



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



***“Síntese, Caracterização e Estudos de  
Reatividade e Atividade Biológica de Nitrosilo  
Complexos de Rutênio com Ligantes Diflunisal e  
Dihidroxibenzoicos”***

**Ernani Lacerda de Oliveira Neto**

Salvador, Bahia

Junho, 2013



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**



***“Síntese, Caracterização e Estudos de  
Reatividade e Atividade Biológica de Nitrosilo  
Complexos de Rutênio com Ligantes Diflunisal e  
Dihidroxibenzoicos”***

**Mestrando: Ernani Lacerda de Oliveira Neto**

**Orientador: Prof. Dr. Kleber Queiroz Ferreira**

**Coorientador: Prof. Dr. Fabio Gorzoni Doro**

Dissertação submetida à  
coordenação do curso de Pós-graduação  
em Química da Universidade Federal da  
Bahia, como parte das exigências para  
obtenção do título de mestre em Química.

Salvador, Bahia

Junho, 2013

*“Mas é preciso ter força  
É preciso ter raça  
É preciso ter gana sempre  
Quem traz no corpo uma marca  
Maria, Maria  
Mistura a dor e a alegria  
Mas é preciso ter manha  
É preciso ter graça  
É preciso ter sonho sempre  
Quem traz na pele essa marca  
Possui a estranha mania  
De ter fé na vida...”*

Milton Nascimento

## DEDICO

Aos meus pais, Fátima Vales e Manoel Guedes,  
pelo amor e carinho e por, mesmo distantes,  
estarem me apoiando nessa caminhada.

A Wilker França,  
pelo companheirismo, incentivo e paciência.

A professora Adelaide Maria Vieira Viveiros,  
pela força, incentivo e exemplo de pessoa  
e profissional. Faltam palavras para  
descrevê-la!

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

A Deus, pela vida e por tantas belezas.

Ao professor Kleber Queiroz Ferreira, pela orientação, incentivo e amizade. Agradeço imensamente pela compreensão, pela oportunidade confiada para o desenvolvimento desse trabalho, pelos questionamentos que sempre me faziam correr atrás para buscar ampliar os horizontes e, principalmente, pelo aprendizado compartilhado.

Ao professor Fabio Gorzoni Doro, pela coorientação. Agradeço pela força, compreensão, calma, aprendizado e ricas discussões no estágio docente e durante a pesquisa.

Aos amigos e colegas de Mestrado, Olívia Bastos e Alanjone Azevedo, pelo aprendizado que me proporcionaram e por todo o apoio (imensurável) dado nessa jornada. Cresci muito com a convivência com vocês. Sou muito grato a Deus por Ele ter colocado vocês no meu caminho.

Ao professor José Roque de Mota Carvalho, pelo apoio dado ao longo do mestrado.

A professora Zênis Novais da Rocha, pelas sugestões e apoio nos experimentos.

A Carol Bonfim e Juliana Guerreiro, pelo suporte no desenvolvimento desse trabalho.

A Bruna Possato e Aline Nunes, pela ajuda em tantos experimentos.

A professora Renata Galvão de Lima, pelas discussões, sugestões e pelo apoio no desenvolvimento desse trabalho.

Aos colegas dos laboratórios 108 (do GECCAT) e 208, pelo suporte na pesquisa, pelas conversas e risadas.

Ao professor Elia Tfouni, pelo apoio em muitos experimentos.

Ao professor Roberto Santana da Silva, pelo auxílio nos testes biológicos.

A Elisângela Boffo, pela ajuda nos experimentos de RMN.

Aos colegas de Mestrado Denilson, Hênia, Adriana, Paula, Erica, Saulo, Fabio e tantos outros pelas parcerias e discussões.

Aos amigos Luna Dias, Daniel Cruz, Marcelo Sousa, Thaís Britto, Vinicius Magalhães, Cristiana Dias, Priscylla, Sashi, Pollyanna e Alberto Jr. pelas risadas, pelas experiências trocadas e pela amizade.

A minha família, pelo amor e apoio.

Aos amigos de João Pessoa Amana Martins, Fernando Lima, Jacqueline Bueno, João Batista Moura, Geórgia Batista, Jaqueline Patrício, Jackeline Aires, Maíra Dutra, pela amizade, incentivo e apoio nessa caminhada.

# SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS .....	i
ÍNDICE DE TABELAS .....	vi
ÍNDICE DE ESQUEMAS .....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS .....	viii
RESUMO .....	x
ABSTRACT .....	xi
1. INTRODUÇÃO .....	01
1.1 Propriedades físico-químicas e aplicações biológicas do Óxido Nítrico .....	01
1.2 Nitrosilo complexos de rutênio .....	05
1.3 Os ligantes dihidroxibenzoicos.....	09
1.4 Diflunisal: um potente anti-inflamatório .....	11
2. OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA .....	13
3. PARTE EXPERIMENTAL .....	15
3.1 Reagentes e Solventes .....	15
3.2 Procedimentos de sínteses e purificações dos complexos .....	16
3.2.1 Síntese dos complexos $[TBA][Ru(NO)Cl_2(L)_2(OH_2)]$ , em que L = 2,4 ou 2,5DHBA .....	16
3.2.2 Síntese do complexo $Na[Ru(NO)(OH)_2(2,4DHB)(OH_2)]$ .....	17
3.2.3 Síntese de $Na_2(DF)$ .....	17
3.2.4 Síntese do complexo $Na_2[Ru(NO)Cl_3(DF)]$ .....	17
3.3 Técnicas de Análises Usadas .....	18
3.3.1 Análise Elementar .....	18
3.3.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de $^{13}C$ e $^1H$ .....	18
3.3.3 Espectroscopia Vibracional .....	19
3.3.4 Espectroscopia Eletrônica .....	19
3.3.5 Estudos Eletroquímicos .....	19
3.3.6 Acompanhamento espectroscópico de liberação de NO .....	20
3.3.7 Estudos Fotoquímicos .....	20
3.3.8 Ensaio Biológicos Preliminares .....	21
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	24

4.1 Sínteses .....	24
4.1.1 Síntese dos compostos [TBA][Ru(NO)Cl <sub>2</sub> (L) <sub>2</sub> (OH <sub>2</sub> )] .....	24
4.1.2 Síntese do composto Na[Ru(NO)(OH) <sub>2</sub> (2,4DHB)(OH <sub>2</sub> )] .....	26
4.1.3 Síntese do composto Na <sub>2</sub> [Ru(NO)Cl <sub>3</sub> (DF)] .....	27
4.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>13</sup> C e <sup>1</sup> H .....	28
4.2.1 Composto [TBA][Ru(NO)Cl <sub>2</sub> (2,4DHB) <sub>2</sub> (OH <sub>2</sub> )] .....	28
4.2.2 Composto [TBA][Ru(NO)Cl <sub>2</sub> (2,5DHB) <sub>2</sub> (OH <sub>2</sub> )] .....	34
4.2.3 Composto Na[Ru(NO)(OH) <sub>2</sub> (2,4DHB)(OH <sub>2</sub> )] .....	42
4.2.4 Composto Na <sub>2</sub> [Ru(NO)Cl <sub>3</sub> (DF)] .....	45
4.3 Espectroscopia Vibracional .....	48
4.3.1 Precursor Ru(NO)Cl <sub>3</sub> .H <sub>2</sub> O .....	48
4.3.2 Ligantes 2,4 e 2,5DHBA e respectivos complexos .....	49
4.3.3 Ligante diflunisal complexo Na <sub>2</sub> [Ru(NO)Cl <sub>3</sub> (DF)] .....	56
4.4 Espectroscopia Eletrônica .....	59
4.4.1 Precursor Ru(NO)Cl <sub>3</sub> .H <sub>2</sub> O .....	59
4.4.2 Ligantes 2,4 e 2,5DHBA e respectivos complexos .....	61
4.4.2 Ligante diflunisal e complexo Na <sub>2</sub> [Ru(NO)Cl <sub>3</sub> (DF)] .....	67
4.5 Estudos Eletroquímicos .....	69
4.5.1 Ligantes DHBA .....	70
4.5.2 Complexos com os ligantes DHB .....	75
4.5.3 Ligante DF e complexo Na <sub>2</sub> [Ru(NO)Cl <sub>3</sub> (DF)] .....	86
4.6 Estudos Fotoquímicos preliminares .....	89
4.7 Ensaio Biológicos preliminares .....	92
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS .....	96
6. REFERÊNCIAS .....	98



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama dos orbitais moleculares do óxido nítrico (Adaptado de FUKUTO, CHO, SWITZER, 2000). .....	2
Figura 2. Esquema da ligação entre o NO e um dado centro metálico capaz de retrodoar densidade eletrônica para o NO (LIMA, 2006). .....	4
Figura 3. Fórmulas estruturais dos ácidos a) 2,4-dihidróxibenzoico; e b) 2,5-dihidroxibenzoico. ....	9
Figura 4. Fórmula estrutural do diflunisal. ....	11
Figura 5. Microplacas contendo os cristais de formazan e complexos com DHB ou DF sintetizados nesse trabalho dissolvidos em DMSO em diferentes concentrações. ....	23
Figura 6. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ em acetona- $\text{d}_6$ . $\delta$ (ppm) referente ao deslocamento da acetona (30,83 ppm). ....	29
Figura 7. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ em acetona- $\text{d}_6$ . $\delta$ (ppm) referente ao sinal da acetona (2,05 ppm). ....	30
Figura 8. Representação estrutural do cátion tetrabutilamônio (TBA). ....	31
Figura 9a. Proposta de representação estrutural do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]^-$ . ....	32
Figura 9b. Proposta de representação estrutural do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]^-$ . ....	32
Figura 10. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ em acetona- $\text{d}_6$ . $\delta$ (ppm) referente ao sinal da acetona (2,05 ppm). ....	35
Figura 11. Representação estrutural do ligante 2,5DHB. ....	36
Figura 12. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ em acetona- $\text{d}_6$ . $\delta$ (ppm) referente ao deslocamento da acetona (30,83 ppm). ....	37
Figura 13. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ em acetona- $\text{d}_6$ . $\delta$ (ppm) referente ao deslocamento da acetona (2,05 ppm). ....	38
Figura 14a. Proposta de representação estrutural do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]^-$ . ....	39
Figura 14b. Proposta de representação estrutural do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]^-$ . ....	39

Figura 15. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$ em acetona- $\text{d}_6$ . $\delta$ (ppm) referente ao deslocamento da acetona (2,05 ppm). .....	42
Figura 16. Representação estrutural do $[\text{Ru}(\text{OH})_2(\text{OH}_2)(\text{NO})(2,4\text{DHB})]^-$ . .....	43
Figura 17. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$ em acetona- $\text{d}_6$ . $\delta$ (ppm) referente ao deslocamento da acetona (2,05 ppm). .....	44
Figura 18. Representação Estrutural do complexo $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]^{2-}$ . .....	45
Figura 19. Espectro vibracional de $\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em pastilha de KBr. ....	46
Figura 20. Espectro vibracional do ligante 2,4DHBA em pastilha de KBr. ....	47
Figura 21. Espectro vibracional do $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ em pastilha de KBr. ....	48
Figura 22. Espectro vibracional do complexo $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$ em pastilha de KBr. ....	48
Figura 23. Espectro vibracional do ligante 2,5DHBA em pastilha de KBr. ....	49
Figura 24. Espectro vibracional do $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ em pastilha de KBr. ....	49
Figura 25. Espectro vibracional do ligante diflunisal em pastilha de KBr. ....	54
Figura 26. Espectro vibracional do $\text{Na}_2\text{DF}$ em pastilha de KBr. ....	54
Figura 27. Espectro vibracional do $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$ em pastilha de KBr. ...	55
Figura 28. Espectro eletrônico em metanol do $\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . a) $C = 5,0 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ ; b) $C = 1,0 \times 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ . .....	58
Figura 29. Espectros eletrônicos do $\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ em etanol a $1,0 \times 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ durante diferentes tempos em solução. ....	58
Figura 30. Espectro eletrônico do ligante 2,4DHBA em acetonitrila a $2,5 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ . ....	59
Figura 31. Espectro eletrônico do $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ em acetonitrila a $1,4 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ . ....	60
Figura 32. Espectro eletrônico do $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$ em acetonitrila a $2,3 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ . ....	60
Figura 33. Espectro eletrônico do ligante 2,5DHBA em acetonitrila a $9,1 \times 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$ . ....	61
Figura 34. Espectro eletrônico do $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ em acetonitrila a $2,5 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ . ....	61

Figura 35. Espectro eletrônico do $\text{Na}[\text{Ru}(\text{OH})_2(\text{OH}_2)(\text{NO})(2,4\text{DHBA})]$ no estado sólido por reflectância difusa, antes (preto) e depois (verde) da decomposição das bandas.....	62
Figura 36. Espectro eletrônico do ligante diflunisal em acetonitrila a $5,0 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ .....	65
Figura 37. Espectro eletrônico do $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$ a $1,2 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ em acetonitrila antes (preto) e após (verde) decomposição das bandas. a) entre 200 e 800 nm; b) ampliação na região de 280 a 500 nm. ....	65
Figura 38. Espectro eletrônico do $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$ no estado sólido por reflectância difusa, antes (preto) e depois (verde) da decomposição das bandas.....	66
Figura 39. VPD do ligante 2,4DHBA ( $C = 3,63 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em mistura 1:4 de acetonitrila e solução tampão acetato pH 4,4 ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) como eletrólito suporte. $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ .....	68
Figura 40. VPD do ligante 2,5DHBA ( $C = 5,00 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em mistura 1:4 de acetonitrila e solução tampão acetato pH 4,4 ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) como eletrólito suporte. $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ .....	68
Figura 41. Voltamograma cíclico do ligante 2,4DHBA ( $C = 3,63 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em mistura 1:4 de acetonitrila e solução tampão acetato pH 4,4 ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) como eletrólito suporte. $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ .....	71
Figura 42. Voltamograma cíclico do ligante 2,5DHBA ( $C = 5,00 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em mistura 1:4 de acetonitrila e solução tampão acetato pH 4,4 ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) como eletrólito suporte. $v = 100 \text{ mV.s}^{-1}$ .....	71
Figura 43. Voltamograma cíclico do ligante 2,5DHBA ( $C = 5,00 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em mistura 1:4 de acetonitrila e solução tampão acetato pH 4,4 ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) como eletrólito suporte. $v = 100 \text{ mV.s}^{-1}$ .....	72
Figura 44. VPD do $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ ( $C = 6,08 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em mistura 2:4 de acetonitrila e tampão acetato pH 4,4 ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -750 a 1200 mV vs Ag/AgCl. $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ .....	73
Figura 45. VPD do $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$ ( $C = 1,37 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em mistura 1:4 de MeCN e tampão acetato pH 4,4 ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -750 a 1300 mV vs Ag/AgCl. $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ . ...	74

Figura 46. VPD do $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$ ( $C = 1,37 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em mistura 1:4 de MeCN e tampão acetato pH 4,4 como eletrólito de suporte. Faixa de varredura de -750 a 500 mV vs Ag/AgCl. $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ . .....	74
Figura 47. VPD do complexo $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ ( $C = 5,34 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em mistura 1:4 de acetonitrila e tampão acetato pH 4,4 ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) como eletrólito suporte. $v = 72,73 \text{ mV.s}^{-1}$ . .....	75
Figura 48. Representação estrutural do $[\text{Ru}(\text{OH})_2(\text{OH}_2)(\text{NO})(2,4\text{DHB})]^-$ . .....	76
Figura 49. VPD do $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ ( $C = 5,27 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em MeCN/tampão acetato pH 4,4. Faixa de varredura de -750 a 1200 mV vs Ag/AgCl. Varredura catódica. $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ . Antes (vermelho) e após contato com Zn(Hg) por 10 (azul), 20 (laranja) e 60 minutos (verde). .....	77
Figura 50. VPD do $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$ ( $C = 1,52 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em MeCN/tampão acetato pH 4,4. Faixa de varredura de -750 a 500 mV vs Ag/AgCl. Varredura catódica. $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ . Antes (vermelho) e após contato com Zn(Hg) por 20 (azul), 40 (laranja) e 60 minutos (verde). .....	78
Figura 51. VPD do $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ ( $C = 5,59 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em mistura 2:4 de MeCN/tampão acetato pH 4,4. Faixa de varredura de -800 a 750 mV vs Ag/AgCl. $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ . Antes (preto) e após contato com amálgama de zinco por 1 (vermelho) e 60 minutos (verde). .....	78
Figura 52. Alteração espectroscópica após redução, com amálgama de zinco, do $\text{NO}^+$ do $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ ( $C = 2,5 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em contato com $[\text{Ru}(\text{Hedta})(\text{OH}_2)]^-$ ( $C = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ). Antes (vermelho) e após 20 (azul), 50 (preto) e 110 (verde) minutos. ....	80
Figura 53. Alterações no VPD da solução do $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$ ( $C = 1,52 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em mistura 1:4 de MeCN/tampão acetato (pH 4,4) após aplicação de potencial de -750 mV por diferentes tempos. Faixa de varredura catódica -750 a 500 mV vs Ag/AgCl. $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ . .....	81
Figura 54. Alterações no espectro vibracional do $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$ em pastilha de KBr após eletrólise a potencial de -750 mV (vermelho). Antes (preto) e após (vermelho) eletrólise. ....	82
Figura 55. VPD do ligante DF ( $C = 2,40 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em acetonitrila, usando solução tampão acetato pH 4,4 ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de 600 a 1200 mV vs Ag/AgCl. $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ . .....	84

Figura 56. Voltamograma cíclico do ligante DF ( $C = 2,40 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em acetonitrila, usando solução tampão acetato pH 4,4 ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) como eletrólito suporte. $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ . .....	84
Figura 57. VPD do $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$ ( $C = 8,65 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em acetonitrila, usando solução tampão acetato pH 4,4 ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -750 a 1200 mV vs Ag/AgCl. $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ . .....	85
Figura 58. Espectros eletrônicos de solução de $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ ( $C = 2,5 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em etanol/água (1:4) em diferentes tempos de irradiação de luz branca. Antes (vermelho) e em intervalos de 30 s para cada irradiação.....	87
Figura 59. Espectros eletrônicos de mistura de $[\text{Ru}(\text{OH}_2)(\text{Hedta})]$ ( $C = 5,0 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ ) e $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ ( $C = 2,5 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ ) (1:1) dissolvidos em etanol/água (1:4) em diferentes tempos de irradiação de luz branca. Antes (vermelho) e em intervalos de 30 s para cada irradiação. a) entre 200 e 800 nm; b) expansão entre 320 e 500 nm. ....	88
Figura 60. Espectros eletrônicos de mistura de $[\text{Ru}(\text{OH}_2)(\text{Hedta})]$ ( $C = 5,0 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ ) e $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ ( $C = 2,5 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ ) (1:1) dissolvidos em etanol/água (1:4) em diferentes tempos de irradiação de luz branca. Após 5 min. e 30 s (verde) e irradiações sucessivas de 30 s cada. a) entre 200 e 800 nm; b) expansão entre 320 e 500 nm. ....	89
Figura 61. Espectros vibracionais do $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ em pastilha de KBr, em diferentes tempos de irradiação de luz branca. Antes (vermelho) e após diferentes tempos de irradiação. ....	89
Figura 62. Absorbância da banda em 590 nm nos espectros eletrônicos de controle, DMSO, $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ com concentração 1, $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ a C1 diluído 10x e $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ a C1 diluído 100x. ....	91
Figura 63. Absorbância da banda em 590 nm nos espectros eletrônicos de controle, DMSO, $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ com concentração 1, $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ a C1 diluído 10x e $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ a C1 diluído 100x. ....	91
Figura 64. Absorbância da banda em 590 nm nos espectros eletrônicos de controle, DMSO, $[\text{TBA}][\text{Ru-NO-DF}]$ com concentração 1, $[\text{TBA}][\text{Ru-NO-DF}]$ a C1 diluído 10x e $[\text{TBA}][\text{Ru-NO-DF}]$ a C1 diluído 100x.....	92

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Número de onda associado ao estiramento da ligação N≡O ( $\nu$ ) em $\text{NO}^+$ , $\text{NO}^0$ e $\text{NO}^-$ .....	3
Tabela 2. Substâncias que foram utilizadas para execução deste trabalho. ....	15
Tabela 3. Dados de RMN de $^{13}\text{C}$ para o complexo $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ e atribuições dos sinais. ....	32
Tabela 4. Dados de RMN de $^1\text{H}$ , atribuições, multiplicidades e número de hidrogênios associados aos sinais para o complexo $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ . ....	34
Tabela 5. Dados de RMN de $^1\text{H}$ , atribuições, multiplicidades e número de hidrogênios associados aos sinais para o $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ . ..	36
Tabela 6. Dados de RMN de $^{13}\text{C}$ para o complexo $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ e atribuições dos sinais. ....	39
Tabela 7. Dados de RMN de $^1\text{H}$ , atribuições, multiplicidades e número de hidrogênios associados aos sinais para o $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ . ..	40
Tabela 8. Dados de RMN de $^1\text{H}$ , atribuições, multiplicidades e número de hidrogênios associados aos sinais para o $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$ . ..	43
Tabela 9. Dados de RMN de $^1\text{H}$ , atribuições, multiplicidades e número de hidrogênios associados aos sinais para o $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$ . ....	45
Tabela 10. Dados dos espectros vibracionais dos compostos 2,4DHBA, $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ (I) e $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$ (II)...	50
Tabela 11. Dados dos espectros vibracionais dos compostos 2,5DHBA e $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ . ....	50
Tabela 12. Dados dos espectros vibracionais dos compostos diflunisal, $\text{Na}_2\text{DF}$ e $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$ . ....	55
Tabela 13. Dados dos espectros eletrônicos dos compostos 2,4DHBA, $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ e $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$ . ....	62
Tabela 14. Dados dos espectros eletrônicos dos compostos 2,5DHBA e $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ . ....	63
Tabela 15. Dados dos espectros eletrônicos dos compostos diflunisal e $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$ . ....	66

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Rota sintética dos compostos $[TBA][Ru(NO)Cl_2(L)_2(OH_2)]$ . ....	25
Esquema 2. Rota sintética do composto $Na[Ru(NO)(OH)_2(2,4DHB)(OH_2)]$ . ....	27
Esquema 3. Rota sintética para o composto $Na_2[Ru(NO)Cl_3(DF)]$ . ....	28
Esquema 4. Equações que representam os processos de oxirredução do ligante 2,4DHBA. ....	69
Esquema 5. Equações que representam os processos de oxirredução do ligante 2,5DHBA. ....	69

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Abreviatura ou Símbolo	Significado
2,4DHB	Ligante 2,4-dihidroxibenzoato
2,4DHBA	Ácido 2,4-dihidroxibenzoico
2,5DHB	Ligante 2,5-dihidroxibenzoato
2,5DHBA	Ácido 2,5-dihidroxibenzoico
4-acpy	4-acetilpiridina
4-pic	4-picolina
bpy	Bipiridina
Bu <sup>†</sup> CN	Cianeto de butila
cyclam	1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano
DHB	Dihidroxibenzoato
DHBA	Dihidroxibenzoico
DF	Diflunisal
E <sup>o</sup>	Potencial padrão
EI	Energia de ionização
EtOH	Etanol
EPH	Eletrodo padrão de hidrogênio
Hedta	Ácido etilenodiaminotetraacético
i-pramcyH	1-(3-propilamônio)-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano
imC	Imidazol coordenado pelo átomo de carbono
imN	Imidazol coordenado pelo átomo de nitrogênio
isn	Isonicotinamida
L-his	L-histidina
LED	Diodo emissor de luz
M	Centro metálico
MeCN	Acetonitrila
MeNC	Acetonitrila coordenada pelo átomo de nitrogênio
nic	Nicotinamida
P(OEt) <sub>3</sub>	Trietilfosfina
pc	Ftalocianina



PhCN	Benzonitrila
Py	Piridina
Pz	Pirazina
QUI	Ligante na forma de quinona
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
salen	N,N'-etilenobis(salicilimina)
TBA	Cátion tetrabutilamônio
TBA(BF <sub>4</sub> )	Tetrafluoroborato de tetrabutilamônio
TBA(PF <sub>6</sub> )	Hexafluorofosfato de tetrabutilamônio
TCLM	Transição de carga do ligante para o metal
TCML	Transição de carga do metal para o ligante
tpy	Terpiridina
v	Velocidade de varredura
VPD	Voltamograma de pulso diferencial
Zn(Hg)	Amálgama de zinco
$\delta$	Deslocamento químico
$\nu$	Estiramento da ligação
$\epsilon$	Coefficiente de absorvidade molar
$\lambda$	Comprimento de onda

## RESUMO

O óxido nítrico (NO) é um gás que participa de diversos processos fisiológicos e estudos envolvendo complexos contendo o fragmento  $[\text{RuNO}]^{3+}$  têm apresentado resultados satisfatórios quanto à liberação ou captura dessa substância em meio biológico. Nesse sentido, nitrosilo complexos de rutênio com os ácidos dihidróxibenzoicos (DHBA), que possuem capacidade antioxidante, e com o diflunisal (DF), um potente antiinflamatório, se fazem importantes. Este trabalho objetivou a síntese, caracterização e estudos de reatividade e atividade biológica de complexos do tipo  $[\text{X}][\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH}_2)(\text{Y})_2(\text{L})_z]$  ( $\text{X} = \text{Na}^+$  ou  $\text{TBA}^+$ ,  $\text{Y} = \text{Cl}^-$  ou  $\text{OH}^-$ ,  $\text{L} = 2,4$  ou  $2,5\text{DHB}$ ,  $z = 1$  ou  $2$ ) e  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$ . Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  indicaram sinais que sustentaram as propostas de formulações para os complexos. Já os dados dos espectros vibracionais evidenciaram que, além de bandas características dos ligantes, há sinais entre  $1882$  e  $1865\text{ cm}^{-1}$ , que são atribuídos à frequência de estiramento da ligação  $\text{N}\equiv\text{O}$  no  $\text{NO}^+$  coordenado. Nos espectros eletrônicos dos complexos, evidenciaram-se bandas típicas de transições entre orbitais característicos dos ligantes e ainda bandas atribuídas tentativamente a TCLM ou TCML. Os dados eletroquímicos mostraram que os complexos possuem tanto processos característicos dos ligantes  $2,4$  ou  $2,5\text{DHB}$  ou  $\text{DF}$  quanto da redução da espécie  $[\text{RuNO}^+]^{3+}$  a  $[\text{RuNO}^0]^{2+}$ . Para os complexos com os ligantes  $\text{DHB}$ , verificou-se que, após redução química com  $\text{Zn}(\text{Hg})$ ,  $\text{NO}$  pode ser liberado. Também se verificou liberação de  $\text{NO}$  após aplicação de potencial em  $-750\text{ mV vs. Ag/AgCl}$  em solução de  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH}_2)(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})]$ . Ainda se evidenciou a liberação fotoquímica de  $\text{NO}$  após irradiação com luz branca do  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$ . Além disso, estudos biológicos preliminares mostraram que os compostos  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(\text{DHB})(\text{OH}_2)]$  se mostraram eficazes na morte celular de melanoma B-16 F-10 e que testes futuros com o  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$  podem apresentar resultados satisfatórios. Os estudos realizados mostraram que os complexos sintetizados e caracterizados são potenciais liberadores de  $\text{NO}$  por estímulo químico, eletroquímico ou fotoquímico. Estes resultados ressaltam a viabilidade e importância do trabalho abrindo possibilidade para estudos futuros.

## ABSTRACT

Nitric oxide (NO) is a participating gas in various physiological processes and studies of complexes containing the fragment  $[\text{RuNO}]^{3+}$  have shown satisfactory results regarding the capture or release of this substance in a biological environment. Accordingly, nitrosyl ruthenium complexes with dihydroxybenzoic acids (DHB), which have antioxidant activity, and diflunisal (DF), a potent anti-inflammatory, are both pharmacologically relevant. This work was aimed at the synthesis, characterization, reactivity and biological activity of complexes of the type  $[\text{X}][\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH}_2)(\text{Y})_2(\text{L})_z]$  (where  $\text{X} = \text{Na}^+$  or  $\text{TBA}^+$ ,  $\text{Y} = \text{Cl}^-$  or  $\text{OH}^-$ ,  $\text{L} = 2,4$  or  $2,5$  DHB,  $z = 1$  or  $2$ ) and  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$ . The  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra support the proposed formulations of the complexes. The observed vibrational spectra showed that, besides the ligands characteristic bands, there are two other transitions between  $1882$  and  $1865\text{ cm}^{-1}$ , which were assigned to the stretching frequency of the  $\text{N}\equiv\text{O}$  bond as part of coordinated  $\text{NO}^+$ . The electronic spectra of the complexes present bands which are typical of transitions between well known ligand orbitals and also bands which were tentatively assigned as MLCT (Metal-to-Ligand-Charge-Transfer) or LMCT (Ligand-to-Metal-Charge-Transfer). Electrochemical data show that the complexes undergo processes which are characteristic of the ligands  $2,4$  or  $2,5$  DHB or DF, as well as reduction of species  $[\text{RuNO}^+]^{3+}$  to  $[\text{RuNO}^0]^{2+}$ . For complexes with DHB ligands, it was observed that, after chemical reduction with Zn (Hg), NO can be released. The release of NO was also observed after applying a voltage of  $-750\text{ mV}$  vs  $\text{Ag}/\text{AgCl}$  in a solution of  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH}_2)(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})]$ . The photochemically-induced release of NO was again observed after irradiating the complex  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$  with white light. Furthermore, preliminary biochemical studies have shown that compounds like  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(\text{DHB})(\text{OH}_2)]$  are effective in apoptosis of melanoma B-16 F-10 and this increases the expectation that future tests with  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$  should provide similar results. The present studies showed that the complexes synthesized and characterized are a potential source of NO, which may be released by chemical, electrochemical or photochemical stimulus. These results show the feasibility and importance of the work, stimulating future studies.

# 1. INTRODUÇÃO

## *1.1 Propriedades físico-químicas e aplicações biológicas do Óxido Nítrico*

O óxido nítrico (NO) participa de diversos processos biológicos. Entretanto, por muito tempo, o NO foi conhecido apenas por sua toxicidade, uma vez que este é um dos principais constituintes das emissões dos motores dos carros e um dos poluentes que contribuem para a destruição da camada de ozônio. Desde a descoberta da participação dessa molécula em múltiplos processos fisiológicos, houve um acentuado crescimento nos estudos acerca das atividades bioquímica e farmacológica desta espécie (IGNARRO, 2000; MARMION et al., 2004). Tal interesse foi aumentado após os cientistas Robert Furchgott, Ferid Murad e Louis Ignarro terem recebido o Prêmio Nobel de Medicina de 1998 pelas suas descobertas do importante papel do óxido nítrico no sistema cardiovascular.

O NO está amplamente distribuído no organismo. A biossíntese desse óxido se dá no sistema nervoso central a partir da oxidação envolvendo cinco elétrons do oxigênio terminal da L-arginina formando L-citrulina e NO, sendo este processo catalisado pela enzima óxido nítrico sintetase (GRANIK et al., 1997; MARMION et al., 2004; TFOUNI et al., 2012; WANG et al., 2002).

A liberação de NO a partir das células endoteliais dos vasos sanguíneos auxilia no processo de relaxação dos mesmos, resultando numa diminuição da pressão arterial. Além disso, este óxido desempenha um papel fundamental em uma variedade de outros processos fisiológicos, tais como neurotransmissão e memorização em curto prazo, além da concentração do mesmo ter influência direta em uma variedade de estados patológicos como doenças inflamatórias, cardiovasculares e infecciosas. O NO também pode apresentar ação antioxidante, em que participa na desativação de muitos processos fisiológicos nas quais ocorre geração de radicais (GRANIK et al., 1997; MARMION et al., 2004; TOLEDO, AUGUSTO, 2012).

Como afirma MARMION e col. (2004), há poucas condições fisiológicas e patológicas em que o NO não desempenha um papel importante. Deste

modo, para que a bioquímica do NO seja compreendida, faz-necessário o conhecimento de suas propriedades físico-químicas.

O óxido nítrico é um gás incolor, monomérico, paramagnético, termodinamicamente instável ( $\Delta_f G^0 = +86,55 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ) em relação a  $\text{N}_2$  e  $\text{O}_2$  e com pontos de fusão (110 K) e de ebulição (121 K) relativamente baixos (GREENWOOD, 1998; ATKINS, PAULA, 2006). A solubilidade dessa substância em água é de  $1,9 \text{ mmol.L}^{-1}$  a 298K, sendo esta aproximadamente nove vezes menor do que em solventes hidrofóbicos. Sob condições fisiológicas, o NO é facilmente difundido e sua constante de difusão é de  $3300 \text{ }\mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$  (FORD, LORKOVIC, 2002; LANCASTER, 1997). O alto valor dessa constante aliado ao fato do tempo de meia-vida do NO ser entre 0,5 e 5 s e, após a produção desta molécula nas células, a mesma ser difundida rapidamente pelo organismo até sua inativação, fazem com que o NO seja considerado o mensageiro biológico mais eficiente (WOOD, GARTHWAITE, 1994).

Para uma melhor compreensão das propriedades do NO, também é necessário analisar sua estrutura eletrônica, o que pode ser feito convenientemente através do diagrama dos orbitais moleculares para o NO, que está apresentado na Figura 1. Verifica-se que esta molécula apresenta um elétron nos orbitais de fronteira, cujo caráter é predominantemente antiligante ( $\pi_{x,y}^*$ ).

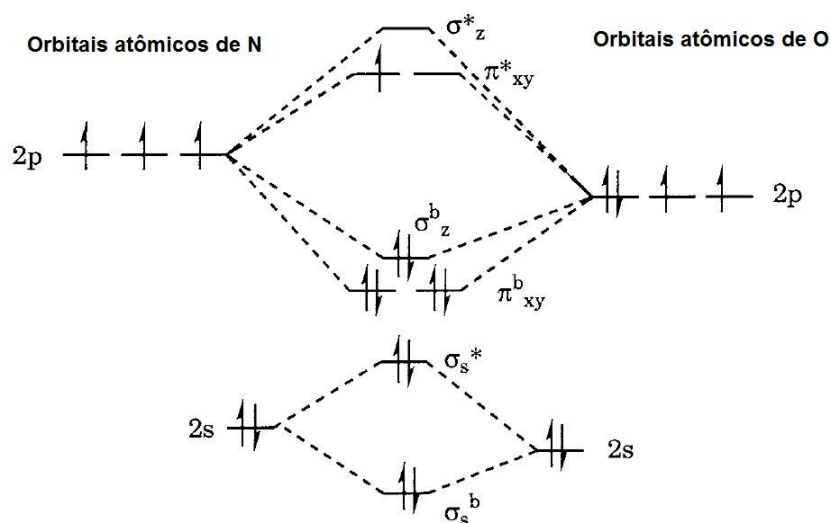


Figura 1. Diagrama dos orbitais moleculares do óxido nítrico (Adaptado de FUKUTO, CHO, SWITZER, 2000).

De acordo com o diagrama apresentado na Figura 1, a ordem de ligação do NO é de 2,5. O comprimento da ligação N≡O é de 1,15 Å, valor intermediário aos comprimentos das ligações de N<sub>2</sub> (1,06 Å) e O<sub>2</sub> (1,18 Å) e consistentes com os valores de ordem de ligação para cada uma das moléculas (FORD, LORKOVIC, 2002).

A energia de ionização (EI) do NO (9,2 eV) é relativamente baixa em comparação às EIs do N<sub>2</sub> (15,6 eV) e do CO (14,0 eV). A oxidação do óxido nítrico leva a formação do cátion nitrosônio (NO<sup>+</sup>). Assim como N<sub>2</sub>, o NO<sup>+</sup> não apresenta elétrons nos orbitais π<sup>\*</sup><sub>xy</sub>. Como a densidade eletrônica em orbitais antiligantes é maior na região extranuclear, contribuindo com uma maior repulsão entre os núcleos envolvidos, este fator contribui para um aumento no comprimento da ligação de NO quando comparado ao NO<sup>+</sup> (1,06 Å). De modo similar, a redução do NO leva a formação do ânion nitróxido (NO<sup>-</sup>). Este ânion apresenta um elétron a mais que o NO sendo descrito por um orbital π<sup>\*</sup><sub>y</sub>. Isso reflete em um aumento no comprimento da ligação de NO<sup>-</sup> (1,26 Å) em relação à NO.

Os fatos discutidos acerca do comprimento de ligação nas espécies NO<sup>+</sup>, NO e NO<sup>-</sup> refletem nas energias de cada ligação e, conseqüentemente, na frequência na região do infravermelho do espectro eletromagnético associada ao estiramento da ligação NO de cada uma dessas espécies, na qual esta aumenta de NO<sup>-</sup> até NO<sup>+</sup>. Estes dados estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Número de onda associado ao estiramento da ligação N≡O ( $\nu$ ) em NO<sup>+</sup>, NO<sup>0</sup> e NO<sup>-</sup>.

	NO <sup>+</sup>	NO <sup>0</sup>	NO <sup>-</sup>
$\nu$ (N-O) (cm <sup>-1</sup> )	2377	1875	1470

Tendo em vista as características biológicas e as propriedades físico-químicas apresentadas do óxido nítrico, o estudo acerca de materiais que liberem ou capturem esta molécula em meio biológico tem se intensificado nas últimas décadas. Dentre os compostos com essas características, destacam-se os nitratos e nitritos orgânicos e complexos metálicos (WANG et al., 2002).

Estes últimos podem ser modelados com base nas características físico-químicas do NO. Esta molécula, inclusive, pode substituir um dos ligantes coordenado a um dado centro metálico (M) e, então, coordenar-se rapidamente ao mesmo (FORD, LORKOVIC, 2002; WANG et al., 2002).

Para que se possa compreender a ligação do NO com um dado metal de transição, deve-se analisar o diagrama de orbitais moleculares da Figura 1. A referida interação se dá através da doação de um par de elétrons dos orbitais  $\sigma_z^b$  do NO para o centro metálico. Desta forma, o NO, sendo a espécie doadora de par de elétrons, atua como base de Lewis frente ao metal, enquanto o centro metálico atua como ácido de Lewis. Ainda, a depender do estado de oxidação do metal em questão, este pode transferir parcialmente densidade eletrônica para o orbital  $\pi_{x,y}^*$  do NO, como representado na Figura 2, atuando, assim, o NO como um ligante  $\pi$ -acceptor frente aos referidos ácidos de Lewis. Essa ligação retrodoativa ocorre, geralmente, em complexos com o centro metálico em baixo estado de oxidação (FERREIRA, 2004; FORD, LORKOVIC, 2002; SÁ, 2010).

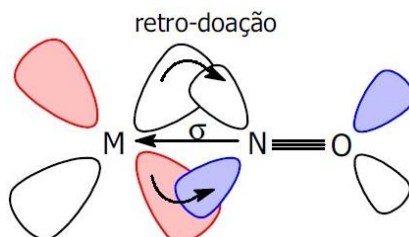


Figura 2. Esquema da ligação entre o NO e um dado centro metálico capaz de retrodoar densidade eletrônica para o NO (LIMA, 2006).

A capacidade do centro metálico retrodoar densidade eletrônica para o NO depende também do fato dessa última espécie estar na forma oxidada, neutra ou reduzida. Como  $\text{NO}^+$ , NO e  $\text{NO}^-$  diferem no número de elétrons nos orbitais  $\pi_{x,y}^*$ , frente ao metal de transição, o  $\text{NO}^+$ , por não possuir elétrons nesses orbitais, é a espécie que terá a maior caráter  $\pi$ -acceptor. De modo inverso, o  $\text{NO}^-$  possui um menor caráter  $\pi$ -acceptor.

Tal capacidade das espécies  $\text{NO}^+$  e  $\text{NO}^-$  refletem no ângulo da ligação M-NO. Enquanto que nos complexos em que se destaca o caráter nitrosênio do NO, o ângulo da referida ligação é de cerca de  $180^\circ$ , para os complexos na

qual o ânion nitróxido está coordenado a M, um ângulo próximo a  $120^\circ$  é esperado para esta ligação. No último caso, há dois elétrons nos orbitais de caráter predominantemente  $\pi^*_{x,y}$  do ligante, o que contribui com um menor ângulo ligação M-NO<sup>-</sup> em relação ao caso de M-NO<sup>+</sup>.

São diversos os compostos nas quais o NO se encontra coordenado a um centro metálico. Considerando esta variedade de metais de transição ligados ao NO, os diferentes números de elétrons nos orbitais d de valência do metal (M) e as possíveis formas que o NO pode se encontrar, ENEMARK e FELTHAM, em 1974, propuseram uma notação que considera que os nitrosilos possuem o fragmento  $\{MNO\}^n$ , onde n é a soma do número de elétrons em orbitais d do metal mais o número de elétrons nos orbitais  $\pi^*$  do NO.

O número total de elétrons contidos no fragmento  $\{MNO\}^n$  tem um grande impacto na estrutura e na reatividade do complexo. De acordo com RONCAROLI et al. (2007), em complexos que o fragmento  $\{MNO\}^6$  está presente, a frequência de estiramento da ligação N≡O se encontra na região de 1700 a 1900  $\text{cm}^{-1}$ , apresentando o óxido nítrico caráter de íon nitrosônio. Para aqueles complexos em que há o fragmento  $\{MNO\}^7$ , a região típica de  $\nu(\text{NO})$  diminui para a faixa de 1600 a 1700  $\text{cm}^{-1}$ , enquanto que para  $\{MNO\}^8$ , esta é de 1300 a 1400  $\text{cm}^{-1}$ .

Dadas às aplicações biológicas do óxido nítrico, justifica-se a importância do estudo de complexos metálicos que possam liberar NO de forma controlada ou capturar esta molécula em um meio em que haja excesso da mesma. Assim, cabe uma discussão sobre as propriedades físico-químicas e aplicações biológicas dos complexos em questão.

### *1.2 Nitrosilo complexos de rutênio*

Estudos visando o desenvolvimento de complexos metálicos potenciais liberadores ou capturadores de NO têm crescido nos últimos anos. O doador de NO que tem sido mais amplamente estudado é o nitroprussiato de sódio -  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]$ . Esse nitrosilo complexo tem sido usado no tratamento de hipertensão e insuficiência cardíaca. Entretanto, por conta do metabolismo desse composto liberar cianeto, o uso do mesmo implica um elevado risco de toxicidade celular. Portanto, estudos envolvendo novos liberadores de NO,



cujas propriedades farmacológicas e farmacocinéticas sejam ideais, tornam-se importantes (IGNARRO et al., 2002; HIRAI et al., 2013).

Dentre os complexos metálicos doadores de óxido nítrico que têm recebido muita atenção, destacam-se aqueles com metais como rutênio, crômio, molibdênio e ferro (WANG et al., 2002). Embora haja diversas pesquisas envolvendo nitrosilo complexos nos quais são variáveis os centros metálicos, o rutênio é, indiscutivelmente, o metal com a química mais rica em relação ao óxido nítrico. Destacam-se ainda os comportamentos cinéticos, as relativas baixas toxicidades dos nitrosilo complexos de rutênio, provavelmente devido à capacidade deste metal de imitar o ferro e ligar-se a uma variedade de biomoléculas, e o fato de, após liberar NO, os demais ligantes coordenados ao Ru se manterem na esfera de coordenação (TFOUNI et al., 2012; VON POELHSITZ, 2005).

Nesse contexto, complexos nitrosilo tetraaminas e tetraazamacrociclos de rutênio têm ganhado destaque como liberadores de NO devido às propriedades dos mesmos tais como baixa citotoxicidade contra células hospedeiras, solubilidade em água, estabilidade à oxidação pelo oxigênio e pelo potencial de redução do NO<sup>+</sup> coordenado ser acessível a diversos redutores biológicos (TFOUNI et al., 2012). O complexo *trans*-[Ru(NO)Cl(cyclam)]<sup>2+</sup>, por exemplo, após redução química, leva a uma lenta liberação de óxido nítrico ( $k_{\text{NO}} = 6,1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  a 25 °C e pH 5,0), fazendo do referido composto de coordenação um promissor vasodilatador de longa duração (LANG et al., 2000). No complexo *trans*-[Ru(NO)(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(imC)]<sup>3+</sup>, por sua vez, observou-se uma mais alta taxa de liberação de NO ( $k_{\text{NO}} = 5,100 \text{ s}^{-1}$  a 25 °C e pH 5,0) (LOPES et al., 2001).

Complexos de rutênio que reagem rapidamente com o NO têm sido considerados como alternativas para o uso como capturadores desta molécula. Compostos como [RuL(Hedta)]<sup>n+</sup> (L = H<sub>2</sub>O ou Cl), em que Hedta é o ácido etilenodiaminotetracético, podem ser úteis no tratamento da síndrome do choque tóxico e de uma variedade de estados patológicos em que há excesso de NO, uma vez que esses compostos diminuem rapidamente o nível de óxido nítrico na corrente sanguínea (CLARKE, 2002).

Tanto a constante de liberação quanto a captura do óxido nítrico pode ser modelada baseado no tipo de ligante que se encontra em *trans* ao óxido

nítrico, sendo que este influencia na nuvem eletrônica ao redor do NO. Este efeito é importante principalmente porque influencia diretamente na frequência de estiramento da ligação N≡O na região do infravermelho, na constante de liberação do óxido nítrico, na reatividade química e fotoquímica do complexo como um todo e no potencial em que ocorre a redução do NO<sup>+</sup> coordenado (COE, GLENWRIGHT, 2000; LOPES et al., 2005; TFOUNI et al., 2012).

Nitrosilo complexos de rutênio podem liberar óxido nítrico por meio de redução química ou eletroquímica ou através de estímulo fotoquímico. No caso de redução química ou eletroquímica, os complexos que possuem o fragmento [Ru<sup>II</sup>-NO<sup>+</sup>], ao serem reduzidos, formam o [Ru<sup>II</sup>-NO<sup>0</sup>]. Com base na Figura 1, NO<sup>+</sup> e NO<sup>0</sup> apresentam nenhum e apenas um elétron nos orbitais π\*<sub>x,y</sub>, respectivamente. Deste modo, como o Ru<sup>II</sup> possui densidade eletrônica disponível que pode ser retrodoada para esses orbitais do NO, no caso do [Ru<sup>II</sup>-NO<sup>0</sup>], esta nuvem eletrônica é submetida a uma repulsão do elétron no orbital π\*<sub>x,y</sub> do NO, o que não ocorre em [Ru<sup>II</sup>-NO<sup>+</sup>]. Assim, isso contribui com diminuição da força da ligação Ru<sup>II</sup>-NO<sup>0</sup> em relação à Ru<sup>II</sup>-NO<sup>+</sup>, o que possibilita a liberação do NO<sup>0</sup>.

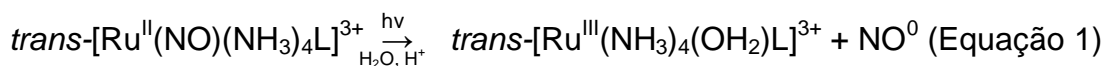
São diversos os trabalhos na literatura nos quais são relatados a liberação química ou eletroquímica de NO (FERREIRA, TFOUNI, 2010; LANG et al., 2000; SERLI et al., 2003). TFOUNI e col. (2003) apresentaram dados de potenciais de redução do NO<sup>+</sup> (E<sub>(NO<sup>+</sup>/NO<sup>0</sup>)</sub> vs. EPH) coordenado em *trans*-[Ru(NO)(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(L)]<sup>n+</sup> (em que L = P(OEt)<sub>3</sub>, isn, nic, L-hist, py, 4-pic, imN, imC, pz, H<sub>2</sub>O ou Cl) que variam de -298 a 132 mV.

Após redução desses complexos, foi observada liberação de óxido nítrico. Observou-se ainda que o E<sub>(NO<sup>+</sup>/NO<sup>0</sup>)</sub> tem relação com o ligante que se encontra em *trans* ao NO<sup>+</sup>. À medida que aumenta o caráter π-acceptor do ligante em *trans* ao NO<sup>+</sup>, maior é densidade eletrônica retrodoada do Ru<sup>II</sup> para L, o que tende a diminuir a densidade eletrônica retrodoada para o NO<sup>+</sup>, aumentando o caráter nitrosônio do mesmo. Nesse caso, o *trans*-[Ru(NO)(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(L)]<sup>n+</sup> tende a aceitar elétron mais facilmente do que em uma situação na qual é menor o caráter π-acceptor de L, o que torna o E<sub>(NO<sup>+</sup>/NO<sup>0</sup>)</sub> menos negativo.

Com relação à liberação de óxido nítrico através de estímulo fotoquímico, quando [Ru<sup>II</sup>NO<sup>+</sup>]<sup>3+</sup> é irradiado com energia correspondente a

banda de transição de transferência de carga do tipo  $d_{\pi}(\text{Ru}) \rightarrow \pi^*(\text{NO})$ , é formada a espécie  $\{\text{Ru}^{\text{III}}\text{NO}^0\}^*$  no estado excitado. Com base no diagrama de orbitais moleculares para  $\text{NO}^+$  e  $\text{NO}^0$  (Figura 1), é possível verificar que o  $\text{NO}^+$  apresenta orbitais  $\pi^*_{xy}$  vazios, enquanto o  $\text{NO}^0$  apresenta um elétron nesses orbitais. Uma vez que o  $\text{Ru}^{\text{III}}$ , em relação ao  $\text{Ru}^{\text{II}}$ , apresenta menor densidade eletrônica que pode ser retrodoada para os orbitais  $\pi^*_{x,y}$  de NO, a ligação  $\text{Ru}^{\text{III}}\text{NO}^0$  é mais fraca do que  $\text{Ru}^{\text{II}}\text{NO}^0$ . Assim, ao haver a formação do fragmento  $[\text{RuNO}^0]^{3+}$ , pode haver a liberação do óxido nítrico pelo dado complexo.

Para nitrosilo tetraaminas de rutênio do tipo  $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NH}_3)_4\text{L}]^{3+}$  (L = py, 4-pic, pz, nic, 4-acpy ou L-hist), a absorção de radiação com comprimento de onda entre 300 e 370 nm em meio aquoso, correspondente a uma TCML do tipo  $d_{\pi}(\text{Ru}) \rightarrow \pi^*(\text{NO})$ , leva a liberação fotoquímica de NO após solvatação do  $\text{NO}^0$  coordenado e posterior formação do aquocomplexo de rutênio (III), como representado pela Equação 1. Entretanto, quando esses complexos são irradiados em comprimento de onda maior do que 380 nm, não é observada alguma reação fotoquímica (CARLOS et al., 2004; TFOUNI et al., 2003).



FERREIRA e TFOUNI (2010) realizaram estudos com  $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}(\text{i-pramcyH})(\text{PF}_6)_2]$  após irradiação em 334 nm. Verificou-se no espectro vibracional uma sucessiva diminuição do sinal atribuído ao  $\nu(\text{NO})$ , sugerindo a fotolabilização do  $\text{NO}^0$ . Além disso, dados dos espectros eletrônicos levam a propor a formação do aquocomplexo de rutênio (III). Em trabalhos realizados por BORDINI et al. (2008), DORO et al. (2011), LIMA et al. (2006) e ROCHA et al. (2008), com soluções dos complexos  $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{salen})(\text{OH}_2)](\text{NO}_3)$ ,  $\text{fac-}[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(\kappa^3\text{N}^4, \text{N}^8, \text{N}^{11}(1\text{-carboxypropyl)cyclam})]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (**A**),  $[\text{Ru}(\text{L})(\text{tpy})\text{NO}]^{3+}$  (L = bpy, *o*-fenilenodiamina ou quinonadiimina) e  $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(\text{pc})]$  (**B**), respectivamente, sendo irradiadas entre 350 e 365 nm, também se obtiveram resultados semelhantes. Foi observado ainda que para os complexos A e B, a irradiação em 520 e 660 nm, respectivamente, também resultaram em uma liberação de NO.

Portanto, a riqueza na química de complexos nitrosilo de rutênio e as suas diversas aplicações biológicas motivam estudos relacionados à síntese e caracterização desses compostos. Paralelo a isso, são diversos os complexos nos quais, além do fragmento  $[\text{RuNO}]^{3+}$ , há a presença também de uma espécie de interesse biológico coordenada ao rutênio. Os complexos nitrosilos com ligantes terpiridina e catecol ou catecolaminas tem se destacado por suas aplicações biológicas como vasodilatador (LIMA et al., 2006; BONAVENTURA et al., 2009). Dentre os compostos que apresentam o grupo catecolato estão os dihidroxibenzoicos. O estudo de complexos nitrosilos de rutênio com ligantes dihidroxibenzoicos e semelhantes se fazem importantes em virtude das possíveis aplicações biológicas desses novos compostos. Assim, cabe uma discussão acerca desses ligantes.

### 1.3 Os ligantes dihidroxibenzoicos

Os ácidos dihidroxibenzoicos (DHBA) possuem uma multiplicidade redox que muito interessa a química bioinorgânica. Com base na Figura 3, em que são mostradas as representações estruturais dos ácidos 2,4 e 2,5-dihidroxibenzoicos, essas moléculas apresentam os grupos carboxila e hidroxila que são responsáveis por algumas das mais importantes propriedades desses compostos (HATZIPANAYIOTI, KONTOTHEODOROU, 2011). Os DHBA, além de estarem envolvidos no metabolismo da glicose, também têm propriedades antioxidantes (SROKA, CISOWSKI, 2003).

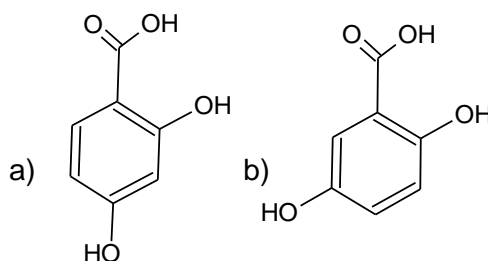


Figura 3. Fórmulas estruturais dos ácidos a) 2,4-dihidroxibenzoico; e b) 2,5-dihidroxibenzoico.

São encontrados trabalhos que discutem a habilidade do 3,4DHBA em prevenir a carcinogênese ou crescimento antitumoral *in vivo*. Os dados do ensaio de viabilidade celular mostraram que o 3,4DHBA exibiu um efeito anti-

proliferação em células do adenocarcinoma gástrico humano, o câncer gástrico mais encontrado, em um tempo e modo dependente da dose (LIN et al., 2007). Para o 2,3DHBA, foram encontrados trabalhos focando na atividade antitumoral desse composto contra células melanoma humano (KABLE, PARSONS, 1988) e ainda atividade anti-inflamatória (LITOS et al., 2006).

Nesse contexto, são diversos os complexos metálicos com os ligantes DHBA. Para haver a coordenação dos DHBA a um dado centro metálico, é necessária a desprotonação do grupo carboxila e/ou das hidroxilas desses ligantes, formando a espécie desprotonada (DHB). Os DHB podem se coordenar a um dado metal na forma de catecol ou nas formas oxidadas de semiquinona ou quinona. Estes ainda podem se ligar ao centro metálico na forma monodentada ou bidentada. SILVA et al. (1995), realizaram a síntese de um complexo de rutênio com 3,4DHB partindo de  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]\text{Cl}_2$ . O composto obtido, que é bastante solúvel em água, tem o 3,4DHB bidentado e pode ser descrito como  $[\text{Ru}^{\text{III}}(\text{NH}_3)_4(\text{cat-COO})]$  ou  $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{NH}_3)_4(\text{sq-COO})]$ , em que cat é o 3,4DHB na forma de catecol e sq na forma de semiquinona.

No  $[\text{ReOCl}(\text{L})(\text{PPh}_3)_2]$ , em que L é 2,3 ou 2,6DHB, ambos os DHB se coordenaram ao centro metálico de modo bidentado, estando os DHB na forma de catecol (BANDOLI et al., 1999). Por outro lado, nos complexos  $[\text{M}(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)_4]$ , em que M é  $\text{Zn}^{\text{II}}$ ,  $\text{Mn}^{\text{II}}$  ou  $\text{Cd}^{\text{II}}$ , dados de difração de raio X mostram que o 2,5DHB está coordenado apenas pelo oxigênio desprotonado do grupo carboxilato (MICERA et al., 1985b).

Complexos com 2,3 e 2,5DHB tem sido usados como capturadores de radicais e como potenciais drogas anti-paralisia (LITOS et al., 2006). Para 2,4 e 2,5DHB, encontram-se relatos na literatura complexos com centros metálicos como  $\text{Mn}^{\text{II}}$ ,  $\text{Co}^{\text{II}}$ ,  $\text{Ni}^{\text{II}}$ ,  $\text{Cu}^{\text{II}}$ ,  $\text{Zn}^{\text{II}}$  (MICERA et al., 1985b; MICERA et al., 1985a) e  $\text{Cr}^{\text{III}}$  (ZAVITSANOS, PETROU, 2010).

O grupo carboxila dos DHB podem se coordenar ao metal através de um ou dois átomos doadores. Isso pode ser diferenciado pela identificação dos valores das frequências associadas aos estiramentos assimétrico ( $\nu_{\text{assim}(\text{COO})}$ ) e simétrico ( $\nu_{\text{sim}(\text{COO})}$ ) do grupo  $\text{COO}^-$  no espectro na região do infravermelho, obtendo-se assim o valor de  $\Delta\nu_{(\text{COO})}$ , que é dado por  $[\nu_{\text{assim}(\text{COO})} - \nu_{\text{sim}(\text{COO})}]$ . Atuando como monodentado, ocorre o aumento do  $\nu_{\text{assim}(\text{COO})}$  e diminuição do

$v_{\text{sim}(\text{COO})}$  em relação a esses valores no íon carboxilato livre de modo que resulta em um  $\Delta v_{(\text{COO})}$  maior do que 200. Para  $\Delta v_{(\text{COO})}$  menor do que 100 e aproximadamente igual a 150, os carboxilatos estão bidentados e ligados em ponte, respectivamente (DEACON, PHILLIPS, 1980; TRINCHERO et al., 2004).

Considerando as aplicações biológicas e as várias possibilidades de coordenação dos DHB e ligantes análogos a um centro metálico, o aprofundamento de estudos envolvendo complexos com esses ligantes se faz importante. Dada essa discussão, existem outras moléculas, com estruturas semelhantes às dos DHBA, que apresentam propriedades biológicas muito interessantes. Um exemplo é o caso do ácido 2',4'-difluoro-4-hidroxi-[1,1'-difenil]-3-carboxílico que, ao invés do grupo OH no carbono 5 do 2,5DHBA, possui um derivado do grupo fenil ligado ao carbono.

#### 1.4 Diflunisal: um potente anti-inflamatório

Diflunisal (DF), ácido 2',4'-difluoro-4-hidroxi-[1,1'-difenil]-3-carboxílico, é um potente antiinflamatório não-estereoidal (AINE), analgésico e antipirético, que possui uma baixa toxicidade quando comparado a outros fármacos desta classe (SAYIN, KIR, 2001). A ação principal do DF é na inibição da produção de prostaglandinas e esse fármaco, cuja fórmula estrutural está mostrada na Figura 4, possui uma longa meia-vida, o que contribui para reforçar a adesão à clínica e o custo-eficiência desse AINE (FOUNTOULAKI et al., 2011).

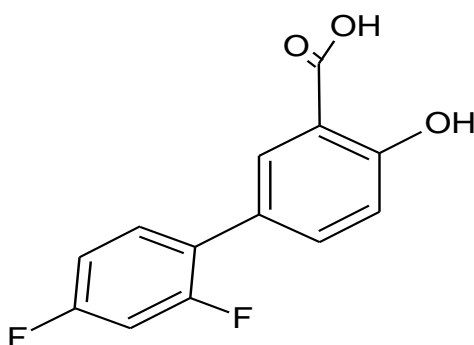


Figura 4. Fórmula estrutural do diflunisal.

Complexos com o DF como ligante se encontram relatados na literatura. O complexo de bismuto (III) com o DF apresentou uma excelente atividade contra *Helicobacter pylori*, a principal bactéria responsável pelo

câncer gástrico. Nesse composto, o DF coordenou ao Bi<sup>III</sup> no modo bidentado quelante (ANDREWS et al., 2010).

FOUNTOULAKI et al. (2011), obtiveram os primeiros dados de estrutura cristalográfica para complexos com DF. Estes apresentam o cobre (II) como centros metálicos e ainda ligantes como dimetilformamida (DMF) ou piridina (py). Os autores ainda realizaram estudos de atividade biológica que mostram melhor afinidade de ligação do DF com as proteínas albumina de soro humano e bovino (que contribuem com a manutenção da pressão osmótica e estão envolvidas no transporte de íons e complexos metálicos através da corrente sanguínea) quando coordenados ao Cu<sup>II</sup>.

Não são encontrados relatos de complexos de rutênio com o DF. Considerando as importantes aplicações biológicas do DF, pode ser motivado o estudo que associe as propriedades químicas e biológicas desse ligante com as do NO, ambos coordenados ao Ru. Isso motiva a síntese de um novo complexo, que pode, além de se tornar um potente agente anti-inflamatório, desempenhar outras atividades biológicas como potencial liberador de NO.

## 2. OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA

Considerando-se os nitrosilo complexos de rutênio que apresentam propriedades biológicas que tem motivado diversos estudos e as aplicações biológicas dos ácidos dihidróxibenzoico, em particular os ácidos 2,4 e 2,5DHBA, e do diflunisal, este trabalho buscou sintetizar, caracterizar e realizar estudos de reatividade química, eletroquímica e fotoquímica e de atividade biológica de nitrosilo complexos de rutênio do tipo  $[\text{Ru}(\text{NO})\text{X}_3\text{L}_2]^{n-}$  (em que X é  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Cl}^-$  ou  $\text{OH}^-$  e L é 2,4 ou 2,5DHB) ou  $[\text{Ru}(\text{NO})\text{X}_3\text{L}]^{n-}$  (em que X é  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Cl}^-$  ou  $\text{OH}^-$  e L é 2,4DHB ou DF).

Baseado nas aplicações biológicas do diflunisal e, particularmente, aquelas potencializadas após este anti-inflamatório não-estereoidal estar coordenado a centros metálicos como  $\text{Bi}^{\text{III}}$  e  $\text{Cu}^{\text{II}}$ , como já discutido na introdução, bem como o fato de não haver relatos na literatura de complexos de rutênio que têm a presença dos ligantes nitrosilo e DF, a importância deste trabalho aumenta. Com os resultados, espera-se que os complexos obtidos apresentem atividades biológicas que aliem àquelas já conhecidas do NO com as do DF, potencializando-as. Pelo mesmo motivo, estudos envolvendo nitrosilo complexos de rutênio com ligantes dihidroxibenzoicos ganham importância.

Sendo assim, este estudo objetivou ainda caracterizar os complexos sintetizados através da utilização de técnicas espectroscópicas: espectroscopia vibracional, eletrônica e de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ; e de técnicas eletroquímicas e ainda avaliar o comportamento dos complexos sintetizados após estímulo fotoquímico.

Como nitrosilo complexos de rutênio podem liberar óxido nítrico após estímulo químico, eletroquímico ou fotoquímico, também se objetivou investigar a liberação de NO pelos complexos sintetizados.

Em virtude das atividades biológicas discutidas, esse trabalho também teve como objetivo realizar testes biológicos com os compostos obtidos.

Tendo em vista os objetivos deste trabalho, espera-se confirmar as diversas possibilidades de coordenação dos ligantes diflunisal e dihidroxibenzoicos nos complexos, obtendo-se assim novos complexos com



estes ligantes, aliando-se a isso as propriedades biológicas relevantes do óxido nítrico coordenado.

### 3. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1 Reagentes e Solventes

Nos procedimentos realizados neste trabalho, foram utilizadas as substâncias mostradas na Tabela 2, cuja procedência de cada uma também está indicada. Ressalta-se a utilização de substâncias com alto grau de pureza e, quando necessário, água deionizada para realização dos experimentos.

Tabela 2. Substâncias que foram utilizadas para execução deste trabalho.

<b>Substância</b>	<b>Procedência</b>
<b>Acetato de sódio</b>	Merck
<b>Acetona</b>	Fmaia
<b>Acetonitrila</b>	Merck – grau HPLC
<b>Ácido 2,4-dihidroxibenzoico</b>	Sigma-aldrich
<b>Ácido 2,5-dihidroxibenzoico</b>	Sigma-aldrich
<b>Ácido acético</b>	Fmaia
<b>Ácido clorídrico</b>	Fmaia
<b>Ácido nítrico P.A. (65%)</b>	Fmaia
<b>Brometo de potássio</b>	Merck
<b>Diflunisal</b>	Sigma-aldrich
<b>Dimetilsulfóxido</b>	Merck – grau HPLC
<b>Etanol</b>	Fmaia
<b>Hexafluorofosfato de tetrabutylamônio</b>	Stem
<b>Hidróxido de sódio</b>	Fmaia
<b>Metanol</b>	Nuclear
<b>Pentóxido de fósforo</b>	Merck
<b>Tetrafluoroborato de tetrabutylamônio</b>	Merck
<b>Tricloronitrosilo de rutênio monohidratado</b>	Stem

### 3.2 Procedimentos de sínteses e purificações dos complexos

#### 3.2.1 Síntese dos complexos $[TBA][Ru(NO)Cl_2(L)_2(OH_2)]$ , em que $L = 2,4$ ou $2,5DHB$

A síntese dos complexos  $[TBA][Ru(NO)Cl_2(L)_2(OH_2)]$ , em que  $L = 2,4$  ou  $2,5DHB$ , foram realizadas seguindo a mesma metodologia, conforme descrito abaixo.

200 mg ( $7,83 \times 10^{-4}$  mol) de  $Ru(NO)Cl_3 \cdot H_2O$  e 241,4 mg ( $1,57 \times 10^{-3}$  mol) de 2,4DHBA foram dissolvidos em 15 e 10 mL de etanol, respectivamente. Para a síntese com o 2,5DHBA, 259 mg ( $1,02 \times 10^{-3}$  mol) de  $Ru(NO)Cl_3 \cdot H_2O$  e 383,3 mg ( $2,49 \times 10^{-3}$  mol) do 2,5DHBA foram solubilizados nos mesmos volumes de etanol relatados para a síntese com 2,4DHBA. As soluções do nitrosilo complexo e do respectivo ligante foram misturadas e o meio reacional foi mantido sob agitação e aquecimento a  $60^\circ C$  durante 6 horas.

Em seguida, a solução reacional foi filtrada a vácuo e a esta foram adicionados 515,6 mg ( $1,57 \times 10^{-3}$  mol) de tetrafluoroborato de tetrabutilamônio (TBABF<sub>4</sub>) para o complexo com 2,4DHB e 983 mg ( $2,54 \times 10^{-3}$  mol) de hexafluorofosfato de tetrabutilamônio (TBAPF<sub>6</sub>) para o complexo com 2,5DHB. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Os sólidos obtidos foram recristalizados em 10 mL de água deionizada. Então, os respectivos sólidos foram separados através de filtração a vácuo e secados em dessecador contendo pentóxido de fósforo.

Rendimento para o complexo muito higroscópico com ligante 2,4DHB: 43% (332,3 mg,  $3,34 \times 10^{-4}$  mol). Análise elementar % teórica (% experimental) para  $C_{30}H_{48}Cl_2O_{10}N_2Ru \cdot 7H_2O \cdot 2C_2H_6O$  ( $986,83 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ): C: 41,38% (41,67%); N = 2,84% (2,69%); H = 7,56% (5,86%).

Rendimento para o complexo com ligante 2,5DHB: 47% (377,1 mg,  $4,80 \times 10^{-4}$  mol). Análise elementar % teórica (% experimental) para  $C_{30}H_{48}Cl_2O_{10}N_2Ru \cdot H_2O$  ( $786,67 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ): C = 45,8% (45,0%); N = 3,56% (3,45%); H = 6,41% (6,49 %).

### 3.2.2 Síntese do complexo $Na[Ru(NO)(OH)_2(2,4DHB)(OH_2)]$

Dissolveram-se 200 mg ( $7,83 \times 10^{-4}$  mol) de  $Ru(NO)Cl_3 \cdot H_2O$  em 12 mL de água deionizada e a solução foi mantida sob aquecimento a 60 °C e agitação. Depois, adicionou-se ao meio reacional uma mistura contendo 242 mg ( $1,57 \times 10^{-3}$  mol) de 2,4DHBA dissolvido em 1,5 mL de solução aquosa 3 mol.L<sup>-1</sup> de NaOH. Após 3 horas de reação, o sistema foi acidulado até pH 4 com solução aquosa 0,1 mol.L<sup>-1</sup> de HCl. Depois de 30 minutos nas condições citadas, o aquecimento foi desligado e, em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Após isso, o sólido obtido foi recristalizado com acetona. Em seguida, o composto foi purificado utilizando-se cromatografia em coluna de sílica, usando acetona (1ª fração) e metanol (2ª fração) como eluentes. Após estes procedimentos, o solvente das frações foi evaporado e foi verificado que a 1ª fração era a que continha o sólido marrom de interesse. Esse composto foi, então, guardado em dessecador contendo P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Rendimento para este complexo: 36% (111,0 mg,  $2,82 \times 10^{-4}$  mol).  
Análise elementar % teórica (% experimental) para  $C_7H_8O_8N_1NaRu \cdot 2H_2O$  (394,24 g.mol<sup>-1</sup>): C = 21,32% (21,23%); N = 3,55% (3,34%); H = 3,07% (2,73%).

### 3.2.3 Síntese de $Na_2(DF)$

500 mg ( $2,0 \times 10^{-3}$  mol) de DF foram adicionados em 1,5 mL de solução aquosa 3 mol.L<sup>-1</sup> de NaOH. A essa mistura, adicionaram-se 17,5 mL de água deionizada. Após agitação e aquecimento até 55 °C por 10 minutos, o sistema foi resfriado e um sólido branco foi separado por filtração a vácuo. Rendimento: 93% (547,2 mg,  $1,86 \times 10^{-3}$  mol).

### 3.2.4 Síntese do complexo $Na_2[Ru(NO)Cl_3(DF)]$

Foram dissolvidos em 20 mL de metanol 200 mg ( $7,83 \times 10^{-4}$  mol) de  $Ru(NO)Cl_3 \cdot H_2O$ . Posteriormente, foram adicionados ao sistema 460 mg ( $1,57 \times 10^{-3}$  mol) de  $Na_2(DF)$  dissolvidos em 12 mL de metanol. A mistura resultante foi mantida sob agitação e aquecimento a 60 °C durante 4 horas. Após este tempo, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido obtido foi

purificado em coluna cromatográfica de sílica, tendo sido eluído com acetona (1ª fração) e metanol (2ª fração). Após evaporação do solvente das frações, verificou-se que a 1ª fração era a que continha o sólido marrom de interesse. Esse composto foi depois lavado com água a 5<sup>o</sup> C e secado em dessecador contendo P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Rendimento para o complexo: 44% (222,2 mg, 3,42 x 10<sup>-4</sup> mol). Análise elementar % teórica (% experimental) para C<sub>13</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>4</sub>N<sub>1</sub>Na<sub>2</sub>Ru.2C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O (647,74 g.mol<sup>-1</sup>): C = 35,23% (36,74%); N = 2,16% (2,08%); H = 2,80% (2,81%); Cl = 16,42% (16,18%).

### 3.3 *Técnicas de análises usadas*

#### 3.3.1 *Análise Elementar*

As análises elementares foram realizadas na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo em um equipamento Perkin Elmer CNH 2000.

#### 3.3.2 *Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>13</sup>C e <sup>1</sup>H*

As amostras foram preparadas dissolvendo-se os compostos em acetona-d<sub>6</sub> em um béquer de 5 mL. As soluções resultantes foram filtradas com o auxílio de um pequeno pedaço de algodão no interior de uma pipeta e, em seguida, transferidas para tubos de análise. Estes foram completados com volume de solvente necessário para análise.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C em soluções de concentração da ordem de 10<sup>-5</sup> mol.L<sup>-1</sup> foram obtidos na Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e também no Laboratório Baiano de Ressonância Magnética Nuclear (LABAREMN) no Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia com um espectrômetro de RMN Bruker modelo Avance DRX300 ou Avance DRX500.

### 3.3.3 Espectroscopia vibracional

Foi usada da técnica da espectroscopia de absorção na região do infravermelho. Os espectros vibracionais dos ligantes e dos complexos sintetizados foram feitos em pastilhas de KBr. Estes foram registrados em um espectrômetro com transformada de Fourier (FTIR) Bomem modelo MB-102. O branco foi obtido a partir do registro da intensidade de cada sinal dos espectros em função do ar.

### 3.3.4 Espectroscopia eletrônica

Utilizou-se um espectrofotômetro de marca Hitachi modelo U-3501 ou da marca Hewlett Packard modelo HP8452A para obtenção dos espectros eletrônicos de soluções dos ligantes ou dos complexos. Para isso, as análises foram realizadas em uma cela de quartzo com caminho óptico de 1 cm e foram preparadas soluções na faixa de  $9,1 \times 10^{-6}$  a  $1,0 \times 10^{-2}$  mol.L<sup>-1</sup> em acetonitrila.

Também foram realizadas medidas de espectroscopia eletrônica no estado sólido. Para tanto, utilizou-se o espectrofotômetro da marca Shimadzu modelo UV-2450 com acessório de reflectância. Para a análise, pulverizaram-se as amostras sólidas e estas foram dispersas em um porta-amostra com janela de quartzo.

### 3.3.5 Estudos Eletroquímicos

Para os estudos eletroquímicos, foram utilizadas das técnicas de Voltametria de Pulso Diferencial e Voltametria Cíclica, com uso do potenciostato manual DropSens modelo  $\mu$ Stat 200 acoplado, através de um cabo USB, a um computador com o programa DropView instalado ou do potenciostato/galvanostato modelo 273A da EG&G Princeton Applied Research (PAR) acoplado a um computador compatível.

Para as análises, foi utilizada uma célula eletrolítica convencional com três eletrodos: fio de platina como eletrodo auxiliar, carbono vítreo como eletrodo de trabalho e Ag/AgCl (em KCl 3 mol.L<sup>-1</sup>) como eletrodo de referência. Como eletrólito de suporte, mistura de acetonitrila e solução tampão acetato

0,1 mol.L<sup>-1</sup> com pH 4,4 foi utilizada. Todos os estudos eletroquímicos foram realizados sob atmosfera de argônio.

### 3.3.6 Acompanhamento espectroscópico de liberação de NO

Os estudos envolvendo a liberação de NO através de estímulo eletroquímico foi realizado usando um potenciostato manual DropSens modelo  $\mu$ Stat 200 acoplado, através de um cabo USB, a um computador com o programa DropView instalado e um espectrofotômetro Bomem modelo MB-102. Para as análises, foi utilizada uma célula eletrolítica com fio de platina como eletrodo auxiliar, rede de platina como eletrodo de trabalho e Ag/AgCl (em KCl 3 mol.L<sup>-1</sup>) como eletrodo de referência. As medidas foram realizadas em acetona sob atmosfera de argônio, usando como eletrólito de suporte tetrafluoroborato de tetrabutylamônio. O composto foi eletrolisado a potencial controlado durante 15 minutos a uma temperatura de 25 °C. Após eletrólise, o solvente da solução resultante foi evaporado sob pressão reduzida e obtiveram-se os espectros na região do infravermelho do sólido obtido em pastilha de KBr.

Já os estudos envolvendo a liberação de NO através de estímulo eletroquímico foram realizados usando o potenciostato citado e um espectrofotômetro Hitachi modelo U-3501. Foi colocada solução do [TBA][Ru(NO)Cl<sub>2</sub>(2,4DHB)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)] em contato com amálgama de zinco durante 30 minutos (I). Em seguida, 1,5 mL da solução I foi transferida para uma cela de quartzo de 1 cm de caminho óptico contendo 1,5 mL de solução de Na[Ru(OH<sub>2</sub>)(Hedta)]. Foram registrados espectros eletrônicos da solução resultante em diferentes tempos. O referido experimento foi realizado sob atmosfera de argônio.

### 3.3.7 Estudos Fotoquímicos

Nos estudos fotoquímicos, utilizaram-se como fonte de radiação lâmpada de mercúrio de 125 W acoplada a um condensador, emitindo esta radiação com destaque para a região do ultravioleta (PARANHOS et al., 2008). Irradiou-se solução do complexo [TBA][Ru(NO)Cl<sub>2</sub>(2,4DHB)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)] em contato

com solução de Na[Ru(OH<sub>2</sub>)(Hedta)] por diferentes tempos. Então, registraram-se sucessivos espectros eletrônicos da mistura. O comportamento do composto frente ao estímulo luminoso também foi acompanhado através de espectroscopia na região do infravermelho.

### 3.3.8 Ensaios Biológicos Preliminares

Os testes biológicos foram realizados na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e foram feitos em colaboração com a Profa. Dra. Renata Galvão de Lima e com o Prof. Dr. Roberto Santana da Silva. Nesses testes, verificaram-se a citotoxicidade dos compostos frente a células melanoma murino B16 F10. Os procedimentos dos estudos biológicos aqui descritos foram feitos com base em DE GAITANI et al. (2009), CARNEIRO et al. (2011) e DORO (2007).

A replicação e o crescimento das células B16 F10 foram feitas com o descongelamento e a preparação do meio de cultura. As células estocadas em nitrogênio líquido foram descongeladas em banho a 37 °C. Após este procedimento, as células foram transferidas para frascos de cultura estéreis (75 cm<sup>2</sup>) e, mantidas durante 48 horas em incubadora com 5,0% de CO<sub>2</sub> a 37 °C.

Após esse período, utilizou-se solução de tripsina 0,25% para soltar as células B16 F10 aderidas no frasco celular. Em seguida foi adicionado ao meio celular com tripsina meio de cultura a fim de interromper o processo de desprendimento das células.

Quando as placas atingiram confluência, ou seja, quando o número médio de células atingiu  $3,0 \times 10^6$  células/mL, preparou-se uma nova subcultura de células ( $0,5 \times 10^6$  células/mL) com a finalidade de manter uma quantidade adequada de matrizes da linhagem utilizada nos estudos seguintes, ou congelou-se as mesmas para estocagem.

Para o controle da integridade da membrana celular foi utilizado do teste de exclusão do azul de trypan. Com isso, obtém-se o número total de células e uma amostra estatística de toda a cultura celular.

Utilizou-se do método que se baseia no uso do corante (3[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-brometo difenil tetrazolium) – MTT – com a finalidade de avaliar a atividade celular. O número total de células vivas é determinado



espectrofotometricamente. Soluções do corante dissolvidas em meio de cultura ou em soluções salinas, balanceadas na ausência de indicador vermelho de fenol, são amarelas. Na presença de células capazes de se reproduzir, há a formação de cristais de formazan, um composto de cor roxa, os quais são insolúveis em solução aquosa. Dissolveram-se, então, os cristais em isopropanol acidificado. O produto obtido foi monitorado através de medidas espectrofotométricas em 590 nm. Uma variação no número de células resulta em uma alteração direta na quantidade do formazan produzido, indicando assim o grau de citotoxicidade.

Para melhores resultados, as células devem alcançar a fase logarítmica de crescimento, sendo esta a fase ideal para execução da maioria dos experimentos. O número final de células não deve exceder  $1,0 \times 10^6$  células/mL. Cada teste realizado incluiu um controle, que continha meio completo na ausência do complexo em estudo.

As células B16 F10 foram plaqueadas em microplacas de 96 poços múltiplos em meio de cultura completo. Após 24 horas, o meio de cultura foi descartado e um novo meio foi adicionada junto de alíquotas com diferentes concentrações dos compostos dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO).

As células foram incubadas em presença dos compostos durante 24 horas. Após esse período, o meio foi descartado e adicionada uma solução de MTT a 1,0 mg/mL. Conduziu-se a cultura à incubadora por 4 horas. Depois, as células foram removidas da estufa de CO<sub>2</sub> e os cristais de formazan resultantes foram dissolvidos pela adição de DMSO. Na Figura 5, encontra-se um registro das microplacas contendo nitrosilo complexos com DHBA ou DF sintetizados nesse trabalho em diferentes concentrações misturados aos meios. O modelo de microplacas utilizado para as medidas foi o Versa Max da marca Molecular Device.

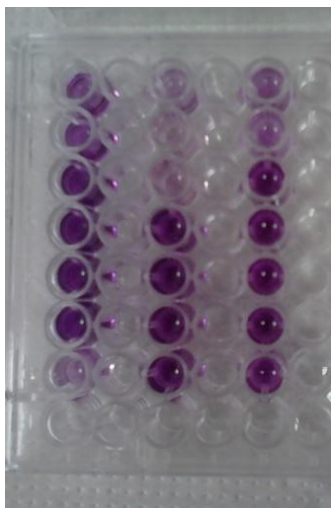


Figura 5. Microplacas contendo os cristais de formazan e complexos com DHB ou DF sintetizados nesse trabalho dissolvidos em DMSO em diferentes concentrações.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Sínteses

#### 4.1.1 Síntese dos compostos $[TBA][Ru(NO)Cl_2(L)_2(OH_2)]$

Após dissolução do sólido lilás com formulação  $Ru(NO)Cl_3 \cdot H_2O$  em etanol, sob agitação e aquecimento a  $60^\circ C$ , foi verificada a formação de uma solução marrom claro. Essa alteração na cor (vide discussão no tópico 4.4.1) pode ser atribuída a uma mudança na esfera de coordenação do centro metálico do precursor, que apresenta o fragmento  $[RuNO^+]^{3+}$ . Entretanto, esta modificação não foi investigada.

Em seguida, as respectivas soluções dos ligantes 2,4 ou 2,5DHBA foram adicionadas à solução marrom claro e se observou posterior aumento na intensidade da coloração. Pode-se a partir daí inferir que houve uma nova alteração na esfera de coordenação do rutênio.

Com relação aos ligantes DHBA, estes podem se coordenar ao centro metálico através de um ou mais átomos doadores. Para atuar como ligantes monodentados, uma das possibilidades demanda a desprotonação do grupo carboxila. Já em uma das situações em que estes atuem como bidentados, é requerida a desprotonação da carboxila e da hidroxila do carbono 2 do anel aromático. Entretanto, de acordo com SILVA et al. (2000), no 1,2-dihidróxibenzeno, um composto análogo aos ligantes em questão, os  $pK_a$ 's dos prótons das hidroxilas são aproximadamente 9 e 11. Assim, em água, para os DHB, a desprotonação dessas hidroxilas não é favorecida. Portanto, pode-se inferir que, em etanol, esta também não deve ocorrer.

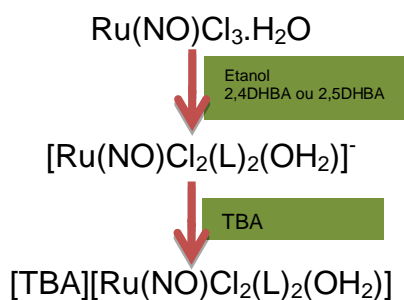
Sabendo que o  $pK_a$  do próton da carboxila está próximo de 4,75 nos 2,4 e 2,5DHBA (O'NEIL, 2006), pode-se propor ainda que este grupo se encontra desprotonado em meio aquoso e também em uma mistura etanol-água. Logo, os DHBA estão em um equilíbrio ácido-base nas soluções dos ligantes. A presença de água no meio reacional está associada ao fato do solvente ser higroscópico e o  $Ru(NO)Cl_3 \cdot H_2O$  ter água na sua composição.

Sendo o oxigênio do grupo carboxilato uma base dura frente ao  $[\text{RuNO}]^{3+}$  - que é um ácido mais duro do que  $\text{Ru}^{\text{II}}$  e  $\text{Ru}^{\text{III}}$  (TFOUNI et al., 2003) -, ele atua como base de Lewis mais forte do que o cloreto. Logo, a ligação estabelecida entre o centro metálico e o referido átomo de oxigênio do DHB é mais forte do que a ligação Ru-Cl no  $\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Então, ao adicionar DHB ao meio reacional, há a substituição de íons cloreto e/ou de molécula de água da esfera de coordenação por dois ou mais ligantes DHB.

Ao ocorrer a coordenação do grupo carboxilato desprotonado ao centro metálico, há um deslocamento no equilíbrio ácido-base de Brønsted-Lowry dos ligantes DHBA no sentido de formação da espécie desprotonada, o que possibilita a coordenação desses ligantes ao rutênio. Essa discussão, inclusive, foi uma das utilizadas por ZAVITSANOS e PETROU (2010) para justificar as alterações nos espectros eletrônicos de aquocomplexos de cromo (III) ao ocorrer a coordenação de 2,4 e 2,5DHB a este centro metálico. Assim, a formação do  $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(\text{L})_2(\text{OH}_2)]^-$  é favorecida do ponto de vista entálpico.

Sabe-se que a espontaneidade está relacionada com os valores da energia livre de Gibbs e que este valor, além de depender da variação da entalpia do sistema, depende também da variação da entropia. Como o número de partículas antes e após a formação dos complexos é o mesmo e há um pequeno aumento nas cargas (Esquema 1), pode-se dizer que a entropia desfavorece a reação. Nesse caso, o fator entálpico pode estar prevalecendo nas variações do  $\Delta G$ . Deste modo, pode-se afirmar que a formação do  $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(\text{L})_2(\text{OH}_2)]^-$  é favorecida do ponto de vista termodinâmico.

A rota sintética para formação destes compostos está ilustrada no Esquema 1.



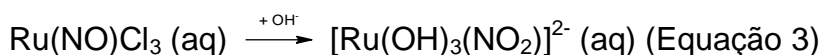
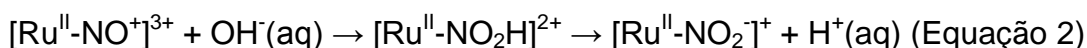
Esquema 1. Rota sintética dos compostos  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(\text{L})_2(\text{OH}_2)]$ .

#### 4.1.2 Síntese do composto $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$

Na síntese do composto  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$ , inicialmente foi dissolvido  $\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  em água, formando uma solução marron claro. Em seguida, o ligante 2,4DHBA foi dissolvido em solução aquosa de  $\text{NaOH}$  (pH 13) e adicionado ao sistema. A utilização do meio aquoso objetivou garantir que os grupos carboxila e hidroxilas ligados ao anel aromático do composto estivessem desprotonados, tendo em vista a discussão realizada acerca dos  $\text{pK}_a$ 's desses grupos no item anterior.

Após a referida adição, observou-se uma intensificação da coloração da solução, sendo este um indício de uma nova mudança na esfera de coordenação do centro metálico, uma vez que a diluição deveria provocar uma diminuição da intensidade.

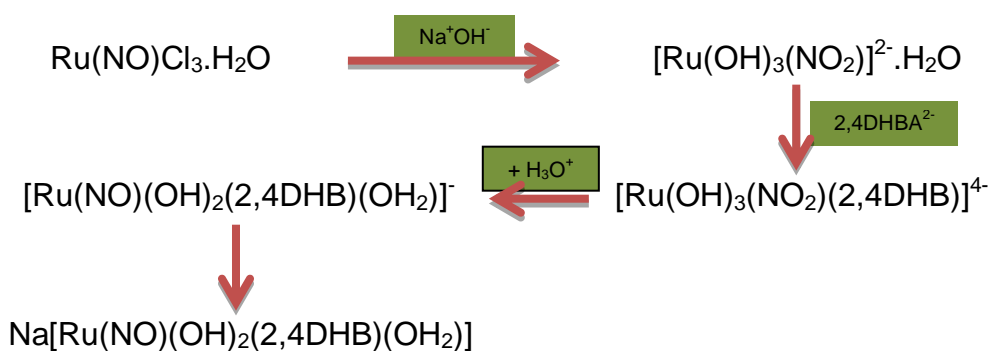
Com o aumento do pH, a tendência do fragmento  $[\text{RuNO}]^{3+}$  é ser convertido a  $[\text{Ru}(\text{NO}_2)]^+$  através de uma reação ácido-base de Brønsted que está representada na Equação 2. Sabe-se que o ligante nitro atua como  $\sigma$ -doador e  $\pi$ -receptor frente ao  $\text{Ru}^{\text{II}}$ . Comparando-se os ligantes  $\text{Cl}^-$  e  $\text{OH}^-$  frente ao  $\text{Ru}^{\text{II}}$ , o ligante hidroxilo atua como  $\sigma$ -doador mais forte do que o cloreto. Logo a ligação  $\text{Ru}^{\text{II}}-\text{NO}_2^-$  é mais forte do que a ligação  $\text{Ru}^{\text{II}}-\text{OH}^-$  e esta, por sua vez, é mais forte do que a  $\text{Ru}^{\text{II}}-\text{Cl}^-$ . A partir disso, pode-se propor que, em meio básico, o precursor é convertido em hidroxocomplexo com formulação  $[\text{Ru}(\text{OH})_3(\text{NO}_2)]^{2-} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (Equação 3).



Frente ao  $\text{Ru}^{\text{II}}$ , que se encontra coordenativamente insaturado, o  $2,4\text{DHB}^{2-}$  atua como ligante  $\sigma$ -doador através dos átomos de oxigênio desprotonados, um do grupo carboxilato e outro da hidroxila. A formação de duas ligações envolve liberação de calor, o que contribui para a espontaneidade do processo.

Após este procedimento, o sistema foi acidulado até pH 4. Em meio ácido, o ligante nitro, no fragmento  $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{NO}_2^-)]$ , atua como base de Brönsted e é convertido a  $[\text{RuNO}^+]^{3+}$ .

Deste modo, a formação do  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$  é justificada do ponto de vista termodinâmico e o Esquema 2 apresenta a proposta de rota sintética para a formação do referido composto.

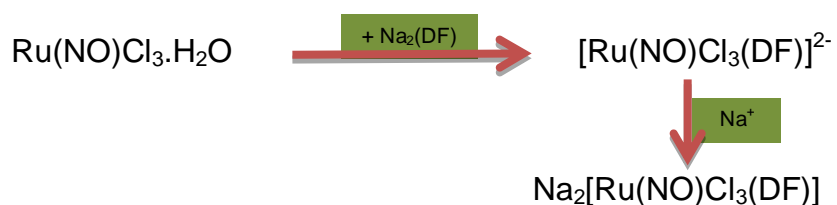


Esquema 2. Rota sintética do composto  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{OH})_2(\text{OH}_2)(\text{NO})(2,4\text{DHBA})]$ .

#### 4.1.3 Síntese do composto $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$

Para a síntese do composto  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$ , preparou-se o sal  $\text{Na}_2\text{DF}$  a partir da dissolução de diflunisal em solução aquosa de  $\text{NaOH}$  com aquecimento até uma temperatura de  $55^\circ\text{C}$ . Neste meio, a dissolução do DF é favorecida, uma vez que o ligante se encontra desprotonado e o equilíbrio ácido-base de Brönsted do mesmo é deslocado no sentido de formação da espécie desprotonada. Assim, com a diminuição da temperatura, houve a recristalização do sal  $\text{Na}_2\text{DF}$ .

Para a síntese do complexo, dissolveu-se  $\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  em metanol. Então, constatou-se a formação de uma solução lilás. Após adição da solução metanólica do sal  $\text{Na}_2(\text{DF})$  ao sistema, há imediata mudança na coloração para marrom escuro. De modo semelhante ao ocorrido com o ligante  $2,4\text{DHBA}^{2-}$  na discussão anterior, o ligante  $\text{DF}^{2-}$  atua como ligante  $\sigma$ -doador podendo coordenar ao rutênio no complexo coordenativamente insaturado  $\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . A formação do  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$  está ilustrada no Esquema 3.



Esquema 3. Rota sintética para o composto  $\text{Na}_2[\text{Ru(NO)Cl}_3(\text{DF})]$ .

## 4.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}$ e $^1\text{H}$

### 4.2.1 Complexo $[\text{TBA}][\text{Ru(NO)Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$

Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  do composto  $[\text{TBA}][\text{Ru(NO)Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  estão apresentados nas Figuras 6 e 7, respectivamente.

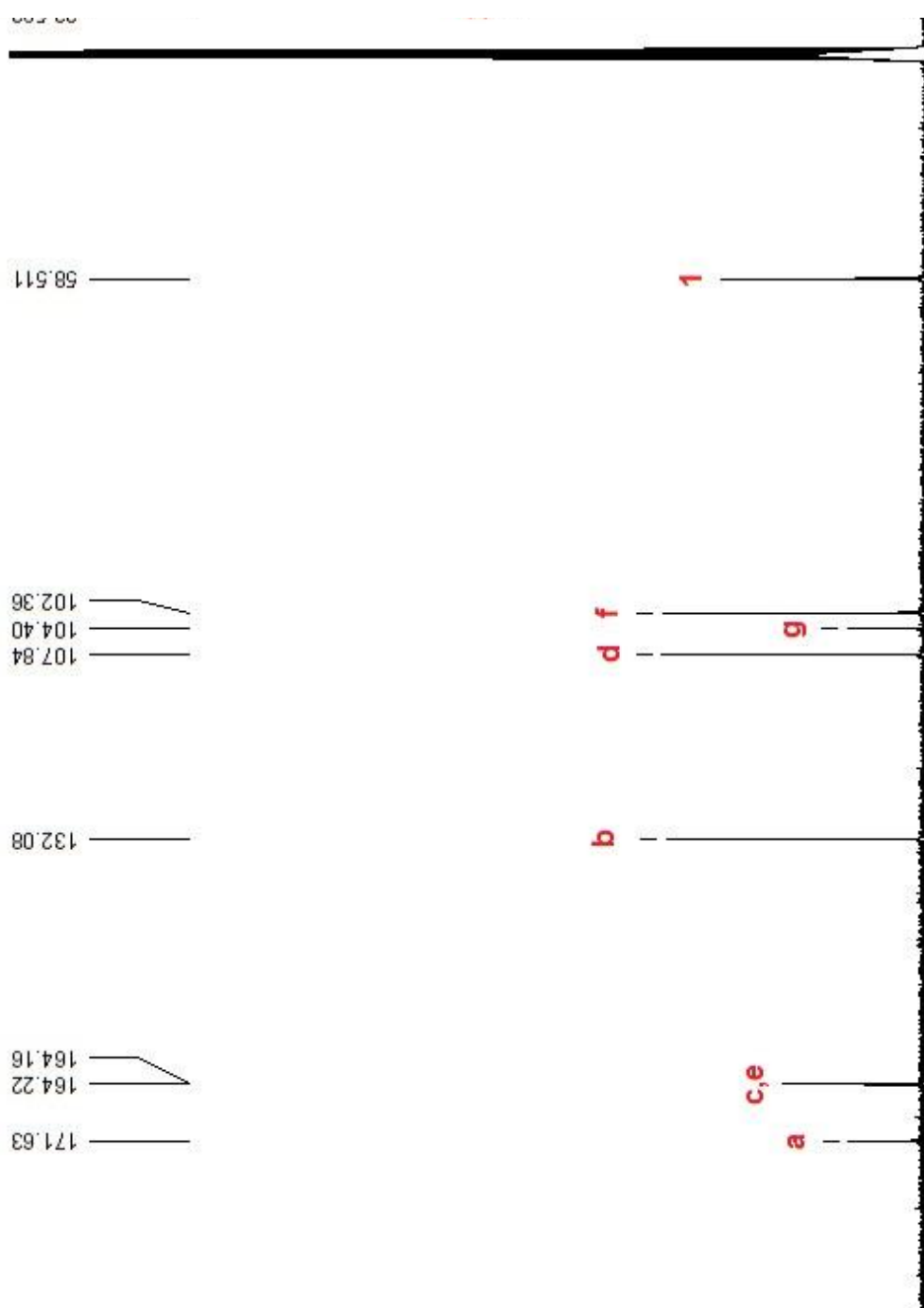


Figura 6. Espectr  
acetona-d<sub>6</sub>.  $\delta$  (ppm)



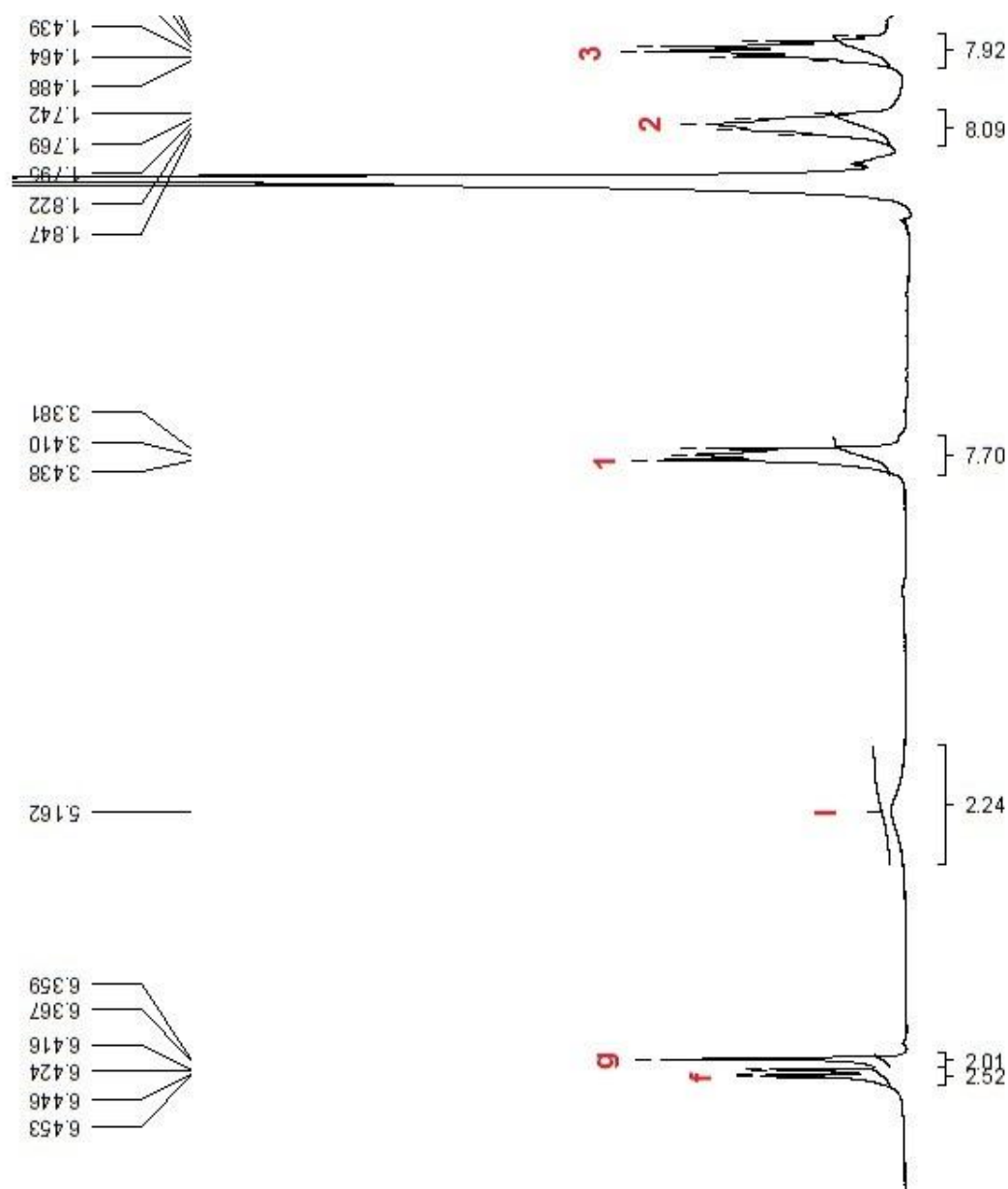


Figura 7. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  em acetona- $\text{d}_6$ .  $\delta$  (ppm) referente ao sinal da acetona (2,05 ppm).

Analisando a estrutura do cátion TBA, que está representada na Figura 8, constata-se a presença de quatro eixos de simetria de terceira ordem que passam através dos átomos de  $\text{C}_1$  de cada grupo butila e do N. Isso implica na igual densidade eletrônica sobre os átomos de carbono e hidrogênio em posições semelhantes de cada grupo butila ligado ao N de modo que, para os carbonos do cátion TBA, são esperados quatro sinais no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto e isto foi evidenciado como se verifica na Figura 6.

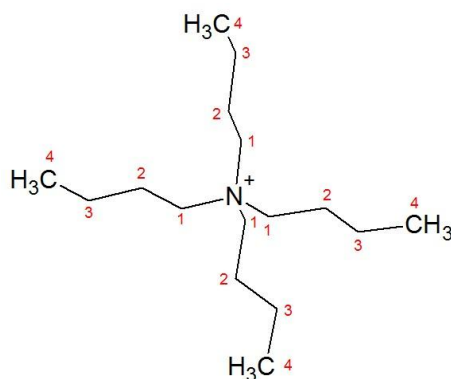


Figura 8. Representação estrutural do cátion tetrabutilamônio (TBA).

Com uma eletronegatividade maior do que a do carbono, o átomo de nitrogênio presente no TBA retira densidade eletrônica dos átomos de carbonos adjacentes.

Baseado em dados de análise elemental, foi proposta uma estequiometria com dois ligantes 2,4DHB coordenados ao Ru. Com isso, há a possibilidade dos ligantes estarem coordenados em duas posições relativas: *cis* ou *trans*. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 6), há sete sinais na região característica dos núcleos de carbono aromáticos (PAVIA et. al., 2010), indicando que há sete carbonos quimicamente distintos. Como cada 2,4DHB possui sete átomos de carbono, é possível inferir que a densidade eletrônica que está sobre todos os átomos em posições semelhantes de ambos os 2,4DHB coordenados é a mesma. Ou seja, como se propõem nas estruturas representadas nas Figuras 9a e 9b, estes ligantes estão em posição *trans* e com os anéis aromáticos no mesmo plano, além de os demais ligantes que compõem a esfera de coordenação estarem geometricamente organizados como se encontra proposto na supracitada figura.

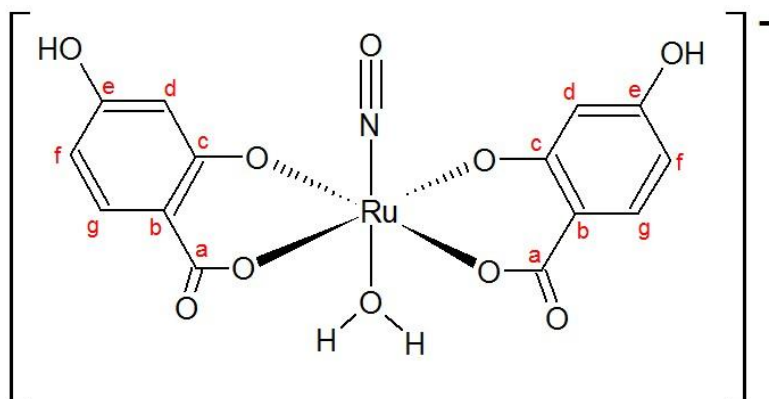


Figura 9a. Proposta de representação estrutural do complexo  $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]^-$ .

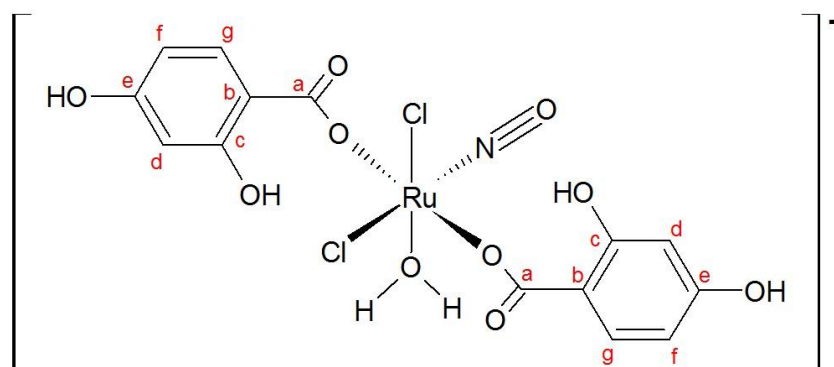


Figura 10b. Proposta de representação estrutural do complexo  $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]^-$ .

Embora na estrutura apresentada em 9b os átomos de hidrogênio dos ligantes 2,4DHB possam aparentemente não ser equivalentes, o NO coordenado pode exercer um efeito de corrente indutiva que influencia nos deslocamentos químicos desses prótons, tornando-os equivalentes.

As atribuições de cada sinal, listadas na Tabela 3, foram realizadas com base em complexos análogos (HATZIPANAYIOTI, KONTOTHEODOROU, 2011; KARALIOTA et al., 1998; LITOS et al., 2006; SILVA, 2010). Sendo o oxigênio um átomo mais eletronegativo do que o carbono, ele retira densidade eletrônica do carbono. Analisando a Figura 9, pode-se sugerir que a nuvem eletrônica sobre  $C_a$  é menor do que sobre  $C_c$  e  $C_e$ . Pela maior proximidade do  $C_c$  do grupo carboxilato, a nuvem eletrônica sobre este é menor do que a do  $C_e$ . Assim, o deslocamento químico ( $\delta$ ) de  $C_a$  é maior do que  $\delta$  de  $C_c$  que, por sua vez, é maior do que  $\delta$  de  $C_e$ . Já  $C_b$  está ligado ao grupo carboxilato e ao  $C_c$  ligado a uma hidroxila. O  $C_d$  está no anel aromático entre  $C_c$  e  $C_e$ , ambos ligados a grupos hidroxila. Assim, o  $\delta$  de  $C_b$  é maior do que o  $\delta$  de  $C_d$ . De modo semelhante, o  $\delta$  de  $C_g$  é maior do que  $\delta$  de  $C_f$ . Baseado nessa discussão, fizeram-se as atribuições dos sinais, as quais estão mostradas na Tabela 3.

Tabela 3. Dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o complexo  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  e atribuições dos sinais.

<b>C</b>	<b><math>\delta</math> (ppm)</b>
<b>1</b>	58,51
<b>2</b>	23,59
<b>3</b>	19,49
<b>4</b>	12,99
<b>a</b>	171,63
<b>b</b>	132,08
<b>c</b>	164,22
<b>d</b>	107,78
<b>e</b>	164,16
<b>f</b>	102,36
<b>g</b>	104,40

Em relação ao espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto, que está expresso na Figura 7, na região de deslocamento químico para os prótons dos núcleos aromáticos (PAVIA et al., 2010), três grupos de sinais foram verificados. Avaliando a Figura 9, pode-se sugerir que a nuvem eletrônica ao redor de  $\text{H}_d$  é menor do que para  $\text{H}_f$  e  $\text{H}_g$ . Assim, o  $\delta$  em 7,73 ppm (d,  $J_1 = 14,50$  Hz) atribuído a  $\text{H}_d$  é maior do que  $\delta$  de  $\text{H}_f$  e  $\delta$  de  $\text{H}_g$ . De modo semelhante, o duplo dubleto em 6,43 ppm é atribuído ao  $\text{H}_f$ , que acopla com o spin do núcleo de  $\text{H}_d$  ( $J_1 = 14,50$  Hz) e  $\text{H}_g$  ( $J_2 = 4,00$  Hz), e o dubleto em 6,36 ppm ( $J_2 = 4,00$  Hz) é referente a  $\text{H}_g$ .

Na região de campo mais alto, foram verificados os sinais referentes aos prótons do contra-íon TBA. Além disso, verificou-se um singlete em 5,16 ppm que pode ter contribuição dos prótons da molécula  $\text{H}_2\text{O}$  coordenada e do grupo hidroxila ligado ao anel aromático. Tanto a multiplicidade dos sinais quanto os valores de intensidades obtidos após integração dos mesmos estão de acordo com o esperado e sustentam as propostas feitas nas Figuras 9a e 9b. As atribuições dos sinais estão apresentadas na Tabela 4, que contém ainda as multiplicidades dos sinais e o número de hidrogênios.

Tabela 4. Dados de RMN de  $^1\text{H}$ , atribuições, multiplicidades e número de hidrogênios associados aos sinais para o complexo  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ .

H	$\delta$ (ppm)	Multiplicidade*	Número de hidrogênios
1	3,41	t	12
2	1,79	q	8
3	1,44	x	8
4	0,97	t	8
l	5,16	s	2
d	7,73	d	2
f	6,43	dd	2
g	6,36	d	2

\*d = dubleto; dd = duplo dubleto; t = tripleto; q = quinteto; x = sexteto.

Com base nos dados de RMN de  $^1\text{H}$ , a proposta de formulação  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  para o complexo em questão é sustentada, além desta também ser sustentada pelos dados obtidos no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e análise elementar.

#### 4.2.2 Complexo $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$

De modo a avaliar a estequiometria para o complexo com o ligante 2,5DHB e discutir a estrutura do mesmo, foi registrado um espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , que está apresentado na Figura 10.

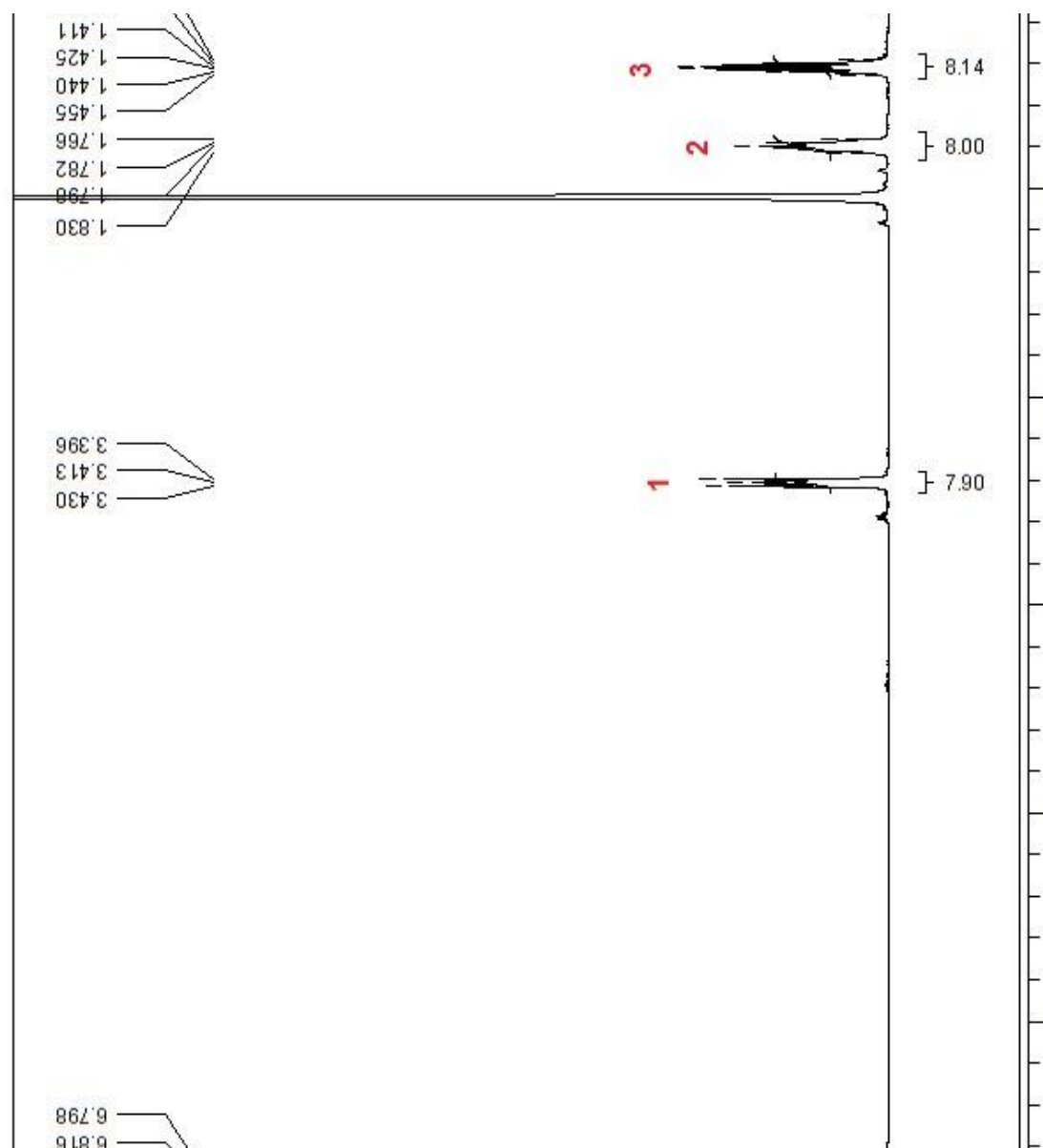


Figura 11. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  em acetona- $\text{d}_6$ .  $\delta$  (ppm) referente ao sinal da acetona (2,05 ppm).

Verificaram-se na região característica dos núcleos aromáticos três grupos de sinais com multiplicidades semelhantes àquelas verificadas no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ . A partir da Figura 11, que contém a representação da estrutura do ligante 2,5DHB desprotonado, fizeram-se as atribuições dos sinais.

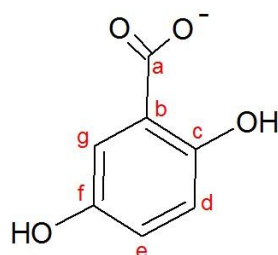


Figura 12. Representação estrutural do ligante 2,5DHB.

Para tal, foi seguido o mesmo raciocínio daquela realizada no tópico 4.2.1. O dubleto em 6,81 ppm ( $J_1 = 9,00$  Hz) é atribuído a  $H_e$  e o duplo dubleto em 7,06 ppm a  $H_d$ , que acopla com o spin do núcleo de  $H_e$  ( $J_1 = 9,00$  Hz) e  $H_g$  ( $J_2 = 3,00$  Hz). O dubleto em  $\delta = 7,32$  ppm ( $J_2 = 3,00$  Hz) é relacionado ao  $H_g$ . As atribuições dos sinais, apresentadas na Tabela 5, estão coerentes com a realizada por LITOS e colaboradores (2006).

Para os sinais na região de campo alto, relacionados aos hidrogênios do contra-íon TBA, as atribuições tentativas dos sinais no RMN de  $^1\text{H}$  foram feitas conforme discussão anterior e estão expressas na Tabela 5, juntamente com a multiplicidade e o número de hidrogênios associados a cada sinal verificado no espectro.

Tabela 5. Dados de RMN de  $^1\text{H}$ , atribuições, multiplicidades e número de hidrogênios associados aos sinais para o  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ .

H	$\delta$ (ppm)	Multiplicidade*	Número de hidrogênios
1	3,41	t	8
2	1,79	q	8
3	1,42	x	8
4	0,96	t	12
d	7,06	dd	5
e	6,81	d	5
g	7,32	d	5

Com base nos dados da Tabela 5, a razão entre o número de hidrogênios do contra-íon TBA com os do ligantes 2,5DHB não estava consistente com a formulação  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  proposta

baseada em dados de análise elementar. Nesse caso, pode-se sugerir a ocorrência de algum processo que explique este fato, como a possível reação de dimerização do ligante 2,5DHB (NEMATOLLAHI, AMANI, 2008).

No intuito de sanar a dúvida referente a estequiometria do complexo [TBA][Ru(NO)Cl<sub>2</sub>(2,5DHB)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)], purificou-se o composto em coluna cromatográfica de sílica. Obtiveram-se, assim, espectros de RMN de <sup>13</sup>C e <sup>1</sup>H da espécie em questão, que estão expressos nas Figuras 12 e 13, respectivamente.

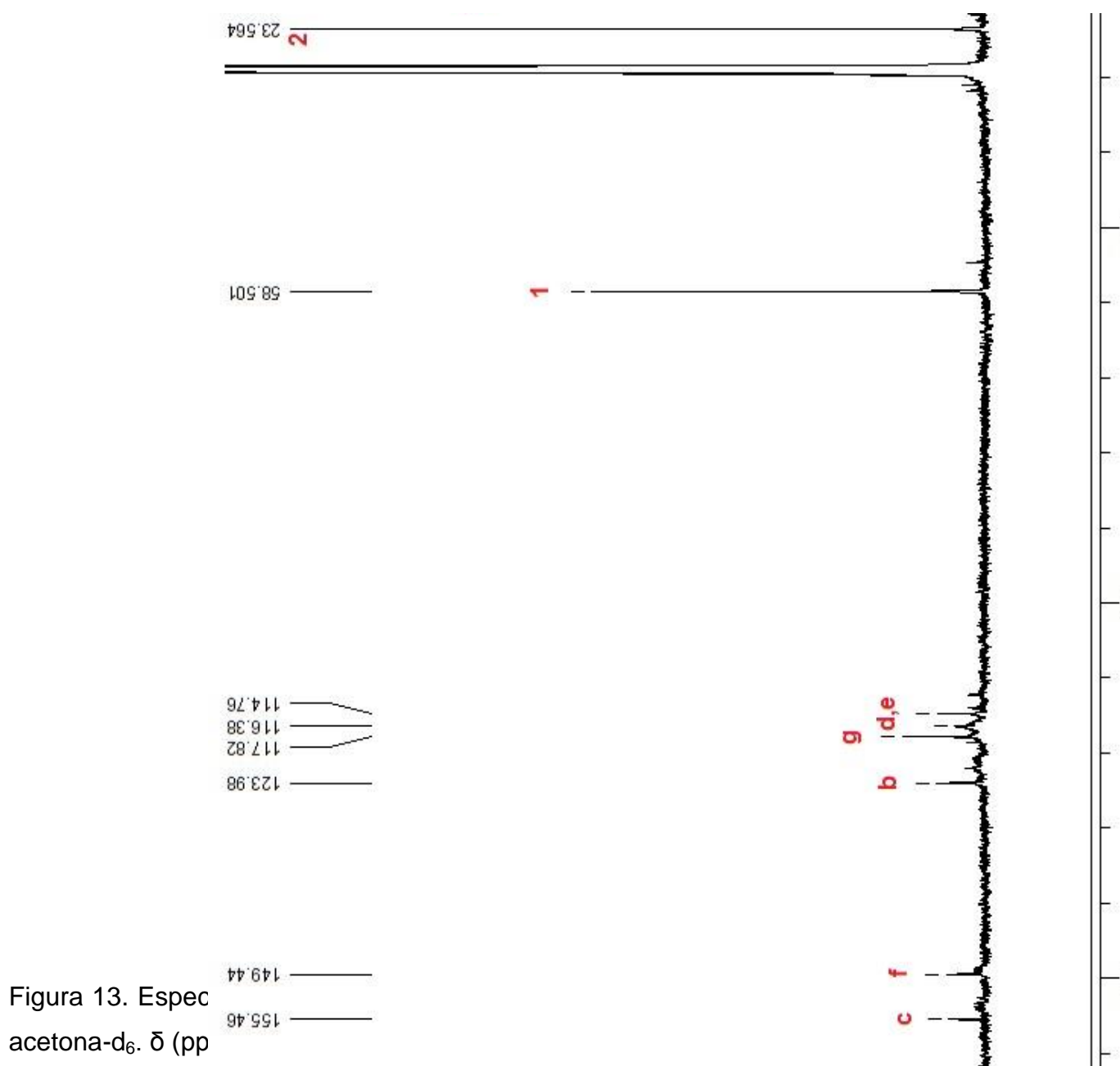


Figura 13. Espec  
acetona-d<sub>6</sub>.  $\delta$  (pp)



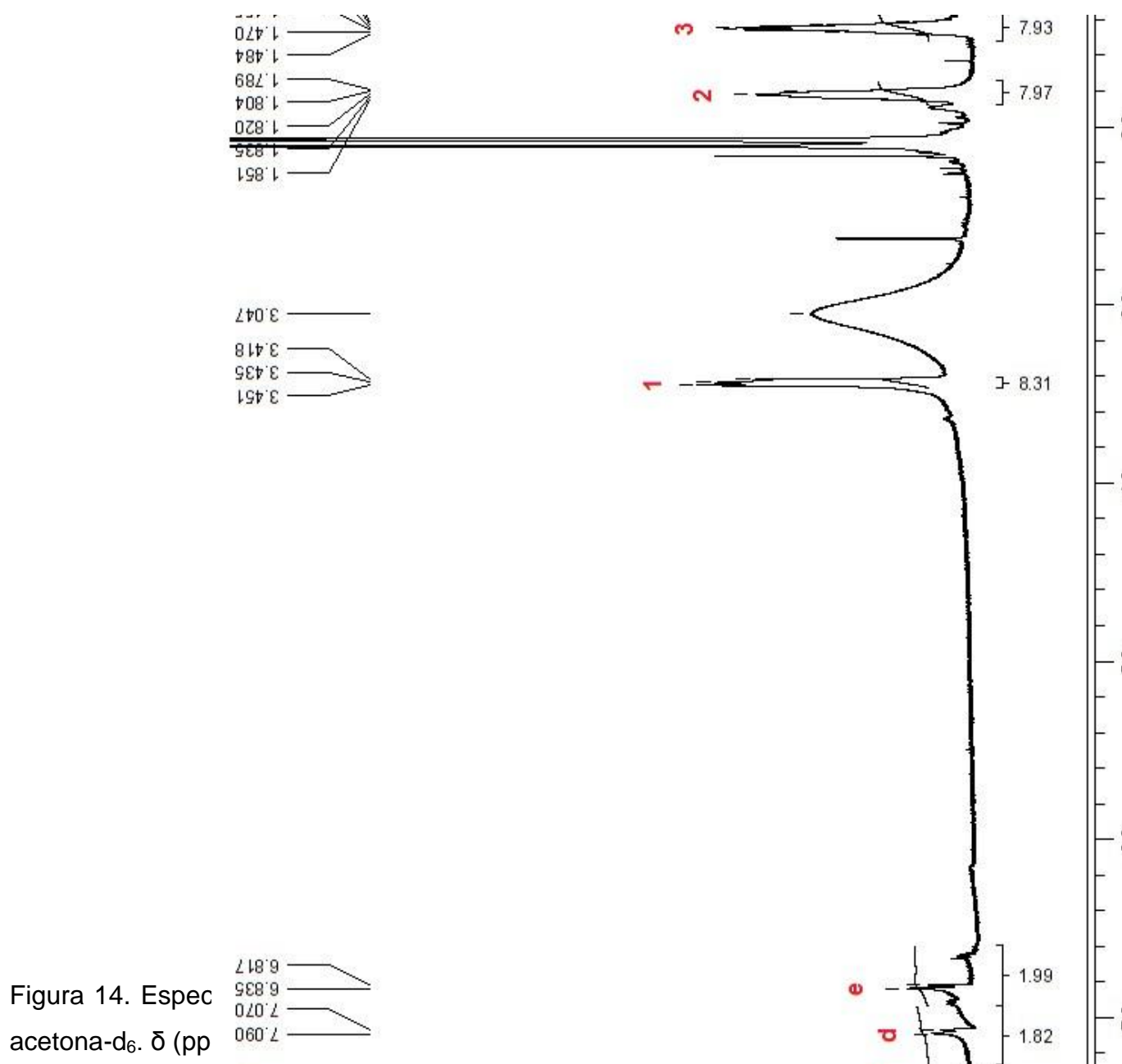


Figura 14. Espec  
acetona- $d_6$ .  $\delta$  (pp)

Em relação ao espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , verificaram-se na região característica dos núcleos aromáticos apenas sete sinais, de modo que se constata que há sete átomos de carbono com densidades eletrônicas distintas nos dois ligantes 2,5DHB coordenados, podendo-se propor para o complexo as estruturas apresentadas na Figura 14a e 14b.

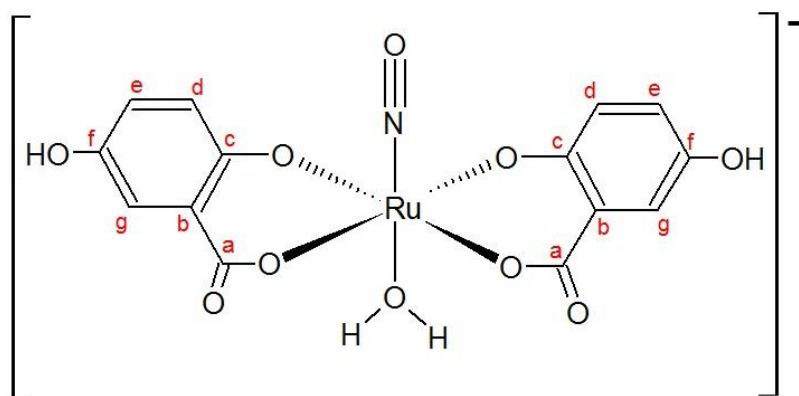


Figura 15a. Proposta de representação estrutural do complexo  $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]^-$ .

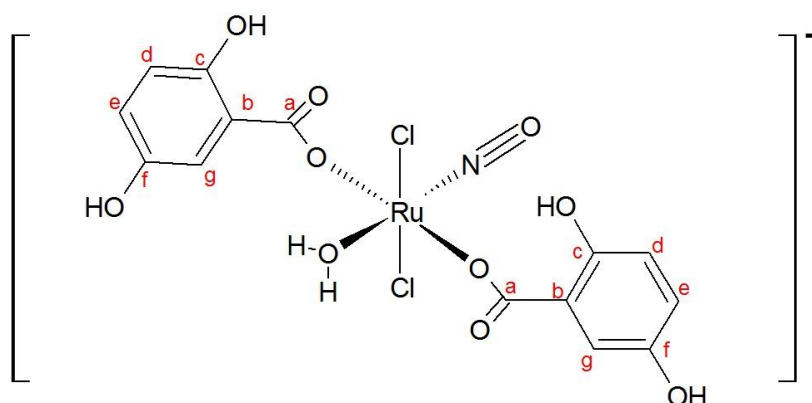


Figura 16b. Proposta de representação estrutural do complexo  $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]^-$ .

De modo análogo à discussão realizada no item anterior, com base na Figura 12, podem ser feitas algumas considerações para o complexo com 2,5DHB:  $\delta$  de  $C_a > \delta$  de  $C_c > \delta$  de  $C_f > \delta$  de  $C_b > \delta$  de  $C_g > \delta$  de  $C_d > \delta$  de  $C_e$ . Deste modo, as atribuições dos sinais do RMN de  $^{13}\text{C}$  estão apresentadas na Tabela 6. Ressalta-se também que, neste trabalho, não foram realizados experimentos de RMN bidimensionais a fim de sustentar ainda mais as atribuições dos sinais como em LITOS e col. (2006).

Tabela 6. Dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o complexo  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  e atribuições dos sinais.

C	$\delta$ (ppm)
1	58,50

<b>2</b>	23,56
<b>3</b>	19,49
<b>4</b>	12,99
<b>a</b>	171,70
<b>b</b>	123,98
<b>c</b>	155,46
<b>d</b>	116,38
<b>e</b>	114,76
<b>f</b>	149,44
<b>g</b>	117,82

No que se refere ao espectro de RMN de  $^1\text{H}$  mostrado na Figura 13, os sinais na região de campo mais alto se referem aos prótons do TBA, cujas atribuições seguiram o mesmo raciocínio anteriormente utilizado (Tabela 7).

Tabela 7. Dados de RMN de  $^1\text{H}$ , atribuições, multiplicidades e número de hidrogênios associados aos sinais para o  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ .

<b>H</b>	<b><math>\delta</math> (ppm)</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Número de hidrogênios</b>
<b>1</b>	3,43	t	8
<b>2</b>	1,82	q	8
<b>3</b>	1,44	x	8
<b>4</b>	0,99	t	12
<b>d</b>	7,08	d	2
<b>e</b>	6,83	d	2
<b>g</b>	7,36	s*	2

\*s = singleto.

Com base na Tabela 7, na região de campo baixo, relativa aos prótons do anel aromático do 2,5DHB, o dubleto em 6,83 ppm ( $J = 9$  Hz) é atribuído a  $\text{H}_e$  e o dubleto em 7,08 ppm ( $J = 9$  Hz) a  $\text{H}_d$ . O singleto em  $\delta = 7,36$  ppm é atribuída ao  $\text{H}_g$ .

Após integração dos sinais, verifica-se que a razão entre os sinais atribuídos ao TBA e aos 2,5DHB estão consistentes com a proposta de formulação  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  (Figura 14b). No entanto, as

multiplicidades dos sinais característicos do 2,5DHB não estão iguais às aquelas verificadas para o mesmo composto antes de ser purificado em coluna nem para o  $[TBA][Ru(NO)Cl_2(2,4DHB)_2(OH_2)]$ . Os motivos que levaram a isso ainda não foram elucidados, embora tenha sido levantada a possibilidade de ter havido diferença na aquisição dos dados.

#### *4.2.3 Complexo $Na[Ru(NO)(OH)_2(2,4DHB)(OH_2)]$*

Quanto ao espectro de RMN de  $^1H$  para o composto  $Na[Ru(NO)(OH)_2(2,4DHB)(OH_2)]$ , que está expresso na Figura 15, atribuíram-se os sinais observados utilizando de discussão semelhante a realizada no tópico 4.2.1.

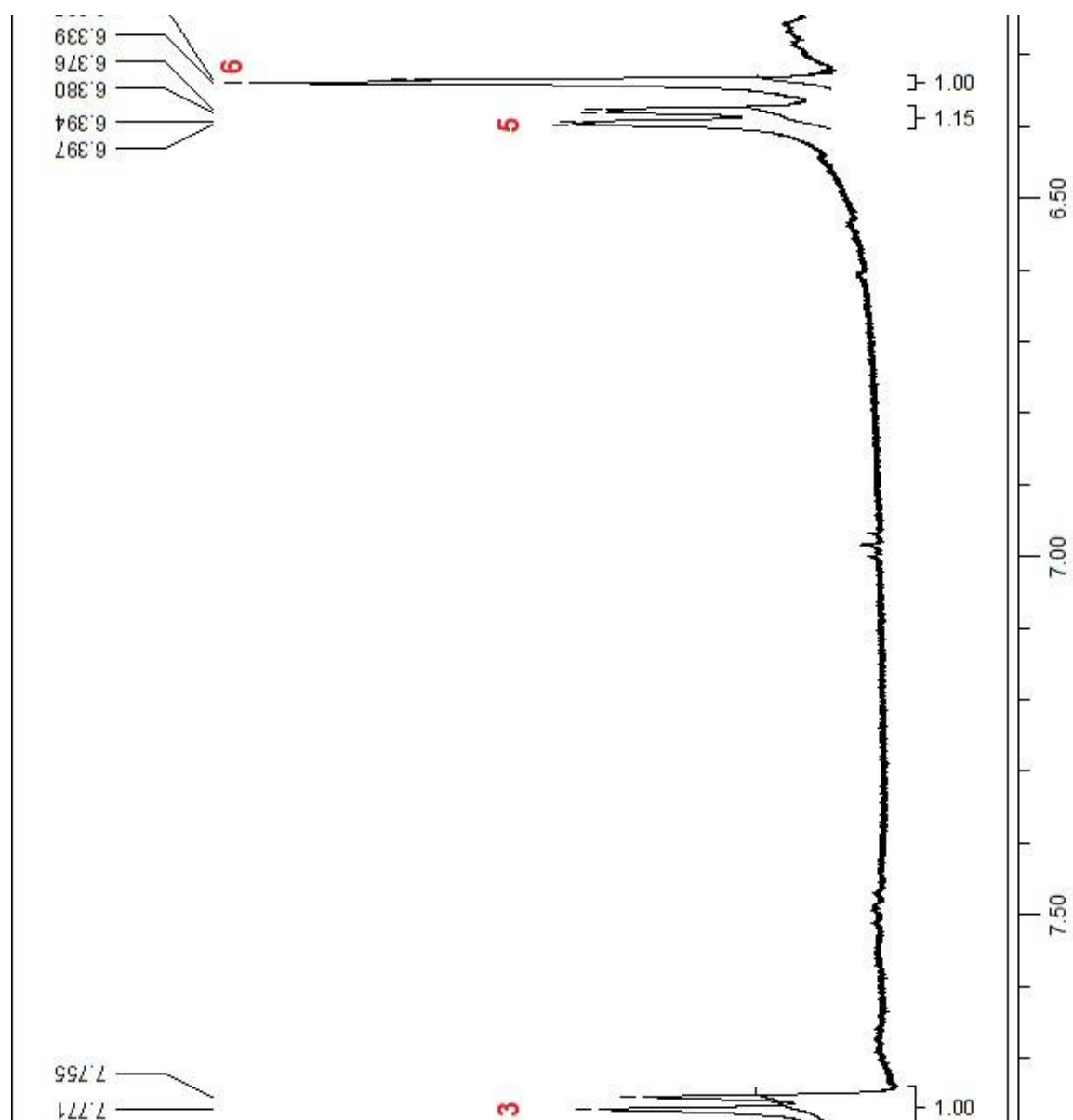


Figura 17. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$  em acetona- $\text{d}_6$ .  $\delta$  (ppm) referente ao deslocamento da acetona (2,05 ppm).

A partir dos dados de análise elementar para esse complexo, pode-se propor como uma das possíveis estruturas a que está representada na Figura 16. Os sinais evidenciados no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para este complexo e as respectivas atribuições, feitas baseado na Figura 16, estão listados na Tabela 8.

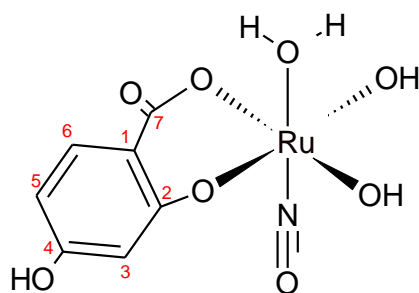


Figura 18. Representação estrutural do  $[\text{Ru}(\text{OH})_2(\text{OH}_2)(\text{NO})(2,4\text{DHB})]^-$ .

Tabela 8. Dados de RMN de  $^1\text{H}$ , atribuições, multiplicidades e número de hidrogênios associados aos sinais para o  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$ .

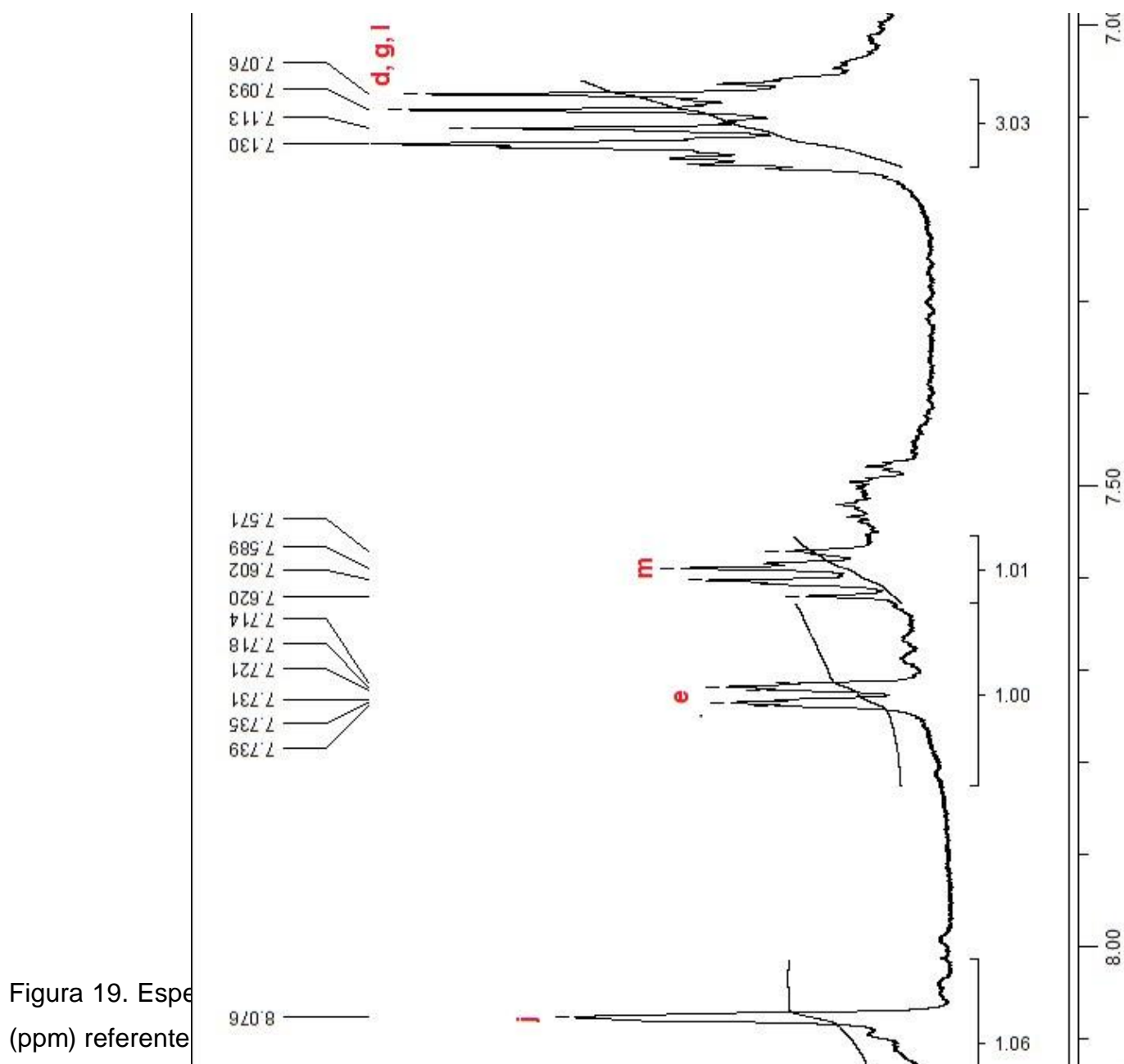
H	$\delta$ (ppm)	Multiplicidade*	Número de hidrogênios
3	7,76	d	1
5	6,39	dd	1
6	6,34	d	1

De acordo com os dados da Tabela 8, foram observados sinais apenas na região de campo baixo. Verificaram-se multiplicidades de sinais e deslocamentos químicos dos prótons análogos aos constatados para os sinais característicos do 2,4DHB no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o complexo  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ .

Em relação ao  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$ , os experimentos de espectroscopia de RMN de  $^{13}\text{C}$  não foram feitos em tempo hábil para serem apresentados nesta dissertação. Entretanto, os dados obtidos através do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para esse composto, acrescidos aos dados de análise elementar, dão sustentação a proposta de formulação para esse complexo.

#### 4.2.4 Complexo $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$

O complexo  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$  também foi caracterizado por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ . O espectro obtido está apresentado na Figura 17.



Para auxiliar na discussão dos dados obtidos neste espectro, será utilizada a Figura 18, que contém a representação da estrutura do nitrosilo complexo de rutênio com ligante DF, proposta a partir dos dados de análise elemental.

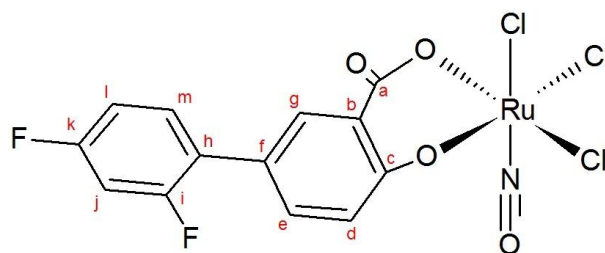


Figura 20. Representação Estrutural do complexo  $[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]^{2-}$ .

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 17), foram observados sinais apenas na região de deslocamento químico característica dos núcleos aromáticos. Com base na Figura 18, o singlete em  $\delta = 8,08$  ppm pode ser atribuído ao  $\text{H}_j$ , mais desprotegido por efeito indutivo. Já o duplo tripleto em  $\delta = 7,73$  ppm é atribuído ao  $\text{H}_e$ , que acopla os spins dos núcleos de  $\text{H}_d$  ( $J_1 = 8,5$  Hz),  $\text{H}_g$  ( $J_2 = 2,0$  Hz) e  $\text{H}_m$  ( $J_5 = 2,0$  Hz), enquanto o multipletto em  $\delta = 7,60$  ppm está relacionado ao  $\text{H}_m$ . É observado ainda outro multipletto em  $\delta = 7,11$  ppm, em que foram detectados dois valores de  $J = 8,5$  Hz, que pode ser atribuído aos  $\text{H}_d$ ,  $\text{H}_g$  e  $\text{H}_l$ . As multiplicidades dos sinais verificadas no referido espectro estão semelhantes àsquelas observadas em outros trabalhos da literatura com o diflunisal (ANDREWS et al., 2010; KIM, KIM, 2011).

Após integração dos sinais, verifica-se a presença de seis átomos de hidrogênio quimicamente distintos, o que está coerente com a proposta de formulação  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$  para esse composto.

Com base nesta discussão, os dados obtidos nesse experimento se encontram listados na Tabela 9.

Tabela 9. Dados de RMN de  $^1\text{H}$ , atribuições, multiplicidades e número de hidrogênios associados aos sinais para o  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$ .

H	$\delta$ (ppm)	Multiplicidade	Número de hidrogênios
<b>d, g, l</b>	7,11	m	3
<b>m</b>	7,60	m	1
<b>e</b>	7,73	dt	1



j	8,08	s	1
---	------	---	---

\*m = multipleteo; dt = duplo tripleteo.

Assim como para o  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{OH})_2(\text{OH}_2)(\text{NO})(2,4\text{DHBA})]$ , o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$  não foi obtido em tempo hábil para ser discutido neste trabalho. Mesmo com a ausência deste espectro, os dados de análises elementares de carbono, hidrogênio, nitrogênio e cloro acrescidos aos dados do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  confirmam que a formulação para esse composto é a proposta.

### 4.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

#### 4.3.1 Precursor $\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

O espectro vibracional do precursor  $\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  foi registrado e se encontra apresentado na Figura 19.

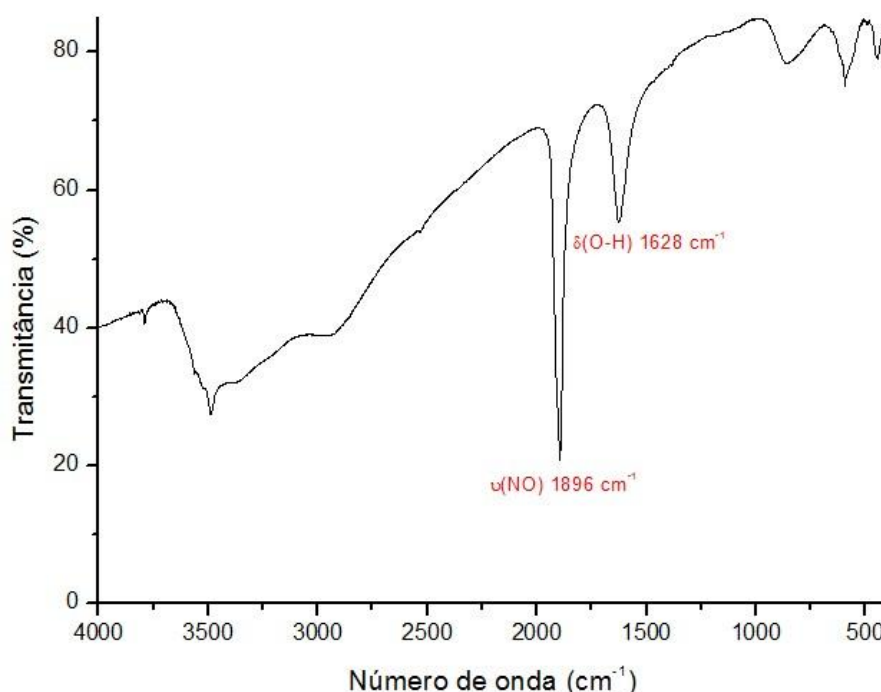


Figura 21. Espectro vibracional de  $\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  em pastilha de KBr.

Com base na Figura 19, é possível verificar um sinal intenso em 1896  $\text{cm}^{-1}$ . Baseado em complexos análogos (FAIREY, IRVING, 1966; RONCAROLI

et al., 2007; TFOUNI et al., 2003), esta banda é atribuída ao estiramento da ligação N=O. Esta banda se encontra na faixa de energia associada a complexos que contêm o óxido nítrico coordenado na forma de nitrosilo ( $\text{NO}^+$ ) (SCHREINER et al., 1972).

Também é verificada uma banda em  $596\text{ cm}^{-1}$ , que pode ser atribuída tentativamente ao estiramento da ligação Ru-NO. Além disso, são constatados sinais em 2960 e 3380, e em  $1628\text{ cm}^{-1}$  associados, respectivamente, ao estiramento e deformação angular da ligação O-H da molécula de água da esfera de solvatação desse complexo.

#### 4.3.2 Ligantes 2,4 e 2,5DHBA e respectivos complexos

Os espectros na região do infravermelho dos ligantes 2,4 e 2,5DHB e dos compostos  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ ,  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$  e  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  estão ilustrados nas Figuras 20 a 24.

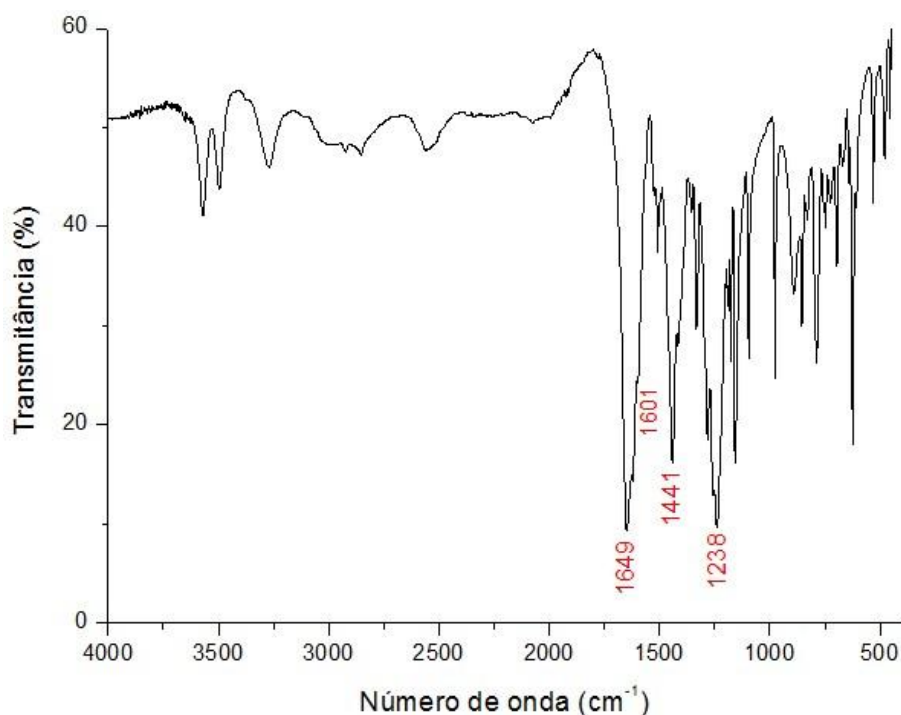


Figura 22. Espectro vibracional do ligante 2,4DHBA em pastilha de KBr.

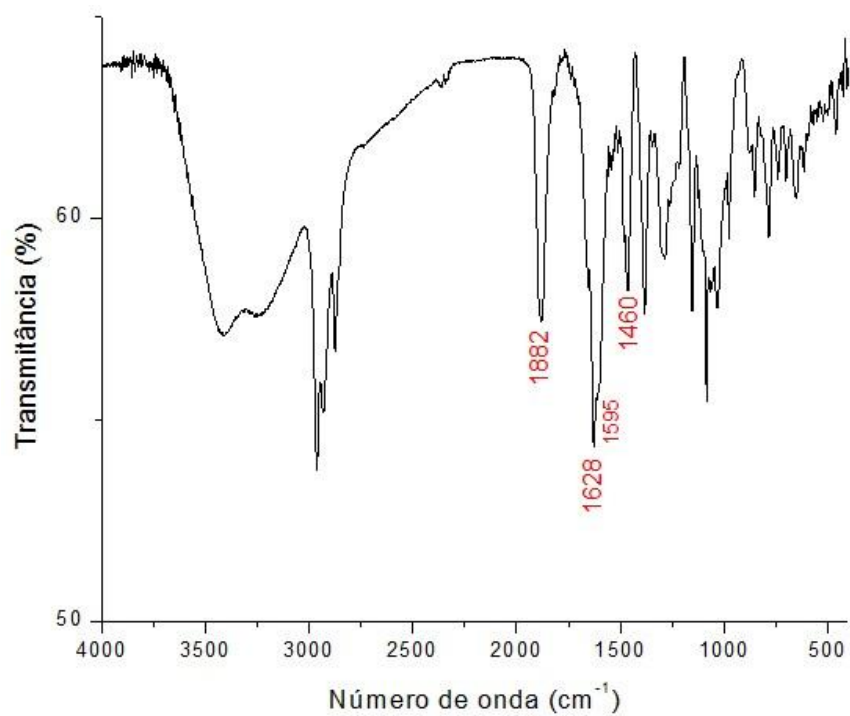


Figura 23. Espectro vibracional do  $[TBA][Ru(NO)Cl_2(2,4DHB)_2(OH_2)]$  em pastilha de KBr.

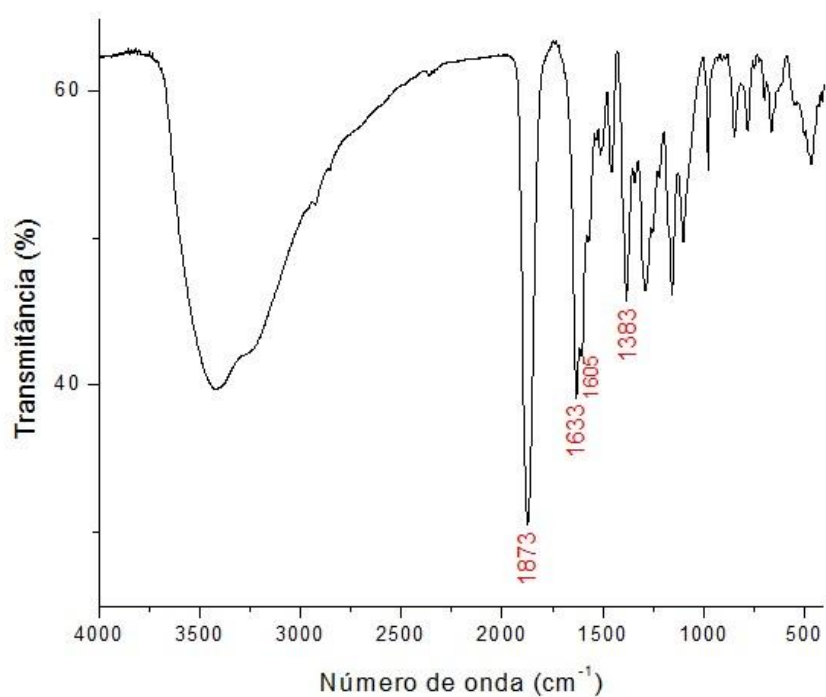


Figura 24. Espectro vibracional do complexo  $Na[Ru(NO)(OH)_2(2,4DHB)(OH_2)]$  em pastilha de KBr.

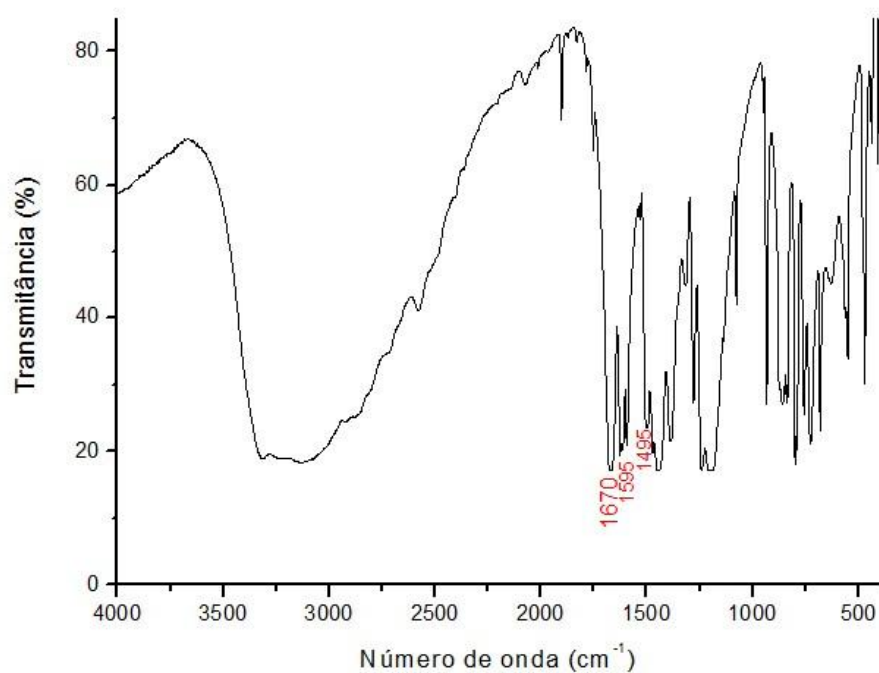


Figura 25. Espectro vibracional do ligante 2,5DHB em pastilha de KBr.

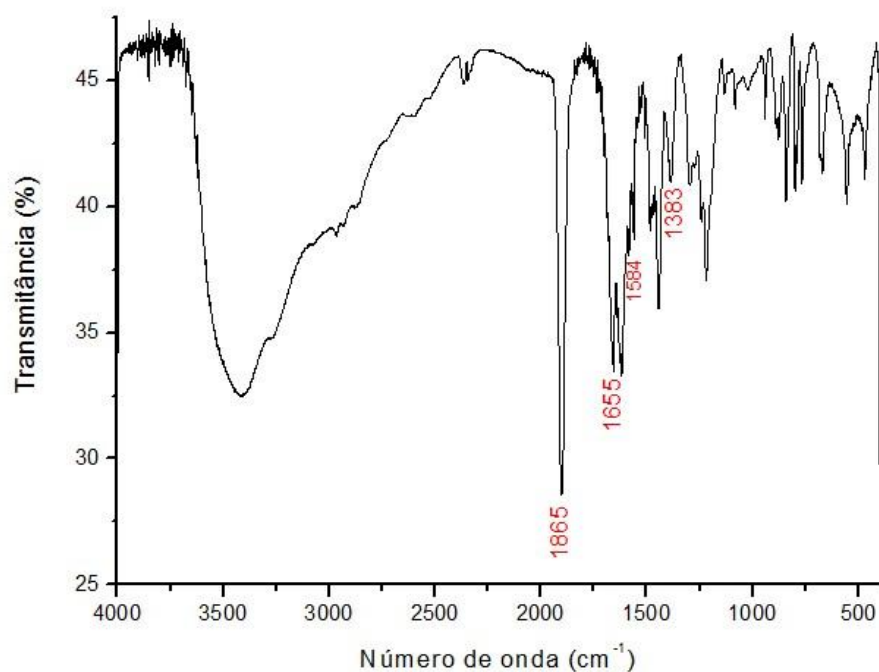


Figura 26. Espectro vibracional do  $[TBA][Ru(NO)Cl_2(2,5DHB)_2(OH_2)]$  em pastilha de KBr.

As atribuições tentativas das principais bandas evidenciadas nos espectros mostrados nas Figuras 20 e 24 se encontram nas Tabelas 10 e 11.

Tabela 10. Dados dos espectros vibracionais dos compostos 2,4DHBA, [TBA][Ru(NO)Cl<sub>2</sub>(2,4DHB)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)] (I) e Na[Ru(NO)(OH)<sub>2</sub>(2,4DHB)(OH<sub>2</sub>)] (II).

Atribuição	2,4DHBA	Complexo I	Complexo II
$\nu(\text{OH})$	3570, 3485 cm <sup>-1</sup>	3412, 3248 cm <sup>-1</sup>	3412, 3248 cm <sup>-1</sup>
$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$		2962 cm <sup>-1</sup>	
$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$		2877 cm <sup>-1</sup>	
$\nu(\text{NO})$		1882 cm <sup>-1</sup>	1877 cm <sup>-1</sup>
$\nu(\text{C=O})$	1649 cm <sup>-1</sup>	1628 cm <sup>-1</sup>	1633 cm <sup>-1</sup>
$\nu_{\text{assim}}(\text{COO})$	1601 cm <sup>-1</sup>	1595 cm <sup>-1</sup>	1605 cm <sup>-1</sup>
$\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$	1441 cm <sup>-1</sup>	1383 cm <sup>-1</sup>	1383 cm <sup>-1</sup>
$\Delta\nu(\text{COO})$	160 cm <sup>-1</sup>	212 cm <sup>-1</sup>	222 cm <sup>-1</sup>
$\nu(\text{C-O})$	1238 cm <sup>-1</sup>	1153 cm <sup>-1</sup>	1155 cm <sup>-1</sup>

Tabela 11. Dados dos espectros vibracionais dos compostos 2,5DHBA e [TBA][Ru(NO)Cl<sub>2</sub>(2,5DHB)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)].

Atribuição	2,5DHBA	[TBA][Ru(NO)Cl <sub>2</sub> (2,5DHB) <sub>2</sub> (OH <sub>2</sub> )]
$\nu(\text{OH})$	3313 cm <sup>-1</sup>	3414, 3265 cm <sup>-1</sup>
$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$		2966 cm <sup>-1</sup>
$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$		2878 cm <sup>-1</sup>
$\nu(\text{NO})$		1865 cm <sup>-1</sup>
$\nu(\text{C=O})$	1670 cm <sup>-1</sup>	1655 cm <sup>-1</sup>
$\nu_{\text{assim}}(\text{COO})$	1595 cm <sup>-1</sup>	1584 cm <sup>-1</sup>
$\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$	1495 cm <sup>-1</sup>	1383 cm <sup>-1</sup>
$\Delta\nu(\text{COO})$	100 cm <sup>-1</sup>	201 cm <sup>-1</sup>
$\nu(\text{C-O})$	1240 cm <sup>-1</sup>	1219 cm <sup>-1</sup>

Com base nas Figuras 20 a 24 e nas Tabelas 10 e 11, constata-se nos espectros dos complexos que a banda atribuída à frequência de estiramento da ligação N≡O ( $\nu(\text{NO})$ ) em cada espectro se encontra na região de 1865 a 1882 cm<sup>-1</sup>, que é a faixa característica de complexos nos quais é destacado o caráter nitrosônio do óxido nítrico. Com os referidos sinais nessa faixa de energia, é

evidenciada a formação da espécie diamagnética que contém o fragmento  $\{\text{RuNO}\}^6$  em cada complexo (SCHREINER et al., 1972).

Tal faixa de número de onda relacionada ao estiramento da ligação NO é consistente com o fato de haver a doação  $\sigma$  do ligante nitrosilo para o metal e retrodoação dos elétrons dos orbitais d preenchidos e de simetria adequada do  $\text{Ru}^{\text{II}}$  para os orbitais  $\pi^*$  do  $\text{NO}^+$ . Conseqüentemente, a ligação do  $\text{NO}^+$  coordenado é mais fraca do que na espécie livre (ENEMARK, FELTHAM, 1974; FORD, LORKOVIC, 2002).

Pode ser discutida ainda a relação entre os valores de energia relacionados ao  $\nu_{(\text{NO})}$  e o ligante que se encontra na posição *trans* ao  $\text{NO}^+$  na esfera de coordenação do rutênio. A orientação dos orbitais do ligante em *trans* ao  $\text{NO}^+$  influencia diretamente na sobreposição desses orbitais com os do centro metálico de modo que isso tem influência direta na nuvem eletrônica em volta do ligante nitrosilo (COE, GLENWRIGHT, 2000; SÁ, 2010). Ligantes como cloro apresentam habilidade  $\pi$ -doadora mais baixa do que a água e esta última mais baixa que o ligante hidroxilo (HUHEEY et al., 1997). Então,  $\text{OH}_2$  doa mais densidade eletrônica para o  $\text{Ru}^{\text{II}}$  do que  $\text{Cl}^-$ . Este centro metálico, por sua vez, em complexos onde  $\text{OH}_2$  se encontra *trans* ao  $\text{NO}^+$  retrodoará mais densidade eletrônica para o ligante nitrosilo. Logo, a ligação  $\text{N}\equiv\text{O}$  é mais fraca nestes complexos do que na situação onde o  $\text{Cl}^-$  está *trans* ao  $\text{NO}^+$  (BOTTOMLEY, 1978; RONCAROLI et al., 2007).

Sendo o número de onda diretamente proporcional à energia da ligação para um mesmo par de átomos, no  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  ( $\nu_{(\text{NO})}$  em  $1882\text{ cm}^{-1}$ ) propõe-se que há um ligante  $\text{Cl}^-$  *trans* ao  $\text{NO}^+$ , enquanto que em  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  ( $\nu_{(\text{NO})}$  em  $1865\text{ cm}^{-1}$ ) e  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$  ( $\nu_{(\text{NO})}$  em  $1877\text{ cm}^{-1}$ ), o ligante em *trans* é  $\text{OH}_2$  (TFOUNI et al., 2005; VIDAL et al., 2012).

É observado ainda no espectro vibracional que a frequência de vibração relacionada ao  $\nu_{(\text{NO})}$  é menor no  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  do que nos demais compostos. Então, infere-se que a ligação  $\text{N}\equiv\text{O}$  é mais fraca no complexo com o 2,5DHB do que nos demais. Isso indica que a nuvem eletrônica que está sendo retrodoada do metal para o  $\text{NO}^+$  é maior no complexo com 2,5DHB, contribuindo com a diminuição da força da ligação em

relação aos outros complexos. Outro motivo para essa diferença pode estar associado ao efeito do contra-íon no complexo [TBA][Ru(NO)Cl<sub>2</sub>(2,5DHB)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)] ser diferente daquele no Na[Ru(NO)(OH)<sub>2</sub>(2,4DHB)(OH<sub>2</sub>)]. Como relatado na literatura, para nitrosilo complexos com ligante nicotinamida, o  $\nu_{(\text{NO})}$  é influenciado pelo contra-íon do composto (BORGES et al., 1998), e para compostos [Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>(X≡Y)]<sup>2+</sup>, onde X≡Y é N<sub>2</sub>, CO, MeCN, CF<sub>3</sub>CN, PhCN, Bu<sup>t</sup>CN ou MeNC, em que a frequência de estiramento X≡Y aumenta com o aumento do raio do contra-íon (CHATT et al., 1971; ROCHA, 1995). Esses dados sustentam ainda mais as propostas de fórmulas estruturais para os complexos [TBA][Ru(NO)Cl<sub>2</sub>(2,4DHB)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)], Na[Ru(NO)(OH)<sub>2</sub>(2,4DHB)(OH<sub>2</sub>)] e [TBA][Ru(NO)Cl<sub>2</sub>(2,5DHB)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)].

Além desta banda, são verificados nos referidos espectros vibracionais os sinais característicos dos ligantes 2,4 e 2,5DHB. Isso indica que estes compõem a esfera de coordenação do centro metálico nos seus respectivos complexos.

Nos espectros dos complexos, a banda associada à frequência de estiramento da ligação C=O ( $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ ) do grupo carboxilato se encontra em menor energia do que aquela verificada para os ligantes livres. Sendo a frequência de vibração C=O influenciada pelos átomos ligados ao grupo carboxilato, no ligante livre, este grupo se encontra protonado enquanto que nos complexos se propõe que um dos átomos de oxigênio do grupo se encontra coordenado ao rutênio, um átomo mais pesado. Logo, o referido grupo vibrará menos intensamente no caso onde este se encontra ligado ao rutênio e, portanto, é coerente que a energia associada ao  $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$  seja menor nos complexos do que nos ligantes livres. Esse deslocamento também é evidenciado em outros complexos com ligantes dihidróxibenzoicos (BANDOLI et al., 1999).

Também foram evidenciados os sinais relacionados às frequências de estiramentos assimétrico ( $\nu_{\text{assim}(\text{COO})}$ ) e simétrico ( $\nu_{\text{sim}(\text{COO})}$ ) do grupo COO<sup>-</sup> dos ligantes. A atribuição destas bandas e a diferença entre os valores das mesmas, o  $\Delta\nu_{(\text{COO})}$ , auxiliam na identificação do modo de coordenação do grupo carboxilato, como discutido na introdução. Os sinais atribuídos ao  $\nu_{\text{assim}(\text{COO})}$  e ao  $\nu_{\text{sim}(\text{COO})}$  se encontram em regiões de energia análogas as verificadas em outros complexos com os referidos ligantes (MICERA et al.,

1985b; MICERA et al., 1985a). Nos três complexos em questão, o  $\Delta\nu_{(\text{COO})}$  é maior do que 200, sustentando a proposta do modo de coordenação monodentado do grupo carboxilato (DEACON, PHILLIPS, 1980; TRINCHERO et al., 2004). Além disso, é verificado um aumento no  $\Delta\nu_{(\text{COO})}$  nos complexos ( $212 \text{ cm}^{-1}$  para  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ ,  $222 \text{ cm}^{-1}$  para  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{OH})_2(\text{OH}_2)(\text{NO})(2,4\text{DHB})]$  e  $201 \text{ cm}^{-1}$  para  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  em relação aos ligantes livres ( $160 \text{ cm}^{-1}$  para 2,4DHBA e  $100 \text{ cm}^{-1}$  para 2,5DHBA), sendo esta mais uma evidência de coordenação.

Nos espectros dos complexos, evidenciaram-se ainda a presença de bandas relacionadas ao  $\nu_{(\text{OH})}$  das moléculas de água de coordenação e de hidratação e do(s) grupo(s) O-H dos ligantes DHBA coordenados. Em relação aos espectros dos complexos  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(\text{L})_2(\text{OH}_2)]$  ( $\text{L} = 2,4$  ou  $2,5\text{DHB}$ ), foram constatados ainda sinais relacionados ao contra-íon TBA, como o  $\nu_{\text{as}(\text{CH}_3)}$  e  $\nu_{\text{s}(\text{CH}_3)}$ .

Portanto, nos espectros vibracionais apresentados, a presença dos sinais característicos do íon  $\text{NO}^+$ , dos ligantes DHBA coordenados e do contra-íon, nos compostos com TBA, dão sustentação às formulações propostas baseadas em dados de análise elementar e de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

#### 4.3.3 Ligante diflunisal e complexo $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$

Foram registrados espectros vibracionais para o ligante diflunisal, o sal  $\text{Na}_2\text{DF}$  e o composto  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$ , os quais estão expressos nas Figuras 25 a 27 e cujas atribuições tentativas dos principais sinais estão na Tabela 12.



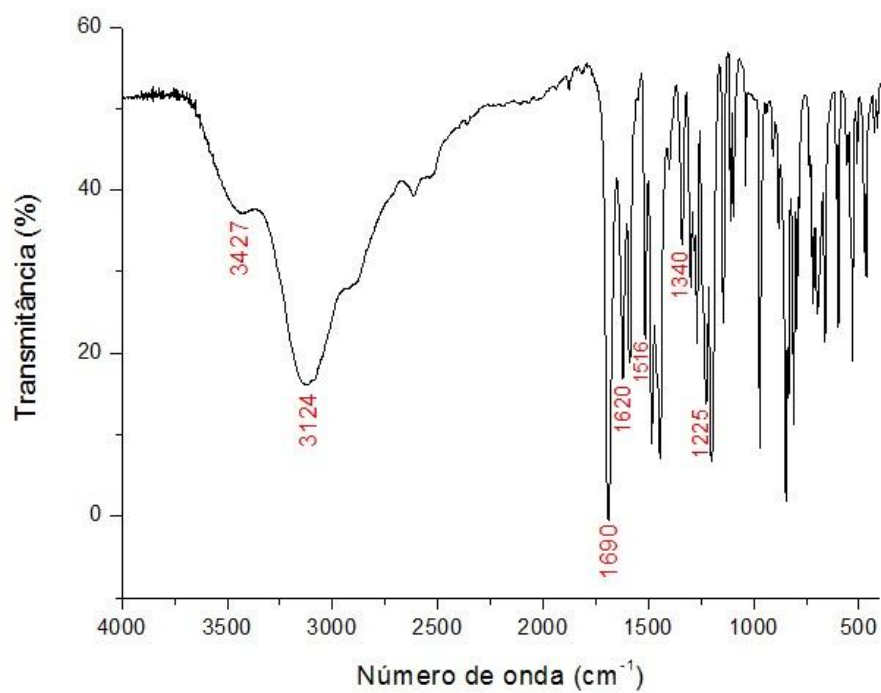


Figura 27. Espectro vibracional do ligante diflunisal em pastilha de KBr.

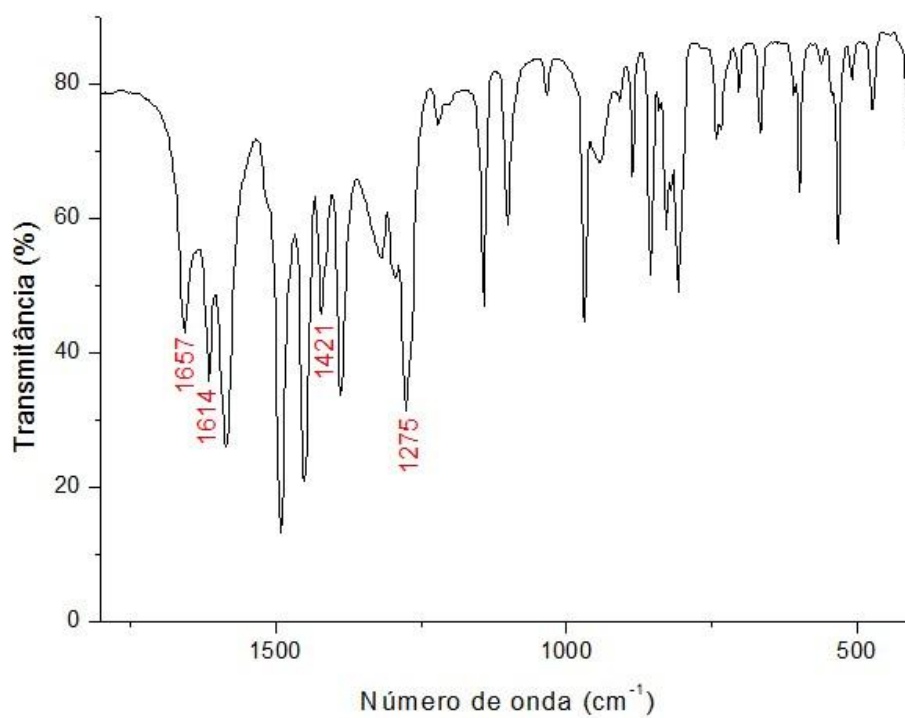


Figura 28. Espectro vibracional do Na<sub>2</sub>DF em pastilha de KBr.

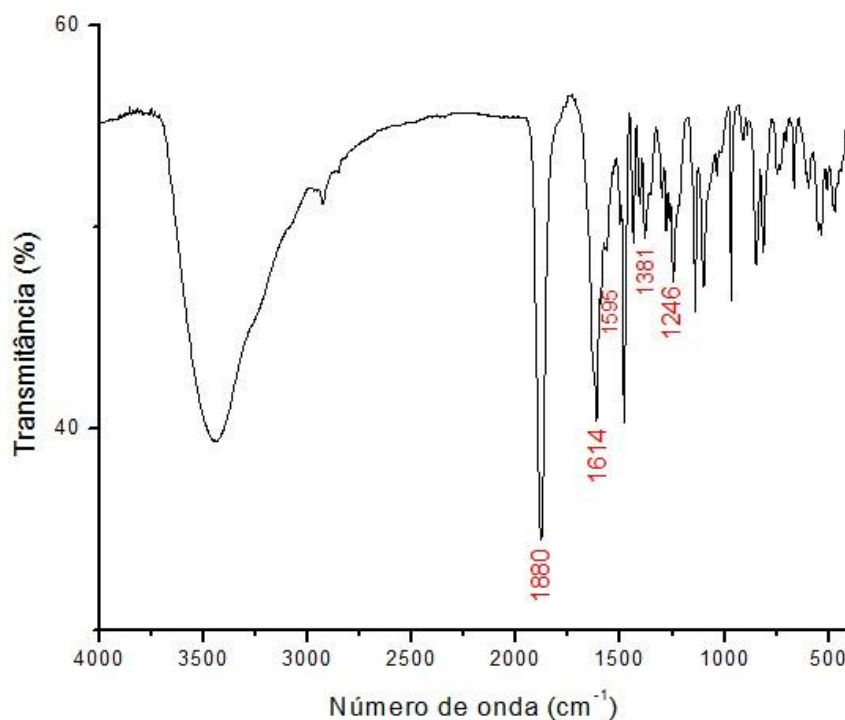


Figura 29. Espectro vibracional do  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$  em pastilha de KBr.

Tabela 12. Dados dos espectros vibracionais dos compostos diflunisal,  $\text{Na}_2\text{DF}$  e  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$ .

Atribuição	Diflunisal	$\text{Na}_2\text{DF}$	$\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$
$\nu(\text{OH})$	3427, 3124 $\text{cm}^{-1}$	3451, 3275 $\text{cm}^{-1}$	3448, 3230 $\text{cm}^{-1}$
$\nu(\text{NO})$			1880 $\text{cm}^{-1}$
$\nu(\text{C}=\text{O})$	1690 $\text{cm}^{-1}$	1657 $\text{cm}^{-1}$	1614 $\text{cm}^{-1}$
$\nu_{\text{assim}}(\text{COO})$	1620 $\text{cm}^{-1}$	1614 $\text{cm}^{-1}$	1595 $\text{cm}^{-1}$
$\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$	1516 $\text{cm}^{-1}$	1421 $\text{cm}^{-1}$	1381 $\text{cm}^{-1}$
$\Delta\nu(\text{COO})$	104 $\text{cm}^{-1}$	193 $\text{cm}^{-1}$	214 $\text{cm}^{-1}$
$\nu(\text{C}-\text{F})$	1269 $\text{cm}^{-1}$	1275 $\text{cm}^{-1}$	1246 $\text{cm}^{-1}$
$\delta(\text{OH}) + \nu(\text{C}-\text{O})$	1225, 1200 $\text{cm}^{-1}$		

O composto  $\text{Na}_2\text{DF}$  foi sintetizado a partir da desprotonação em meio básico dos grupos carboxilato e hidroxila do diflunisal. A formação deste sal é sustentada pelo deslocamento para menor energia em relação ao ligante livre

do sinal atribuído ao  $\nu_{(C=O)}$ . Também é notado, com base em dados da literatura (BARBOSA, 2007), o não aparecimento das bandas resultantes da combinação da deformação angular da ligação O-H e do estiramento C-O ( $\delta_{(OH)} + \nu_{(C-O)}$ ) no espectro do sal, evidenciando a desprotonação do grupo hidroxila.

Para o composto  $Na_2[Ru(NO)Cl_3(DF)]$ , é destacado o sinal atribuído ao  $\nu_{(NO)}$  em  $1880\text{ cm}^{-1}$ , apresentando o óxido nítrico características de íon nitrosênio. Do mesmo modo como para os complexos com ligantes DHBA, a banda característica do  $\nu_{(C=O)}$  foi deslocada para menor energia em relação ao sal do diflunisal. Outro ponto destacado é o  $\Delta\nu_{(COO)}$ , que também é maior do que 200, indicando que o grupo carboxilato se coordenou ao centro metálico através de apenas um átomo doador. Ainda é constatado um aumento no  $\Delta\nu_{(COO)}$  para o complexo ( $214\text{ cm}^{-1}$ ) em relação ao do ligante DF ( $104\text{ cm}^{-1}$ ) e ao do sal  $Na_2DF$  ( $193\text{ cm}^{-1}$ ), sendo esta mais uma evidência de coordenação. Além dessas bandas, é constatada a presença do sinal relativo à frequência de estiramento da ligação C-F ( $\nu_{(C-F)}$ ) do diflunisal.

Deste modo, os sinais evidenciados nos espectros vibracionais sustentam a formulação proposta para o composto  $Na_2[Ru(NO)Cl_3(DF)]$ .

#### 4.4 Espectroscopia Eletrônica

Os espectros eletrônicos de nitrosilo complexos de rutênio apresentam bandas características tanto de transições entre orbitais característicos dos ligantes quanto do centro metálico. As transições observadas nos espectros eletrônicos dos complexos  $[Ru(NH_3)_4(L)(NO)]^{n+}$  (em que L é  $NH_3$ ,  $H_2O$ , pz ou py para  $n = 3$ ; e  $Cl^-$  e  $OH^-$  para  $n = 2$ ) foram atribuídas por GORELSKY et al. (2000) com base na análise dos orbitais moleculares e da teoria de densidade funcional dependente do tempo (TD-DFT). De acordo com os autores, além de transições internas ligante-ligante, os nitrosilo complexos estudados apresentam bandas de transição de transferência de carga do metal para o ligante (TCML  $d_{\pi}(Ru) \rightarrow \pi^*(NO)$ ) na região de 420 a 480 nm, que são pouco intensas. Com esse método, também se confirmou que as bandas encontradas entre 300 e 350 nm são atribuídas a transições d-d com contribuição de TCML

e que na região de 310 nm, há uma banda atribuída a uma transição de transferência de carga do ligante para o metal (TCLM  $p_x, p_y(L) \rightarrow d_{z^2}, d_{xy}(Ru)$ ).

Baseado nesses princípios e em complexos análogos, as bandas observadas nos espectros eletrônicos de *trans*-[Ru(NO)Cl(L)<sub>4</sub>](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, onde L é py, isn ou 4-acpy, e espécies relacionadas foram atribuídas por COE et al. (1995) e CALANDRELI et al. (2009). Como esperado para nitrosilo complexos, os espectros eletrônicos apresentaram, além de outras bandas, uma banda de baixa intensidade na região de 400 a 480 nm, atribuída a uma TCML e, para as hidroxoespécies, outra banda na região de 300 a 350 nm atribuída a uma transição d-d com contribuição de TCML.

Assim, com base nessa discussão, os complexos sintetizados nesse trabalho foram caracterizados por espectroscopia de absorção nas regiões do ultravioleta e visível. Os dados obtidos estão discutidos nos tópicos seguintes.

#### 4.4.1 Precursor $Ru(NO)Cl_3 \cdot H_2O$

Foram obtidos espectros eletrônicos para o  $Ru(NO)Cl_3 \cdot H_2O$  em metanol e etanol, os quais estão expressos nas Figuras 28 e 29, respectivamente.

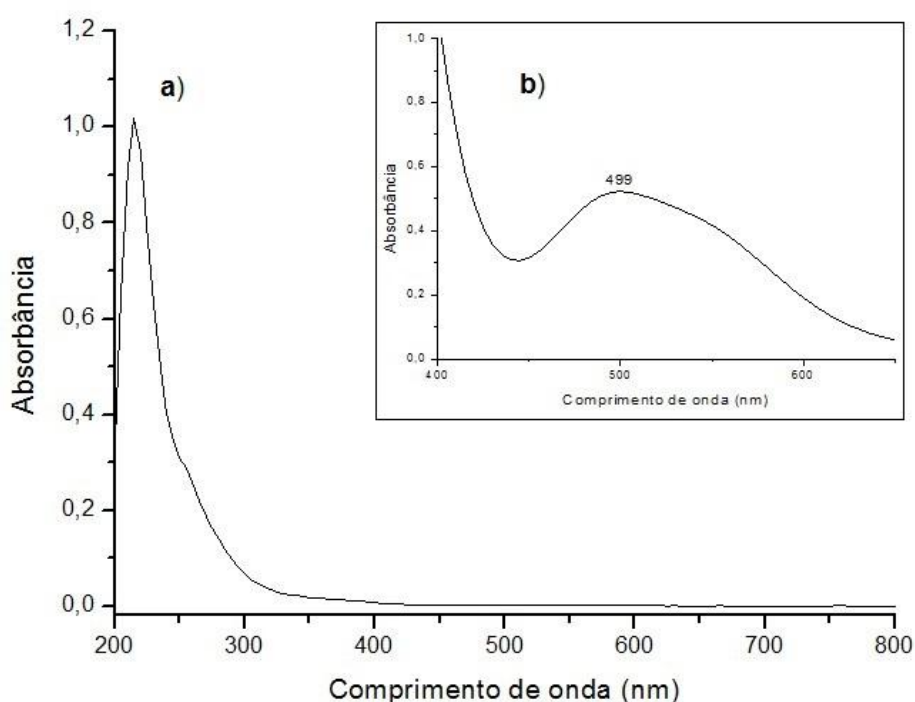


Figura 30. Espectro eletrônico em metanol do  $\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . a)  $C = 5,0 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ ; b)  $C = 1,0 \times 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$ .

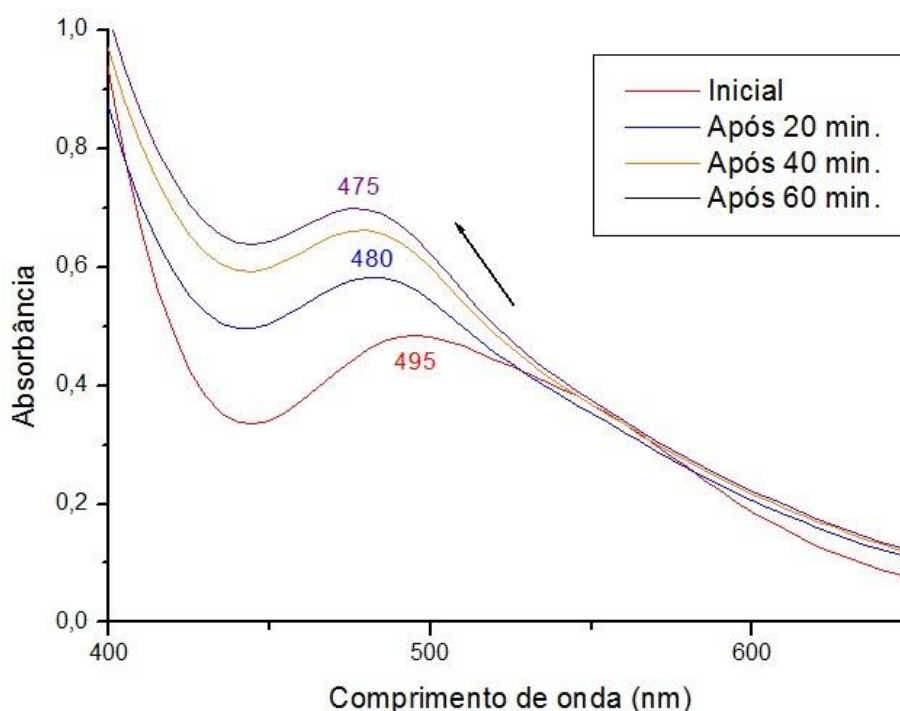


Figura 31. Espectros eletrônicos do  $\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  em etanol a  $1,0 \times 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$  durante diferentes tempos em solução.

No espectro do precursor em metanol (Figura 28), é observada uma banda em 499 nm ( $\epsilon = 52 \text{ L.mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ), que pode ser atribuída tentativamente a uma TCML do tipo  $d_{\pi}(\text{Ru}) \rightarrow \pi^*(\text{NO})$ . Neste meio, não são observadas alterações significativas no espectro eletrônico durante o tempo observado.

Conforme verificado em algumas das sínteses, sob agitação e aquecimento a  $60^{\circ}\text{C}$ , a cor da solução do  $\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  em etanol é instantaneamente alterada de lilás para marrom claro. Isso é um indício de alteração na esfera de coordenação do centro metálico do precursor. Essas alterações foram investigadas preliminarmente via espectroscopia eletrônica (Figura 29) e se constata um deslocamento da banda TCML de 495 nm para 475 nm e conseqüente aumento de intensidade desta última.

#### 4.4.2 Ligantes 2,4 e 2,5DHBA e respectivos complexos

Com base nas bandas típicas evidenciadas em nitrosilo complexos de rutênio e em complexos análogos, os compostos  $[TBA][Ru(NO)Cl_2(2,4DHB)_2(OH_2)]$ ,  $Na[Ru(NO)(OH)_2(2,4DHB)(OH_2)]$  e  $[TBA][Ru(NO)Cl_2(2,5DHB)_2(OH_2)]$  e ainda os ligantes 2,4 e 2,5DHBA livres foram caracterizados por espectroscopia de absorção nas regiões do ultravioleta e visível. Os espectros obtidos em soluções de acetonitrila estão apresentados nas Figuras 30 a 34. Além disso, para o  $Na[Ru(NO)(OH)_2(2,4DHB)(OH_2)]$ , foi obtido um espectro eletrônico no estado sólido através da técnica de reflectância difusa a fim de identificar a presença de alguma banda na região do visível. Neste espectro, que está exibido na Figura 35, foi realizado um tratamento matemático com o objetivo de fazer a decomposição das possíveis bandas na região de 200 a 600 nm.

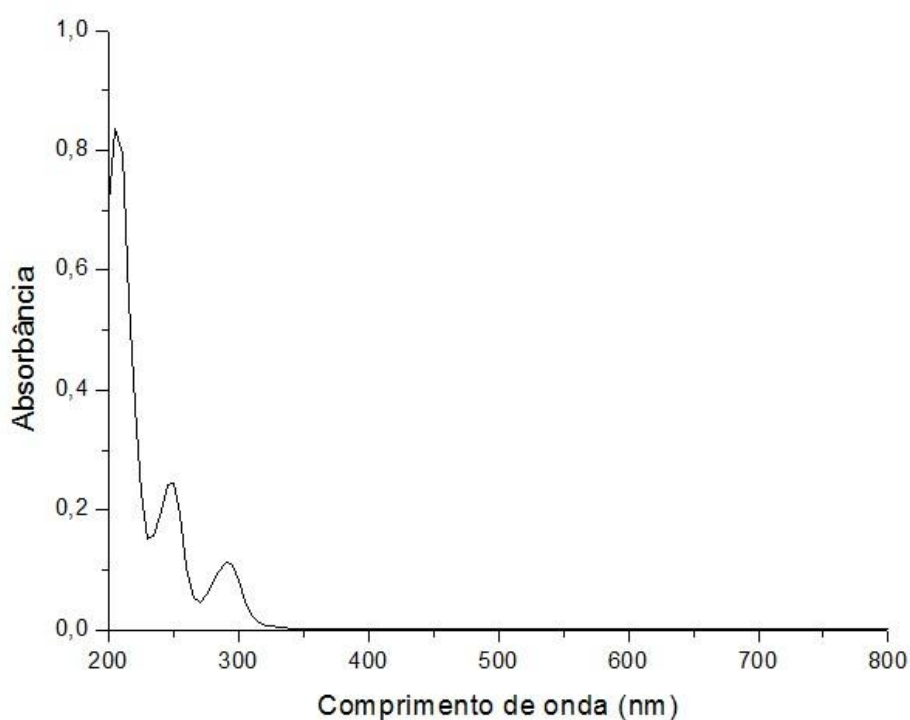


Figura 32. Espectro eletrônico do ligante 2,4DHBA em acetonitrila a  $2,5 \times 10^{-5}$  mol.L<sup>-1</sup>.

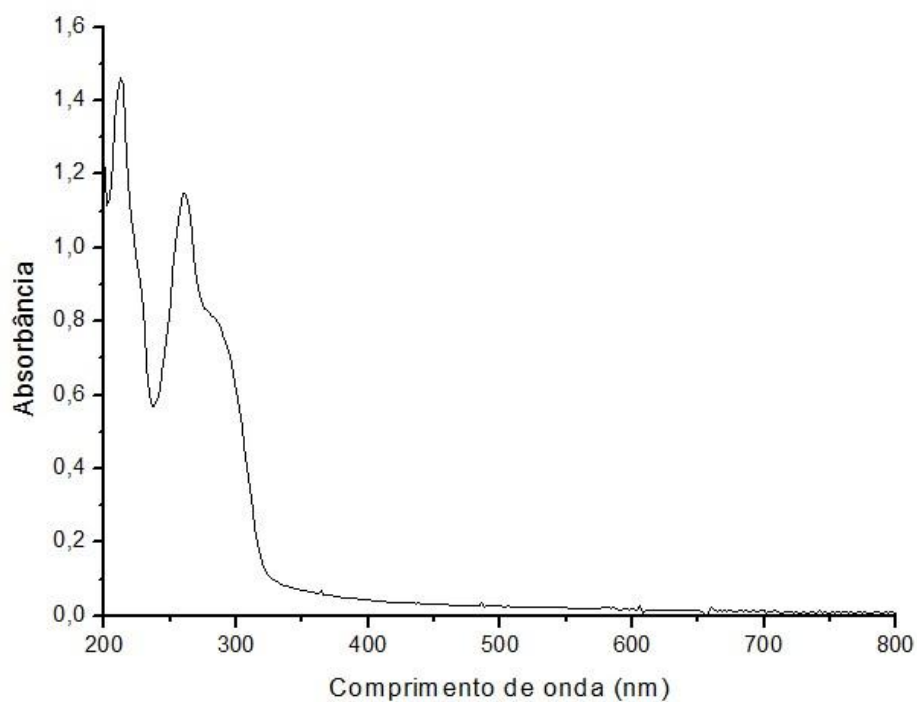


Figura 33. Espectro eletrônico do [TBA][Ru(NO)Cl<sub>2</sub>(2,4DHB)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)] em acetonitrila a  $1,4 \times 10^{-5}$  mol.L<sup>-1</sup>.

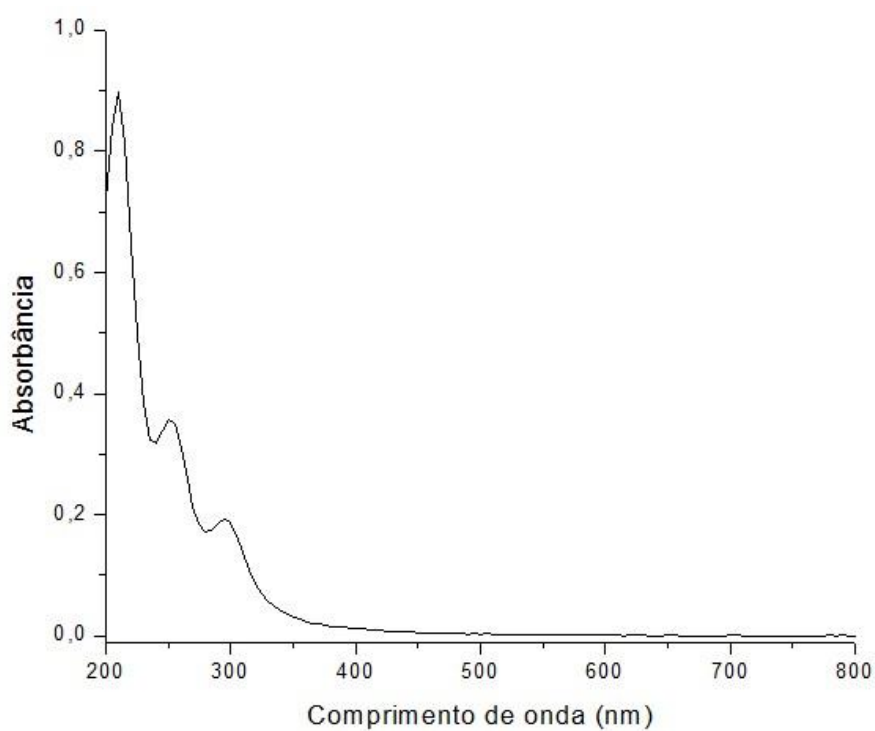


Figura 34. Espectro eletrônico do Na[Ru(NO)(OH)<sub>2</sub>(2,4DHB)(OH<sub>2</sub>)] em acetonitrila a  $2,3 \times 10^{-5}$  mol.L<sup>-1</sup>.

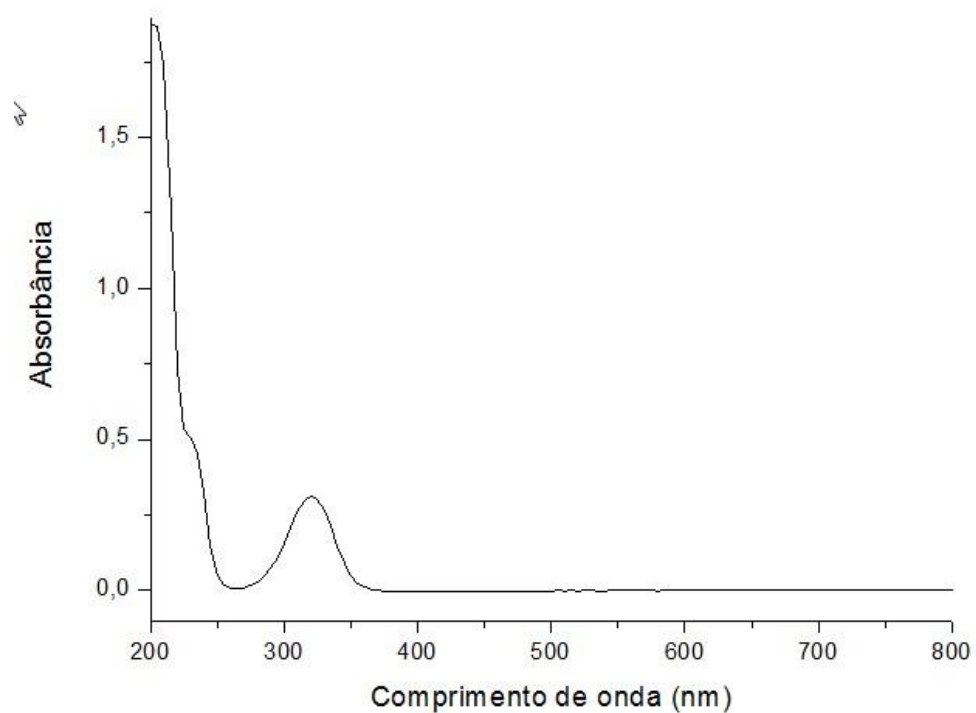


Figura 35. Espectro eletrônico do ligante 2,5DHBA em acetonitrila a  $9,1 \times 10^{-6}$  mol.L<sup>-1</sup>.

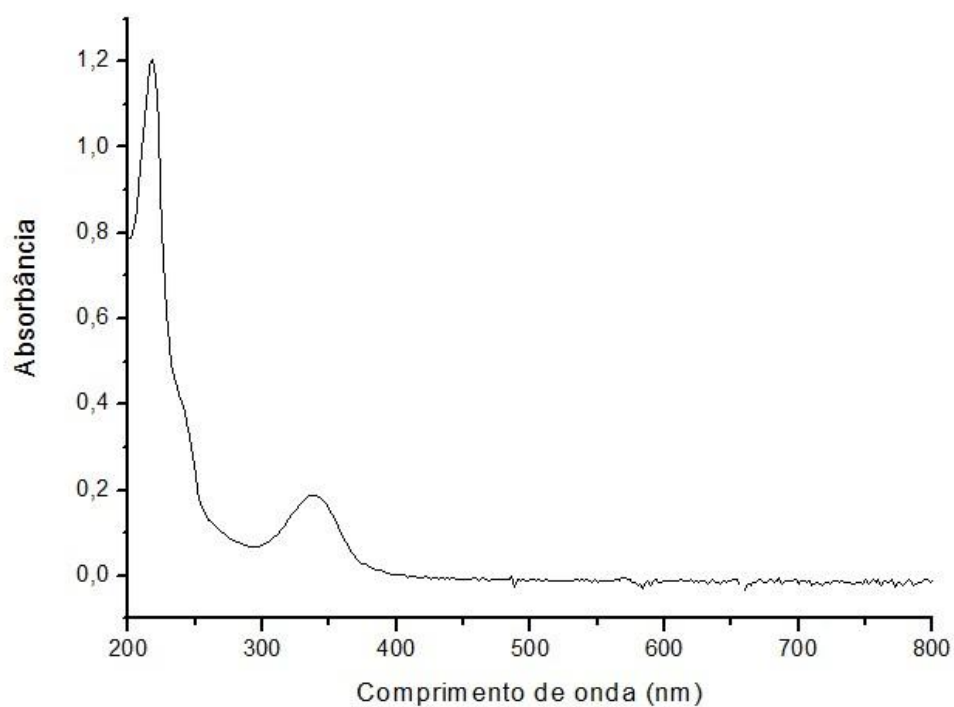


Figura 36. Espectro eletrônico do [TBA][Ru(NO)Cl<sub>2</sub>(2,5DHB)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)] em acetonitrila a  $2,5 \times 10^{-5}$  mol.L<sup>-1</sup>.



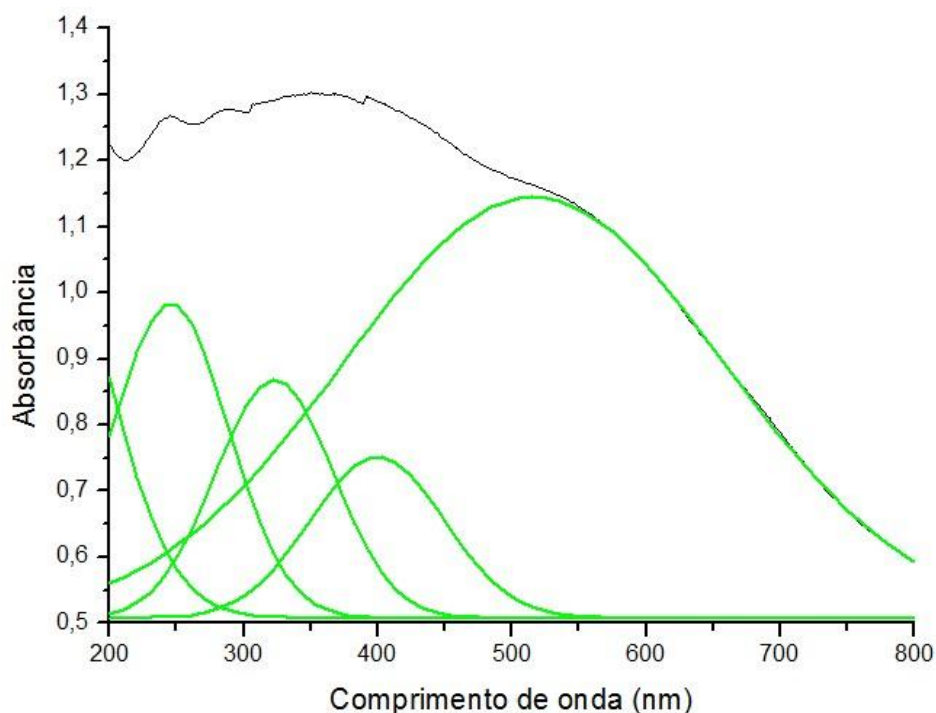


Figura 37. Espectro eletrônico do  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{OH})_2(\text{OH}_2)(\text{NO})(2,4\text{DHBA})]$  no estado sólido por reflectância difusa, antes (preto) e depois (verde) da decomposição das bandas.

Nas Tabelas 13 e 14, encontram-se listados os comprimentos de onda e as atribuições tentativas das bandas verificadas nos espectros eletrônicos ilustrados nas Figuras 30 a 35.

Tabela 13. Dados dos espectros eletrônicos dos compostos 2,4DHBA,  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  e  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$ .

Composto	$\lambda$ (nm)	$\epsilon$ ( $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ )	Atribuição
<b>2,4DHBA</b>	205	$3,3 \times 10^4$	IL
	250	$9,8 \times 10^3$	IL
	290	$4,5 \times 10^3$	IL
<b><math>[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]</math></b>	212	$1,0 \times 10^5$	IL
	260	$8,2 \times 10^4$	IL
	286	$5,7 \times 10^4$	IL + TCLM
<b><math>\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]</math></b>	210	$3,9 \times 10^4$	IL

	250	$1,5 \times 10^4$	IL
	295	$8,4 \times 10^3$	IL + d-d
<b>Na[Ru(NO)(OH)<sub>2</sub>(2,4DHB)(OH<sub>2</sub>)]*</b>	241	-	IL
	322	-	IL + d-d
	393	-	TCML
	515	-	TCML

\* no estado sólido

Tabela 14. Dados dos espectros eletrônicos dos compostos 2,5DHBA e [TBA][Ru(NO)Cl<sub>2</sub>(2,5DHB)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)].

<b>Composto</b>	<b>λ (nm)</b>	<b>ε (L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>Atribuição</b>
<b>2,5DHBA</b>	200	$2,1 \times 10^5$	IL
	230	$5,5 \times 10^4$	IL
	320	$3,4 \times 10^4$	IL
<b>[TBA][Ru(NO)Cl<sub>2</sub>(2,5DHB)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)]</b>	218	$4,8 \times 10^4$	IL
	240	$1,6 \times 10^4$	IL
	338	$7,4 \times 10^3$	IL + TCLM

Com base nos dados expostos nas Tabelas 13 e 14, são verificadas bandas nos espectros eletrônicos dos ligantes 2,4 e 2,5DHBA, entre 200 e 320 nm, que são atribuídas à transição interna do ligante (IL) do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  em analogia ao ligante 2,3DHBA (HATZIPANAYIOTI, KONTOTHEODOROU, 2011). Essas bandas também estão presentes nos espectros dos respectivos complexos, sendo este mais um indicativo da presença dos respectivos ligantes na esfera de coordenação do rutênio.

Para o [TBA][Ru(NO)Cl<sub>2</sub>(2,4DHB)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)], a banda em 286 nm é atribuída tentativamente a uma IL com contribuição de TCLM do tipo  $p_{\pi}(\text{Cl}) \rightarrow d_{\pi}(\text{Ru})$ . Em relação ao espectro eletrônico em solução do Na[Ru(NO)(OH)<sub>2</sub>(2,4DHB)(OH<sub>2</sub>)], a banda em 295 nm é associada a uma IL com contribuição da transição de carga de campo ligante (d-d). Já para o

espectro desse último composto no estado sólido, as bandas em 393 e 515 nm são associadas a TCML ( $\text{Ru} \rightarrow \text{L}$ ).

A banda em 338 nm no espectro do  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  também pode ter contribuição de transição d-d e de transferência de carga de TCLM do tipo  $p_\pi(\text{Cl}) \rightarrow d_\pi(\text{Ru})$ .

Como discutido nos tópicos anteriores, propõe-se que o 2,4DHB no  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$  se encontra coordenado ao centro metálico através de dois átomos doadores, sendo um destes o oxigênio da hidroxila desprotonada. Este ligante pode se coordenar ao centro metálico na forma de catecolato ou nas formas oxidadas semiquinona ou quinona (QUI). Segundo SILVA et al. (2000) e METCALFE e LEVER (1997), no espectro eletrônico em solução da espécie  $\text{Ru}^{\text{II}}\text{-QUI}$ , há a presença de uma intensa banda na região do visível associada a TCML do tipo  $d_\pi(\text{Ru}) \rightarrow \pi^*(\text{QUI})$ . Entretanto, no espectro eletrônico do  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$ , não é observada alguma banda na região do visível com alta intensidade. Este fato sustenta a proposta que o 2,4DHB está coordenado ao centro metálico na forma de catecolato.

Deste modo, os dados dos espectros eletrônicos desses compostos, junto com os dados de análise elementar e dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e vibracionais, sustentam as propostas de formulação para os complexos aqui discutidos.

#### 4.4.3 Ligante diflunisal e complexo $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$ .

Os espectros eletrônicos em solução do ligante diflunisal e do complexo  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$  estão apresentados nas Figuras 36 e 37. Para o complexo com DF, também foi registrado um espectro eletrônico no estado sólido através da técnica de reflectância difusa, que está exibido na Figura 38. Em ambos os espectros eletrônicos para o  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$ , foi realizada a decomposição das bandas com o intuito de se mostrar que há bandas na região de 200 a 600 nm. Além disso, as atribuições tentativas das principais bandas observadas nos referidos espectros estão organizadas na Tabela 15.

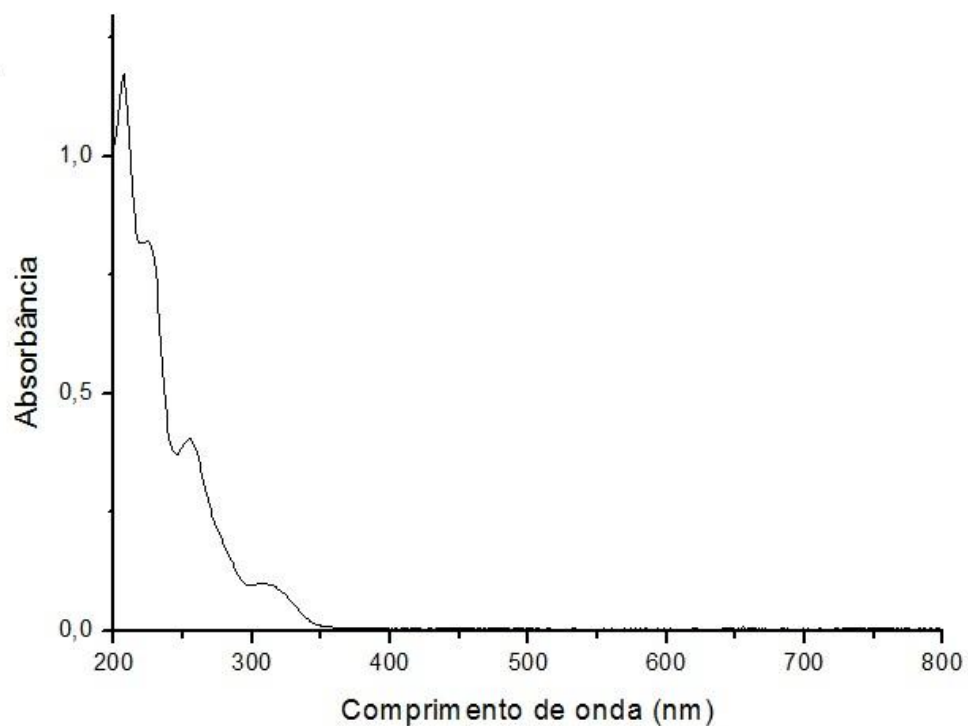


Figura 38. Espectro eletrônico do ligante diflunisal em acetonitrila a  $5,0 \times 10^{-5}$  mol.L<sup>-1</sup>.

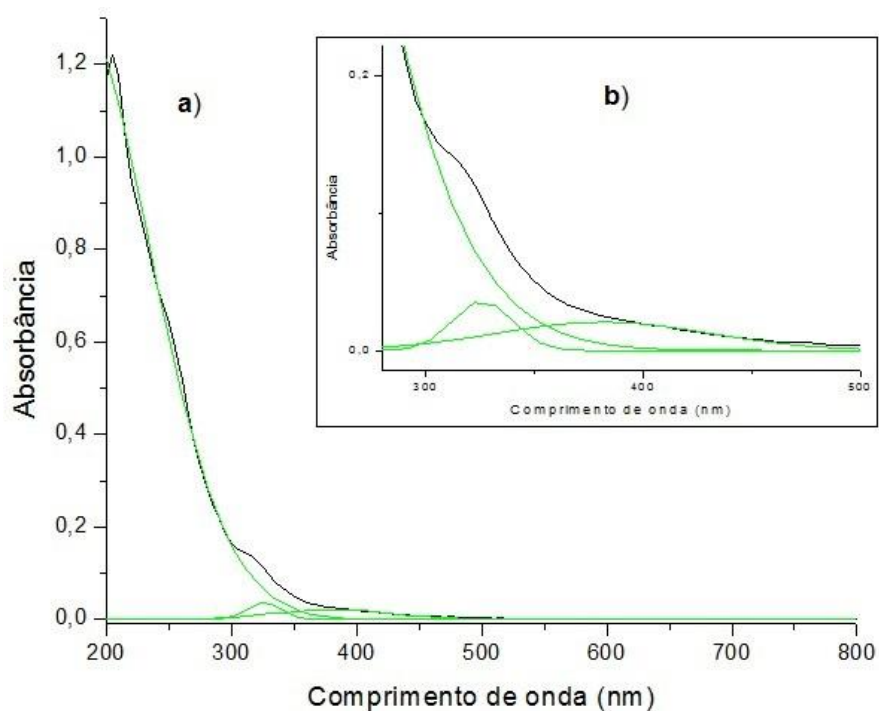


Figura 39. Espectro eletrônico do  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$  a  $1,2 \times 10^{-5}$  mol.L<sup>-1</sup> em acetonitrila antes (preto) e após (verde) decomposição das bandas. a) entre 200 e 800 nm; b) ampliação na região de 280 a 500 nm.

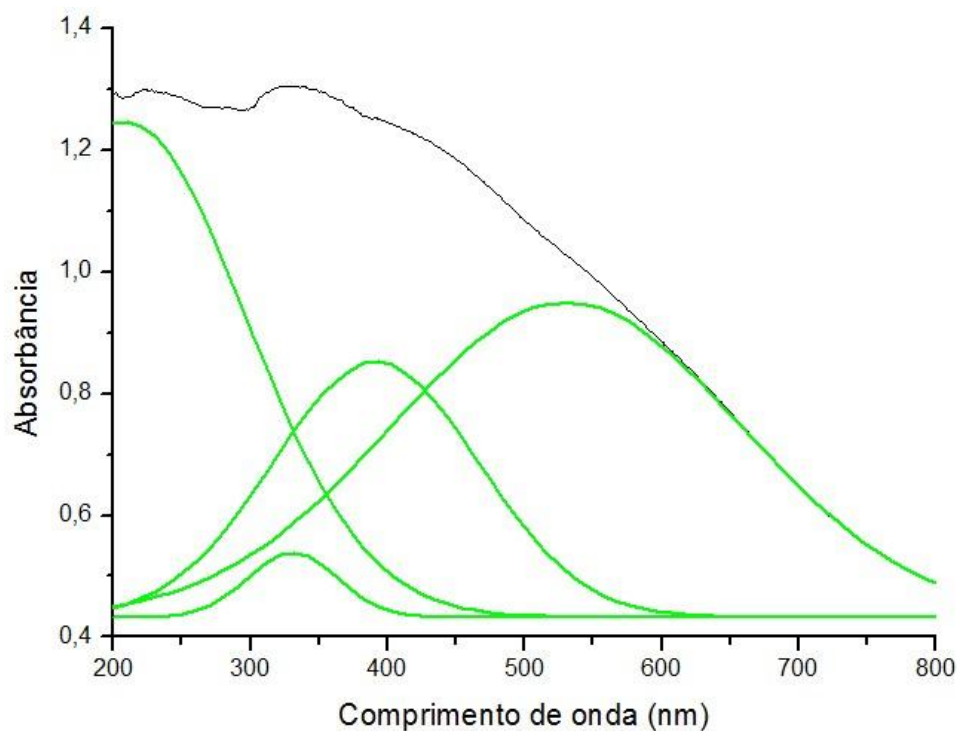


Figura 40. Espectro eletrônico do  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$  no estado sólido por reflectância difusa, antes (preto) e depois (verde) da decomposição das bandas.

Tabela 15. Dados dos espectros eletrônicos dos compostos diflunisal e  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$ .

Composto	$\lambda$ (nm)	$\epsilon$ ( $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ )	Atribuição
<b>Diflunisal</b>	207	$2,4 \times 10^4$	IL
	225	$1,6 \times 10^4$	IL
	254	$8,1 \times 10^3$	IL
	310	$2,0 \times 10^3$	IL
<b><math>\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]</math></b>	326	$3,0 \times 10^3$	IL + d-d
	381	$1,7 \times 10^3$	TCML
<b><math>\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]^*</math></b>	332	-	IL+ TCML
	393	-	TCML
	525	-	TCML

\*no estado sólido.

No espectro do ligante DF, são observadas bandas na região do ultravioleta atribuídas tentativamente a transições entre orbitais do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$ . No espectro eletrônico de solução do complexo, a banda em 326 nm é atribuída à transição do tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  com contribuição de transição d-d. Ainda é observada uma banda em 381 nm atribuída a uma TCML do tipo  $d_{\pi}(\text{Ru}) \rightarrow \pi^*(\text{NO})$ . No espectro eletrônico no estado sólido, por sua vez, é verificada uma banda na região do visível atribuída a uma TCML.

Observa-se ainda no espectro em solução do  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$  o não aparecimento de bandas de alta intensidade na região do visível, sustentando a proposta do DF estar coordenado ao centro metálico na forma de catecolato.

#### *4.5 Estudos Eletroquímicos*

A fim de ser estudada a reatividade dos complexos sintetizados, foram realizados estudos eletroquímicos de soluções dos ligantes livres e dos respectivos complexos. Os dados obtidos nesses experimentos se encontram expostos e discutidos nos tópicos posteriores.

##### *4.5.1 Ligantes DHBA*

Os voltamogramas de pulso diferencial (VPD) dos ligantes 2,4 e 2,5DHBA estão exibidos nas Figuras 39 e 40, respectivamente.

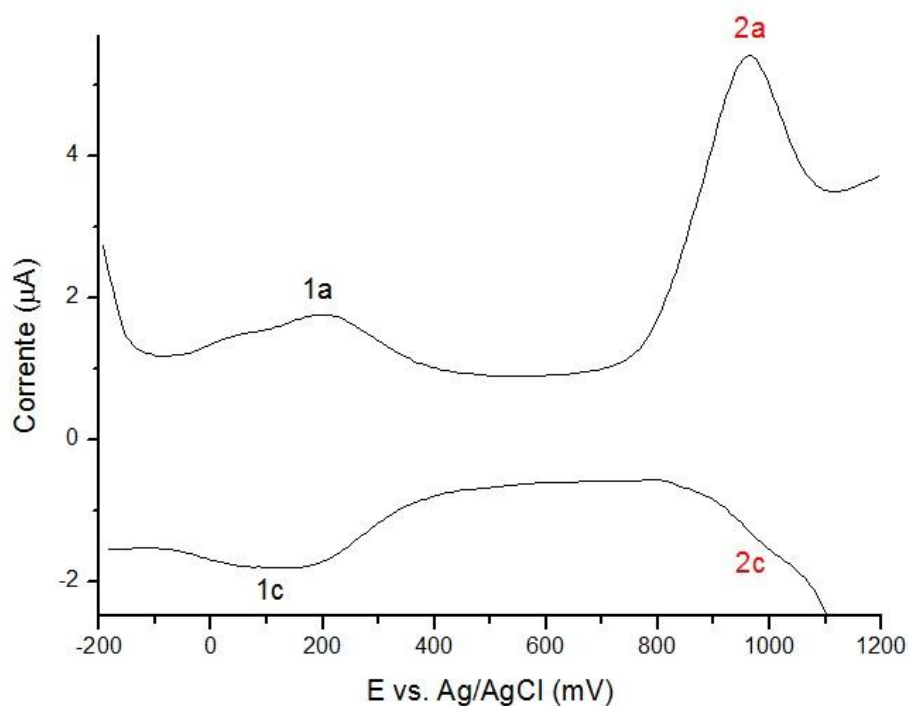


Figura 41. VPD do ligante 2,4DHBA ( $C = 3,63 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em mistura 1:4 de acetonitrila e solução tampão acetato pH 4,4 ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) como eletrólito suporte.  $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ .

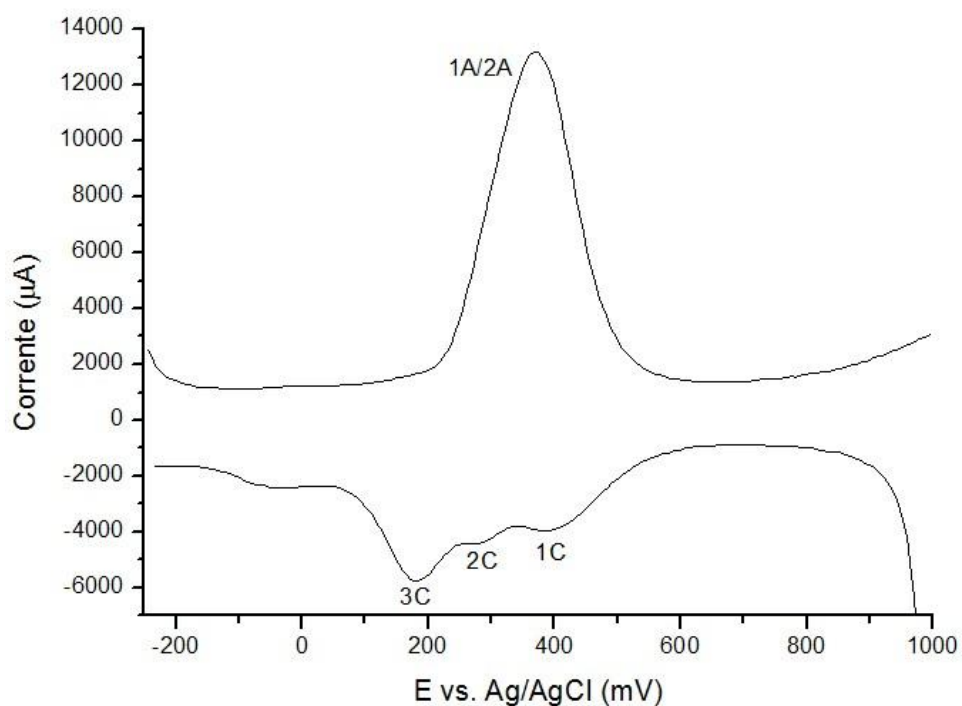
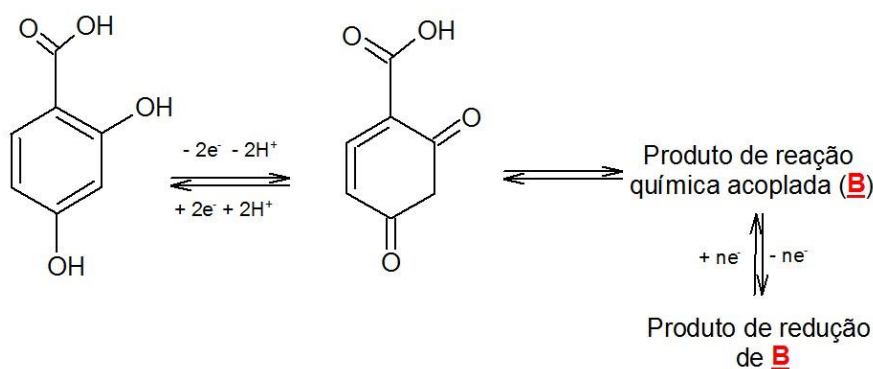
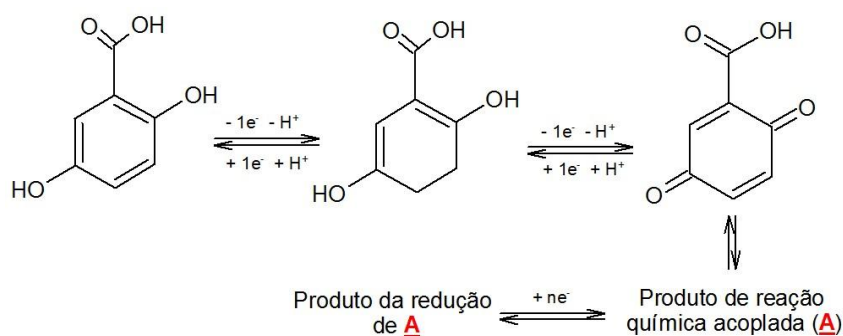


Figura 42. VPD do ligante 2,5DHBA ( $C = 5,00 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em mistura 1:4 de acetonitrila e solução tampão acetato pH 4,4 ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) como eletrólito suporte.  $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ .

Em ambas as curvas de corrente em função do potencial aplicado mostradas nas Figuras 39 e 40, verificam-se sinais nas varreduras anódicas e nas catódicas, indicando que esses ligantes são eletroativos na faixa de potencial estudada. Nas varreduras anódicas, que são iniciadas em potencial suficiente para promover a redução dos respectivos ligantes, são verificados sinais (2a para 2,4DHBA e 1A/2A para 2,5DHBA) que, com base em dados da literatura (LEITE et al., 2003; NEMATOLLAHI, AMANI, 2008), são atribuídos à oxidação dos ligantes, que envolve a retirada de dois elétrons. Isso leva a uma diminuição na densidade eletrônica compartilhada na ligação O-H, enfraquecendo a mesma, o que contribui para a consequente liberação do hidrogênio na forma de próton e quebra da aromaticidade do anel benzênico, produzindo o ligante na forma de quinona, como representado nos Esquemas 4 e 5.



Esquema 4. Equações que representam os processos de oxirredução do ligante 2,4DHBA.



Esquema 5. Equações que representam os processos de oxirredução do ligante 2,5DHBA.



Em relação à varredura catódica, cujo potencial inicial aplicado é suficiente para promover todas as oxidações que ocorrem em potenciais menores, em ambos os voltamogramas, são verificados sinais que são atribuídos a processos relacionados à redução do ligante oxidado (1c e 2c para 2,4DHBA e 1C, 2C e 3C para 2,5DHBA). É verificado ainda que as correntes associadas aos processos catódicos são menores do que aquelas associadas aos anódicos. Isso é devido a reações químicas acopladas como hidroxilação e/ou dimerização que podem ocorrer com a quinona (QUI) formada após a oxidação dos DHBA (NEMATOLLAHI, AMANI, 2008; OJANI et al., 2009; HAWLEY et al., 1967). Como consequência, ao iniciar a varredura catódica, é menor a quantidade de ligante na forma de quinona que não passou por esses processos, justificando a relativa menor corrente associada.

Observa-se ainda mais de um sinal na varredura catódica do 2,5DHBA (1C, 2C e 3C), que podem ser atribuídos a duas reduções envolvendo um elétron cada para formação do catecol e à redução da espécie formada após a reação química acoplada (A), como se encontra representado no Esquema 5. No caso do 2,4DHBA (Esquema 4), o sinal catódico 2c se refere à redução de dois elétrons do ligante na forma de quinona enquanto o 1c é atribuído à redução do produto da reação química acoplada (B).

Como a voltametria de pulso diferencial é uma técnica muito sensível, ao iniciar a varredura anódica do 2,4DHBA, mesmo sendo relativamente pequena a quantidade de ligante na forma oxidada e, conseqüentemente, menor a concentração do produto da reação química acoplada, ainda assim, o sinal atribuído à oxidação de B (1a) é detectado.

Também foram realizados experimentos de voltametria cíclica para os ligantes livres visando comparar os dados obtidos com aqueles da literatura, pois os resultados publicados foram de experimentos usando esta técnica. Os voltamogramas cíclicos dos ligantes 2,4 e 2,5DHBA estão ilustrados nas Figuras 41 a 43.

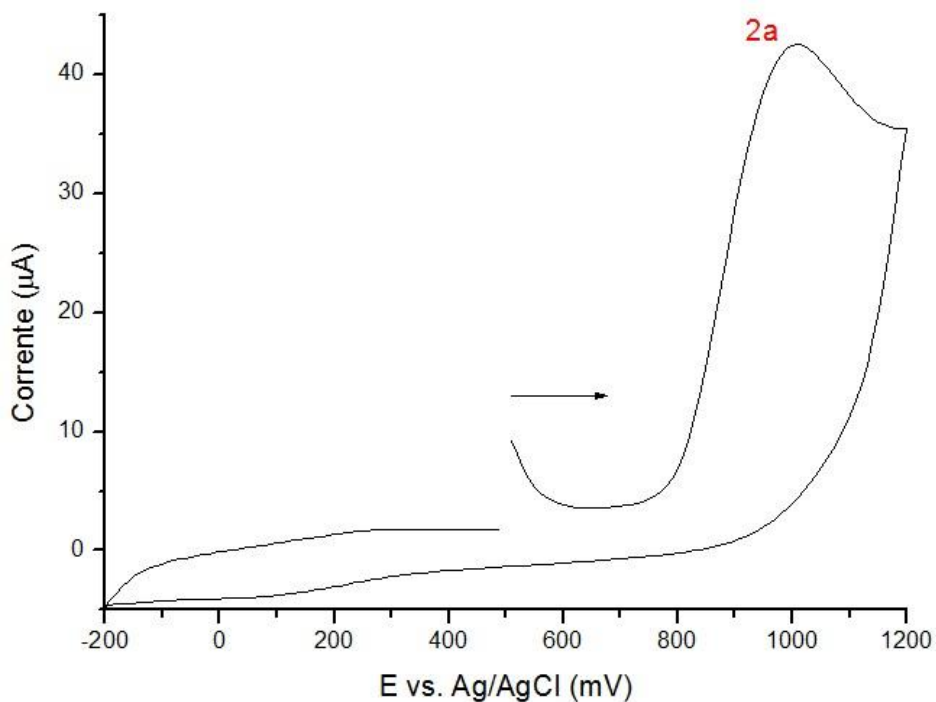


Figura 43. Voltamograma cíclico do ligante 2,4DHBA ( $C = 3,63 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em mistura 1:4 de acetonitrila e solução tampão acetato pH 4,4 ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) como eletrólito suporte.  $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ .

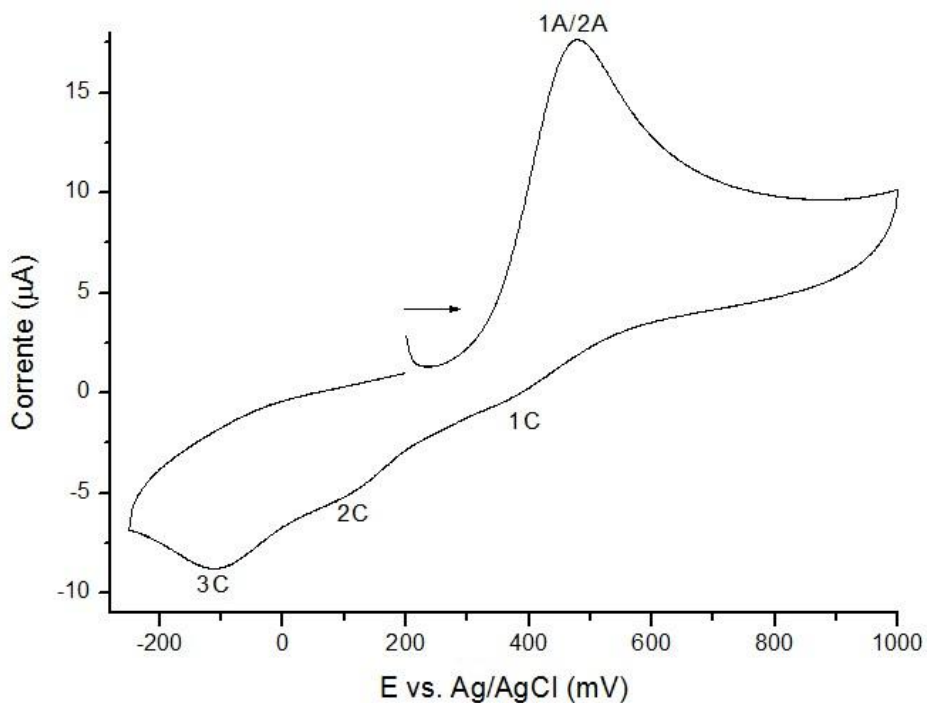


Figura 44. Voltamograma cíclico do ligante 2,5DHBA ( $C = 5,00 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em mistura 1:4 de acetonitrila e solução tampão acetato pH 4,4 ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) como eletrólito suporte.  $v = 100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

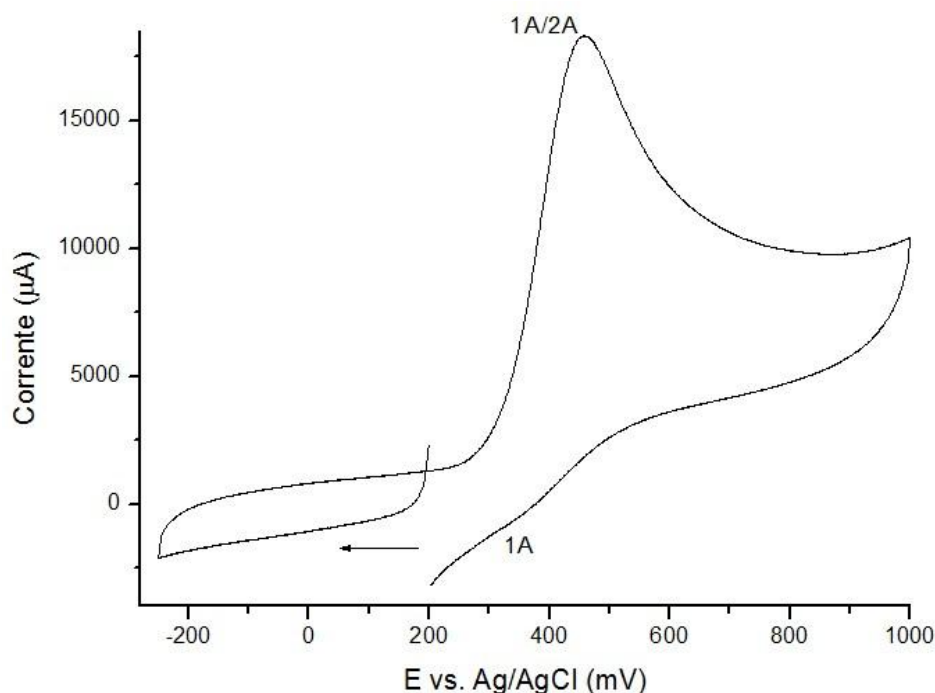


Figura 45. Voltamograma cíclico do ligante 2,5DHBA ( $C = 5,00 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em mistura 1:4 de acetonitrila e solução tampão acetato pH 4,4 ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) como eletrólito suporte.  $v = 100 \text{ mV.s}^{-1}$ .

Baseado na Figura 41, para o ligante 2,4DHBA, na varredura no sentido anódico, é verificado um sinal em +1010 mV vs. Ag/AgCl (2a), atribuído ao processo  $2,4\text{DHBA} \rightarrow \text{QUI}$ . Verifica-se também que os sinais associados aos processos de redução do ligante são pouco evidenciados no voltamograma, uma vez que as velocidades das reações químicas acopladas são altas o suficiente para haver o consumo de grande parte da quinona formada após oxidação do ligante e ainda o fato desta técnica ter menor sensibilidade em comparação à voltametria de pulso diferencial. Com base nas Figuras 42 e 43, para o 2,5DHBA, são verificados apenas os sinais 2C e 3C quando a varredura é feita no sentido dos potenciais positivos, o que é consistente com a dependência desses processos à oxidação do 2,5DHBA (1A/2A), ou seja, estes são dependentes da formação da quinona.

Portanto, foi possível verificar os processos centrados no 2,4 e no 2,5DHBA através de experimentos de voltametria de pulso diferencial e cíclica e a concordância entre dados obtidos neste trabalho com aqueles da literatura.

#### 4.5.2 Complexos com os ligantes DHB

Com relação às curvas de corrente em função do potencial aplicado para os nitrosilo complexos com os ligantes DHB, estas estão mostradas nas Figuras 44 a 47.

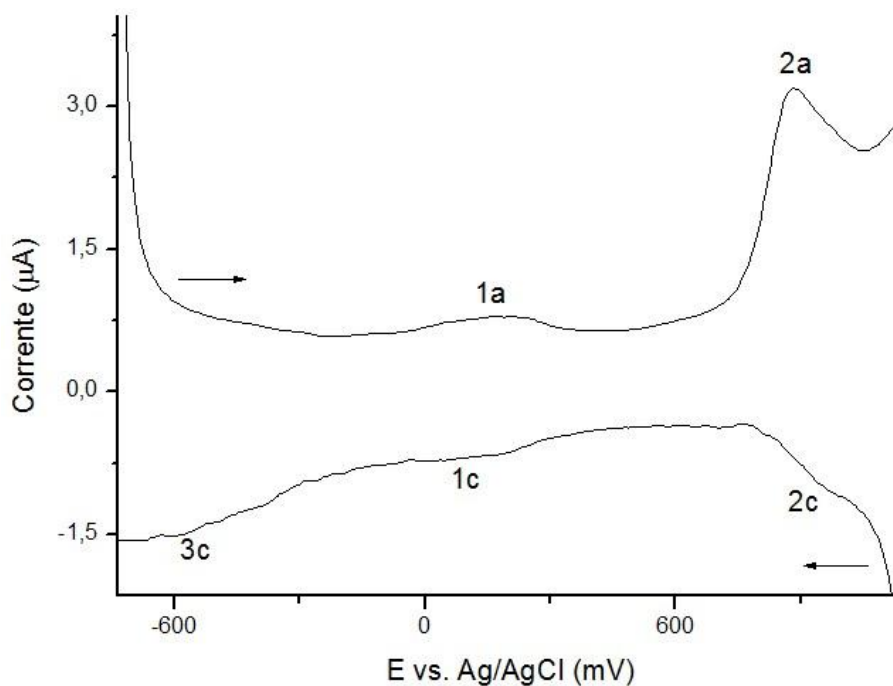


Figura 46. VPD do  $[TBA][Ru(NO)Cl_2(2,4DHB)_2(OH_2)]$  ( $C = 6,08 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em mistura 2:4 de acetonitrila e tampão acetato pH 4,4 ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -750 a 1200 mV vs Ag/AgCl.  $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ .

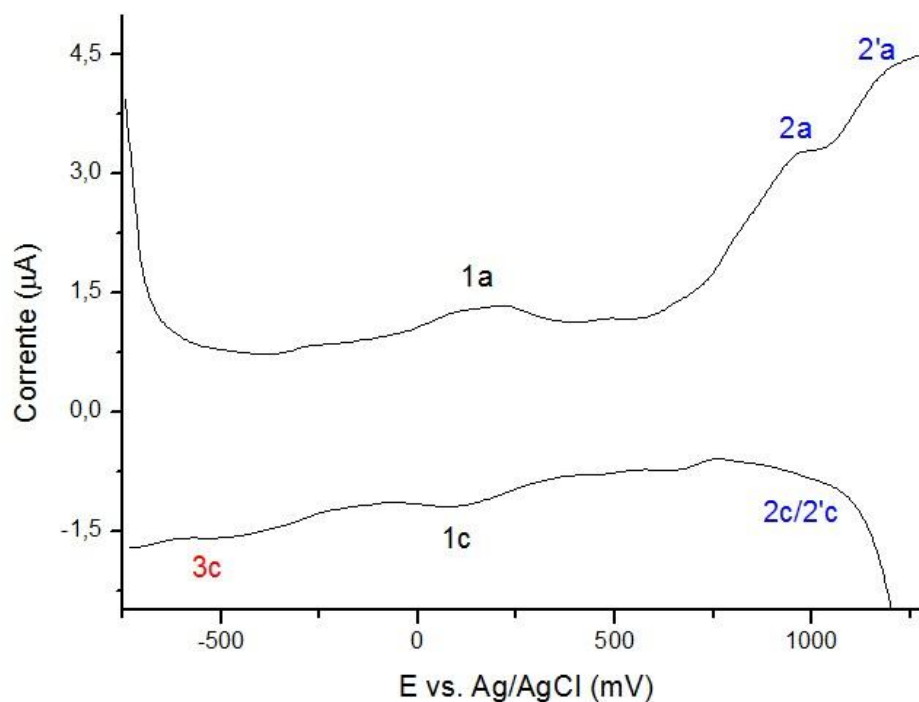


Figura 47. VPD do  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$  ( $C = 1,37 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em mistura 1:4 de MeCN e tampão acetato pH 4,4 ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -750 a 1300 mV vs Ag/AgCl.  $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ .

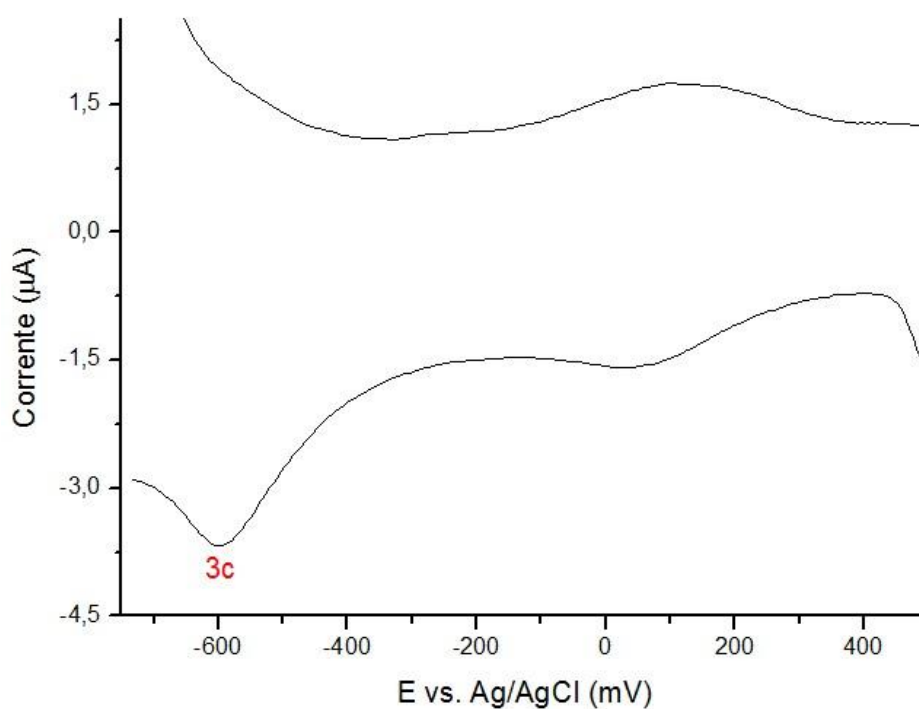


Figura 48. VPD do  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$  ( $C = 1,37 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em mistura 1:4 de MeCN e tampão acetato pH 4,4 como eletrólito de suporte. Faixa de varredura de -750 a 500 mV vs Ag/AgCl.  $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ .

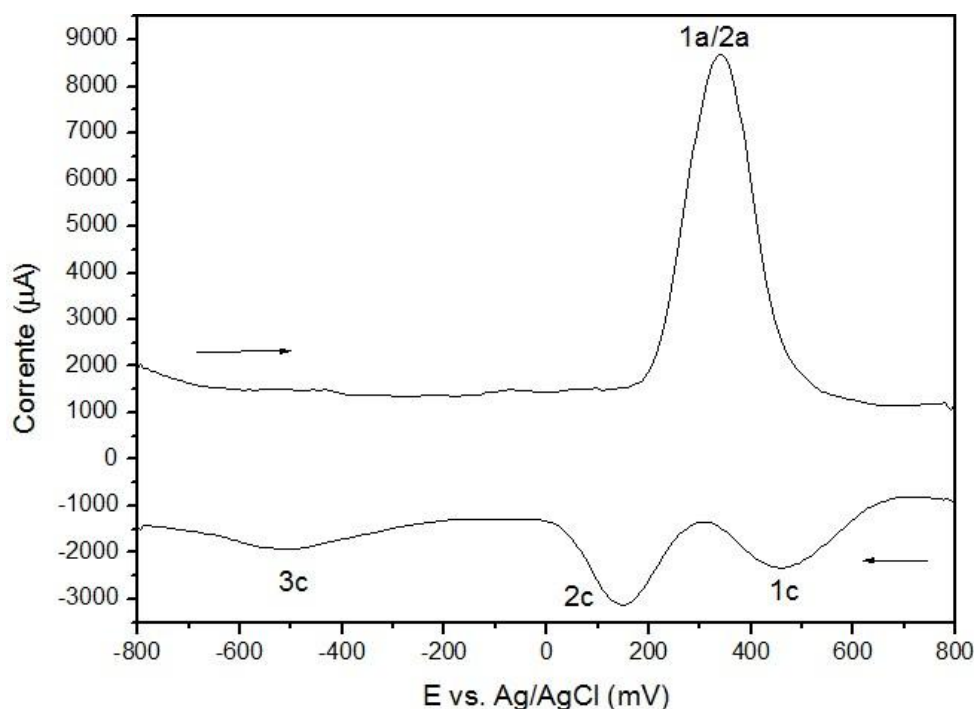


Figura 49. VPD do complexo  $[TBA][Ru(NO)Cl_2(2,5DHB)_2(OH_2)]$  ( $C = 5,34 \times 10^{-4}$  mol.L $^{-1}$ ) em mistura 1:4 de acetonitrila e tampão acetato pH 4,4 (0,1 mol.L $^{-1}$ ) como eletrólito suporte.  $v = 72,73$  mV.s $^{-1}$ .

Nos voltamogramas apresentados, é possível verificar a presença de sinais característicos dos ligantes 2,4 e 2,5DHB e de outros que não são característicos destes. Tanto para  $[TBA][Ru(NO)Cl_2(2,4DHB)_2(OH_2)]$  (Figura 44) quanto para  $[TBA][Ru(NO)Cl_2(2,5DHB)_2(OH_2)]$  (Figura 47), há um pequeno deslocamento do sinal anódico característico do processo  $DHB \rightarrow QUI$  em relação a este processo nos ligantes livres. Nesses complexos, propõe-se que os ligantes DHB se encontram coordenados ao centro metálico através de um átomo de oxigênio do grupo carboxilato, o que não altera significativamente a densidade eletrônica sobre as hidroxilas diretamente ligadas ao anel aromático.

Já para o  $Na[Ru(NO)(OH)_2(2,4DHB)(OH_2)]$  (Figura 45), verificam-se três sinais anódicos. Com base na Figura 48, uma vez que enquanto o oxigênio do carbono 2 (O2) se encontra coordenado ao centro metálico, o do carbono 4 (O4) continua protonado, de modo que a densidade eletrônica compartilhada entre O4 e o hidrogênio é maior do que aquela entre o O2 e o Ru $^{II}$ . Assim, para retirar um elétron de um orbital com energia e simetria mais próximas do oxigênio ligado ao rutênio (sinal 2'a;  $E = +1185$  mV vs. Ag/AgCl) requer menos

energia do que retirar um elétron do OM característico do oxigênio ligado ao hidrogênio (sinal 2a;  $E = +980$  mV vs. Ag/AgCl).

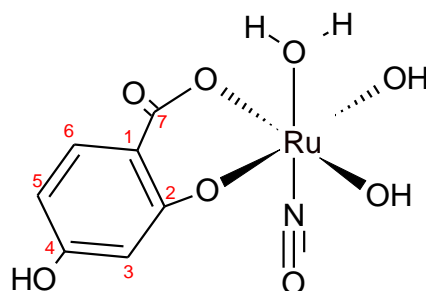
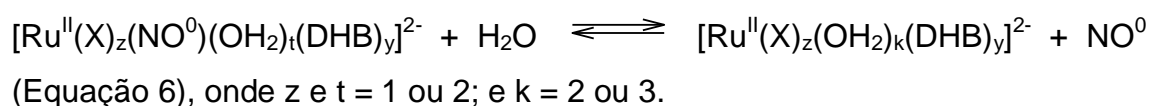
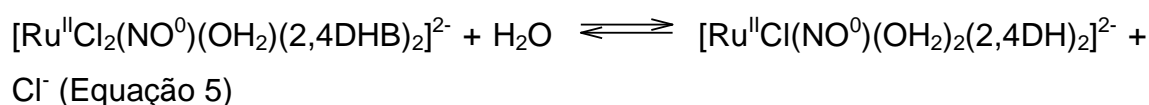
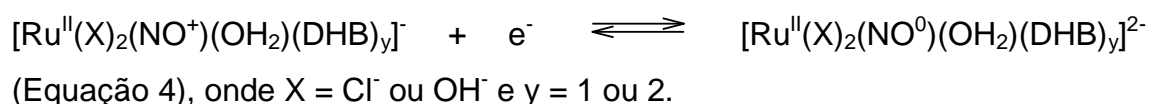


Figura 50. Representação estrutural do  $[\text{Ru}(\text{OH})_2(\text{OH}_2)(\text{NO})(2,4\text{DHB})]^-$ .

Já as ondas catódicas 3c foram atribuídas, com base em complexos análogos, à redução  $[\text{RuNO}]^{3+}/[\text{RuNO}]^{2+}$  (LIMA, 2006; TFOUNI et al., 2003; VON POELHSITZ, 2005). Como discutido na introdução, a redução do ligante  $\text{NO}^+$ , que está representada pela Equação 4, leva a adição de um elétron no orbital  $\pi^*_{xy}$  do NO de modo que esse elétron repele a nuvem eletrônica retrodoada pelo  $\text{Ru}^{\text{II}}$ . Assim, isso leva a um enfraquecimento da ligação  $\text{Ru}^{\text{II}}-\text{NO}^0$  quando comparada à  $\text{Ru}^{\text{II}}-\text{NO}^+$ , de modo que pode ocorrer labilização do ligante  $\text{NO}^0$  após aquação do mesmo (Equação 6), como se encontra relatado na literatura. No caso do complexo  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ , onde o ligante cloreto se encontra *trans* ao  $\text{NO}^+$ , primeiro ocorre a substituição de  $\text{Cl}^-$  pelo ligante aqua (Equação 5) e então ocorre a aquação do  $\text{NO}^0$ , como discutido na literatura para nitrosilo complexos de rutênio com ligantes cyclam e amin (DORO, 2007; FERREIRA, TFOUNI, 2010; TFOUNI et al., 2003). Entretanto, não foi realizada medida específica para confirmar a labilização do cloreto. A saída do  $\text{NO}^0$  da esfera de coordenação justifica se tratar de um processo redox  $[\text{RuNO}]^{3+}/[\text{RuNO}]^{2+}$  com reação química acoplada.



Para o  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$ , após comparar a corrente associada ao processo  $\text{NO}^+/\text{NO}^0$  ao se iniciar a varredura em potencial suficiente para promover a oxidação do 2,4DHB (Figura 46) com aquela ao se iniciar a varredura em potencial onde se garante que todo o 2,4DHB está na forma reduzida (Figura 45), verifica-se uma maior corrente no segundo caso.

Como forma de confirmar as atribuições feitas para os sinais 3c e verificar se o  $\text{NO}^0$  é liberado após redução do ligante nitrosênio, os complexos nitrosilos com ligantes DHB foram submetidos à redução química com amálgama de zinco. Os voltamogramas obtidos nesse estudo estão apresentados nas Figuras 49 a 51.

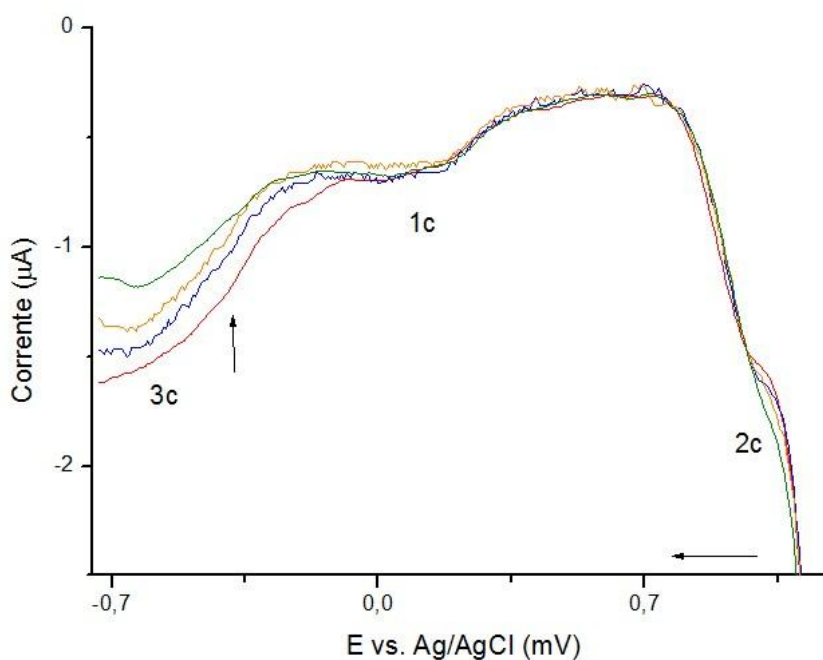


Figura 51. VPD do  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  ( $C = 5,27 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em MeCN/tampão acetato pH 4,4. Faixa de varredura de -750 a 1200 mV vs Ag/AgCl. Varredura catódica.  $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ . Antes (vermelho) e após contato com Zn(Hg) por 10 (azul), 20 (laranja) e 60 minutos (verde).



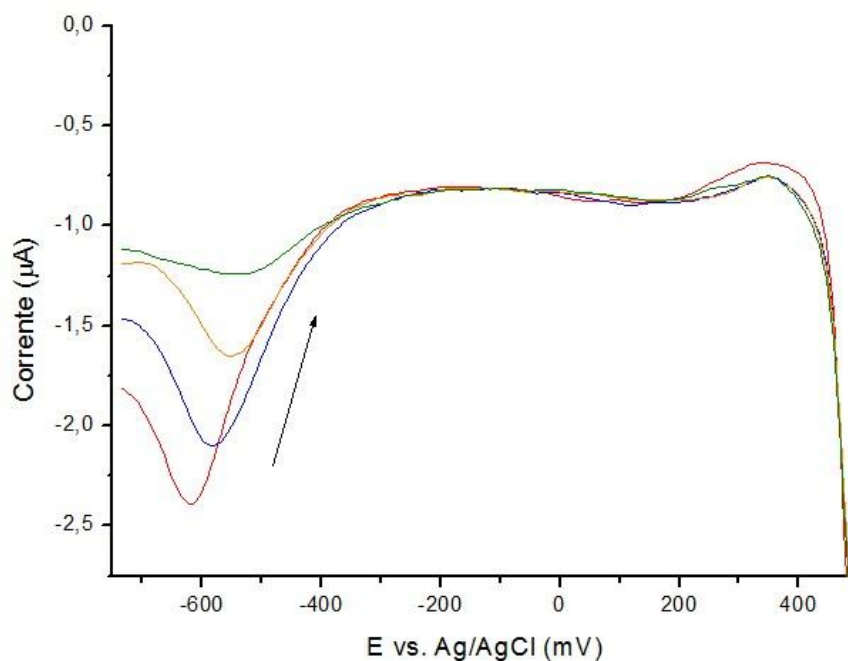


Figura 52. VPD do  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$  ( $C = 1,52 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em MeCN/tampão acetato pH 4,4. Faixa de varredura de -750 a 500 mV vs Ag/AgCl. Varredura catódica.  $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ . Antes (vermelho) e após contato com Zn(Hg) por 20 (azul), 40 (laranja) e 60 minutos (verde).

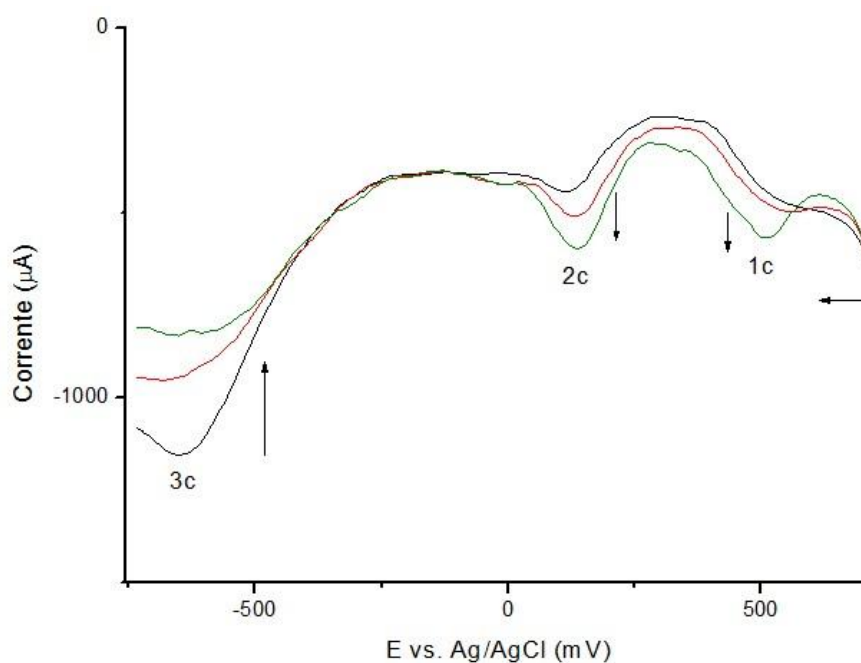


Figura 53. VPD do  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  ( $C = 5,59 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em mistura 2:4 de MeCN/tampão acetato pH 4,4. Faixa de varredura de -800 a 750 mV vs Ag/AgCl.  $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ . Antes (preto) e após contato com amálgama de zinco por 1 (vermelho) e 60 minutos (verde).

As alterações nos três voltamogramas de pulso diferencial apresentados foram semelhantes, com uma sucessiva diminuição na intensidade da onda catódica 3c. Estas são consistentes com a liberação do óxido nítrico da esfera de coordenação dos complexos (Equações 4 a 6) após redução química.

Observa-se ainda que as alterações nos voltamogramas para o composto  $[TBA][Ru(NO)Cl_2(2,4DHB)_2(OH_2)]$  foram pequenas comparadas àquelas nos demais complexos. Então, de modo a confirmar a liberação de  $NO^0$  após redução química desse composto, realizou-se um experimento espectroeletroquímico com  $Na[Ru(Hedta)(OH_2)]$ , um eficiente capturador de  $NO$  em meio aquoso. Este último reage rapidamente com  $NO^0$ , formando o complexo estável  $[Ru(Hedta)NO]$ , cuja constante geral de equilíbrio é de  $(9.1 \pm 1.2) \times 10^7 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$  e a constante cinética de entrada de  $NO$  é  $1 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$  a  $25^\circ\text{C}$  e  $\text{pH } 5,0$  (WANAT et al., 2002). Para tal experimento, foi utilizada a espectroscopia nas regiões do ultravioleta e visível.

O espectro eletrônico inicial da mistura contendo 1,5 mL de solução  $5,0 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  de  $[TBA][Ru(NO)Cl_2(2,4DHB)_2(OH_2)]$  com igual volume de solução  $2,0 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  de  $Na[Ru(Hedta)(OH_2)]$ , a qual se encontra apresentado na curva vermelha da Figura 52, apresenta bandas na região do ultravioleta atribuídas à transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  tanto centradas no ligante 2,4DHB. Após contato da solução de  $[TBA][Ru(NO)Cl_2(2,4DHB)_2(OH_2)]$  com amálgama de zinco e posterior adição desta à solução do capturador de  $NO$ , foram registrados espectros eletrônicos da mistura, que estão mostrados nas curvas azul, preto e verde da Figura 52.

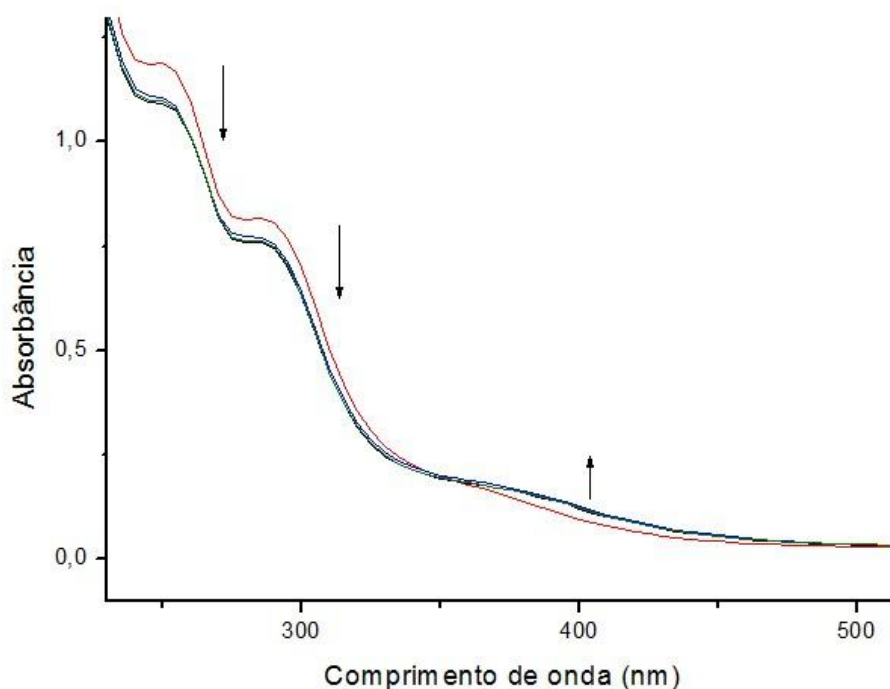


Figura 54. Alteração espectroscópica após redução, com amálgama de zinco, do  $\text{NO}^+$  do  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  ( $C = 2,5 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em contato com  $[\text{Ru}(\text{Hedta})(\text{OH}_2)]^-$  ( $C = 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ). Antes (vermelho) e após 20 (azul), 50 (preto) e 110 (verde) minutos.

É verificada uma diminuição na absorbância das bandas características de transições internas entre orbitais dos ligantes e o surgimento de uma banda em 370 nm. Dados da literatura mostram que o espectro eletrônico do  $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{Hedta})\text{NO}^+]$  em solução  $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$  de  $\text{NaCF}_3\text{COO}/\text{CF}_3\text{COOH}$  (pH 1–2) apresenta duas bandas características: em 370 nm ( $\epsilon = 180 \text{ mol}^{-1}.\text{L}.\text{cm}^{-1}$ ) e em 530 nm ( $\epsilon = 23 \text{ mol}^{-1}.\text{L}.\text{cm}^{-1}$ ) (ZANICHELLI et al., 2004).

A interação de  $\text{NO}^0$  com o  $\text{Ru}^{\text{III}}$  é dada por uma reação ácido-base de Lewis com doação de pares elétrons  $\sigma$  para o centro metálico seguida por uma reação de oxirredução, onde um elétron com energia e simetria mais próxima do NO é transferido para o  $\text{Ru}^{\text{III}}$  havendo a formação do fragmento  $[\text{Ru}^{\text{II}}\text{NO}^+]^{3+}$ . Deste modo, frente ao  $\text{Ru}^{\text{II}}$ , além de atuar como ligação  $\sigma$  doador, o  $\text{NO}^+$  também atua como  $\pi$ -receptor. Por outro lado, frente ao  $\text{Ru}^{\text{III}}$ , o ligante  $\text{H}_2\text{O}$  do  $[\text{Ru}(\text{OH}_2)(\text{Hedta})]$  atua apenas como ligante  $\sigma$ -doador. Assim, ao haver a liberação de óxido nítrico após redução química do  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$ , o ligante aqua no  $[\text{Ru}(\text{Hedta})(\text{OH}_2)]^-$  é logo substituído pelo NO, havendo a formação da espécie  $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{Hedta})\text{NO}^+]$ . Deste

modo, confirma-se a liberação de óxido nítrico após redução química do  $[TBA][Ru(NO)Cl_2(2,4DHB)_2(OH_2)]$  e consequente formação do  $[Ru(Hedta)NO]$ , o que é ratificado pelo aparecimento da banda característica desse último complexo.

Também foi estudada a liberação eletroquímica de  $NO^0$  pelo  $Na[Ru(NO)(OH)_2(2,4DHB)(OH_2)]$  após submeter esse composto a potencial de  $-750$  mV vs. Ag/AgCl. As curvas catódicas que evidenciam as alterações no voltamograma de pulso diferencial estão apresentadas na Figura 53.

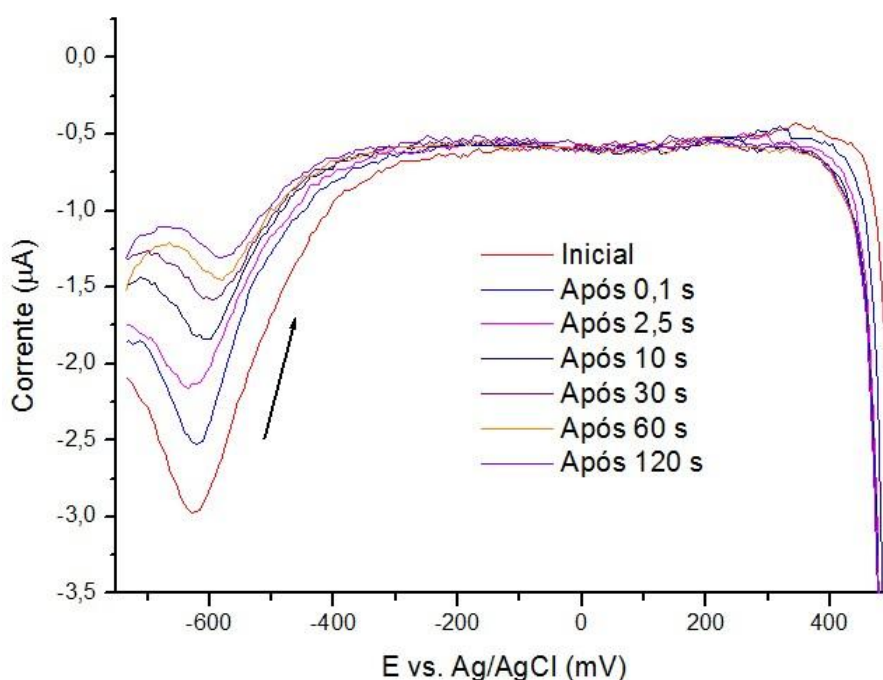


Figura 55. Alterações no VPD da solução do  $Na[Ru(NO)(OH)_2(2,4DHB)(OH_2)]$  ( $C = 1,52 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em mistura 1:4 de MeCN/tampão acetato (pH 4,4) após aplicação de potencial de  $-750$  mV por diferentes tempos. Faixa de varredura catódica  $-750$  a  $500$  mV vs Ag/AgCl.  $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ .

Com a Figura 53, evidencia-se uma diminuição do sinal 3c já a partir da aplicação de potencial em  $-750$  mV vs. Ag/AgCl durante  $0,1$  s. Após  $120$  s, o sinal é de intensidade relativamente baixa. Diante da alteração, propõe-se que há a liberação de  $NO^0$  após aplicação de potencial. Além disso, com alterações já percebidas a partir de um curtíssimo tempo de aplicação, propõe-se que a saída do óxido nítrico deve ser rápida.

De modo a sustentar a proposta de liberação de óxido nítrico pelo complexo com 2,4DHB, o complexo  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$  foi eletrolisado a potencial de  $-750$  mV vs. Ag/AgCl e, em seguida, um sólido foi obtido. Registraram-se espectros vibracionais (exibidos na Figura 54) do complexo antes e após eletrólise.

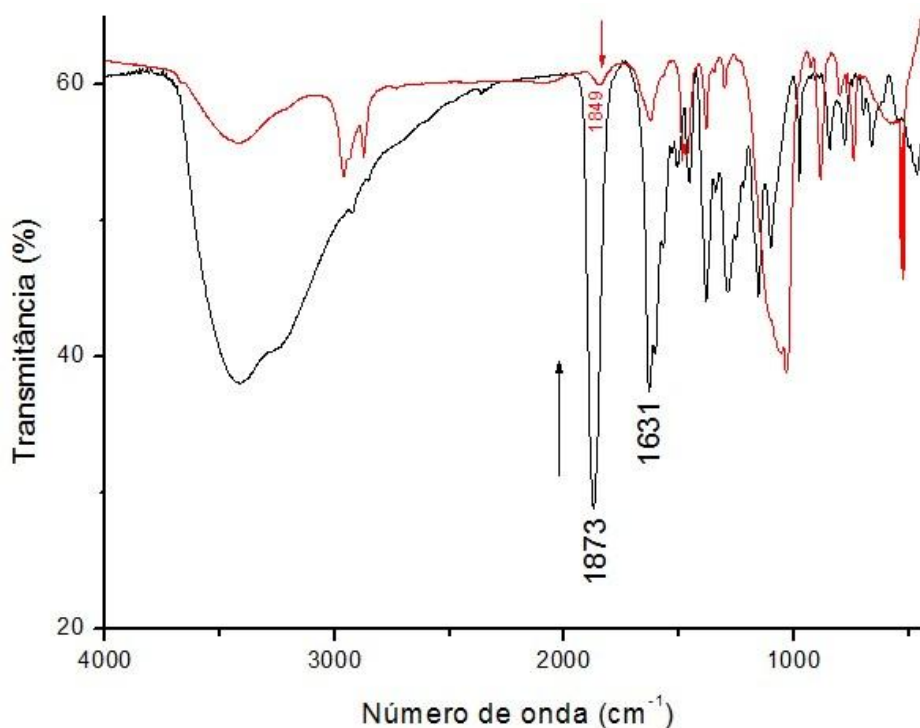
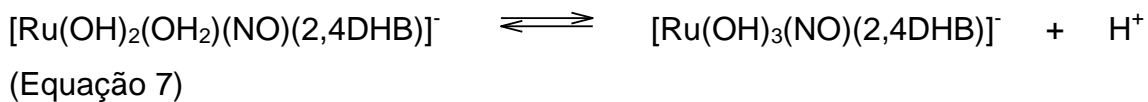


Figura 56. Alterações no espectro vibracional do  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$  em pastilha de KBr após eletrólise a potencial de  $-750$  mV (vermelho). Antes (preto) e após (vermelho) eletrólise.

O sinal atribuído ao estiramento da ligação  $\text{N}\equiv\text{O}$  se encontra em  $1873$   $\text{cm}^{-1}$  no  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$ , cuja intensidade do sinal é maior do que a da banda em  $1631$   $\text{cm}^{-1}$ , atribuída ao estiramento  $\text{C}=\text{O}$ . Após eletrólise a potencial de  $-750$  mV vs. Ag/AgCl, na região do estiramento do  $\text{NO}^+$  coordenado, não se constata algum sinal em  $1873$   $\text{cm}^{-1}$ , ao passo que é verificado uma banda em  $1849$   $\text{cm}^{-1}$ , que se encontra com menor intensidade do que o pico atribuído ao  $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ . Esse deslocamento pode ser atribuído a formação da espécie  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{OH})_3(\text{NO}^+)(2,4\text{DHB})]$ , como representado pela Equação 7 (TFOUNI et al., 2005). Nessa proposta, o  $\text{OH}^-$  se encontra *trans* ao  $\text{NO}^+$ . O ligante hidroxilo no  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{OH})_3(\text{NO}^+)(2,4\text{DHB})]$  apresenta habilidade  $\pi$ -

doadora maior do que o ligante aqua no  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$  de modo que no primeiro há uma maior densidade eletrônica ao redor do cátion  $\text{NO}^+$ . Isso reflete em uma menor energia de ligação  $\text{N}\equiv\text{O}$  e menor frequência de estiramento dessa ligação em relação à mesma no aquocomplexo.



Entretanto, em trabalhos análogos onde foi verificado deslocamento semelhante do sinal do  $\nu_{\text{NO}}$ , dados de Ressonância de Spin Eletrônico mostram que o óxido nítrico coordenado apresenta caráter predominantemente de  $\text{NO}^0$  (SOUZA et al., 2003).

Considerando os dados obtidos e a menor intensidade do sinal atribuído ao  $\nu_{(\text{NO})}$  em relação ao atribuído ao  $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$ , pode-se propor que há a liberação de  $\text{NO}^0$  da esfera de coordenação do  $\text{Na}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{OH})_2(2,4\text{DHB})(\text{OH}_2)]$  após redução eletroquímica.

Sendo assim, com os dados dos experimentos voltamétricos, pode-se constatar a diversidade dos processos eletroquímicos dos nitrosilo complexos de rutênio com ligantes DHB, podendo os mesmos serem usados como potenciais liberadores de  $\text{NO}^0$  sob estímulo químico ou eletroquímico.

#### 4.5.3 Ligante DF e Complexo $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$

Também foram realizados estudos eletroquímicos para o diflunisal e o complexo  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$ . Para tanto, utilizaram-se das técnicas de voltametria cíclica e de pulso diferencial, com carbono vítreo,  $\text{Ag}/\text{AgCl}$  e fio de platina como eletrodos de trabalho, de referência e auxiliar, respectivamente. Os voltamogramas de pulso diferencial e cíclico para o ligante diflunisal estão apresentados nas Figuras 55 e 56, respectivamente.

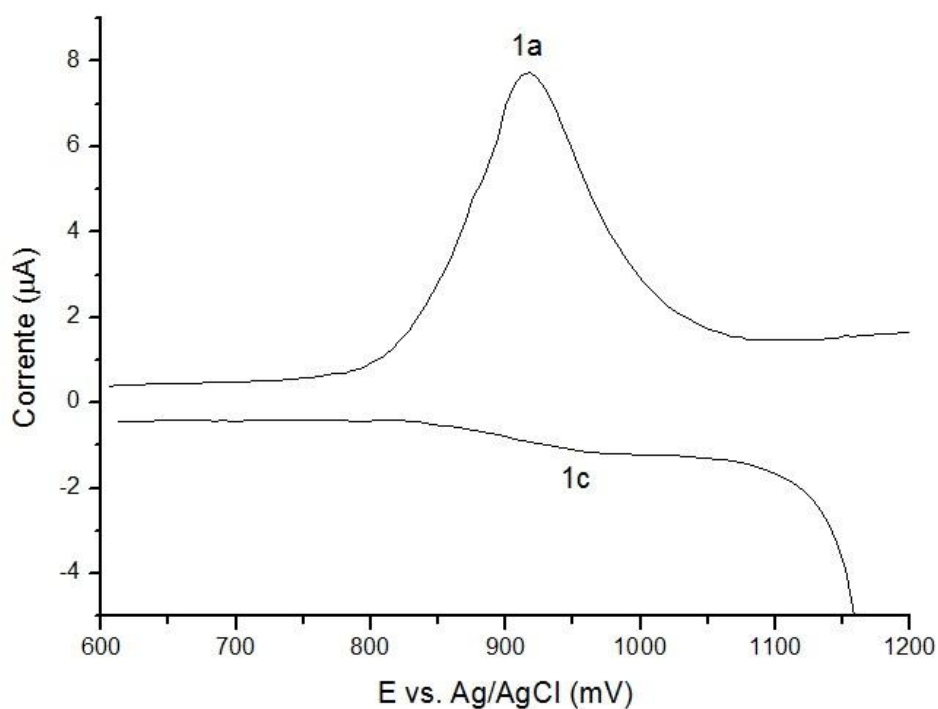


Figura 57. VPD do ligante DF ( $C = 2,40 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em acetonitrila, usando solução tampão acetato pH 4,4 ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de 600 a 1200 mV vs Ag/AgCl.  $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ .

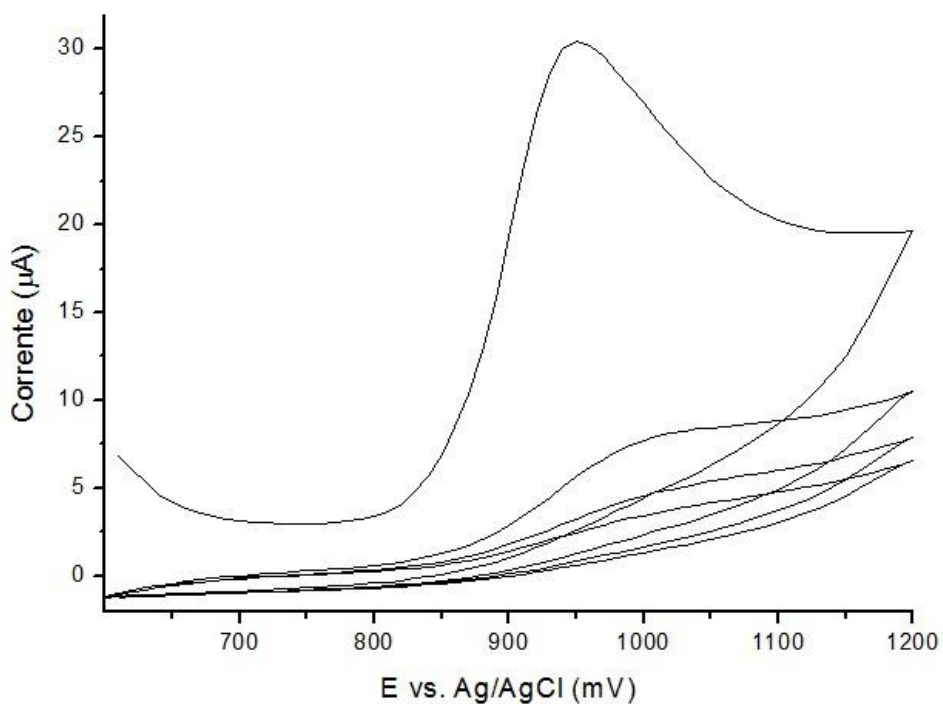


Figura 58. Voltamograma cíclico do ligante DF ( $C = 2,40 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em acetonitrila, usando solução tampão acetato pH 4,4 ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) como eletrólito suporte.  $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ .

No voltamograma de pulso diferencial do DF, verificam-se apenas um pico catódico e o correspondente anódico. Esse processo envolve dois elétrons e posterior formação do ligante na forma de quinona. O pico anódico, em +918 mV vs. Ag/AgCl, pode ser atribuído a oxidação do diflunisal, enquanto que o pico catódico, em 948 mV, é relacionado a redução da quinona formada.

Quanto ao voltamograma cíclico da Figura 56, ao longo das varreduras, é observada uma diminuição do sinal anódico 1a. Isso é devido à reação química acoplada que ocorre após a formação da quinona, como já discutida no tópico 4.5.1. Com uma sensibilidade menor do que a técnica de voltametria de pulso diferencial, nos voltamogramas cíclicos, assim como em BELTAGI (2009), não é verificado algum sinal catódico.

Com base nos voltamogramas do ligante livre, também foi registrado voltamograma de pulso diferencial para o composto  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$ , o qual se encontra exibido na Figura 57.

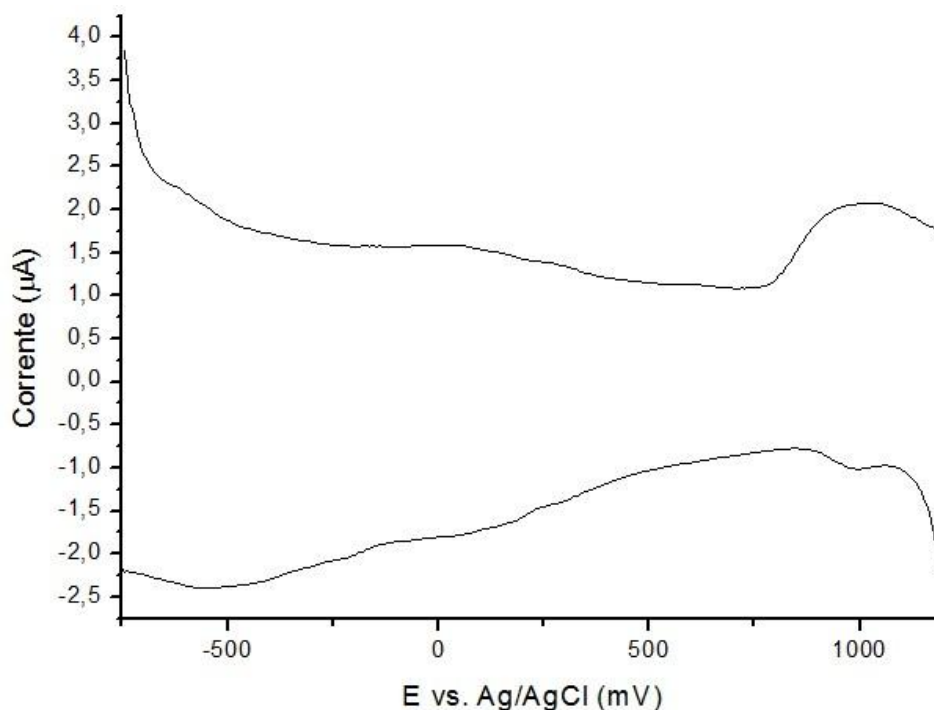


Figura 59. VPD do  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$  ( $C = 8,65 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em acetonitrila, usando solução tampão acetato pH 4,4 ( $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -750 a 1200 mV vs Ag/AgCl.  $v = 50 \text{ mV.s}^{-1}$ .



A partir dos dados obtidos nesse voltamograma, constata-se a presença dos sinais anódico e catódico, característicos da oxidação e redução do diflunisal, respectivamente, sendo este mais um indício da presença desse ligante na esfera de coordenação do rutênio. Além disso, são verificados outros sinais em região de potencial mais negativo. Em torno de -500 mV vs. Ag/AgCl, é verificado um sinal que, em comparação aos sinais observados para os nitrosilo complexos com ligantes DHB, pode ser atribuído a redução do  $\text{NO}^+$  coordenado. Entretanto, como os sinais não estão bem destacados, não é possível fazer estudos detalhados dos processos eletroquímicos relacionados ao complexo  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$ . Assim, estudos posteriores que visem o aprofundamento eletroquímico do nitrosilo complexo com o ligante diflunisal se fazem necessários.

#### *4.6 Estudos Fotoquímicos Preliminares*

Neste trabalho, avaliou-se também a possibilidade de liberação de  $\text{NO}^0$  pelo  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  através de estímulo fotoquímico. As discussões aqui realizadas foram baseadas em raciocínio utilizado na introdução sobre a fotoquímica de nitrosilo complexos de rutênio.

Inicialmente solução de etanol/água (1:4) do  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  foi irradiada com lâmpada de vapor de mercúrio e foram registrados sucessivos espectros eletrônicos do composto (Figura 58).

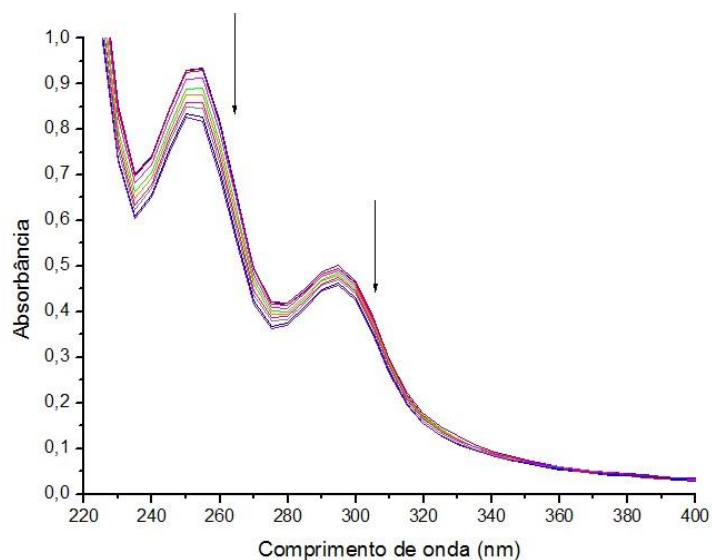


Figura 60. Espectros eletrônicos de solução de  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  ( $C = 2,5 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ ) em etanol/água (1:4) em diferentes tempos de irradiação de luz branca. Antes (vermelho) e em intervalos de 30 s para cada irradiação.

É constatada uma sucessiva diminuição das bandas na região do ultravioleta, o que não ocorre quando a mesma solução é mantida no escuro, sendo esta uma evidência de reação fotoquímica. Entretanto, esta não é suficiente para inferir se está ocorrendo liberação de  $\text{NO}^0$ . Nas Figuras 59 e 60, são apresentados os espectros eletrônicos de mistura de  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  e de capturador de  $\text{NO}^0$   $[\text{Ru}(\text{OH}_2)(\text{Hedta})]$  (1:1) dissolvidos em etanol/água (1:4) após irradiação com luz branca em diferentes tempos.

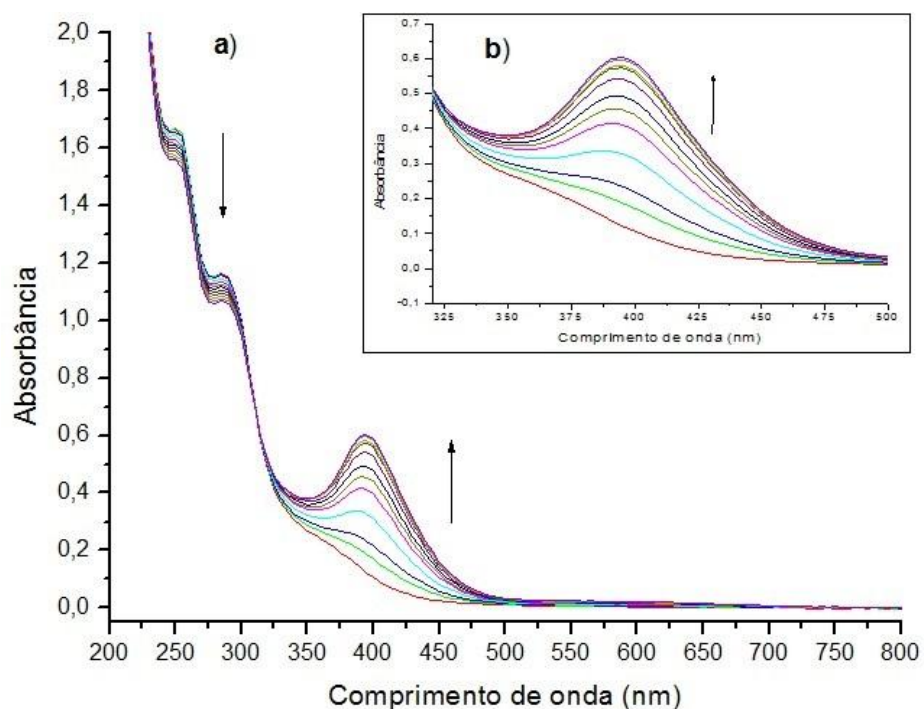


Figura 61. Espectros eletrônicos de mistura de  $[\text{Ru}(\text{OH}_2)(\text{Hedta})]$  ( $C = 5,0 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ ) e  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  ( $C = 2,5 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ ) (1:1) dissolvidos em etanol/água (1:4) em diferentes tempos de irradiação de luz branca. Antes (vermelho) e em intervalos de 30 s para cada irradiação. a) entre 200 e 800 nm; b) expansão entre 320 e 500 nm.

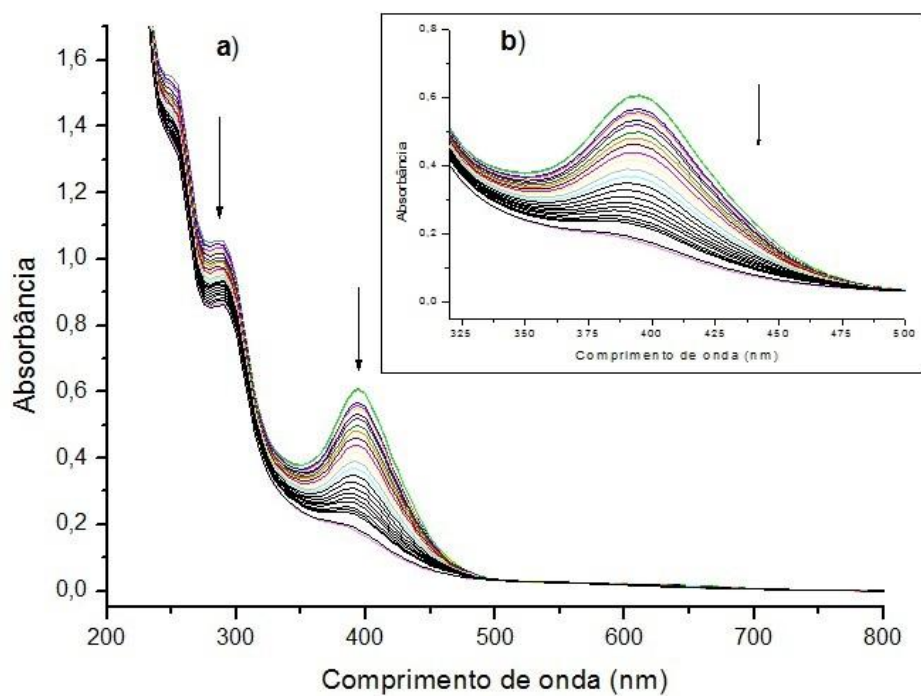


Figura 62. Espectros eletrônicos de mistura de  $[\text{Ru}(\text{OH}_2)(\text{Hedta})]$  ( $C = 5,0 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ ) e  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  ( $C = 2,5 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ ) (1:1) dissolvidos em etanol/água (1:4) em diferentes tempos de irradiação de luz branca. Após 5 min. e 30 s (verde) e irradiações sucessivas de 30 s cada. a) entre 200 e 800 nm; b) expansão entre 320 e 500 nm.

A Figura 59 mostra uma diminuição das bandas na região de 240 a 300 nm e aumento de uma banda em 395 nm. Em solução  $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$  de  $\text{NaCF}_3\text{COO}/\text{CF}_3\text{COOH}$  (pH 1–2), o  $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{Hedta})]$  apresenta bandas em 370 e 530 nm, sendo a banda em 370 nm atribuída a TCML do tipo  $d_\pi(\text{Ru}) \rightarrow \pi^*(\text{NO}^+)$  (ZANICHELLI et al., 2004). Assim, pode-se propor que o aparecimento da banda em 395 nm (Figura 59) tem contribuição da TCML no  $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{Hedta})]$  formado. Essa banda, inclusive, após 5 minutos e 30 segundos de irradiação, tem um decréscimo (Figura 60), consistente com a fotolabilização do NO por esse último composto (WANAT et al., 2002).

Também foram registrados espectros vibracionais em pastilha de KBr do  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  após irradiação com luz branca (Figura 61).

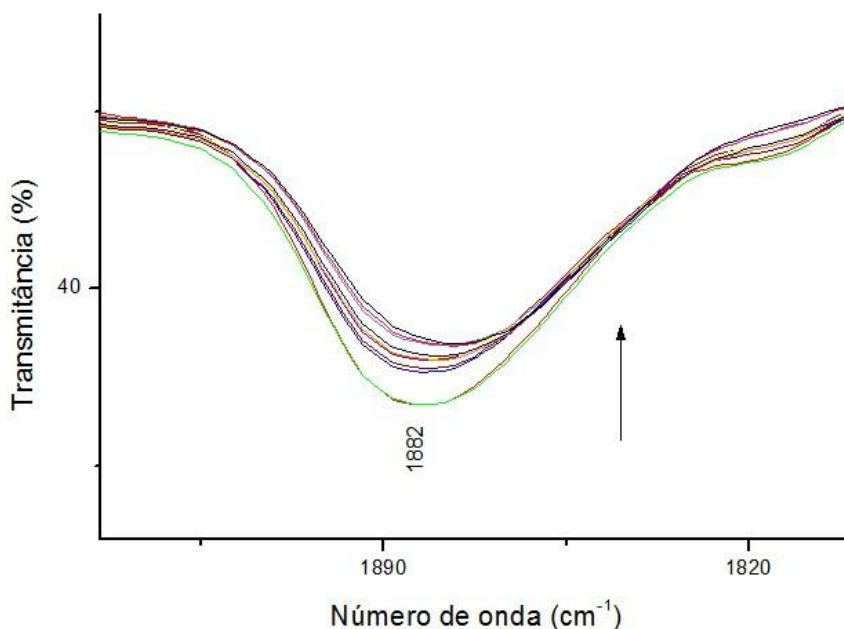


Figura 63. Espectros vibracionais do  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  em pastilha de KBr, em diferentes tempos de irradiação de luz branca. Antes (vermelho) e após diferentes tempos de irradiação.

Com base na Figura 61, é constatada uma sucessiva diminuição da banda em  $1882\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento da ligação NO, sendo consistente com a liberação fotoquímica de  $\text{NO}^0$ .

#### 4.7 Ensaio Biológicos Preliminares

A principal diferença entre células normais e tumorais se deve ao crescimento celular alterado das células tumorais, enquanto que as normais possuem um número limitado de divisões celulares antes de sua destruição natural. Para os ensaios biológicos preliminares, foi usada linhagem celular melanoma murino B16 F10 (DORO, 2007). Essa linhagem celular tem sido usada no estudo de citotoxicidade de complexos como *trans*- $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{cyclam})\text{Cl}](\text{PF}_6)_2$ , *trans*- $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NH}_3)_4(\text{L})](\text{BF}_4)_3$  (L = py ou inah) e  $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{Hedta})]$  (FIGUEIREDO et al., 2013; GOMES et al., 2008; TFOUNI et al., 2012).

O método usado neste trabalho para avaliar a atividade celular é o que se baseia no uso do corante (3[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-brometo difenil tetrazolium) - MTT. Avaliaram-se as alterações nos espectros eletrônicos em 590 nm de soluções de MTT dissolvidas no meio de cultura na ausência ou na presença de soluções dos complexos  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,4\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  e  $[\text{TBA}][\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_2(2,5\text{DHB})_2(\text{OH}_2)]$  em dimetilsulfóxido (DMSO), os quais estão apresentados nas Figuras 62 e 63, respectivamente, em gráficos que mostram a absorbância da banda em 590 nm das diferentes soluções. Para os estudos biológicos preliminares, os dados foram interpretados do ponto de vista qualitativo.

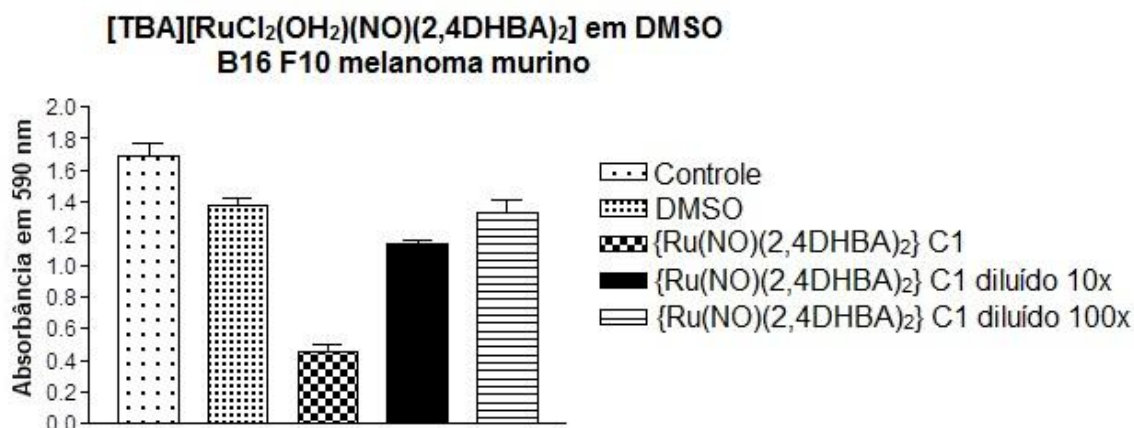


Figura 64. Absorbância da banda em 590 nm nos espectros eletrônicos de controle, DMSO, [TBA][Ru(NO)Cl<sub>2</sub>(2,4DHB)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)] com concentração 1, [TBA][Ru(NO)Cl<sub>2</sub>(2,4DHB)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)] a C1 diluído 10x e [TBA][Ru(NO)Cl<sub>2</sub>(2,4DHB)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)] a C1 diluído 100x.

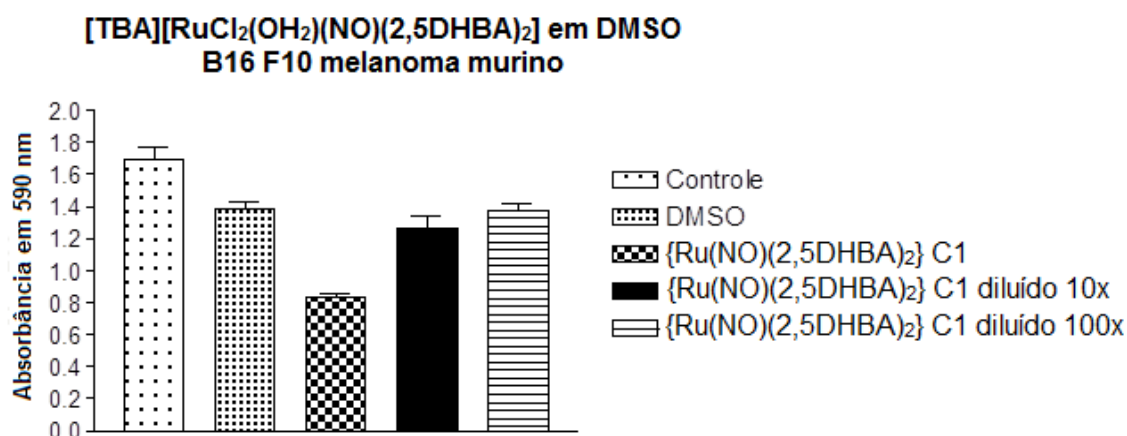


Figura 65. Absorbância da banda em 590 nm nos espectros eletrônicos de controle, DMSO, [TBA][Ru(NO)Cl<sub>2</sub>(2,5DHB)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)] com concentração 1, [TBA][Ru(NO)Cl<sub>2</sub>(2,5DHB)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)] a C1 diluído 10x e [TBA][Ru(NO)Cl<sub>2</sub>(2,5DHB)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)] a C1 diluído 100x.

Frente à desidrogenase mitocondrial das células viáveis (ou seja, aquelas capazes de se reproduzir), o MTT é reduzido, produzindo o formazan, um composto de cor roxa. O espectro eletrônico do formazan apresenta uma banda de alta intensidade em 590 nm. A quantidade de formazan produzido tem relação com o aumento ou diminuição na quantidade de células cancerígenas presentes, sendo esta uma forma de medir a citotoxicidade dos complexos (DORO, 2007). Com base nas Figuras 62 e 63, é possível verificar que tanto nas soluções do [TBA][Ru(NO)Cl<sub>2</sub>(DHB)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)] mais concentradas

quanto nas mais diluídas, comparada ao controle negativo (DMSO), ocorre uma diminuição da absorbância em 590 nm, indicando uma diminuição de células viáveis. Deste modo, evidencia-se a atividade biológica dos complexos com ligantes DHB estudados frente a melanoma murino B16 F10.

Os mesmos testes biológicos foram realizados para amostra de nitrosilo complexo de rutênio com ligante diflunisal com tetrabutilamônio como contra-íon, as quais se encontram apresentados na Figura 64. Entretanto, com os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e análise elementar, não foi possível propor uma estrutura para esse composto.

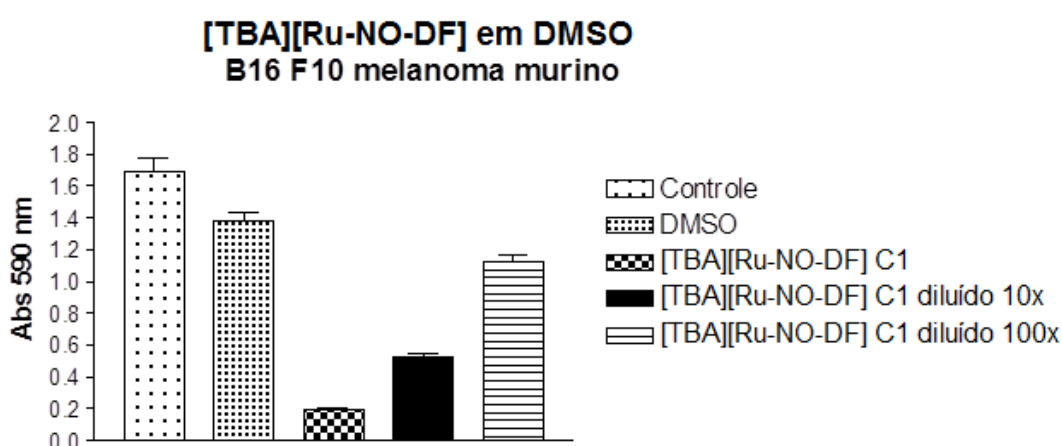


Figura 66. Absorbância da banda em 590 nm nos espectros eletrônicos de controle, DMSO, [TBA][Ru-NO-DF] com concentração 1, [TBA][Ru-NO-DF] a C1 diluído 10x e [TBA][Ru-NO-DF] a C1 diluído 100x.

Verifica-se uma diminuição na absorbância em 590 nm para o complexo nas três concentrações estudadas em relação à solução controle. Isso mostra a atividade do referido nitrosilo complexo de diflunisal na morte das células cancerígenas estudadas. Com base nisso, foi sintetizado o complexo  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$  como descrito em tópicos anteriores, mas os testes biológicos preliminares para essa amostra não foram feitos em tempo hábil para serem apresentados nesta dissertação. No entanto, os resultados obtidos para o complexo com TBA indicam que o  $\text{Na}_2[\text{Ru}(\text{NO})\text{Cl}_3(\text{DF})]$  pode apresentar resultados muito promissores nesse estudo.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A partir dos resultados obtidos neste trabalho, podem ser feitas algumas conclusões.

Os complexos  $[TBA][Ru(NO)Cl_2(DHB)_2(H_2O)]$ ,  $Na[Ru(NO)(OH)_2(2,4DHB)(H_2O)]$  e  $Na_2[Ru(NO)Cl_3(DF)]$  foram sintetizados. Os dados de análise elementar, acrescidos àqueles de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^{13}C$  e  $^1H$ , dão sustentação às propostas de formulação.

A partir dos dados dos espectros na região do infravermelho, foi possível verificar que os ligantes nitrosilo e 2,4 ou 2,5DHB ou DF compõe a esfera de coordenação dos respectivos complexos. As propostas de formulação para os complexos ganham sustentação ainda maior com os dados dos espectros eletrônicos, em que foi possível verificar a presença de bandas referentes às transições entre orbitais característicos dos ligantes, bem como bandas relacionadas a TCML ou TCLM.

Os dados dos voltamogramas de pulso diferencial para os complexos mostram que os mesmos apresentam processos de oxidação e de redução. Foi possível verificar sinais atribuídos a processos característicos dos ligantes 2,4 ou 2,5DHB ou DF coordenados e ainda aqueles relacionados à redução do  $NO^+$  coordenado.

Verificou-se que, após redução química com amálgama de zinco, os complexos tiveram uma diminuição na intensidade dos sinais atribuídos à redução do fragmento  $\{RuNO\}^6$ , sugerindo a liberação química de NO pelos mesmos. Também foi constatado que, após eletrólise a potencial controlado, o  $Na[Ru(OH)_3(NO)(OH_2)(2,4DHB)]$  libera óxido nítrico.

Os dados dos experimentos fotoquímicos para  $[TBA][Ru(NO)Cl_2(2,4DHB)_2(H_2O)]$  também mostram que esse complexo libera NO.

Além disso, os resultados dos testes biológicos preliminares mostraram que os complexos  $[TBA][Ru(NO)Cl_2(DHB)_2(H_2O)]$  apresentam atividade biológica frente as células melanoma murino B16 F10. Também foi possível verificar que futuros experimentos envolvendo nitrosilo complexos de rutênio



com ligante diflunisal se mostram bastante promissores. Assim, testes biológicos em que os aspectos quantitativos são levados em consideração podem ser realizados.

Com isso, o presente trabalho, além de mostrar que os nitrosilo complexos de rutênio com ligantes diflunisal e dihidroxibenzoicos apresentarem propriedades importantíssimas dos pontos de vista químico e biológico, incentiva experimentos futuros que foquem na liberação eletroquímica e fotoquímica de óxido nítrico pelos complexos  $[TBA][Ru(NO)Cl_2(2,5DHB)_2(H_2O)]$ ,  $Na[Ru(NO)(OH)_2(2,4DHB)(H_2O)]$  e  $Na_2[Ru(NO)Cl_3(DF)]$ .

## 6. REFERÊNCIAS

- ANDREWS, P. C., FERRERO, R. L., JUNK, P. C., KUMAR, I., LUU, Q., NGUYEN, K., TAYLOR, J. W. Bismuth(III) complexes derived from non-steroidal anti-inflammatory drugs and their activity against *Helicobacter pylori*. *Dalton Transactions*, v. 39, n. 11, p. 2861-2868, 2010.
- ATKINS, P.; PAULA, J. *Physical chemistry*. New York: W. H. Freeman and Company, 2006.
- BANDOLI, G., DOLMELLA, A., GERBER, T. I. A., PERILS, J., DU PREEZ, J. G. H. Coordination mode of dihydroxybenzoic acids in oxorhenium(V) complexes. *Inorganica Chimica Acta*, v. 294, n. 1, p. 114-118, 1999.
- BARBOSA, L. C. A. *Espectroscopia no Infravermelho na caracterização de compostos orgânicos*. Viçosa, MG: Ed. UFV, 2007.
- BELTAGI, A. M. Utilization of a montmorillonite-Ca-modified carbon paste electrode for the stripping voltammetric determination of diflunisal in its pharmaceutical formulations and human blood. *Journal of Applied Electrochemistry*, v. 39, n. 12, p. 2375-2384, 2009.
- BONAVENTURA, D., LUNARDI, C. N., RODRIGUES, G. J., NETO, M. A., VERCESI, J. A., DE LIMA, R. G., DA SILVA, R. S., BENDHACK, L. M. 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, 2009.
- BORDINI, J., NOVAES, D. O., BORISSEVITCH, I. E., OWENS, B. T., FORD, P. C., TFOUNI, E. Acidity and photolability of ruthenium salen nitrosyl and aquo complexes in aqueous solutions. *Inorganica Chimica Acta*, v. 361, n. 8, p. 2252-2258, 2008.
- BORGES, S. D. S., DAVANZO, C. U., CASTELLANO, E. E., SCHPECTOR, J., SILVA, S. C., FRANCO, D. W. Ruthenium nitrosyl complexes with N-heterocyclic ligands. *Inorganic Chemistry*, v. 37, n. 11, p. 2670-2677, 1-6-1998.
- BOTTOMLEY, F. Nitrosyl Complexes of Ruthenium. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 26, n. 1, p. 7-32, 1978.
- CALANDRELI, I., OLIVEIRA, F. D., LIANG, G. G., DA ROCHA, Z. N., TFOUNI, E. Synthesis and characterization of trans-[Ru(NO)Cl(L)(4)](PF6)(2) (L =

isonicotinamide; 4-acetylpyridine) and related species. *Inorganic Chemistry Communications*, v. 12, n. 7, p. 591-595, 2009.

CARLOS, R. M., FERRO, A. A., SILVA, H. A. S., GOMES, M. G., BORGES, S. S. S., FORD, P. C., TFOUNI, E., FRANCO, D. W. Photochemical reactions of trans-[Ru(NH<sub>3</sub>)(4)L(NO)](3+) complexes. *Inorganica Chimica Acta*, v. 357, n. 5, p. 1381-1388, 2004.

CARNEIRO, Z. A., DE MORAES, J. C. B., RODRIGUES, F. P., DE LIMA, R. G., CURTI, C., DA ROCHA, Z. N., PAULO, M., BENDHACK, L. M., TEDESCO, A. C., FORMIGA, A. L. B., DA SILVA, R. S. 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. 1035-1043, 2011.

CHATT, J., LEIGH, G. J., THANKARA.N. Solid-State Interaction of Anions and Interaction of Solvents with Cations of Type [Ru(Nh<sub>3</sub>)<sub>5</sub>(X=Y)]<sup>2+</sup>. *Journal of the Chemical Society A -Inorganic Physical Theoretical*, n. 20, p. 3168-&, 1971.

CLARKE, M. J. Ruthenium metallopharmaceuticals. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 232, n. 1-2, p. 69-93, 2002.

COE, B. J., GLENWRIGHT, S. J. Trans-effects in octahedral transition metal complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 203, p. 5-80, 2000.

COE, B. J., MEYER, T. J., WHITE, P. S. Synthetic and Structural Studies on Trans-Tetrapyridine Complexes of Ruthenium(II). *Inorganic Chemistry*, v. 34, n. 3, p. 593-602, 1995.

DE GAITANI, C. M., DE MELO, M. C. C., LUNARDI, C. N., OLIVEIRA, F. D., DA SILVA, R. S., BENDHACK, L. M. Hypotensive effect of the nitrosyl ruthenium complex nitric oxide donor in renal hypertensive rats. *Nitric Oxide-Biology and Chemistry*, v. 20, n. 3, p. 195-199, 2009.

DEACON, G. B., PHILLIPS, R. J. Relationships Between the Carbon-Oxygen Stretching Frequencies of Carboxylato Complexes and the Type of Carboxylate Coordination. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 33, n. 3, p. 227-250, 1980.

DORO, F. G. Complexos de rutênio com o ligante nitrosilo no desenvolvimento de materiais potencialmente liberadores de óxido nítrico. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, SP, 2007.

DORO, F. G., PEPE, I. M., GALEMBECK, S. E., CARLOS, R. M., DA ROCHA, Z. N., BERTOTTI, M., TFOUNI, E. Reactivity, photolability, and computational studies of the ruthenium nitrosyl complex with a substituted cyclam fac-[Ru(NO)Cl-2(kappa N-3(4),N-8,N-11(1-carboxypropyl)cyclam)]Cl center dot H2O. Dalton Transactions, v. 40, n. 24, p. 6420-6432, 2011.

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, 1974.

FAIREY, M. B., IRVING, R. J. Infra-Red Spectra of Some Ammine Nitrosyl Compounds of Ruthenium. Spectrochimica Acta, v. 22, n. 2, p. 359-&, 1966.

FERREIRA, K. Q. Síntese, caracterização e propriedades químicas e fotoquímicas de nitrosilo complexos de rutênio com ligantes tetraazamacrocíclicos. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, SP, 2004.

FERREIRA, K. Q., TFOUNI, E. Chemical and Photochemical Properties of a Ruthenium Nitrosyl Complex with the N-Monosubstituted Cyclam 1-(3-Propylammonium)-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane. Journal of the Brazilian Chemical Society, v. 21, n. 7, p. 1349-1358, 2010.

FIGUEIREDO, L. E., CILLI, E. M., MOLINA, R. A. S., ESPREAFICO, E. M., TFOUNI, E. Synthesis and cytotoxicity of a ruthenium nitrosyl nitric oxide donor with isonicotinic acid and a cell penetrating peptide. Inorganic Chemistry Communications, v. 28, p. 60-63, 2013.

FORD, P. C., LORKOVIC, I. M. Mechanistic aspects of the reactions of nitric oxide with transition-metal complexes. Chemical Reviews, v. 102, n. 4, p. 993-1017, 2002.

FOUNTOULAKI, S., PERDIH, F., TUREL, I., KESSISSOGLU, D. P., PSOMAS, G. Non-steroidal anti-inflammatory drug diflunisal interacting with Cu(II). Structure and biological features. Journal of Inorganic Biochemistry, v. 105, n. 12, p. 1645-1655, 2011.

FUKUTO, J. M.; CHO, J. Y.; SWITZER, C. H. The chemical properties of nitric oxide and related nitrogen oxides. In: IGNARRO, L. J. Nitric Oxide: Biology and Pathobiology. Academic Press.: California, EUA, 2000.

- GOMES, A. J., BARBOUGLI, P. A., ESPREAFICO, E. M., TFOUNI, E. trans-[Ru(NO)(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(py)](BF<sub>4</sub>)<sub>3</sub>center dot H<sub>2</sub>O encapsulated in PLGA microparticles for delivery of nitric oxide to B16-F10 cells: Cytotoxicity and phototoxicity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 102, n. 4, p. 757-766, 2008.
- GORELSKY, S. I., DA SILVA, S. C., LEVER, A. B. P., FRANCO, D. W. Electronic spectra of trans-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(L)NO](3+/2+) complexes. *Inorganica Chimica Acta*, v. 300, p. 698-708, 2000.
- GRANIK, V. G., RYABOVA, S. Y., GRIGORIEV, N. B. Exogenic nitric oxide donors and inhibitors of its formation (the chemical aspects). *Uspekhi Khimii*, v. 66, n. 8, p. 792-807, 1997.
- GREENWOOD, N. N.; EARNSHAW, A. *Chemistry of the elements*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997.
- HATZIPANAYIOTI, D., KONTOTHEODOROU, K. The chemistry and preparation of tantalum complexes with 2,3-dihydroxy benzoic acid: Experimental and theoretical investigation. *Spectrochimica Acta Part A-Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 78, n. 3, p. 949-960, 2011.
- HAWLEY, M. D., TATAWAWA.SV, PIEKARSK.S, ADAMS, R. N. Electrochemical Studies of Oxidation Pathways of Catecholamines. *Journal of the American Chemical Society*, v. 89, n. 2, p. 447-&, 1967.
- HIRAI, D. M., COPP, S. W., FERGUSON, S. K., HOLDSWORTH, C. T., MUSCH, T. I., POOLE, D. C. The NO donor sodium nitroprusside: Evaluation of skeletal muscle vascular and metabolic dysfunction. *Microvascular Research*, v. 85, p. 104-111, 2013.
- HUHEEY, J. E. KEITER, E. A., KEITER, R. L. *Inorganic Chemistry: principles of structure and reactivity*. 4. ed. New York: Harper, 1997.
- IGNARRO, L. J. *Nitric Oxide: Biology and Pathobiology*. California, EUA: Academic Press., 2000.
- IGNARRO, L. J., NAPOLI, C., LOSCALZO, J. Nitric oxide donors and cardiovascular agents modulating the bioactivity of nitric oxide - An overview. *Circulation Research*, v. 90, n. 1, p. 21-28, 2002.
- KABLE, E. P. W., PARSONS, P. G. Potency, Selectivity and Cell-Cycle Dependence of Catechols in Human-Tumor Cells-Invitro. *Biochemical Pharmacology*, v. 37, n. 9, p. 1711-1715, 1988.

- KARALIOTA, A., KAMARIOTAKI, M., HADJIPANAGIOTI, D., ALETRAS, V. Molybdenum catecholates as models for Mo in biological systems. 1. Synthesis and spectroscopic study on Mo complexes with 3,4-dihydroxybenzoic and 3,4-dihydroxyphenylacetic acid. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 69, n. 1-2, p. 79-90, 1-2-1998.
- KIM, S. H., KIM, J. G. Organozinc Reagents for Facile Synthetic Route to Diflunisal, Fenbufen and Felbinac. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, v. 32, n. 1, p. 341-343, 2011.
- LANCASTER, J. R. A tutorial on the diffusibility and reactivity of free nitric oxide. *Nitric Oxide-Biology and Chemistry*, v. 1, n. 1, p. 18-30, 1997.
- LANG, D. R., DAVIS, J. A., LOPES, L. G. F., FERRO, A. A., VASCONCELLOS, L. C. G., FRANCO, D. W., TFOUNI, E., WIERASZKO, A., CLARKE, M. J. A controlled NO-releasing compound: Synthesis, molecular structure, spectroscopy, electrochemistry, and chemical reactivity of R,R,S,S-trans-[RuCl(NO)(cyclam)](2+)(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane). *Inorganic Chemistry*, v. 39, n. 11, p. 2294-2300, 2000.
- LEITE, R. H. D., COGNET, P., WILHELM, A. M., DELMAS, H. Anodic oxidation of 2,4-dihydroxybenzoic acid for wastewater treatment. *Journal of Applied Electrochemistry*, v. 33, n. 8, p. 693-701, 2003.
- LIMA, R. G. Reatividade química e fotoquímica de complexos nitrosilos de rutênio do tipo (Ru(terpy)(L)NO)<sup>n+</sup>. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, SP, 2006.
- LIMA, R. G., SAUAIA, M. G., BONAVENTURA, D., TEDESCO, A. C., BENDHACK, L. M., DA SILVA, R. Influence of ancillary ligand L in the nitric oxide photorelease by the [Ru(L)(tpy)NO](3+) complex and its vasodilator activity based on visible light irradiation. *Inorganica Chimica Acta*, v. 359, n. 8, p. 2543-2549, 2006.
- LIN, H. H., CHEN, J. H., HUANG, C. C., WANG, C. J. Apoptotic effect of 3,4-dihydroxybenzoic acid on human gastric carcinoma cells involving JNK/p38 MAPK signaling activation. *International Journal of Cancer*, v. 120, n. 11, p. 2306-2316, 2007.
- LITOS, C., TERZIS, A., RAPTOPOULOU, C., RONTOYLANNI, A., KARALIOTA, A. Polynuclear oxomolybdenum(VI) complexes of

dihydroxybenzoic acids: Synthesis, spectroscopic and structure characterization of a tetranuclear catecholato-type coordinated 2,3-dihydroxybenzoate and a novel tridentate salicylato-type coordinated 2,5-dihydroxybenzoate trinuclear complex. *Polyhedron*, v. 25, n. 6, p. 1337-1347, 2006.

LOPES, L. G. F., CASTELLANO, E. E., FERREIRA, A. G., DAVANZO, C. U., CLARKE, M. J., FRANCO, D. W. Reactivity of trans-[Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>P(OEt)(3)NO]X-3 (X = PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>): modulation of the release of NO by the trans-effect. *Inorganica Chimica Acta*, v. 358, n. 10, p. 2883-2890, 2005.

LOPES, L. G. F., WIERASZKO, A., EL SHERIF, Y., CLARKE, M. J. The trans-labilization of nitric oxide in Ru-II complexes by C-bound imidazoles. *Inorganica Chimica Acta*, v. 312, n. 1-2, p. 15-22, 2001.

MARMION, C. J., CAMERON, B., MULCAHY, C., FRICKER, S. P. Ruthenium as an effective nitric oxide scavenger. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 4, n. 15, p. 1585-1603, 2004.

METCALFE, R. A., LEVER, A. B. P. Tetraammineruthenium(II) and -ruthenium(III) complexes of o-benzoquinone diimine and their redox series. *Inorganic Chemistry*, v. 36, n. 21, p. 4762-4771, 1997.

MICERA, G., ERRE, L. S., CARIATI, F., CIANI, G., SIRONI, A. Interaction of Metal-Ions with Humic-Like Models .8. Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) Complexes of 2,4-Dihydroxybenzoic Acid. *Inorganica Chimica Acta-Bioinorganic Chemistry*, v. 108, n. 1, p. L1-L2, 1985a.

MICERA, G., ERRE, L. S., PIU, P., CARIATI, F., CIANI, G., SIRONI, A. Interaction of Metal-Ions with Humic-Like Models .7. Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) and Cd(II) Complexes of 2,5-Dihydroxybenzoic Acid. *Inorganica Chimica Acta-Bioinorganic Chemistry*, v. 107, n. 3, p. 223-227, 1985b.

NEMATOLLAHI, D., AMANI, A. Mechanistic study of electrochemical oxidation of 2,5-dihydroxybenzoic acid and 3,4-dihydroxybenzaldehyde in the presence of 3-hydroxy-1H-phenalene-1-one. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, v. 56, n. 4, p. 513-517, 2008.

O'Neil M. J. (Ed). *The Merck Index*. 14th ed. Whitehouse Station(NJ): Merck & Co., Inc, 2006.

OJANI, R., RAOOF, J. B., HOSSEINZADEH, R., ALINEZHAD, A. Electrochemical behavior of catechol in the presence of 2-methyl-1,3-

cyclopentanedione: application to electrosynthesis. *Monatshefte für Chemie*, v. 140, n. 5, p. 503-508, 2009.

PARANHOS, R. R. G., LOPES-RICHARD, V., PIZANI, P. S. Lâmpada de Hg para experimentos e demonstrações de física moderna: introdução ao efeito fotoelétrico e outros tópicos. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 30, n. 4, 2008.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. Introdução à espectroscopia. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

ROCHA, Z. N. Química e eletroquímica de aminas de rutênio com nitrilas e carboxamidas piridínicas. Reações de aquação, hidrólise, isomeria de coordenação e quelação. Tese de Doutorado. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Araraquara, SP, 1995.

ROCHA, Z. N., DE LIMA, R. G., DORO, F. G., TFOUNI, E., DA SILVA, R. S. Photochemical production of nitric oxide from a nitrosyl phthalocyanine ruthenium complex by irradiation with light in the phototherapeutic window. *Inorganic Chemistry Communications*, v. 11, n. 7, p. 737-740, 2008.

RONCAROLI, F., VIDELA, M., SLEP, L. D., OLABE, J. A. New features in the redox coordination chemistry of metal nitrosyls {M-NO<sup>+</sup>; M-NO center dot; M-NO<sup>-</sup> (HNO)}. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 251, n. 13-14, p. 1903-1930, 2007.

SÁ, D. S. Complexos doadores de óxido nítrico: reatividade química, eletroquímica e fotoquímica. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Química. Salvador, 2010.

SAYIN, F., KIR, S. Analysis of diflunisal by electrochemical methods. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 25, n. 1, p. 153-163, 2001.

SCHREINER, A. F., GUNTER, J. D., HAMM, D. J., LIN, S. W., HAUSER, P. J., HOPCUS, E. A. Chemistry and Optical Properties of 4d and 5d Transition-Metals .3. Chemistry and Electronic-Structures of Ruthenium Acidonitrosylamines, [Ru(Nh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(No)(L)]Q<sup>+</sup>. *Inorganic Chemistry*, v. 11, n. 4, p. 880-, 1972.

SERLI, B., ZANGRANDO, E., GIANFEFFARA, T., YELLOWLEES, L., ALESSIO, E. Coordination and release of NO by ruthenium-dimethylsulfoxide complexes - implications for antimetastases activity. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 245, n. 1-2, p. 73-83, 2003.



SILVA, C. D. S. Complexos metálicos com 2,6-bis(imino)piridina: Propriedades químicas e eletroquímicas. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Química. Salvador, 2010.

SILVA, R. S., GORELSKY, S. I., DODSWORTH, E. S., TFOUNI, E., LEVER, A. B. P. Synthesis, spectral and redox properties of tetraammine dioxolene ruthenium complexes. *Journal of the Chemical Society-Dalton Transactions*, n. 22, p. 4078-4088, 2000.

SILVA, R. S., TFOUNI, E., LEVER, A. B. P. A New Procedure to Synthesize Cis-[Ru(Nh<sub>3</sub>)(4)L(2)](N<sup>+</sup>) Species Containing Ruthenium(II) Or Ruthenium(III) Using Tetrammino (3,4-Diolatobenzoato)Ruthenium(II) As Precursor. *Inorganica Chimica Acta*, v. 235, n. 1-2, p. 427-430, 1995.

SOUZA, V. R., FERREIRA, A. M. D., TOMA, H. E. Synthesis, characterization and reactivity of trans-[RuCl(NO)(bpydip)](2<sup>+</sup>) {bpydip = N,N-bis(7-methyl-2-pyridylmethylene)-1,3-diiminopropane}: a novel nitrosyl ruthenium complex displaying high electronic delocalization. *Dalton Transactions*, n. 3, p. 458-463, 2003.

SROKA, Z., CISOWSKI, W. Hydrogen peroxide scavenging, antioxidant and anti-radical activity of some phenolic acids. *Food and Chemical Toxicology*, v. 41, n. 6, p. 753-758, 2003.

TFOUNI, E., FERREIRA, K. Q., DORO, F. G., DA SILVA, R. S., DA ROCHA, Z. N. Ru(II) and Ru(III) complexes with cyclam and related species. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 249, n. 3-4, p. 405-418, 2005.

TFOUNI, E., KRIEGER, M., MCGARVEY, B. R., FRANCO, D. W. Structure, chemical and photochemical reactivity and biological activity of some ruthenium amine nitrosyl complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 236, n. 1-2, p. 57-69, 2003.

TFOUNI, E., TRUZZI, D. R., TAVARES, A., GOMES, A. J., FIGUEIREDO, L. E., FRANCO, D. W. Biological activity of ruthenium nitrosyl complexes. *Nitric Oxide-Biology and Chemistry*, v. 26, n. 1, p. 38-53, 2012.

TOLEDO, J. C., AUGUSTO, O. Connecting the Chemical and Biological Properties of Nitric Oxide. *Chemical Research in Toxicology*, v. 25, n. 5, p. 975-989, 2012.

TRINCHERO, A., BONORA, S., TINTI, A., FINI, G. Spectroscopic behavior of copper complexes of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Biopolymers*, v. 74, n. 1-2, p. 120-124, 2004.

VIDAL, R. D., DORO, F. G., FERREIRA, K. Q., DA ROCHA, Z. N., CASTELLANO, E. E., NIKOLAOU, S., TFOUNI, E. Cis-trans isomerization in the syntheses of ruthenium cyclam complexes with nitric oxide. *Inorganic Chemistry Communications*, v. 15, p. 93-96, 2012.

VON POELHSITZ, G. Nitrosilo complexos de rutênio com ligantes bifosfínicos: espectroscopia, eletroquímica, estudo da reatividade e liberação de NO. Tese de Doutorado. Universidade Federal de São Carlos. Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia. São Carlos, SP, 2005.

WANAT, A., SCHNEPPENSIEPER, T., KAROCKI, A., STOCHEL, G., VAN ELDIK, R. Thermodynamics and kinetics of Ru-III(edta) as an efficient scavenger for nitric oxide in aqueous solution. *Journal of the Chemical Society-Dalton Transactions*, n. 6, p. 941-950, 2002.

WANG, P. G., XIAN, M., TANG, X. P., WU, X. J., WEN, Z., CAI, T. W., JANCZUK, A. J. Nitric oxide donors: Chemical activities and biological applications. *Chemical Reviews*, v. 102, n. 4, p. 1091-1134, 2002.

WOOD, J., GARTHWAITE, J. Models of the Diffusional Spread of Nitric-Oxide - Implications for Neural Nitric-Oxide Signaling and Its Pharmacological Properties. *Neuropharmacology*, v. 33, n. 11, p. 1235-1244, 1994.

ZANICHELLI, P. G., MIOTTO, A. M., ESTRELA, H. F. G., SOARES, F. R., GRASSI-KASSISSE, D. M., SPADARI-BRATFISCH, R. C., CASTELLANO, E. E., RONCAROLI, F., PARISE, A. R., OLABE, J. A., DE BRITO, A. R. M. S., FRANCO, D. W. The [Ru(Hedta)NO](0,1-) system: structure, chemical reactivity and biological assays. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 98, n. 11, p. 1921-1932, 2004.

ZAVITSANOS, K., PETROU, A. L. Kinetics and Mechanisms of the Chromium(III) Reactions with 2,4-and 2,5-Dihydroxybenzoic Acids in Weak Acidic Aqueous Solutions. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2010.