



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

JULIANA GUERREIRO CEZAR

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E REATIVIDADE DE NITROSILO
COMPLEXOS DE RUTÊNIO COM LIGANTE DIFLUNISAL**

Salvador
2015

JULIANA GUERREIRO CEZAR

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E REATIVIDADE DE NITROSILO
COMPLEXOS DE RUTÊNIO COM LIGANTE DIFLUNISAL**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação e Pesquisa do Instituto de Química, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Kleber Queiroz Ferreira

Salvador

2015

CEZAR, Juliana Guerreiro.

Síntese, caracterização e reatividade de nitrosilo complexos de Rutênio com ligante diflunisal. / Juliana Guerreiro Cezar – Bahia: UFBA, 2015.

117 fls.; il.

Orientador: Prof. Dr. Kléber Queiroz Ferreira

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia, Instituto de Química, Salvador, 2015.

1. Óxido nítrico. 2. Nitrosilo complexos de Rutênio. 3. Tetrazamacrociclos. 4. Diflunisal. I. Ferreira, Kleber Queiroz. II. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Química. III. Título

CDD – 546

CDU – 546.96:661.982

TERMO DE APROVAÇÃO

JULIANA GUERREIRO CEZAR

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E REATIVIDADE DE NITROSILO COMPLEXOS DE RUTÊNIO COM LIGANTE DIFLUNISAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação e Pesquisa do Instituto de Química, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do mestrado em Química.

Aprovada em 15 de Outubro de 2015.

Kleber Queiroz Ferreira – Orientador _____
Doutor em Química, Universidade de São Paulo, Brasil
Departamento de Química Geral e Inorgânica, Instituto de Química/UFBA

Marcos Malta dos Santos _____
Doutor em Química, Universidade de São Paulo, Brasil
Departamento de Físico-Química, Instituto de Química/UFBA

Arnaud Victor dos Santos _____
Doutor em Química Analítica, Universidade de São Paulo, Brasil
Departamento de Ciências Exatas e da Terra, Campos I/ UNEB.

DEDICO ESTA DISSERTAÇÃO

A Deus,

Por me dar coragem, força e fé para enfrentar os desafios da vida e, assim, adquirir maturidade e evoluir espiritualmente.

A minha amada mãe, Sileide Guerreiro

Que sempre se doou inteiramente pela felicidade da nossa família.

Que, apesar dos sacrifícios, nunca nos deixou faltar nada, sempre apoiando, incentivando e lutando por nós.

Que, sem sombra de dúvidas, é a melhor mãe guerreira que poderíamos ter.

Ao meu sobrinho e afilhado, Henrique Guerreiro

Que, mesmo sem ter noção, tem ajudado muito a “dinda”. Que é o anjo que Deus enviou para me ajudar a cumprir minha missão.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu orientador, professor Dr. Kleber Queiroz Ferreira,

Pelos seus ensinamentos, dedicação e oportunidade de trabalhar sob sua orientação, o que me proporcionou um conhecimento teórico-científico imensurável. Agradeço, sobretudo, pelo incentivo em cursar o doutorado numa universidade melhor estruturada e pelas recomendações feitas à professora Sofia.

Ao professor Dr. José Roque,

Que gentilmente cedeu parte de seu laboratório para a realização da pesquisa.

Ao professor Dr. Hélio Pimentel,

Por sua amizade e contribuições na minha formação acadêmica e científica.

Ao professor Dr. Fábio Dôro

Pelo apoio na pesquisa e importantes contribuições para a realização deste trabalho.

A professora Dra. Adelaide Viveiros

Por compartilhar seus conhecimentos de forma clara, simples e brilhante. Sinto-me agraciada por ter sido sua aluna, o que, sem dúvidas, propiciou grande aprendizado. Agradeço também pela receptividade com a qual sempre fui recebida em sua sala ao procurá-la para tirar dúvidas e, pelo aporte na escrita desta dissertação.

Ao professor Dr. Frederico Guaré

Pela predisposição e imensa ajuda com a interpretação dos espectros de RMN deste trabalho.

A professora Dra. Zênis Novais

Por ter subsidiado a realização da pesquisa, disponibilizando equipamentos necessários para algumas análises deste trabalho.

Ao professor Dr. Marcos Malta,

Que generosamente nos forneceu alguns materiais indispensáveis para algumas análises.

Aos bolsistas e professores dos laboratórios 108 e 207, em especial ao colega Ernani Lacerda,

Que mesmo de longe continuou colaborando comigo.

Ao meu namorado, Augusto Carvalho,

Por sua dedicação e incentivo em todos os momentos. Agradeço também pela paciência nos momentos de stress e pela importante colaboração com as formatações desta dissertação.

A minha irmã e meu cunhado,

Que me acolheram e me ajudaram em um dos momentos mais delicados da minha vida.

A minha psicóloga, Jéssica Barbosa,

Que tem subsidiado a minha busca pela autonomia pessoal e me ajudado a manter o controle nos momentos de ansiedade.

As minhas amigas de toda a vida, Hanna, Isis, Kenia, Monique e Priscilla,

Pelo apoio e pelas risadas que me proporcionaram.

A CNPq pelo auxílio financeiro.

E a todos que contribuíram direta ou indiretamente para que eu pudesse realizar este trabalho.

***“Nunca deixe que lhe digam que não vale a pena
Acreditar no sonho que se tem
Ou que seus planos nunca vão dar certo
Ou que você nunca vai ser alguém
...
Se você quiser alguém em quem confiar
Confie em si mesmo
Quem acredita sempre alcança!”***

(Renato Russo)

RESUMO

Considerando a importância biológica do NO para a boa manutenção do organismo, verifica-se grande interesse no estudo de agentes terapêuticos que auxiliem no controle do teor de óxido nítrico no organismo, seja liberando ou capturando NO. Nesse sentido, nitrosilo complexos de rutênio têm despertado interesse. Da mesma forma a molécula de diflunisal apresenta-se como um potente anti-inflamatório não esteroide, tanto na forma livre como coordenado a centros metálicos. Neste trabalho buscou-se sintetizar, caracterizar e realizar alguns estudos de reatividade química dos compostos contendo na sua composição tanto o óxido nítrico como o diflunisal, visando combinar as suas propriedades biológicas. Os complexos sintetizados foram: $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{DF})(\text{cyclen})]^{2+}$, $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(\text{cyclen})]^{2+}$, $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{DF})_2(\text{cyclen})]$ e $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{DF})(\text{cyclen})]$. Análises dos espectros vibracionais mostraram o aparecimento de bandas características dos ligantes DF e cyclen, bem como de sinais próximo de 1880 cm^{-1} , característico de ν_{NO} (NO^+). Os espectros eletrônicos apresentaram bandas associadas a transições IL e TCML. As técnicas de análise elementar e RMN, realizada para alguns compostos, foram suficientes para ratificar a formulação proposta. Estudos de VPD permitiram avaliar os processos redox atribuídos aos ligantes NO e diflunisal e ao centro metálico (Ru), bem como investigar qualitativamente, a liberação de NO dos nitrosilo compostos, quando submetidos a estímulos eletroquímicos. Através de estudos cinéticos e termodinâmico foi possível determinar as constantes associadas a aquação dos cloretos no complexo $cis\text{-}[\text{RuCl}_2(\text{cyclen})]^+$, Os quais são muito relevantes para o entendimento relativo a reação de coordenação dos ligantes diflunisal e nitrosilo ao centro metálico, nos complexos precursores. Portanto, os resultados obtidos sustentam a formulação dos complexos sintetizados, ao passo que constata a liberação de NO pelos nitrosilo complexos, justificando a importância do trabalho e incentivando estudos futuros que contemplem análises de reatividade eletroquímica e fotoquímica e atividade biológica dos compostos.

Palavras-chaves: Óxido nítrico. Nitrosilo complexos de rutênio.

Tetraazamacrociclos. Diflunisal.

ABSTRACT

Given the biological importance of NO to the proper maintenance of the organism, there is great interest in the study of therapeutic agents that assist in control of the content of nitric oxide in the body, or capturing or releasing NO. In this sense, nitrosyl ruthenium complexes have attracted interest. Similarly the molecule of diflunisal get introduced as a potent non-steroidal anti-inflammatory drugs, as free or coordinate to metal centres. In this paper we sought to synthesize, characterize and perform some chemical reactivity studies of compounds containing in their composition both nitric oxide as the diflunisal aiming to combine their biological properties. The complexes were synthesized: cis -[Ru(NO)(DF)(cyclen)]²⁺, cis -[Ru(NO)(NO₂)(cyclen)]²⁺, cis -[Ru(DF)₂(cyclen)] and cis -[Ru(DF)(cyclen)]. Analysis of the vibrational spectra showed the appearance of characteristic bands of DF and cyclen ligands as well as signals near 1880 cm⁻¹, characteristic of ν NO (NO⁺). The electronic spectra showed bands associated LI and LMCT transitions. The techniques of elemental analysis and NMR, held for some compounds were enough to ratify the proposed wording. DPV study allowed us to evaluate redox processes associated with NO and diflunisal ligands and metallic Centre (Ru), as well as investigate qualitatively the release of NO from nitrosyl compounds, when subjected to electrochemical stimuli. Through kinetic and thermodynamic studies it was possible to determine the constants associated with change of chloride for water in the cis -[RuCl₂(cyclen)]⁺ complex, which are highly relevant for the understanding on the coordination reaction of diflunisal and nitrosyl ligands to the metal center, in the complex precursors. Therefore, the results support the formulation of the synthesized complex, while noting the release of NO by nitrosyl complex, justifying the importance of work and encouraging future studies that include electrochemical reactivity analyzes and photochemical and biological activity of the compounds.

Keywords: Nitric oxide. Nitrosyl Ruthenium complexes.

Tetraazamacrocycles. Diflunisal.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Complexos metálicos de uso clínico. | 20 |
| Figura 2 - Representação esquemática da biossíntese do óxido nítrico. | 23 |
| Figura 3 - Diagrama de orbitais moleculares do óxido nítrico (adaptado). | 25 |
| Figura 4 - Esquema dos orbitais moleculares envolvidos na ligação M-NO (M=metal). | 26 |
| Figura 5 - Modos de coordenação do NO ao centro metálico. | 27 |
| Figura 6 - Fórmula estrutural do Diflunisal. | 29 |
| Figura 7 - Estrutura de ligantes macrocíclicos. | 30 |
| Figura 8 - Estrutura dos compostos NAMI e NAMI-A. | 33 |
| Figura 9 - Representação do desdobramento dos orbitais “d” do Ru(II) em campo octaédrico. | 34 |
| Figura 10 - Esquema de célula eletroquímica contendo 3 eletrodos: eletrodo de referência, eletrodo de trabalho e eletrodo auxiliar. | 40 |
| Figura 11 - Espectro vibracional do cyclen em pastilha KBr. | 56 |
| Figura 12 - Espectro vibracional do DF em pastilha de KBr. | 57 |
| Figura 13 - Espectro vibracional infravermelho do Na ₂ DF em pastilha de KBr. | 57 |
| Figura 14 - Espectro vibracional do <i>cis</i> -[Ru(DF) ₂ (cyclen)] (sintetizado usando DF) em KBr. | 59 |
| Figura 15 - Espectro vibracional do <i>cis</i> -[RuDF(cyclen)] (sintetizado usando Na ₂ DF) em KBr. | 60 |
| Figura 16 - Espectro vibracional do <i>cis</i> -[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl ₂ (sintetizado a partir do método 1) em KBr. | 61 |
| Figura 17 - Espectro vibracional do <i>cis</i> -[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl ₂ (sintetizado a partir do método 2) em KBr. | 62 |
| Figura 18 - Espectro vibracional do <i>cis</i> -[Ru(NO)(NO ₂)(cyclen)](PF ₆) ₂ (sintetizado a partir do <i>cis</i> -[RuCl ₂ (dmsso) ₄] em KBr (a) e em filme de acetona numa janela de fluoreto de cálcio (b). | 64 |
| Figura 19 - Espectro vibracional do <i>cis</i> -[Ru(NO)(NO ₂)(cyclen)]Cl ₂ (sintetizado a partir do <i>cis</i> -[RuCl(cyclen)(dmsso)]Cl em KBr. | 65 |
| Figura 20 - Espectro eletrônico do ligante DF em acetonitrila (C=5,0x10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹). . | 67 |
| Figura 21 - Espectro eletrônico do sal Na ₂ DF em acetonitrila (C=5,0x10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹). . | 68 |

| | |
|--|----|
| Figura 22 - Espectro eletrônico do complexo <i>cis</i> -[Ru(DF) ₂ (cyclen)] em acetonitrila (C=5,0x10 ⁻⁵ mol.L ⁻¹)..... | 69 |
| Figura 23 - Espectro eletrônico do complexo <i>cis</i> -[Ru(DF)(cyclen)] em acetona (1,0x10 ⁻³ mol.L ⁻¹), metanol (1,0x10 ⁻³ mol.L ⁻¹), e acetonitrila (1,0x10 ⁻³ mol.L ⁻¹)..... | 69 |
| Figura 24 - Espectro eletrônico do <i>cis</i> -[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl ₂ (sintetizado a partir do método 1) em HCl (C=1,0 mol.L ⁻¹)..... | 70 |
| Figura 25 - Espectro eletrônico do <i>cis</i> -[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl ₂ (sintetizado a partir do método 2) em HCl (C=1,0 mol.L ⁻¹)..... | 71 |
| Figura 26 - Espectro eletrônico do <i>cis</i> -[Ru(NO)(NO ₂)(cyclen)](PF ₆) ₂ em HCl (C=0,1 mol.L ⁻¹)..... | 72 |
| Figura 27 - VPD do ligante DF (C = 2,40 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹) em uma mistura de acetonitrila com solução tampão acetato pH 4,4 (0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de 600 a 1200 mV vs Ag/AgCl. V = 50 mV.s ⁻¹ | 73 |
| Figura 28 - VPD do <i>cis</i> -[Ru(DF)(cyclen)] (C = 2,60 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹) em uma mistura de acetonitrila e solução HCl/KCl pH 1,0 (0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -750 a 1200 mV vs Ag/AgCl. V = 50 mV.s ⁻¹ | 75 |
| Figura 29 - VDP do complexo <i>cis</i> -[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl ₂ (C = 2,40 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), usando solução de HCl/KCl pH 1,0 (0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de 800 a -800 mV vs Ag/AgCl. V = 50 mV.s ⁻¹ | 76 |
| Figura 30 - VDP do complexo <i>cis</i> -[Ru(NO)(NO ₂)(cyclen)](PF ₆) ₂ (C = 10 ⁻³ mol.L ⁻¹), usando solução de CF ₃ COOH/CF ₃ COONaI pH 1,0 (0,1 mol.L ⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de 600 a - 600 mV vs Ag/AgCl. V =100 mV.s ⁻¹ | 77 |
| Figura 31 - Voltamograma de pulso diferencial com varredura catódica do <i>cis</i> -[Ru(NO ⁺)(NO ₂)(cyclen)] ⁺ a 1 x 10 ⁻³ mol.L ⁻¹ em CF ₃ COOH/CF ₃ COONa 0,1 mol.L ⁻¹ . a: inicial , b: após 5 min. de eletrólise, c: 10 min. d: eletrólise exaustiva | 78 |
| Figura 32 - Espectro RMN ¹ H do <i>cis</i> -[Ru(DF) ₂ (cyclen)] em acetona-d ₆ | 81 |
| Figura 33- Espectro de RMN ¹ H do <i>cis</i> -[Ru(DF) ₂ (cyclen)] em acetona-d ₆ (ampliado na região do DF)..... | 82 |

| | |
|--|----|
| Figura 34 - Espectro RMN ^1H do <i>cis</i> -[RuDF) ₂ (cyclen)] em acetona (ampliado na região do cyclen)..... | 83 |
| Figura 35 - Parte do espectro RMN ^{13}C do complexo <i>cis</i> -[Ru(DF) ₂ (cyclen)] em acetona (região do DF). | 84 |
| Figura 36 - Estrutura em linhas proposta para <i>cis</i> -[Ru(DF) ₂ (cyclen)]...... | 85 |
| Figura 37 - Estrutura em 3D proposta para <i>cis</i> -[Ru(DF) ₂ (cyclen)]...... | 86 |
| Figura 38 - Representação da estrutura em linhas proposta para o <i>cis</i> -[Ru(DF)(cyclen)]...... | 88 |
| Figura 39 - Representação da estrutura 3D proposta para o <i>cis</i> -[Ru(DF)(cyclen)]. | 89 |
| Figura 40 - Espectro RMN de ^1H do <i>cis</i> -[Ru(NO)(NO ₂)(cyclen)](PF ₆) ₂ em D ₂ O | 90 |
| Figura 41 - Espectro RMN de ^{13}C do <i>cis</i> -[Ru(NO)(NO ₂)](PF ₆) ₂ em D ₂ O | 91 |
| Figura 42 - RMN ^1H bidimensional do <i>cis</i> -[Ru(NO)(NO ₂)(cyclen)](PF ₆) ₂ em D ₂ O | 92 |
| Figura 43 - Representação da estrutura em linhas proposta para o <i>cis</i> -[Ru(NO)(NO ₂)(cyclen)](PF ₆) ₂ | 93 |
| Figura 44 - Representação da estrutura em 3D proposta para o <i>cis</i> -[Ru(NO)(NO ₂)(cyclen)](PF ₆) ₂ | 93 |
| Figura 45 - Representação de estrutura em linhas proposta para o <i>cis</i> -[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl ₂ | 95 |
| Figura 46 - Representação de estrutura em 3D proposta para o <i>cis</i> -[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl ₂ | 95 |
| Figura 47 - a) Alteração espectral para a reação de aquação do cloreto (reação direta representada pela equação 30) no complexo <i>cis</i> -[RuCl ₂ (cyclen)] ⁺ (4x10 ⁻⁴ mol.L ⁻¹), em uma solução de CF ₃ COOH/CF ₃ COONa (pH = 1,0; μ =0,1 mol.L ⁻¹ e T = 25 °C). b) Inserido: curva cinética para 300 nm em intervalos de tempo de 20 s. | 97 |
| Figura 48 - a) Alteração espectral para a reação de entrada de cloreto no complexo <i>cis</i> -[RuCl(OH ₂)(cyclen)] ²⁺ (2,5x10 ⁻⁴ mol.L ⁻¹), em uma solução de NaCl (6x10 ⁻² mol.L ⁻¹) e CF ₃ COOH/CF ₃ COONa (pH = 1,0; μ =0,1 mol.L ⁻¹ e T = 25 °C). b) Inserido: curva cinética para 360 nm em intervalos de 10 s. | 99 |
| Figura 49 - a) Alteração espectral para a reação de aquação do cloreto (reação direta representada pela equação 31) no complexo <i>cis</i> -[RuCl(OH)(cyclen)] ⁺ (1,3x10 ⁻⁴ mol.L ⁻¹), em uma solução de tampão | |

| | | |
|-----------|---|-----|
| | acetato (pH = 6; $\mu=0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ e T = 25 °C). b) Inserido: curva cinética para 360 nm em intervalos de tempo de 10 s..... | 101 |
| Figura 50 | - Gráfico de $\lambda_{\text{max}} \times \text{pH}$ para determinação do pKa_2 do $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{OH}_2)_2(\text{cyclen})]^{3+}$ | 105 |

LISTA DE TABELAS

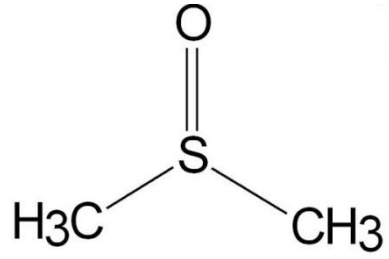
| | |
|--|-----|
| Tabela 1 - Propriedades físicas do óxido nítrico..... | 24 |
| Tabela 2 - Energia vibracional na região do infravermelho e comprimento de ligação das espécie NO^+ , NO^0 e NO^- | 27 |
| Tabela 3 - Lista dos reagentes com suas respectivas procedência. | 38 |
| Tabela 4 - Atribuição das bandas na região do infravermelho para os ligantes. | 58 |
| Tabela 5 - Atribuição das bandas na região do infravermelho para complexos apenas com DF. | 60 |
| Tabela 6 - Atribuição das bandas na região do infravermelho para os nitrosilo complexos de Ru com DF sintetizados. | 62 |
| Tabela 7 - Atribuição das bandas na região do infravermelho para os nitrosilo complexos de Ru com NO_2^- sintetizados. | 65 |
| Tabela 8 - Dados dos espectros eletrônicos do DF e Na_2DF | 68 |
| Tabela 9 - Dados dos espectros eletrônicos dos compostos $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{DF})_2(\text{cyclen})]$ e $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{DF})(\text{cyclen})]$ | 70 |
| Tabela 10 - Dados dos espectros eletrônicos dos Nitrosilo complexos de Ru com DF. | 71 |
| Tabela 11 - Dados dos espectros eletrônicos dos nitrosilo complexos de Ru com NO_2^- | 72 |
| Tabela 12 - Dados de RMN de ^1H , atribuições e multiplicidades associados aos sinais para o $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{DF})_2(\text{cyclen})]$, na região do DF. | 87 |
| Tabela 13 - Dados cinéticos obtidos para a reação descrita na equação 30. | 98 |
| Tabela 14 - Dados cinéticos obtidos para a reação inversa descrita na equação 30. $[\text{cis-}[\text{RuCl}(\text{OH}_2)(\text{cyclen})]^+] = 4 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ | 99 |
| Tabela 15 - Constantes velocidade de pseudo-primeira ordem para equação do cloreto em complexos $[\text{RuCl}(\text{L})(\text{mac})]^{n+}$ ($\text{L} = \text{Cl}^-$, H_2O , OH^-) e espécies correlatas a 25°C | 103 |
| Tabela 16 - pK_a dos aqua-complexos de cyclam, cyclen e espécies correlatas. | 106 |

ABREVIATURAS E SIGLAS

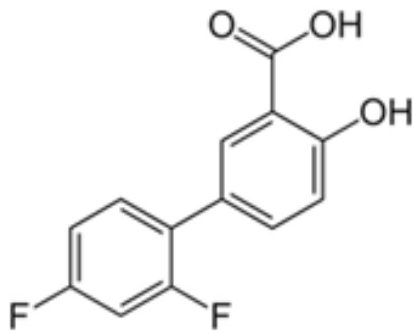
| Símbolo | Significado |
|---------------------------------|--|
| AINES | Antiinflamatórios não esteroidais |
| COX | Ciclo-oxigenase |
| Cyclam | 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano |
| Cyclen | 1,4,7,10-tetraazaciclododecano |
| Diflunisal (DF) | Ácido 5-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-benzóico |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |
| DNA | Ácido desoxirribonucleico |
| D ₂ O | Óxido de deutério |
| E | Energia |
| HCl | Ácido clorídrico |
| EDTA | Ácido etilenodiamino tetra-acético |
| HgCl ₂ | Cloreto de mercúrio (II) |
| HPF ₆ | Ácido hexafluorofosfórico |
| IL | Transferência interna do ligante |
| Im | Imidazol |
| In-mac | Imina (C=N) do macrociclo |
| IV | Infravermelho |
| KBr | Brometo de potássio |
| KCl | Cloreto de potássio |
| k _{obs} | Constante de velocidade observada |
| M | Centro metálico |
| Mac | Macrociclo |
| Me | Grupo metila |
| NaAc | Acetato de sódio |
| Na ₂ SO ₄ | Sulfato de sódio |
| NaNO ₂ | Nitrito de sódio |
| NO | Óxido nítrico |
| NO ⁺ | Íon nitrosônio |
| NO ⁻ | Nitroxila |
| NO ₂ ⁻ | Íon nitrito |
| O ₂ | Oxigênio molecular |

| | |
|--------------------|---------------------------------------|
| RMN | Ressonância Magnética Nuclear |
| PF_6^- | Íon hexafluorofosfato |
| TBANO ₂ | Nitrito de tetrabutílamônio |
| TBAPF ₆ | Hexafluorofosfato de Tetrabutílamônio |
| TCC | Teoria do campo cristalino |
| TCLM | Transferência de carga ligante-metal |
| TCML | Transferência de carga metal-ligante |
| UV-vis | Ultravioleta visível |
| V | Velocidade de varredura |
| VPD | Voltamograma de pulso diferencial |
| δ | Deslocamento químico |
| ν | Estiramento da ligação |
| ϵ | Coefficiente de absorvidade molar |
| λ | Comprimento de onda |
| μ | Força iônica |

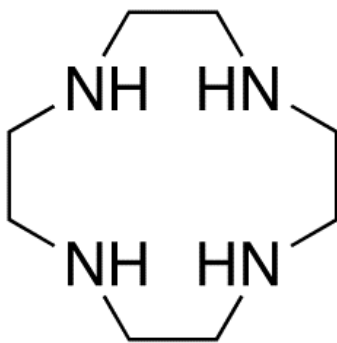
LISTA DE ESTRUTURAS



DMSO



Diflunisal



Cyclen

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 20 |
| 2 | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 22 |
| 2.1 | IMPORTÂNCIA BIOLÓGICA DO ÓXIDO NÍTRICO..... | 22 |
| 2.1.1 | <i>Propriedades físico-químicas do óxido nítrico</i> | <i>24</i> |
| 2.2 | ANTIINFLAMATÓRIAS NÃO ESTEROIDAIAS (AINES)..... | 28 |
| 1.2.1 | <i>Diflunisal como um potencial anti-inflamatório.....</i> | <i>29</i> |
| 2.3 | A VERSATILIDADE DOS LIGANTES TETRAAZAMACROCÍCLICOS..... | 30 |
| 2.4 | COMPLEXOS DE RUTÊNIO | 32 |
| 2.4.1 | <i>Funções biológicas dos nitrosilo complexos de rutênio</i> | <i>34</i> |
| 3 | OBJETIVOS | 37 |
| 4 | MATERIAS E MÉTODOS..... | 38 |
| 4.1 | MATERIAIS | 38 |
| 4.1.1 | <i>Substâncias: procedência e pureza</i> | <i>38</i> |
| 4.1.2 | <i>Equipamentos e técnicas experimentais.....</i> | <i>39</i> |
| 4.1.3 | <i>Tratamento de solventes e preparação de amálgama.....</i> | <i>41</i> |
| 4.2 | PROCEDIMENTO SINTÉTICO DOS COMPLEXOS..... | 42 |
| 4.2.1 | <i>Síntese do complexo cis-[RuCl₂(dms_o)₄]</i> | <i>42</i> |
| 4.2.2 | <i>Síntese do complexo cis-[RuCl₂(cyclen)]Cl.....</i> | <i>43</i> |
| 4.2.3 | <i>Síntese do cis-[RuCl(cyclen)(dms_o)]Cl</i> | <i>43</i> |
| 4.2.4 | <i>Síntese do Na₂DF.....</i> | <i>43</i> |
| 4.2.5 | <i>Síntese do complexo cis-[Ru(DF)₂(cyclen)] a partir do cis-[RuCl₂(cyclen)]Cl</i> | <i>44</i> |
| 4.2.6 | <i>Síntese do complexo cis-[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl₂</i> | <i>44</i> |
| 4.2.7 | <i>Síntese do cis-[Ru(NO)(NO₂)(cyclen)](PF₆)₂ a partir do cis-[RuCl₂(dms_o)₄] ...</i> | <i>45</i> |
| 4.2.8 | <i>Síntese do cis-[Ru(DF)(cyclen)] a partir do cis-[RuCl₂(dms_o)₄].....</i> | <i>46</i> |
| 4.2.9 | <i>Síntese do cis-[Ru(NO)(NO₂)(cyclen)]Cl₂ a partir do cis-[RuCl(cyclen)(dms_o)]Cl 46</i> | |
| 5 | RESULTADOS E DISCUSSÕES | 48 |
| 5.1 | SÍNTESES | 48 |

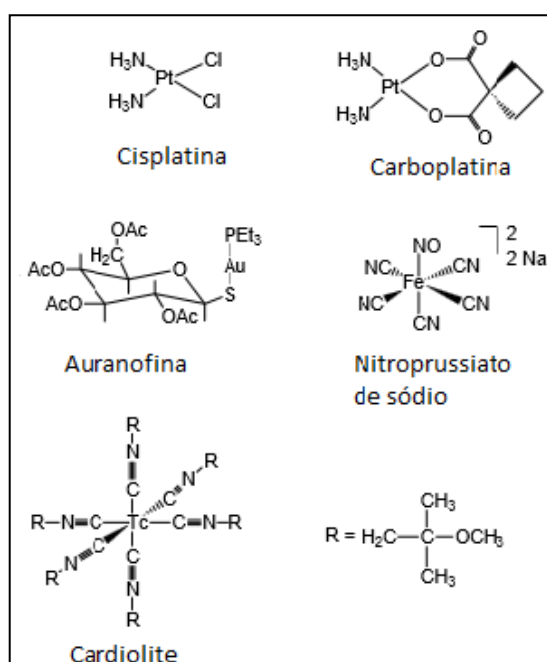
| | | |
|----------|---|------------|
| 5.1.1 | <i>cis-[RuCl₂(dmsO)₄]</i> | 48 |
| 5.1.2 | <i>cis-[RuCl₂(cyclen)]Cl</i> | 49 |
| 5.1.3 | <i>cis-[RuCl(cyclen)(dmsO)]Cl</i> | 50 |
| 5.1.4 | <i>cis-[Ru(DF)₂(cyclen)]</i> | 50 |
| 5.1.5 | <i>cis-[Ru(NO)(DF)(cyclen)]</i> | 52 |
| 5.1.6 | <i>cis-[Ru(NO)(NO₂)(cyclen)]²⁺</i> | 54 |
| 5.2 | CARACTERIZAÇÃO | 55 |
| 5.2.1 | <i>Caracterização por espectroscopia vibracional</i> | 55 |
| 5.2.1.1 | Ligantes | 56 |
| 5.2.1.2 | Complexos inéditos sintetizados | 59 |
| 5.2.2 | <i>Caracterização por espectroscopia eletrônica</i> | 66 |
| 5.2.2.1 | Ligantes | 67 |
| 5.2.2.2 | Complexos inéditos sintetizados | 70 |
| 5.2.3 | <i>Caracterização por voltametria de pulso diferencial</i> | 72 |
| 5.2.3.1 | Ligantes | 73 |
| 5.2.3.2 | Complexos inéditos sintetizados | 74 |
| 5.2.4 | <i>Caracterização por Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C</i> | 79 |
| 5.2.4.1 | Complexos inéditos sintetizados | 80 |
| 5.3 | REATIVIDADE QUÍMICA | 96 |
| 6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 107 |
| 7 | PERSPECTIVAS | 108 |
| | REFERÊNCIAS | 109 |

1 INTRODUÇÃO

A importância da Química Inorgânica na medicina tem sido cada vez mais notória. O crescente desenvolvimento de pesquisas científicas de caráter interdisciplinar, com foco nas áreas química e biológica, que propõem o emprego de metais como agentes terapêuticos ratificam essa afirmativa.

A descoberta das propriedades citotóxicas da cisplatina (*cis*-diaminodichloroplatina(II)) em 1965, motivou a descoberta e aplicação de novos complexos metálicos na terapia do câncer e no uso clínico em geral (TRUDU et al., 2015). Em contrapartida, a ocorrência de reações adversas relacionadas ao uso da cisplatina e outros compostos inorgânicos restringem as suas aplicações terapêuticas. Por isso, nos últimos 15 anos, um grande esforço tem sido dedicado ao desenvolvimento de drogas que superem a atividade e o espectro de ação e, principalmente, reduzam a toxicidade frente aos compostos já existentes. Assim, complexos de metais menos tóxicos, como rutênio, ouro e cobre, são apontados como promissores (TRUDU et al., 2015). Ainda, alguns grupos de pesquisa (TFOUNI et al., 2012) sugerem a associação de complexos metálicos com óxido nítrico, espécie atraente por apresentar pluralidade de funções biológicas. Na figura 1 podem ser vistas as estruturas de alguns complexos metálicos usados na clínica.

Figura 1 - Complexos metálicos de uso clínico.



Fonte: ZHANG e LIPPARD, 2003.

O óxido nítrico (NO) desempenha diversas funções fisiológicas *in vivo*, tais como: neurotransmissão, controle da pressão arterial, citotoxicidade de macrófagos, além de estar envolvido em processos antiinflamatórios e no sistema imunológico na destruição de células tumorais e parasitárias.

Dadas as importâncias biológica do óxido nítrico e do rutênio, foi proposto, neste trabalho, a síntese de nitrosilo complexos de rutênio, visando a obtenção de compostos capazes de liberar (ou capturar) NO *in vivo*, de forma controlada, quando submetidos à estímulo fotoquímico ou eletroquímico.

Os ligantes macrocíclicos, como o cyclen, são importantes na associação com compostos de coordenação, uma vez que sua inércia promove diferentes propriedades aos complexos, facilitando o estudo destes e viabilizando a produção de novos metalo-fármacos (Tfouni et al.; 2005).

Também foi empregado como ligante na síntese de alguns complexos neste trabalho, o diflunisal, derivado sintético do ácido salicílico, pertencente à classe dos antiinflamatórios não esteroides. O diflunisal é conhecido pelo seu potente efeito antiinflamatório e sua baixa toxicidade frente à outros fármacos desta classe, tanto na forma livre como coordenado a centros metálicos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Considerando a relevância biológica do óxido nítrico (NO) e o destaque que essa substância recebeu neste trabalho, faz-se necessário explicar, com detalhes, as características atrativas do NO, que motivaram seu emprego como ligante nos compostos inéditos sintetizados, apresentados neste trabalho.

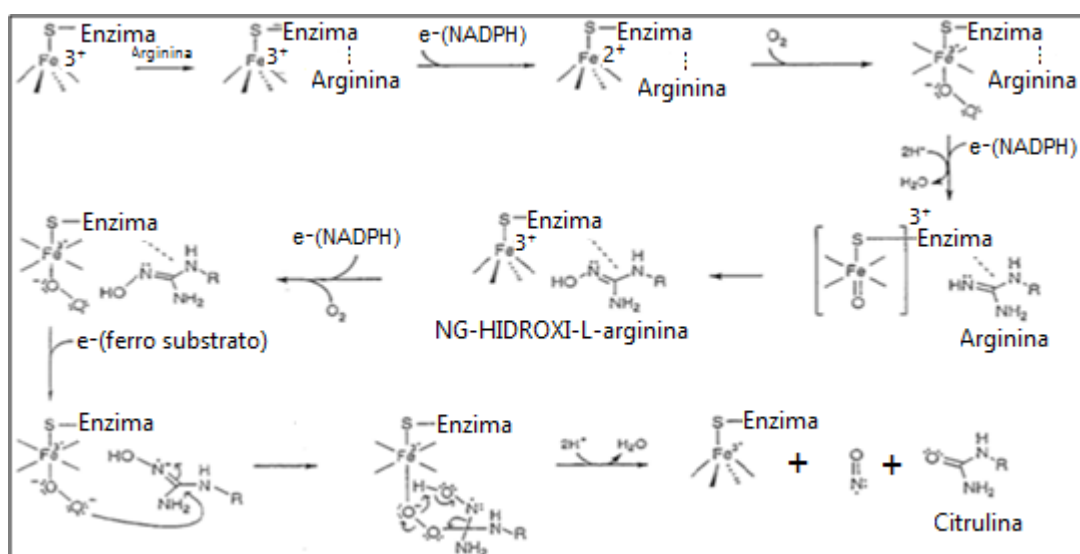
2.1 IMPORTÂNCIA BIOLÓGICA DO ÓXIDO NÍTRICO

Durante muito tempo o óxido nítrico (NO) teve sua química associada essencialmente a problemas ambientais (DUSSE, et al., 2003). Isto se deve ao fato dessa molécula ser um dos principais constituintes dos resíduos lançados na atmosfera através da queima de combustíveis fósseis, contribuindo para a destruição da camada de ozônio e intensificando fenômenos ambientais como a chuva ácida (MARMION et al., 2004).

O interesse pelas atividades biológicas do NO tiveram início a partir de 1980 com os estudos de Furchgott e Zawadzki. Foi possível comprovar que alguns vasodilatadores, como a acetilcolina, liberam uma substância que está envolvida no relaxamento endotélio dependente. Cerca de sete anos depois, estudos mais detalhados demonstraram que esta substância era o óxido nítrico (FURCHGOTT E ZAWADZKI, 1980). Desde então se tornou evidente a importância dessa molécula para os organismos vivos e, o óxido nítrico passou a despertar interesses tecnológico e biológico. Em 1992 o NO foi chamado de "molécula do ano" (JAMES, 1995).

A biossíntese do óxido nítrico ocorre no sistema nervoso central através da conversão do aminoácido L-arginina no aminoácido L-citrulina e NO. O processo inclui a oxidação de cinco elétrons e a formação do intermediário NG-Hidroxi-L-arginina. O mecanismo dessa conversão, catalisada pela enzima óxido nítrico sintetase (NOS), está descrito a seguir.

Figura 2 - Representação esquemática da biossíntese do óxido nítrico.



Fonte: FELDMAN, 1993.

O óxido nítrico participa ativamente de numerosos processos fisiológicos. Em 1988, verificou-se que o NO pode funcionar como um neurotransmissor. A sua função exata no cérebro é desconhecida, mas acredita-se que o NO está envolvido nos processos de aprendizado e memorização (FRICKER, 1995). Atualmente se sabe que o óxido nítrico também desempenha papel fundamental na coagulação do sangue, controle da pressão arterial e citotoxicidade de macrófagos, em processos antiinflamatórios e no sistema imunológico destruindo células tumorais e parasitas intracelulares. Recentemente, também foi verificada a atuação do NO como antioxidante endógeno, devido sua elevada reatividade com outros radicais (IGNARRO, 2000; FELDMAN, 1993; WINK E MITCHELL, 1998).

Em contrapartida, a concentração excessiva de óxido nítrico é tóxica para o corpo, e pode trazer complicações no caso de doenças como diabetes, artrite, inflamação, epilepsia e choque séptico (FRICKER, 1995). Numa situação de choque séptico, por exemplo, a alta concentração de NO promove indesejável efeito vasodilatador nas paredes dos vasos, permitindo a passagem de fluidos vitais para os tecidos, ocasionando inchaço e queda de pressão sanguínea e, desenvolvendo considerável risco de morte. (ORIANI E SAUAIA, 2004). Por isso, cientistas têm se empenhado na elucidação de novos compostos que sejam capazes de liberar/capturar NO de forma controlada diretamente no local afetado (TFOUNI et al., 2003).

Sabendo-se das características antagônicas do NO nos sistemas biológicos, se faz necessário conhecer as propriedades físico-químicas do mesmo, para uma melhor compreensão acerca da sua ação no organismo.

2.1.1 Propriedades físico-químicas do óxido nítrico

O óxido nítrico (NO) é uma substância inorgânica, que nas condições normais de temperatura e pressão (CNTP) apresenta-se na forma de um gás incolor e é termodinamicamente instável frente a gases como N_2 e O_2 . Apresenta solubilidade em água moderada (aproximadamente 2 mmol.L^{-1} a $25 \text{ }^\circ\text{C}$) (IGNARRO,2000) e maior solubilidade em solventes pouco polares, como o n-hexano ($0,13 \text{ mol.L}^{-1}$ a $25 \text{ }^\circ\text{C}$) (QUEIROZ E BATISTA, 1999). Explicando-se, assim, sua tendência em estabelecer-se preferencialmente em meio fisiológico lipofílico, como membranas e domínios hidrofóbicos de proteínas, dispensando o uso de transportadores. A constante de difusibilidade (D) em água varia de 2 a $4.10^{-5} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$ e, sob condições fisiológicas, D é calculado em $3,3.10^{-5} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$ (ORIANI e SAUAIA, 2004; QUEIROZ E BATISTA, 1999). Esses dados revelam que o óxido nítrico percorre grandes distâncias em curto intervalo de tempo a partir da célula que o produz, antes da sua inativação. Destacando a sua função como mensageiro biológico.

A tabela abaixo ilustra outras importantes propriedades físicas do óxido nítrico.

Tabela 1 - Propriedades físicas do óxido nítrico.

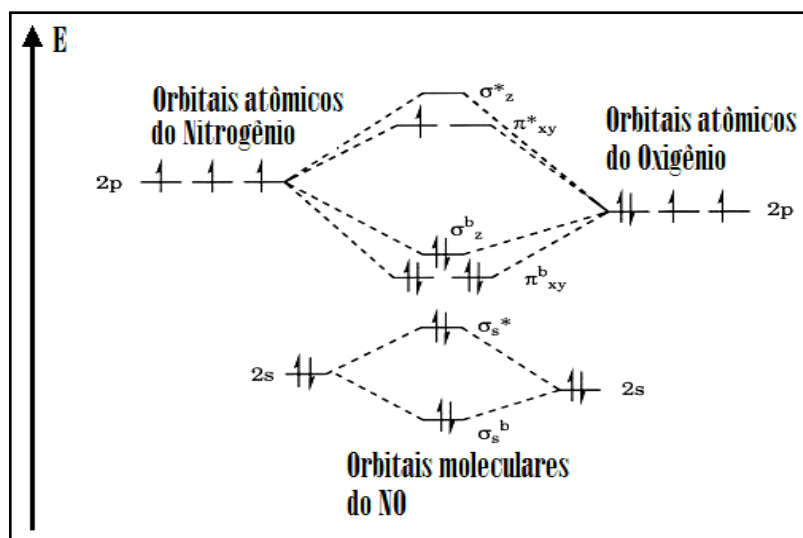
| | |
|-----------------------------|-------------|
| Ponto de fusão | -163,6 °C |
| Ponto de ebulição | -151,8 °C |
| Entalpia padrão de formação | 90,2 kJ/mol |
| Comprimento de ligação | 115 pm |

Fonte: QUEIROZ e BATISTA, 1999.

A molécula de NO apresenta configuração eletrônica $(\sigma 2s)^2 (\sigma 2s^*)^2 (\sigma 2pz)^2 (\pi 2p)^4 (\pi 2p^*)^1$, com 11 elétrons distribuídos por seus orbitais moleculares, sendo um elétron desemparelhado descrito por um orbital pi antiligante (π^*), conforme representado na Figura 3. Isso permite sua classificação como substância paramagnética (radicalar), conferindo ao NO curto tempo de vida (meia-vida de 5 a

10 s *in vitro*) e, por consequência, elevada reatividade frente a outras espécies químicas (IGNARRO, 2000). Sua ordem de ligação correspondente a 2,5.

Figura 3 - Diagrama de orbitais moleculares do óxido nítrico (adaptado).

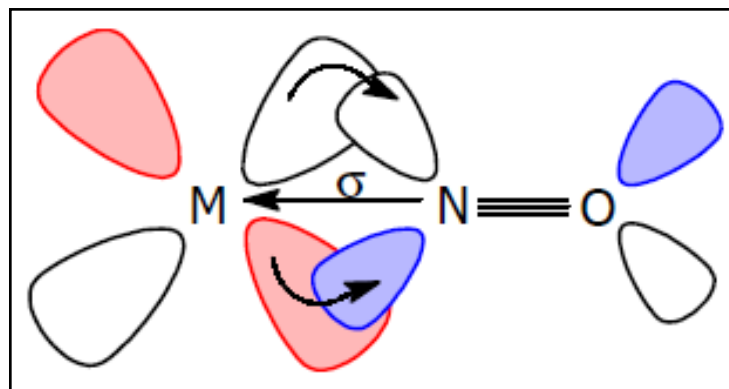


Fonte: IGNARRO, 2000.

Analisando o diagrama de orbital molecular do NO, figura 3, observa-se que esta molécula apresenta um par de elétrons no orbital σ_z . Sendo assim, o óxido nítrico tem a possibilidade de atuar como σ -doador frente a metais de transição. A estabilidade dessa ligação depende da doação de densidade eletrônica dos orbitais do tipo sigma (σ) da molécula de NO para os orbitais d vazios do metal, que possuem simetria e energia adequadas para tal. Assim, o óxido nítrico atua como uma base de Lewis e o metal como um ácido de Lewis. Além disso, como o NO também apresenta orbitais π^* semi-preenchidos, a depender da natureza do íon metálico em questão, além da ligação sigma, também pode haver doação de densidade eletrônica dos orbitais d de simetria π do metal para o orbital π^* do NO ($d\pi(M) \rightarrow \pi^*(NO)$), ver Figura 4. Essa retro-doação será mais efetiva e, portanto a ligação M-NO será mais forte, quando o metal se tratar de um ácido de Lewis relativamente mole, de baixo estado de oxidação. De acordo com os conceitos de Pearson sobre moleza e dureza de ácidos e bases, um ácido de Lewis é considerado duro frente a outro ácido de Lewis, quando possui maior polarizabilidade, ou seja, maior tendência em distorcer a nuvem eletrônica de uma base de Lewis, enquanto que um ácido mole exibe menor tendência em distorcer a nuvem eletrônica da base. De forma análoga, uma base de Lewis é considerada

dura frente à outra base (de característica mole) se possui menor tendência em deixar sua nuvem eletrônica ser distorcida por um ácido de Lewis.

Figura 4 - Esquema dos orbitais moleculares envolvidos na ligação M-NO (M=metal).



Fonte: MARCHESI, 2008.

Outra propriedade interessante do óxido nítrico é sua diversidade de espécies derivadas, fator que contribui para a riqueza da bioquímica dessa molécula. A perda do elétron não emparelhado no orbital π^* resulta na formação do íon nitrosônio (NO^+), enquanto que a adição de um elétron em um destes orbitais resulta no ânion nitroxila (NO^-).

A presença de elétron nos orbitais π^* das espécies NO^0 e NO^- faz com que os elétrons provenientes de outra espécie sejam mais fortemente repelidos do que no caso do NO^+ , cujos orbitais π^* encontram-se vazios. Portanto, a redução de NO^0 é menos favorecida que a redução de NO^+ , o que é ratificado pelos valores de potenciais de redução de NO^+ e NO^0 em meio aquoso (ver semi-equações a seguir).



Assim como o NO, as espécies NO^+ e NO^- também podem se coordenar a metais de transição, doando par de elétrons (base de Lewis) e recebendo densidade eletrônica, formando os nitrosilo complexos. A caracterização de nitrosilo complexos, por sua vez, pode ser feita através da técnica de espectroscopia na região do infravermelho, onde é identificada a banda de estiramento do NO ou de suas espécies derivadas. Assim, a retro-doação contribui para o enfraquecimento da N-O, na espécie coordenada, refletindo em menores números de onda associados ao estiramento do NO, quando comparado aos números de onda para a espécie livre (ver Tabela 2).

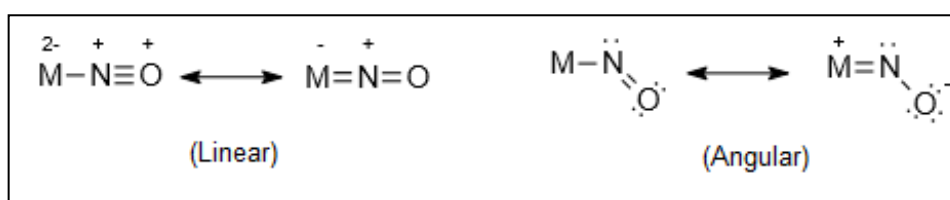
Tabela 2 - Energia vibracional na região do infravermelho e comprimento de ligação das espécie NO^+ , NO^0 e NO^- , para NO livre e coordena.

| Espécie | NO^+ | NO^0 | NO^- |
|--|---------------|---------------|---------------|
| $\nu(\text{NO})(\text{cm}^{-1})$ -Livre | 2377 | 1875 | 1470 |
| Distância N-O(Å)-Livre | 1,06 | 1,15 | 1,26 |
| $\nu(\text{NO})(\text{cm}^{-1})$ -Coordenado | 1800-1900 | 1600-1700 | 1300-1444 |

Fonte: FORD e LORKOVIC, 2002.

A coordenação entre o metal (M) e a molécula de NO pode se dar via o átomo de nitrogênio ou via o átomo de oxigênio, originando as formas nitrosil-N (M-NO) e nitrosil-O (M-ON), respectivamente (FUKUTO et al., 2000). A primeira é a forma mais comum, enquanto que a forma isonitrosil ocorre apenas quando a ligação é estabelecida com metais do bloco s, como Li e Na (RITCHER-ADDO e LEGZDINS, 1992). Isto se deve a questões energéticas, pois, sendo o oxigênio mais eletronegativo que o nitrogênio, o mesmo atrai mais os elétrons da ligação N-O, de forma que o complexo de formulação M-ON será mais estabilizado quando M for do grupo 1 frente a um M de transição do mesmo período, devido a forma dos orbitais s e p propiciarem menor repulsão eletrônica que os orbitais d. O NO coordenado pode adotar geometria linear ou angular em relação ao centro metálico, como pode ser visto na figura 5. A geometria linear predomina quando o comprimento da ligação M-NO é curto (1,60-1,75 Å) e a frequência de estiramento do NO no infravermelho é alta (1650-1985 cm^{-1}). Enquanto que a geometria angular apresenta comprimentos da ligação M-NO maiores (1,80-1,95 Å) e baixa frequência de estiramento do NO no infravermelho (1525-1590 cm^{-1}).

Figura 5 - Modos de coordenação do NO ao centro metálico.



Fonte: RITCHER-ADDO e LEGZDINS, 1992.

Sabendo-se que o óxido nítrico liga-se facilmente a determinados metais de transição, alguns complexos metálicos vêm sendo examinados como possíveis

aprisionadores de NO e observou-se que complexos de rutênio apresentam-se como potencial e eficiente doador de NO em sistemas biológicos (RITCHER-ADDO e LEGZDINS, 1992).

2.2 ANTIINFLAMATÓRIAS NÃO ESTEROIDAIAS (AINES)

De acordo com MONTEIRO (2008), os antiinflamatórios não esteroides são um grupo heterogêneo de compostos, que possuem um ou mais anéis aromáticos ligados a um grupamento ácido funcional. São ácidos orgânicos fracos que atuam principalmente nos tecidos inflamados, se ligando primordialmente à albumina plasmática.

As classes químicas dos AINES compreendem salicilatos e derivados, ácidos fenilalcanóicos, ácidos antranílicos, oxicams, sulfonamidas e furanonas (TSILIKI et al., 2013).

O principal mecanismo de ação dos AINES consiste na inibição específica da ciclooxigenase (COX) e consequente redução da conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas (MONTEIRO et al., 2002).

Os antiinflamatórios não esteroides apresentam amplo espectro de indicações terapêuticas, como analgesia, antiinflamação, antipirese e profilaxia contra doenças cardiovasculares (KUMMER e COELHO, 2008).

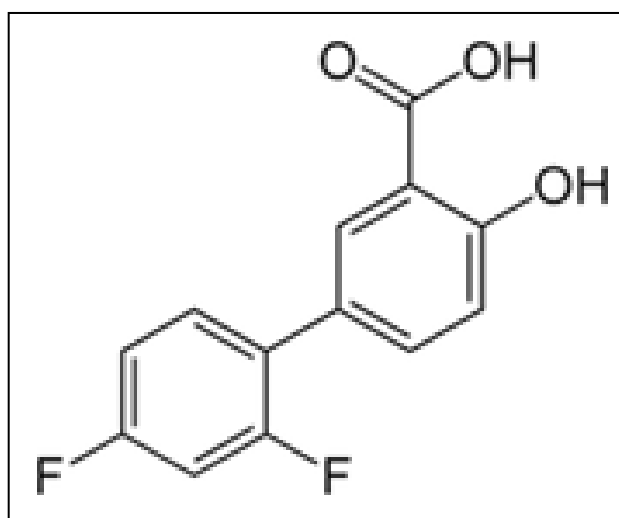
Os AINES também tem demonstrado atividade anti-tumoral através da redução do número e tamanho de alguns tipos de tumores, incluindo: cólon, mama, próstata, leucemia mielóide humana e estômago. Podem ainda apresentar comportamento sinérgico com outros fármacos anti-tumorais, como alguns complexos metálicos. O mecanismo através do qual os AINES e seus complexos exibem essas propriedades ainda não estão claramente elucidados (FOUNTOULAKI et al., 2011; TOLIA et al., 2013).

Neste trabalho empregou-se o antiinflamatório não esteroide diflunisal como um dos ligantes dos complexos sintetizados. Além do mesmo apresentar-se como um potente anti-inflamatório, autores relatam menor toxicidade associada a este medicamento (SAYIN e KIR, 2001).

1.2.1 Diflunisal como um potencial anti-inflamatório.

O Diflunisal, Ácido 5-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-benzóico (vide estrutura na figura 6), é um análogo sintético do ácido salicílico, pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteroides e é utilizado no trato da inflamação e dor (SAYIN e KIR, 2001).

Figura 6 - Fórmula estrutural do Diflunisal.



Algumas características atrativas do Diflunisal, do ponto de vista farmacológico, é que o mesmo é mais potente e possui menor toxicidade frente a outros fármacos desta classe, como aspirina, indometacina e ibuprofeno (SAYIN e KIR, 2001). Outra atribuição importante a esse fármaco está relacionada a uma meia-vida relativamente longa, o que reforça ainda mais a sua aplicação clínica e o custo-eficácia (FOUNTOULAKI et al., 2011).

Alguns complexos com diflunisal têm sido estudados e empregados na medicina. Um relato encontrado na literatura acerca de complexos com diflunisal foi feito por Fountoulaki et al. (2011). As sínteses realizadas por esses pesquisadores consistiram na utilização do cobre(II) como centro metálico e do diflunisal como ligante, na presença de dimetilformamida, piridina, 1,10-fenantrolina, 2,2'-bipiridina ou 2,2'-bipiridilamina. Esses estudos apontaram uma preferência do diflunisal em se ligar à proteína albumina, humana ou bovina, quando o mesmo encontra-se coordenado ao Cu(II). De acordo com as análises espectroscópicas e eletroquímicas realizadas, o ligante diflunisal desprotonado se coordena ao Cu(II) através do oxigênio do íon carboxilato.

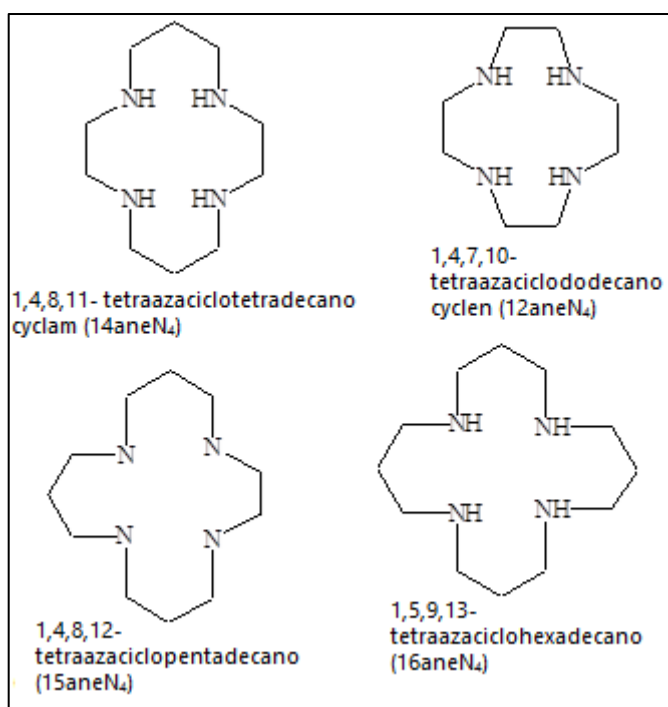
Não foram encontrados relatos na literatura que evidenciassem estudos de compostos de rutênio com diflunisal. Dessa forma, foi proposto, no presente trabalho de mestrado, a associação de complexos de rutênio com o AINE diflunisal, visto que ambos desempenham importantes papéis fisiológicos, podendo conferir ao composto final propriedades antiinflamatórias e outras atividades biológicas.

2.3 A VERSATILIDADE DOS LIGANTES TETRAAZAMACROCÍCLICOS

Define-se ligantes macrocíclicos como compostos de estrutura cíclica, cujo anel possui nove ou mais membros, incluindo todos os heteroátomos, e com três ou mais átomos doadores (CHE et al., 1985). Na figura 7 pode-se observar estruturas de alguns ligantes macrocíclicos.

O interesse nos ligantes macrocíclicos se deve à presença desses ligantes nas estruturas de um grande número de complexos de importância biológica, participando de atividades como transporte de oxigênio e catálise enzimática (CHRISTIEN et al., 1974).

Figura 7 - Estrutura de ligantes macrocíclicos.



Fonte: WALKER e TAUBER, 1981.

Inicialmente, a síntese dos ligantes macrocíclicos era limitada devido a dificuldades na ciclização e purificação de compostos com anéis grandes. Mais tarde, tornou-se possível obter esses ligantes via síntese “template”, onde os mesmos eram sintetizados pela coordenação a íons metálicos (OLIVEIRA et al., 2007).

Dentre as muitas classes dos macrociclos, os ligantes tetraazamacrocíclicos não heme, como cyclam, cyclen e compostos correlatos, tem sido estudados como carregadores de íons metálicos em aplicações biológicas. Esses ligantes podem formar complexos com muitos metais de transição, porém, nas últimas décadas, os estudos tem se concentrado em complexos de Ru, Fe, Cr, Ni, Cu, Zn, Rh e Co (TFOUNI, 2005 e DORO et al., 2008). Ligantes tetraazamacrocíclicos, quando coordenados a centros metálicos, conferem à espécie formada características específicas, distintas de sistemas análogos de cadeia aberta, tais como (TFOUNI, 2005 e OLIVEIRA et al, 2007):

- a) elevada estabilidade termodinâmica e cinética, promovendo inércia na substituição dos ligantes;
- b) maior intensidade de banda de transição de campo ligante;
- c) elevada constante de formação desses complexos;
- d) estabilização de estados de oxidação não usuais para os íons metálicos (CHE e POON, 1988).

Essas características podem ser relacionadas com propriedades estruturais dos ligantes, como: rigidez do ciclo, tamanho do anel do macrociclo, presença de insaturações no macrociclo e existência de substituintes ligados aos átomos doadores (WALKER e TAUBE, 1981). O tamanho do metal também pode influenciar nessas características (DILIP et al., 2012).

Os complexos tetraazamacrocíclicos frequentemente adotam configuração ou *trans* (como os de 1,4,8,12- tetraazaciclopentadecano) ou *cis* (como os de cyclen(1,4,7,10- tetraazaciclododecano)), embora os complexos de cyclam (1,4,8,11- tetraazaciclotetradecano) existam em ambas configurações (FERREIRA et al., 2002; TFOUNI et al., 2005; WALKER e TAUBE, 1981).

O rutênio, em particular, forma uma variedade de complexos com tetraazamacrociclos, principalmente nos estados de oxidação +2 e +3. Porém, exemplos de complexos de Ru(IV) e Ru(V) também têm sido relatados (CHE et al.,

1985). O interesse em complexos desse tipo se deve, principalmente, à grande estabilidade que o ligante macrociclo confere a esses íons metálicos. Nesse âmbito, diversos complexos de rutênio do tipo *trans*-[Ru(L)(L')(mac)]ⁿ⁺ ou *cis*-[Ru(L)(L')(mac)]ⁿ⁺, onde mac=tetraazamacrociclo e L e L' são Cl⁻, Br⁻, I⁻, CN⁻, SCN⁻, NO, OH⁻, H₂O, têm sido sintetizados (TFOUNI et al., 2005).

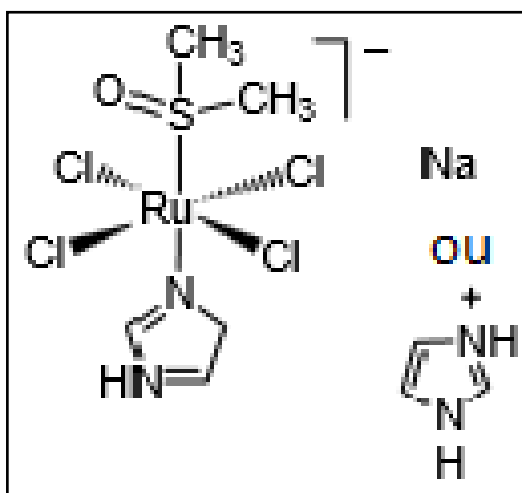
Os nitrosilo complexos de rutênio com ligantes tetraazamacrocíclicos têm recebido considerável atenção devido aos efeitos do NO em sistemas biológicos, aliado à possibilidade desses complexos atuarem como potenciais doadores de NO (TFOUNI et al., 2005). Alguns estudos permitiram constatar que nitrosilo complexos de rutênio com cyclam liberam NO quando reduzidos química ou eletroquimicamente ou quando irradiados com luz (OLIVEIRA et al., 2007; TFOUNI et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2004), a exemplo do complexo *trans*-[Ru(NO)Cl(cyclam)]²⁺ cuja velocidade de liberação de NO, após redução do complexo, é menor que para complexos análogos do tipo *trans*-[Ru(NO)(NH₃)₄(L)]ⁿ⁺ (L=bases heterocíclicas nitrogenadas), o que pode viabilizar o uso deste complexo como um potencial doador controlado de NO (TFOUNI et al., 2003).

2.4 COMPLEXOS DE RUTÊNIO

Metalo-drogas baseadas em complexos de rutênio têm recebido considerável atenção, não apenas pelas inúmeras aplicações médicas, mas, sobretudo devido à baixa toxicidade associada a esses compostos (TFOUNI et al., 2012).

As atividades biológicas de complexos de rutênio foram primeiramente reportadas em 1950 com a descoberta de alguns compostos, como o agente anticancerígeno *fac*-[Ru^{II}(NH₃)₃Cl₃] (TFOUNI et al.; 2012). Exemplos mais recentes são os complexos NAMI (*trans*-[Ru^{III}(dmsO)(Im)Cl₄]Na) e o seu derivado NAMI-A (*trans*-[Ru^{III}(dmsO)(Im)Cl₄]ImH), primeiras drogas anti-câncer de rutênio a entrar em testes clínicos (HEINRICH et al., 2011 e ZHANG e LIPPARD, 2003). Além do seu potencial anticancerígeno, os complexos de rutênio podem ser aplicados como imunossupressores, antibióticos, antifúngicos e agentes anti-HIV (de LIMA, 2006).

Figura 8 - Estrutura dos compostos NAMI e NAMI-A.



Fonte: ZHANG e LIPPARD, 2003.

A baixa toxicidade do rutênio está associada, possivelmente, à capacidade desse metal de “imitar” o ferro, ligando-se a várias biomoléculas como albumina e transferrina (proteínas que captam excesso de ferro no organismo) (TFOUNI et al., 2012).

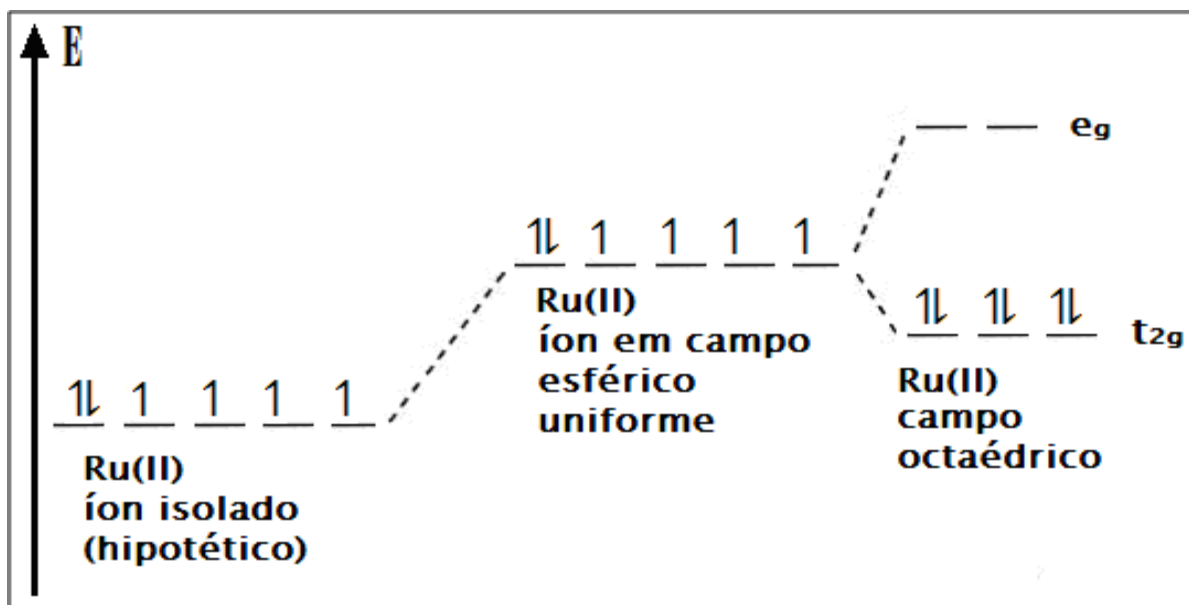
A toxicidade do metal também está relacionada com o seu estado de oxidação. O átomo de rutênio pode assumir diversos estados de oxidação (II, III e IV) em seus compostos, sendo a maioria deles acessíveis em condições biológicas (TFOUNI et al., 2012).

Nos compostos de coordenação onde o rutênio é o átomo central os estados de oxidação mais comuns são II e III que, devido à estabilização do campo ligante, são normalmente octaédricos e frequentemente inertes à substituição dos ligantes, ou seja, não ocorre a labilização de ligantes indesejados (FERREIRA, 2004).

No estado de oxidação III, o rutênio apresenta configuração d^5 , onde, sob ação do campo octaédrico, de acordo com a teoria do campo cristalino (TCC), apresenta configuração t_{2g}^5 e, portanto spin baixo. Já no estado de oxidação II, apresenta configuração d^6 , sendo t_{2g}^6 considerando a TCC e, portanto spin baixo. A existência de um elétron a mais no Ru(II) quando comparado ao Ru(III), permite a classificação do primeiro como um ácido de Lewis mole, já que a relação carga/raio do Ru(III) é maior. Assim, o Ru(II) é um íon metálico sigma-doador, que liga-se preferencialmente a bases moles de Lewis, que possuem orbitais π -antiligantes vazios de energia e simetria adequada para receberem densidade eletrônica (retro-dação), aumentando a estabilidade termodinâmica do complexo. Empregando os

conceitos de Pearson sobre moleza e dureza de ácidos e bases, agora para Ru(III), tem-se que o mesmo é classificado como um ácido de Lewis duro, bastante inerte à substituição de ligantes, π -aceptor e que liga-se preferencialmente a bases de Lewis duras (TFOUNI et al., 2012; PEARSON, 1963; BASOLO e JOHNSON, 1976).

Figura 9 - Representação do desdobramento dos orbitais "d" do Ru(II) em campo octaédrico.



Outra importante característica dos compostos de rutênio é que suas propriedades podem ser moduladas em função do ligante empregado, conferindo ao complexo, potencialidades múltiplas de aplicação. Ainda, o rutênio é evidenciado como o metal que mais forma complexos com óxido nítrico (FERREIRA, 2004). Nesse sentido, a presente dissertação foi direcionada ao estudo, síntese e caracterização de nitrosilo compostos de rutênio inéditos, com ligantes adequados, que além de promoverem aplicações diversas ao complexo, garantam a inexistência de reações paralelas indesejadas, viabilizando seu emprego para uso clínico.

2.4.1 Funções biológicas dos nitrosilo complexos de rutênio

Foi relatado que o óxido nítrico tem sido evidenciado como uma molécula de sinalização importante numa grande variedade de processos fisiológicos (ROSE e MASCHARAK, 2008). Sabe-se ainda, que diversos estados patológicos, como problemas cardiovasculares e cerebrais, doenças inflamatórias e infecciosas, podem

estar relacionados com baixo ou alto nível de óxido nítrico no organismo (QUEIROZ e BATISTA, 1999). Por isso, muitas pesquisas têm sido direcionadas para o desenvolvimento de complexos metálicos capazes de gerar ou capturar NO em meio biológico, incluindo os de rutênio, que são menos tóxicos e bastante robustos em soluções aquosas (MARCONDES et al., 2002).

Os nitrosilo complexos de metais de transição têm sido utilizados na medicina como agentes liberadores de óxido nítrico desde o século XIX. Um exemplo de complexo nitrosilado é o nitroprussiato de sódio, usado em casos de hipertensão. Porém, a utilização de fármacos como esse possui restrições devido à ocorrência de reações secundárias indesejáveis, dificultando seu estudo *in vivo* e sua aplicação como metalo-drogas (SANTOS, 2007 e RITCHER-ADDO, 1992). Outro problema é que a maioria dos doadores de NO em utilização corrente não são específicos (ROSE e MASCHARAK, 2008).

Embora a importância dos nitrosilo complexos metálicos seja bem conhecida, fatores como instabilidade térmica e frente à luz e meia-vida curta (0,1 a 0,6 segundos), representam desafios do ponto de vista farmacológico (MARCONDES et al., 2002).

A possibilidade de complexos de metais de transição atuarem como espécies sequestradoras ou doadoras de óxido nítrico tem despertado o interesse de diversos grupos de pesquisa. Assim, sínteses e estudos aprofundados da cinética desses compostos são de fundamental importância para viabilizar sua aplicação como metalo-droga (FIGUEIREDO, 2013).

O grande desafio da química de coordenação é sintetizar compostos cinética e termodinamicamente estáveis, que possam, com mínimo de efeitos tóxicos, servir de veículos para liberar (ou capturar) NO de forma controlada nos sistemas biológicos (MARCONDES et al., 2002; RITCHER-ADDO, 1992).

Nesse sentido, os nitrosilo complexos de rutênio são atrativos devido à estabilidade térmica da ligação Ru-NO. Dessa forma, esses complexos podem atuar como agentes doadores de NO quando na presença de luz ou através de estímulo eletroquímico. Outro atrativo se deve à cinética desses compostos, já que a liberação do NO pode ser modulada pelo caráter do co-ligante empregado, controlando a reatividade do composto e, conseqüentemente extinguindo a ocorrência de reações secundárias (OLIVEIRA et al., 2004).

Estudos recentes têm sido realizados por Tfouni e outros pesquisadores (2012) com o intuito de minimizar as reações paralelas à liberação do NO. Isto tem sido feito através de sínteses de nitrosilo complexos de rutênio com ligantes macrocíclicos, como o cyclam (1, 4, 8,11-tetraazaciclotetradecano) e cyclen (1,4,7,10-tetraazaciclododecano).

3 OBJETIVOS

GERAL

Motivado pelas características atrativas do óxido nítrico (NO) no âmbito farmacológico e pela possibilidade de nitrosilo complexos de metais de transição atuar como veículos na liberação controlada de NO nos alvos biológicos, tratando assim diversas patologias, este trabalho de dissertação buscou sintetizar e caracterizar nitrosilo complexos de rutênio e complexos de rutênio apenas com DF.

ESPECÍFICOS

- Realizar estudos teórico-práticos das propriedades espectroscópicas e eletroquímicas de nitrosilo complexos de rutênio e complexos de rutênio apenas com diflunisal.
- Caracterizar os referidos complexos também por análise elementar e Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C .
- Investigar, qualitativamente, a liberação de NO nos nitrosilo complexos.

Estudar as reações de aquação dos cloretos nos complexos $[\text{RuL}_2(\text{cyclen})]^{n+}$
(L = Cl^- , OH_2 , OH^-)

4 MATERIAS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

4.1.1 Substâncias: procedência e pureza

Nos procedimentos realizados neste trabalho, foram utilizados os reagentes e solventes indicados na Tabela 3. A procedência de cada um deles também está apresentada na mesma. Em todos os ensaios químicos utilizou-se substâncias de alta pureza analítica, água deionizada e, quando se fez necessário, algumas substâncias foram purificadas seguindo métodos padrão.

Tabela 3 - Lista dos reagentes com suas respectivas procedências.

| Reagentes/solventes | Marca |
|---|-------------------|
| Acetato de sódio (NaAc) | Merck |
| Acetonitrila | Merck – grau HPLC |
| Acetona | Fmaia |
| Acido Clorídrico concentrado | Fmaia |
| Ácido hexafluorofosfórico (HPF ₆) | Merck |
| Ácido nítrico | Fmaia |
| cloreto de mercúrio (II) (HgCl ₂) | Aldrich |
| Cloreto de potássio (KCl) | Merck |
| Cloreto de Rutênio (III) hidratado | Aldrich |
| Cyclen | Strem Chemicals |
| Diflunisal | Aldrich |
| DMSO | Merck |
| Etanol | Fmaia |
| Éter | Fmaia |
| Hidróxido de sódio | Fmaia |
| Metanol | Fmaia |
| Nitrito de sódio | Merck |
| Óxido de deutério (D ₂ O) | - |
| Pentóxido de fósforo | Merck |
| Sulfato de sódio (Na ₂ SO ₄) | Synth |
| TBANO ₂ | Strem chemicals |
| TBAPF ₆ | Strem chemicals |

O Dimetilsulfóxido (DMSO) foi destilado sob pressão reduzida e armazenado em peneira molecular de 4 Å.

Nas sínteses dos complexos foi utilizado gás inerte argônio de procedência Linde.

4.1.2 Equipamentos e técnicas experimentais

- **Espectroscopia vibracional**

As medidas de espectroscopia vibracional foram obtidas a partir de um espectrofotômetro com transformada de Fourier (FTIR) Bomem modelo MB-102, na região de 4000 a 400 cm^{-1} . As amostras foram preparadas na forma de pastilhas, utilizando-se brometo de potássio (KBr), e na forma de filme, gotejando-se a amostra dissolvida em acetona numa janela de fluoreto de cálcio. O branco foi obtido a partir do registro da intensidade de cada sinal dos espectros em função do ar.

- **Espectroscopia eletrônica**

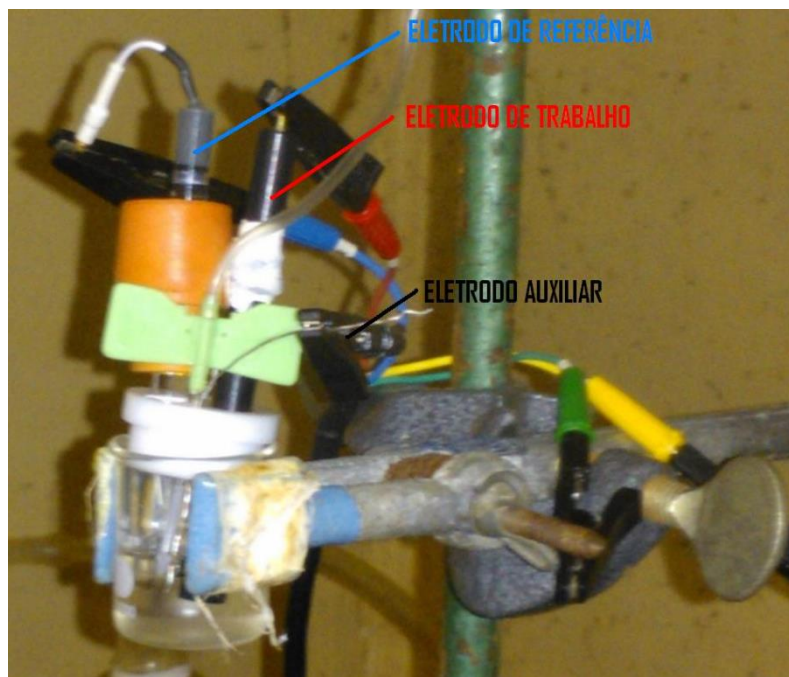
As medidas de espectroscopia eletrônica foram realizadas num espectrofotômetro Hitachi modelo U-3501. Foram utilizadas celas de quartzo com caminho óptico de 1,0 cm. Os espectros foram obtidos através da mistura da massa adequada da amostra com o solvente que melhor a solubilizava. Esses espectros foram registrados em relação a um branco.

- **Medidas voltamétricas**

As medidas eletroquímicas foram efetuadas com potenciostato DropSens, modelo μ start200 acoplado a um microcomputador compatível. Foram adicionados 5 ml da solução de eletrólito suporte (HCl/KCl 0,1 mol.L^{-1}) à célula eletroquímica com fluxo contínuo de argônio durante 20 minutos. Em seguida, adicionou-se quantidade do complexo suficiente para uma concentração de aproximadamente 10^{-3} mol.L^{-1} . Retirou-se o fluxo de argônio e registou-se as medidas. Na figura 10 encontra-se ilustrado o sistema utilizado nas medidas voltamétricas, o qual foi conectado a uma fonte de alimentação e processamento de dados (microcomputador).

O sistema consistia em uma célula eletrolítica com fio de platina como eletrodo auxiliar, carbono vítreo como eletrodo de trabalho e Ag/AgCl (em KCl 3 mol.L⁻¹) como eletrodo de referência.

Figura 10 - Esquema de célula eletroquímica contendo 3 eletrodos: eletrodo de referência, eletrodo de trabalho e eletrodo auxiliar.



- **Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹³C e ¹H**

As amostras foram preparadas dissolvendo-se aproximadamente 20 mg dos compostos em 1 mL de D₂O ou acetona-d₆ 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 ¹H e ¹³C em soluções de concentração da ordem de 10⁻⁵ mol.L⁻¹ 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.

4.1.3 Tratamento de solventes e preparação de amálgama

- **Tratamento do etanol**

O etanol foi adicionado num balão de fundo redondo juntamente com pentóxido de fósforo e porcelana porosa. Deixou-se vedado por duas horas. Após este tempo, efetuou-se uma destilação e o solvente foi coletado em um recipiente que foi vedado.

- **Tratamento do éter**

O éter foi adicionado num balão de fundo redondo juntamente com pedaços de sódio e porcelana porosa. Deixou-se vedado até todo o sódio ser consumido. Após este tempo, efetuou-se uma destilação e o solvente foi coletado em um recipiente que foi vedado.

- **Preparação de amálgama de zinco**

O amálgama de zinco ($Zn(Hg)$) foi utilizado na forma granulada com a finalidade de auxiliar na redução de $Ru(III)$ a $Ru(II)$. A sua preparação foi feita através da lavagem de pastilhas de zinco com solução concentrada de ácido nítrico e em seguida com água e ácido clorídrico $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. Depois adicionou-se solução de cloreto de mercúrio(II) ($HgCl_2$) $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. Após alguns minutos separou-se a solução do amálgama e este foi lavado com água deionizada e seco ao ar.

- **Tratamento de resina DOWEX 50W-X2**

A resina do tipo DOWEX 50W-X2, foi tratada de acordo com procedimento relatado na literatura (Pavanin, 1988), descrito a seguir:

- [1]. Lavou-se 4 vezes com água e filtrou-se;
- [2]. Lavou-se 2 vezes com $NaOH$ 3 mol.L^{-1} e filtrou-se;
- [3]. Lavou-se 2 vezes com H_2O_2 3% e filtrou-se;
- [4]. Lavou-se 2 vezes com HCl 6 mol.L^{-1} e filtrou-se;
- [5]. Lavou-se 4 vezes com H_2O e filtrou-se;
- [6]. Lavou-se 4 vezes com acetona/ água 50% (v/v) e filtrou-se;
- [7]. Lavou-se com água até o pH do eluato ser igual ao da água.

4.2 PROCEDIMENTO SINTÉTICO DOS COMPLEXOS

Todas as sínteses foram realizadas com base em rotas descritas por EVANS et al., 1973; FERREIRA et al., 2002; BERBEN et al., 2006; DIAMANTIS e DUBRAWSKI, 1981; TFOUNI et al., 2003, com algumas modificações.

É importante salientar que todas as sínteses foram realizadas na ausência de luz e em condições controladas de temperatura para evitar possível isomerização e/ou oxidação do complexo de interesse. Outro requisito para a realização da maioria das sínteses aqui descritas é a necessidade de uma atmosfera inerte. Assim, a utilização constante de gás inerte argônio (procedência Linde) fez-se necessário para evitar possíveis oxidações. Outros procedimentos adotados durante as sínteses para garantir a ausência de oxigênio foi trabalhar em sistema fechado, utilizando balões de fundo redondo e cânulas de teflon para a condução do gás.

4.2.1 Síntese do complexo *cis*-[RuCl₂(dmsO)₄]

Adicionou-se 2,0 g (9,6mmol) de Cloreto de Rutênio (III) hidratado (RuCl₃.nH₂O) e 10,0 mL de DMSO em um balão de uma boca. O sistema foi mantido sob refluxo a aproximadamente 160 °C e agitação magnética por exatamente 5 minutos. A solução, inicialmente de cor marrom, tornou-se amarelada. Durante a síntese foi preciso proteger o sistema da luz para evitar isomerização do composto. Após resfriamento da solução, adicionou-se acetona para induzir a precipitação. Como ainda não havia formado precipitado, a solução foi submetida à agitação magnética até verificar a formação de sólido. Então coletou-se o sólido amarelo formado por filtração à vácuo, lavou-se com acetona e completou-se a secagem em dessecador. Ao filtrado adicionou-se uma mistura de acetona e etanol (50%) e a solução foi submetida a agitação magnética e aquecimento até reduzir seu volume em 1/3. Formou mais precipitado que foi novamente coletado por filtração a vácuo e lavado com acetona. Obteve-se 3,22 g de sólido (6,6 mmol), o equivalente a um rendimento de 70%.

4.2.2 Síntese do complexo *cis*-[RuCl₂(cyclen)]Cl

O complexo cloreto de *cis*-dicloro(1,4,7,10-tetraazaciclododecano)-rutênio(III) foi sintetizado utilizando-se 0,5 g (1 mmol) do complexo precursor *cis*-[RuCl₂(dmsO)₄] dissolvido em 10,0 mL de etanol previamente destilado e desaerado. A mistura foi submetida a agitação, aquecimento e passagem contínua de argônio. Após completa dissolução, adicionou-se, gota a gota, aproximadamente 0,2 g (1,2 mmol) de cyclen (1,4,7,10-tetraazaciclododecano) dissolvido em 10,0 mL de etanol (previamente desaerado). Então, o sistema permaneceu em refluxo por 2 horas. Após esse período retirou-se o argônio e com auxílio de uma bomba, borbulhou-se ar na solução por 30 minutos. Em seguida, adicionou-se 10,0 mL de ácido clorídrico concentrado e manteve-se o refluxo por mais 4 horas. Por fim, coletou-se um sólido amarelo-alaranjado por filtração a vácuo e lavou-se com acetona e éter. Obteve-se 0,124 mg do composto (0,3 mmol), o equivalente a um rendimento de 33%.

4.2.3 Síntese do *cis*-[RuCl(cyclen)(dmsO)]Cl

Dissolveu-se 3,3 g (6,8 mmol) de *cis*-[RuCl₂(dmsO)₄] em 20 mL de etanol e submeteu o sistema a aquecimento e agitação. Após completa dissolução, adicionou-se 1,2 g (7,0 mmol) de cyclen. A solução permaneceu sob agitação e aquecimento por 2 horas. Terminado esse tempo, a solução foi resfriada e um sólido amarelo foi coletado por filtração a vácuo. Obteve-se 1,6 g de composto (3,7 mmol), o equivalente a um rendimento de 83%.

4.2.4 Síntese do Na₂DF

O sal do diflunisal (Na₂DF) foi preparado adicionando 0,5 g (2,0 mmol) de DF em 1,5 mL de solução aquosa 3 mol.L⁻¹ de NaOH. A essa mistura, foi adicionado 17,5 mL de água deionizada. O sistema foi submetido a agitação e aquecimento até 55 °C durante 10 minutos. Em seguida, o sistema foi resfriado e um sólido branco foi coletado por filtração a vácuo. Obteve-se 0,55 g de sólido (1,86 mmol), o equivalente a um rendimento de 93%.

4.2.5 Síntese do complexo *cis*-[Ru(DF)₂(cyclen)] a partir do *cis*-[RuCl₂(cyclen)]Cl

Uma vez obtido o *cis*-[RuCl₂(cyclen)]Cl, tomou-se 0,05 g (0,12 mmol) do mesmo e dissolveu-o em 10 mL de água. Deixou sob aquecimento, agitação e passagem de argônio por cerca de 15 minutos, obtendo-se uma solução alaranjada. Em seguida, adicionou-se cerca de 5 partilhas de amálgama (Zn(Hg)) para promover a redução de Ru(III) a Ru(II). Então a solução assumiu um tom de coloração mais claro. Manteve-se a agitação, passagem de argônio e deixou refluxar por 2 horas. Então, foi adicionado uma emulsão do ligante (0,06 g de diflunisal em 1 mL de água) e o sistema foi aquecido, sob refluxo, durante 2 horas, em atmosfera de argônio até completa dissolução. O precipitado formado de cor marrom esverdeado foi coletado por filtração à vácuo e lavado com acetona e éter. Obteve-se 0,0036 g de composto (0,005 mmol), o equivalente a um rendimento de 47%.

4.2.6 Síntese do complexo *cis*-[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl₂

- **MÉTODO 1**

Dissolveu-se 0,35 g (0,72 mmol) do complexo precursor *cis*-[RuCl₂(dmsO)₄] em 30 mL de etanol e, adicionou, gota a gota 0,13 g (0,75 mmol) de cyclen dissolvido em 10 mL de etanol. A solução foi mantida em refluxo a 75 °C, passagem de argônio e agitação por 2 horas, assumindo ao final deste tempo uma coloração laranja. Após essa etapa adicionou-se 0,21g (0,73 mmol) de nitrito de tetrabutylamônio à solução, que imediatamente teve coloração alterada para marrom-avermelhado e, foi mantida às mesmas condições por mais 2 horas. Em seguida, adicionou-se 0,18 g (0,72 mmol) do ligante diflunisal, mantendo-se as condições de refluxo por 1 hora. Finalmente, a solução foi acidulada com 3 gotas de ácido clorídrico concentrado. Ao final da síntese obteve-se 0,12 g de composto (0,19 mmol), o equivalente a um rendimento de 30 %.

- **MÉTODO 2**

Dissolveu-se 0,21 g (0,5 mmol) de *cis*-[RuCl(cyclen)(dmsO)]Cl em 2 mL de água deionizada e adicionou-se 0,028 g (0,4 mmol) de nitrito de sódio dissolvido em

1 mL de água deionizada. O sistema foi refluxado até 90 °C, com passagem contínua de gás argônio por 2 horas. Nessa etapa a solução adquiriu uma coloração marrom. Em seguida, adicionou-se 0,12 g (0,4 mmol) de Na₂DF e o sistema permaneceu sob as mesmas condições por 20 horas. Por fim, retirou-se o argônio e adicionou-se aproximadamente 3 gotas de HCl concentrado. A solução foi resfriada e colocada em banho de gelo. Como não houve formação de precipitado, a solução foi rotoevaporada até secar. Obteve-se 0,21 g de composto (0,34 mmol), o equivalente a um rendimento de 84%.

Análise elementar %teórica (%experimental) para C₂₁N₅H₂₇Cl₂O₄F₂Ru (623,45 g.mol⁻¹): C= 40,45% (41,10%); N= 11,24% (11,78%); H= 4,37% (4,69%).

4.2.7 Síntese do *cis*-[Ru(NO)(NO₂)(cyclen)](PF₆)₂ a partir do *cis*-[RuCl₂(dmsO)₄]

Dissolveu-se 0,5 g (1,0 mmol) de *cis*-[RuCl₂(dmsO)₄] em 30 mL de etanol de submeteu a aquecimento, agitação e passagem de argônio. Após completa dissolução, adicionou-se, gota a gota, 0,2 g (1,2 mmol) de cyclen dissolvido em 10 mL de etanol e mantiveram-se as mesmas condições por 2 horas. Nessa etapa, a coloração da solução foi alterada de amarelo para laranja. Em seguida, adicionou-se 0,89 g (3,1 mmol) de nitrito de tetrabutylamônio e mantiveram-se as mesmas condições por 2 horas. A solução adquiriu coloração avermelhada. Então, retirou-se o argônio e o aquecimento e, adicionou-se 3 gotas de ácido clorídrico concentrado e deixou sob agitação por 1 hora. Por fim, adicionou-se 1,9 g (4,9 mmol) de hexafluorofosfato de tetrabutylamônio, deixando reagir por 1 hora. Após resfriamento da solução, o sólido formado foi coletado por filtração à vácuo. Como o rendimento foi maior do que o teórico de 100% pôde-se inferir que o composto apresentava-se impuro, o que foi posteriormente confirmado por meio do espectro de infravermelho do composto, em que foi verificado sinal intenso próximo de 841 cm⁻¹, característico de PF₆⁻. Então o sólido foi recristalizado em água, e ao separar a impureza obteve-se 0,11 g de sólido (0,16 mmol), o equivalente a 16% de rendimento.

Análise elementar %teórica (%experimental) para C₈N₆H₂₀O₃P₂F₁₂Ru (639,31 g.mol⁻¹): C= 15,03% (15,64%); N= 13,15% (13,01%); H= 3,15% (2,98%).

4.2.8 Síntese do *cis*-[Ru(DF)(cyclen)] a partir do *cis*-[RuCl₂(dmsO)₄]

Dissolveu-se 0,5 g (1,0 mmol) de *cis*-[RuCl₂(dmsO)₄] em 30 mL de etanol e submeteu o sistema a aquecimento, agitação e passagem de argônio. Após completa dissolução, adicionou-se, gota a gota, 0,2 g (1,2 mmol) de cyclen dissolvido em 10 mL de etanol. A solução foi refluxada por 2 horas. Após esse tempo adicionou-se, gota a gota, 0,9 g (3,0 mmol) de sal de diflunisal (Na₂DF) dissolvido em quantidade mínima de metanol. A solução foi refluxada por mais 2 horas. Por fim, o sistema foi resfriado e coletou-se um sólido marrom-esverdeado por filtração a vácuo. Obteve-se 0,4 g do composto (0,76 mmol), o equivalente a um rendimento de 75%.

Análise elementar %teórica (%experimental) para C₂₁N₄H₂₆O₃F₂Ru (521,23 g.mol⁻¹):

C= 48,36% (48,10%); N= 10,75% (11,18%); H= 5,03% (4,87%).

4.2.9 Síntese do *cis*-[Ru(NO)(NO₂)(cyclen)]Cl₂ a partir do *cis*-[RuCl(cyclen)(dmsO)]Cl

Dissolveu-se 0,5 g (1,2 mmol) de *cis*-[RuCl(cyclen)(dmsO)]Cl em 5 mL de água deionizada e adicionou-se 3,45 g (50 mmol) de nitrito de sódio dissolvido em 5 mL de água deionizada. O sistema foi refluxado, com passagem contínua de gás argônio por 20 horas. Nessa etapa a solução adquiriu uma coloração avermelhada. Em seguida, adicionou-se aproximadamente 3-4 gotas de HCl concentrado e manteve-se o sistema sob as mesmas condições por mais 30 minutos. Ao final, como não formou precipitado, a solução foi rotoevaporada até secar, obtendo-se 4,3 g (10 mmol) de um sólido marrom. Como a massa obtida foi muito superior à esperada, pôde-se inferir que o composto estava impuro, o que foi posteriormente confirmado através de métodos de caracterização, necessitando de procedimentos para purificação. O composto foi purificado utilizando-se cromatografia em coluna, utilizando-se resina do tipo DOWEX 50W-X2.

Após o tratamento, a resina foi empacotada em coluna, adicionou-se solução do complexo a ser separado e a eluição foi feita com HCl nas concentrações 0,1;

0,2; 0,5; 1,0 e 2,0 mol.L⁻¹. As frações coletadas foram rotoevaporadas separadamente restando 0,083 g (0,2 mmol) do complexo. Rendimento: 17,4%.

A caracterização dos complexos obtidos foi feita através de infravermelho, ultravioleta visível, voltametria, ressonância magnética nuclear de ¹³C e ¹H, análise elementar, e algumas medidas de reatividade química, e encontra-se apresentada no item de resultados e discussões deste trabalho.

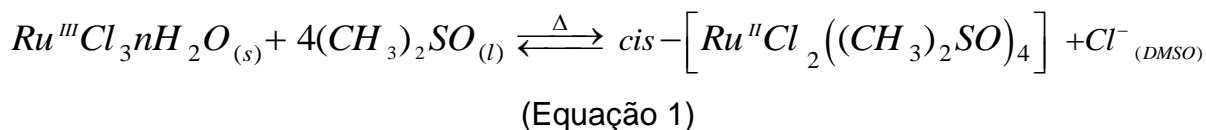
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

No presente trabalho de dissertação foram sintetizados os complexos inéditos cis -[Ru(DF)₂(cyclen)], cis -[Ru(DF)(cyclen)], cis -[Ru(NO)(DF)(cyclen)]²⁺ e cis -[Ru(NO)(NO₂)(cyclen)]²⁺, usando diferentes precursores. Os mesmos foram caracterizados através de técnicas espectroscópicas (UV-vis, infravermelho e RMN de ¹H e ¹³C, análise elementar). Estudos de reatividade eletroquímica, através da técnica de voltametria de pulso diferencial, permitiram fazer uma análise dos processos redox associados aos ligantes (NO e diflunisal) e ao centro metálico, bem como uma investigação qualitativa da liberação de NO ao submeter os compostos a estímulos eletroquímicos. Além disso, foram realizados estudos de reatividade química para justificar a coordenação dos ligantes diflunisal e nitrosilo ao centro metálico.

5.1 SÍNTESES

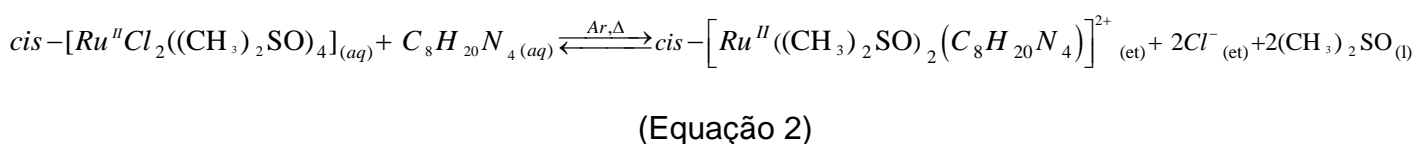
5.1.1 cis -[RuCl₂(dmsO)₄]

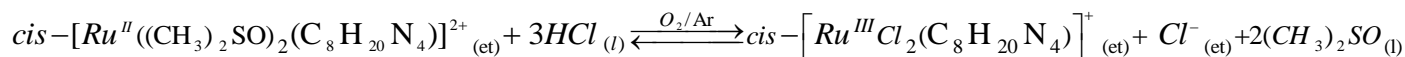
O processo de obtenção do complexo cis -diclorotetrakisdimetilsulfóxido rutênio(II) envolve a adição de cloreto de rutênio(III) (sólido preto), em dimetilssulfóxido (líquido incolor), sob agitação magnética e refluxo à 160 °C. Ao final da reação verifica-se uma alteração na cor da solução de marrom para amarelo. Tal evidência experimental, juntamente com relatos da literatura (Poon 1982), permite inferir que houve uma reação redox, onde o solvente DMSO atuou com ligante e agente redutor, promovendo a redução de Ru^{III} a Ru^{II}, conforme representação pela equação 1. A estabilização do Ru(II) quando coordenado ao DMSO é explicada pelo fato do átomo doador do ligante (o enxofre) possuir orbitais π disponíveis para aceitar densidade eletrônica do centro metálico, ou seja, o DMSO é um ligante π acceptor. Como o Ru(II) é um ácido de Lewis mole frente a Ru(III), a retro-doação é mais efetiva quando o centro metálico é Ru(II), justificando a redução de Ru^{III} a Ru^{II} na presença de DMSO.



5.1.2 *cis*-[RuCl₂(cyclen)]Cl

Já a obtenção do complexo cloreto de *cis*-dicloro(1,4,7,10-tetraazaciclododecano)-rutênio(III) a partir do *cis*-[RuCl₂(dmsu)₄], complexo de coloração amarela, consistiu na adição do cyclen dissolvido em etanol ao precursor, também em etanol, sob atmosfera de argônio, agitação magnética e refluxo. Após a adição do cyclen a solução adquiriu coloração alaranjada, o que é indício da entrada do cyclen na esfera de coordenação do rutênio. A substituição do cyclen pelos ligantes cloreto e DMSO é justificado pelo efeito quelato, que ocorre quando ligantes polidentados como o cyclen formam compostos de coordenação com estruturas anelares envolvendo o átomo central e outros ligantes. Esse tipo de composto é sempre mais estável que os não quelatos correspondentes. Sob o ponto de vista termodinâmico, o efeito quelato é determinado pelo aumento de entropia associada à formação do composto, já que há um aumento do número de espécies químicas (ver equação 2). Na etapa seguinte, foi necessário passar ar (O₂) no sistema para promover a oxidação de Ru^{II} a Ru^{III} e, em seguida adicionou-se ácido clorídrico concentrado, de alta pureza analítica e previamente desaerado. Este último tem função de tornar o meio ácido o suficiente para desfavorecer a oxidação do cyclen e garantir o excesso de íons cloreto no meio (FERREIRA et al., 2002). Outra estratégia adotada foi a utilização criteriosa de argônio para garantir uma atmosfera inerte. Entretanto, o composto amarelo-alaranjado obtido apresentou-se bastante higroscópico e passível de ter o ligante cyclen oxidado a im-cyclen (imina). As reações envolvidas nessa etapa são representadas pelas equações a seguir.

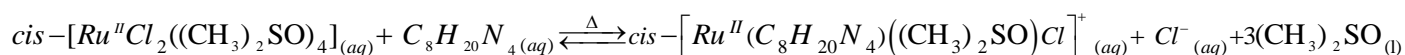




(Equação 3)

5.1.3 *cis*-[RuCl(cyclen)(dmsO)]Cl

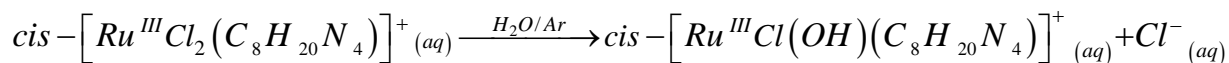
O complexo *cis*-[RuCl(cyclen)(dmsO)]Cl foi sintetizado segundo o método descrito na literatura (BERBEN et al., 2006) usando o *cis*-[RuCl₂(dmsO)₄] como precursor. A vantagem desse método e, por conseguinte, de se usar esse complexo como precursor dos complexos de interesse em detrimento do *cis*-[RuCl₂(cyclen)]Cl está relacionada com o baixo tempo de síntese, o rendimento relativamente alto, além da alta pureza do complexo obtido. Entretanto, após sintetizado, o composto deve ser utilizado até no máximo dois meses, pois o mesmo apresentou-se passível de ter o cyclen oxidado. Isso pôde ser inferido levando em consideração a evidência experimental de alteração de cor do sólido de amarelo para marrom. Uma forma alternativa de não perder o sólido foi adicionar ao mesmo água e nitrito para formar RuNO. A equação química que representa a reação de formação do *cis*-[RuCl(cyclen)(dmsO)]Cl está apresentada a seguir.



(Equação 4)

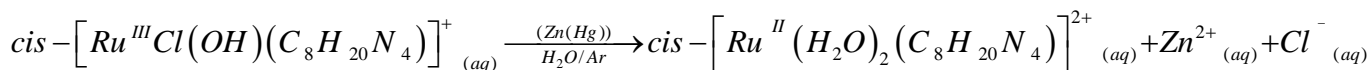
5.1.4 *cis*-[Ru(DF)₂(cyclen)]

Para a obtenção do complexo *cis*-[Ru(DF)₂(cyclen)] a partir do *cis*-[RuCl₂(cyclen)]Cl dissolveu-se o precursor em meio aquoso, sob atmosfera de argônio. A equação que representa a reação de aquação do ligante cloreto que ocorre nessa etapa (vide mais detalhes desta aquação no item 5.3) é ilustrada abaixo (discutida no item reatividade química):

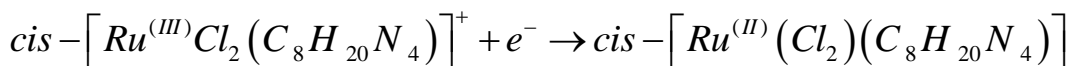


(Equação 5)

Propõem-se que o produto formado com a adição de água não seja protonado, como representado pela equação 5, com a presença do ligante hidróxido no lugar de um dos cloretos. Essa proposta é baseada no fato de o Ru(III) possuir relação carga-raio mais acentuada que o Ru(II) que, conseqüentemente, se deve ao fato de o Ru(II) apresentar maior quantidade de elétrons em sua configuração eletrônica que o Ru(III); isto é, contribuindo para uma maior repulsão elétron-elétron e, portanto a distância entre os elétrons de valência e o centro do núcleo será maior para Ru(II), refletindo numa menor razão carga/raio para este em relação ao Ru(III) (que por sua vez tem seus elétrons mais atraídos pelo núcleo). Dessa forma, de acordo com os conceitos de Pearson, o Ru (III) é classificado como um ácido duro frente o Ru (II), que é classificado como um ácido mole, ou seja, o Ru(III) possui um alto poder polarizante frente a Ru(II), distorcendo de forma mais pronunciada a nuvem eletrônica de uma base. Ainda de acordo com Pearson, ácidos duros ligam-se, preferencialmente a bases de mesma natureza (bases duras), e vice-versa, pois essa situação proporciona uma maior densidade eletrônica compartilhada no eixo de ligação. Também destaca-se que a água coordenada ao Ru(III) fica mais ácida, devido ao Ru(III) polarizar mais a ligação O-H na água coordenada em comparação à água não coordenada. Daí a explicação da proposta para a coordenação do íon hidróxido (base dura) ao Ru(III) ao invés de H₂O (base mole). Pelas mesmas razões pode-se inferir que na etapa seguinte, onde é adicionado o redutor (Zn/Hg) e água, ocorre a formação do complexo protonado (vide equação 6). Os cloretos são lábeis em relação ao Ru(II) e a saída é rápida (vide item 5.3 de reatividade química), formando-se o diaquo complexo *cis*-[Ru(H₂O)₂(cyclen)]²⁺, conforme a equação 6. No processo de redução do rutênio é utilizado como redutor amálgama de zinco. O mesmo promove a redução do Ru(III) a Ru (II), processo representado pela equação 7. É importante lembrar que a utilização de outro redutor de características não-tóxicas, como redutores biológicos, torna-se inviável, uma vez que a cinética da reação envolvida seria bastante lenta.

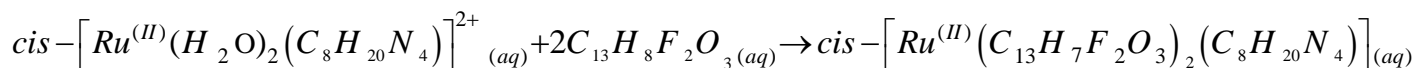


(Equação 6)



(Equação 7)

Por fim, ocorre a saída da água e o ligante diflunisal entra para a esfera de coordenação. Propõe-se ainda que dois ligantes diflunisal se coordenem ao Rutênio, de forma monodentada, o que pode ser confirmado pelos dados de RMN (item 5.2.4).



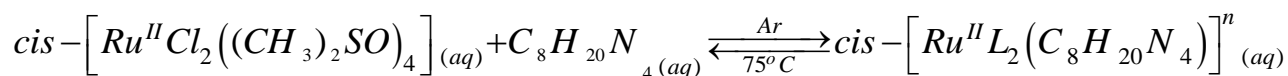
(Equação 8)

A síntese do complexo foi repetida utilizando o mesmo precursor, mas trocando o diflunisal pelo sal do diflunisal (Na₂DF), previamente sintetizado. A intenção era forçar a coordenação do DF ao Ru de forma bidentada, com apenas um DF ligado ao Ru.

5.1.5 *cis*-[Ru(NO)(DF)(cyclen)]

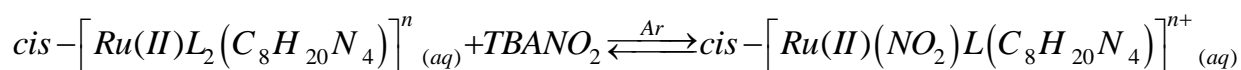
Na obtenção do nitrosilo complexo de Rutênio *cis*-[Ru(NO)(df)(cyclen)] a partir do *cis*-[RuCl₂(dms_o)₄] (método 1), o precursor foi dissolvido em etanol. O mesmo é parcialmente solúvel em etanol e, portanto forma-se uma emulsão de coloração amarela. Após a adição do cyclen, observou-se que a solução adquiriu uma coloração mais intensa, indicando a coordenação do cyclen ao Ru^{II} e consequente labilização de quatro ligantes. Pode-se propor a saída dos 4 ligantes DMSO ou ainda a labilização de 1 cloreto e apenas 3 ligantes DMSO. De acordo com experiências realizadas por Berben (2006), os resultados obtidos para tal síntese consistem com a saída de 1 cloreto e 3 ligantes DMSO da esfera de coordenação do Ru(II), ao passo que o cyclen é coordenado. Assim, propõe-se que o complexo obtido nessa

etapa da síntese é o $cis-[RuCl(dmsO)(cyclen)]^+$. Aqui, L é utilizado para designar esses ligantes.



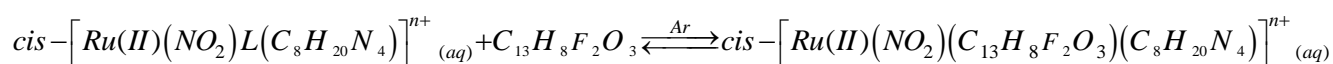
(Equação 9)

Em seguida, adicionou-se nitrito de tetrabutilamônio à solução para que houvesse a coordenação do NO_2^- , provocando a saída de outro ligante, que pode ser Cl^- ou DMSO (equação 10). Essa substituição é justificada pelo fato de o nitrito atuar como σ -doador e π -acceptor frente a Ru(II), enquanto que Cl^- e DMSO atuam apenas como σ -doadores. Dessa forma, a densidade eletrônica compartilhada e, portanto, a força da ligação será maior em $Ru(II)-NO_2^-$ do que em $Ru(II)-Cl$ ou $Ru(II)-dmsO$.



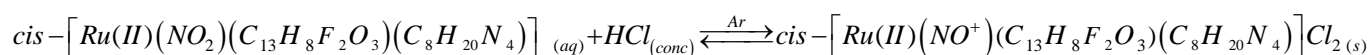
(Equação 10)

A coordenação do diflunisal ao Ru(II) pode ser representada pela equação abaixo:



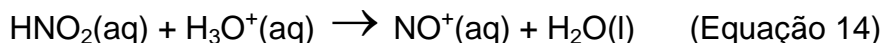
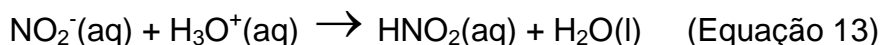
(Equação 11)

Por fim, a solução foi acidulada obtendo-se o complexo de interesse (vide equação 12).



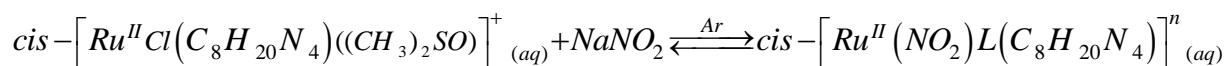
(Equação 12)

O íon NO^+ é obtido através de uma reação ácido-base de Bronsted, onde o íon NO_2^- reage com H_3O^+ e é convertido em NO^+ . Esse processo é representado pelas equações a seguir.



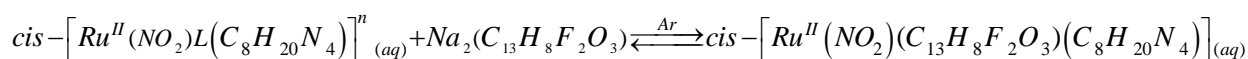
O rendimento obtido nessa síntese foi consideravelmente baixo e pode estar associado ao grande volume de etanol utilizado (45 mL). Além disso, o complexo obtido apresentou aspecto higroscópico, dificultando sua análise. Para secar a amostra dissolveu-se em acetona e forçou-se a precipitação adicionando éter. A síntese foi repetida trocando-se o precursor como tentativa de obter um composto menos úmido e de aumentar o rendimento da reação.

Repetiu-se a síntese do composto pelo método 2, utilizando o *cis*-[RuCl(cyclen)(dmsO)]Cl como precursor. Inicialmente o precursor foi dissolvido em água e, em seguida adicionou-se nitrito de sódio (sólido branco) à solução para que houvesse a coordenação do NO_2^- , ao passo que outro ligante (Cl^- ou DMSO) era labilizado da esfera de coordenação do rutênio.



(Equação 15)

A próxima etapa consistiu na adição do sal do diflunisal à solução, representada pela equação a seguir.



(Equação 16)

Por fim, adicionou-se HCl à solução e, através de uma reação ácido-base de Bronsted, NO_2^- foi convertido em NO, resultando no nitrosilo complexo de rutênio (vide equação 12).

5.1.6 *cis*-[Ru(NO)(NO₂)(cyclen)]²⁺

Para obtenção do nitrosilo complexo *cis*-[Ru(NO)(NO₂)(cyclen)] a partir do *cis*-[RuCl₂(dmsO)₄] (sólido amarelo), foi adicionado cyclen (dissolvido em etanol) à solução etanólica do precursor. Após a adição do cyclen foi observado alteração de

cor da solução para laranja, o que é indício da coordenação do cyclen. Em seguida, foi adicionado nitrito de tetrabutylamônio, havendo a substituição de Cl^- por NO_2^- . Então o meio é acidulado e NO_2^- é convertido a NO^+ (reação ácido-base de Bronsted). Por fim, adiciona-se hexafluorofosfato de tetrabutylamônio e outro íon NO_2^- entra para a esfera de coordenação ao passo que outro Cl^- é labilizado, obtendo-se como composto final o *cis*- $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(\text{cyclen})](\text{PF}_6)_2$.

Já na obtenção do composto usando o *cis*- $[\text{RuCl}(\text{cyclen})(\text{dmsO})]\text{Cl}$ como precursor, foi adicionado solução aquosa de nitrito de sódio (sólido branco) à solução aquosa do precursor (sólido amarelo). A substituição do íon cloreto por NO_2^- foi evidenciada pela alteração da coloração da solução que tornou-se avermelhada. A última etapa consistiu na adição de HCl concentrado formando *cis*- $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(\text{cyclen})]\text{Cl}_2$.

5.2 CARACTERIZAÇÃO

5.2.1 Caracterização por espectroscopia vibracional

A espectroscopia vibracional é importante na caracterização de complexos inorgânicos, uma vez que permite a identificação de grupos funcionais, bem como o esclarecimento de ligações nos complexos, contribuindo para a determinação da estrutura mais provável do composto. Essa técnica se baseia na incidência de radiação infravermelha sobre a amostra e então o espectro é gerado pelo registro da variação da transmitância em função do número de onda em que os grupos presentes na espécie química analisada absorvem. Ao absorver energia, os átomos vibram, resultando em alterações no comprimento e no ângulo das ligações. Dessa forma a força e número de ligações no composto a ser analisado tem influência direta na energia necessária para que os átomos, no composto, vibrem.

São chamados nitrosilo complexos de rutênio os compostos que possuem o fragmento $\{\text{RuNO}\}^n$. A caracterização desses complexos por meio da técnica de espectroscopia vibracional é feita através da identificação de banda característica de estiramento de NO na faixa de $1675\text{-}1870\text{ cm}^{-1}$ no espectro do composto. O valor específico da frequência de estiramento do NO nos compostos de coordenação

depende de fatores como: o metal empregado, o estado de oxidação do NO e sua estereoquímica no composto.

Neste trabalho, os espectros vibracionais para os complexos de rutênio com ligante nitrosil apresentaram banda de estiramento de NO na região característica de NO^+ , o que poderá ser verificado nos espectros a seguir. Também foi feita uma associação das alterações nos modos vibracionais ativos no IV dos ligantes livres em relação aos complexos, o que está relacionado, principalmente, às mudanças de simetria dos ligantes, refletindo em diferentes densidades eletrônicas e força de ligação.

5.2.1.1 Ligantes

Foram registrados os espectros vibracionais dos ligantes cyclen, diflunisal e do sal Na_2DF , os quais estão ilustrados nas figuras 11, 12 e 13, respectivamente, e cujos principais sinais e atribuições encontram-se expressos na tabela 4.

Figura 11 - Espectro vibracional do cyclen em pastilha KBr.

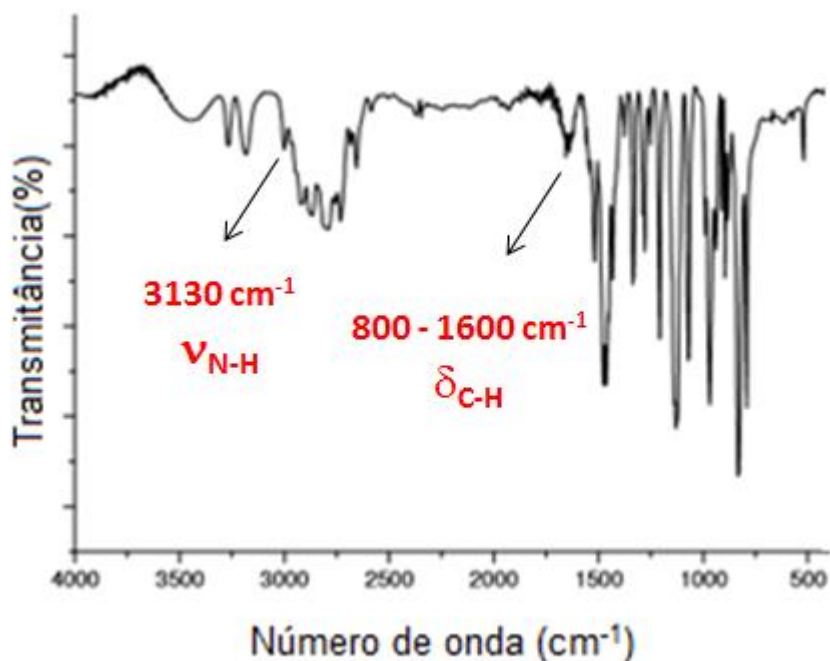


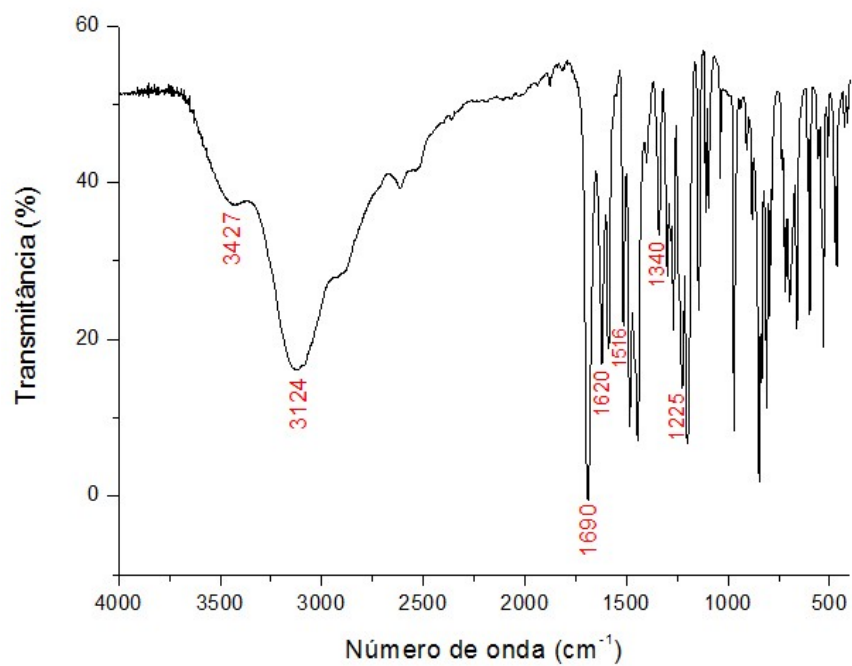
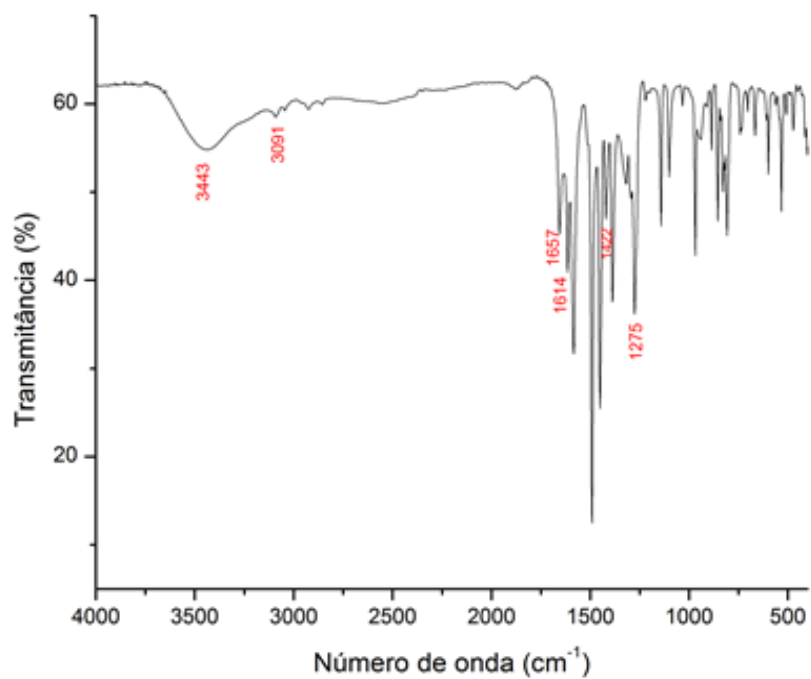
Figura 12 - Espectro vibracional do DF em pastilha de KBr.**Figura 13** - Espectro vibracional infravermelho do Na₂DF em pastilha de KBr.

Tabela 4 - Atribuição das bandas na região do infravermelho para os ligantes.

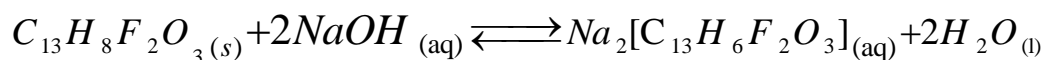
| Ligante | Sinal (cm ⁻¹) | Atribuição |
|--------------------|---------------------------|------------------------------|
| Cyclen | 3130 | ν N-H |
| | 800-1600 | δ C-H |
| Diflunisal | 3427,3124 | ν (OH) |
| | 1690 | ν (C=O) |
| | 1620 | ν_{assim} (COO) |
| | 1516 | ν_{sim} (COO) |
| | 104 | $\Delta\nu$ (COO) |
| | 1269 | ν (C-F) |
| | 1225, 1200 | δ (OH) + ν (=C-O) |
| | 3443, 3091 | ν (OH) |
| Na ₂ DF | 1657 | ν (C=O) |
| | 1614 | ν_{assim} (COO) |
| | 1422 | ν_{sim} (COO) |
| | 192 | $\Delta\nu$ (COO) |
| | 1275 | ν (C-F) |
| | - | δ (OH) + ν (=C-O) |

O espectro vibracional do cyclen (figura 11) foi caracterizado de acordo com estudos realizados por FENSTERBANK (1999) e HEDIGER (1983). O mesmo mostra as bandas referentes aos grupamentos C-N e N-H, bem como dos grupamentos CH₂ do anel macrocíclico. A banda na região de 3500 cm⁻¹ é referente à presença de água de hidratação.

No espectro do diflunisal (figura 12) podem ser identificados sinais referentes ao estiramento (C=O), (O-H), (C-F), além dos estiramentos simétrico e assimétrico (COO). Também aparecem as bandas referentes à deformação angular da ligação O-H mais o estiramento C-O (δ (OH) + ν (=C-O)).

O sal Na₂DF foi sintetizado em laboratório a partir da dissolução do diflunisal em solução aquosa básica. Propõe-se a desprotonação dos grupos carboxila e hidroxila do DF para formar Na₂DF, conforme representado pela equação a seguir. Essa proposta é sustentada pelo espectro vibracional do Na₂DF (figura 13), onde foi identificado deslocamento para menor energia em relação ao ligante livre do sinal

atribuído ao $\nu_{(C=O)}$. Também é verificado a ausência 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, o que, de acordo com BARBOSA (2007), evidenciando a desprotonação do grupo hidroxila.



(Equação 17)

5.2.1.2 Complexos inéditos sintetizados

Os espectros vibracionais dos complexos de rutênio com ligante DF encontram-se apresentados nas figuras 14 e 15, e a tabela 5 mostra os dados relativos às bandas analisadas.

Figura 14 - Espectro vibracional do $cis\text{-}[Ru(DF)_2(\text{cyclen})]$ (sintetizado usando DF) em KBr.

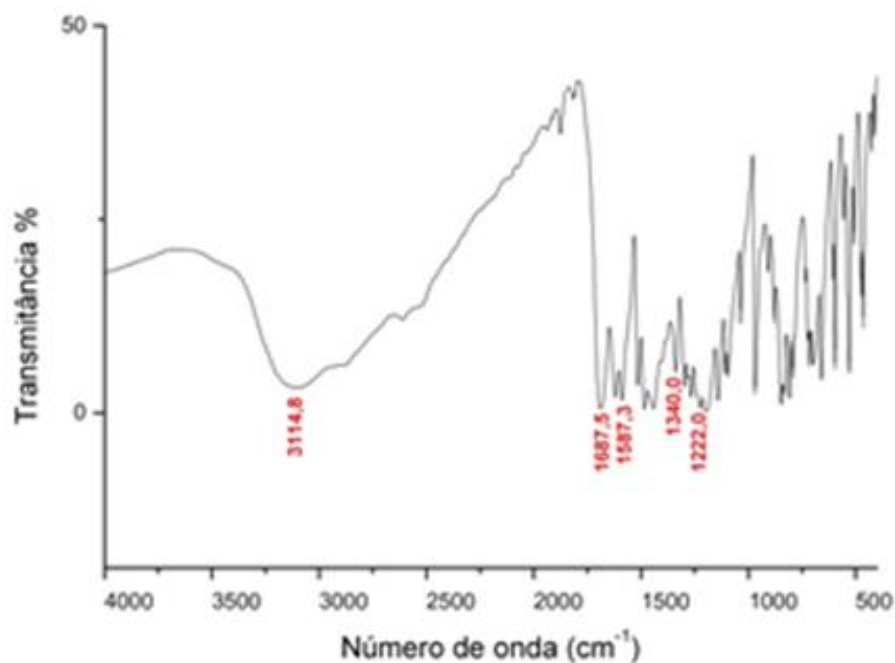


Figura 15 - Espectro vibracional do *cis*-[RuDF(cyclen)] (sintetizado usando Na₂DF) em KBr.

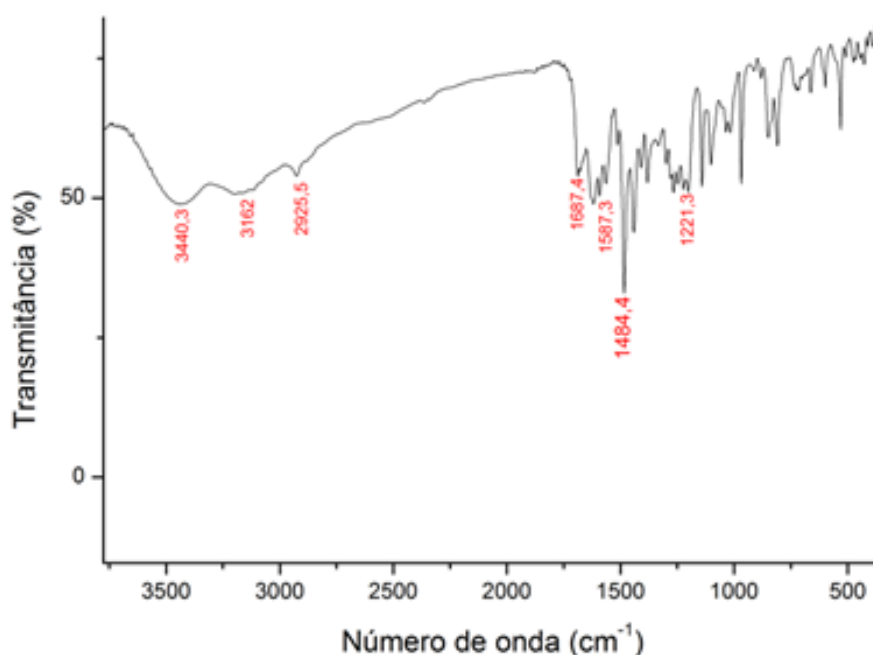


Tabela 5 - Atribuição das bandas na região do infravermelho para complexos apenas com DF.

| <i>cis</i> -[Ru(DF) ₂ (cyclen)] (sintetizado usando DF) | <i>cis</i> -[RuDF(cyclen)] (sintetizado usando Na ₂ DF) | Atribuição |
|---|---|--------------------------|
| 3114 cm ⁻¹ | 3162 cm ⁻¹ | ν(OH) |
| 1687 cm ⁻¹ | 1687 cm ⁻¹ | ν(C=O) |
| 1587 cm ⁻¹ | 1587 cm ⁻¹ | ν _{assim} (COO) |
| 1340 cm ⁻¹ | 1484 cm ⁻¹ | ν _{sim} (COO) |
| 247 cm ⁻¹ | 103 cm ⁻¹ | Δν(COO) |
| 1222 cm ⁻¹ | 1221 cm ⁻¹ | ν(C-F) |
| - | - | δ(OH) + ν(C-O) |

A partir do espectro vibracional dos complexos *cis*-[Ru(DF)₂(cyclen)] e *cis*-[RuDF(cyclen)] (figuras 14 e 15, respectivamente), e das atribuições propostas listadas na tabela 5, podemos propor algumas informações acerca da estrutura dos complexos. Sugere-se que o grupo carboxílico do diflunisal esteja presente na forma desprotonada, em ambos complexos. Essa análise foi feita de forma análoga à caracterização vibracional do sal Na₂DF em relação ao ligante livre. Ou seja, é

sustentada pelo deslocamento para menor número de onda, em relação ao ligante livre, do sinal atribuído ao estiramento (C=O) (ver figuras 12, 13, 14 e 15). Outro fato que evidencia a formação dos compostos com o grupo carboxílico do diflunisal desprotonado é o não aparecimento das bandas referente à deformação angular da ligação O-H mais o estiramento C-O ($\delta_{(OH)} + \nu_{(C-O)}$), nos dois complexos. Pode-se inferir também que no complexo *cis*-[RuDF₂(cyclen)] a coordenação do diflunisal ao Rutênio, pelo grupo carboxílico, se dá de forma monodentada, a partir do valor de $\Delta\nu_{(COO)}$ do complexo, que apresenta-se superior ao do ligante diflunisal livre. (Oliveira, 2013). O pH do meio não é suficiente para desprotonar o grupo hidroxila do composto sintetizado a partir do DF livre, o que levaria a propor uma formulação para o complexo com o DF coordenando ao Ru de forma monodentada, através de um dos átomos de oxigênio do grupo carboxílico.

As figuras 16, 17, 18 e 19 mostram os espectros vibracionais dos nitrosilo complexos de rutênio sintetizados, e as tabelas 6 e 7 mostram os dados relativos às bandas analisadas.

Figura 16 - Espectro vibracional do *cis*-[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl₂ (sintetizado a partir do método 1) em KBr.

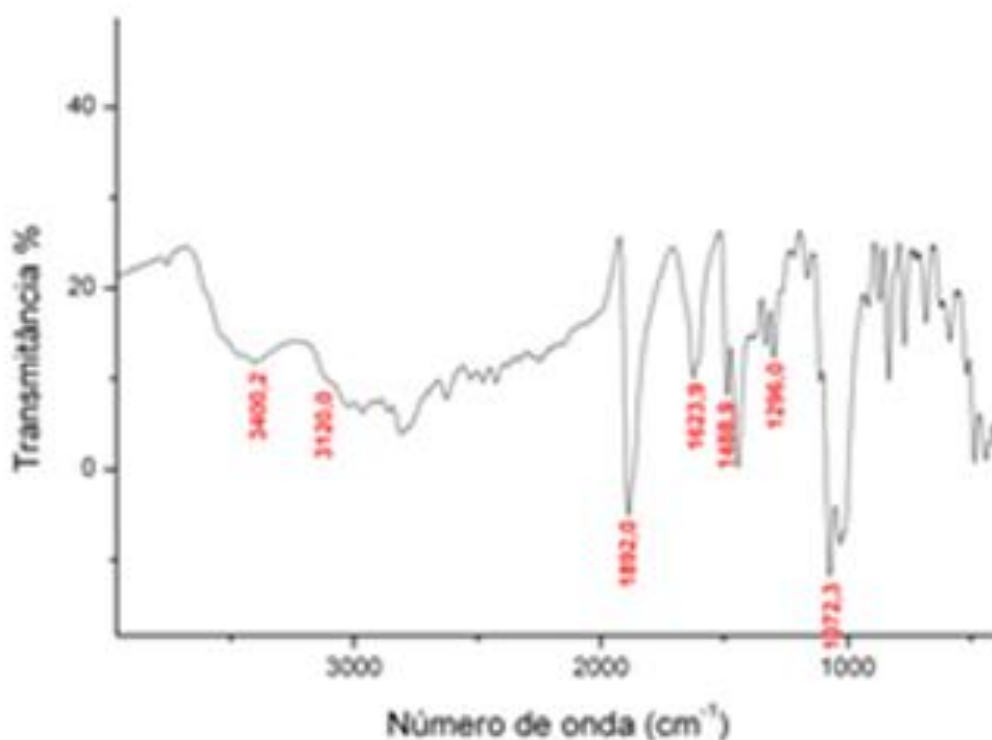


Figura 17 - Espectro vibracional do *cis*-[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl₂ (sintetizado a partir do método 2) em KBr.

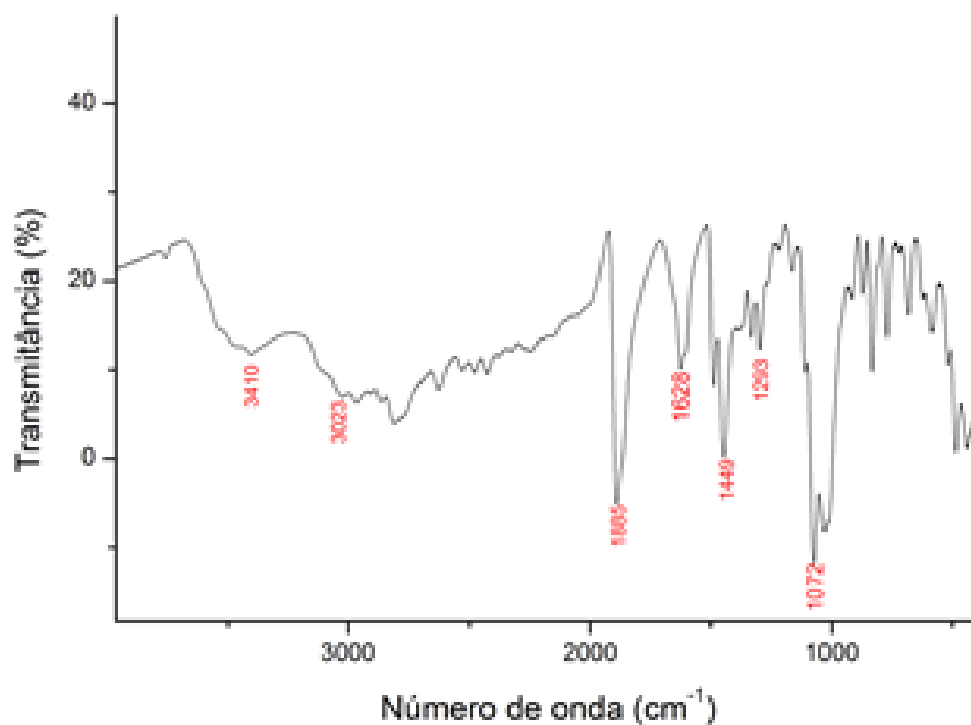


Tabela 6 - Atribuição das bandas na região do infravermelho para os nitrosilo complexos de Ru com DF sintetizados.

| <i>cis</i> -[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl ₂ (sintetizado a partir do método 1) | <i>cis</i> -[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl ₂ (sintetizado a partir do método 2) | Atribuição |
|---|---|---------------------------------------|
| 3400, 3120 cm ⁻¹ | 3410,3023 cm ⁻¹ | ν (OH) |
| 1892 cm ⁻¹ | 1885 cm ⁻¹ | ν (NO) |
| 1623 cm ⁻¹ | 1628 cm ⁻¹ | ν (C=O) |
| 1488 cm ⁻¹ | 1449 cm ⁻¹ | $\nu_{\text{assim}}(\text{COO})$ |
| 1294 cm ⁻¹ | 1293 cm ⁻¹ | $\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$ |
| 192 cm ⁻¹ | 156 cm ⁻¹ | $\Delta\nu(\text{COO})$ |
| 1072 cm ⁻¹ | 1072 cm ⁻¹ | ν (C-F) |
| - | - | $\delta(\text{OH}) + \nu(\text{C-O})$ |

Interpretando as informações adquiridas pelos espectros dos complexos de formulação *cis*-[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl₂ (sintetizados a partir dos métodos 1 e 2, respectivamente), apresentados nas figuras 16 e 17, pode-se propor que, assim

como nos complexos de rutênio apenas como DF, o grupo carboxílico do diflunisal está na forma desprotonada, em ambos compostos. Essa afirmação é justificada de acordo com a mesma análise realizada para os espectros IV dos complexos de rutênio apenas com DF. Conforme essa análise, o deslocamento para menor número de onda, em relação ao ligante livre, do sinal atribuído ao estiramento (C=O) somado ao não aparecimento das bandas referente à deformação angular da ligação O-H mais o estiramento C-O nos dois complexos, evidencia a formação do composto com o grupo carboxílico do diflunisal desprotonado (vide figuras 12,13,16 e 17). A partir do valor de $\Delta\nu_{(\text{COO})}$ calculado para os complexos, que se apresentaram superiores ao do ligante diflunisal livre, Pode-se inferir que a coordenação do diflunisal ao Rutênio se deu de forma monodentada, via um dos átomos de oxigênio do grupo carboxílico (Oliveira, 2013).

Ainda nos espectros dos dois complexos de formulação *cis*-[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl₂, destaca-se o sinal atribuído ao estiramento do NO em 1892 cm⁻¹ (composto sintetizado a partir do método 1) e em 1885 cm⁻¹ (composto sintetizado a partir do método 2). Baseado na caracterização de complexos análogos (FERREIRA et al., 2004; OLIVEIRA et al., 2004), essa banda se encontra na faixa de energia associada a complexos que contém o óxido nítrico coordenado na forma de íon nitrosônio. A banda em torno de 580-590 cm⁻¹, observada nos dois espectros (figuras 16 e 17) é atribuída ao estiramento da ligação Ru-NO.

Figura 18 - Espectro vibracional do *cis*-[Ru(NO)(NO₂)(cyclen)](PF₆)₂ (sintetizado a partir do *cis*-[RuCl₂(dmsO)₄] em KBr (a), antes da purificação, e em filme de acetona numa janela de fluoreto de cálcio (b), após purificação.

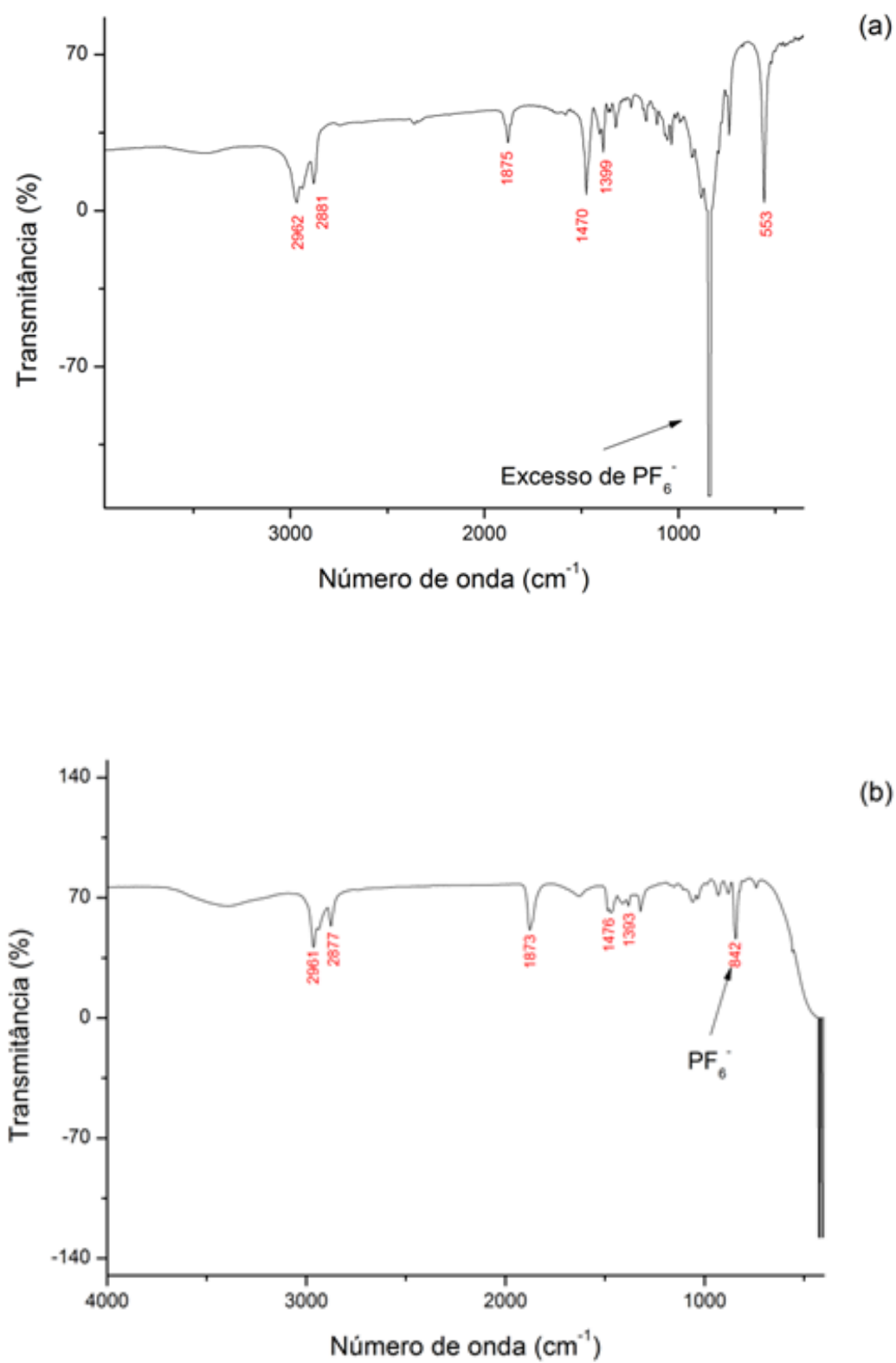


Figura 19 - Espectro vibracional do *cis*-[Ru(NO)(NO₂)(cyclen)]Cl₂ (sintetizado a partir do *cis*-[RuCl(cyclen)(dmsO)]Cl) em KBr.

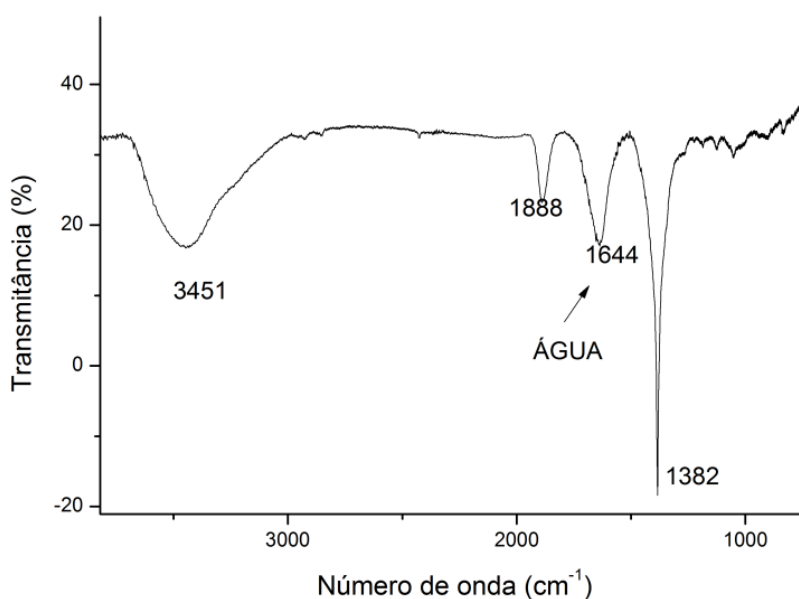


Tabela 7 - Atribuição das bandas na região do infravermelho para os nitrosilo complexos de Ru com NO₂⁻ sintetizados.

| <i>cis</i> - [Ru(NO)(NO ₂) (cyclen)] (PF ₆) ₂ *(a) | <i>cis</i> -[Ru(NO)(NO ₂) (cyclen)] (PF ₆) ₂ *(b) | <i>cis</i> - [Ru(NO)(NO ₂) (cyclen)]Cl ₂ | Atribuição |
|--|--|---|-------------------------------|
| 2962,2881 cm ⁻¹ | 2961,2877 cm ⁻¹ | 2927, 2852 cm ⁻¹ | νNH |
| 1875 cm ⁻¹ | 1873 cm ⁻¹ | 1888 cm ⁻¹ | νNO ⁺ |
| 1470, 1399 cm ⁻¹ | 1476, 1393 cm ⁻¹ | 1382 cm ⁻¹ | νNO ₂ ⁻ |
| 841 cm ⁻¹ | 842 cm ⁻¹ | - | PF ₆ ⁻ |
| 553 cm ⁻¹ | 557 cm ⁻¹ | NA | νRu-NO |

NA= não aparece.

Analisando o espectro de infravermelho do complexo *cis*-[Ru(NO)(NO₂)(cyclen)](PF₆)₂ (figura 18(a), registrado antes da purificação), podemos observar sinais característicos de estiramento N-H de cyclen, confirmando a coordenação do ligante quelato ao centro metálico rutênio. O sinal que aparece em 1875 cm⁻¹ é característico de estiramento de NO, na forma de NO⁺. Também são observados sinais em 1470 e 1399 cm⁻¹, característicos de estiramento NO₂⁻. Já o sinal próximo de 553 cm⁻¹ é atribuído ao estiramento Ru-NO. O aparecimento do

sinal em 841 cm^{-1} confirma a presença de excesso de íon PF_6^- , o que já era esperado uma vez que a síntese desse composto apresentou rendimento maior que o esperado.

Após ser submetida a métodos de purificação (relatados anteriormente no item 3.2.8), registrou-se novamente o IV, agora em filme, da amostra do composto $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(\text{cyclen})](\text{PF}_6)_2$ (ver figura 18(b)). Nesse espectro verificou-se novamente a presença dos sinais atribuídos ao estiramento N-H de cyclen. Observa-se também sinal em 1873 cm^{-1} , característico de estiramento NO na forma de NO^+ e, agora em menor intensidade, os sinais atribuídos ao estiramento de NO_2^- e ao estiramento Ru-NO. Observou-se uma diminuição na intensidade do sinal característico de PF_6^- .

No espectro do composto $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(\text{cyclen})]\text{Cl}_2$ (figura 19), são observados sinais característicos do óxido nítrico na forma de NO^+ (1888 cm^{-1}) e do íon nitrito (1382 cm^{-1}), evidenciando a presença desses ligantes na esfera de coordenação do rutênio. Também são observados, porém em baixa intensidade, sinais característicos de estiramento N-H e C-H de cyclen. Estes sinais (do cyclen) foram encobertos por sinais característicos de estiramentos O-H de água, que aparecem bem intensos no espectro. Todavia, não acredita-se que a água presente seja de coordenação e sim, devido ao composto ser bastante higroscópico e, mesmo permanecendo em dessecador com pentóxido de fósforo, acaba absorvendo umidade durante o preparo da amostra.

5.2.2 Caracterização por espectroscopia eletrônica

A espectroscopia eletrônica é uma técnica que se baseia na absorção de radiação eletromagnética por uma dada espécie, nas regiões do visível e ultravioleta. Essa energia é usada para excitar os elétrons das espécies para níveis eletrônicos de energia mais altos e, por isso, a técnica é denominada adequadamente por espectroscopia eletrônica (SHRIVER & ATKINS, 2008).

Essa técnica é muito utilizada na caracterização de compostos inorgânicos. A caracterização dos complexos é feita a partir da identificação de bandas associadas a transições $\pi\text{-}\pi^*$, caso apresente ligantes insaturados na sua composição, mas também pode ser $\sigma\text{-}\sigma^*$ se for ligante saturado, ou $\pi\text{-}\sigma^*$ se o ligante tem pares de

elétrons descritos por orbitais não ligantes, e do centro metálico. Nos espectros eletrônicos de nitrosilo complexos observa-se banda em torno de 300-350 nm, atribuídas a transições do tipo d-d com contribuição de TCML. Também pode ser observada, com menor intensidade, banda entre 420-480 nm referente à TCML $d_{\pi}(\text{Ru}) \rightarrow \pi^*(\text{NO})$ (GORELSKY et al.,2000).

Neste trabalho foram registrados os espectros eletrônicos do ligante diflunisal, do sal, Na_2DF , e dos complexos sintetizados que, por sua vez, foram analisados comparando-os com dados dos espectros dos ligantes e de complexos análogos relatados na literatura (GORELSKY et al.,2000).

5.2.2.1 Ligantes

Os espectros eletrônicos do ligante diflunisal e do sal Na_2DF estão ilustrados nas figuras a seguir (figuras 20 e 21), e a tabela 8 mostra os dados e as atribuições tentativas relativas às bandas analisadas.

Figura 20 - Espectro eletrônico do ligante DF em acetonitrila ($C=5,0 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$).

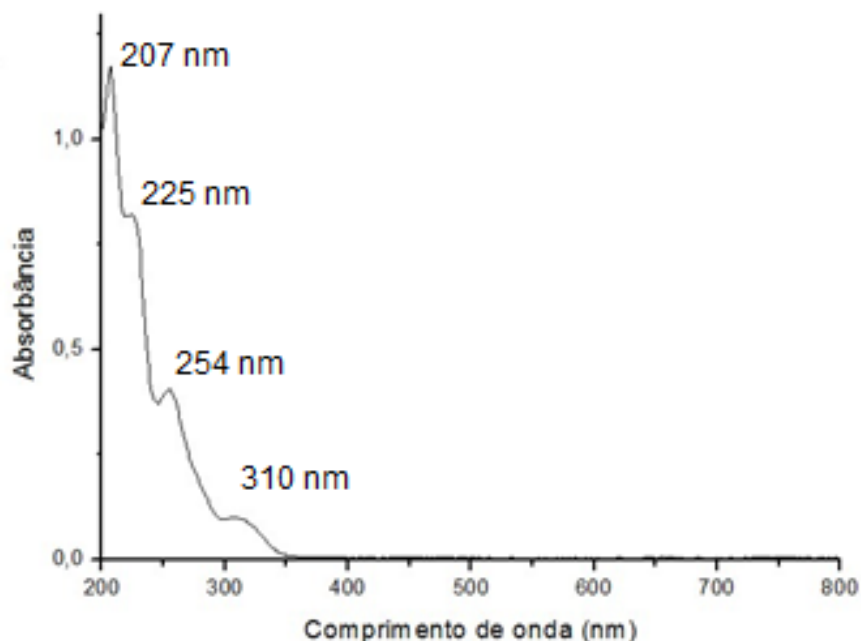


Figura 21 - Espectro eletrônico do sal Na₂DF em acetonitrila (C=5,0x10⁻⁵ mol.L⁻¹).

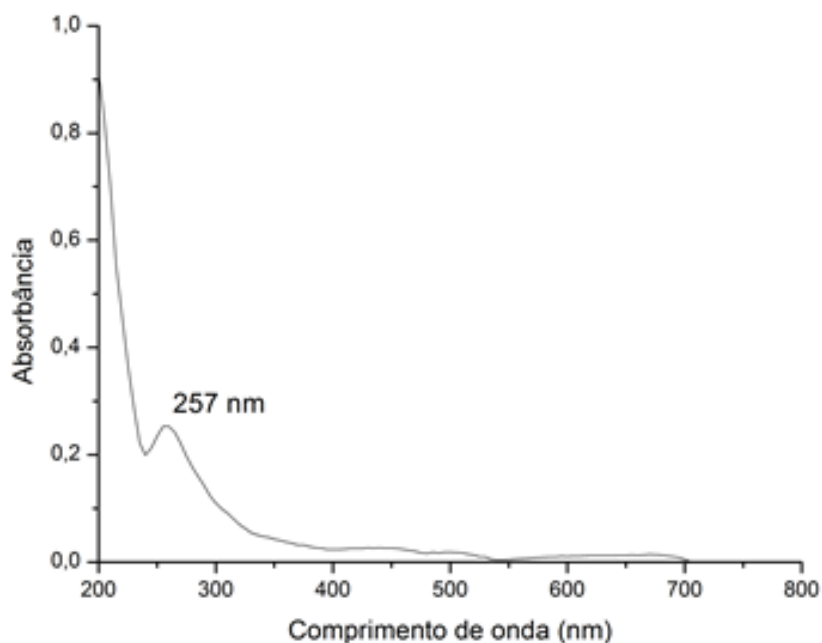


Tabela 8 - Dados dos espectros eletrônicos do DF e Na₂DF.

| Composto | λ (nm) | ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹) | Atribuição |
|--------------------|----------------|---|--------------------------------|
| DF | 207 | $2,4 \times 10^4$ | IL ($\pi \rightarrow \pi^*$) |
| | 225 | $1,6 \times 10^4$ | IL ($\pi \rightarrow \pi^*$) |
| | 254 | $8,1 \times 10^3$ | IL ($\pi \rightarrow \pi^*$) |
| Na ₂ DF | 310 | $2,0 \times 10^3$ | IL ($\pi \rightarrow \pi^*$) |
| | 257 | $5,0 \times 10^3$ | IL ($\pi \rightarrow \pi^*$) |

Nos espectros do ligante DF e do sal Na₂DF (figuras 20 e 21), são observadas bandas na região do ultravioleta atribuídas às transições entre orbitais do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$.

4.2.2.2 Complexos inéditos sintetizados

Os espectros eletrônicos dos complexos de rutênio apenas com ligante diflunisal estão ilustrados nas figuras 22 e 23 a seguir, e a tabela 9 mostra os dados e as atribuições tentativas relativas às bandas analisadas.

Figura 22 - Espectro eletrônico do complexo *cis*-[Ru(DF)₂(cyclen)] em acetonitrila ($C=5,0 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$).

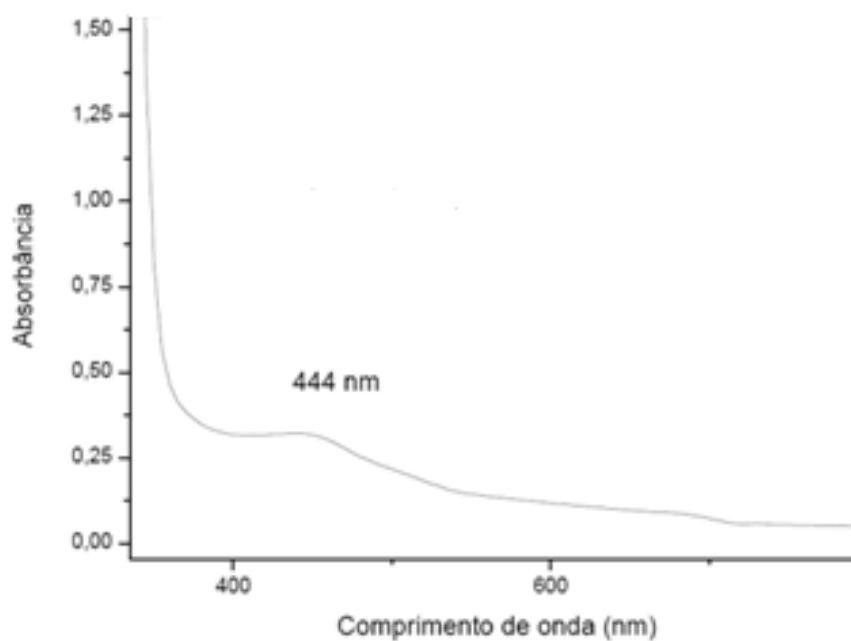


Figura 23 - Espectro eletrônico do complexo *cis*-[Ru(DF)(cyclen)] em acetona ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$), metanol ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$), e acetonitrila ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$).

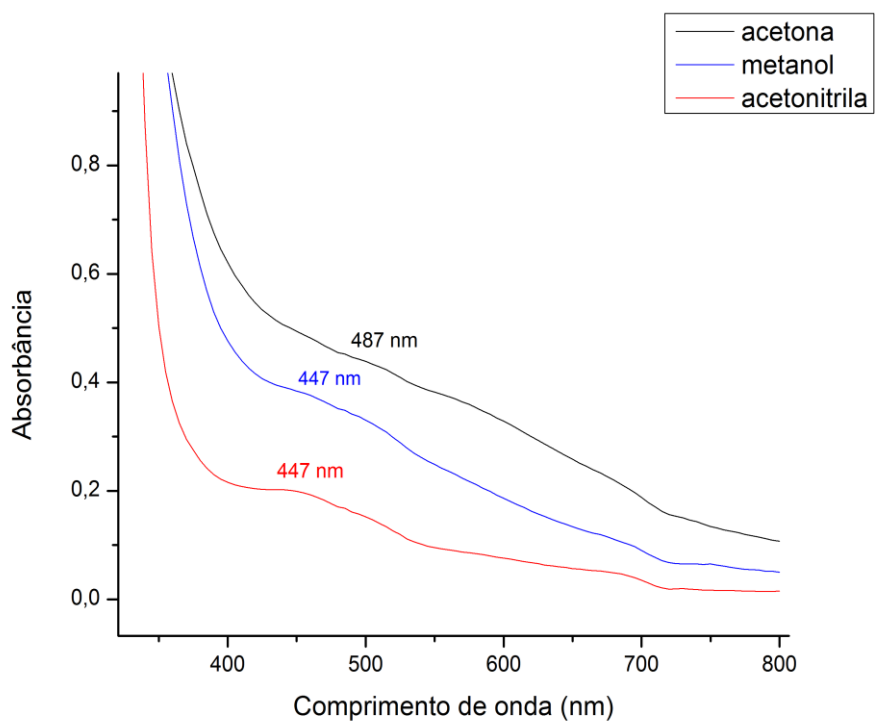


Tabela 9 - Dados dos espectros eletrônicos dos compostos *cis*-[Ru(DF)₂(cyclen)] e *cis*-[Ru(DF)(cyclen)].

| Composto | λ (nm) | ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹) | Atribuição |
|--|-----------------------|---|--|
| <i>cis</i> -[Ru(DF) ₂ (cyclen)] | 444 | 6×10^3 | TCML [d _{π} (Ru)- π^* (df)] |
| | 487 (em acetona) | $4,4 \times 10^2$ | |
| <i>cis</i> -[Ru(DF)(cyclen)] | 447 (em metanol) | $3,8 \times 10^2$ | TCML [d _{π} (Ru)- π^* (df)] |
| | 447 (em acetonitrila) | $2,0 \times 10^2$ | |

No espectro eletrônico dos complexos *cis*-[Ru(DF)₂(cyclen)] e *cis*-[Ru(DF)(cyclen)], destaca-se a banda atribuída a uma TCML do tipo d _{π} (Ru) \rightarrow π^* (df). Para o complexo *cis*-[Ru(DF)(cyclen)], que apresenta considerável solubilidade em três solventes distintos, foi realizado o estudo do solvatocromismo (registro do espectro eletrônico do composto em diferentes solventes), o que permite atribuir as transferências de carga com segurança,

Os espectros eletrônicos dos nitrosilo complexos de rutênio estão ilustrados nas figuras 24, 25 e 26 a seguir, e as tabelas 10 e 11 mostram os dados e as atribuições tentativas relativas às bandas analisadas.

Figura 24 - Espectro eletrônico do *cis*-[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl₂ (sintetizado a partir do método 1) em HCl (C=1,0 mol.L⁻¹).

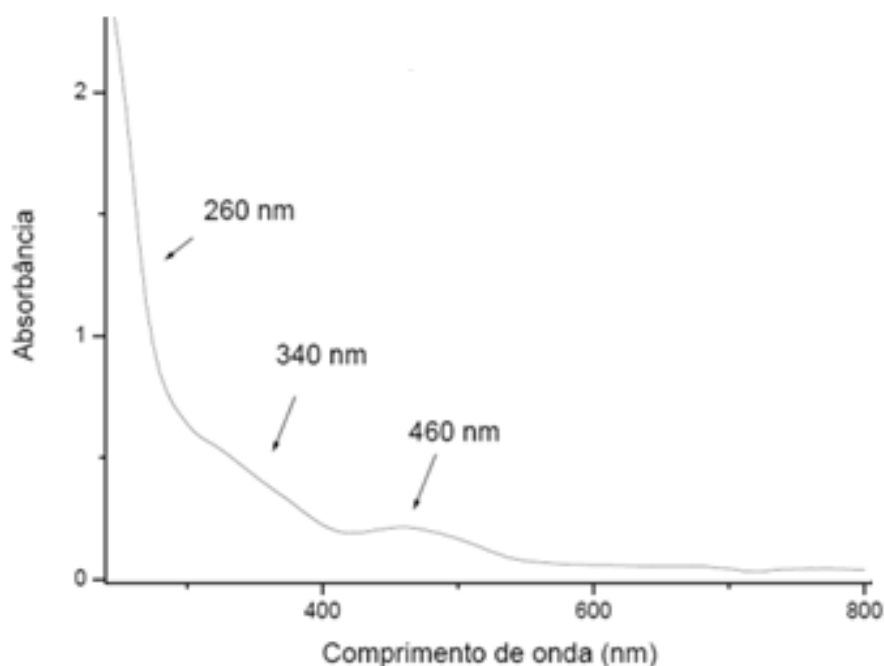


Figura 25 - Espectro eletrônico do *cis*-[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl₂ (sintetizado a partir do método 2) em HCl (C=1,0 mol.L⁻¹)

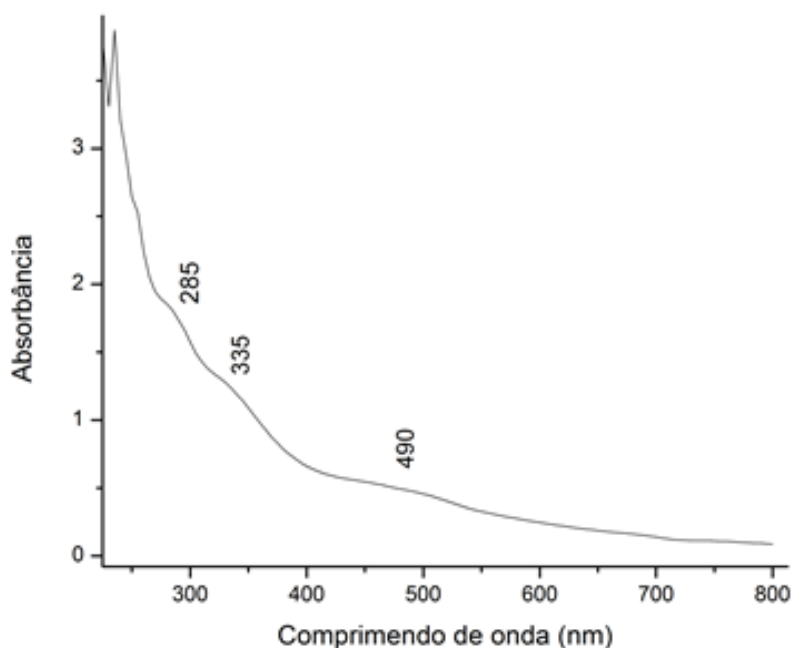


Tabela 10 - Dados dos espectros eletrônicos dos Nitrosilo complexos de Ru com DF.

| Composto | λ (nm) | ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹) | Atribuição |
|--|----------------|---|---------------------------------|
| <i>cis</i> -[Ru(NO)(DF)cyclen]Cl ₂ (sintetizado pelo método 1) | 260 | $2,0 \times 10^3$ | [(df) $\pi \rightarrow \pi^*$] |
| | 340 | $1,0 \times 10^3$ | TCML |
| | 460 | $2,5 \times 10^3$ | [IL + TCML] |
| <i>cis</i> -[Ru(NO)(DF)cyclen]Cl ₂ (sintetizado pelo método 2) | 285 | $4,4 \times 10^2$ | [(df) $\pi \rightarrow \pi^*$] |
| | 335 | $3,8 \times 10^2$ | TCML |
| | 490 | $2,0 \times 10^2$ | [IL + TCML] |

Nos espectros eletrônicos dos nitrosilo compostos de Ru com DF (figuras 24 e 25), destaca-se as bandas em 460 nm e 490 nm, observadas nos espectros eletrônicos dos compostos *cis*-[Ru(NO)(DF)cyclen]Cl₂ (sintetizado a partir dos métodos 1 e 2, respectivamente). Essas bandas são atribuídas à uma transição de carga metal-ligante (TCML) do tipo $d_{\pi}(\text{Ru}) \rightarrow \pi^*(\text{df})$ com contribuição de $d_{\pi}(\text{Ru}) \rightarrow \pi^*(\text{NO}^+)$.

Figura 26 - Espectro eletrônico do *cis*-[Ru(NO)(NO₂)(cyclen)](PF₆)₂ em HCl (C=0,1 mol.L⁻¹).

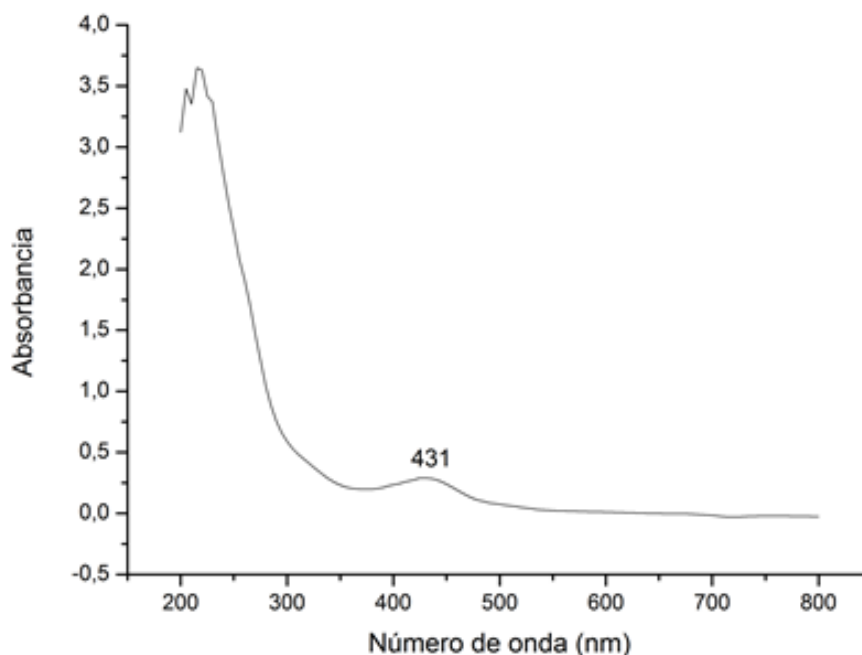


Tabela 11 - Dados dos espectros eletrônicos dos nitrosilo complexos de Ru com NO₂⁻.

| Composto | λ (nm) | ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹) | Atribuição |
|--|----------------|---|------------|
| <i>cis</i> -RuNONO ₂ (cyclen)](PF ₆) ₂ (sintetizado a partir do <i>cis</i> - [RuCl ₂ (dmsO) ₄]) | 431 | 2,9 | TCML |

A partir do espectro eletrônico do nitrosilo complexo (figura 26) é identificada a banda na região do visível (431 nm), que pode ser atribuída à uma transição de carga metal-ligante (TCML) do tipo $d_{\pi}(\text{Ru}) \rightarrow \pi^*(\text{NO}^+)$.

5.2.3 Caracterização por voltametria de pulso diferencial

A análise voltamétrica é importante na avaliação da reatividade de compostos inorgânicos uma vez que se trata de uma técnica eletroquímica que estuda os processos de transferência de elétrons, medindo-se a corrente gerada nas reações redox ao ser aplicado determinado potencial. Sendo assim, sabendo-se que metais de transição apresentam variabilidade no estado de oxidação, essa técnica é extremamente útil para estudar a reatividade de complexos metálicos, bem como de

nitrosilo complexos, já que o óxido nítrico também pode ser encontrado em diversos estados de oxidação no complexo.

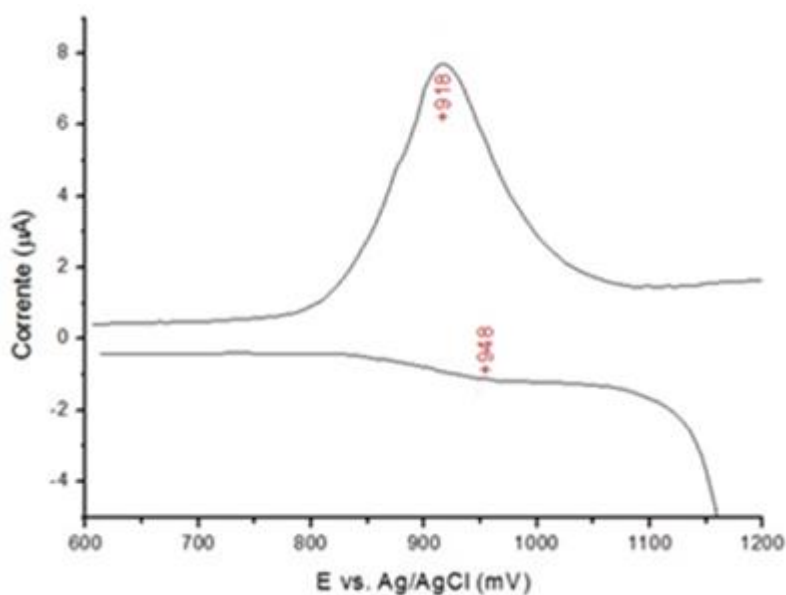
Uma das técnicas voltamétricas bastante utilizada no estudo de compostos inorgânicos trata-se da voltametria cíclica (VC), a qual acompanha o fluxo de corrente entre os eletrodos enquanto a diferença de potencial é variada ciclicamente, permitindo que se obtenha uma visão qualitativa das propriedades de oxirredução de um composto (SHRIVER & ATKINS, 2008). Já a voltametria de pulso diferencial (VPD) é uma alternativa mais sensível, pois permite detectar a formação de intermediários em baixas concentrações ou que são rapidamente consumidos (BARD, 2001).

Neste trabalho, foi empregada a técnica de VPD na caracterização e estudo de reatividade dos compostos sintetizados.

5.2.3.1 Ligantes

Foi registrado o VPD do ligante DF e o mesmo encontra-se apresentado na figura a seguir.

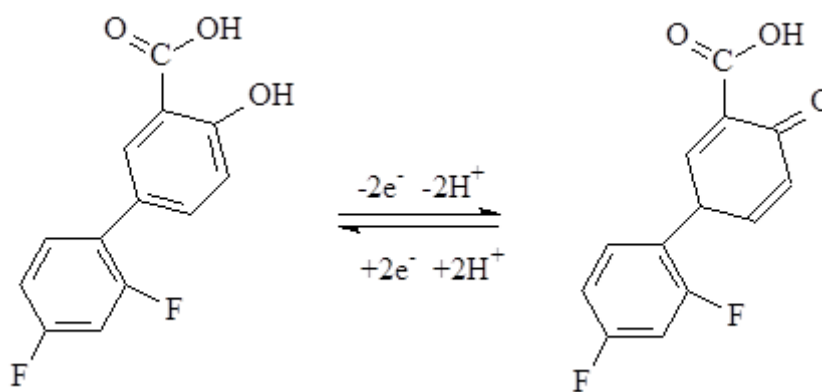
Figura 27 - VPD do ligante DF ($C = 2,40 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$) em uma mistura de acetonitrila com solução tampão acetato pH 4,4 ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de 600 a 1200 mV vs Ag/AgCl. $V = 50 \text{ mV.s}^{-1}$.



No voltamograma de pulso diferencial do DF (figura 27), verifica-se 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, é atribuído à oxidação do diflunisal, enquanto que o pico catódico, em 948 mV, é relacionado á redução da quinona formada (equação 18).

A grande diferença nas áreas dos picos anódico e catódico está associada à reação química acoplada (reação de polimerização) que ocorre após a formação da quinona, conforme relatado na literatura (SAYIN e KIR, 2001). Essa reação de polimerização trata-se de processos que ocorre em duas etapas, porém muito próximos e, portanto, pode ser representado pela equação a seguir.

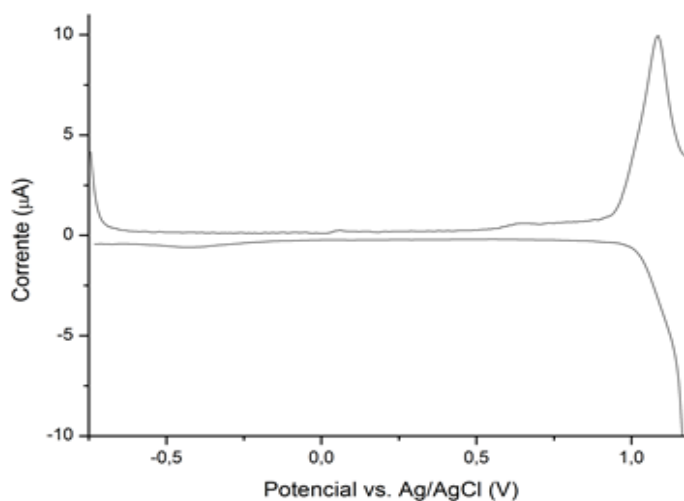


(Equação 18)

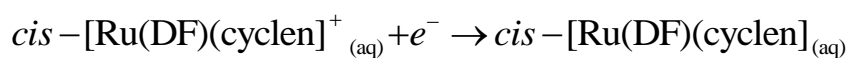
5.2.3.2 Complexos inéditos sintetizados

Na figura a seguir está apresentado o voltamograma do complexo *cis*-[Ru(DF)(cyclen)].

Figura 28 - VPD do *cis*-[Ru(DF)(cyclen)] ($C = 2,60 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$) em uma mistura de acetonitrila e solução HCl/KCl pH 1,0 ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de -750 a 1200 mV vs Ag/AgCl. $V = 50 \text{ mV.s}^{-1}$.



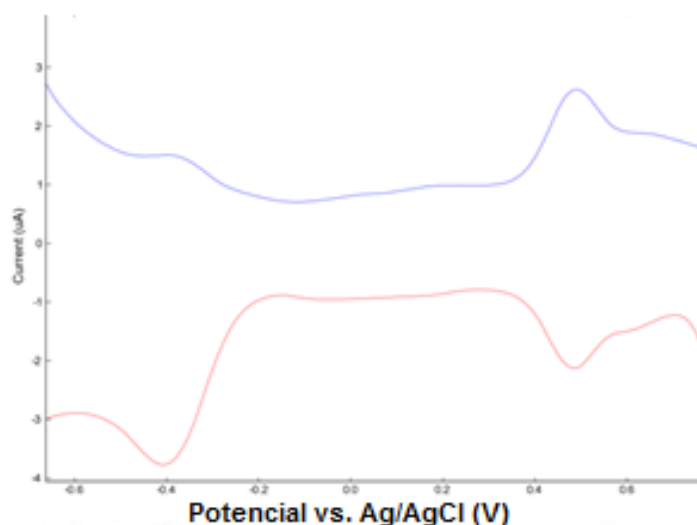
No voltamograma de pulso diferencial do *cis*-[Ru(DF)(cyclen)] (figura 28), verifica-se um pico anódico intenso em 1084 mV vs. Ag/AgCl e o correspondente catódico em 907 mV, com menor intensidade. No ligante diflunisal livre estes picos aparecem em 918 mV e 948 mV, respectivamente. Portanto o deslocamento dos sinais, após a coordenação do diflunisal ao rutênio, é mais um indício da presença desse ligante coordenado. Já que a coordenação altera a densidade eletrônica nos orbitais moleculares HOMO E LUMO associados ao ligante e, conseqüentemente, muda os potenciais de oxirredução. Observa-se também um sinal catódico em -440 mV, que pode ser atribuído a redução do centro metálico de Ru(III) para Ru(II) (vide equação 19).



(Equação 19)

Na figura a seguir está apresentado o voltamograma do nitrosilo complexo de rutênio com DF.

Figura 29 - VDP do complexo *cis*-[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl₂ (C = 2,40 x 10⁻³ mol.L⁻¹), usando solução de HCl/KCl pH 1,0 (0,1 mol.L⁻¹) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de 800 a -800 mV vs Ag/AgCl. V = 50 mV.s⁻¹.

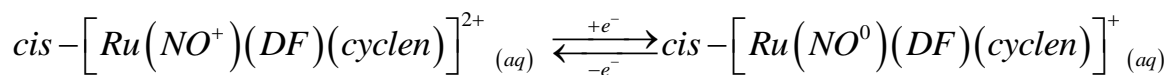


No voltamograma de pulso diferencial do complexo *cis*-[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl₂ (figura 29), constata-se a presença dos sinais anódico (550 mV) e o correspondente catódico (500 mV), característicos da oxidação e redução do diflunisal, respectivamente, sendo este mais um indício da presença desse ligante na esfera de coordenação do rutênio. Entretanto estes sinais estão deslocados em aproximadamente 400 mV para potenciais menos positivos em comparação ao ligante livre, indicando que a coordenação do ligante diflunisal ao centro metálico Ru(II) torna a oxidação do ligante mais termodinamicamente favorável. Isso é uma consequência da retrodoação da densidade eletrônica descrita pelos orbitais d (de simetria π) do rutênio para o orbital de simetria π^* do ligante, aumentando a energia do orbital HOMO, onde será colocado o elétron adicional.

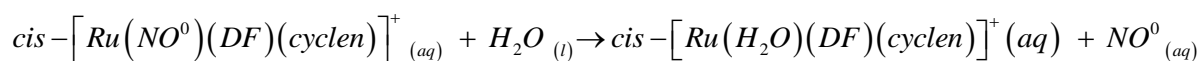
Também, são verificados outros sinais em região de potencial mais negativo, associados à redução ($E_{pc} = -400$ mV) e oxidação ($E_{pa} = -380$ mV) do ligante NO⁺ coordenado (equação 20). É importante destacar que no complexo sem NO, *cis*-[Ru(DF)(cyclen)], também observou-se um sinal em -440 mV. Conforme relatado anteriormente, no *cis*-[Ru(DF)(cyclen)] este sinal foi atribuído a redução Ru(III)/Ru(II) (equação 19), portanto no nitrosilo complexo *cis*-[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl₂ o sinal referente à redução do Ru(III) pode estar sobreposto ao sinal em -400 mV.

A grande diferença nas áreas dos picos catódico e anódico referentes aos processos redox do NO⁺, está associada à reação de aquação do NO⁰, após

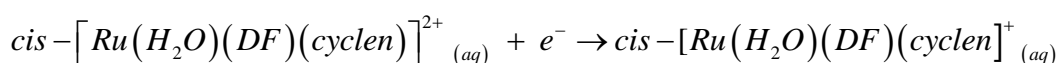
redução do NO^+ , conforme relatado na literatura (OLIVEIRA, 2013 e TFOUNI et al., 2005) para complexos análogos (equação 21).



(Equação 20)



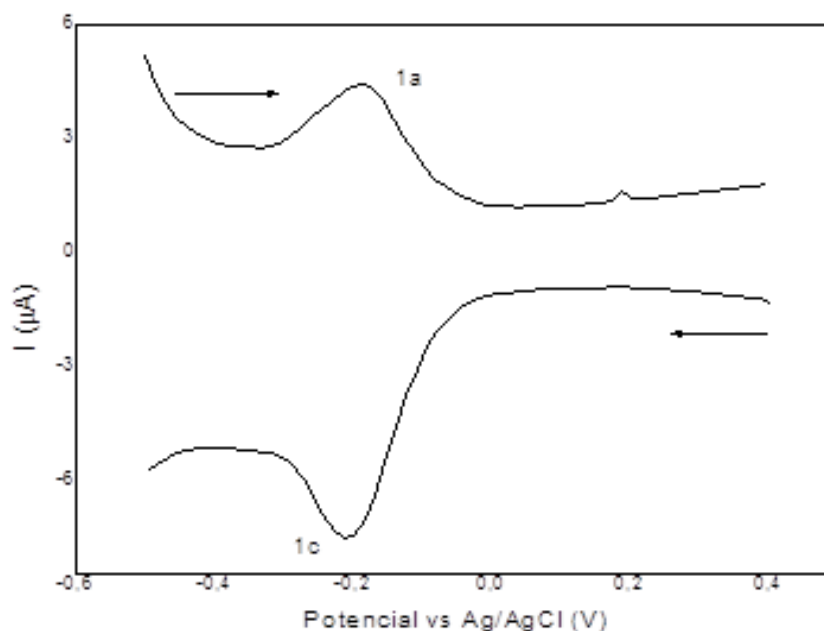
(Equação 21)



(Equação 22)

Na figura a seguir está apresentado o voltamograma do nitrosilo complexo de rutênio sem DF.

Figura 30 - VDP do complexo $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(\text{cyclen})](\text{PF}_6)_2$ ($C = 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$), usando solução de $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CF}_3\text{COONa}$ pH 1,0 ($0,1 \text{ mol.L}^{-1}$) como eletrólito suporte. Faixa de varredura de 600 a -600 mV vs Ag/AgCl. $V = 100 \text{ mV.s}^{-1}$.

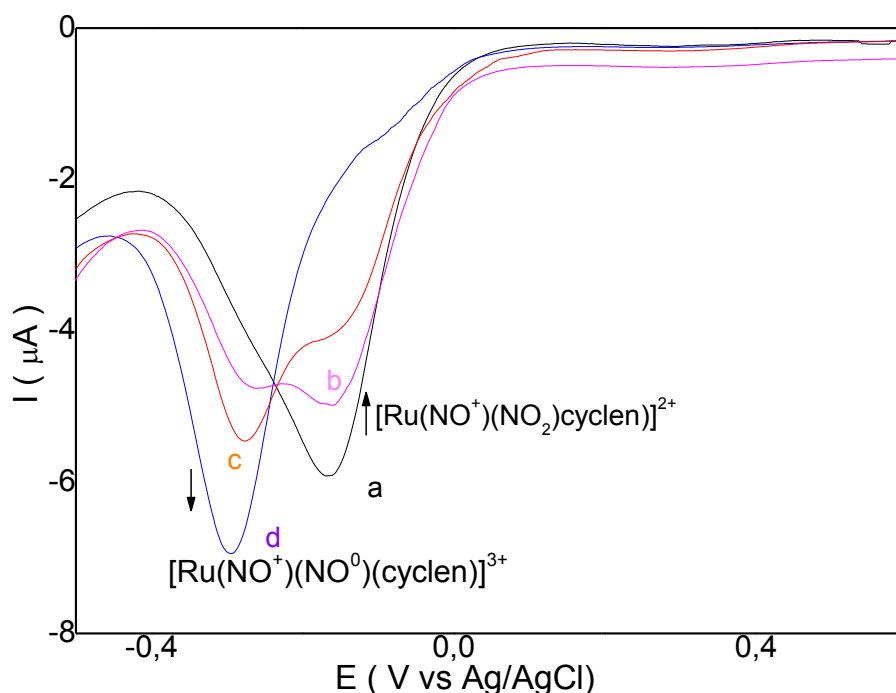


Através do voltamograma de pulso diferencial (VDP) para o complexo $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(\text{cyclen})](\text{PF}_6)_2$ (figura 30) constata-se a presença dos sinais anódico

(-0,18 V) e o correspondente catódico (-0,2 V), atribuídos aos processos de oxirredução de NO^+ a NO^0 .

Na figura a seguir encontra-se o VDP para o $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(\text{cyclen})](\text{PF}_6)_2$ durante a eletrólise e a potencial controlado em -0,45 V vs Ag/AgCl.

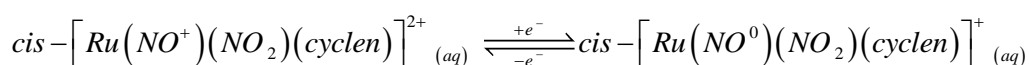
Figura 31 - Voltamograma de pulso diferencial com varredura catódica do $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{NO}^+)(\text{NO}_2)(\text{cyclen})]^+$ a $1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ em $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CF}_3\text{COONa}$ 0,1 mol.L⁻¹. a: inicial, b: após 5 min. de eletrólise, c: 10 min. d: eletrólise exaustiva



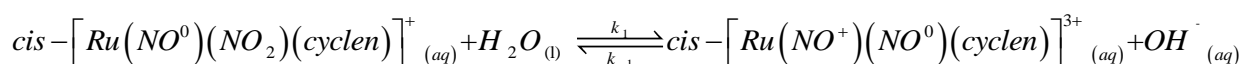
Nestes VPD (figura 29) verifica-se o decréscimo da intensidade da corrente em $-0,2 \text{ V vs Ag/AgCl}$, com o aparecimento de um sinal catódico em $-0,30 \text{ V vs Ag/AgCl}$. As equações 23-27 ilustram as reações que possivelmente ocorrem, baseado nos estudos eletroquímicos para outros compostos já relatados na literatura (TFOUNI et al., 2005).

A primeira redução resulta na formação inicial do $\text{cis-}[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{NO}^0)(\text{NO}_2)(\text{cyclen})]^+$ (Equação 25). Ou seja, o sinal em $-0,2 \text{ V vs Ag/AgCl}$, é referente à redução NO^+/NO^0 em $\text{cis-}[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{NO}^+)(\text{NO}_2)(\text{cyclen})]^{2+}$, formando-se o $\text{cis-}[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{NO}^0)(\text{NO}_2)(\text{cyclen})]^+$ (equação 23), o qual, em meio ácido, dentre outras possibilidades, resulta na rápida formação do $\text{cis-}[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{NO}^+)(\text{NO}^0)(\text{cyclen})]^{3+}$ (Equação 24). Portanto, o sinal catódico em $-0,30 \text{ V vs Ag/AgCl}$ observado no voltamograma de pulso diferencial mostrado na Figura 31, após eletrólise exaustiva

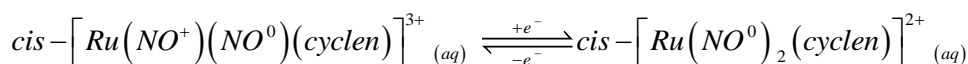
a potencial aplicado de -0,45 V, deve-se ao processo NO^+/NO^0 em $\text{cis-}[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{NO}^+)(\text{NO}^0)(\text{cyclen})]^{3+}$ (Equação 25). Conforme já observado para outras espécies de rutênio com o ligante cyclen, assim como para outros ligantes macrocíclicos (TFOUNI et al., 2005), ocorre uma reação de aquação, resultando em $\text{cis-}[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{NO}^0)(\text{OH}_2)(\text{cyclen})]^{2+}$ (Equação 26) e $\text{cis-}[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{OH}_2)_2(\text{cyclen})]^{2+}$ (Equação 27), com conseqüente liberação de duas moléculas de NO. Conclui-se, portanto, que após redução, o complexo $\text{cis-}[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{NO}^+)(\text{NO}_2)(\text{cyclam})]^{2+}$ pode atuar como doador de duas moléculas de NO e que a saída deste deve ser lenta.



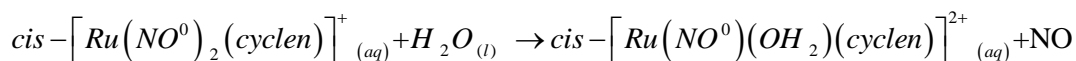
(Equação 23)



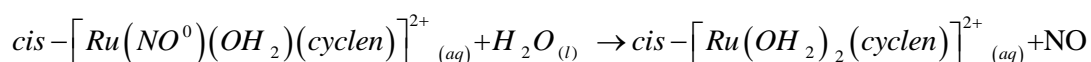
(Equação 24)



(Equação 25)



(Equação 26)



(Equação 27)

5.2.4 Caracterização por Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C

A ressonância magnética nuclear (RMN) é um método microscópico adequado para estudar compostos que contêm elementos com núcleos magnéticos. Assim, é verificada sua importância na determinação de estruturas de espécies contendo hidrogênio. Além de fornecer informações sobre a forma e simetria das espécies, indica a velocidade e natureza da troca de ligantes em moléculas fluxionais. A sensibilidade do espectro de RMN depende de fatores como

abundância do isótopo e tamanho do seu momento magnético nuclear (SHRIVER & ATKINS, 2008).

Neste trabalho foram registrados os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para os complexos sintetizados, e estes estão apresentados nas figuras a seguir. Através da análise dos espectros foi possível inferir informações a cerca da estrutura dos compostos, como a forma de coordenação do ligante diflunisal ao centro metálico bem como a quantidade de DF coordenado em cada composto.

5.2.4.1 Complexos inéditos sintetizados

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do complexo *cis*-[Ru(DF)₂(cyclen)] encontram-se apresentados nas figuras 32, 33, 34 e 35 respectivamente.

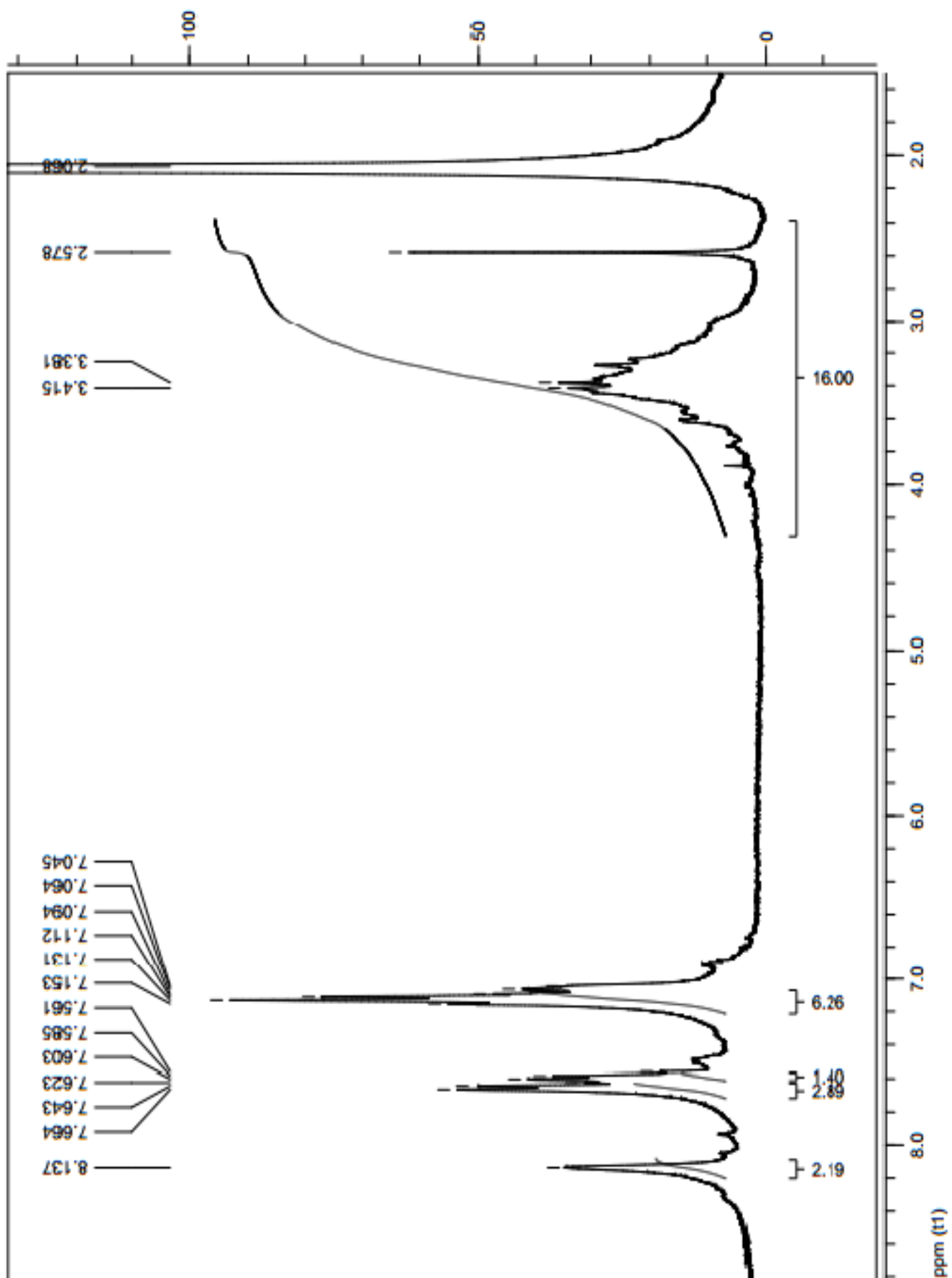
Figura 32 - Espectro RMN ^1H do *cis*-[Ru(DF) $_2$ (cyclen)] em acetona- d_6 .

Figura 33- Espectro de RMN ^1H do *cis*-[Ru(DF) $_2$ (cyclen)] em acetona- d_6 (ampliado na região do DF).

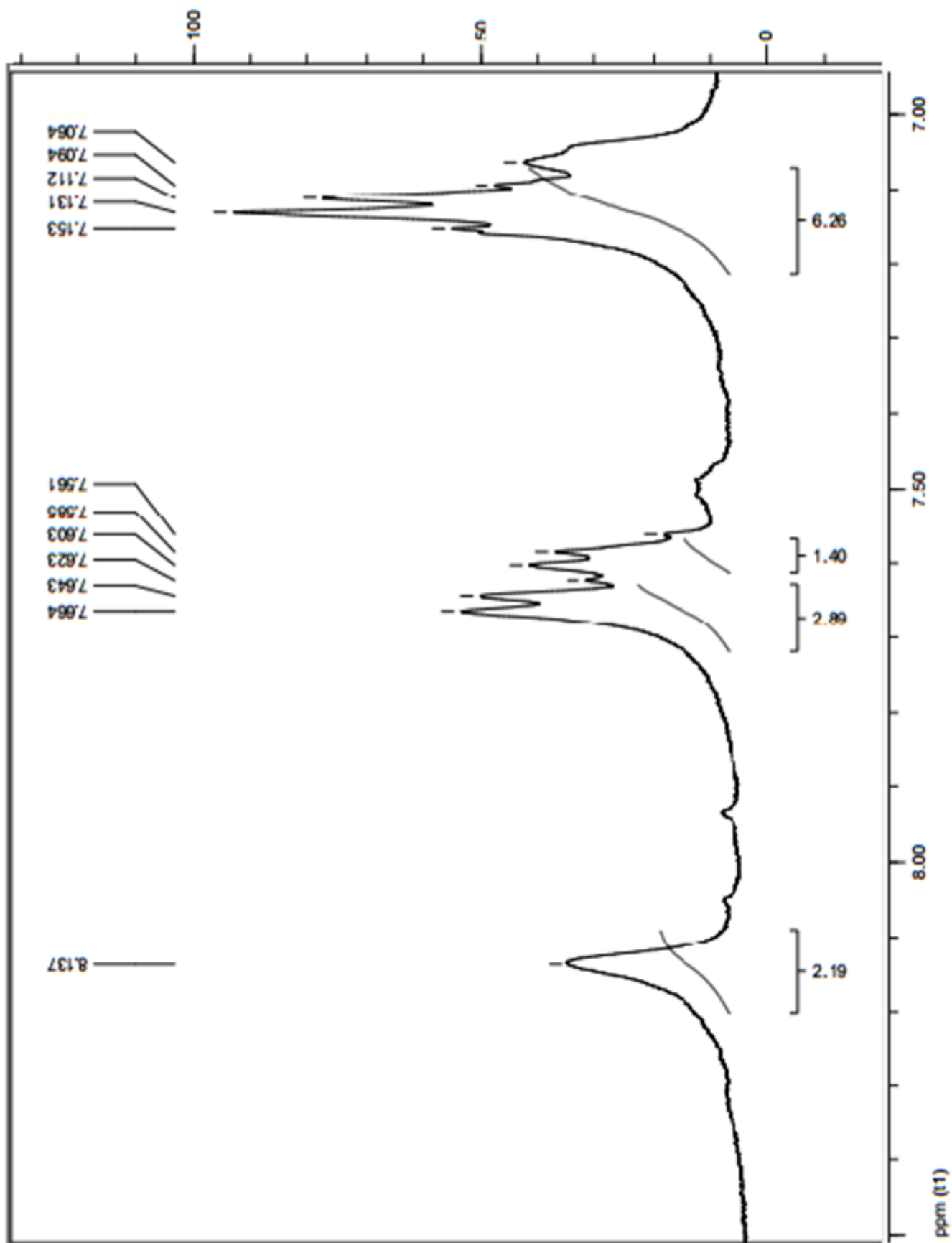


Figura 34 - Espectro RMN ^1H do *cis*-[RuDF)₂(cyclen)] em acetona (ampliado na região do cyclen).

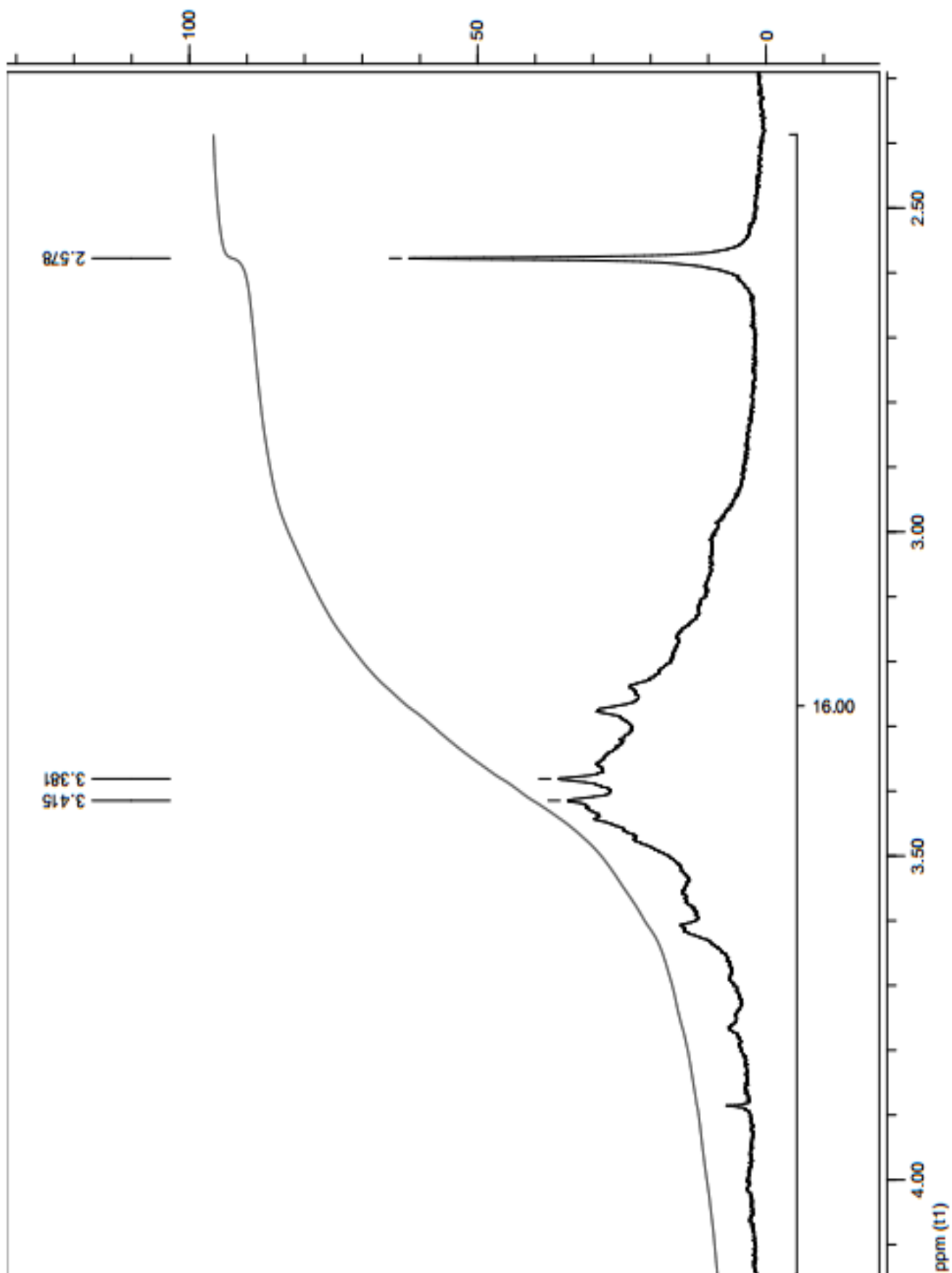
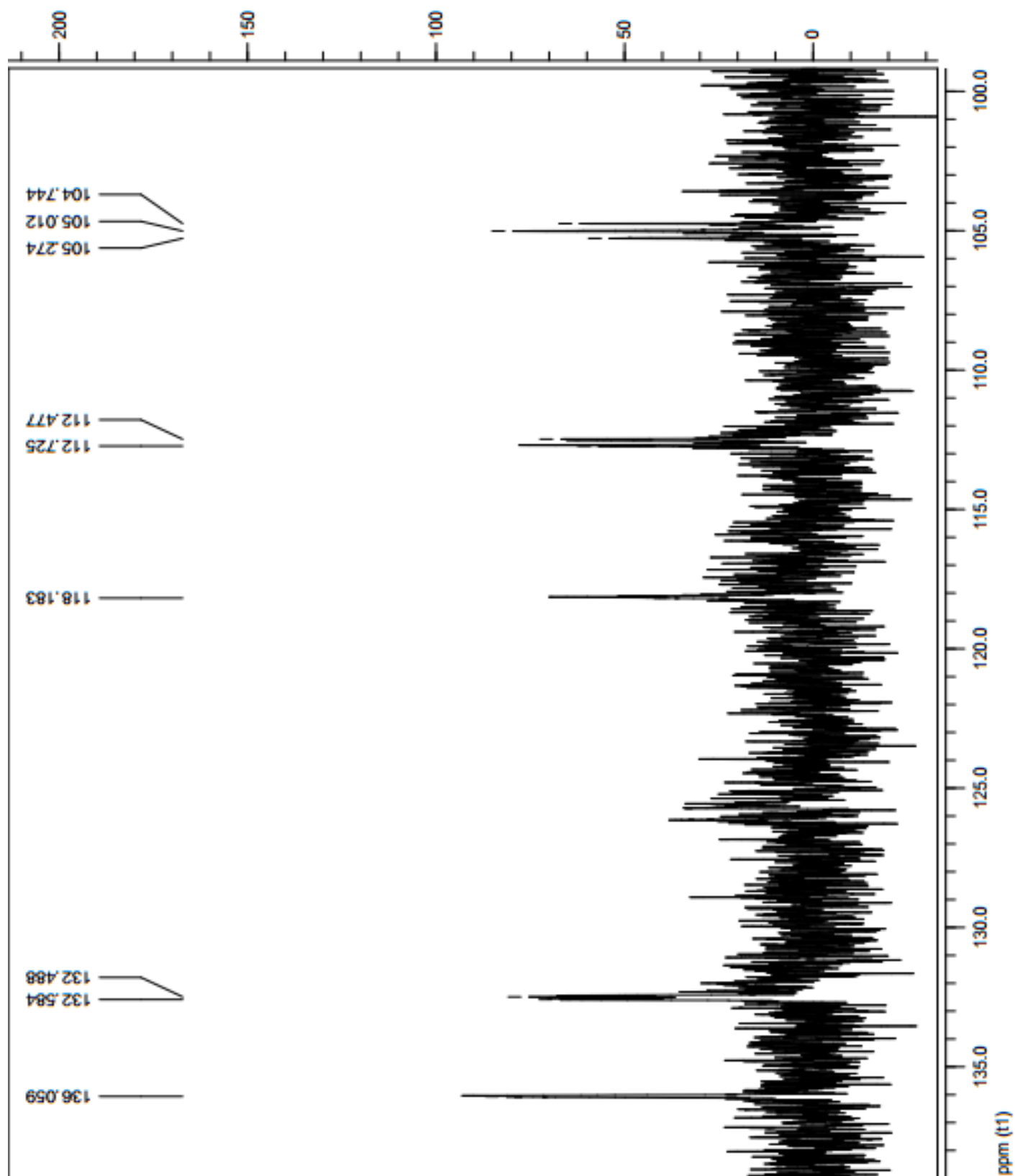


Figura 35 - Parte do espectro RMN ^{13}C do complexo *cis*-[Ru(DF) $_2$ (cyclen)] em acetona (região do DF).



Para auxiliar na discussão dos dados obtidos no espectro de ^1H e ^{13}C (figuras 32 e 35), serão utilizadas as Figuras 36 e 37, que contêm a representação da estrutura em linhas e em 3D, respectivamente, do complexo de rutênio com ligante DF, proposta a partir dos dados de infravermelho.

Figura 36 - Estrutura em linhas proposta para *cis*-[Ru(DF)₂(cyclen)].

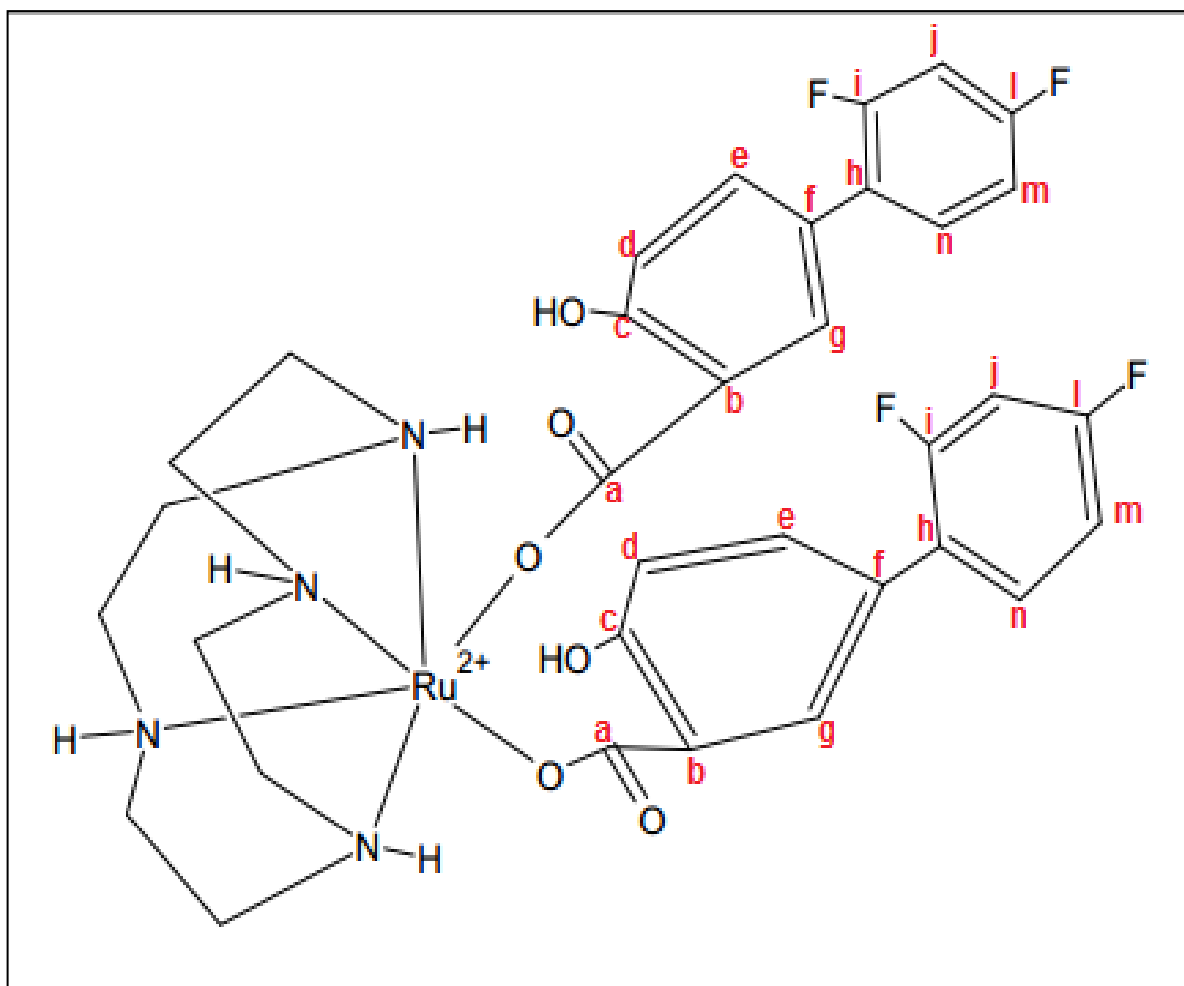
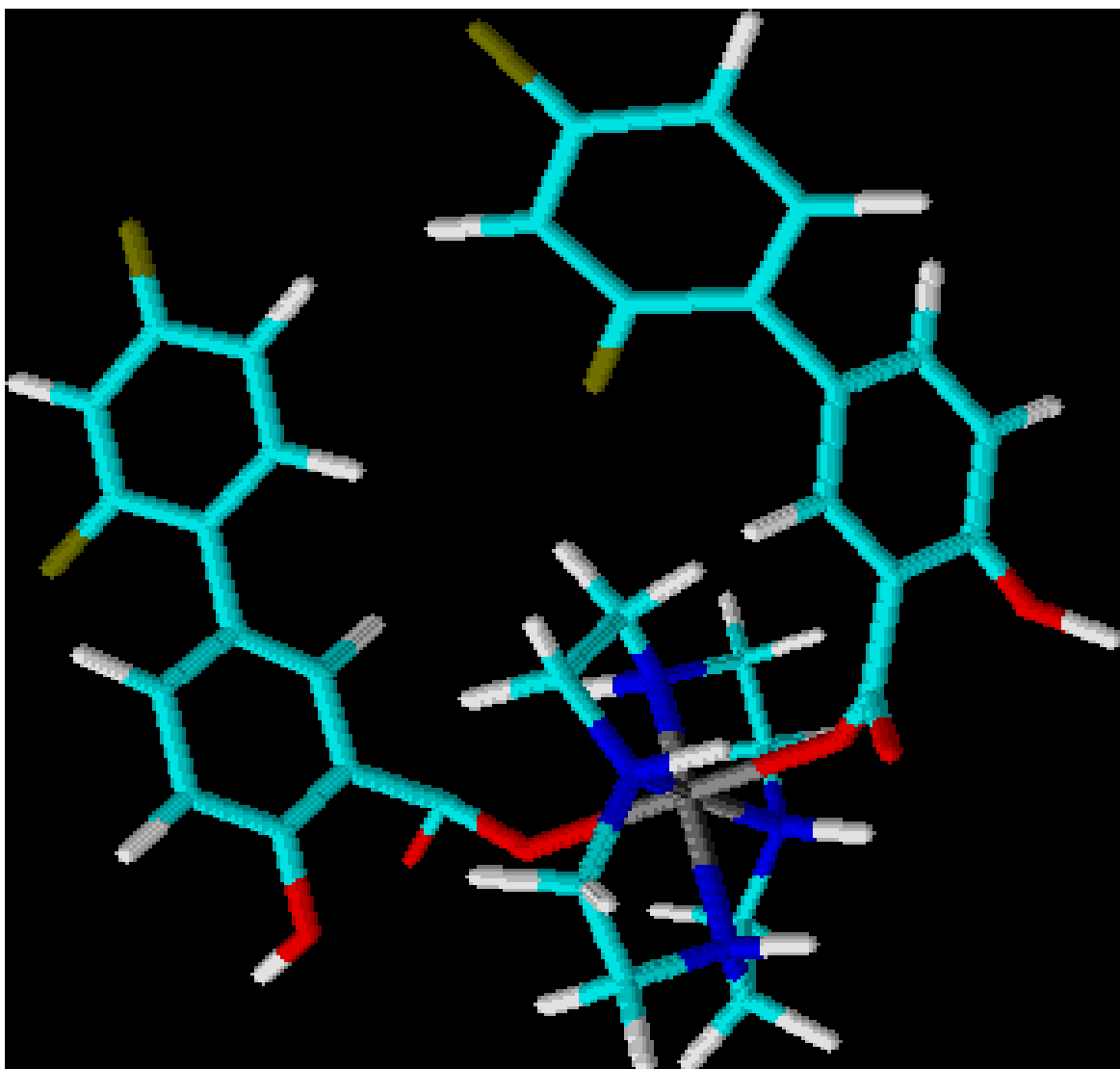


Figura 37 - Estrutura em 3D proposta para *cis*-[Ru(DF)₂(cyclen)].



No espectro de RMN de ¹H (Figura 32), foram observados sinais na região de deslocamento químico característica de núcleos aromáticos (referente ao DF) e de aminas cíclicas (referente ao cyclen) (PAVIA et al., 2010). O sinal que aparece em 2,068 ppm é característico da acetona, solvente em que foi realizado o experimento. Com base na figura 37, o singlete em $\delta = 8,137$ ppm pode ser atribuído ao H_g, mais desprotegido devido ao efeito retirador de elétrons por ressonância do grupo carboxilato próximo. Já o multiplete na região de $\delta = 7,6$ ppm e $\delta = 7,5$ ppm podem ser atribuídos ao H_e e H_n, respectivamente. O H_e é desprotegido por estar na posição meta (m) em relação em relação à hidroxila (grupo ativante). Da mesma forma, o H_n é desprotegido por ocupar posição meta em relação ao átomo de flúor, que mesmo sendo um grupo desativante, estabiliza melhor os substituintes nas

posições orto(o) e para(p), uma vez que o efeito mesomérico prevalece sobre o efeito indutivo. O H_e acopla com o hidrogênio vizinho (H_d) e acopla espacialmente com H_n (vide figura 38), enquanto que H_n além de acoplar com H_d acopla com H_m . O multiplete que aparece na região de $\delta = 7,1-7,09$ ppm pode ser atribuído aos hidrogênios H_d e H_m , e o singleto próximo em $\delta = 7,064$ ppm pode ser atribuído ao H_j . O H_j é atribuído como hidrogênio mais protegido devido sua posição orto em relação aos átomos de flúor, já que este último doa elétrons por efeito mesomérico do orbital p do flúor para o sp^2 do carbono. O H_d acopla com H_e e é protegido por estar na posição orto em relação à hidroxila, e H_m acopla com H_n e é protegido por estar na posição orto em relação a um dos átomos de flúor. As atribuições tentativas de multiplicidade, bem como os cálculos de constantes de acoplamento, dos hidrogênios na região do DF foram feitas com base nas figuras 37 e 38 e em outros trabalhos da literatura com diflunisal (ANDREWS et al., 2010; KIM, 2011 e KYLMÄLÄ et al., 2009) e encontram-se registrados na tabela 12.

Na região entre 3 e 4 ppm aparecem os sinais atribuídos aos hidrogênios dos grupos $-CH_2$ do cyclen. Como este complexo pertencente ao grupo de baixa simetria (grupo de simetria C_2 que possui apenas os elementos identidade e eixo de rotação C_2) e também devido a muitos acoplamentos entre os 16 hidrogênios presentes no cyclen, não foi possível fazer atribuições detalhadas de todos os sinais, já que aparecem como um multiplete largo. Experimentos de RMN bidimensionais são necessários para uma atribuição mais detalhada.

A integração dos sinais é consistente com a presença de 12 átomos de hidrogênio quimicamente distintos na região do diflunisal e 16 átomos de hidrogênio quimicamente distintos na região do cyclen. Isso sugere a coordenação de duas moléculas de DF ao rutênio e, portanto, está coerente com a formulação *cis*-[Ru(DF)₂(cyclen)] para esse composto.

Tabela 12 - Dados de RMN de 1H , atribuições e multiplicidades associados aos sinais para o *cis*-[Ru(DF)₂(cyclen)], na região do DF.

| H | δ (ppm) | Multiplicidade |
|-----|----------------|----------------|
| G | 8,137 | Singleto |
| e,n | 7,6-7,5 | Duplo dubleto |
| d,m | 7,1-7,06 | Dubleto |
| J | 7,064 | Singleto |

No espectro RMN de ^{13}C do *cis*-[Ru(DF) $_2$ (cyclen)] (figura 35), aparecem apenas sinais referentes a 9 carbonos quimicamente distintos na região do DF (104,7 ppm; 105,0 ppm; 105,2 ppm; 112,4 ppm; 112,7 ppm; 118,2 ppm; 132,4 ppm; 132,5 ppm; 136,0 ppm). Os sinais característicos de carbono de carboxila, carbono ligado a flúor e carbono ligado a hidroxila, que aparecem acima de 140 ppm, bem como os sinais dos carbonos do cyclen na região de 30 a 70 ppm, não são verificados no espectro. A ausência de tais sinais neste experimento é possivelmente devido ao elevado tempo de relaxamento destes núcleos, (conferindo na baixa relação sinal/ruído) e à baixa solubilidade do composto no solvente. Portanto, seria necessário o uso de um solvente deuterado, no qual o complexo fosse mais solúvel (indisponível no laboratório), bem como um maior tempo de aquisição do espectro.

Os espectros de RMN para o *cis*-[Ru(DF)(cyclen)] não foram obtidos em tempo hábil para serem discutidos neste trabalho. Os dados de espectro de IV acrescido do estudo eletroquímico permitem propor a estrutura representada na figura 38 para esse composto.

Figura 38 - Representação da estrutura em linhas proposta para o *cis*-[Ru(DF)(cyclen)].

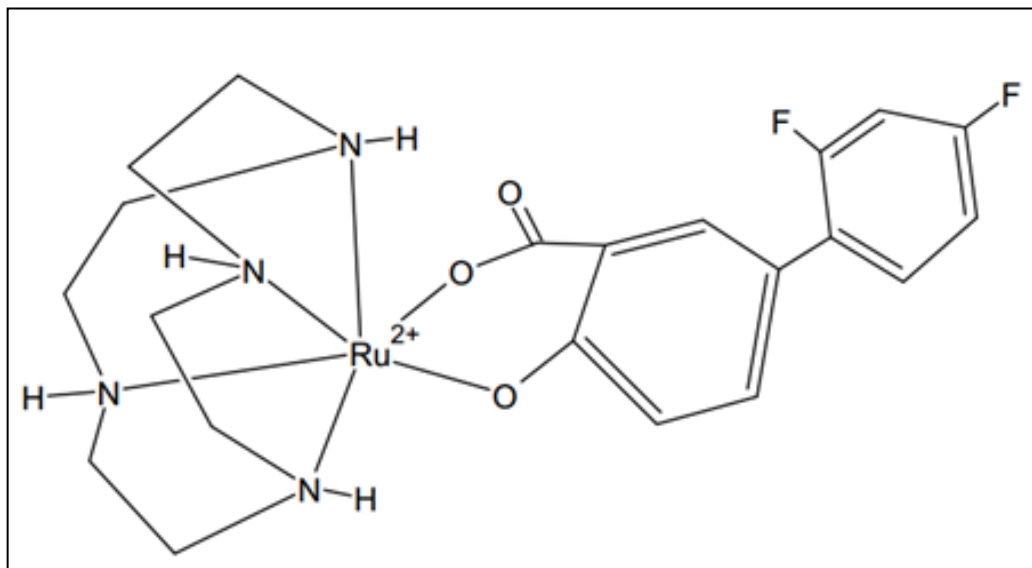
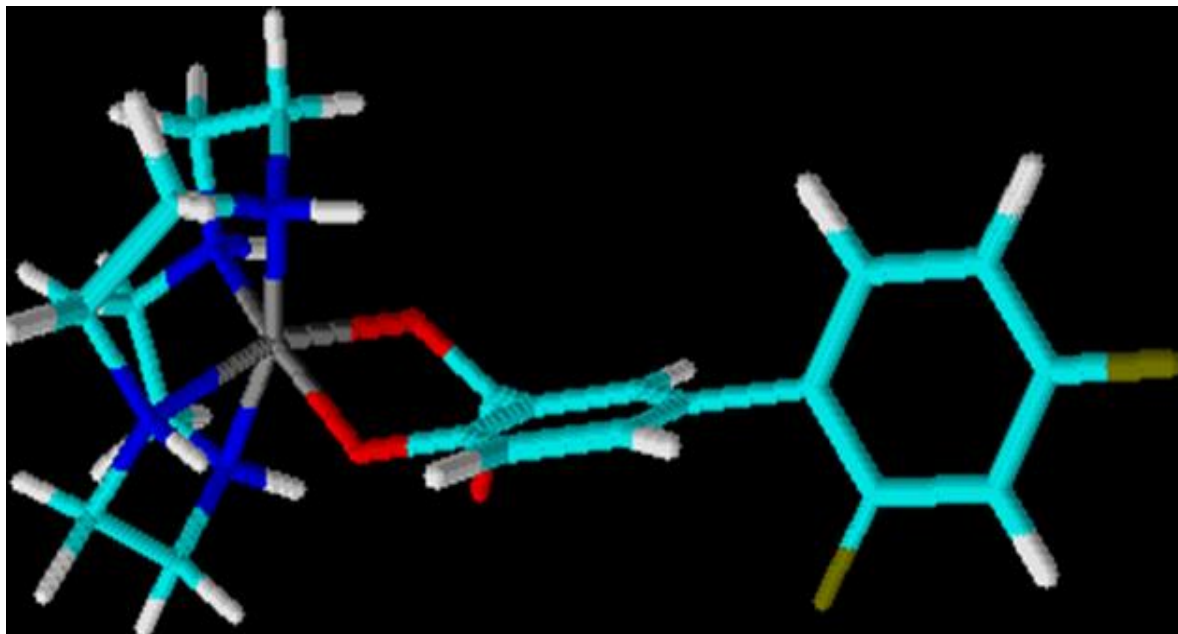


Figura 39 - Representação da estrutura 3D proposta para o *cis*-[Ru(DF)(cyclen)].



Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do complexo *cis*-[Ru(NO)(NO₂)(cyclen)](PF₆)₂ encontram-se apresentados nas figuras 40, 41 e 42.

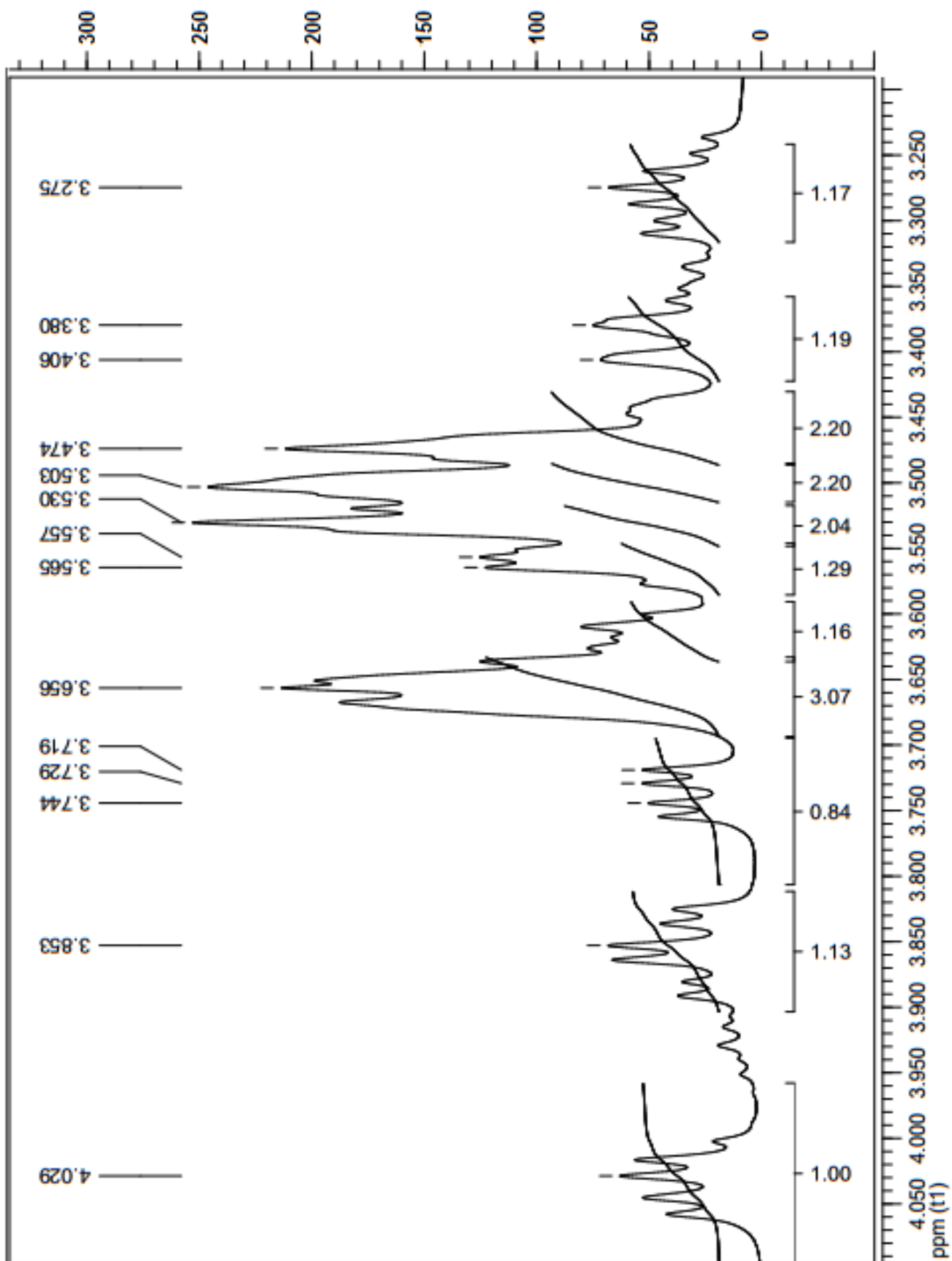
Figura 40 - Espectro RMN de ^1H do *cis*-[Ru(NO)(NO₂)(cyclen)](PF₆)₂ em D₂O

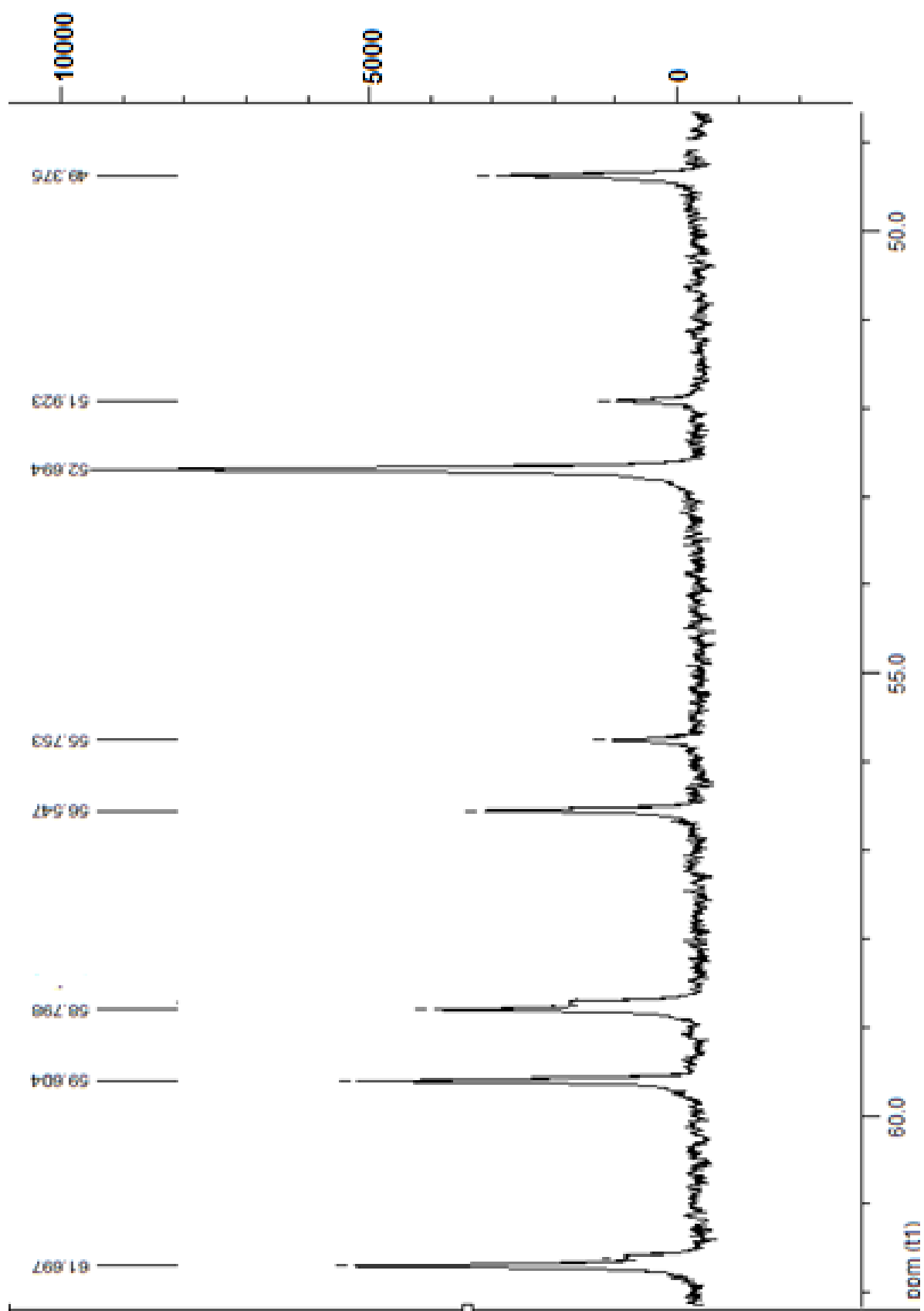
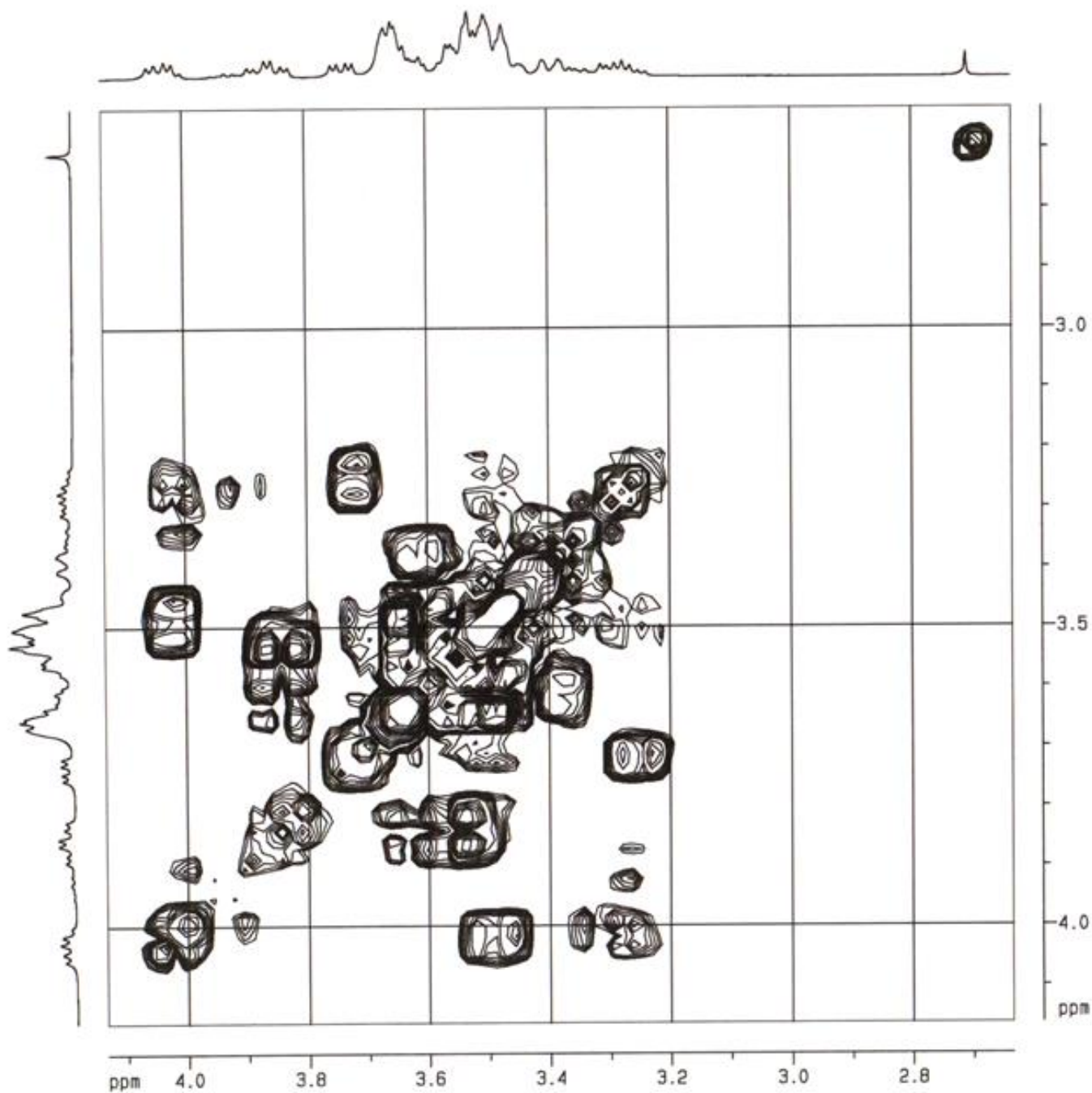
Figura 41 - Espectro RMN de ^{13}C do cis-[Ru(NO)(NO₂)](PF₆)₂ em D₂O

Figura 42 - RMN ^1H bidimensional do $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(\text{cyclen})](\text{PF}_6)_2$ em D_2O



Para auxiliar na discussão dos dados obtidos no espectro de ^1H e ^{13}C , serão utilizadas as Figuras 43 e 44, que contêm a representação da estrutura em linhas e em 3D, respectivamente, do nitrosilo complexo de rutênio, proposta a partir dos dados de infravermelho.

Figura 43 - Representação da estrutura em linhas proposta para o $\text{cis-[Ru(NO)(NO}_2\text{)(cyclen)](PF}_6\text{)}_2$.

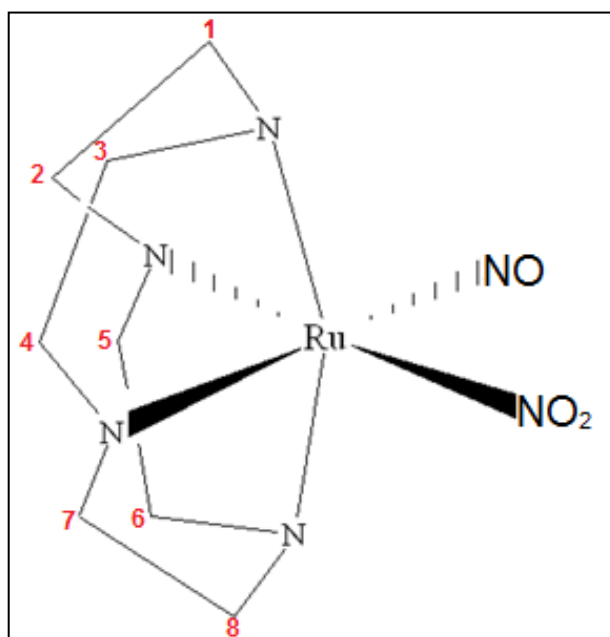
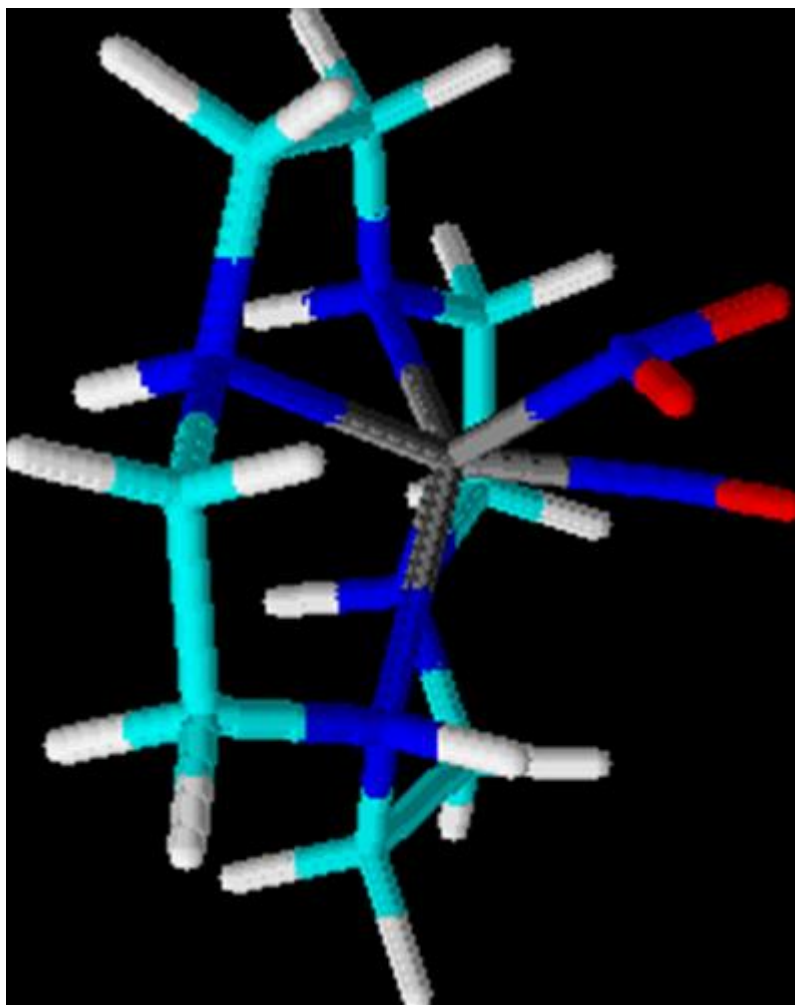


Figura 44 - Representação da estrutura em 3D proposta para o $\text{cis-[Ru(NO)(NO}_2\text{)(cyclen)](PF}_6\text{)}_2$.



A partir dos dados dos espectros de RMN de ^1H uni e bidimensional (figuras 40 e 42, respectivamente) pôde-se verificar a presença de 11 sinais parcialmente ou totalmente sobrepostos que mostram extensivo acoplamento escalar atribuído para o hidrogênio $-\text{CH}_2$ no ligante cyclen. As integrações dos sinais mostram a existência de 16 núcleos de hidrogênios (diretamente ligados a átomos de carbono) quimicamente distintos, na região de deslocamento químico correspondente a aminas cíclicas (FERREIRA, 2005 e PAVIA, 2010). O sinal que aparece em 2,7 (figura 40) corresponde ao sinal do solvente em que foi realizado o experimento (D_2O). A ausência de qualquer correlação entre os sinais de prótons CH_2 na região de 3,28 ppm e 3.15 ppm, com sinais de prótons na faixa de 5-9 ppm (figura 42) indica que neste complexo, não ocorre desidrogenação oxidativa de cyclen.

No espectro RMN de ^{13}C (figura 41) observa-se 8 sinais, atribuídos a 8 carbonos quimicamente distintos do cyclen. Não existe na literatura atribuições detalhadas de complexos com esse ligante, o que dificulta uma análise minuciosa dos espectros. No entanto, os dados de RMN confirmam a formulação $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)(\text{cyclen})]^{2+}$ proposta para o referido composto. Como já foi comentado anteriormente, experimentos de RMN bidimensionais são necessários para uma atribuição mais detalhada.

Assim como para o $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{DF})(\text{cyclen})]$, os espectros de RMN para o $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{NO})(\text{DF})(\text{cyclen})]\text{Cl}_2$ não foram obtidos em tempo hábil para serem discutidos neste trabalho. Mesmo com a ausência destes espectros, os dados de espectro de IV acrescido do estudo eletroquímico e análise elementar confirmam a formulação proposta para esse composto (vide representação da estrutura nas figuras 45 e 46).

Figura 45 - Representação de estrutura em linhas proposta para o *cis*-[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl₂.

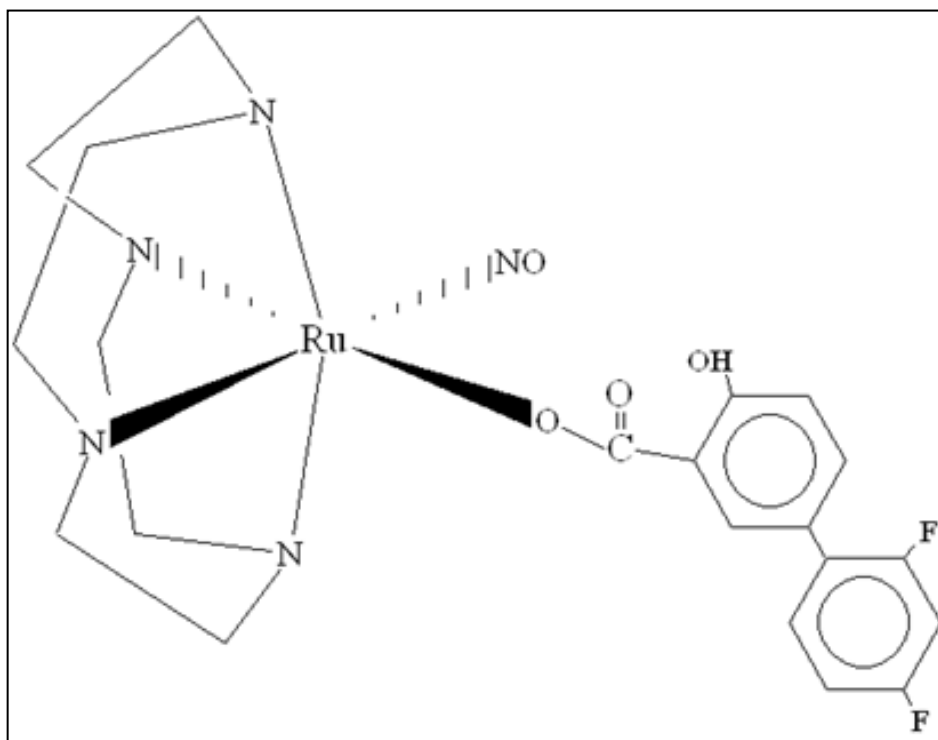
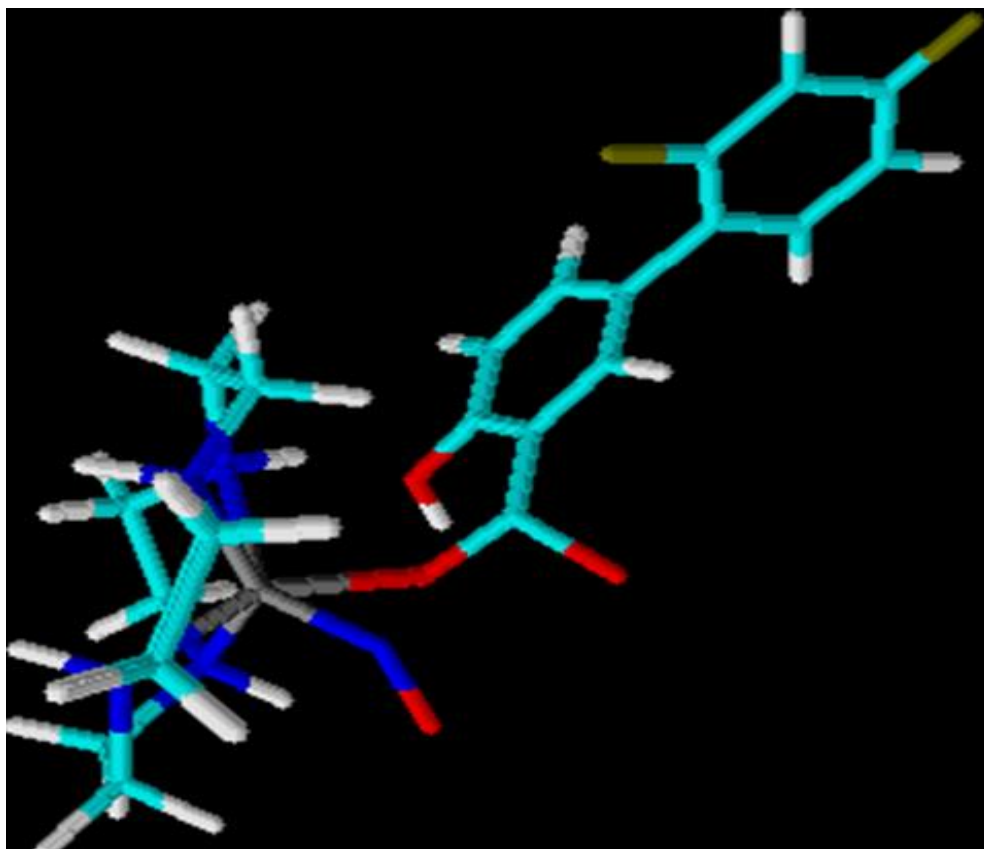


Figura 46 - Representação de estrutura em 3D proposta para o *cis*-[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl₂.



5.3 REATIVIDADE QUÍMICA

Estudos cinéticos e termodinâmico das reações de aquação dos cloretos no complexo *cis*-[Ru^{III}Cl₂(cyclen)] serão descritos a seguir. Estes estudos de reatividade são muito relevantes para o entendimento posterior da coordenação dos ligantes diflunisal e nitrosilo ao centro metálico, bem como serão úteis para desvendar o mecanismo bioquímico de atuação dos complexos sintetizados.

O espectro na região do UV-vis do composto *cis*-[RuCl₂(cyclen)]⁺ em solução aquosa (pH 1,0 e μ = 0,1 mol.L⁻¹ (CF₃COOH/CF₃COONa)) apresenta um decréscimo da absorvância em 300 nm com concomitante aumento de uma banda em 360 nm e um ponto isobéstico em 331 nm (figura 47). O espectro inicial é idêntico ao do complexo *cis*-[RuCl₂(cyclen)]Cl e o espectro eletrônico final é semelhante ao espectro do *cis*-[RuCl(OH₂)(cyclen)](PF₆)₂.

Essas mudanças espectrais são regeneradas pela adição de HCl 6 mol.L⁻¹. Dissolvendo-se o composto *cis*-[RuCl₂(cyclen)]⁺ em solução aquosa de NaCl 3 mol.L⁻¹ não são observadas qualquer alteração espectral até um período de 48 h. Isto sugeriu que apenas um único produto foi formado em ambas as reações, direta e inversa, e que estas reações foram estereoretentivas, conforme representado pela equação 28. Após aproximadamente três meias-vida, observou-se os desvios dos pontos isobésticos. Isto foi atribuído para o início da reação descrita pela equação 29 (aquação do segundo cloreto), que foi confirmado por titulação com nitrato de prata. Assim, este processo foi atribuído a aquação do cloreto ligado ao Ru(III) nestes complexos, consistente com os dados previamente relatados na literatura, para o complexo *cis*-[RuCl₂(cyclen)]⁺.

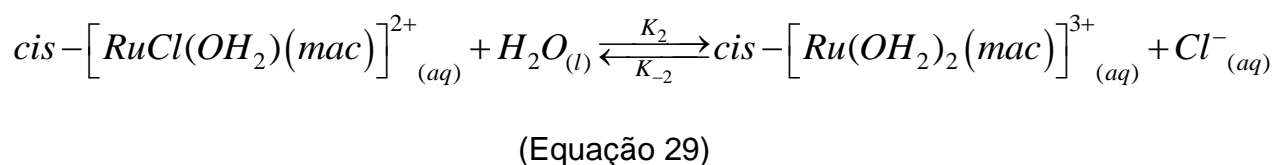
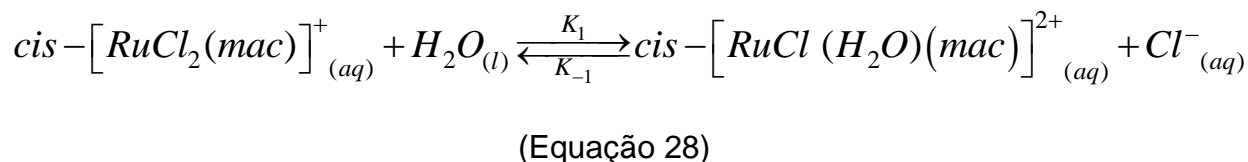
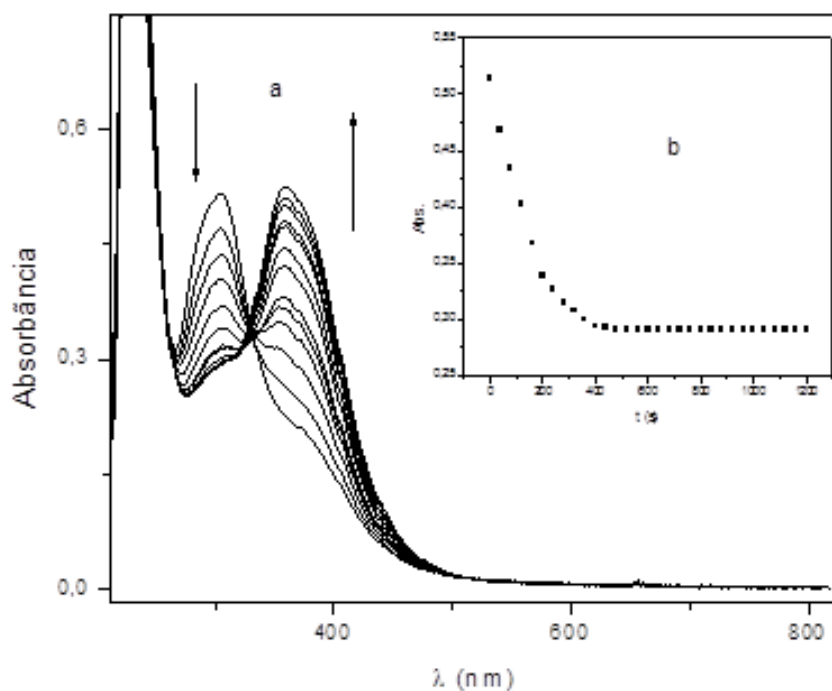


Figura 47 - a) Alteração espectral para a reação de aquação do cloreto (reação direta representada pela equação 28) no complexo $cis\text{-}[\text{RuCl}_2(\text{cyclen})]^+$ ($4 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$), em uma solução de $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CF}_3\text{COONa}$ ($\text{pH} = 1,0$; $\mu = 0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ e $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$). b) Inserido: curva cinética para 300 nm em intervalos de tempo de 20 s.



No artigo publicado anteriormente por Tfouni e outros pesquisadores (2005), foi feito um estudo da dependência do k_{obs} com a temperatura, visando determinar os parâmetros de ativação. Já neste trabalho foi feito um estudo mais amplo, onde além da dependência com a temperatura foi avaliada a dependência de k_{obs} com a concentração de íons H^+ ou OH^- , (hidrólise ácida e hidrólise básica), além da determinação da constante de entrada de cloreto no aquacomplexo (determinação de k_{-1} , equação 28) e da constante de estabilidade K_1 .

As tabelas 13 e 14 apresentam os dados cinéticos obtidos para reação de aquação de um dos cloretos nos complexos $cis\text{-}[\text{RuCl}_2(\text{mac})]^+$ (reação direta representada pela equação 28). Através do gráfico de Eyring foi possível calcular os valores dos parâmetros termodinâmicos de ativação para estas reações.

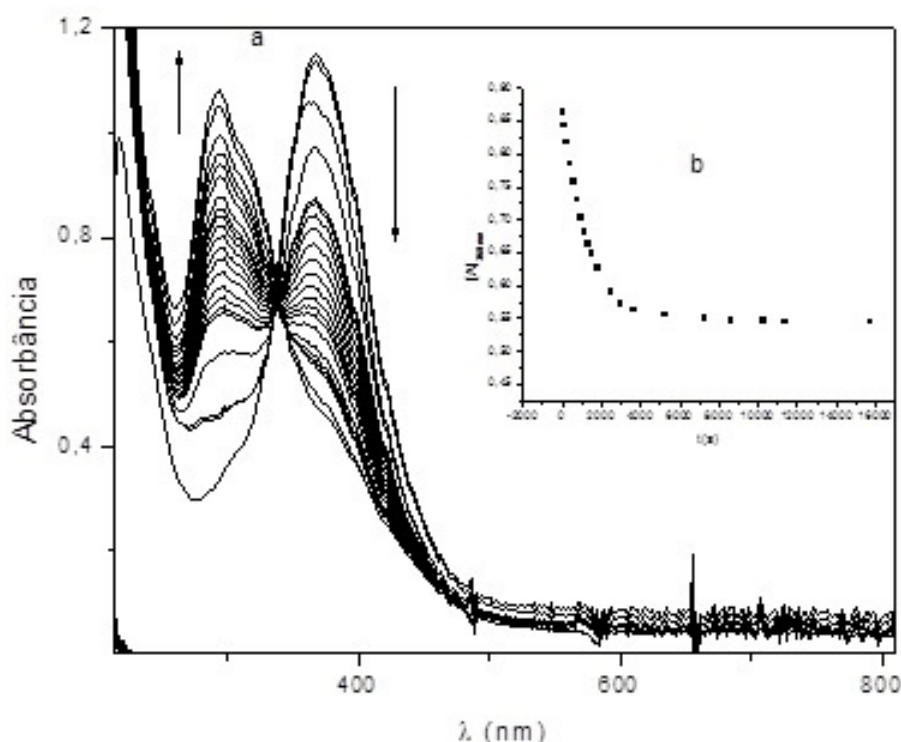
Tabela 13 - Dados cinéticos obtidos para a reação descrita na equação 28
 $[\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{cyclen})]^+] = 4 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$.

| pH | T° C | $k_{\text{obs}}(\text{s}^{-1})$ |
|-----|------|---------------------------------|
| 1 | 10 | $8,2 \times 10^{-4}$ |
| 1 | 20 | $1,4 \times 10^{-3}$ |
| 1 | 25 | $1,8 \times 10^{-3}$ |
| 1 | 40 | $3,0 \times 10^{-3}$ |
| 4,4 | 25 | $3,6 \times 10^{-3}$ |
| 6 | 25 | $7,1 \times 10^{-3}$ |
| 7,5 | 25 | $1,04 \times 10^{-2}$ |

O valor de k_{obs} . ($k_{\text{obs.}} = 3,6 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$; pH = 4,4; 25 °C) e dos parâmetros de ativação determinados neste trabalho ($\Delta H^\ddagger = 40,2 \text{ kJ.mol}^{-1}$ e $\Delta S^\ddagger = -138 \text{ J.K.mol}^{-1}$) para o complexo $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{cyclen})]^+$, estão consistentes aos determinados previamente por Tfouni e outros pesquisadores (2005) ($k_{\text{obs.}} = 3,64 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$; pH = 4,6; 25 °C; $\Delta H^\ddagger = 44,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$ e $\Delta S^\ddagger = -142 \text{ J.K.mol}^{-1}$). Observa-se também aumento acentuado da constante de velocidade com o aumento do pH que está consistente com a menor labilidade do ligante hidróxido com relação ao ligante água o que diminui a velocidade da reação inversa (entrada do cloreto). Esta velocidade da reação inversa foi realizada para reação dos complexos $\text{cis-}[\text{RuCl}(\text{OH}_2)(\text{mac})]^{2+}$ com cloreto em meio ácido.

A alteração espectroscópica associada com a reação de entrada de cloreto (equação 28) pode ser vista na figura 48, a qual tem comportamento inverso a alteração observada na figura 47 para o complexo $\text{cis-}[\text{RuCl}(\text{OH}_2)(\text{cyclen})]^{2+}$.

Figura 48 - a) Alteração espectral para a reação de entrada de cloreto no complexo cis - $[RuCl(OH_2)(cyclen)]^{2+}$ ($2,5 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$), em uma solução de NaCl ($6 \times 10^{-2} \text{ mol.L}^{-1}$) e CF_3COOH/CF_3COONa ($pH = 1,0$; $\mu = 0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ e $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$). b) Inserido: curva cinética para 360 nm em intervalos de 10 s.



As tabelas 14 e 15 apresentam os dados cinéticos obtidos para reação de entrada de cloreto nos complexos cis - $[RuCl(OH_2)(mac)]^{2+}$.

Tabela 14 - Dados cinéticos obtidos para a reação inversa descrita na equação 28. $[cis\text{-}[RuCl(OH_2)(cyclen)]^+] = 4 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$.

| $[Cl^-](\text{mol.L}^{-1})$ | T $^\circ\text{C}$ | $k_{obs}(\text{s}^{-1})$ |
|-----------------------------|--------------------|--------------------------|
| 6×10^{-2} | 10 | $3,00 \times 10^{-4}$ |
| 6×10^{-2} | 20 | $4,50 \times 10^{-4}$ |
| 6×10^{-2} | 25 | $3,30 \times 10^{-3}$ |
| 6×10^{-2} | 40 | $5,20 \times 10^{-3}$ |
| 8×10^{-2} | 25 | $8,10 \times 10^{-3}$ |
| 0,1 | 25 | $9,46 \times 10^{-3}$ |
| 0,3 | 25 | $1,20 \times 10^{-2}$ |

O valor de k_{-1} determinado neste trabalho para reação de entrada de cloreto; $k_{-1} = 3,3 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ ($pH = 1$; $25 \text{ }^\circ\text{C}$, tabela 14), combinado com a constante de aquação do cloreto; $k_1 = 1,8 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ ($pH = 1$; $25 \text{ }^\circ\text{C}$, tabela 13), permitem calcular a

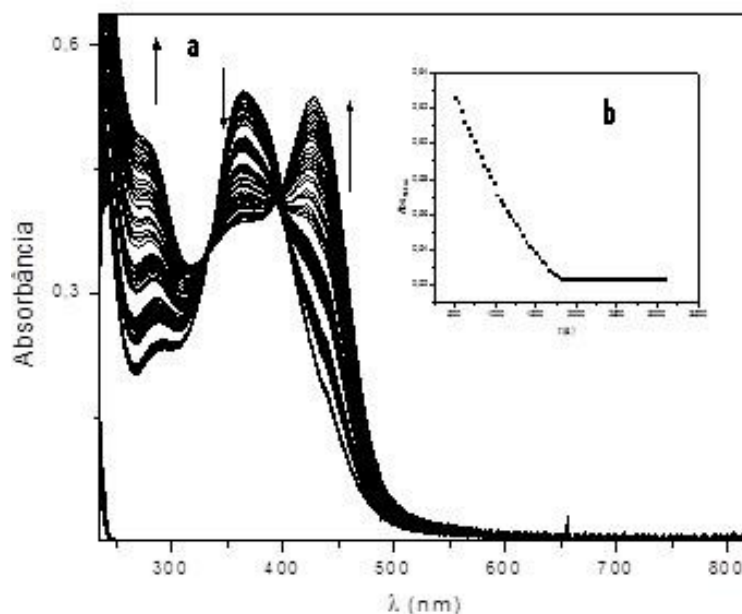
constante de estabilidade ($K = k_1/k_{-1}$); $K = 0,54 \text{ mol.L}^{-1}$ para a reação descrita na equação 28 no complexo $\text{cis-[RuCl}_2(\text{cyclen})]^+$.

As constantes de equilíbrio para a reação (28) também foram determinadas espectrofotometricamente, usando os valores conhecidos dos coeficientes de absorção molar do dicloro-complexo de partida e dos aquacloro-complexos correspondentes em um comprimento de onda adequado, correspondente a uma mudança relativamente grande dos coeficientes de absorvidades molares dos dois $[\text{cis-[RuCl(L)(cyclen)}]^{n+}$, $3500 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ e $565 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ em 300 nm ;. A concentração de cloreto livre hidratado foi determinada através de titulação potenciométrica com AgNO_3 . As concentrações de equilíbrio destas três espécies e, portanto, a constante de equilíbrio foi determinada. Estes estão colocados na tabela 14. As duas formas de determinar as constantes apresentam valores consistentes.

As constantes de equilíbrio para as reações representadas pela equação 29 não foram determinadas devido a reações paralelas de oxidação e desproporcionamento. Contudo, titulação com AgNO_3 da quantidade de íons cloreto formado ao final das reações indica que aproximadamente 80 – 98% de ambos cloretos coordenados tem sido liberados.

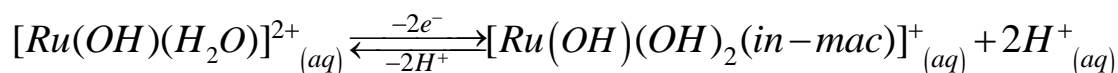
O espectro na região do UV-vis do composto $\text{cis-[RuCl(OH)(cyclen)}]^+$ em solução aquosa ($\text{pH } 6$ e $\mu = 0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ (tampão acetato)) apresenta um decréscimo da absorbância em 364 nm com concomitante aumento de bandas em 270 e 428 nm , com isobésticos em 320 nm e 400 nm (figura 49). O espectro final é semelhante ao espectro do complexo $\text{cis-[Ru(OH)(OH}_2)(\text{cyclen})]^{2+}$. Estes processos foram atribuídos a aquação do cloreto ligado ao Ru(III) nestes complexos (equação 29).

Figura 49 - a) Alteração espectral para a reação de aquação do cloreto (reação direta representada pela equação 29) no complexo $\text{cis-}[\text{RuCl}(\text{OH})(\text{cyclen})]^+$ ($1,3 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$), em uma solução de tampão acetato ($\text{pH} = 6$; $\mu = 0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ e $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$). b) Inserido: curva cinética para 360 nm em intervalos de tempo de 10 s.



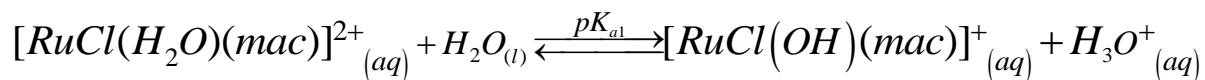
Após aproximadamente três meias-vida ou cerca de 1 h observou-se, os desvios dos pontos isobésticos e as soluções de cor laranja tornam-se gradativamente de coloração verde, com o crescimento de bandas em 450 nm e 645 nm, indicando a ocorrência de outra(s) reação(s), possivelmente uma desidrogenação oxidativa do ligante cyclen coordenado, que é favorecida em $\text{pH} > 6$ e meio aeróbico, conforme já relatado por Tfouni e outros pesquisadores (2005). Reação de desproporcionamento também é favorecida em pH elevado. Devido a estas reações paralelas de oxidação e desproporcionamento não foi possível fazer um estudo mais detalhado do mecanismo cinético com medidas variando-se a temperatura.

As equações 30 a 33 representam as reações de oxidação dos ligantes nos complexos com ligantes cyclen e reação de desprotonação da água coordenada.

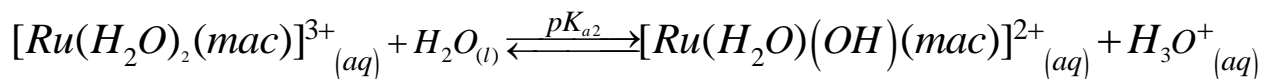


(Equação 30)

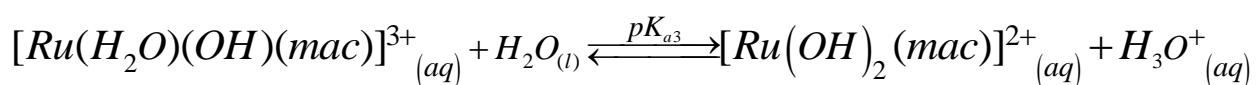
*in-mac = imina (C=N) do macrociclo oxidado



(Equação 31)



(Equação 32)



(Equação 33)

A tabela 15 apresenta os dados cinéticos e parâmetros termodinâmicos de ativação para as reações de aquação dos cloretos nos complexo *cis*- $[RuCl(L)(mac)]^{n+}$ (L = Cl⁻, OH⁻, H₂O) e de espécies correlatas.

Tabela 15 - Constantes velocidade de pseudo-primeira ordem para equação do cloreto em complexos $[\text{RuCl}(\text{L})(\text{mac})]^{n+}$ ($\text{L} = \text{Cl}^-$, H_2O , OH^-) e espécies correlatas a 25 °C.

| Complexo | pH | k_{obs} (s^{-1}) | ΔH^\ddagger kJ.mol^{-1} | ΔS^\ddagger J.K.mol^{-1} | K molL^{-1} | Ref. |
|---|-----|--------------------------------------|---|--|---------------------------|----------------------|
| <i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{cyclen})]^+$ | 4,6 | $3,64 \times 10^{-3}$ | 44,5 | -142 | 0,54 | Tfouni et al.; 2005* |
| | 4,4 | $3,6 \times 10^{-3}$ | 40,2 | -138 | | |
| <i>cis</i> - $[\text{RuCl}(\text{OH})(\text{cyclen})]^+$ | 6,0 | $2,7 \times 10^{-5}$ | - | - | - | * |
| <i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{cyclam})]^+$ | 4,4 | $2,4 \times 10^{-3}$ | 50,8 | -119 | 0,87 | * |
| <i>cis</i> - $[\text{RuCl}(\text{OH})(\text{cyclam})]^+$ | 6,0 | $6,1 \times 10^{-5}$ | - | - | - | * |
| <i>Trans</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{cyclam})]^+$ | 1,0 | $3,0 \times 10^{-7}$ | - | - | $<10^{-6}$ | Tfouni et al.; 2005 |
| <i>trans</i> - $[\text{RuCl}_2(1\text{-pramcy})]^{2+}$ | 1,0 | $8,2 \times 10^{-5}$ | 80,5 | -240 | - | Tfouni et al.; 2005 |
| <i>trans</i> - $[\text{RuCl}_2(14\text{-TMC})]^+$ | 1,0 | $2,7 \times 10^{-4}$ | - | - | - | Tfouni et al.; 2005 |
| <i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{NH}_3)_4]^+$ | 1,0 | $8,8 \times 10^{-5}$ | 91,2 | -37 | - | Tfouni et al.; 2005 |
| <i>trans</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{NH}_3)_4]^+$ | 1,0 | $1,7 \times 10^{-6}$ | 91,2 | -50 | $2,6 \times 10^{-3}$ | Tfouni et al.; 2005 |
| <i>cis</i> - $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_2(\text{en})]^+$ | 1,0 | $3,7 \times 10^{-4}$ | 83,8 | -49 | - | Tfouni et al.; 2005 |
| <i>trans</i> - $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_2(\text{en})]^+$ | 1,0 | $4,2 \times 10^{-6}$ | 97,5 | -21 | $2,8 \times 10^{-3}$ | Tfouni et al.; 2005 |

* neste trabalho; 1- pramcy = 1-propilamônio-cyclam; 14-TMC = tetrametil-cyclam

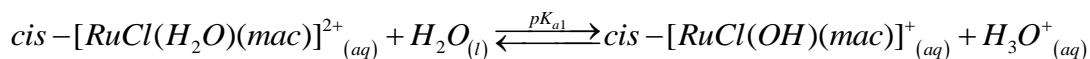
Observam-se alguns padrões gerais de comportamento. Em primeiro lugar, complexos *cis* são sempre muito mais reativos do que os correspondentes *trans* devido à entalpia de ativação ser menos desfavorável. Em segundo lugar, para a série de *trans* complexos, há uma diminuição da reatividade com o aumento da quelação, isso é acompanhado pelo aumento no ΔH^\ddagger . Entretanto para a série de *cis* complexos não há nenhum padrão de reatividade geral com o aumento da quelação, embora haja um aumento sutil da reatividade com o aumento da quelação, acompanhado com a diminuição do ΔH^\ddagger . Finalmente, a aquação de todos os complexos, é estereoretentiva com entropias de ativação relativamente baixas.

A importância do papel do efeito σ -*trans* labilizante em afetar a labilidade cinética de complexos é reconhecida. É possível explicar a observação acima em termos deste efeito σ -*trans* combinado com o efeito nefelauxético e o efeito de solvatação. Tem sido demonstrado que o próton ligado ao nitrogênio *trans* ao cloreto em complexos de cobalto (Co) é trocado por deutério muito mais rápido que o próton ligado ao nitrogênio *trans* a outro nitrogênio no mesmo complexo. Isto implica que no sistema H-N-Co-Cl, a ligação N-H é relativamente fraca e assim a ligação Co-N é mais forte que no sistema H-N-Co-N do mesmo complexo, sendo que estas informações são reforçadas com base nos dados de comprimento de ligação N-H nestes complexos. Portanto conclui-se que o nitrogênio tem um efeito σ -*trans* mais acentuado que o cloreto. Em complexos *trans* o cloreto encontra-se *trans* a outro cloreto, enquanto que em complexos *cis* o cloreto lábil está *trans* a um nitrogênio. Desde que os correspondentes isômeros *cis* e *trans* diferem apenas nas posições relativas dos ligantes, é razoável esperar que os complexos *cis* irão reagir mais rapidamente que os seus isômeros *trans* devido principalmente à menos desfavorável entalpia de ativação (isto é $\Delta H^\ddagger_{cis} < \Delta H^\ddagger_{trans}$). Esta discussão admite que a diferença no efeito σ -*trans* entre os átomos doadores cloreto e nitrogênio independe na natureza do íon metálico central.

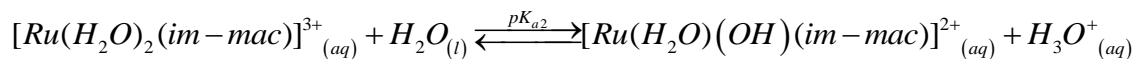
A situação é menos direta para a série *cis* de complexos. Aqui, a influência do efeito nefelauxético é compartilhada desigualmente entre o nitrogênio e o cloreto *trans* entre si. Com maior quelante, nitrogênio, tendo uma maior capacidade doadora aumentará progressivamente sua influência a uma extensão maior do que o cloreto. A consequência é que o efeito de σ -*trans* de nitrogênio em labilizar um cloreto aumenta e, conseqüentemente, aumenta a velocidade de reação. Este comportamento é, em certa medida, um pouco remanescente do efeito antisimbiótico segundo a qual dois ligantes moles em posições *trans* terão efeitos desestabilizadores um sobre o outro quando ligado a átomos de metais moles, embora a preferência de moles por moles seja o fenômeno mais comum. Portanto, para esta série de *cis* complexos, os efeitos de solvatação e nefelauxético operam em direções opostas. O efeito líquido da quelação dependerá mais criticamente do equilíbrio desses dois fatores opostos, e a presença de alguns fatores menores pode ser importante no balanço final. Em qualquer caso o efeito global da quelação aqui, isto é, a variação na velocidade da reação, será muito menor.

Tem sido sugerido que baixos valores negativos de entropia de ativação e estereoretensão da configuração, indicam um intermediário quadrado piramidal para reações dissociativas. Seguindo este argumento, a hidrólise ácida dissociativa destes complexos de Ru(III), gera um intermediário piramidal-quadrado.

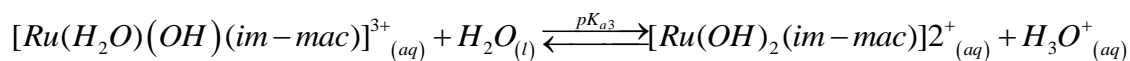
Os valores dos pKa's para as reações representadas pelas equações 34 a 36 foram determinados através de titulação espectrofotométrica (figura 50) ou potenciométrica. Os valores de pKa's dos complexos estudados, assim como para alguns complexos correlatos estão listados na tabela 16.



(Equação 34)



(Equação 35)



(Equação 36)

Figura 50 - Gráfico de λ_{max} X pH para determinação do pKa₂ do $cis-[Ru(OH)_2(cyclen)]^{3+}$.

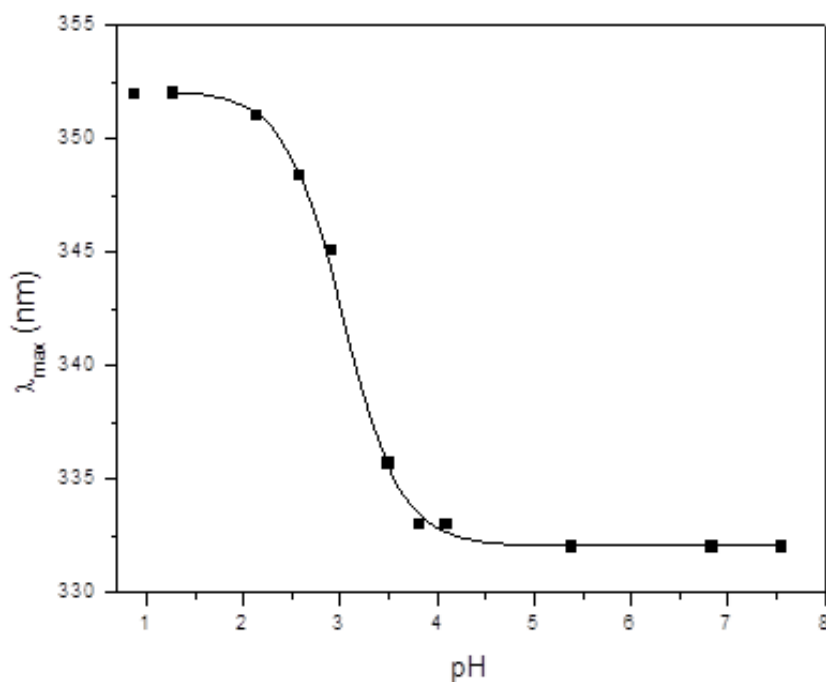


Tabela 16 - pKa dos aqua-complexos de cyclam, cyclen e espécies correlatas.

| Complexo | pKa | Ref. |
|--|------------|-------------------------|
| cis-[RuCl(OH ₂)(cyclen)] ²⁺ | 3,1 3,2 | Tfouni et al.; 2005* |
| cis-[Ru(OH ₂) ₂ (cyclen)] ³⁺ | 3,6 | * |
| cis-[Ru(OH)(OH ₂)(cyclen)] ²⁺ | > 8 | * |
| cis-[RuIIICl(OH ₂)(cyclam)] ²⁺ | 2,7 | * |
| cis-[Ru(OH ₂) ₂ (cyclam)] ³⁺ | 2,9 | * |
| cis-[Ru(OH)(OH ₂)(cyclam)] ²⁺ | > 8 | * |
| trans-[RuCl(OH ₂)(cyclam)] ²⁺ | 3,3 | Tfouni et al.; 2005 |
| trans-[Ru(OH ₂) ₂ (cyclam)] ³⁺ | 3,8 | Tfouni et al.; 2005 |
| Trans-[Ru(OH)(OH ₂)(cyclam)] ²⁺ | > 8 | Tfouni et al.; 2005 |
| Trans-[RuIIICl(OH ₂)(1-(3-pramcy)] ³⁺ | 3,1 | Tfouni et al.; 2005 |
| [Ru(OH ₂)(NH ₃) ₅] ³⁺ | 4,2 | Tfouni et al.; 2005 |
| [RuCl(OH ₂)(NH ₃) ₄] ²⁺ | 4,1 | Tfouni et al.; 2005 |
| cis-[RuCl(OH ₂)(em) ₂] ⁺ | 5,3 | Tfouni et al.; 2005 |

*neste trabalho

Nota-se que os aqua-complexos com ligantes macrociclos são uma ordem de grandeza mais ácidos que os correspondentes amim-complexos, pois o fragmento [Ru(mac)] tem um maior caráter ácido.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados obtidos neste trabalho, pode-se inferir que:

Foram sintetizados os complexos inéditos *cis*-[Ru(DF)₂(cyclen)], *cis*-[Ru(DF)(cyclen)], *cis*-[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl₂ e *cis*-[Ru(NO)(NO₂)(cyclen)]²⁺.

A partir dos dados dos espectros vibracionais, foi possível confirmar que os ligantes nitrosilo, DF e cyclen compõe a esfera de coordenação dos referidos complexos. Os dados dos espectros eletrônicos dos complexos também ratificam a presença dos ligantes nitrosilo e DF, através da presença de bandas referentes às transições entre orbitais característicos dos ligantes, bem como bandas relacionadas a TCML.

Os espectros vibracionais dos compostos com DF indicam que a coordenação deste ligante ao rutênio ocorre de forma monodentada, via o átomo de oxigênio carboxílico. Isso é evidenciado pelos valores de $\Delta\nu(\text{COO})$ dos complexos, os quais foram superiores ao do ligante livre. A análise do IV permitiu ainda constatar a presença de óxido nítrico na forma de íon nitrosônio (NO⁺) nos nitrosilo complexos, através da banda característica em torno de 1880 cm⁻¹, bem como a presença de nitrito (NO₂⁻) nos complexo *cis*-[Ru(NO)(NO₂)(cyclen)]²⁺, através da banda característica em torno de 1400-1300 cm⁻¹.

Os voltamogramas de pulso diferencial dos complexos apresentam picos catódicos e anódicos atribuídos a processos redox dos ligantes DF e nitrosilo coordenados, bem como centrados no centro metálico. Esta técnica permitiu um estudo qualitativo da liberação de NO para o nitrosilo complexo, ao ser submetido a estímulo eletroquímico.

Dados de análise elementar e RMN mostraram-se importantes na ratificação da formulação proposta para alguns dos complexos sintetizados.

Por fim, dados cinéticos e termodinâmico das reações de aquação dos cloretos no complexo [Ru^{III}Cl₂(cyclen)] comprovam a labilização dos cloretos ao passo que moléculas de água entram para a esfera de coordenação. Propiciando a obtenção dos complexos inéditos. Estes estudos de reatividade são muito relevantes para o entendimento da coordenação dos ligantes DF e nitrosilo ao centro metálico, bem como serão úteis para desvendar o mecanismo bioquímico de atuação dos complexos sintetizados.

7 PERSPECTIVAS

Como trabalhos futuros destaca-se a realização de experimentos que foquem na liberação eletroquímica e fotoquímica de óxido nítrico pelos nitrosilo complexos. Analisar os compostos cis-[Ru(DF)(cyclen)] e cis-[Ru(NO)(DF)(cyclen)]Cl₂ através da técnica de RMN de ¹H e ¹³C. Considerando o caráter biológico deste trabalho, pretende-se realizar ensaios biológicos com a finalidade de avaliar o potencial terapêutico e a aplicação clínica dos complexos sintetizados. Há também perspectivas de analisar a estrutura cristalina dos complexos por difração de raios x, no caso de formação de cristais.

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.

ALVES, S.; ISHIKI, L. S. **Nitric oxide performance outside nervous system.** Rev neurociências. 2005; 13(2): 105-109.

BAJAJ, H. C.; ELDIK, R. **Kinetics and mechanism of the ligand substitution reactions of ethylenediaminetetraacetate complexes of ruthenium(III) in aqueous solution.** Inorg. Chem., v. 27, n. 22, 4052-4055, 1988.

BARBOSA, L. C. A. **Espectroscopia no Infravermelho na caracterização de compostos orgânicos.** Viçosa, MG: Ed. UFV, 2007.

BARD, A. J.; FAULKNER, L. R. **ELECTROCHEMICAL METHODS. Fundamentals na Applications.** John Wiley & Sons, INC., Second Edition. Departamento f Chemistry and Biochemistry University of Texas at Austin. 2001.

BASOLO, F.; JOHNSON, R. **Química de los compuestos de coordinación.** Editorial Reverté, Barcelona, 1976.

BERALDO, H. **Contribuições da Química Inorgânica para a Química Medicinal.** Cedernos temáticos de Química nova na escolar. N. 06, 2005.

BERBEN, L.A.; FAIA, M.C.; CRAWFORD, N.R.M.; LONG, J.R. **Angle-Dependent Electronic Effects in 4,4'-Bipyridine-Bridged Ru₃ Triangle and Ru₄ Square Complexes.** Inorg. Chem.,n. 45, p. 6378-6386, Universidade da Califórnia, 2006.

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.

CHE, C. M.; POON, C. K. **Redox Properties of Tetraaza-Macrocycles of Iron, Ruthenium and Osmium.** *Pure and Applied Chemistry*, v. 60, p. 495-500, 1988.

CHE, C. M.; KWONG, S. S.; POON, C. K.; LAI, T. F.; MAK, T. C. W. **Cis ruthenium complexes of 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane (cyclam): Crystal and molecular structure of cis-[Ru(cyclam)Cl₂]Cl.** *Inorg. Chem.*, 24, 1359, 1985.

CHRISTIEN, J.J.; EATOUGH, D.J.; IZATT, R.M. **Synthesis and Ion Binding of Synthetic Multidentate Macrocyclic-Compounds.** *Chemical Reviews*, 74(3), 351-384, 1974.

de LIMA, R. G. **Reatividade Química e Fotquímica de Complexos Nitrosilos de Rutênio do tipo [Ru(terpy)L(NO)]ⁿ⁺.** Tese (Doutorado em Química). Universidade de São Paulo. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras. Ribeirão Preto, SP, 2006.

DIAMANTIS, A.A.; DUBRAWSKI, J. V. **Preparation and structure of Ethylenediaminetetraacetate Complexes for Rthenum (II) with Dinitrogen, Carbon Monoxide, and other pi accepor Ligands.** *Inorganc Chemistry*, v. 20, n. 4, 1981.

DILIP, C.S.; SIVAKUMAR, V.; PRINCE, J.J. *University of technology*, v. 19, p. 351-356, 2012.

DORO, F. G.; CASTELLANO, E. E.; MORAES, L. A. B.; ELEERLIN, M. N.; TFOUNI, E. **Cyclam k⁴ to k³ ligand denticity change upon mono-n-substitution with a carboxypropyl pendant arm in a ruthenium nitrosyl complex.** *Inorganic Chemistry*, v. 47, n. 10, 2008.

DUSSE, L. M. S.; VIEIRA, L. M.; CARVALHO, M. G. **Nitric Oxide Revision.** *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. Rio de Janeiro, v. 39, n. 4, p. 343-350, 2003.

EVANS, I.P.; SPENCER, A.; WILKINSO.G. **Dichlorotetrakis(Dimethyl Sulphoxide)Ruthenium(li) and Its Use As A Source Material for Some New Ruthenium(li) Complexes.** *Journal of the Chemical Society-Dalton Transactions*, 2, 204-209, 1973.

FENSTERBANK, H.; ZHU, J.R.; RIOU, D.; LARPENT, C. **A convenient one-step synthesis of mono-N-functionalized tetraazamacrocycles.** *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions*, 1, (7), 811-815, 1999.

FELDMAN, P. L.; GRIFFITH, O. W. **The surprising life of nitric oxide.** *C&N*. v. 20, p. 26-33, 1993.

FERREIRA, K. Q.; CARDOSO, L. N.; NIKOLAOU, S.; DA ROCHA, Z. N.; DA SILVA, R. S.; TFOUNI, E. **Solvent Dependent Conformational Isomerism and Ligand Oxidation of Novel Ru(II) Cyclen Complexes.** *Inorganic Chemistry Communication*, 44, 5544-5546, 2005.

FERREIRA, K. Q.; LUCCHESI, A. M.; ROCHA, Z. N.; SILVA, R. S. **Synthesis, characterization and kinetic studies of cis-[RuCl₂(cyclen)]⁺ complex.** *Inorganica Chimica Acta*, 328, 147-151, 2002.

FERREIRA, K. Q.; SANTOS, F. G.; ROOCHA, Z. N.; GUARATINI, T.; SILVA, R. S.; TFOUNI, E. **Conformational isomers of cis-[Ru^{II}Cl(imcyclen)(NO⁺)]²⁺. Oxidation of the coordinated 1,4,7,10- tetraazacyclodecane (cyclen) ligand.** *Inorganic Chemistry Communications*, 7, 204-208, 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.

FERREIRA, K.Q. **Síntese, Caracterização e Propriedades Químicas e Fotoquímicas de Nitrosilo Complexos de Rutênio com Ligantes Tetraazamacrocíclicos.** 2004. 169f. Tese (Doutorado em Química), Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2004.

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.

FRICKER, S. P. **Ruthenium, Nitric Oxide and Disease a Novel Inorganic Chemistry Approach to Drug Design.** Platinum Metals Rev., 39, 4, 150-159, 1995.

FUKUTO, J. M.; CHO, J. M.; SWITZER, C. H. **The chemical properties of nitric oxide and related nitrogen oxides.** Academic Press, chapter 2, 23-40, 2000.

FURCHGOTT, R. T.; ZAWADZKI, J. V. **The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine.** Nature, 28: 373-6, 1980.

GORELSKY, S. I., DA SILVA, S. C., LEVER, A. B. P., FRANCO, D. W. **Electronic spectra of trans-[Ru(NH₃)₄(L)NO]^(3+/2+) complexes.** *Inorganica Chimica Acta*, v. 300, p. 698-708, 2000.

HEDIGER, T.A.; M.;KADEN. **Metal-Complexes with Macrocyclic Ligands .17. Synthesis of 2 Key Intermediates for the Preparation of Mono-N-Functionalized Tetraazamacrocycles and Their Metal-Complexes.** *Helvetica Chimica Acta*, 66(3), 861-870, 1983.

HEINRICH, T. A.; POELHSITZ, G. V.; REIS, R. I.; CASTELLANO, E. E.; NEVES, A.; LANZMASTER, M.; MACHADO, S. P.; BATISTA, A. A.; COSTA-NETO, C. M. **A new nitrosyl ruthenium complex: synthesis, chemical characterization, in vitro and in vivo antitumor activities and probable mechanism of action.** *European journal of medicinal chemistry*, 4, 3616-3622, 2011.

IGNARRO, L. J. **Nitric Oxide Biology and Pathobiology.** Academic Press, Los Angeles, 2000.

JAMES, S. L. **Role of Nitric Oxide in Parasitic Infections.** *Microbiological Reviews*, p. 533-547, 1995.

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.

KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. **Antiinflamatórios não Esteroides Inibidores da Ciclooxygenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais.** *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 52, n. 04, 2008.

KYLMÄLÄ, T.; TOIS, J.; XU, Y.; FRANZÉN, R. **Cent. Eur. J. Chem.** 7(4), 818–826, 2009.

MAINES, M. D. **Nitric Oxide Synthase Characterization and Functional Analysis.** Academic Press, 1996.

MARCHESI, M.S.P. **Aspectos Químicos e Fotoquímicos de Liberação Controlada de Óxido Nítrico a partir de Complexos Nitrosilos de Rutênio: ensaios farmacológicos e citotoxicidade.** 2011. 169f. Tese (Doutorado em Química), Universidade Federal de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

MARCONDES, F. G.; FERRO, A. A.; SOUZA-TORSONI, A.; SUMITANI, M.; CLARCK, M. J.; FRANCO, D. W.; TFOUNI, E.; KRIEGER, M. H. **In vivo effects of the controlled NO donor/scavenger ruthenium cyclam complexes on blood pressure.** Life sciences, n. 70, p. 2735-2752, 2002.

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.

MONTEIRO, E. C. A. Temas de Reumatologia Clínica. **Os antiinflamatórios não esteroidais (AINES),** v. 09, n. 2, 2008.

OLIVEIRA, E.L. **Síntese, Caracterização e Estudos de Reatividade e Atividade Biológica de Nitrosilos Complexos de Rutênio com Ligantes Diflunisal e Dihidroxibenzóicos.** 2013. 125f. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013.

OLIVEIRA, F. D.; FERREIRA, K. Q.; BONAVENTURA, D.; BENDHACK, L. M.; TEDESCO, A. C.; MACHADO, S. D.; TFOUNI, E.; SILVA, R. S. **The macrocyclic effect and vasodilation response based on the photoinduced nitric oxide release from trans-[RuCl(tetraazamacrocyclic)NO]⁽²⁺⁾.** Journal of Inorganic Biochemistry, v. 101, p.313-320, 2007.

OLIVEIRA, F. S.; TOGNILOLO, V.; PUPO, T.; TEDESCO, A. C.; SILVA, R. S. **Nitrosyl ruthenium complex as nitric oxide delivery agent: synthesis, characterization and photochemical properties.** Inorganic Chemistry Communications, n. 7, p.160-164, 2004.

ORIANI, G.; SAUAIA, M. G.; da SILVA, R.S. **Formação in situ de Óxido Nítrico Causada por Transferência Eletrônica Fotoinduzida a partir do [RuA(NH₃)₄(pzH)(pz)RuB(bpy)₂(NO)](PF₆)₆**, São Paulo, 2004.

PAVANIN, L.A. (Tese de Doutorado)- Instituto de Química da USP. 1988.

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

PEARSON, R. G. **Hard and soft acids and bases**. J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 3533.

POON, C. K.; CHE, C. M. **Structural and mechanistic studies of coordination compounds. Part 29. Synthesis and characterization of some cis-macrocyclic secondary amine complexes of ruthenium**. J. Chem. Soc. Dalton Trans, 1982, 1336.

QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A. **Funções Biológicas do óxido Nítrico**. Química Nova, v. 22, n. 04, São Paulo, 1999.

RITCHER-ADDO, G. B.; LEGZDINS, P. **Metal Nitrosyls**. Oxford University Press, 1992.

RODRIGUES, M.A.; RUGGIERO, R.; GUERRA, W. **Compostos Inorgânicos Como Fármacos**. Química 115, 1999.

ROSE, M. J.; MASCHARAK, P. K. **Photoactive ruthenium nitrosyls: Effects of light and potential application as NO donors**. Coordination Chemistry Reviews, n. 252, p. 2093-2114, 2008.

SANTOS, G. D. **Preparação e Avaliação dos Efeito Biológicos de Complexos de Ru (II): *trans*-[RuCl₂(nic)₄] E *trans*-[RuCl₂(inic)₄]**. 2007. 82f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade do Extremo Sul Catarinense, Santa Catarina, 2007.

SAUAIA, M. G.; LIMA, R.G.; TEDESCO, A.C.; da SILVA, R.S.J. **Photoinduced NO release by visible light irradiation from pyrazine- bridged nitrosyl ruthenium complexes** . J. Am. Chem. Soc., v. 125, 14718-14719, 2003.

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

SHRIVER, D.; ATKINS, P. **Química Inorgânica**. 4^a. Edição, Porto Alegre: Bookman, 2008.

TFOUNI, E. ; FRANCO, D. W. ; MCGARVEY, B. R. ; KRIEGER, M. **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.; 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.; 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. 01, 2012.

TOLIA, C.; PAPADOPOULOS, A. N.; RAPTOPOULOU, C. P.; PSYCHARIS, V.; GARINO, C.; SALASSA, L.; PSOMAS, G. **Copper (II) interacting with the non-steroidal antiinflammatory drug flufenamic acid: structure, antioxidante activity and biding to DNA and albumins**. Journal of Inorganic Biochemistry, 123, 53-65, 2013.

TRUDU, F.; AMATO, F.; VAÑHARA, P.; PIVETTA, T.; PEÑA-MÉNDEZ, E. M.; HAVEL, J. **Coordination Compounds in cancer: past, present and perspectives**. Journal of applied biomedicine, 13, 70-103, 2015.

TSILIKI, P.; PERDIH, F.; TUREL, I.; PSOMAS, G. **Structure, DNA- and albumin-binding of the manganese (II) complex with the non-steroidal antiinflammatory drug niflumic acid.** Polyhedron, 53, 215-222, 2013.

WALKER, D. D.; TAUBE, H. **N-Macrocyclic Complexes of Ruthenium(II) and Ruthenium(III).** Inorganic Chemistry, v. 20, p.2828-2834, 1981.

WINK, D. A.; MITCHELL, J. B. **Chemical biology of nitric oxide: Insights into regulatory, cytotoxic, and cytoprotective mechanisms of nitric oxide.** Free Radical Biology and Medicine, v. 25, p. 434-456, 1998.

ZHANG, C. X.; LIPPARD, S. J. **New Metal Complexes as Potential Therapeutics.** Elsevier, 2003.