidade eletrônica e consequente aumento na repulsão intereletrônica após a redução, desestabilizando assim os orbitais e diminuindo a energia dessa transição (NIKOLAOU; DO NASCIMENTO; ALEXIOU, 2023). Consegue-se observar assim no espectro duas bandas para o produto final, uma em 399 e outra em 909 nm, referentes respectivamente a transições TCCL e IC.

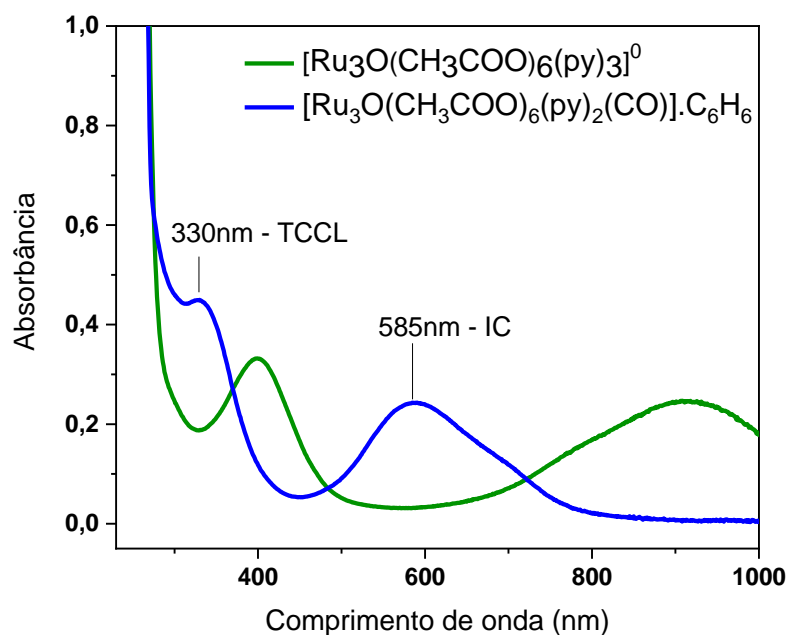
Figura 9. Espectros eletrônicos de absorção no UV-Visível sobrepostos do complexo **1** e do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_3]$ em MeOH, com a atribuição de bandas para o produto.



Fonte: o próprio autor.

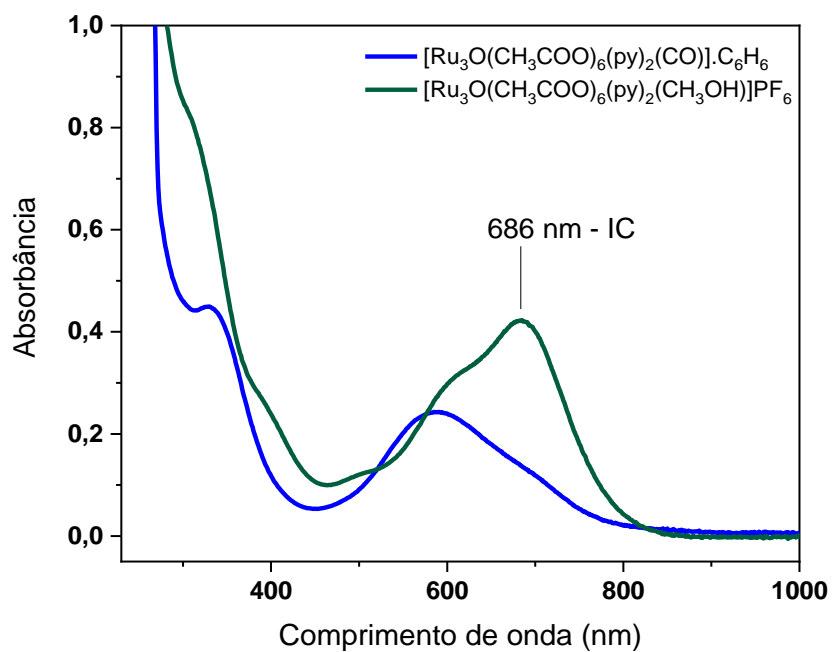
A partir dessa síntese foi obtido o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CO})].\text{C}_6\text{H}_6$ (complexo **3**) seguido do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]\text{PF}_6$ (complexo **4**), Figura 10 e Figura 11, respectivamente. Nestas figuras é possível observar as diferenças entre as bandas de absorção entre o material de partida e o produto final. As transições em 330 e 585 nm para o complexo **3** são do tipo TCCL e IC, respectivamente; e a transição em 686 nm para o complexo **4** é do tipo IC.

Figura 10. Espectros eletrônicos de absorção no UV-Visível sobrepostos do complexo **2** e do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2\text{CO}]\cdot\text{C}_6\text{H}_6$ em MeOH, com a atribuição de bandas para o produto.



Fonte: o próprio autor.

Figura 11. Espectros eletrônicos de absorção no UV-visível sobrepostos do complexo **3** e do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]\text{PF}_6$ em DCM, com a atribuição de bandas para o produto

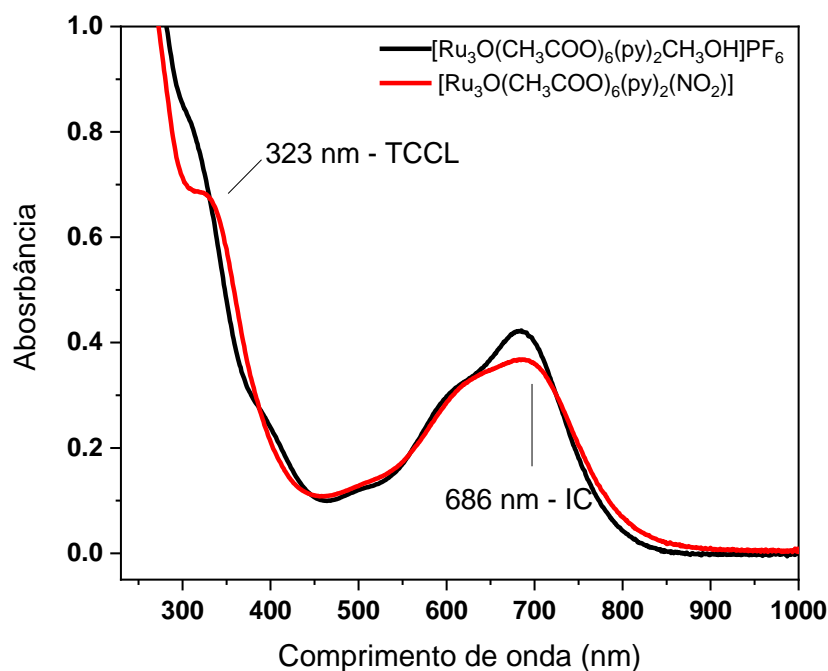


Fonte: o próprio autor.

O deslocamento hipsocrômico observado na síntese do complexo **3** ocorre devido à retrodoação que existe entre o centro $[\text{Ru}_3\text{O}]^0$ e o ligante CO, que é um ligante π -receptor, o qual possui um par de elétrons livres (no átomo de carbono) e orbitais π^* vazios, sendo assim faz retrodoação com o centro metálico. Este efeito atenua de certa maneira a repulsão eletrônica no metal, estabilizando os níveis $d\pi$, resultando em uma transição de maior energia ($\lambda_{\text{máx}}$) (MOREIRA et al., 2016).

Quanto a síntese do produto alvo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$, o acompanhamento da síntese por espectroscopia eletrônica em comparação com a literatura (OHTSU; OKA; YAMAGUCHI, 2012) fica relativamente comprometido pois, ao contrário do usual, este artigo não mostra nenhuma figura contendo o espectro eletrônico de tal molécula. Temos, assim, acesso aos máximos de banda e valores de coeficiente de absorvidade molar tabelados no artigo original, mas não conhecemos o perfil espectral da espécie reportada na literatura. O que se observou como espectro de absorção do produto final é um espectro muito parecido com o de seu precursor, conforme a Figura 12.

Figura 12. Espectros eletrônicos de absorção no UV-Visível sobrepostos do complexo **4** e do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ em DCM, com a atribuição de bandas para produto

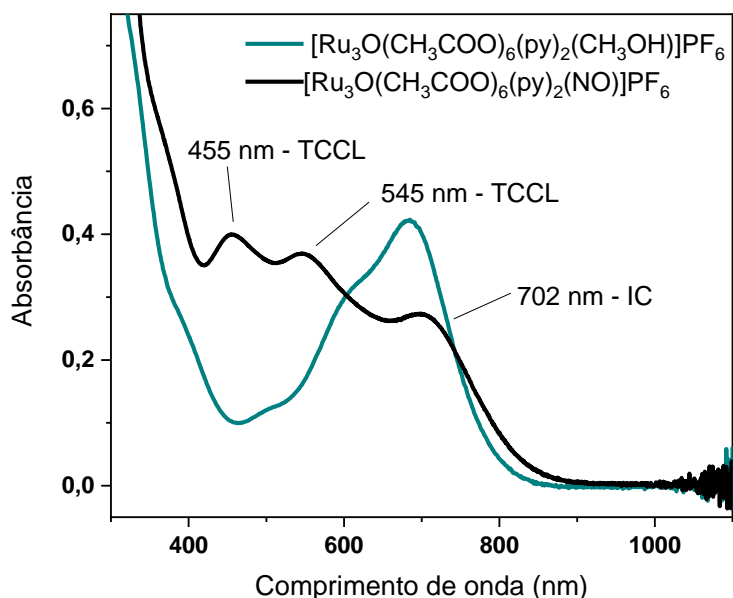


Fonte: o próprio autor.

Foram atribuídas duas transições eletrônicas para o composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$, uma em 323 nm referente à transição TCCL, e outra em 686 nm referente à transição IC. Para essa síntese o rendimento se manteve bem parecido com o que a literatura reprotava (OHTSU; OKA; YAMAGUCHI, 2012), porém no decorrer da purificação do produto houve a mudança no método de cromatografia usado (mudança de fase móvel e estacionária).

Na Figura 13, podemos observar o espectro eletrônico do complexo 6 $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$, o qual apresenta as transições de transferência de carga cluster ligante (TCCL) em 455 e 545 nm e a transição intracluster (IC) em 702 nm. O perfil espectral observado é característico dos complexos trinucleares de rutênio coordenados ao óxido nítrico (CACITA et al., 2015; TOMA et al., 2005; TOMA; ALEXIOU; DOVIDAUSKAS, 2002).

Figura 13. Espectros eletrônicos de absorção no UV-Visível sobrepostos do complexo 4 e do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ em DCM, com a atribuição de bandas para produto.

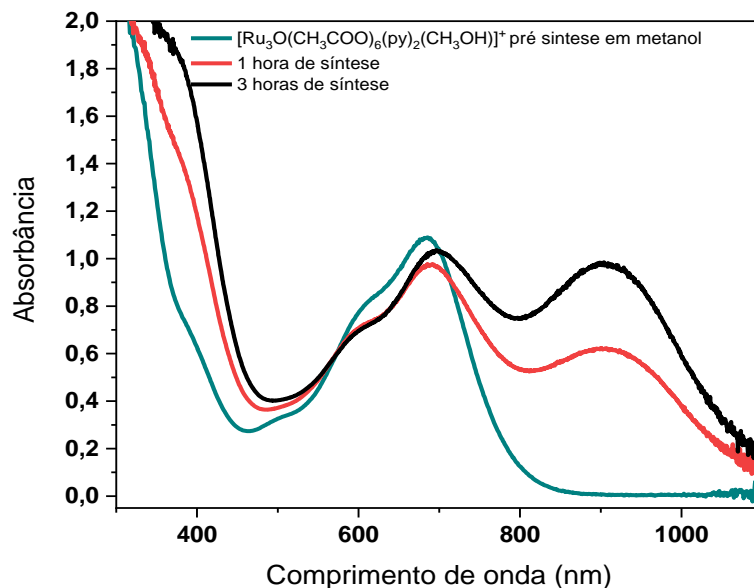


Fonte: o próprio autor.

Como poderá se observar nos próximos tópicos, durante a síntese do complexo 5 há a formação de isômeros nitrito-*N* $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ e nitrito-*O* $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{ONO})]$ em quantidades diferentes. A formação desses isômeros de ligação pode ser explicada com base em uma análise simplista baseada exclusivamente em acidez e

basicidade de Pearson, na qual é esperado que o NOX do centro metálico influencie a coordenação do ligante NO₂⁻ pelo átomo de N ou pelo O (MIESSLER; FISCHER; TARR, 2014). No caso do cluster, esse raciocínio pode ficar comprometido pois, embora os três íons de rutênio estejam formalmente no estado de oxidação 3+ (o que favoreceria a coordenação pelo átomo de O), sabe-se que a unidade [Ru₃O]⁺ apresenta deslocalização eletrônica (NIKOLAOU; DO NASCIMENTO; ALEXIOU, 2023). Ainda assim, nos ocorreu testar se haveria diferença na quantidade relativa dos isômeros nitrito-*N* e nitrito-*O* obtida a partir da reação de NaNO₂ e o complexo **4** reduzido. Para tanto, procedemos a síntese conforme descrito no **Item 3.2.7**. Durante essa síntese pretendia-se obter o cluster assimétrico reduzido [Ru₃O(CH₃COO)₆(py)₂(CH₃OH)], que seria usado para reagir com nitrito de sódio. Acreditava-se que a mudança no estado de oxidação de um dos rutênios de 3+ para 2+, influenciaria na síntese e consecutiva formação do isômero coordenado pelo N em maior quantidade. Porém durante a síntese não foi possível isolar o complexo reduzido [Ru₃O(CH₃COO)₆(py)₂(CH₃OH)], que se mostrou instável com respeito à oxidação pelo O₂ do próprio ambiente e dissolvido nas soluções. Já no processo de retirar os espectros eletrônicos, o complexo se oxidava novamente, o que está apresentado na Figura 14. Portanto, não foi possível verificar se a variação no NOX do íon rutênio influenciaria a formação dos isômeros, optando-se assim por realizar estudos de modelagem molecular, **Item 4.3**.

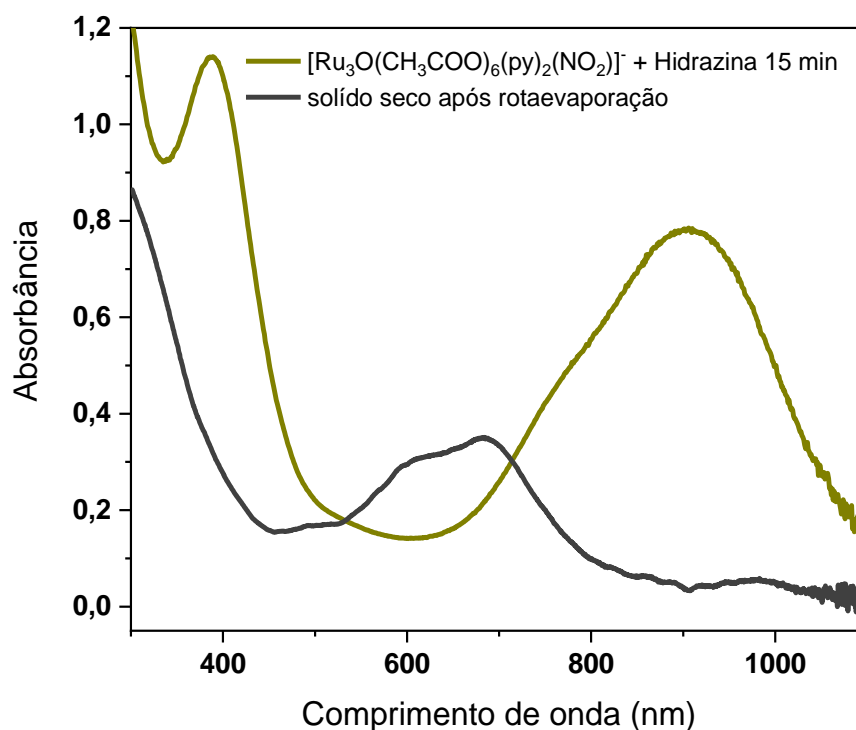
Figura 14. Espectros eletrônicos de absorção durante a tentativa de síntese do complexo [Ru₃O(CH₃COO)₆(py)₂(CH₃OH)] em MeOH, usando como agente redutor amálgama de zinco.



Fonte: o próprio autor.

Houve também a tentativa de síntese do composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$, o qual pretendia-se isolar para ser usado nos experimentos de reatividade em meio aquoso. Conforme explicado na introdução deste trabalho, esta é a espécie isoeletrônica do nitrosilo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]^+$. Durante essa síntese observou-se que o complexo se formava em solução, e a evidência dessa formação se baseava no espectro eletrônico registrado durante a síntese, que tinha uma banda com máximo de absorção próximo à 900 nm, banda essa característica de complexos reduzidos. Durante o isolamento do produto houve dificuldades de precipitá-lo com adição de contra-íon e mudança de polaridade do meio. Por causa desses motivos, o produto foi isolado somente por retida do solvente a pressão reduzida, porém o que se constatou foi que o espectro eletrônico do sólido era diferente de quando estava em solução, Figura 15, o que correspondia a uma reoxidação do produto.

Figura 15. Espectros eletrônicos de absorção durante a tentativa de síntese do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$ em MeOH, usando como agente redutor hidrazina.



Fonte: o próprio autor.

Portanto, a partir desses resultados, os estudos de liberação de NO foram conduzidos apenas com o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$, e os testes de reatividade em meio aquoso foram feitos a partir da espécie $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$ gerada *in situ* pela adição do redutor hidrazina em solução.

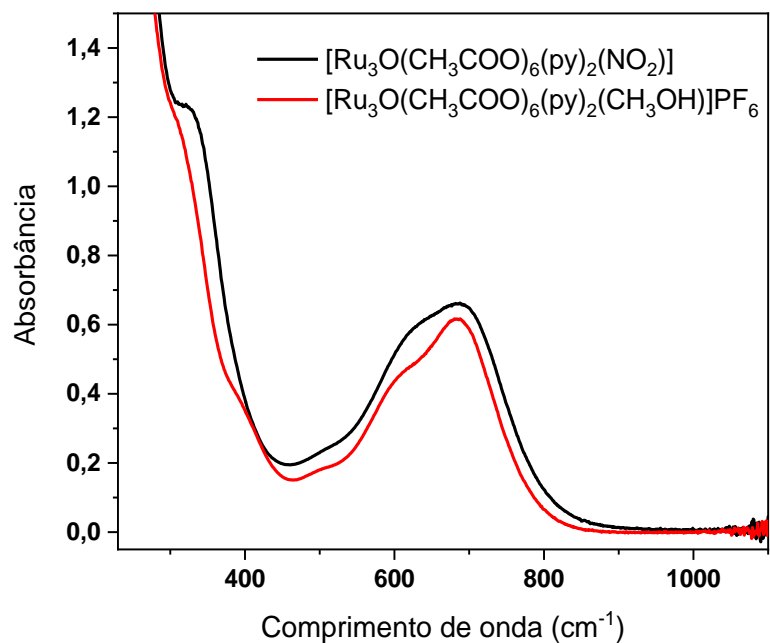
4.2 Caracterização do complexo 5 - $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$

Devido ao fato de que algumas propriedades do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ (**5**) serem muito semelhantes às de seu precursor $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]\text{PF}_6$ (**4**), como os seu espectro de absorção no UV-visível por exemplo), o complexo **5** foi caracterizado com outras técnicas e seus dados de caracterização foram comparados tanto com os dados reportados anteriormente na literatura (OHTSU; OKA; YAMAGUCHI, 2012), quanto com seu precursor de síntese, o complexo **4**. É importante frisar que o complexo **4** também não é um complexo inédito (BAUMANN et al., 1978; NIKOLAOU; DO NASCIMENTO; ALEXIOU, 2023), porém os dados para o mesmo foram coletados novamente em condições adequadas para a comparação em questão neste trabalho. Foram colhidos então dados de coeficiente de absorvidade molar (ϵ), tanto das espécies oxidadas ($[\text{Ru}_3\text{O}]^+$), quanto das espécies reduzidas ($[\text{Ru}_3\text{O}]^0$), espectros de FTIR, RMN de ^1H e COSY.

4.2.1 Coeficientes de absorvidade molar (ϵ)

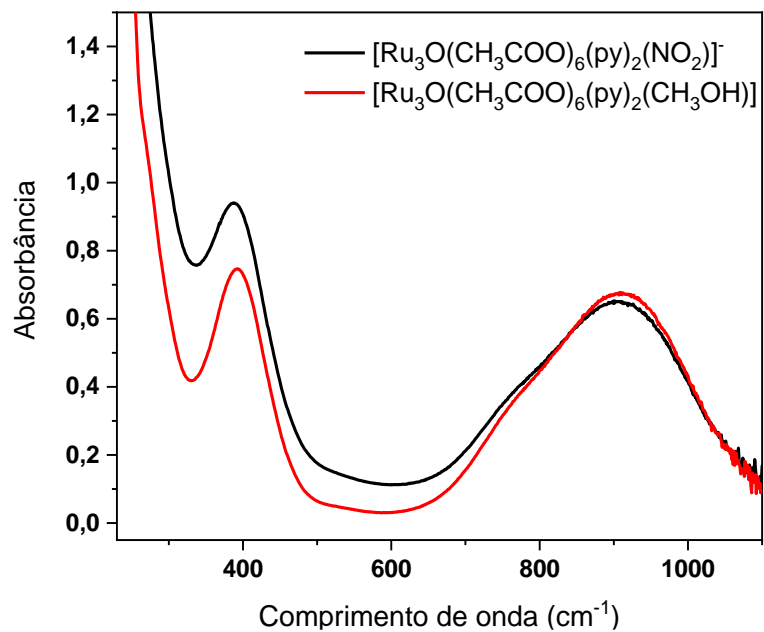
Nesse tópico serão apresentadas as comparações dos valores dos coeficientes de absorvidade molar (ϵ) (Tabela 1) para cada banda atribuída referente às transições do complexo **4** e do composto **5**, nas suas formas oxidadas e reduzidas. A Figura 16 compara os perfis espectrais dos complexos **4** e **5** nas formas oxidadas, e a Figura 17 compara os complexos nas formas reduzidas. Os dados utilizados para determinar os respectivos valores para os compostos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$, além dos compostos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]$ encontram-se no Anexo II, e a Tabela 1 compara dos dados de coeficiente de absorvidade molar (ϵ) dos complexos.

Figura 16. Comparação dos espectros eletrônicos de absorção dos compostos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]\text{PF}_6$ em DCM.



Fonte: o próprio autor.

Figura 17. Comparação dos espectros eletrônicos de absorção dos compostos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]$ em ACN.



Fonte: o próprio autor.

Tabela 1. Comparação dos valores de máximo de banda e dos respectivos coeficientes de absorvidade molar (ϵ) para os complexos (4) e (5) em diclorometano e os complexos (7) e (8) em acetonitrila.

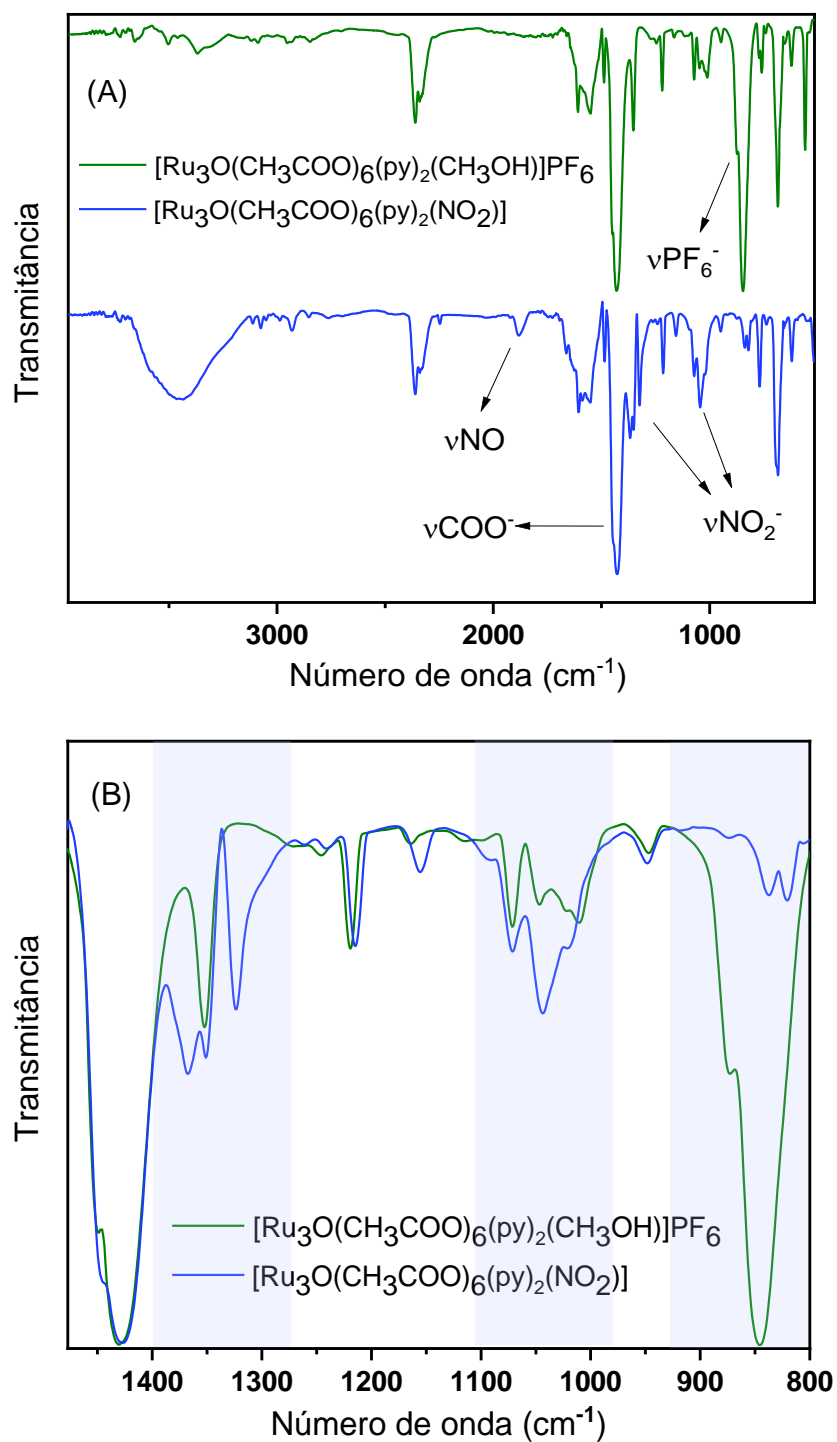
Complexo	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ϵ (L.mol ⁻¹ cm ⁻¹)
[Ru ₃ O(CH ₃ COO) ₆ (py) ₂ (CH ₃ OH)]PF ₆ (4)	686 (IC)	6186
	322 (TCCL)	10753
[Ru ₃ O(CH ₃ COO) ₆ (py) ₂ (NO ₂)] (5)	686 (IC)	5050
	322 (TCCL)	9032
[Ru ₃ O(CH ₃ COO) ₆ (py) ₂ (CH ₃ OH)] (7)	908 (IC)	8462
	393 (IC)	9389
[Ru ₃ O(CH ₃ COO) ₆ py) ₂ (NO ₂)] ⁻ (8)	906 (IC)	6325
	387 (TCCL)	9607

A partir dos valores encontrados, consegue-se concluir que há diferenças significativas nos valores de coeficientes de absorvidade molar, embora os máximos de banda e os perfis espectrais sejam semelhantes. Na ausência do perfil espectral do complexo [Ru₃O(CH₃COO)₆py)₂(NO₂)] no artigo que reporta sua síntese (OHTSU; OKA; YAMAGUCHI, 2012), essa comparação é importante pois proporciona resultados que indicam que de fato nossa síntese do complexo 5 foi bem sucedida bem como possibilitará as devidas comparações pela técnica de espectroscopia de absorção que serão feitas daqui por diante neste trabalho.

4.2.2 Espectroscopia no infravermelho (FT-IR)

A fim de caracterizar o complexo 5 de forma comparativa com o complexo 4, foram feitas tentativas de atribuição das bandas presentes em cada espectro de espectroscopia vibracional na região do infravermelho. A Figura 18, apresenta os espectros FTIR para os dois complexos citados e, na Tabela 2, as tentativas de atribuição baseadas em complexos análogos trinucleares (CACITA et al., 2015; MOREIRA et al., 2016), complexos com ligantes nitrito (DOMÍNGUEZ; ALBORÉS; FAGALDE, 2014; OYAMA et al., 1995; SCHANIEL et al., 2010; SILVA et al., 2023) e na literatura (NAKAMOTO, 2009).

Figura 18. A) Espectro FTIR das pastilhas feitas em KBr dos complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]\text{PF}_6$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$. B) Ampliação na região de 1500-800 para comparação dos estiramentos νNO_2 .



Fonte: o próprio autor.

Tabela 2. Tentativa de atribuição dos picos destacados nos espectros FT-IR dos complexos estudados.

Atribuição	[Ru ₃ O(CH ₃ COO) ₆ (py) ₂ (CH ₃ OH)]PF ₆	[Ru ₃ O(CH ₃ COO) ₆ (py) ₂ (NO ₂)]
v_{as} (Ru₃O)	684	684
δ (FPF)	558	-
δ (ONO)	-	821
δ (ONO)	-	837
v_{as} (PF₆)	845	-
v (C-N)	1023	1020
v(O-NO)	-	1030 sh
δ(=C-H)	1046	1043
δ(=C-H)	1071	1071
v_s (NO₂)	-	1295 sh
v_{as} (NO₂)	-	1323
v (C-N) aromático	1352	1351
v(ON=O)	-	1367
v_s (COO) Ac	1431	1423
v_{as} (COO) Ac	1551	1589
v (anel) py	1609	1606
v (NO)	-	1882

v-estiramento simétrico (s) e assimétrico (as), δ-deformação do ângulo no plano

O perfil espectral observado para ambos os complexos é compatível com a literatura, já que as principais vibrações referentes as ligações da estrutura dos complexos foram observadas e puderam ser atribuídas. Devido a faixa espectral registrada pelo aparelho (4500 cm⁻¹a 450 cm⁻¹), apenas foi possível notar a frequência da v_{as}(Ru₃O) em 684 cm⁻¹ (CUNHA, 1989). A partir da Figura 18 (B) e dos dados da tabela, é possível observar as bandas referentes aos estiramentos da ligação NO₂⁻ que não são vistos no complexo **4**, além da ausência da vibração referente v_{as}(PF₆) no complexo alvo (NAKAMOTO, 2009). As bandas referentes às vibrações características da estrutura Ru₃O(CH₃COO)₆, como δ(CH₃)-Ac, v(COO)-Ac, v(Ru₃O) e v(anel piridina), são observadas para os dois compostos em comparação, porém com pequenas mudanças nos seus valores de energia, refletindo dessa forma a preservação da estrutura trinuclear do precursor para o produto final, além da diferença de estrutura entre eles.

No espectro do complexo **5** observa-se também uma banda de pequena intensidade em 1882 cm⁻¹, atribuída ao estiramento do ligante NO em comparação com o complexo [Ru₃O(CH₃COO)₆(py)₂(NO)]⁺ (**6**) (TOMA; ALEXIOU; DOVIDAUSKAS, 2002). Essa observação

mostra que na amostra do composto **5** persiste, apesar da separação em coluna, a presença do nitrosilo **6**. Essa mistura também foi observada por (OHTSU; OKA; YAMAGUCHI, 2012) e foi atribuída a um equilíbrio de conversão **5** → **6**. Essa conversão será discutida no **Item 4.3**.

No que diz respeito à observação da ocorrência dos isômeros de ligação $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ (nitrito-*N*) e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{ONO})]$ (nitrito-*O*), os estiramentos $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ e $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ observados em 1323 cm^{-1} e 1295 cm^{-1} (este último como um ombro) são característicos do isômero nitrito-*N* (DOMÍNGUEZ; ALBORÉS; FAGALDE, 2014; OYAMA et al., 1995; SCHANIEL et al., 2010; SILVA et al., 2023). Já no isômero nitrito-*O*, o estiramento $\nu(\text{N}=\text{O})$ se desloca para frequências maiores, e é observado em 1367 cm^{-1} . O estiramento $\nu(\text{N}-\text{O})$, por sua vez, ocorre tipicamente na região entre 1110 e 1000 cm^{-1} (DOMÍNGUEZ; ALBORÉS; FAGALDE, 2014; OYAMA et al., 1995; SCHANIEL et al., 2010; SILVA et al., 2023). Como pode ser visto na Figura 18 B, nessa região ocorrem vibrações características dos clusters. Porém, no espectro do complexo **5**, em comparação como espectro do complexo **4**, vemos o alargamento da banda em 1043 cm^{-1} , com um ombro ao redor de 1030 cm^{-1} . Este ombro pode ser tentativamente atribuído ao estiramento $\nu(\text{N}-\text{O})$.

Além disso, no caso dos dois isômeros de ligação mencionados, a vibração $\delta(\text{ONO})$ ocorre na região entre 850 a 800 cm^{-1} . No espectro do composto **5** observa-se duas bandas de baixa intensidade em 837 e 821 cm^{-1} , que foram tentativamente atribuídos a essa vibração. Embora não seja possível atribuir cada uma dessas bandas a um dos isômeros em particular, o fato dessa vibração aparecer duplicada indica a presença de duas espécies na amostra. Já que há apenas um ligante NO_2^- no cluster, essas observações sugerem que o composto **5** é constituído por uma mistura dos isômeros $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{ONO})]$ e por uma pequena porção do complexo nitrosilo **6**.

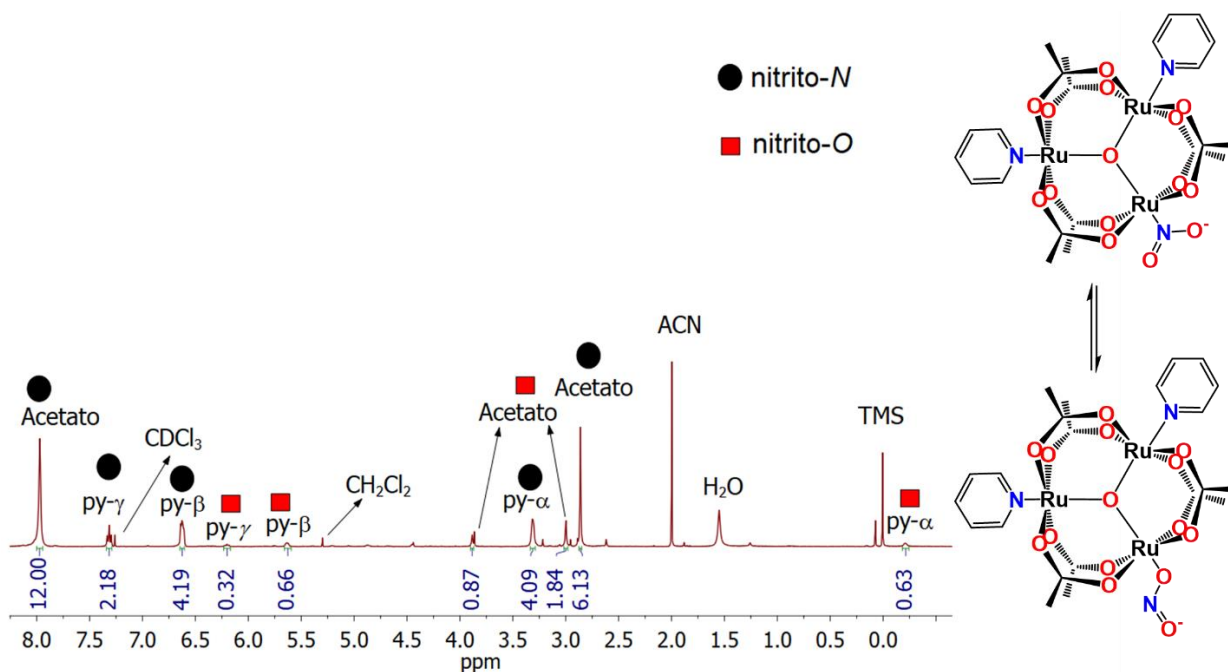
O espectro de infravermelho ainda apresenta uma banda referente $\nu(\text{O}-\text{H})$ que pode ser atribuído à presença de moléculas de H_2O no complexo, fato esse que corrobora com os dados de análise elementar os quais indicam a inclusão de uma molécula de água na fórmula molecular do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

4.2.3 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Considerando os espectros de ^1H que serão analisados, tem-se que a multiplicidade dos picos, o deslocamento químico (δ , em ppm) e a integral dos mesmos são os fatores a serem considerados na atribuição desses espectros. A multiplicidade revela a vizinhança dos núcleos de hidrogênio, enquanto o deslocamento químico se refere ao ambiente químico no qual os núcleos se encontram e os efeitos eletrônicos que os estão influenciando. A integral reflete o número de hidrogênios aos quais aquele pico se refere que são química e magneticamente equivalentes.

O que deve ser informado nesse ponto é que muitos ligantes aniônicos conhecidos possuem caráter ambidentado como NCS^- e o próprio NO_2^- (BURMEISTER, 1990). O ligante NCS^- pode se coordenar ao metal através do átomo N ou S, e o ligante NO_2^- pode se coordenar ao centro metálico através do átomo N ou O. Existem muitos exemplos de complexos de rutênio com estes ligantes ambidentados (ALLEN et al., 1969; BOHLE; HUNG; SMITH, 1998). Portanto o que se pode observar nos espectros de RMN de ^1H para o complexo **5**, são dois grupos de sinais, onde cada grupo refere-se a um isômero da espécie NO_2^- coordenado, Figura 19.

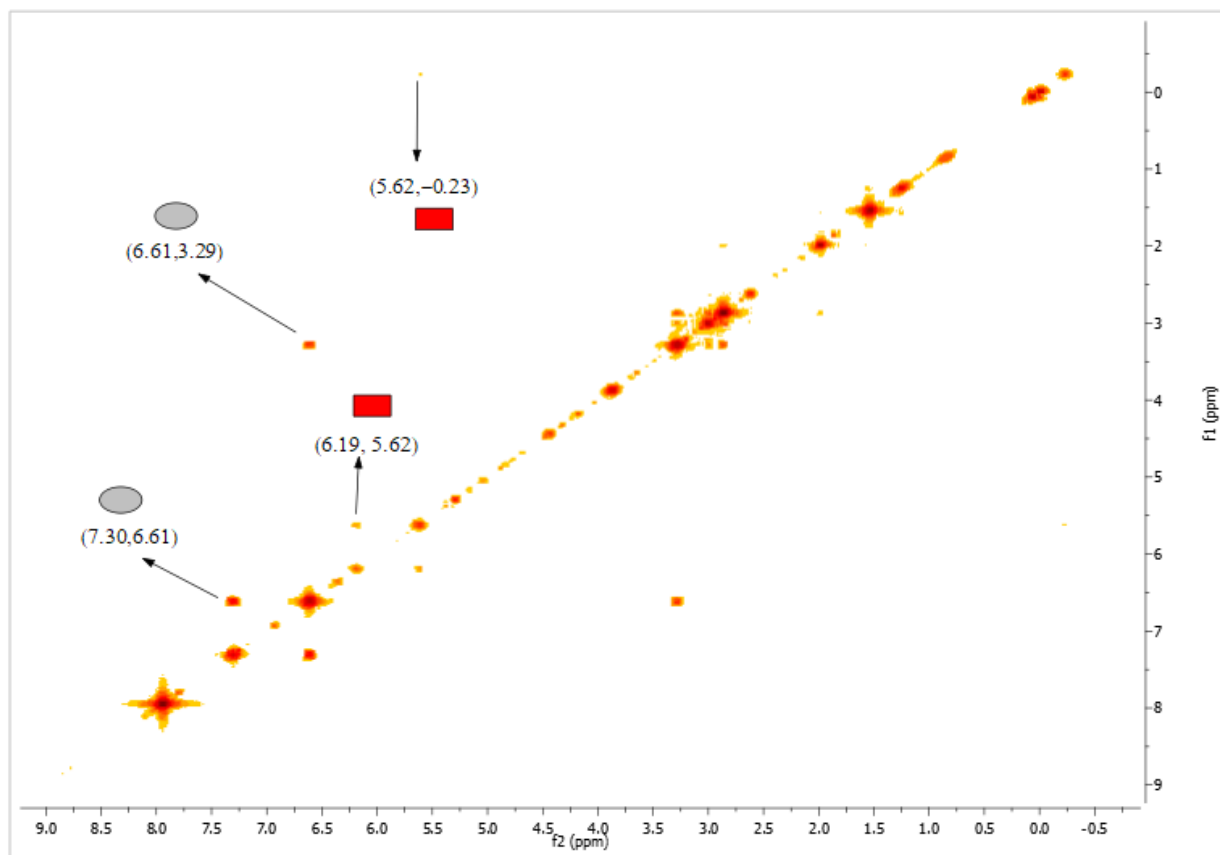
Figura 19. Espectro de RMN ^1H de uma solução $1.10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ do composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ em CDCl_3 , 400 MHz, 298K.



Fonte: o próprio autor.

Para auxiliar na atribuição dos sinais, foi registrado também o espectro COSY da molécula, apresentado na Figura 20. Esse espectro, cuja sigla se refere à *homonuclear COrrrelation Spectroscopy* possibilitará entender quais dos picos do espectro de RMN se referem à hidrogênios vizinhos entre si.

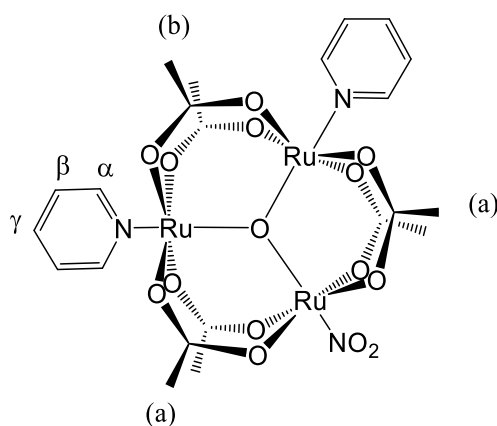
Figura 20. Espectro COSY de uma solução $1.10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ do composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ em CDCl_3 , 400 MHz, 298K.



Fonte: o próprio autor.

A atribuição do espectro de RMN ^1H do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ foi feita comparando-se os dados com dados da literatura (piridina e acetato) (AZENHA et al., 2008; WISHART et al., 2009), do espectro reportado pela literatura (OHTSU; OKA; YAMAGUCHI, 2012) e dados do complexo 4 colhidos pelo próprio autor (Anexo III).

Figura 21. Imagem representando os hidrogênios das pontes de acetato e piridínicos que serão atribuídos na Tabela 3.



Fonte: o próprio autor.

Tabela 3. Atribuição dos sinais obtidos para os isômeros do complexo $[Ru_3O(CH_3COO)_6(py)_2(NO_2)]$, e a comparação com os sinais do complexo **4** e dos ligantes livres.

Hidrogênio	Complexo 4 (ppm)	Isômero-NO ₂ (ppm) CD ₃ Cl	Isômero-ONO (ppm) CD ₃ Cl	Ligante livre(ppm)
α	-1,55 (4H, d)	3,29 (4H, d)	-0,23 (0,63H, d)	8,61 (d)
β	4,78 (4H, t)	6,61 (4H, t)	5,62 (0,66, t)	7,68 (t)
γ	6,06 (2H, t)	7,30 (2H, t)	6,19 (0,32, t)	7,28 (m)
Acetato (b)	6,48(6H, s)	2,87 (6H, s)	3,88 (0,87,s)	1,9
Acetato (a)	4,95(12H, s)	7,94 (12H,s)	3,01 (1,84H, s)	1,9

s-singlete; d-dubleto; t-triplete; m-multiplete.

Em relação à Tabela 3 o que pode se concluir é que os valores de deslocamentos químicos dos isômeros formados na síntese referentes ao complexo **5** em comparação com o complexo **4** e os ligantes livre (acetato e piridina) são diferentes. Isso deve-se ao ambiente químico que é diferente quando comparado os dois complexos (introdução do ligante nitrito), e a anisotropia paramagnética a que esses compostos estão sujeitos (quando comparados os complexos com os ligantes livres). Já a comparação na Tabela 4 entre a atribuição realizada para o composto sintetizado e o composto reportado em literatura, é bem próxima, o que indica uma semelhança do produto de síntese nos dois casos.

Tabela 4. Atribuição dos sinais obtidos para os isômeros do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$, e a comparação com os sinais do complexo reportado na literatura.

Hidrogênio	Isômero-NO_2 (ppm) CD_3Cl Literatura	Isômero-NO_2 (ppm) CD_3Cl	Isômero-ONO (ppm) CD_3Cl Literatura	Isômero-ONO (ppm) CD_3Cl
α	3,52 (4H, d)	3,29 (4H, d)	0,18 (4H, d)	-0,23 (0,63H, d)
β	6,70 (4H, t)	6,61 (4H, t)	5,72 (4H, t)	5,62 (0,66H, t)
γ	7,39 (2H, t)	7,30 (2H, t)	6,27 (2H, t)	6,19 (0,32H, t)
Acetato (b)	2,73(6H, s)	2,87 (6H, s)	3,78 (6H, s)	3,88 (0,87H,s)
Acetato (a)	7,94 (12H, s)	7,94 (12H,s)	2,80(12, s)	3,01 (1,84H, s)

s-singlete; d-dubleto; t-triplete.

Os complexos que apresentam a unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]^+$ estão sujeitos a anisotropia paramagnética da unidade metálica o que dificultaria a visualização de sinais nos espectros de RMN para essa classe de compostos. Porém, o efeito do elétron desemparelhado que se encontra intensamente deslocalizado na unidade metálica é atenuado, tornando possível a atribuição dos espectros de RMN (ALEXIOU; TOMA, 1997; NIKOLAOU; DO NASCIMENTO; ALEXIOU, 2023; TOMA et al., 1999).

A anisotropia paramagnética pode ser tratada através do mecanismo de pseudocontato. (BERTINI; LUCHINAT, 1996; BERTINI; PARIGI, 2013). O mecanismo de pseudocontato acontece quando o campo magnético originado pela rotação do elétron desemparelhado pode interagir somando ou subtraindo ao campo magnético externo. Esse mecanismo depende da sua distância com relação ao núcleo paramagnético e da posição angular resultando, desse modo, em regiões da molécula que vão sentir um efeito menor do elétron desemparelhado por estarem mais afastados (BERTINI; LUCHINAT, 1996). Nesse sentido, o campo magnético externo pode ser sentido de maneiras diferentes, dependendo da orientação do núcleo e distância do mesmo.

Este efeito explica os deslocamentos dos prótons dos anéis de piridina serem observados em regiões diferentes no espectro. Os prótons na posição orto ($\text{H}\alpha$) são fortemente sensíveis aos efeitos induzidos pelos centros metálicos além de estarem relativamente próximos ao campo gerado pelo elétron desemparelhado, deslocando-se para regiões de campo mais alto quando comparados aos prótons meta ($\text{H}\beta$) e para ($\text{H}\gamma$) que sentem menos esse efeito (TOMA, 2001).

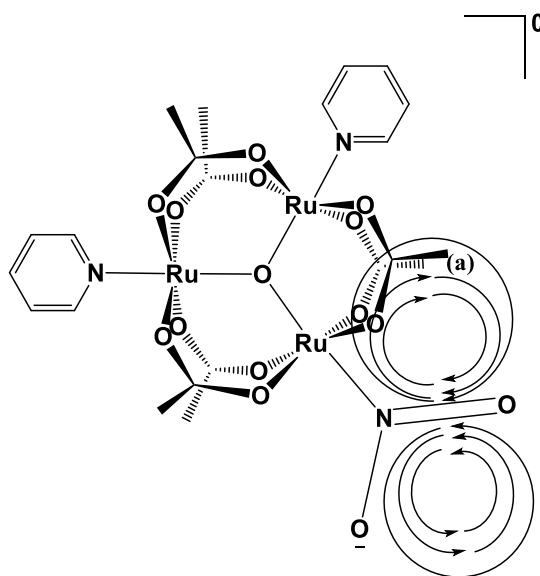
Nos clusters assimétricos, há uma remoção da equivalência dos sinais dos prótons de acetato quando comparados a clusters simétricos, devido a mudança registrada referente ao grupo de ponto da molécula que agora é c_{2v} , conforme pode ser visto na Tabela 3 e nos espectros de RMN. Os resultados demonstram uma divisão dos sinais de prótons do acetato em dois picos, exibindo intensidades relativas de 1:2. A respeito do deslocamento para esses dois grupos de acetato, é possível observar uma grande variação em ppm entre os sinais registrados no RMN em comparação para os dois isômeros. Essa observação está diretamente relacionada com o ligante NO_2^- .

Para o isômero nitrito-*N*, foram atribuídos deslocamentos químicos para os grupos (a) em 7,94 ppm e (b) em 2,84 ppm, enquanto para o isômero nitrito-*O* foi atribuído (a) 3,01 ppm e (b) 0,07 ppm, consistentemente com a atribuição relatada em literatura (OHTSU; OKA; YAMAGUCHI, 2012), embora nesse trabalho de literatura não haja explicação para essas atribuições. Aqui explicamos essas observações através de dois efeitos. Um está relacionado ao efeito indutivo dos grupos nitrito-*N* e nitrito-*O*, e outro fenômeno está relacionado ao efeito gerado pela presença de ligações múltiplas nos ligantes.

No caso do isômero nitrito-*N*, os prótons (a) e (b) estão submetidos ao efeito indutivo causado pela retirada de densidade eletrônica pelo ligante, que no caso é maior quando comparada ao isômero nitrito-*O*, resultando dessa forma em deslocamentos em ppm maiores para o ligante nitrito-*N* (efeito de desblindagem). O efeito de remoção de densidade eletrônica não explica sozinho o por que há uma diferença tão grande entre os deslocamentos entre os grupos acetatos quando comparados ao grupo (a) do isômero nitrito-*N* que aparece em 7,94 ppm.

Para este caso, a ligação entre o ligante nitrito através do átomo de nitrogênio e o átomo de rutênio possui uma livre rotação, e em boa parte do tempo conta com a ligação dupla próxima aos prótons (a). Os elétrons da ligação dupla deste ligante podem ser perturbados pelo campo magnético aplicado, respondendo a essa perturbação externa com sua circulação para gerar um campo magnético oposto no eixo da ligação múltipla, Figura 22. Devido às linhas de campo, na região próxima à essa ligação haverá a presença de um campo magnético induzido que se soma ao campo aplicado, causando um efeito de desblindagem nos prótons próximos a essas regiões, justificando dessa forma o deslocamento observado para campo mais baixo dos prótons (a). Esse fenômeno ocorre para outros ligantes que possuem ligações múltiplas como NO, CN e CO (DE OLIVEIRA et al., 2009; LEISING et al., 1990; MARUYAMA; MATSUZAWA; KAIZU, 1995).

Figura 22. Representação esquemática do campo magnético induzido para o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$.



Fonte: o próprio autor.

As posições efetivas dos hidrogênios também foram confirmadas por meio das análises dos espectros bidimensionais (2D) de correlação homonuclear ^1H - ^1H COSY, sendo possível identificar os prótons adjacentes a cada uma das posições do ligante piridina, Figura 20. Por meio do espectro COSY e do ^1H RMN foi possível atribuir precisamente os sinais dos prótons desse ligante.

Assim, o espectro de ^1H RMN traz evidências adicionais em relação a presença dos dois isômeros $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{ONO})]$ no sólido isolado na síntese e mostra, ainda, que a fração majoritária corresponde ao isômero nitrito-*N*.

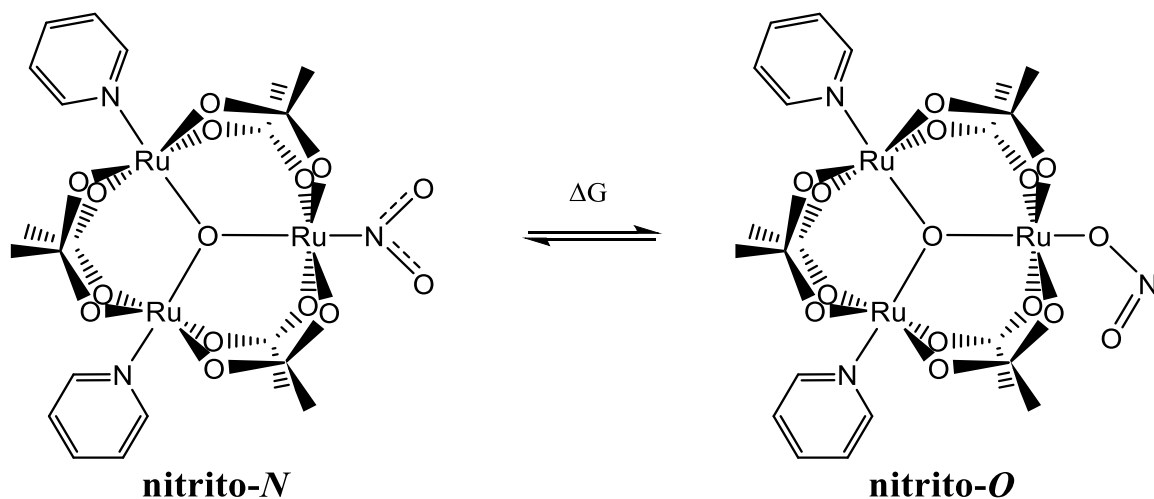
4.3 A presença de isômeros de ligação e do nitrosilo

Conforme vem sendo relatado, existem evidências nos espectros de ^1H RMN e de infravermelho que o sólido $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ conta com mistura de isômeros. Neste caso, cabe aqui uma distinção das propriedades químicas referentes a cada isômero, no contexto em que esses ligantes estão coordenados a complexos trinucleares de rutênio. Os grupos nitrito-*N* e nitrito-*O* ocupam posições relativas diferentes na série espectroquímica, sendo eles, respectivamente, ligante de campo forte e fraco. Essa classificação é consequência dos efeitos eletrônicos que esses grupos desempenham quando estão coordenados. O grupo nitrito-*O*, por

exemplo, se caracteriza por ser um grupo π -doador, enquanto o grupo nitrito-*N* já é considerado um grupo π -receptor fraco, e mais σ -doador do que o nitrito-*O* (EL-SAYED; RAGSDALE, 1967; GEORGINA O, 2002; SHIMURA; TSUCHIDA, 1956). Isso justifica a possível afinidade do cluster $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]\text{PF}_6$ por ligantes que sejam mais σ -doadores e pouco π -receptores, a exemplo dos ligantes N-heterocíclicos, já que ligantes fortemente π -receptores exigem a redução monoelétrica de um dos rutênios da unidade $\{\text{Ru}_3\text{O}\}$ (MOREIRA et al., 2016; TOMA; ALEXIOU; DOVIDAUSKAS, 2002; ZHANG et al., 2014).

Na intenção de auxiliar as conclusões sobre qual dos isômeros é formado em maior proporção, foram feitos cálculos de modelagem molecular, que levavam em consideração o equilíbrio entre os isômeros (Figura 23). A constante de equilíbrio foi encontrada a partir da variação de energia livre da reação (ΔG) obtida através dos cálculos cujo valores estão apresentados na Tabela 5. A Figura 24 representa a estrutura que foi otimizada pelos cálculos de modelagem molecular para o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ (nitrito-*N*).

Figura 23. Equilíbrio estudado nos cálculos de modelagem molecular.

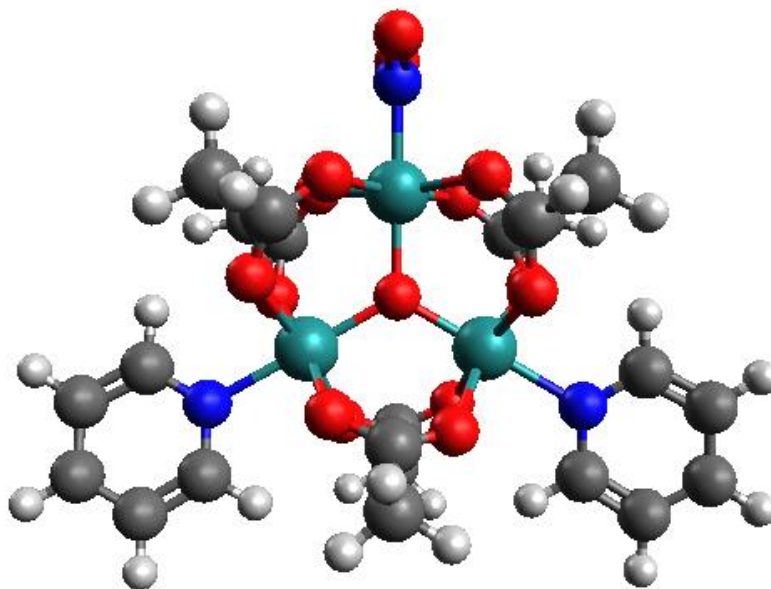


Fonte: o próprio autor.

Tabela 5. Valores de ΔG e K_{eq} calculados *in silico* para o equilíbrio entre os isômeros de ligação.

Método e Base Utilizados	ΔG (kJ/mol)	K_{eq} (M^{-1})
B97 e def2-TZVP em DMF (CPCM)	14,72	$2,63 \cdot 10^{-3}$

Figura 24. Representação estrutural do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ otimizada por cálculos de modelagem molecular.



Fonte: o próprio autor, criado com Avogadro.

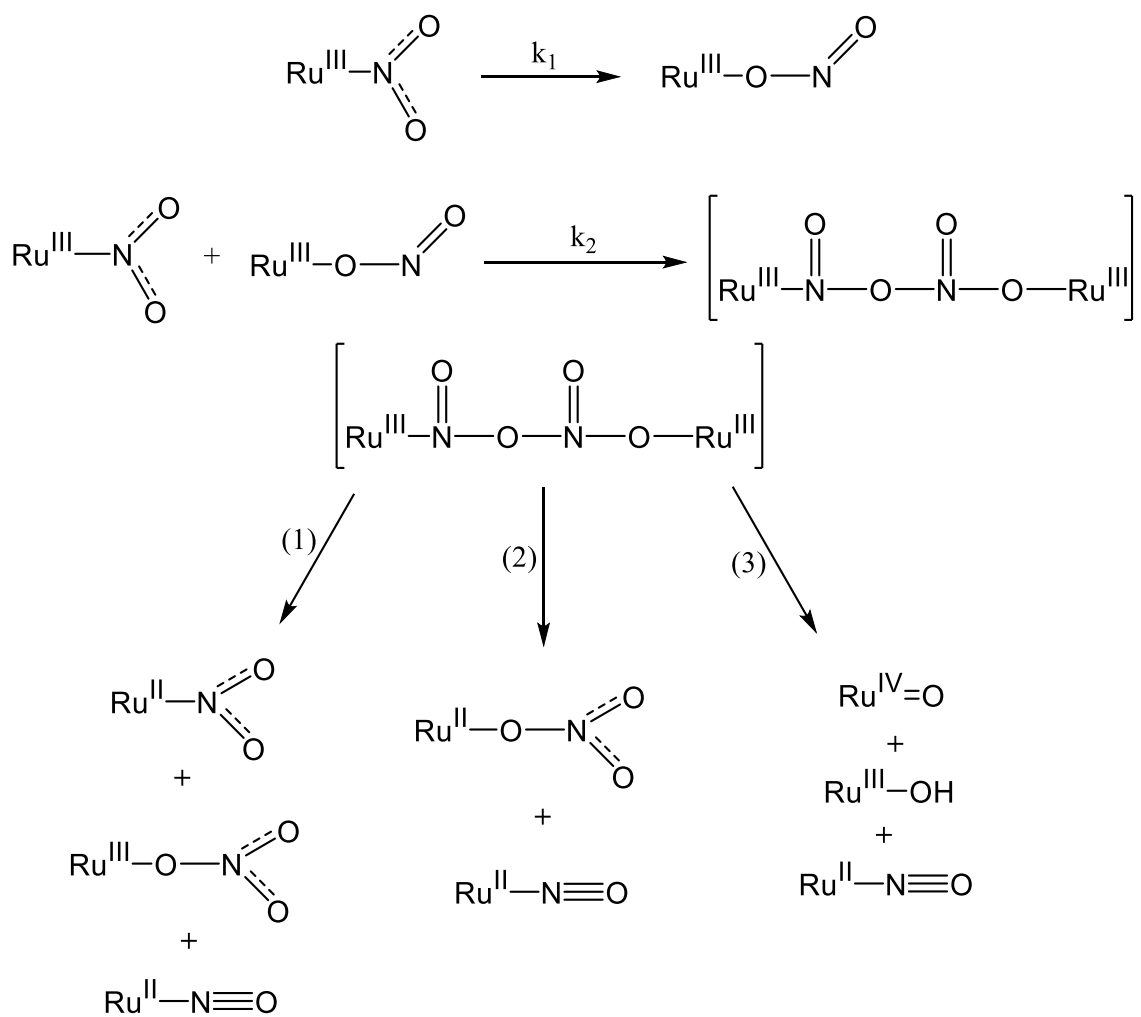
Os cálculos foram realizados levando em conta o solvente DMF por ser o solvente no qual a síntese do composto ocorre. Levando isso em conta, o valor de ΔG do equilíbrio acima foi de 14,72 kJ/mol, indicando que a espécie nitrito-*N* é a mais estável no solvente da síntese, ou seja, a espécie que será formada em maior quantidade, em concordância com os dados de ^1H -RMN obtidos.

Uma vez constatado a predominância do isômero nitrito-*N* no sólido estudado, deve-se mencionar que compostos de $\text{Ru}^{\text{III}}\text{NO}_2^-$ são instáveis e tendem a sofrer reações de desproporcionamento (LEISING et al., 1996; LEISING; KUBOW; TAKEUCHI, 1990; LEISING; TAKEUCHI, 1988). Essa instabilidade implica em reações de decomposição envolvendo o desproporcionamento do complexo original para espécies de Ru^{II} , Ru^{III} e Ru^{IV} , ligadas aos ligantes NO_2^- , NO^+ e NO_3^- , conforme Figura 25 adaptada (LEISING et al., 1996).

Durante a síntese do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$, reportada na literatura (OHTSU; OKA; YAMAGUCHI, 2012) e adaptada neste trabalho, separa-se na coluna cromatográfica uma fração que foi identificada como o complexo **6** ($[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$). Porém, mesmo separando este complexo, através dos espectros de infravermelho e de ^1H RMN, verificou-se a presença novamente do complexo **6** na amostra, além

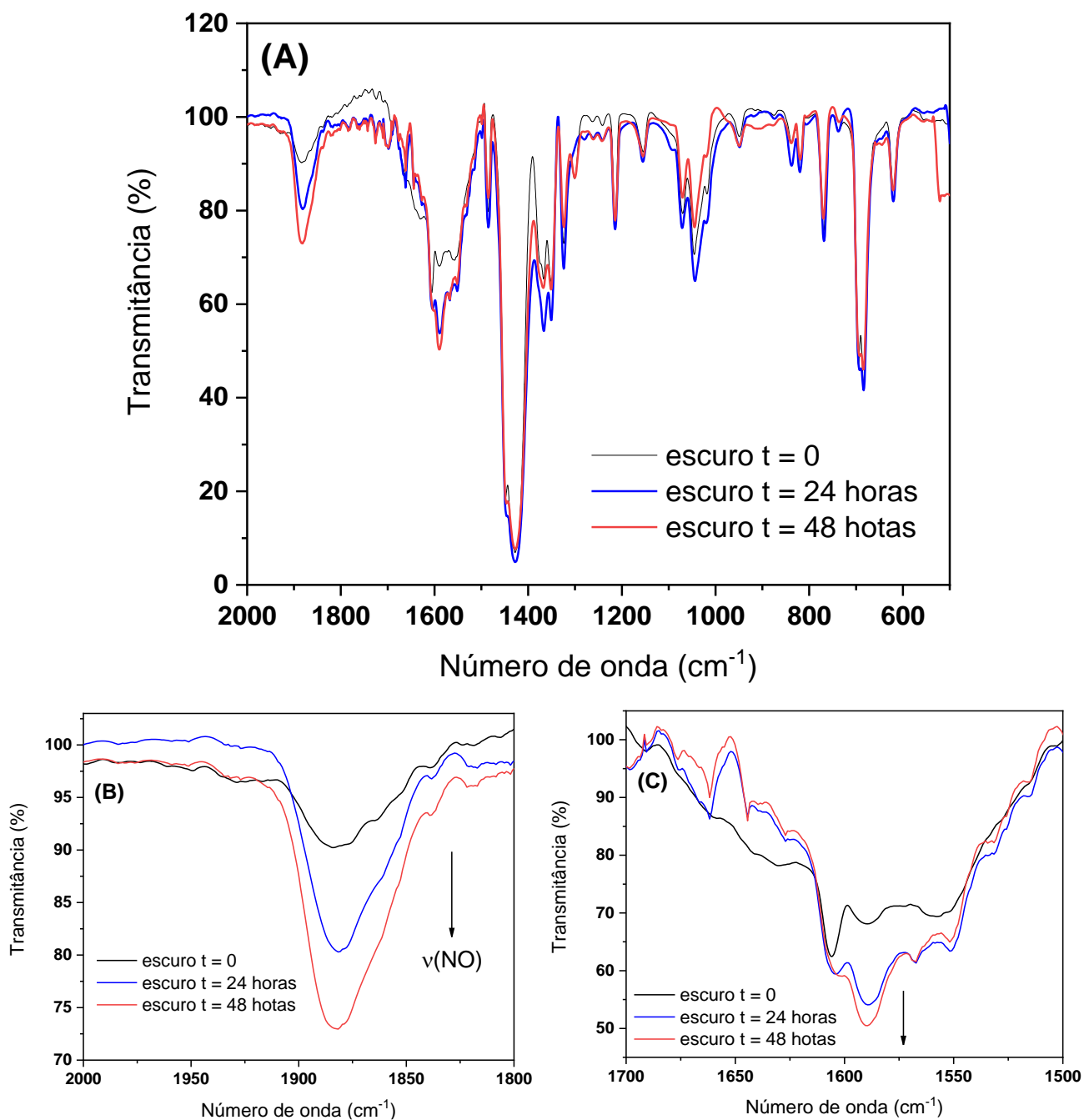
da presença do isômero nitrito. Aparentemente, o composto **5** evolui para um equilíbrio entre as três espécies presentes na amostra ($[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$, $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{ONO})]$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]^+$) mesmo em estado sólido. Nas Figuras 26 e 27 apresenta-se os espectros de infravermelho de amostras de **5** mantidas no escuro e sob luz ambiente após um certo intervalo de tempo.

Figura 25. Representação esquemática para o mecanismo de decomposição para nitrito-*N* compostos de rutênio(III).



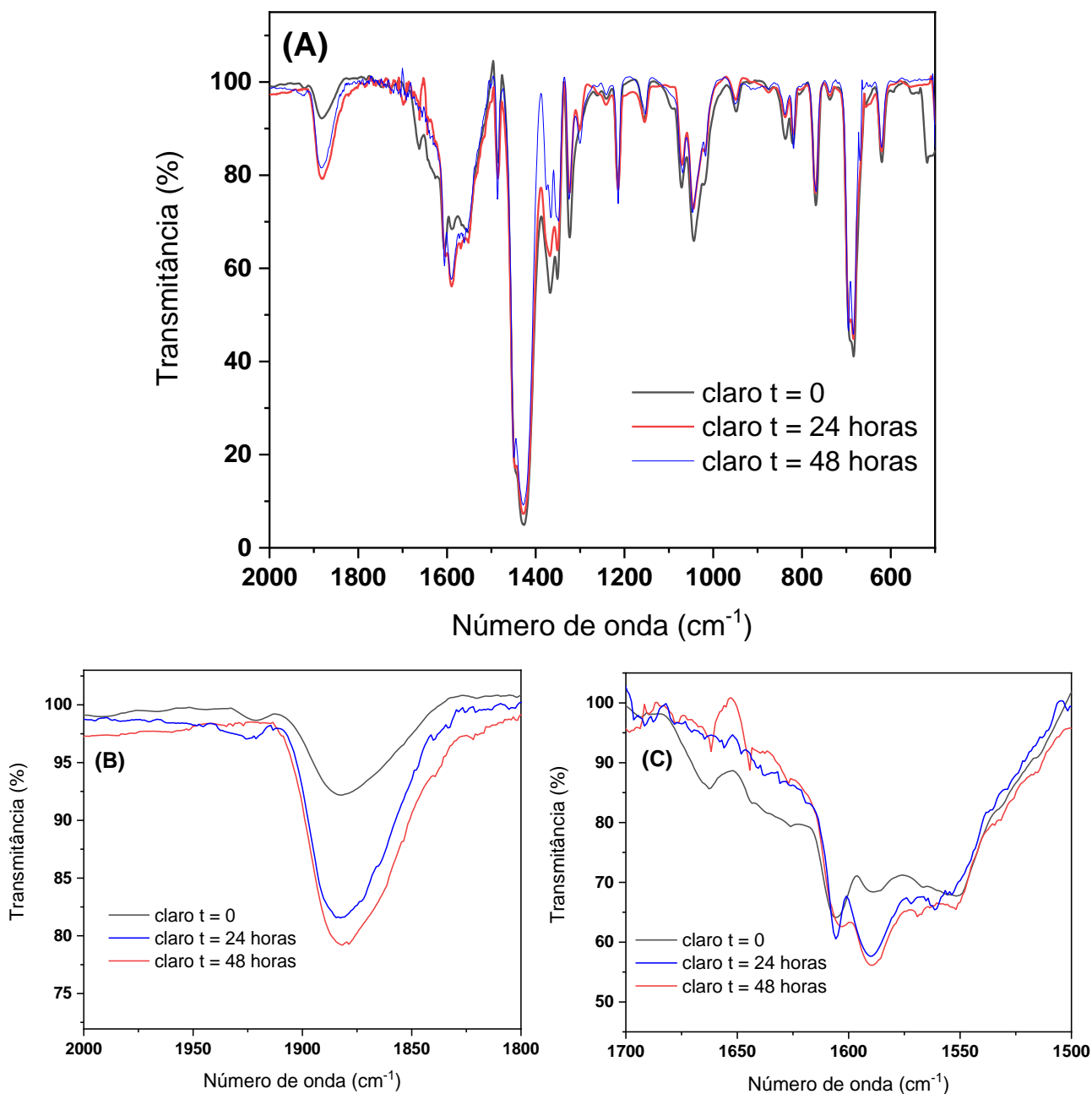
Fonte: Adaptado de (LEISING et al., 1996).

Figura 26. A) Espectros vibracionais na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ na ausência de luz, em pastilhas de KBr. B) Aproximação na região de $2000\text{--}1800\text{ cm}^{-1}$. C) Aproximação na região de $1700\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$.



Fonte: o próprio autor.

Figura 27. A) Espectros vibracionais na região do infravermelho do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ na presença de luz, em pastilhas de KBr. B) Ampliação na região de 2000–1800 cm^{-1} . C) Aproximação na região de 1700 – 1500 cm^{-1} .



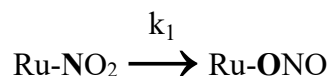
Fonte: o próprio autor.

A primeira observação importante sobre essas duas figuras, diz respeito ao fato de que a luz parece não promover alterações diferentes na amostra em relação à pastilha que foi mantida no escuro. As principais alterações observadas dizem respeito à intensificação do $\nu(\text{NO})$ observada nas

Figuras 26-B e 27-B e da banda em 1585 cm^{-1} , atribuída à $\nu_{\text{as}}(\text{COO})\text{-Ac}$, Figuras 26-C e 27-C.

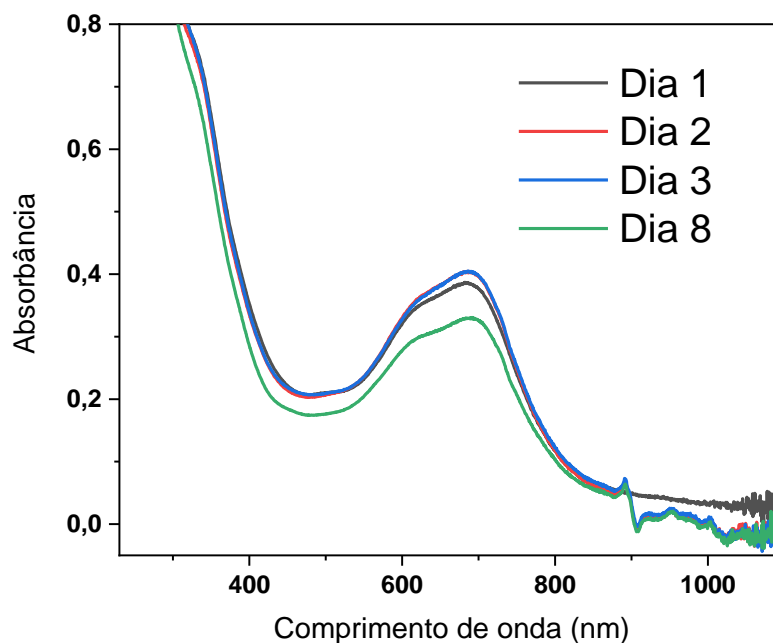
A respeito da banda referente ao $\nu_{\text{as}}(\text{COO})\text{-Ac}$, que se encontra em 1585 cm^{-1} , deve se mencionar que o acompanhamento feito revela também uma intensificação para essa vibração, o que pode ser explicado pelas mudanças que o complexo pode estar sofrendo. O estiramento assimétrico analisado, tem origem em um termo espectroscópico B1; i.e., de orbitais p sob simetria σ , portanto se referem aos orbitais diretamente envolvidos na ligação dos acetatos com os íons rutênio (NAKAMOTO, 2009; POSSATO et al., 2017). Assim, esse estiramento pode ser sensível a variações na esfera de coordenação dos íons rutênio, o que explicaria a intensificação desse modo vibracional quando ocorre a formação do nitrosilo a partir do complexo nitrito-*N* original.

A literatura relata que nitrito-*N* complexos de rutênio sofrem isomerização ao nitrito-*O* e que essa isomerização ocorre independente de irradiação luminosa, segundo a equação química abaixo (SILVA et al., 2023):



Quando o estado de oxidação do metal é 3+, os nitrito-*O* compostos são instáveis com respeito à reações de desproporcionamento (conforme Figura 25), gerando misturas contendo complexos $\text{Ru}^{\text{II}}\text{-NO}_2^-$, $\text{Ru}^{\text{III}}\text{-NO}_3^-$ e $\text{Ru}^{\text{II}}\text{-NO}^+/\text{Ru}^{\text{III}}\text{-NO}$. A observação dessas espécies e sua atribuição foi feita predominantemente em acetonitrila (KEENE et al., 1980; NAGAO et al., 1986; OYAMA et al., 1995). Esse mecanismo poderia ser extrapolado para o cluster **5**, gerando, portanto, as espécies $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]^-$, $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_3^-)]$ e $[\{\text{RuNO}\}^6\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2]^+$. Os espectros eletrônicos dessas espécies são distintos entre si e mais, no caso do complexo contendo nitrato em sua composição, a expectativa é que seu espectro seja semelhante aos espectros típicos de clusters com a unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]$ oxidada, ou seja, $[\text{Ru}_3\text{O}]^+$, com banda larga ao redor de 700 nm, como é o caso do próprio composto **5**, como descrito neste trabalho e na literatura (NIKOLAOU; DO NASCIMENTO; ALEXIOU, 2023; OHTSU; OKA; YAMAGUCHI, 2012). Então, a fim de verificar se esse mecanismo seria viável para explicar a presença do nitrosilo nas amostras do composto **5**, fez um acompanhamento espectrofotométrico ao longo do tempo, em acetonitrila, conforme a Figura 28.

Figura 28. Espectros eletrônicos registrados durante o acompanhamento do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ ($3,3 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) em ACN ao longo de oito dias.



Fonte: o próprio autor.

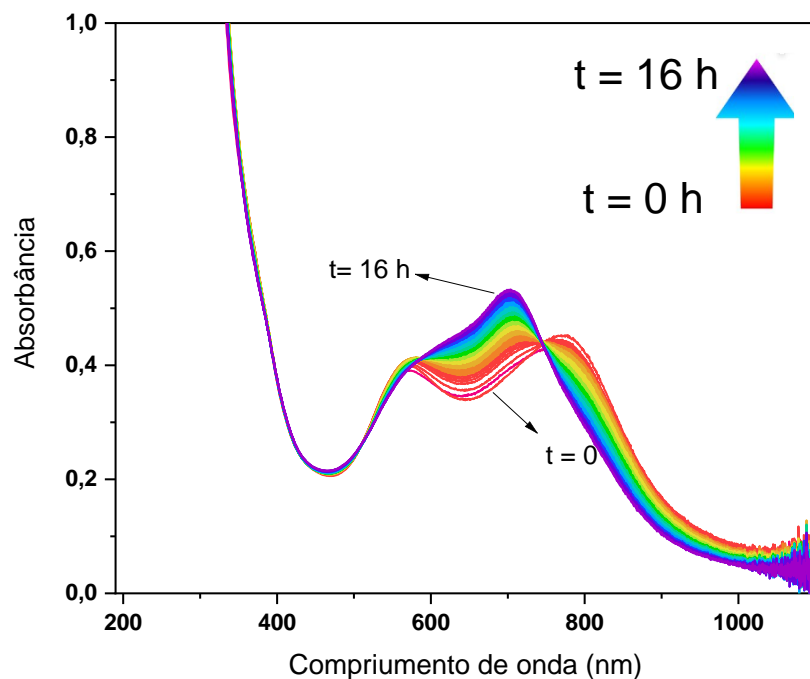
O mesmo acompanhamento foi feito nos solventes DMSO, diclorometano, acetona e clorofórmio (Anexo IV) e, tanto quanto em acetonitrila, não há evidências da presença das espécies $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]^-$, $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_3^-)]$. Por esse motivo, descartamos que nos clusters essa reação de desproporcionamento ocorra dessa forma, ainda que ocorra a ligação $\text{Ru}^{\text{III}}\text{-NO}_2^-$ em **5**.

De fato, Ohtsu demonstrou que no caso do cluster **5**, o desproporcionamento ocorre apenas mediante a oxidação monoelétrica da unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]^+$, gerando espécies $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{IV}}\text{O}]^{2+}$ (OHTSU; OKA; YAMAGUCHI, 2012). Nesse trabalho, sugeriu-se que a reação de desproporcionamento do cluster $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{IV}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]^+$ gera $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_3^-)]$ e $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}^+)]^{2+}$ segundo a equação química abaixo:



No caso desse mecanismo, conforme mencionado acima, o espectro da espécie $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_3^-)]$ deve ser compatível com o espectro típico dos clusters com unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]^+$, com banda ao redor de 700 nm. Já o cluster $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}^+)]^{2+}$ possivelmente dissocia NO^+ em solução rapidamente, por perda de afinidade relativa em função do aumento do NOX do rutênio. Nesse caso, o solvato complexo (produto dessa liberação de NO), também apresenta banda ao redor de 700 nm, correspondendo ao espectro do complexo **4**. Embora essa sugestão já esteja descrita na literatura, a observação foi feita a partir de voltametria cíclica. Neste trabalho, fez-se um acompanhamento espectrofotométrico (Figura 29) em que o cluster **5** foi oxidado na presença de HPF_6 concentrado e o sistema foi acompanhado ao longo do tempo. De fato, o perfil do cluster oxidado (DA SILVA et al., 2020a; POSSATO et al., 2017) com bandas em 568 e 760 nm depois de 16 horas evolui para um espectro com máximo de banda em 698 nm, compatível com uma mistura dos clusters $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_3^-)]$ e $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{S})]^+$.

Figura 29. Acompanhamento espectrofotométrico do complexo **5** ($3,3 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) em ACN, na presença de HPF_6 durante 16 horas.



Fonte: o próprio autor.

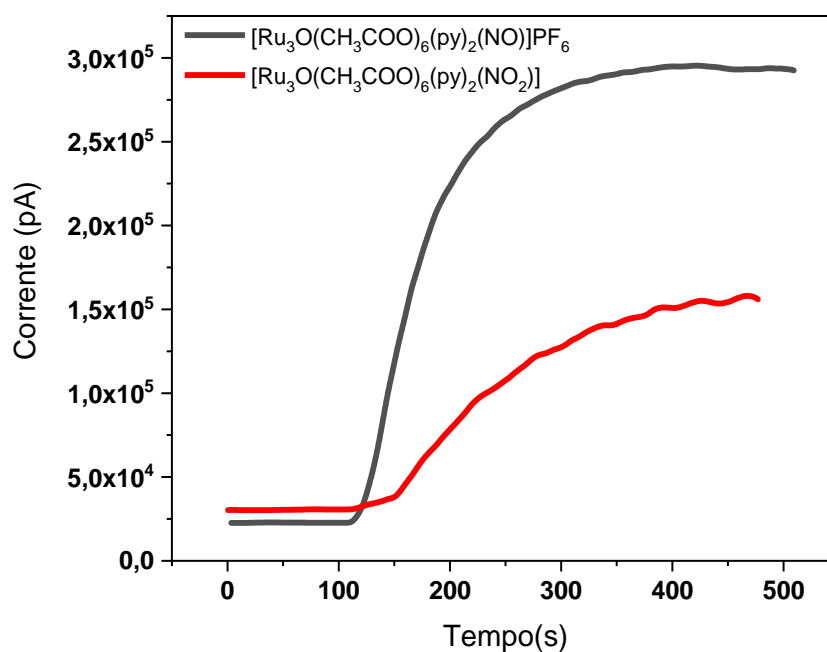
A observação acima, feita através de espectroscopia eletrônica, corrobora com o resultado observado por Ohtsu e colaboradores através de medidas eletroquímicas (OHTSU; OKA; YAMAGUCHI, 2012). De modo que, reunidas as informações coletadas por espectroscopia vibracional, de RMN e eletrônica, sabe-se que o complexo **5** constitui-se como uma mistura onde o isômero nitrito-*N* é a fração majoritária, mas que contém o isômero nitrito-*O* e também o nitrosilo **6**. No entanto, nenhum dos dois mecanismos de desproporcionamento reportados na literatura explicam essas observações, de modo que mais experimentos são necessários para explicar a conversão do composto **5** no nitrosilo **6**.

4.4 Fotólise

Com o objetivo de inferir sobre o comportamento fotoquímico em solução do composto de interesse $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ e fazer a comparação com o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$, investigou-se a liberação de NO dos complexos a partir de estímulo luminoso. Além de se observar a liberação de NO da esfera de coordenação dos clusters e detecção pelo eletrodo de NO (Nometer), espera-se que o complexo alvo estudado $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ apresente a mesma fotoreatividade de compostos mononucleares, já que artigos na literatura citam esse tipo de comportamento para compostos de rutênio do tipo $[\text{Ru}^{\text{II}}\text{L}_5(\text{NO}_2^-)]^n$ que liberam NO (DE LIMA et al., 2005; DE SANTANA et al., 2010). Sobre o complexo nitrosilo há relatos na literatura que já mostraram a capacidade de complexos de fórmula geral $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{L})_2(\text{NO})]^+$ liberarem NO por estímulo luminoso (CARNEIRO et al., 2014; SANTOS et al., 2022).

Na Figura 30 é possível observar que imediatamente após a exposição das soluções contendo os complexos **5** e **6** à irradiação em 377 nm, os cronoamperogramas indicaram aumentos substanciais da corrente detectada pelo eletrodo seletivo, indicando a produção fotoquímica de NO. O sinal gerado pelo sensor de NO aumentou rapidamente quando a fotólise foi iniciada e, após um período de irradiação atingiu um equilíbrio.

Figura 30. Cronoamperograma de liberação de NO para os dois complexos com irradiação de laser em $\lambda_{\text{máx}} = 377$ nm, utilizando concentração dos complexos de $4,45 \times 10^{-5}$ mol.L⁻¹ em água com 2% de DMSO .



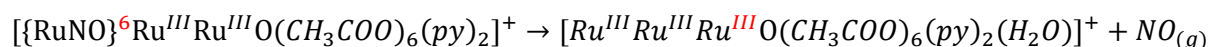
Fonte: o próprio autor.

Destaca-se que para este tipo de experimento a liberação não pode ser quantificada apenas com o uso do cronoamperograma, visto que a espécie NO em solução é extremamente reativa tanto com água quanto com oxigênio (HAGHIGHI; TAVASSOLI, 2002; HUGHES, 1999; THOMAS et al., 2001). Já que o experimento é realizado exatamente em condições em que a espécie é reativa, reações paralelas podem estar ocorrendo e, portanto, nem todo NO que é liberado pelo composto pode ser detectado pelo eletrodo seletivo.

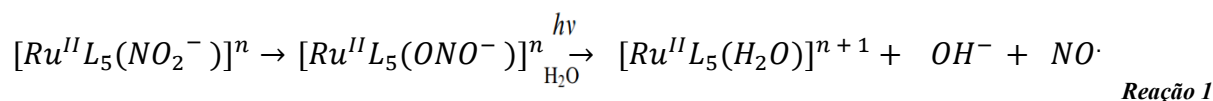
Pelo experimento observa-se que com irradiação em 377 nm ocorre liberação significativa de NO. Esse comprimento de onda corresponde à região onde ocorrem as bandas TCCL e, além disso, os dois complexos estudados tem alta absorvidade nesse comprimento de onda. A irradiação em 660 nm não produz a liberação de NO (cronoamperogramas não mostrados, pois não mostram alterações em relação às amostras não irradiadas). A irradiação em 660 nm envolve a excitação de níveis IC – intra-cluster, ou seja, não há envolvimento significativo do ligante NO (CACITA et al., 2015; DA SILVA et al., 2018; SANTOS et al., 2022) . Na transição IC ocorre maior mistura entre os orbitais do metal com o oxigênio central, de modo que os orbitais moleculares envolvidos nestas

transições tem baixas contribuições de orbitais com caráter de NO e não promovem fotoliberação detectável dessa espécie através dessa técnica.

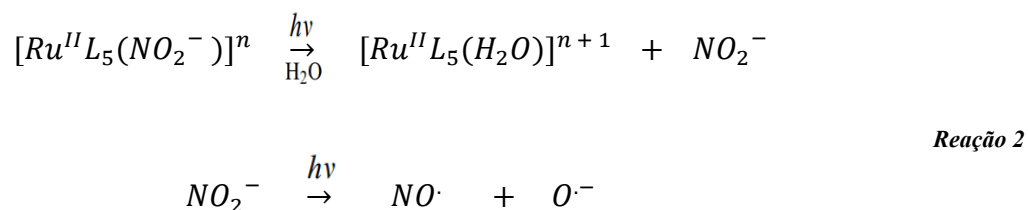
A liberação de NO para o complexo $[Ru_3O(CH_3COO)_6(py)_2(NO)]PF_6$ envolve mecanismo associado à ligação de retrodoação entre o metal e o ligante NO, como foi expresso no **Item 1.3**, e está diretamente relacionada com a excitação eletrônica do elétron envolvido na transição de transferência de carga; popula o orbital π -antiligante da NO coordenado, diminuindo a retrodoação, gerando por fim um fotoproduto expresso pela equação química abaixo:



Já para o complexo $[Ru_3O(CH_3COO)_6(py)_2NO_2]$ o mecanismo é diferente e pode envolver mais de um processo de liberação de NO. Baseado em resultados para complexos mononucleares que possuem ligante NO_2^- e são capazes de liberar NO, o mecanismo proposto para esses complexos envolve a liberação através de uma isomerização da ligação $RuNO_2^-$, a qual é mostrada na equação química abaixo (SILVA et al., 2023):



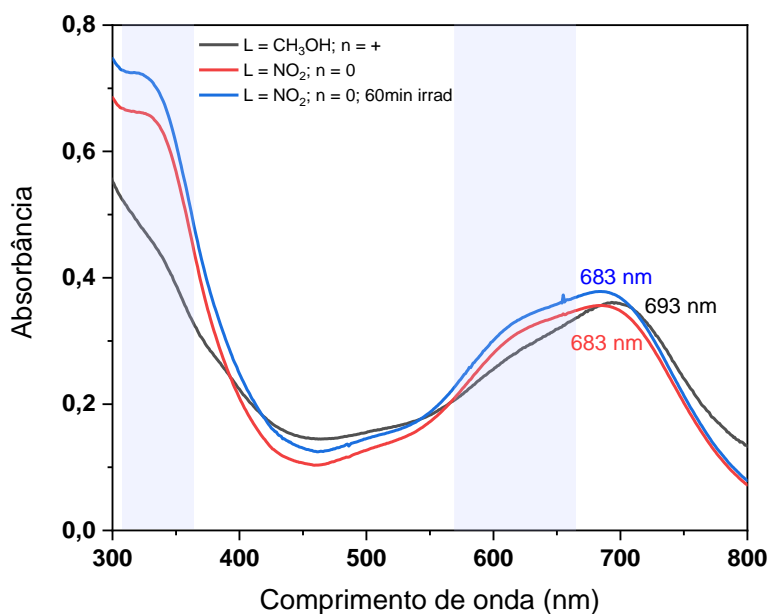
A reação demonstra o possível mecanismo de liberação de NO, através de uma reação de isomerização na qual o ligante NO_2^- (nitrito-*N*) se converte ao isômero ONO^- (nitrito-*O*), seguida de uma quebra homolítica da ligação ONO^- formando a espécie NO. A literatura aponta também que existe a possibilidade de NO_2^- ser labilizado durante a fotólise de complexos de rutênio contendo o ligante nitrito-*N*, que devem ser convertidos em NO por reação fotoquímica secundária, conforme pode ser visto abaixo (DE LIMA et al., 2005):



Reação 3

O mecanismo das reações 2 e 3 foi descartado com base na observação de que, durante a fotólise, não há alteração espectral que sugira a labilização do ânion nitrito com formação do solvato complexo, cujo espectro deve ser semelhante ao do complexo 4 (Figura 31).

Figura 31. Comparação dos espectros eletrônicos do complexo 5 ($7,5 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) após 60 minutos de fotólise com o complexo 4, em DCM com irradiação em 377 nm.



Fonte: o próprio autor.

Outro aspecto a ser ressaltado é que, a julgar pelos dados de RMN, a fração de isômero nitrito-*O* (que pode contribuir para a liberação fotoinduzido de NO segundo a Reação 1 acima) presente na amostra é pequena. A de nitrosilo deve ser igualmente pequena, uma vez que não são observados sinais para esse complexo no espectro de RMN, apenas seu estiramento no espectro de infravermelho, mas com baixa intensidade. De modo que provavelmente a evolução de NO que se observa a partir do complexo 5 tem origem no isômero nitrito-*O* e no complexo 6 que ocorre na mistura. O fato dessas duas espécies estarem presentes em pequenas quantidades responde pela eficiência relativamente menor de liberação de NO pelo composto 5 em comparação com o nitrosilo 6.

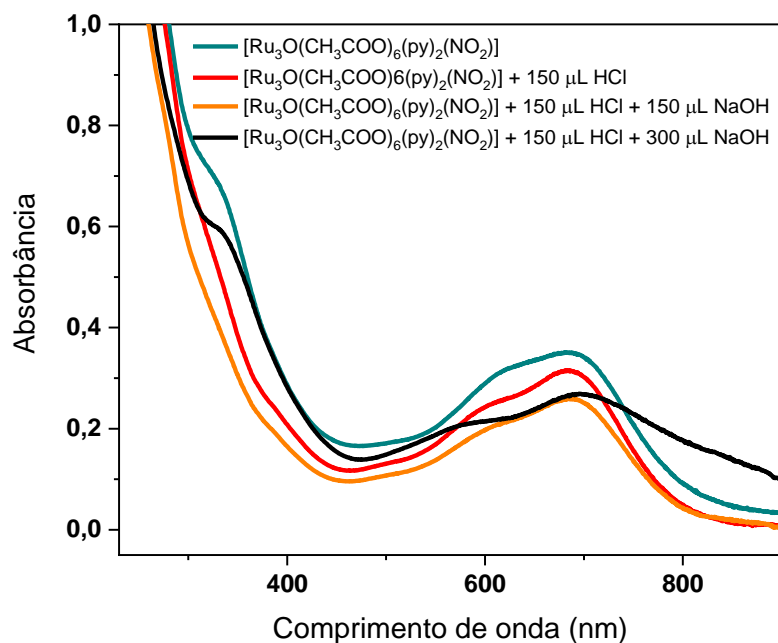
4.5 Reatividade do cluster $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ em solução

Como foi exemplificado no **Item 1.3** na introdução deste trabalho, complexos contendo ligantes NO_2^- são passíveis de reagir com íons H^+ em meio aquoso, sendo esse um equilíbrio

reversível, gerando uma espécie que tenha NO^+ coordenado (DA ROCHA et al., 2008; ERSHOV; KUCHERYAVYI; NIKOL'SKII, 2004). Essa reação, neste tópico, é estudada para o complexo **5**, $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$. É importante ressaltar aqui que o complexo **5** conta com 17 elétrons na unidade metálica, enquanto o nitrosilo **6** conta com 18 elétrons. Portanto, não há uma analogia direta entre os dois e a expectativa aqui não é de observar a conversão **5** \rightarrow **6**, mas sim verificar a reatividade dependente de pH do composto **5**.

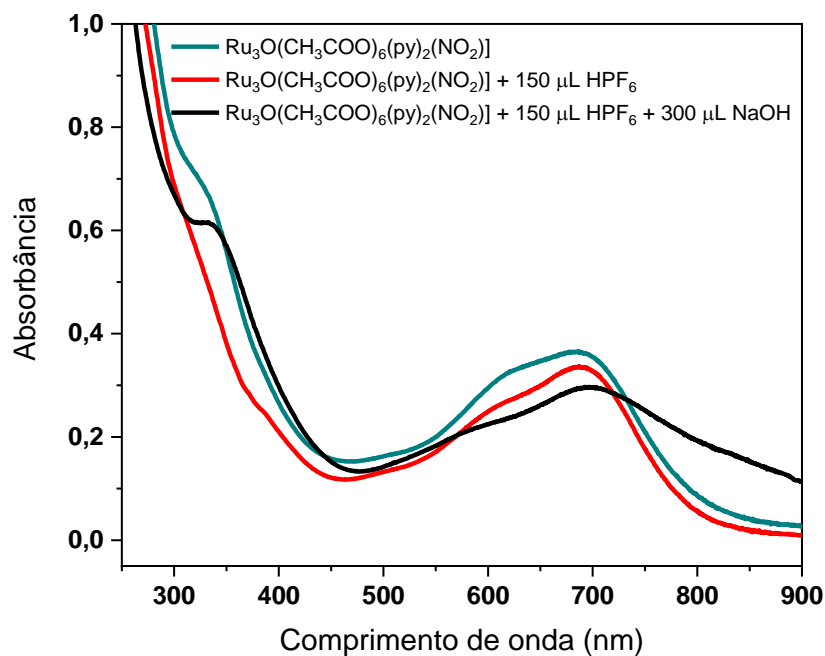
Conforme descrito na parte experimental, **item 3.3.8**, o estudo da reatividade ácido-base foi realizada com acidificação das soluções do composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ em acetonitrila, na intenção de observar mudanças nos espectros eletrônicos que sinalizassem possível formação de NO^+ coordenado. Portanto, foram adicionadas soluções de HCl e HPF_6 (resultando em pH 1) para acidificar o meio, e após isso eram adicionadas soluções de NaOH para basificar o meio (era adicionada solução de base para neutralizar o ácido adicionado e depois mesma quantidade de base para deixar o meio básico, resultando em pH 14), de forma que fosse possível observar o equilíbrio nos dois extremos de pH. Os resultados experimentais são apresentados nas Figura 32 e Figura 33, respectivamente para o uso de HCl e HPF_6 .

Figura 32. Espectros de absorção obtidos durante o experimento de reatividade ácido-base do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ ($4,45 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) em ACN utilizando como ácido e base soluções de HCl e NaOH.



Fonte: o próprio autor.

Figura 33. Espectros de absorção eletrônicas obtidos durante o experimento de reatividade ácido-base do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ ($4,45 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) em ACN utilizando como ácido e base soluções de HPF_6 e NaOH .



Fonte: o próprio autor.

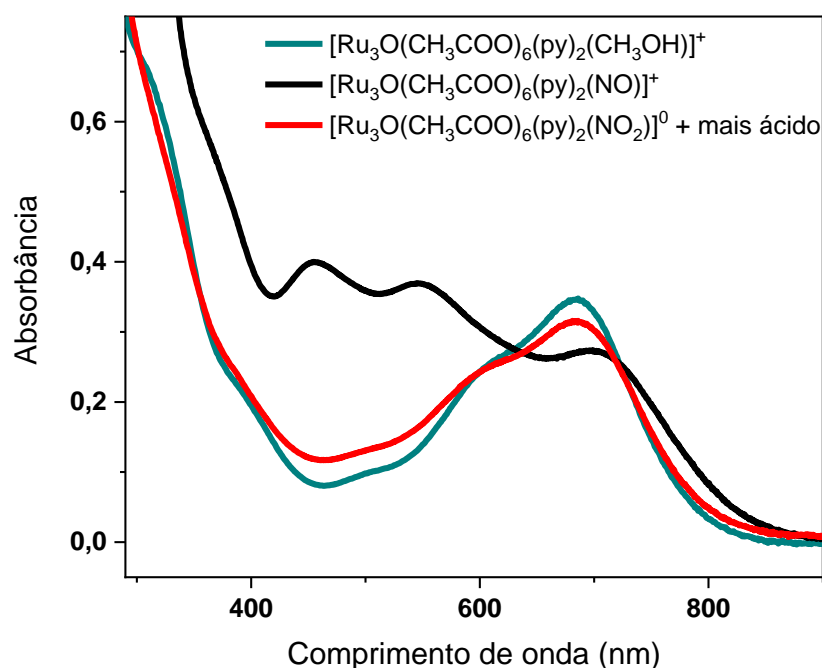
Aparentemente, pela comparação entres os espectros de absorção do complexo antes e depois da adição de ácido, houve mudanças e formação de produtos diferentes. A reação que poderia acontecer nesse contexto, envolve íons H^+ com o ânion nitrito coordenado resultando na formação da espécie NO^+ coordenado, como já reportado na literatura (DA ROCHA et al., 2008; SILVA et al., 2006).

O que se sabe sobre a espécie NO^+ é que esse ligante é considerado mais π -receptor do que quando está coordenado na forma NO^0 , preferindo coordenar-se a centros metálicos com menor estado de oxidação. Neste caso, quando a espécie NO^+ for formada, ela estará coordenada ao centro metálico de rutênio com estado de oxidação $3+$, sendo essa ligação fraca, já que o centro metálico não tem densidade eletrônica o suficiente para se envolver na retrodoação com o NO^+ (MOREIRA et al., 2016). Em solução, portanto, a espécie NO^+ seria substituída por moléculas de solvente e resultaria na formação do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2\text{S}]^+$ (em que $\text{S}=\text{solvente}$). Isso explicaria a mudança sutil que acontece dos espectros de absorção do composto

$[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$, registrado pelas linhas em verde nas Figuras 32 e 33, para as linhas em vermelho, quando da acidificação do meio.

Na Figura 34, é apresentada uma comparação entre os espectros de absorção para os compostos formados nos dois experimentos (linhas em vermelho) e os complexos sintetizados $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]^+$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]^+$. Lembrando que o composto sintetizado $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]^+$ corresponde ao complexo coordenado ao NO^0 , formando a espécie $\{\text{RuNO}\}^6\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}$ estável e isolável (TOMA; ALEXIOU; DOVIDAUSKAS, 2002). Nesse espectro é possível observar claramente espectros muito semelhantes entre o complexo formado a partir da reação com íons H^+ e o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]^+$, sendo isso um dos indícios que o ligante NO^+ é formado e em seguida rapidamente dissociado.

Figura 34. Comparação dos espectros absorção entre o produto da adição de ácido ao complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ e os complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]^+$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]^+$.



Fonte: o próprio autor.

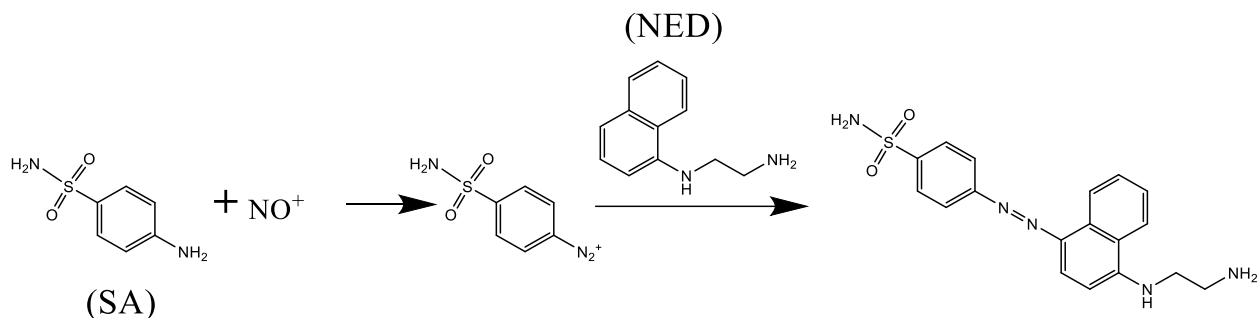
Além dos espectros dos produtos (linhas em vermelho) serem muito parecidos com o perfil espectral do composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]\text{PF}_6$, ainda há outra evidência de que o produto de fato da reação do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ com H^+ é o complexo

$[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{S})]^+$. Após formação do produto em meio ácido, registrado pela linha vermelha, houve a adição de quantidades de NaOH, as quais foram suficientes para consumir o excesso de H^+ que havia no meio, e ainda reagir com o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{S})]^+$. A reação desse solvato complexo com íons OH^- produz um complexo com perfil espectral registrado pela linha em preto nos dois experimentos. O possível complexo formado com a adição de OH^- tem o mesmo perfil espectral do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{OH})]$, já descrito na literatura (NUNES et al., 2006).

A respeito dessa reatividade referente ao complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$, ainda foi realizado um experimento para verificação da possível saída da molécula de NO^+ da esfera de coordenação do complexo que sofreu reação com íons H^+ . O experimento realizado foi feito utilizando reagente de Griess.

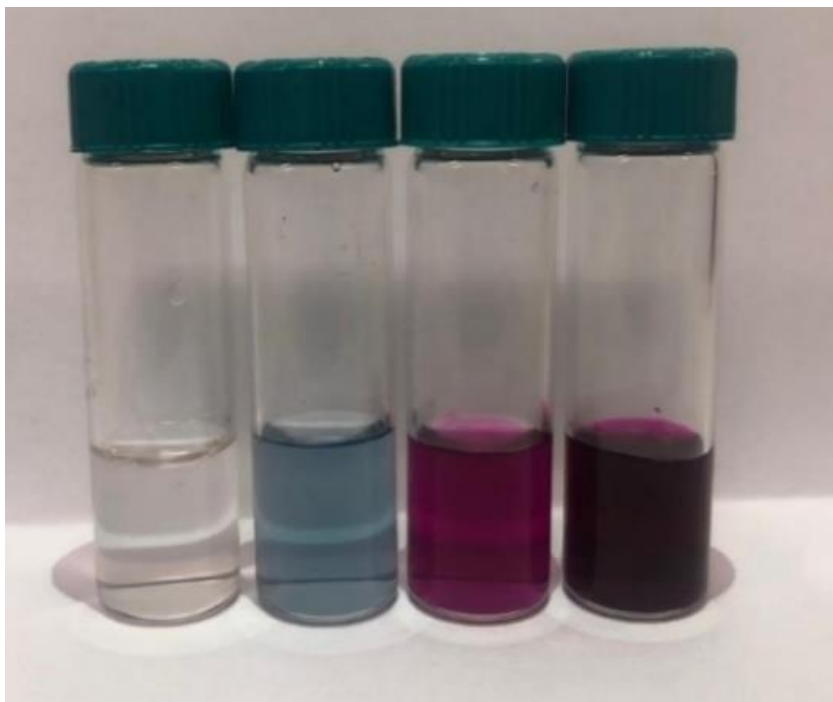
Neste método, o complexo de NO_2^- reage com a sulfanilamida (SA) em meio ácido para formar um sal de diazônio transiente. Através deste intermediário acontece uma outra reação com o reagente de acoplamento, N-naftil-etilenodiamina (NED), para formar um azo composto estável com absorção em 540 nm (cor rosa) (MOORCROFT; DAVIS; COMPTON, 2001; SUN et al., 2003). A sequência de reações é descrita pela Figura 35, e a Figura 36 representa a mudança de cor verificada durante o experimento. Sabe-se que a reação de NO_2^- em meio ácido é responsável pela formação da espécie NO^+ , sendo essa a espécie capaz de reagir com a sulfanamida e dar sequência nas reações.

Figura 35. Representação esquemática das reações químicas envolvidas no teste de Griess.



Fonte: o próprio autor.

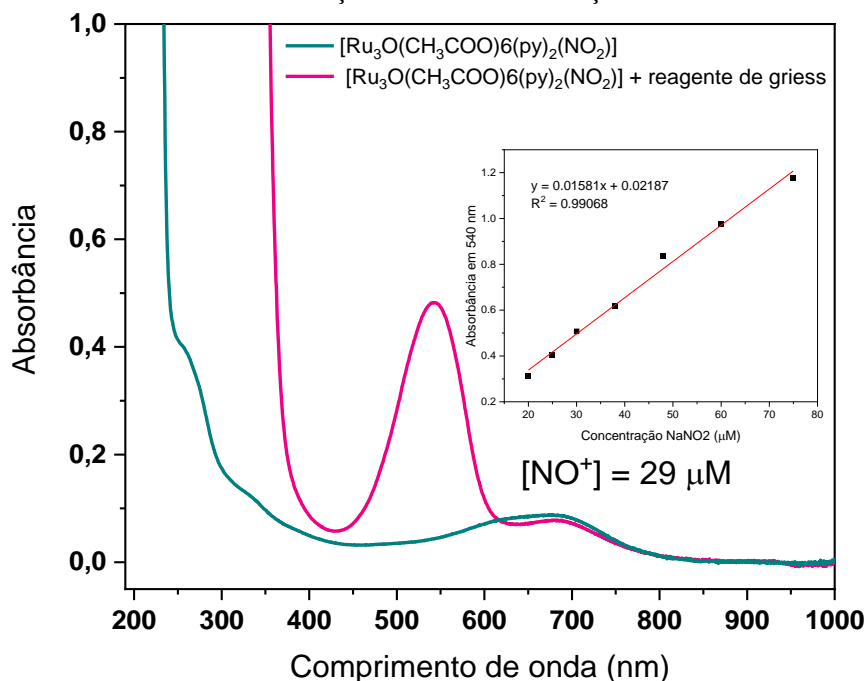
Figura 36. Foto evidenciando a mudança de cor durante o experimento utilizando reagente de Griess. Da esquerda pra direita soluções de: Reagente, Complexo, Complexo + reagente, e controle positivo (NaNO_2).



Fonte: o próprio autor.

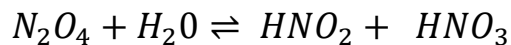
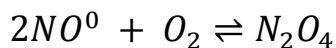
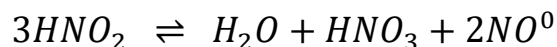
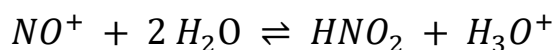
Durante o experimento, o reagente de Griess simulou os experimentos ácido-base feitos, já que na composição do reagente, há quantidade significativa de ácido fosfórico 85%, entre pH 2,0 a 2,5. Além disso, devido a formação do corante azo que absorve em 540 nm, foi possível inferir que a mudança na cor da solução é consequência da liberação da espécie NO^+ coordenada após reação do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ com íons H^+ . O espectro de absorção da espécie formada após reação com reagente de Griess é apresentado na Figura 37.

Figura 37. Espectros de absorção eletrônica do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ em solução aquosa com 2% de DMSO antes e depois da adição do reagente de Griess. Inset. Curva analítica para quantificação da liberação de nitrito em solução.



Fonte: o próprio autor.

A partir da curva analítica é possível calcular a quantidade de óxido nítrico liberado em solução proveniente do complexo, sendo o valor encontrado do rendimento dessa liberação de 64 %. Esse valor, abaixo de 100%, é justificado pela alta reatividade da espécie NO^+ a qual pode formar outros produtos sob contato com água e ar, conforme apresentado nas equações químicas abaixo (HAGHIGHI; TAVASSOLI, 2002; HUGHES, 1999; THOMAS et al., 2001):



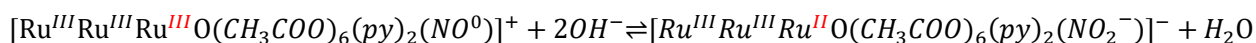
Portanto, a hipótese de que o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ em meio ácido forme o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}^+)]^{2+}$ e, após liberação do ligante NO^+ em solução forme o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{S})]^+$, é sustentada pela comparação entre os espectros dos produtos com o complexo de partida, além do experimento utilizando reagente de Griess. Sendo

assim, esse composto pode atuar como um liberador de óxido nítrico em meio aquoso sob influência do pH.

4.6 Estudo do equilíbrio ácido-base entre os clusters $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]^+$

Primeiramente é preciso esclarecer que, diferentemente dos demais nitrosilos de rutênio, os complexos trinucleares estudados nesse trabalho coordenados com esse tipo de ligante não possuem uma resposta clara para muitas de suas características químicas. Como já dito, para nitrosilos em geral é empregado um certo tipo de nomenclatura que representa um sistema multiconfiguracional (ENEMARK; FELTHAM, 1974). Os estudos desses compostos em solução já impuseram diversas dúvidas a respeito do comportamento do sistema, em função de sua estrutura eletrônica (SANTOS et al., 2022). Portanto, com o presente trabalho, pretende-se que algumas dessas dúvidas que cercam o sistema sejam respondidas.

Previamente à publicação do trabalho de SANTOS et. al., 2022, um projeto de mestrado com dissertação apresentada em 2018 (HIGASHIJIMA, 2018) propunha um estudo da reatividade dos compostos $[\{\text{RuNO}\}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{L})_2]^+$ (L= piridina e acetilpiridina) em meio aquoso, por espectroscopia de absorção eletrônica na região do ultravioleta-visível. Para isso foram efetuados experimentos com e sem redutores em soluções tampão de pH = 5,0 e pH = 7,4. Em princípio, a síntese dos complexos envolve a coordenação do ligante óxido nítrico na forma de NO^0 a um íon Ru^{III} . Caso as valências fossem localizadas, isso contribuiria para um ataque nucleofílico menos efetivo em meio ácido graças à diminuição de eletrofilicidade do NO^0 quando comparado ao NO^+ . Assume-se, por analogia com a reatividade de complexos Ru-NO mononucleares, que complexos trinucleares devem apresentar a mesma reação de ataque nucleofílico, porém com diferenças em termos do tempo relativo da reação e da sua dependência com a concentração de íons hidroxila (pH do meio). Na dissertação citada, uma reação de ataque nucleofílico foi proposta segundo a equação química abaixo (HIGASHIJIMA, 2018):



A hipótese sugerida propõe um ataque nucleofílico dos íons hidroxila ao ligante NO^0 aliada a uma reação redox intramolecular, onde o NO^0 (nitrogênio possui estado de oxidação +2) é

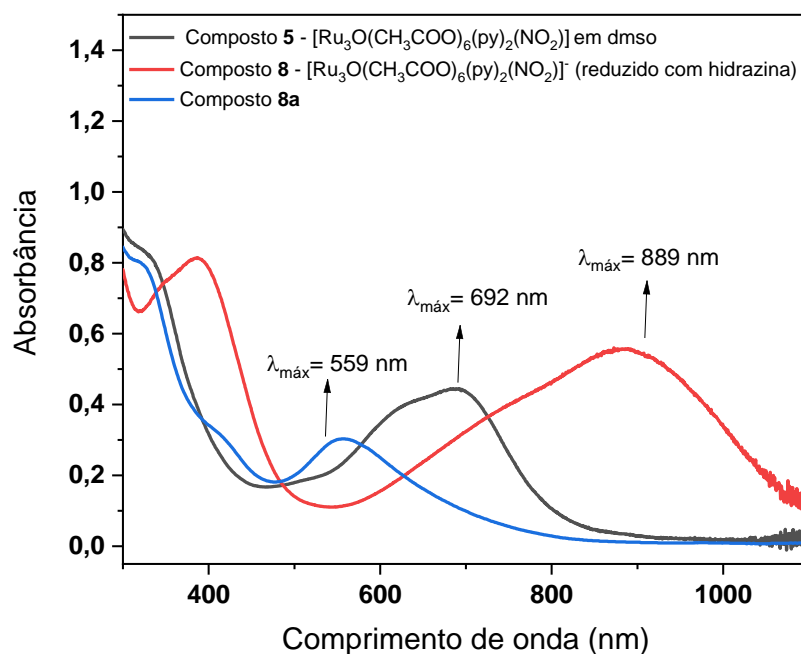
oxidado, enquanto a unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]^+$ é reduzida a $[\text{Ru}_3\text{O}]^0$. Essa descrição leva em consideração valências localizadas, respeitando aquelas observadas na síntese, ou seja, Ru^{III} coordenado à NO^0 . Entretanto, a sugestão de que o sistema seria multiconfiguracional (no mesmo sentido discutido para os complexos mononucleares) já havia sido feita desde os primeiros relatos sistemáticos de síntese dos nitrosilos de rutênio trinucleares (TOMA et al., 2005; TOMA; ALEXIOU; DOVIDAUSKAS, 2002). Essa ideia foi revisitada por Ohtsu e colaboradores em 2011 (OHTSU; FUJIWARA; YAMAGUCHI, 2011) e por Santos e colaboradores em 2022 (SANTOS et al., 2022) com abordagens diferentes e definitivamente consolidada com o trabalho de modelagem molecular de Batista e colaboradores em 2023 (DE LIMA et al., 2023). Esses trabalhos propõem a notação $\{\text{RuNO}\}^6\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}$ para a descrição da unidade $[\text{Ru}_3\text{O-NO}]^+$, o que torna as descrições $\text{Ru}^{\text{III}}\text{-NO}^0\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}$ ou $\text{Ru}^{\text{II}}\text{-NO}^+\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}$ inadequadas e elimina a necessidade de assumir uma reação redox intramolecular para explicar o produto $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]^-$, que será numerado aqui como complexo **8**. O perfil espectral deste complexo encontra-se na Figura 38, linha vermelha.

Cabe enfatizar o seguinte aspecto: em todas as condições experimentais investigadas por Higashijima, o pH das soluções foi, no máximo, de 7,4. Além disso, na maior parte dos experimentos, os meios reacionais investigados continham também os agentes redutores hidrazina ou ácido ascórbico, uma vez que o objetivo daquela investigação não era determinar o pK da conversão $\text{NO}^+/\text{NO}_2^-$ coordenados e sim investigar a liberação de NO por estímulo redutor a partir do nitrosilo **6**. Essa liberação se daria por redução da unidade $\{\text{RuNO}\}^{16}$ a $\{\text{RuNO}\}^{17}$ e consequente diminuição de afinidade $\text{Ru}^{\text{II}}\text{-NO}^0$ (HIGASHIJIMA, 2018). Desse modo, o perfil espectral mostrado na Figura 38, o traço azul foi atribuído a **8a**, espécie que nos experimentos feitos por Higashijima aparecia com bastante recorrência. Mas essa espécie nunca foi isolada e caracterizada, e pairavam dúvidas sobre sua natureza. Tem origem então a ideia deste projeto que visava, entre outros objetivos, a obtenção do complexo **8**, $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$.

8 é a espécie isoeletrônica em relação ao nitrosilo **6**, contendo 18 elétrons na unidade metálica descrita como $\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}$. No entanto, conforme descrito no **Item 4.1**, essa espécie não pôde ser isolada nas sínteses e, portanto, permaneceu a necessidade de obtê-la *in situ*, agora por redução do complexo **5** $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$, cuja natureza foi determinada de forma definitiva neste trabalho. A Figura 38 mostra os espectros de **5**, **8** e **8a**. Caso a atribuição original

do produto de ataque nucleofílico ao nitrosilo estivesse correta, **8** e **8a** seriam a mesma espécie química e, como fica óbvio pela comparação da Figura 38, não são. O produto formado a partir do ataque nucleofílico possui espectro de absorção com máximo em $\lambda_{\text{máx}} = 560$ nm e o complexo $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]^-$ apresenta perfil típico de clusters reduzidos com máximo ao redor de 900 nm, com unidade $[\text{Ru}_3\text{O}]^0$ (NIKOLAOU; DO NASCIMENTO; ALEXIOU, 2023).

Figura 38. Comparação dos espectros de absorção eletrônica do composto $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]^-$, $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]^-$ reduzido com hidrazina em DMSO e composto **8a**.



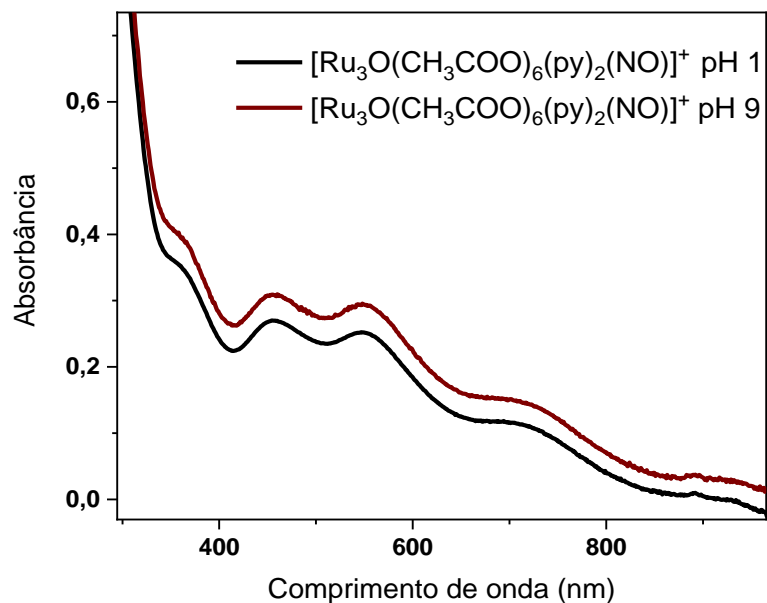
Fonte: o próprio autor.

Esse conjunto de observações mostrou a necessidade de se determinar quais espécies estão presentes em solução em diferentes pHs. O fato de não conseguirmos isolar o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$, alvo de estudo deste trabalho, levou à necessidade de estudar um possível equilíbrio ácido-base a partir do composto **6**, o nitrosilo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]^+$. Foi realizada então uma titulação espectrofotométrica deste composto, sendo ele submetido a soluções de pHs diferentes, tendo como resultado a conservação do complexo **6** de pH 1 até pH 9 (Figura 39), e duas espécies formadas em pHs mais altos (10 e 13) as quais estão registradas pela Figura 40.

Em pH 10 observa-se a formação de uma espécie com perfil espectral muito semelhante à espécie que aparece nos experimentos registrados no trabalho de Higashijima (HIGASHIJIMA,

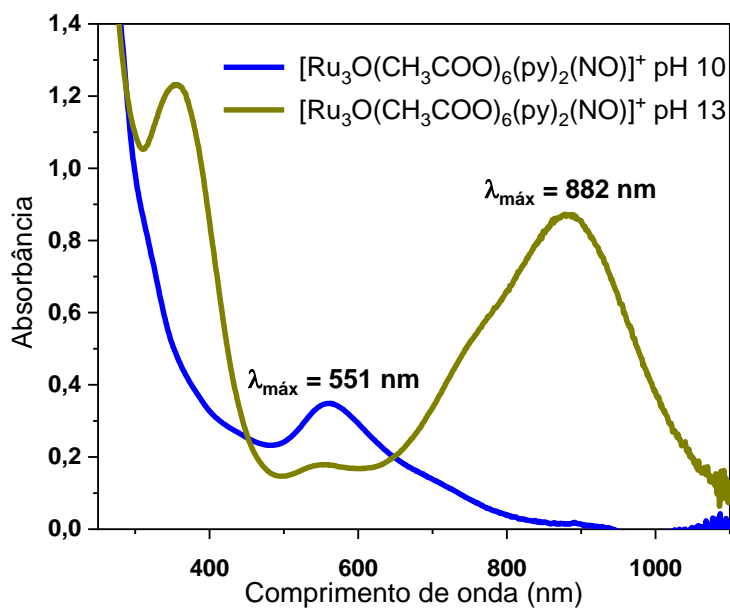
2018) e que evolui para formação de outra espécie quando **6** foi submetido a pH 13, com $\lambda_{\text{máx}} = 882$ nm.

Figura 39. Alterações espectrais do complexo $[\{\text{RuNO}\}_6\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2]^+$ à 35 °C em pH 1 e 9, durante o experimento de titulação espectrofotométrica feito em água.



Fonte: o próprio autor.

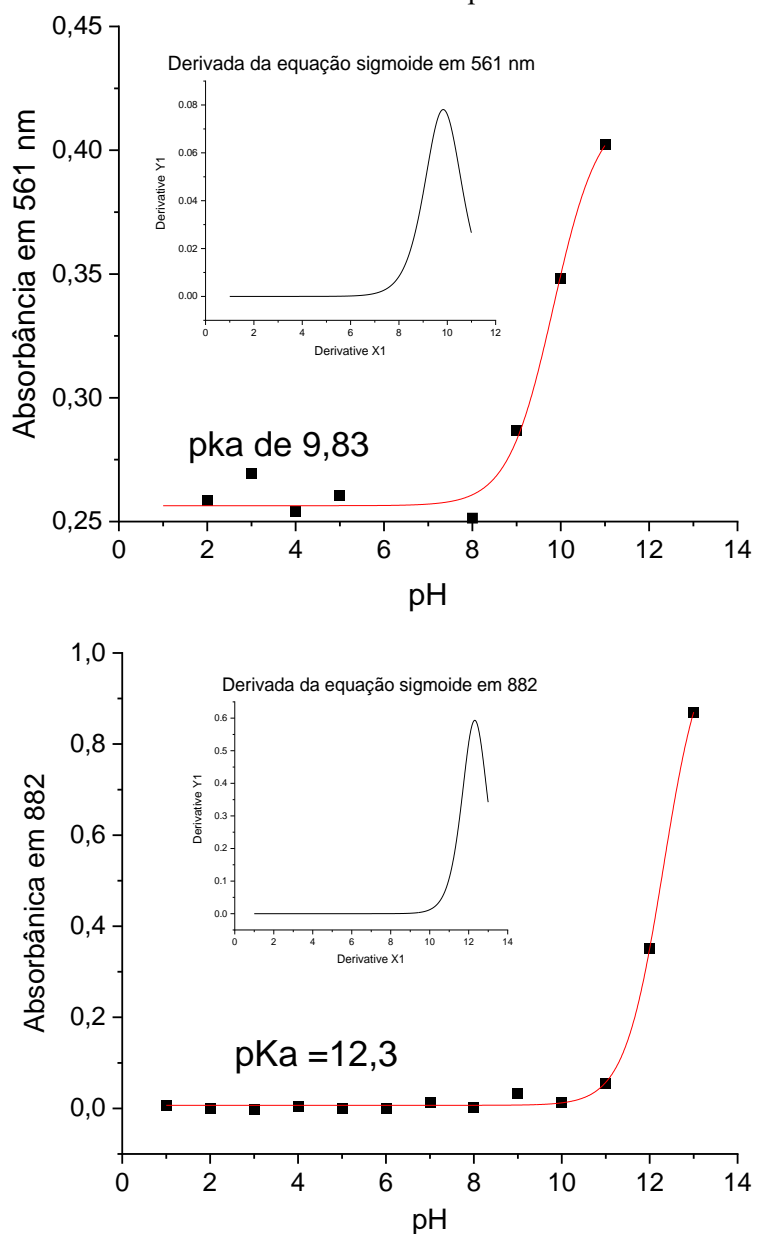
Figura 40. Alterações Espectrais do complexo $[\{\text{RuNO}\}_6\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2]^+$ à 35 °C em pH 10 e 13, durante o experimento de titulação espectrofotométrica feito em água.



Fonte: o próprio autor.

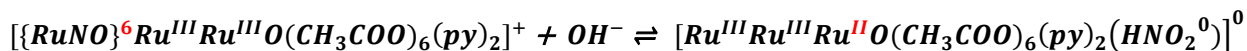
Isso demonstra que a reatividade ácido-base para o composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]^+$ apresenta dois produtos, para os quais foram calculados valores de pKa para as respectivas interconversões. Esses cálculos foram feitos a partir da plotagem de uma função sigmóide a partir de valores de variação de absorbância vs pH em $\lambda = 561 \text{ nm}$ e $\lambda = 882 \text{ nm}$, Figura 41.

Figura 41. Curvas sigmóides registradas em 882 e 561 nm para cálculos de valores de pKa a partir do experimento de titulação espectrofotométrica do complexo $[\{\text{RuNO}\}^6\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2]^+$ submetido à varios pHs.

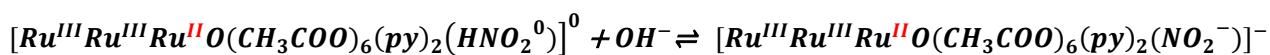


Fonte: o próprio autor.

A partir dos resultados dessa titulação espectrofotométrica chegou-se a uma nova hipótese, conforme expresso pelas equações químicas abaixo:



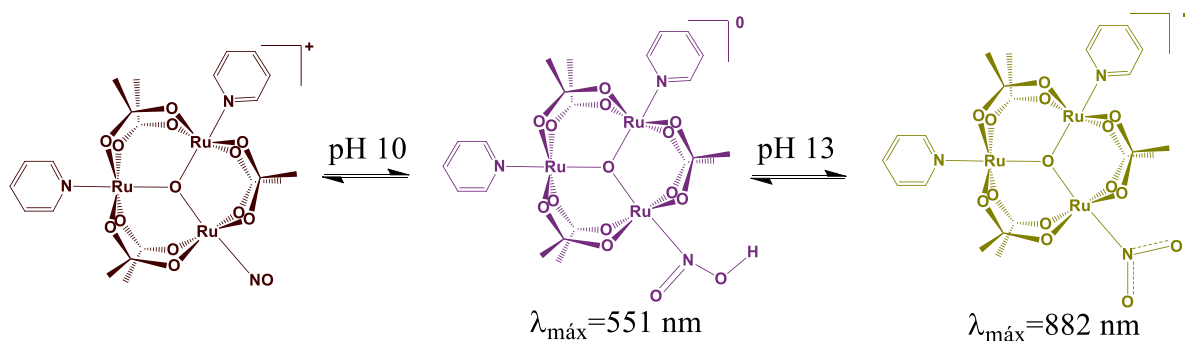
Produto 1: $\lambda_{\text{máx}} = 551 \text{ nm}$



Produto 2: $\lambda_{\text{máx}} = 882 \text{ nm}$

A figura 42 representa um esquema dos produtos de reatividade ácido-base e as condições experimentais em que os complexos $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2\text{H}^0)]$ e $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]^-$ foram formados a partir da titulação espectrofotométrica do composto $[\{\text{RuNO}\}^6\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2]^+$.

Figura 42. Esquema para os produtos formados a partir da titulação espectrofotométrica do complexo $[\{\text{RuNO}\}^6\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2]^+$.



Nesse equilíbrio proposto, há primeiro o ataque nucleofílico seguido da formação de um produto contendo um grupo NO_2H coordenado ao complexo trinuclear. Em seguida há a reação com a segunda molécula de hidroxila, gerando o ânion NO_2^- coordenado. As duas espécies formadas durante a titulação espectrofotométrica, Figura 40, foram atribuídas às duas espécies apresentadas pelas equações acima, ainda que na literatura não seja usual reportar o intermediário contendo um ligante NO_2H coordenado (RONCAROLI et al., 2002). Como comparação, a Tabela 6 ilustra valores de pK_a para a interconversão $\text{NO}^+/\text{NO}_2^-$ em complexos mononucleares de rutênio.

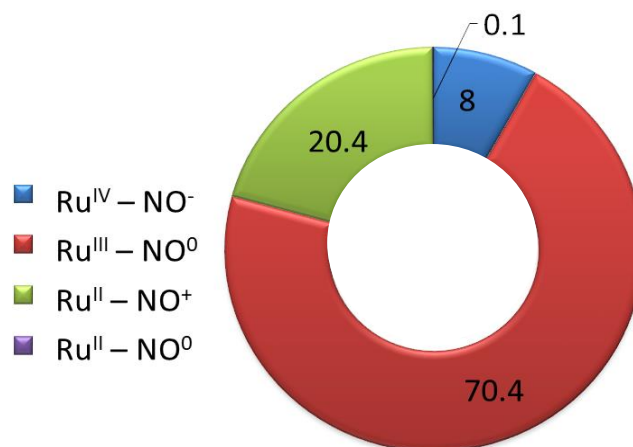
Como pode ser notado, quando é feita a comparação entre os pK_a s de interconversão, os valores descritos em literatura são muito inferiores aos pK_a s encontrados para o complexo trinuclear

estudado. Esse fato pode ser explicado pelos resultados de estudos de modelagem molecular para a estrutura eletrônica do complexo **6** ($[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$) que confirmaram seu caráter multiconfiguracional, além de revelar que a contribuição mais importante é da configuração $\text{Ru}^{\text{III}}-\text{NO}^0$, que é menos suscetível ao ataque nucleofílico (DE LIMA et al., 2023). A Figura 43, demonstra as contribuições relativas de todas as formas Ru-NO para o complexo **6**.

Tabela 6. Valores de pH para a interconversão $\text{NO}^+/\text{NO}_2^-$ coordenados a complexos mononucleares de rutênio.

Composto	pH	Referência
$\text{cis-Ru}(\text{bpy})_2(\text{imN})(\text{NO})]^{3+}$	5,54	
$\text{cis-Ru}(\text{bpy})_2(\text{isn})(\text{NO})]^{3+}$	1,45	(SILVA et al., 2006)
$\text{cis-(bpy)}_2(\text{SO}_3)(\text{NO})]^+$	10,32	
$[\text{Ru}(\text{NH.NHq})(\text{terp})(\text{NO})]^{3+}$	6,00	(DE LIMA et al., 2007)
$(\text{tpy})(\text{bpy})\text{Ru}(\text{NO})]^{3+}$	3,00	
$\text{cis-[Ru}(\text{bpy})_2(\text{py})(\text{NO})]^{3+}$	3,40	(SAUAIA; DA SILVA, 2003)
$\text{cis-[Ru}(\text{bpy})_2(4\text{-CNpy})(\text{NO})]^+$	2,78	
$\text{cis-[Ru}(\text{bpy})_2(4\text{-Phpy})(\text{NO})]^+$	3,52	(ERSHOV; KUCHERYAVYI;
$\text{cis-[Ru}(\text{bpy})_2(4\text{-Mepy})(\text{NO})]^+$	3,74	NIKOL'SKII, 2004)
$\text{cis-[Ru}(\text{bpy})_2(4\text{-NH}_2\text{py})(\text{NO})]^+$	4,64	
$[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{TU}(\text{NO})]^+$	6,40	(CÂNDIDO et al., 2015)
$\text{cis-[Ru}(\text{bpy})_2(\text{NH}_3)(\text{NO})]^{3+}$	4,50	(ASSEFA; STANBURY, 1997)

Figura 43. Contribuição relativa (%) de cada forma de ressonância Ru-NO do complexo ($[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$), determinado com os métodos multiconfiguracionais DMRG, CASSCF e MCPDFT.

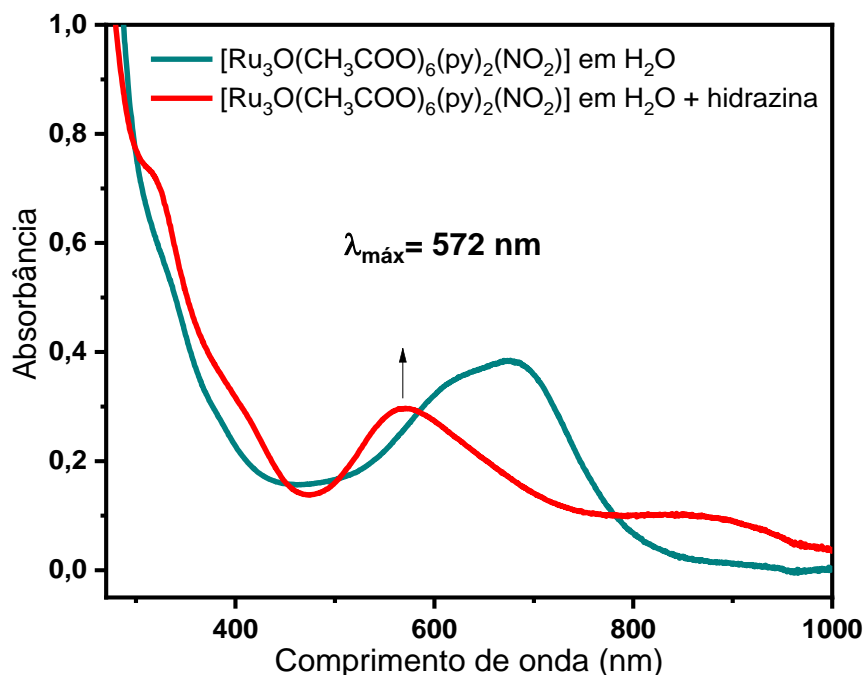


Fonte: (DE LIMA et al., 2023).

Diante desses fatos, era necessário provar de alguma forma que o equilíbrio é descrito de fato por essas espécies propostas. Assim, já que a hipótese sugerida nos diz que o complexo que prevalece em meio básico é o complexo $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]^-$ (espectros em pH 13 muito semelhante ao produto reduzido com hidrazina, Figura 38 e 40), os estudos deveriam ser redirecionados para estudar o equilíbrio a partir desse complexo.

Sendo assim, utilizou-se o complexo $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]$ em solução, e após solubilizá-lo este foi reduzido com hidrazina em quantidades estequiométricas (já que o isolamento do produto não foi possível conforme **Item 3.2.8**). Assim, o teste seria rápido e seria possível observar o complexo $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]^-$ reagindo em solução com os íons H^+ . A quantidade estequiométrica de hidrazina seria usada apenas para redução do cluster e assim a hidrazina não seria capaz de continuar reagindo resultando em reações paralelas. A primeira tentativa de fazer esse experimento é registrada pela Figura 44.

Figura 44. Espectros de absorção registrados durante experimento ácido-base do composto $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]$ ($1,125 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$) em H_2O (5% de DMSO co-solvente) com a adição de hidrazina.



Fonte: o próprio autor.

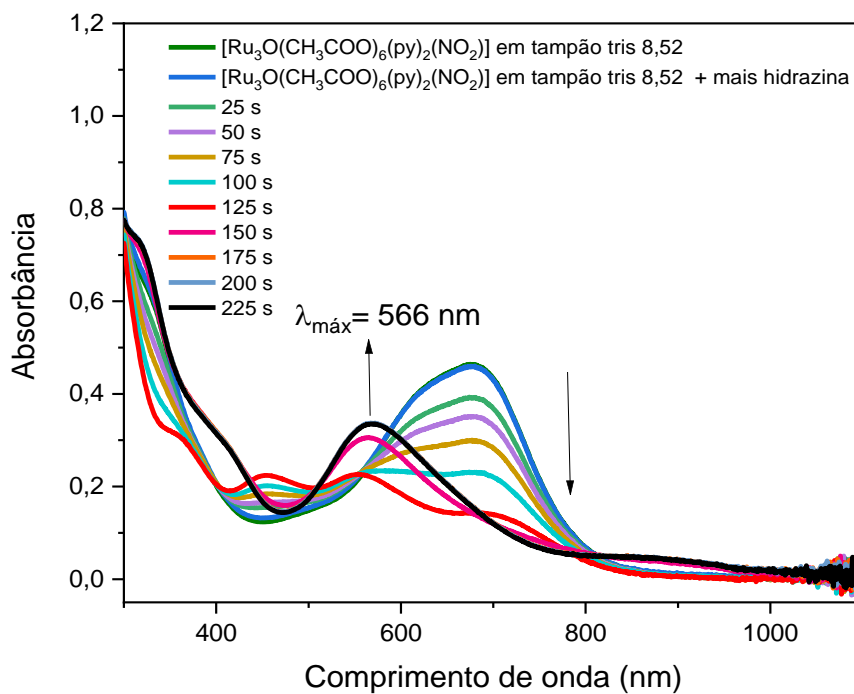
Cabe ressaltar que em nenhum dos experimentos foi possível registrar espectro do complexo reduzido $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]^-$ (exceto quando esse foi reduzido em solvente orgânico DMSO), pois quando a redução era feita partindo do complexo $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]$ em água, rapidamente reagia formando outras espécies. Isso é um indício que o complexo reduzido $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]^-$ é altamente reativo frente a íons H^+ presentes em solução aquosa.

A espécie cujo perfil espectral é mostrado pela Figura 44 (linha em vermelho), obtido partindo-se do composto $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]^-$, tem o mesmo perfil espectral e $\lambda_{\text{máx}}$ comparados a espécie registrada em pH 10 (Figura 40). Esse dado é bem representativo, já que partindo de duas espécies que tecnicamente estão em lados extremos do equilíbrio foi possível chegar a uma espécie intermediária no equilíbrio, que no caso, pelas equações propostas de ataque nucleofílico, seria a espécie $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2\text{H}^0)]$.

Acredita-se que como o experimento foi feito em água, não houve um controle muito preciso do pH, já que assim espécies formadas poderiam sofrer outras reações a depender da quantidade de íons H^+ e OH^- em solução, contribuindo para a formação de espécies com $\lambda_{\text{máx}}$ diferentes a depender das condições experimentais. Para isso, o mesmo experimento foi refeito em outras condições, utilizando soluções aquosa tamponadas com tampão tris pH 8,52 e tampão acetato pH 5,05

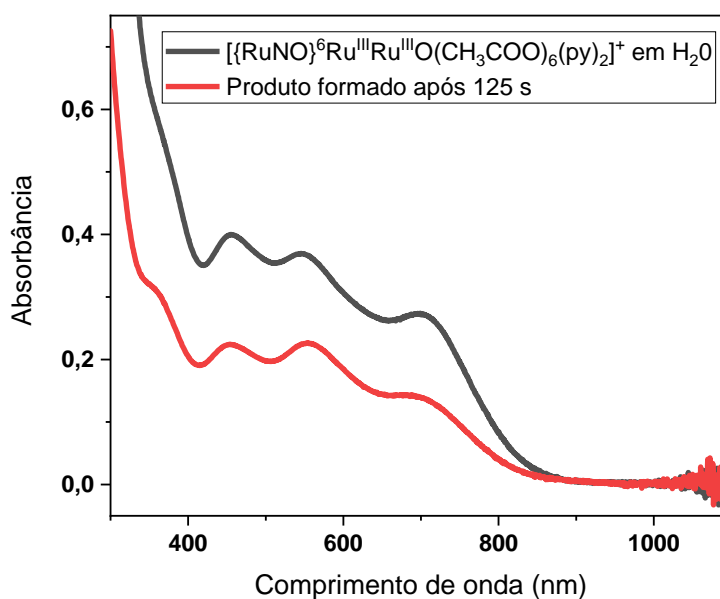
O resultado para o experimento de reatividade em tampão tris é apresentado pela Figura 45. Nesse experimento foram colhidos espectros a cada 25 segundos, os quais demonstraram que quando é adicionada hidrazina ao complexo $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]$, as intensidades das bandas próximas à $\lambda = 696 \text{ nm}$ vão diminuindo pela formação do produto $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]^-$. Como já dito, esse produto reage rapidamente em solução, não sendo possível observar seu espectro, porém é possível observar que surge um produto após 125 segundos, que pelo perfil espectral corresponde ao complexo $[\{\text{RuNO}\}^6\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2]^+$. A Figura 46, compara o produto formado após 125 segundos com o espectro do complexo $[\{\text{RuNO}\}^6\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2]^+$.

Figura 45. Espectros de absorção registrados durante o experimento de retividade do complexo $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$ em solução (tampão tris 50 mM, pH 8,52).



Fonte: o próprio autor.

Figura 46. Comparação entre o complexo $[\{\text{RuNO}\}^6\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2]^+$ e o produto formado pela reação do complexo $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$ em solução (tampão tris 50 mM, pH 8,52) após 125 s.



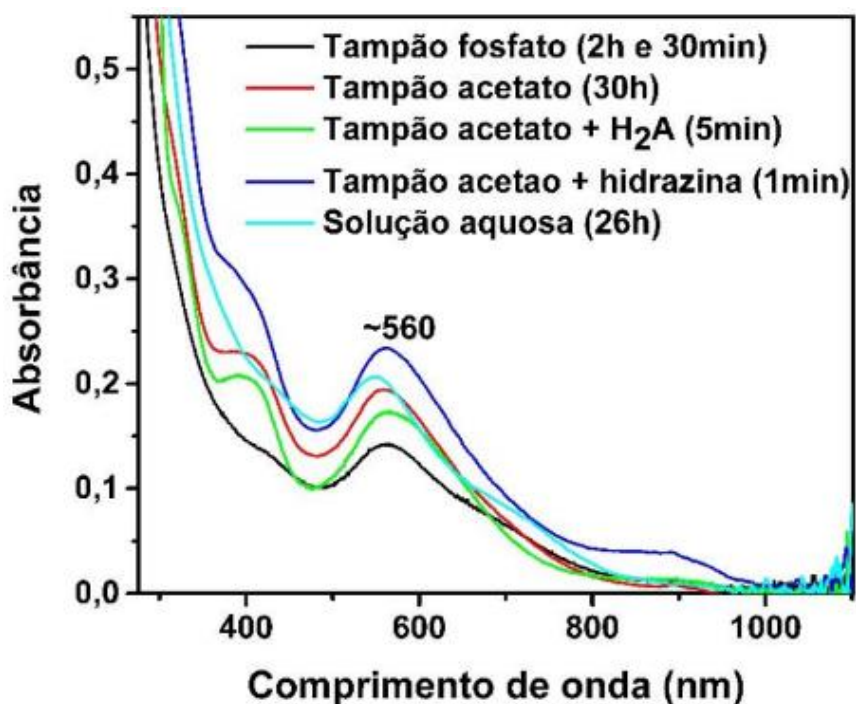
Fonte: o próprio autor.

Além de se observar a formação do complexo $[\{RuNO\}^6Ru^{III}Ru^{III}O(CH_3COO)_6(py)_2]^+$, é possível observar que ele é rapidamente convertido em outro complexo, com máximo de absorção em $\lambda_{m\acute{a}x} = 566$ nm. Pela condição experimental, no caso utilizando solução tamponada com pH 8,52, esperava-se que o composto formado em 125 segundos se mantivesse, o que não vai de acordo com o resultado experimental. A hipótese que surge a partir deste experimento é que a espécie formada com $\lambda_{m\acute{a}x} = 566$ nm após 150 segundos não é mais um produto de reações com íons H^+ ou OH^- em solução, ou seja, não é uma espécie presente na reatividade ácido-base dos complexos, e pode, neste caso, ser um produto derivado de outras reações.

Essa questão pode ser respondida através do meio em que estão sendo feitos os experimentos de reatividade. Além da presença de água, há a presença de outras espécies que podem reagir com os complexos, gerando espécies que interferem nos resultados observados. No caso, diversas espécies como NH_2R , NH_2OH , N_2H_4 , OH^- , HS^- , e tiolatos podem encadear reações de ataque nucleofílico à molécula de NO^+ (DÓZSA; KORMOS; BECK, 1984; GUTIÉRREZ et al., 2002; GUTIÉRREZ; OLABE; AMOREBIETA, 2012; OLABE et al., 1984; REED; ROPER, 1972). Sendo assim, espécies presentes em solução como o tampão tris e até a própria hidrazina que foi utilizada no processo de redução dos complexos, podem interferir nos experimentos de reatividade, gerando outros produtos derivados ou semelhantes ao complexo proposto $[Ru^{III}Ru^{III}Ru^{II}O(CH_3COO)_6(py)_2(NO_2H^0)]$.

Além disso, essas observações podem ser feitas também nos experimentos feitos pela aluna de mestrado de nosso laboratório (HIGASHIJIMA, 2018), as quais demonstraram que nos experimentos realizados em tampão fosfato, acetato e na presença de hidrazina geraram complexos com máximo de absorção próximo a $\lambda = 560$ nm, Figura 47. Esses são indícios que a espécie $[\{RuNO\}^6Ru^{III}Ru^{III}O(CH_3COO)_6(py)_2]^+$ além de ser reativa ao pH do meio, pode ainda ser sítio eletrofílico de reação com diversos outros reagentes, formando espécies $[Ru^{III}Ru^{III}Ru^{II}O(CH_3COO)_6(py)_2(RNO)]^n$ (R= qualquer espécie que possa realizar ataque nucleofílico), justificando assim as variações observadas de $\lambda_{m\acute{a}x}$.

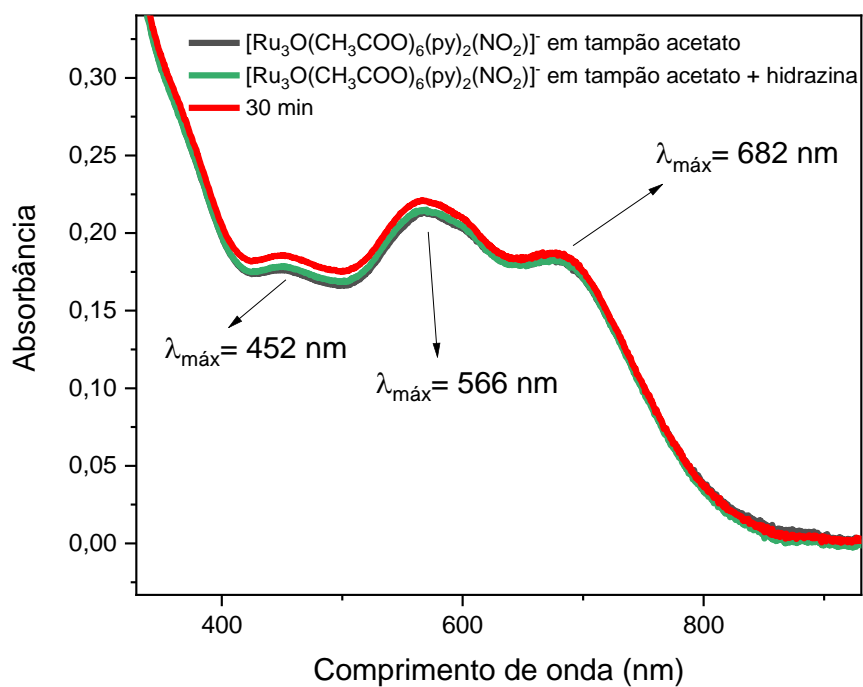
Figura 47. Experimentos com o complexo $[\{\text{RuNO}\}^6\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2]^+$ em meio aquoso na presença de possíveis agentes nucleofílicos registrando como produto o complexo $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{RNO})]^n$.



Fonte: (HIGASHIJIMA, 2018).

Ainda foram realizados experimentos em tampão acetato pH 5,02, os quais demonstraram que possivelmente há mistura de produtos derivados de reações ácido-base com íons hidroxila, além de reações com íons acetato do tampão, Figura 48. O conjunto de dados obtidos só nos confirma que há a necessidade de estudar a influência de agentes nucleofílicos na presença de complexos derivados de nitrosilo, já que os resultados encontrados são conflitantes.

Figura 48. Espectros de absorção registrados durante o experimento de retividade do complexo $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$ em solução (tampão acetato 50 mM, pH 5,02).



Fonte: o próprio autor.

5. Conclusões e Perspectivas

Como resultado final, em virtude dos resultados apresentados, pode-se apontar que os objetivos iniciais foram parcialmente concluídos, sendo ainda necessário mais estudos para finalização do trabalho. Visto que a síntese e caracterização dos complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ foram realizadas com sucesso. Já em relação ao complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$ só foi possível observar a sua formação em solução, já que o mesmo na ausência de solvente e de atmosfera inerte não se mantinha na sua forma reduzida. Com os complexos sintetizados e caracterizados foi possível ainda obter diversos outros dados novos de caracterização como a atribuição dos isômeros encontrados após tentativa de síntese do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$, além dos estudos relacionados a reatividade. A caracterização dos compostos envolveu a atribuição dos isômeros de ligação para o composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$, através espectroscopia na região do infravermelho, elucidação do espectro de RMN ^1H e cálculos computacionais, sendo encontrado uma maior porcentagem da amostra para o isômero nitrito-*N*. A partir da síntese e caracterização completa dos complexos, foi possível fazer a investigação das propriedades desses compostos na liberação de NO através de estímulos luminosos, além de ser possível aferir muitas informações inéditas a respeito das reatividades dos compostos em solução.

Após a purificação do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ observou-se a presença em sua constituição do composto nitrosilo ($[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]^+$) além da presença dos isômeros na amostra, o qual foi confirmada pelo experimento FTIR. Acreditava-se que a presença do nitrosilo na amostra seria consequência de reações de desproporcionamento que são muito comuns para complexos mononucleares $\text{Ru}^{\text{III}}\text{NO}_2^-$. Porém através do acompanhamento espectrofotométrico não foi possível observar as espécies análogas as espécies homonucleares que haviam sido formadas. O que foi observado, foram reações de desproporcionamento que ocorrem a partir do cluster $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^+$ de maneira que não foi possível atribuir a presença do nitrosilo na amostra. Este estudo em um primeiro momento não era objetivo do projeto, porém no caminhar do trabalho se mostrou de suma importância tentar desvendar e estudar quais seriam os motivos para as observações feitas.

No projeto inicial era previsto que a partir dos experimentos de fotólise usando eletrodo seletivo de NO observássemos, através dos cronoamperogramas, liberação de óxido nítrico no meio

em que havia os complexos $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ e $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$. O que observamos durante esses estudos, foi uma maior liberação de NO para o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ utilizando como fonte luminosa o laser que tinha comprimento de onda mais próximo do $\lambda_{\text{máx}}$ da TCCL em 377 nm. Já a pequena liberação de NO pelo composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ certamente ocorreu a partir das pequenas quantidades de complexo nitrosilo e do isômero nitrito-*O* que estão na amostra.

Sobre a reatividade do composto $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ foi elaborada uma hipótese que esse complexo é bastante reativo ao pH do meio, sofrendo reações ácido-base formando em meio ácido a espécie $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]^+$. Esse resultado experimental foi encontrado através de experimentos utilizando espectroscopia eletrônica somada ao uso do reagente de Griess. Foi concluído que esse composto é capaz de liberar NO através de estímulo ácido-base. Sobre essa hipótese, como perspectiva, poderão ser feitos experimentos utilizando eletrodo seletivo de NO, e observando as condições de pH em que esse composto terá esse comportamento.

Sobre os estudos de reatividade envolvendo o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO})]\text{PF}_6$ esperávamos encontrar um equilíbrio ácido-base semelhante a literatura para complexos nitrosilos mononucleares de rutênio. Neste caso, durante os experimentos foram encontrados dois produtos neste equilíbrio, a partir de sua titulação espectrofotométrica em solução aquosa, sendo encontrado dois valores de pKas em pH 9,83 e pH 12,3. Os perfis espectrais observados foram atribuídos às espécies $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2\text{H}^0)]$ e $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]^-$, sendo formadas por consecutivos ataques nucleofílicos por moléculas de hidroxila. Na intenção de provar a hipótese, foram feitos experimentos a partir do complexo $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{III}}\text{Ru}^{\text{II}}\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2^-)]^-$, onde foi possível observar o equilíbrio reversível pelos registros das mesmas espécies em solução. O que se mostrou um problema nos estudos foi a variação dos comprimentos de onda da espécie intermediária que aparece com $\lambda_{\text{máx}}$ próximo 560 nm, que possivelmente está relacionada a reações paralelas (outros agentes nucleofílicos além da hidroxila). Para confirmar tais hipóteses deve-se, como próximos passos, fazer um estudo detalhado das condições em que esse ataque nucleofílico possa ocorrer, bem como caracterizar as espécies formadas.

6. Referências Bibliográficas

- ABE, M. et al. Photoconversion of a Redox-Active Self-Assembled Monolayer: In Situ Probing of Photoinduced CO Dissociation from a Triruthenium Cluster Center on Gold. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, n. 3, p. 416–419, 7 jan. 2005.
- ALDOSSARY, S. A. Review on Pharmacology of Cisplatin: Clinical Use, Toxicity and Mechanism of Resistance of Cisplatin. **Biomedical and Pharmacology Journal**, v. 12, n. 1, p. 07–15, 28 mar. 2019.
- ALESSIO, E.; MESSORI, L. NAMI-A and KP1019/1339, Two Iconic Ruthenium Anticancer Drug Candidates Face-to-Face: A Case Story in Medicinal Inorganic Chemistry. **Molecules**, v. 24, n. 10, 1995, 24 maio 2019.
- ALEXIOU, A. D. P.; TOMA, H. E. NMR Spectroscopic Correlations for a Series of Triangular- μ -Oxoruthenium Acetate Clusters containing Substituted Pyridine Ligands†. **Journal of Chemical Research**, n. 9, p. 338–339, 1997.
- 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, 1 abr. 2001.
- ALLEN, A. D. et al. Carbonyl ammine complexes of ruthenium(II). **Canadian Journal of Chemistry**, v. 47, n. 10, p. 1605–1612, 15 maio 1969.
- ANTHONY, E. J. et al. Metallodrugs are unique: opportunities and challenges of discovery and development. **Chemical Science**, v. 11, n. 48, p. 12888–12917, 24 dez. 2020.
- ASSEFA, Z.; STANBURY, D. M. Oxidation of Coordinated Ammonia to Nitrosyl in the Reaction of Aqueous Chlorine with *cis*-[Ru(bpy)₂(NH₃)₂]²⁺. **Journal of the American Chemical Society**, v. 119, n. 3, p. 521–530, 1 jan. 1997.
- AZENHA, M. E. et al. Luminescence from cerium(III) acetate complexes in aqueous solution: considerations on the nature of carboxylate binding to trivalent lanthanides. **New Journal of Chemistry**, v. 32, n. 9, p. 1531–1535, 21 maio 2008.
- BAKULSKI, K. M. et al. Heavy Metals Exposure and Alzheimer’s Disease and Related Dementias. **Journal of Alzheimer’s Disease**, v. 76, n. 4, p. 1215–1242, 18 ago. 2020.
- BARBOSA, M. I. F. et al. Nitrosyl/Diphenylphosphine/Amino Acid–Ruthenium Complexes as Inhibitors of MDA-MB-231 Breast Cancer Cells. **Inorganics**, v. 11, n. 7, 270, 25 jun. 2023.

BARONE, V.; COSSI, M. Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 102, n. 11, p. 1995–2001, 1 mar. 1998.

BAUMANN, J. A. et al. Electronic Structure and Redox Properties of the Clusters $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_6\text{L}_3]^{n+}$. **Inorganic Chemistry**, v. 17, n. 12, p. 3342–3350, 1 dez. 1978.

BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. V. Systematic optimization of exchange-correlation functionals. **The Journal of Chemical Physics**, v. 107, n. 20, p. 8554–8560, 22 nov. 1997.

BERTINI, I.; LUCHINAT, C. Chapter 2 The hyperfine shift. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 150, p. 29–75, jan. 1996.

BERTINI, I.; PARIGI, G. **Hyperfine Shifts**. [s.l.] Springer, Berlin, Heidelberg, 2013.

BOHLE, D. S.; HUNG, C.-H.; SMITH, B. D. Synthesis and Axial Ligand Substitution Chemistry of $\text{Ru}(\text{TTP})(\text{NO})\text{X}$. Structures of $\text{Ru}(\text{TTP})(\text{NO})\text{X}$ ($\text{X} = \text{ONO}, \text{OH}$). **Inorganic Chemistry**, v. 37, n. 22, p. 5798–5806, 1 nov. 1998.

BONAVENTURA, D. et al. Comparison of the mechanisms underlying the relaxation induced by two nitric oxide donors: Sodium nitroprusside and a new ruthenium complex. **Vascular Pharmacology**, v. 46, n. 3, p. 215–222, mar. 2007.

BONAVENTURA, D. et al. Endothelium negatively modulates the vascular relaxation induced by nitric oxide donor, due to uncoupling NO synthase. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 103, n. 10, p. 1366–1374, 1 out. 2009.

BOWKER, M. Automotive catalysis studied by surface science. **Chemical Society Reviews**, v. 37, n. 10, p. 2204–2211, 5 ago. 2008.

BURMEISTER, J. Ambidentate ligands, the schizophrenics of coordination chemistry. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 105, n. 1, p. 77–133, 1 nov. 1990.

CACITA, N. et al. Investigation of a novel trinuclear μ -oxo ruthenium complex as a potential nitric oxide releaser for biological purposes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 429, n. 0, p. 114–121, abr. 2015.

CACITA, N. et al. Interactions with HSA, anticancer and antiallergic activity of binuclear μ -oxo bridged ruthenium acetate compounds. **ChemistrySelect**, v. 8, n. 13, e202300285, 5 abr. 2023.

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

CÂNDIDO, M. C. L. et al. Photochemical and Electrochemical Study of the Release of Nitric Oxide from $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{L}(\text{NO})]\text{PF}_6)_n$ Complexes (L = Imidazole, 1-Methylimidazole, Sulfite and Thiourea), Toward the Development of Therapeutic Photodynamic Agents. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 26, n. 9, p. 1824–1830, 26 jun. 2015.

CARNEIRO, Z. A. et al. Photocytotoxic activity of a nitrosyl phthalocyanine ruthenium complex - a system capable of producing nitric oxide and singlet oxygen. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 105, n. 8, p. 1035–43, 1 ago. 2011.

CARNEIRO, Z. A. et al. 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, maio 2014.

CHEN, J. YI et al. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 97, p. 423–428, 1 jan. 2018.

COSBY, K. et al. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. **Nature Medicine**, v. 9, n. 12, p. 1498–1505, 2 dez. 2003.

COTTON, F. A.; NORMAN, J. G. Structural characterization of a basic trinuclear ruthenium acetate. **Inorganica Chimica Acta**, v. 6, n. C, p. 411–419, 1 jan. 1972.

CUNHA, C. J. **Correlações Espectroscópicas e Eletroquímicas em Clusters Trigonais de Rutênio com Ligantes N-heterocíclicos**. [s.l.] Universidade de São Paulo, 1989.

DA ROCHA, Z. N. et al. The inducing NO-vasodilation by chemical reduction of coordinated nitrite ion in $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{NO}_2)\text{L}(\text{bpy})_2]^+$ complex. **Dalton Transactions**, n. 32, p. 4282–4287, 5 ago. 2008.

DA SILVA, C. F. N. et al. The role of ancillary ligand substituents in the biological activity of triruthenium-NO complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 186, p. 197–205, 1 set. 2018.

DA SILVA, C. F. N. et al. Syntheses and electronic, electrochemical, and theoretical studies of a series of μ -oxo-triruthenium carboxylates bearing orthometalated phenazines. **Dalton Transactions**, v. 49, n. 5, p. 1688–1698, 3 jan. 2020a.

DA SILVA, C. F. N. et al. Exploring the structure of a ruthenium acetate cluster for biological purposes. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 114, 107810, abr. 2020b.

DA SILVA, C. F. N. et al. Anticancer and antitrypanosomal activities of trinuclear ruthenium compounds with orthometalated phenazine ligands. **Dalton Transactions**, v. 49, n. 45, p. 16440–16452, 29 jul. 2020c.

DA SILVA, R. S.; DE LIMA, R. G.; DE PAULA MACHADO, S. Design, Reactivity, and Biological Activity of Ruthenium Nitrosyl Complexes. **Advances in Inorganic Chemistry**, v. 67, p. 265–294, 1 jan. 2015.

DE LIMA, A. P. B. et al. Unveiling the Electronic and Molecular Structure of a Trinuclear Ruthenium Nitrosyl Cluster. **Inorganic Chemistry**, 2023. Submetido.

DE LIMA, R. et al. Ruthenium Complexes as NO Donors for Vascular Relaxation Induction. **Molecules**, v. 19, n. 7, p. 9628–9654, 7 jul. 2014.

DE LIMA, R. G. et al. Controlled nitric oxide photo-release from nitro ruthenium complexes: The vasodilator response produced by UV light irradiation. **Inorganica Chimica Acta**, v. 358, n. 9, p. 2643–2650, 1 jun. 2005.

DE LIMA, R. G. et al. Influence of ancillary ligand L in the nitric oxide photorelease by the $[\text{Ru}(\text{L})(\text{tpy})\text{NO}]^{3+}$ complex and its vasodilator activity based on visible light irradiation. **Inorganica Chimica Acta**, v. 359, n. 8, p. 2543–2549, 15 maio 2006.

DE LIMA, R. G. et al. Photochemical and pharmacological aspects of nitric oxide release from some nitrosyl ruthenium complexes entrapped in sol–gel and silicone matrices. **Polyhedron**, v. 26, n. 16, p. 4620–4624, out. 2007.

DE OLIVEIRA, A. R. M. et al. HPLC separation, NMR and QTOF/MS/MS structure elucidation of a prominent nitric oxide donor agent based on an isomeric composition of a nitrosyl ruthenium complex. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 12, n. 5, p. 343–346, 1 maio 2009.

DE SANTANA, D. C. A. S. et al. Nitric oxide photorelease from hydrogels and from skin containing a nitro-ruthenium complex. **International journal of pharmaceutics**, v. 391, n. 1–2, p. 21–28, maio 2010.

DE SANTANA, D. C. A. S. et al. NO Exchange for a Water Molecule Favorably Changes Iontophoretic Release of Ruthenium Complexes to the Skin. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 22, n. 1, 22010104, 8 jan. 2017.

DOMÍNGUEZ, S. E.; ALBORÉS, P.; FAGALDE, F. Photoinduced linkage isomerization in new rhenium(I) tricarbonyl complexes coordinated to N-nitrite and O-nitrite. **Polyhedron**, v. 67, p. 471–480, 8 jan. 2014.

DORO, F. G. et al. The versatile ruthenium(II/III) tetraazamacrocyclic complexes and their nitrosyl derivatives. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 306, p. 652–677, 1 jan. 2016.

DÓZSA, L.; KORMOS, V.; BECK, M. T. Kinetics of the reaction of pentacyanonitrosylferrate(II) with aliphatic amines. **Inorganica Chimica Acta**, v. 82, n. 1, p. 69–74, 1 fev. 1984.

EL-SAYED, L.; RAGSDALE, R. O. Nickel(II) nitrite complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 6, n. 9, p. 1640–1643, 1 set. 1967.

ENEMARK, J. H.; FELTHAM, R. D. Principles of structure, bonding, and reactivity for metal nitrosyl complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 13, n. 4, p. 339–406, set. 1974.

ERSHOV, A. YU.; KUCHERYAVYI, P. V.; NIKOL'SKII, A. B. Chemistry of Ruthenium Polypyridine Complexes: IX. Nitro-Nitrosyl Equilibrium in cis-[Ru(2,2'-bpy)₂NO₂]⁺ Complexes. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 74, n. 5, p. 651–654, maio 2004.

FARRER, N. J.; SADLER, P. J. Medicinal Inorganic Chemistry: State of the Art, New Trends, and a Vision of the Future. Em: **Bioinorganic Medicinal Chemistry**. [s.l.] Wiley, 2011. p. 1–47.

FILIPOVIC, M. R.; IVANOVIC-BURMAZOVIC, I. The Kinetics and Character of the Intermediates Formed in the Reaction between Sodium Nitroprusside and Hydrogen Sulfide Need Further Clarification. **Chemistry – A European Journal**, v. 18, n. 42, p. 13538–13540, 15 out. 2012.

FORNARI, E. C. et al. Exploring weak interactions to assemble a nitrosyl–ruthenium compound able to release NO under visible light irradiation. **Polyhedron**, v. 28, n. 6, p. 1121–1126, 23 abr. 2009.

GARTHWAITE, J. Concepts of neural nitric oxide-mediated transmission. **European Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 11, p. 2783–2802, jun. 2008.

GASPARI, A. P. S. et al. Improving Cytotoxicity against Breast Cancer Cells by Using Mixed-Ligand Ruthenium(II) Complexes of 2,2'-Bipyridine, Amino Acid, and Nitric Oxide Derivatives as Potential Anticancer Agents. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 12, p. 1602–1611, 9 jul. 2021.

GEORGINA O, S. **Studies of transition metal nitrite complexes**. [s.l.] Universidade da Tasmânia, 2002.

GHOSH, S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. **Bioorganic chemistry**, v. 88, 102925, 1 jul. 2019.

GLADWIN, M. T. et al. The emerging biology of the nitrite anion. **Nature Chemical Biology**, v. 1, n. 6, p. 308–314, nov. 2005.

GOELTZ, J. C.; BENSON, E. E.; KUBIAK, C. P. Electronic structural effects in self-exchange reactions. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 114, n. 45, p. 14729–14734, 8 dez. 2010.

GUO, Z.; SADLER, P. J. Metals in Medicine. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 38, n. 11, p. 1512–1531, 1 jun. 1999.

GUTIÉRREZ, M. M. et al. The electrophilic reactions of pentacyanonitrosylferrate(II) with hydrazine and substituted derivatives. Catalytic reduction of nitrite and theoretical prediction of η^1 -, η^2 -N₂O bound intermediates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 35, p. 10307–10319, 4 set. 2002.

GUTIÉRREZ, M. M.; OLABE, J. A.; AMOREBIETA, V. T. Nucleophilic Addition Reactions of the Nitroprusside Ion – The Case of O-Methylhydroxylamine. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2012, n. 28, p. 4433–4438, 1 out. 2012.

HAGHIGHI, B.; TAVASSOLI, A. Flow injection analysis of nitrite by gas phase molecular absorption UV spectrophotometry. **Talanta**, v. 56, n. 1, p. 137–144, 4 jan. 2002.

HAN, R. et al. Self-therapeutic metal-based nanoparticles for treating inflammatory diseases. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 13, n. 5, p. 1847–1865, 1 maio 2023.

HARTINGER, C. G. et al. From bench to bedside--preclinical and early clinical development of the anticancer agent indazolium trans-[tetrachlorobis(1H-indazole)ruthenate(III)] (KP1019 or FFC14A). **Journal of inorganic biochemistry**, v. 100, n. 5–6, p. 891–904, maio 2006.

HEINRICH, T. A. et al. Biological nitric oxide signalling: Chemistry and terminology. **British Journal of Pharmacology**, v. 169, n. 7, p. 1417–1429, ago. 2013.

HICKOK, J.; THOMAS, D. Nitric Oxide and Cancer Therapy: The Emperor has NO Clothes. **Current Pharmaceutical Design**, v. 16, n. 4, p. 381–391, 1 fev. 2010.

HIGASHIJIMA, G. Y. **Estudo da reatividade de nitrosilos complexos trinucleares de rutênio em diferentes meios**. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, 18 out. 2018.

HIRST, D.; ROBSON, T. Targeting nitric oxide for cancer therapy. **The Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 59, n. 1, p. 3–13, jan. 2007.

HOTTINGER, D. G. et al. Sodium nitroprusside in 2014: A clinical concepts review. **Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology**, v. 30, n. 4, p. 462–71, 1 out. 2014.

HUANG, Z.; FU, J.; ZHANG, Y. Nitric Oxide Donor-Based Cancer Therapy: Advances and Prospects. **Journal of medicinal chemistry**, v. 60, n. 18, p. 7617–7635, 28 set. 2017.

HUGHES, M. N. Relationships between nitric oxide, nitroxyl ion, nitrosonium cation and peroxyxynitrite. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics**, v. 1411, n. 2–3, p. 263–272, 5 maio 1999.

ISLAM, F. et al. Exposure of metal toxicity in Alzheimer’s disease: An extensive review. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 903099, 29 ago. 2022.

ITOU, M. et al. Carbon monoxide ligand-exchange reaction of triruthenium cluster complexes induced by photosensitized electron transfer: a new type of photoactive CO color sensor. **Inorganic chemistry**, v. 45, n. 16, p. 6114–6116, 7 ago. 2006.

JOHNSON, M. D.; WILKINS, R. G. Kinetics of the primary interaction of pentacyanonitrosylferrate(2-) (nitroprusside) with aliphatic thiols. **Inorganic Chemistry**, v. 23, n. 2, p. 231–235, 1 jan. 1984.

JÚNIOR, F. S. G. et al. New nitrosyl ruthenium complexes with combined activities for multiple cardiovascular disorders. **Dalton Transactions**, v. 52, n. 16, p. 5176–5191, 25 abr. 2023.

KAIM, W. et al. NO and NO₂ as non-innocent ligands: A comparison. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 404, p. 213114, 1 fev. 2020.

KARMAKAR, A. et al. A comprehensive insight into Waste to Energy conversion strategies in India and its associated air pollution hazard. **Environmental Technology & Innovation**, v. 29, 103017, fev. 2023.

KEENE, F. R. et al. Oxidation of the Ligand in Nitro Complexes of Ruthenium(III). **Inorganic Chemistry**, v. 19, n. 7, p. 1896–1903, 1980.

KENNY, R. G.; MARMION, C. J. Toward Multi-Targeted Platinum and Ruthenium Drugs-A New Paradigm in Cancer Drug Treatment Regimens? **Chemical Reviews**, v. 119, n. 2, p. 1058–1137, 23 jan. 2019.

KUBIAK, C. P. Inorganic electron transfer: Sharpening a fuzzy border in mixed valency and extending mixed valency across supramolecular systems. **Inorganic Chemistry**, v. 52, n. 10, p. 5663–5676, 20 maio 2013.

LEHNERT, N. et al. The Biologically Relevant Coordination Chemistry of Iron and Nitric Oxide: Electronic Structure and Reactivity. **Chemical Reviews**, v. 121, n. 24, p. 14682–14905, 22 dez. 2021.

LEISING, R. A. et al. Synthesis, characterization, and x-ray crystal structure of nitro(terpyridine)bis(trimethylphosphine)ruthenium(1+) perchlorate. **Inorganic Chemistry**, v. 29, n. 7, p. 1306–1312, 1 abr. 1990.

LEISING, R. A. et al. Synthesis and characterization of the first series of isolable (nitro) ruthenium (III) complexes: a decomposition mechanism of the (nitro) ruthenium (III) moiety. **Inorganica Chimica Acta**, v. 245, n. 2, p. 167–176, 15 abr. 1996.

LEISING, R. A.; KUBOW, S. A.; TAKEUCHI, K. J. Synthesis and characterization of (nitro)ruthenium complexes that utilize identical trans-positioned tertiary phosphine ligands. **Inorganic Chemistry**, v. 29, n. 22, p. 4569–4574, 1 out. 1990.

LEISING, R. A.; TAKEUCHI, K. J. The synthesis, characterization, and reactivity of a novel nitroruthenium(III) complex. **Journal of the American Chemical Society**, v. 110, n. 12, p. 4079–4080, 1 jun. 1988.

LEVINA, A.; MITRA, A.; LAY, P. A. Recent developments in ruthenium anticancer drugs. **Metalomics : integrated biometal science**, v. 1, n. 6, p. 458–470, nov. 2009.

LI, X. et al. Kinetically-inert polypyridylruthenium(II) complexes as therapeutic agents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 375, p. 134–147, nov. 2018.

LONSDALE, C. R.; SUN, K. Nitrogen oxides emissions from selected cities in North America, Europe, and East Asia observed by the TROPOspheric Monitoring Instrument (TROPOMI) before and after the COVID-19 pandemic. **Atmospheric Chemistry and Physics**, v. 23, n. 15, p. 8727–8748, 8 ago. 2023.

LUNDBERG, J. O.; WEITZBERG, E. Nitrite reduction to nitric oxide in the vasculature. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 295, n. 2, p. 477–478, ago. 2008.

LUNDBERG, J. O.; WEITZBERG, E.; GLADWIN, M. T. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 7, n. 2, p. 156–167, fev. 2008.

MACMICKING, J.; XIE, Q.; NATHAN, C. NITRIC OXIDE AND MACROPHAGE FUNCTION. **Annual Review of Immunology**, v. 15, n. 1, p. 323–350, abr. 1997.

MARLOYE, M. et al. A survey of the mechanisms of action of anticancer transition metal complexes. **Future medicinal chemistry**, v. 8, n. 18, p. 2263–2286, 1 dez. 2016.

MARUYAMA, M.; MATSUZAWA, H.; KAIZU, Y. Remote shielding of the C-N ligand for nuclear magnetic resonance of the Ru(bpy)(CN)₄²⁻ and Ru(bpy)₂(CN)₂ complexes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 237, n. 1–2, p. 159–162, set. 1995.

MCCLEVERTY, J. A. Chemistry of Nitric Oxide Relevant to Biology. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 2, p. 403–418, fev. 2004.

MIESSLER, G. L.; FISCHER, P. J.; TARR, D. A. **Química Inorgânica**. 5. ed. [s.l.] Pearson, 2014.

MIRANDA, V. M. Medicinal inorganic chemistry: An updated review on the status of metallodrugs and prominent metallodrug candidates. **Reviews in Inorganic Chemistry**, v. 42, n. 1, p. 29–52, 1 mar. 2022.

MOCELLIN, S. Nitric Oxide: Cancer Target or Anticancer Agent? **Current Cancer Drug Targets**, v. 9, n. 2, p. 214–236, 1 mar. 2009.

MOND, A. W. The acetates of ruthenium. **Journal of the Chemical Society**, n. 0, p. 1247–1249, 1 jan. 1930.

MONRO, S. et al. Transition Metal Complexes and Photodynamic Therapy from a Tumor-Centered Approach: Challenges, Opportunities, and Highlights from the Development of TLD1433. **Chemical Reviews**, v. 119, n. 2, p. 797–828, 23 jan. 2019.

MOORCROFT, M. J.; DAVIS, J.; COMPTON, R. G. Detection and determination of nitrate and nitrite: a review. **Talanta**, v. 54, n. 5, p. 785–803, 21 jun. 2001.

MOREIRA, M. B. et al. Revisiting oxo-centered carbonyl-triruthenium clusters: investigating CO photorelease and some spectroscopic and electrochemical correlations. **Dalton Transactions**, v. 45, n. 42, p. 16799–16809, 22 ago. 2016.

NAGAO, H. et al. First Synthesis of a Nitro Complex of Ruthenium (III), as a Key Intermediate in the Oxidation of Nitro Ligand to Give both Nitrosyl and Nitrato Ligands. **Inorganic Chemistry**, v. 25, n. 23, p. 4312–4314, 1986.

NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds**. 6. ed. [s.l.] Wiley-Interscience, 2009.

NASEEM, K. The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 26, n. 1–2, p. 33–65, abr. 2005.

NEESE, F. Software update: the ORCA program system, version 4.0. **WIREs Computational Molecular Science**, v. 8, n. 1, 17 jan. 2018.

NICHOLS, S. P. et al. Local delivery of nitric oxide: Targeted delivery of therapeutics to bone and connective tissues. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, n. 12, p. 1177–1188, set. 2012.

NIKOLAOU, S.; DO NASCIMENTO, L. G. A.; ALEXIOU, A. D. P. Oxo-centered trinuclear ruthenium acetates: Structure and applications. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 494, 215341, 1 nov. 2023.

NIKOLAOU, S.; FORMIGA, A. L. B.; TOMA, H. E. Probing the electronic delocalization in a cyclic pyrazine ruthenium cluster hexamer. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 13, n. 9, p. 1032–1035, set. 2010.

NIKOLAOU, S.; SILVA, C. CONSIDERAÇÕES SOBRE TEXTOS QUE TRATAM DO DESENVOLVIMENTO DE METALOFÁRMACOS DE RUTÊNIO. **Química Nova**, v. 41, n. 7, p. 833–838, 10 abr. 2018.

NOTARO, A.; GASSER, G. Monomeric and dimeric coordinatively saturated and substitutionally inert Ru(II) polypyridyl complexes as anticancer drug candidates. **Chemical Society Reviews**, v. 46, n. 23, p. 7317–7337, 27 nov. 2017.

NUNES, G. S. et al. Proton-Coupled Redox Chemistry, Oxidative Reactivity, and Electronic Characterization of Aqua-, Hydroxo-, and Oxo-Triruthenium Clusters. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2006, n. 7, p. 1487–1495, 21 abr. 2006.

OHTSU, H.; FUJIWARA, N.; YAMAGUCHI, T. Mixed-Valence State of a Pyrazine-Bridged Dimer of Oxocarboxylatotriruthenium Complexes with a Nitrosyl Ligand. **Inorganic Chemistry**, v. 50, n. 16, p. 7382–7384, 15 ago. 2011.

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, n. 2, p. 1–6, mar. 2012.

OLABE, J. A. et al. Crystal and molecular structure of sodium pentacyanonitrosylruthenate(II) dihydrate and its spectroscopic properties and reactivity. **Inorganic Chemistry**, v. 23, n. 25, p. 4297–4302, 1 dez. 1984.

OOYAMA, D. et al. Redox- and Thermally-Induced Nitro-Nitrito Linkage Isomerizations of Ruthenium(II) Complexes Having Nitrosyl as a Spectator Ligand. **Inorganic Chemistry**, v. 34, n. 24, p. 6024–6033, 1 nov. 1995.

PADURARU, E. et al. Zebrafish as a Potential Model for Neurodegenerative Diseases: A Focus on Toxic Metals Implications. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 4, 3428, 8 fev. 2023.

PÂRVULESCU, V. I.; GRANGE, P.; DELMON, B. Catalytic removal of NO. **Catalysis Today**, v. 46, n. 4, p. 233–316, dez. 1998.

PEREIRA, A. DE C. et al. Ruthenium-nitrite complex as pro-drug releases NO in a tissue and enzyme-dependent way. **Nitric Oxide**, v. 24, n. 4, p. 192–198, 31 maio 2011.

PETE, S.; ROY, N.; PAIRA, P. A review on homo multinuclear anticancer Metallotherapeutics. **Inorganica Chimica Acta**, v. 517, 120184, mar. 2021.

POSSATO, B. et al. An extended π -system and enhanced electronic delocalization on symmetric $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{L})_3]^n$ complexes combined with azanaphthalene ligands. **Dalton Transactions**, v. 46, n. 24, p. 7926–7938, 25 maio 2017.

POSSATO, B. et al. Anticancer activity and DNA interaction of ruthenium acetate clusters bearing azanaphthalene ancillary ligands. **Polyhedron**, v. 176, p. 114261, 15 jan. 2020.

REBECCHI RIOS, R. et al. Effects of First-Coordination Sphere and Buffers on the Nitrosyl-Nitrite Conversion Rate in Ru(II) Complexes. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2022, n. 30, e202200303, 26 out. 2022.

REED, C. A.; ROPER, W. R. Alkoxide-ion attack at the nitrosyl group of $[\text{IrCl}_3(\text{NO})(\text{PPh}_3)_2]^+$ to give alkyl nitrite complexes of iridium(III). **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, n. 12, p. 1243–1246, 1 jan. 1972.

RODRIGUES, F. P. et al. Incorporation of a ruthenium nitrosyl complex into liposomes, the nitric oxide released from these liposomes and HepG2 cell death mechanism. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 306, p. 701–707, 1 jan. 2016.

RODRIGUES, F. P. et al. Real-time redox monitoring of a nitrosyl ruthenium complex acting as NO-donor agent in a single A549 cancer cell with multiplex Fourier-transform infrared microscopy. **Nitric Oxide**, v. 96, p. 29–34, mar. 2020.

RONCAROLI, F. et al. Kinetic, mechanistic, and DFT study of the electrophilic reactions of nitrosyl complexes with hydroxide. **Inorganic Chemistry**, v. 41, n. 22, p. 5760–5769, 4 nov. 2002.

RONCAROLI, F. et al. New features in the redox coordination chemistry of metal nitrosyls {M–NO⁺; M–NO; M–NO–(HNO)}. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 251, n. 13–14, p. 1903–1930, 1 jul. 2007.

ROSENBERG, B. et al. Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents. **Nature**, v. 222, n. 5191, p. 385–386, abr. 1969.

SANTOS, N. A. P. DOS et al. A novel triruthenium nitrosyl bearing a quinolinic ligand: a comparison of its spectroscopic behavior with its pyridine analogues. **New Journal of Chemistry**, v. 46, n. 10, p. 4819–4826, 7 mar. 2022.

SARKAR, S.; KUMAR, R.; MATSON, J. B. Hydrogels for Gasotransmitter Delivery: Nitric Oxide, Carbon Monoxide, and Hydrogen Sulfide. **Macromolecular bioscience**, e2300138, 16 jun. 2023.

SARMENTO, C. O. et al. Interactions of a Ruthenium-Ketoprofen Compound with Human Serum Albumin and DNA: Insights from Spectrophotometric Titrations and Molecular Docking Calculations. **ChemistrySelect**, v. 7, n. 4, e202104020, 27 jan. 2022.

SAUAIA, M. G.; DA SILVA, R. S. The reactivity of nitrosyl ruthenium complexes containing polypyridyl ligands. **Transition Metal Chemistry**, v. 28, n. 3, p. 254–259, abr. 2003.

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

SCATENA, R. et al. Pharmacological Modulation of Nitric Oxide Release: New Pharmacological Perspectives, Potential Benefits and Risks. **Current Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 1, p. 61–73, 26 nov. 2009.

SCHANIEL, D. et al. Reversible photoswitching between nitrito-N and nitrito-O isomers in trans-[Ru(py)₄(NO₂)₂]. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 12, n. 23, p. 6171, 3 jun. 2010.

SCHWANE, J. D.; ASHBY, M. T. FTIR investigation of the intermediates formed in the reaction of nitroprusside and thiolates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 24, p. 6822–6823, 19 jun. 2002.

SEEDHER, N.; BHATIA, S. Reversible binding of celecoxib and valdecoxib with human serum albumin using fluorescence spectroscopic technique. **Pharmacological Research**, v. 54, n. 2, p. 77–84, 1 ago. 2006.

SHIMURA, Y.; TSUCHIDA, R. Absorption Spectra of Co(III) Complexes. II. Redetermination of the Spectrochemical Series. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 29, n. 3, p. 311–316, mar. 1956.

SHUM, J.; LEUNG, P. K. K.; LO, K. K. W. Luminescent Ruthenium(II) Polypyridine Complexes for a Wide Variety of Biomolecular and Cellular Applications. **Inorganic Chemistry**, v. 58, n. 4, p. 2231–2247, 18 fev. 2019.

SILVA, A. M. et al. Influence of nitro ruthenium isomerization on photochemically induced nitric oxide release: Vasorelaxant activities. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 243, 112166, 1 jun. 2023.

SILVA, F. O. N. et al. Synthesis, Characterization, and NO Release Study of the *cis*- and *trans*-[Ru(Bpy)₂(SO₃)(NO)]⁺ Complexes. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2006, n. 10, p. 2020–2026, 9 maio 2006.

SIMON, A. et al. Improving nitric oxide bioavailability to treat endothelial dysfunction in women with type 1 diabetes: impact of race. **Physiology**, v. 38, n. S1, maio 2023.

SINGH, S. K.; PANDEY, D. S. Multifaceted half-sandwich arene–ruthenium complexes: interactions with biomolecules, photoactivation, and multinuclearity approach. **RSC Advances**, v. 4, n. 4, p. 1819–1840, 3 dez. 2014.

SOUZA, M. L. et al. New perspectives on the reactions of metal nitrosyls with thiolates as nucleophiles. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 306, p. 615–627, 1 jan. 2016.

SPENCER, A.; WILKINSON, G. μ -Oxo-triruthenium carboxylate complexes. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, n. 14, p. 1570–1577, 1 jan. 1972.

SUDHINDRA, P. et al. Recent advances in cytotoxicity, cellular uptake and mechanism of action of ruthenium metallodrugs: A review. **Polyhedron**, v. 192, 114827, dez. 2020.

SUMITHAA, C.; GANESH PANDIAN, M. Half-Sandwich Ruthenium Arene Complexes Bearing Clinically Approved Drugs as Ligands: The Importance of Metal–Drug Synergism in Metallodrug Design. **Molecular Pharmaceutics**, v. 20, n. 3, p. 1453–1479, 6 mar. 2023.

SUN, J. et al. Measurement of Nitric Oxide Production in Biological Systems by Using Griess Reaction Assay. **Sensors**, v. 3, n. 8, p. 276–284, 22 ago. 2003.

TAJAHMADI, S. et al. Metal-organic frameworks: A promising option for the diagnosis and treatment of Alzheimer’s disease. **Journal of Controlled Release**, v. 353, p. 1–29, 1 jan. 2023.

- TFOUNI, E. et al. Structure, chemical and photochemical reactivity and biological activity of some ruthenium amine nitrosyl complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 236, n. 1–2, p. 57–69, jan. 2003.
- THOMAS, D. D. et al. The biological lifetime of nitric oxide: Implications for the perivascular dynamics of NO and O₂. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 98, n. 1, p. 355–360, 2 jan. 2001.
- THOMPSON, K. H.; ORVIG, C. Boon and Bane of Metal Ions in Medicine. **Science**, v. 300, n. 5621, p. 936–939, 9 maio 2003.
- TOGANO, T. et al. Synthesis, properties and molecular structure of trans-hydroxobis(2,2'-bipyridine)nitrosylruthenium(2+): influence of axial ligand on characteristics of nitrosyl moiety in trans-[Ru(NO)XL₄]ⁿ⁺ (X=OH, Cl; L=py, 1/2(bpy)) type complexes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 196, n. 1, p. 57–63, 1 jun. 1992.
- TOMA, H. Monomeric and extended oxo-centered triruthenium clusters. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 219–221, p. 187–234, out. 2001.
- TOMA, H. E. et al. ¹³C NMR spectra of triangular μ-oxoruthenium acetate clusters revisited: HETCOR study of two pyridine and 4,4'-bipyridine derivative. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 37, n. 4, p. 322–324, abr. 1999.
- TOMA, H. E. et al. A nitric oxide releaser based on the μ-oxo-hexaacetate-bis(4-methylpyridine)triruthenium nitrosyl complex. **Inorganica Chimica Acta**, v. 358, n. 10, p. 2891–2899, 15 jun. 2005.
- 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**, v. 2002, n. 11, p. 3010–3017, nov. 2002.
- TOMA, S. H. et al. Direct assembly of a metallodendrimer encompassing seven triruthenium clusters units. **Inorganica Chimica Acta**, v. 390, p. 148–153, jul. 2012.
- WANG, K.; GAO, E. Recent advances in multinuclear complexes as potential anticancer and DNA binding agents. **Anti-cancer agents in medicinal chemistry**, v. 14, n. 1, p. 147–169, 14 jan. 2014.
- WANG, P. G. et al. Nitric oxide donors: chemical activities and biological applications. **Chemical reviews**, v. 102, n. 4, p. 1091–1134, abr. 2002.

WEIGEND, F.; AHLRICHS, R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 7, n. 18, p. 3297-3305, 2005.

WISHART, D. S. et al. HMDB: a knowledgebase for the human metabolome. **Nucleic Acids Research**, v. 37, n. Database, p. 603–610, 1 jan. 2009.

YANG, Y.; HUANG, Z.; LI, L. L. Advanced nitric oxide donors: chemical structure of NO drugs, NO nanomedicines and biomedical applications. **Nanoscale**, v. 13, n. 2, p. 444–459, 22 jan. 2021.

YIP, K.-P. Flash photolysis of caged nitric oxide inhibits proximal tubular fluid reabsorption in free-flow nephron. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 289, n. 2, p. 620–626, ago. 2005.

ZENG, L. et al. The development of anticancer ruthenium(II) complexes: from single molecule compounds to nanomaterials. **Chemical Society Reviews**, v. 46, n. 19, p. 5771–5804, 2 out. 2017.

ZHANG, H.-X. et al. Synthesis and Properties of the Cyano Complex of Oxo-Centered Triruthenium Core $[Ru_3(\mu_3-O)(\mu-CH_3COO)_6(pyridine)_2(CN)]$. **Inorganic Chemistry**, v. 53, n. 3, p. 1288–1294, 3 fev. 2014.

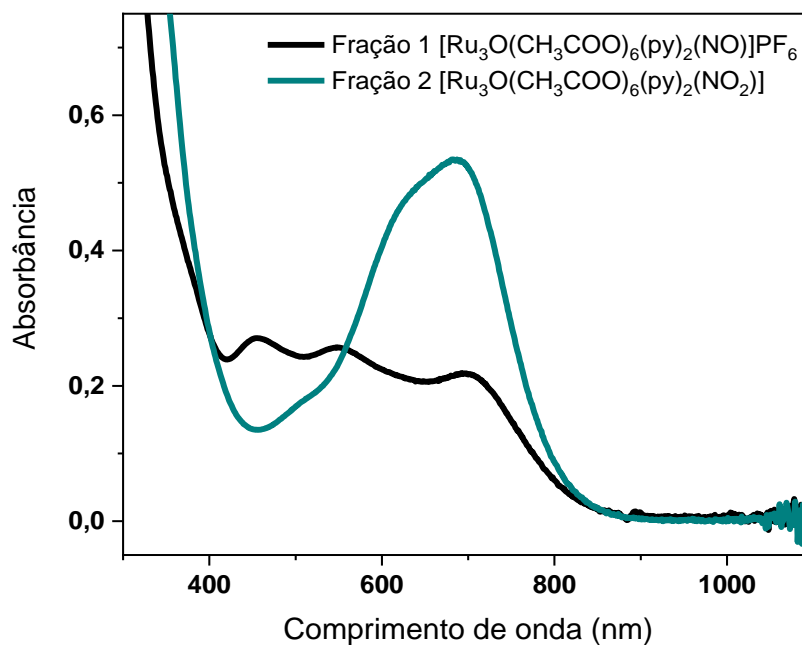
ZHANG, L. et al. Immunogenic Cell Death Inducing Metal Complexes for Cancer Therapy. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 62, n. 21, e202300662, 15 maio 2023a.

ZHANG, Y. et al. An overview of the direct and indirect effects of acid rain on plants: Relationships among acid rain, soil, microorganisms, and plants. **Science of The Total Environment**, v. 873, 162388, maio 2023b.

ZHANG, Z. et al. Human xanthine oxidase converts nitrite ions into nitric oxide (NO). **Biochemical Society Transactions**, v. 25, n. 3, p. 524, 1 ago. 1997.

Anexo I

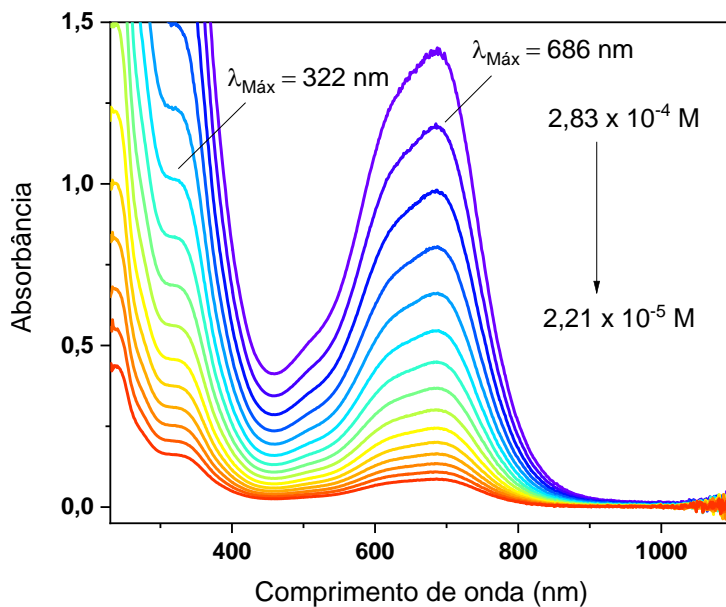
Figura 49. Produtos obtidos a partir da coluna cromatográfica feita em alumina neutra durante a síntese do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$



Fonte: o próprio autor.

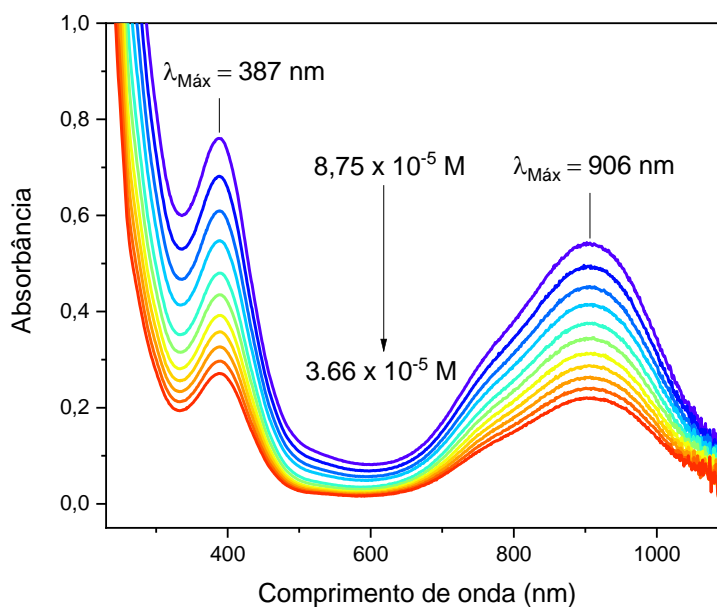
Anexo II

Figura 50. Espectros eletrônicos de absorção no UV-Visível sobrepostos para cálculo do coeficiente de absorvidade molar (ϵ) em 322 e 686 nm para o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ em DCM.



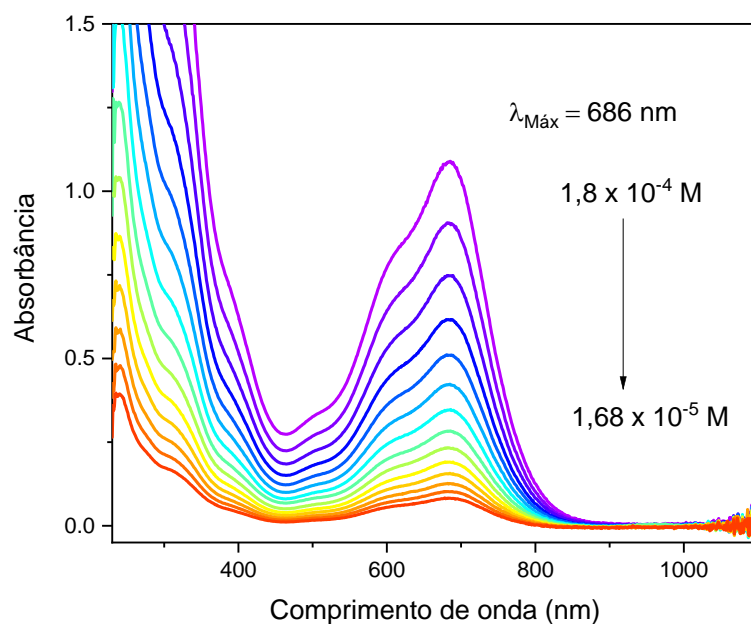
Fonte: o próprio autor.

Figura 51. Espectros eletrônicos de absorção no UV-Visível sobrepostos para cálculo do coeficiente de absorvidade molar (ϵ) em 322 e 906 nm para o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]^-$ em ACN.



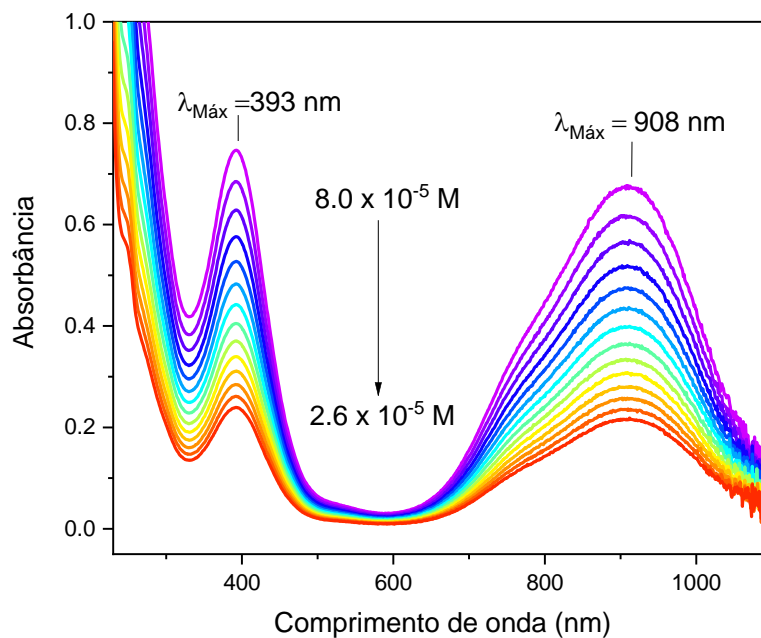
Fonte: o próprio autor.

Figura 52. Espectros eletrônicos de absorção no UV-Visível sobrepostos para cálculo do coeficiente de absortividade molar (ϵ) em 322 e 686 nm para o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]\text{PF}_6$ em DCM.



Fonte: o próprio autor.

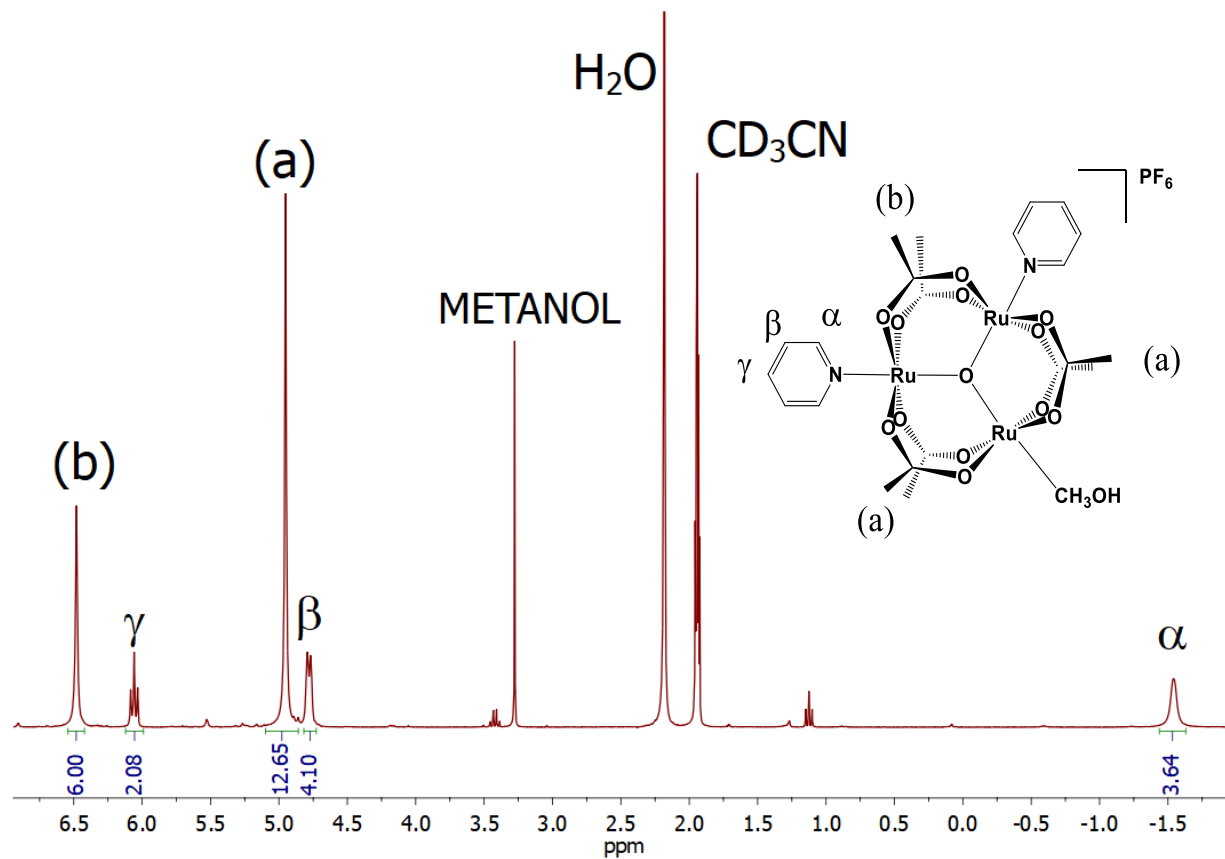
Figura 53. Espectros eletrônicos de absorção no UV-Visível sobrepostos para cálculo do coeficiente de absortividade molar (ϵ) em 393 e 908 nm para o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]$ em ACN.



Fonte: o próprio autor.

Anexo III

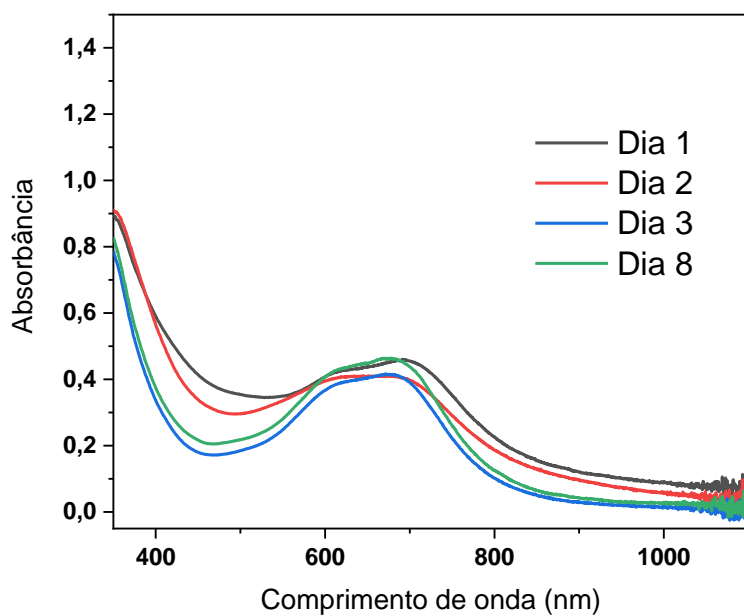
Figura 54. Espectro de ^1H RMN de uma solução 1.10^{-2} mol.L $^{-1}$ do composto complexo 4 - $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{CH}_3\text{OH})]\text{PF}_6$ em CD_3CN , 400 MHz, 298K.



Fonte: o próprio autor.

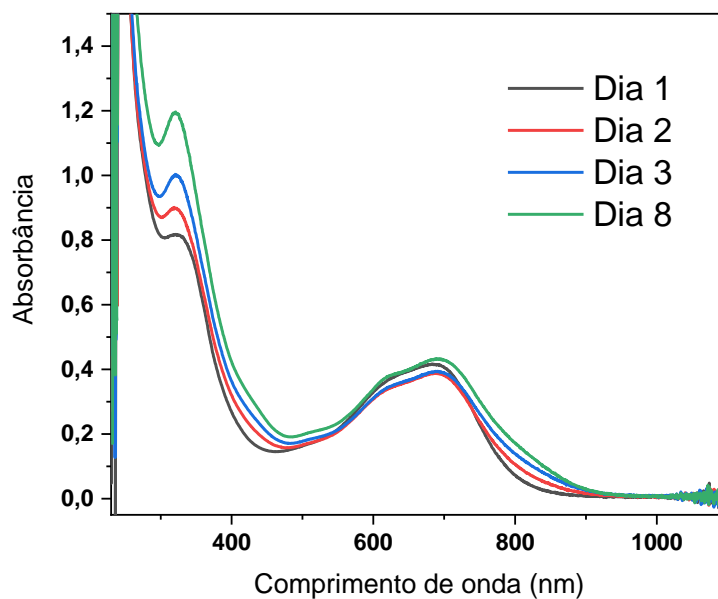
Anexo IV

Figura 55. Espectros eletrônicos registrados durante o acompanhamento do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ ($3,3 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) em acetona ao longo de oito dias.



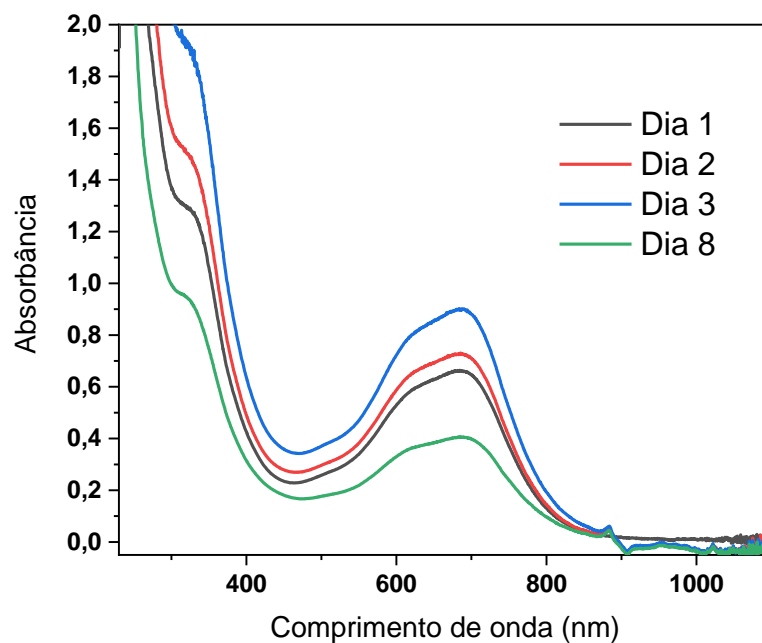
Fonte: o próprio autor.

Figura 56. Espectros eletrônicos registrados durante o acompanhamento do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ ($3,3 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) em CHCl_3 ao longo de oito dias.



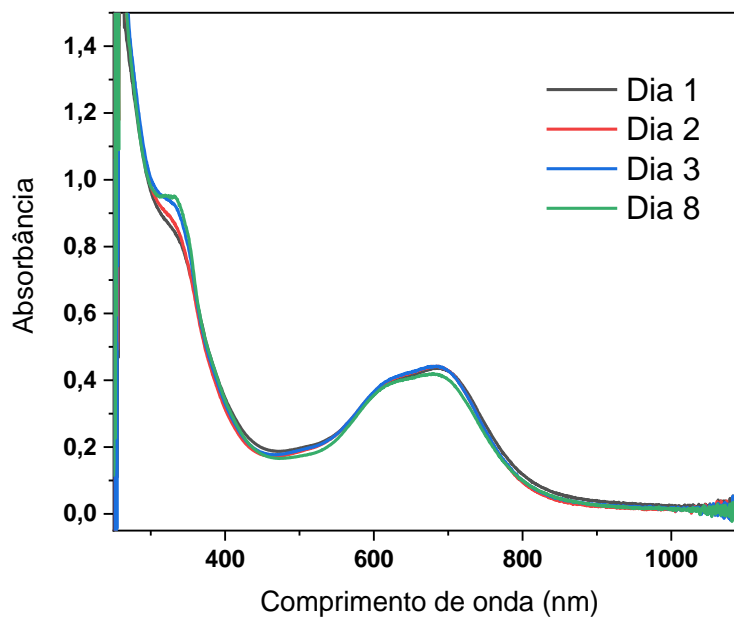
Fonte: o próprio autor.

Figura 57. Espectros eletrônicos registrados durante o acompanhamento do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ ($1,31 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$) em DCM ao longo de oito dias.



Fonte: o próprio autor.

Figura 58. Espectros eletrônicos registrados durante o acompanhamento do complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\text{NO}_2)]$ ($3,3 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) em DMSO ao longo de oito dias.



Fonte: o próprio autor.