

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

JÚLIA SCAFF MOREIRA DIAS

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA
DE COMPLEXOS DE Ru(II) COM CIMETIDINA E 1-METIL IMIDAZOL**

Alfenas/MG

2016

JÚLIA SCAFF MOREIRA DIAS

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA
DE COMPLEXOS DE Ru(II) COM CIMETIDINA E 1-METIL IMIDAZOL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

Área de concentração: Química Inorgânica

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Doriguetto

Coorientadora: Dr.^a Marília I. Frazão Barbosa

Alfenas/MG

2016

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Biblioteca Central da Universidade Federal de Alfenas

Dias, Júlia Scaff Moreira

Síntese, caracterização e avaliação da atividade citotóxica de complexos de Ru(II) com cimetidina e 1-metilimidazol / Júlia Scaff Moreira Dias.

-- Alfenas/MG, 2016.

128 f.

Orientador: Antônio Carlos Doriguetto.

Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2016.

Bibliografia.

1. Cimetidina. 2. Imidazóis. 3. Neoplasia. 4. Complexos de Coordenação. 5. Rutênio. I. Doriguetto, Antônio Carlos. II. Título.

CDD-546

Júlia Scaff Moreira Dias

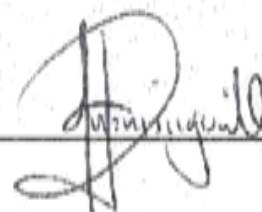
“Síntese, caracterização e avaliação da atividade citotóxica de complexos de Ru(II) com cimetidina e 1-metilimidazol”

A Banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Química pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Química-Inorgânica.

Aprovado em: 29/07/2016

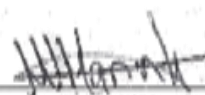
Prof. Dr. Antônio Carlos Doriguetto
Instituição: Universidade Federal de Alfenas –
UNIFAL-MG

Assinatura:



Profa. Dra. Maria Vanda Marinho
Instituição: Universidade Federal de Alfenas –
UNIFAL-MG

Assinatura:



Profa. Dra. Elgte Elmin Borges de Paula
Instituição: Instituto Federal de Educação,
Ciência e Tecnologia do Sul de Minas Gerais –
Campus Pouso Alegre

Assinatura:



Dedico a minha família pelo incentivo e apoio durante esta caminhada.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Maria da Graça e Noel, por todo amor, carinho e dedicação que me impulsionaram a percorrer os mais variados e difíceis caminhos até chegar ao momento presente.

Ao meu irmão Jonas, pelos conselhos, paciência e amor incondicional.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Doriguetto, pela orientação, conhecimentos transmitidos e confiança depositada na realização deste trabalho.

A Dr^a. Marília Imaculada Frazão Barbosa, pela coorientação, amizade, ensinamentos e principalmente pelo empenho neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida por todo conhecimento transmitido nas disciplinas ministradas na área de Química Inorgânica, conselhos e auxílio na parte experimental deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Alzir Azevedo Batista por disponibilizar seu laboratório para as sínteses e caracterizações.

Aos amigos do Laboratório Interdisciplinar de Química (LabiQ) da Universidade Federal de Alfenas, pelas conversas ao longo desta jornada, elas foram essenciais para a persistência neste trabalho.

Aos alunos do Laboratório de Síntese e Reatividade de Compostos Inorgânicos (LERCI) do Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos, agradeço pela receptividade e colaboração nas caracterizações dos compostos.

À professora Dr.^a Marisa Ionta, a M.^a Legna Colina e ao aluno Guilherme Álvaro Ferreira da Silva pela realização dos testes biológicos.

Ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Alfenas pela oportunidade oferecida.

Aos técnicos do Instituto de Química da Universidade Federal de Alfenas pelo suporte no desenvolvimento deste trabalho.

À CAPES, CNPq e FAPEMIG pelo auxílio financeiro.

A todos aqueles que torceram por mim e de alguma forma tornaram possível a realização deste trabalho minha eterna gratidão.

“A vida não é fácil para nenhum de nós. Mas e daí? Nós devemos ter perseverança e, sobretudo a confiança em nós. Devemos acreditar que nós seremos agraciados por algo e que esta coisa deve ser alcançada.”

(CURIE, 1894)

RESUMO

O presente trabalho descreve a síntese, caracterização e estudo da atividade citotóxica de complexos de rutênio(II) contendo como ligantes o fármaco cimetidina e 1-metilimidazol. Os compostos foram sintetizados sob atmosfera inerte e em condições anidras através de um sistema de secagem de gás argônio, sendo posteriormente caracterizados pelas técnicas: análise elementar (CHN), análise termogravimétrica (TG), condutividade molar, espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV), espectroscopia de absorção na região do ultravioleta e visível (UV-vis), difração de raios X por monocristal (DRXM), difração de raios X por policristal (DRXP), voltametria cíclica (VC) e ressonância magnética nuclear (RMN) de carbono, hidrogênio e fósforo. Em uma segunda etapa os complexos sintetizados foram submetidos a ensaios biológicos a fim de avaliar a atividade citotóxica na linhagem celular de glioblastoma (U251MG) e os resultados obtidos mostraram efeitos citostáticos dos complexos contendo a cimetidina quando em comparação com o ligante livre. Estudos sobre as possíveis interações dos complexos de rutênio(II) com o DNA e a albumina humana (HSA) também foram realizados.

Palavras-Chave: Cimetidina. 1-metilimidazol. Câncer. Compostos de coordenação. Rutênio.

ABSTRACT

The present study describes the synthesis, characterization and study of cytotoxic activity of ruthenium(II) complexes containing as ligands the drug cimetidine and 1-methylimidazole. The compounds were synthesized under inert atmosphere and under anhydrous conditions by means of an argon gas drying system being further characterized by the techniques: elemental analysis (CHN), thermogravimetric analysis (TG), molar conductivity, absorption spectroscopy in the infrared region (IR), absorption spectroscopy in the region of ultraviolet and visible (UV-vis), X-ray diffraction for monocrystal (MXRD), X-ray diffraction for polycrystal (PXRD), cyclic voltammetry (CV) and nuclear magnetic resonance (NMR) carbon, hydrogen and phosphorus. In a second step, the synthesized compounds were subjected to biological tests in order to assess the cytotoxic activity against glioblastoma cell line (U251MG), and obtained results shown cytostatic effects of cimetidine complex when compared with free ligand. Studies on possible interactions of ruthenium(II) complexes with DNA and human albumin (HSA) were also performed.

Keywords: Cimetidine. 1-methyl imidazole. Cancer. Coordination compounds. Ruthenium.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

bipy	- 2,2' bipyridina
CIM	- Cimetidina
d	- Dupleto
DNA	- Ácido desoxirribonucléico
DNA-ct	- DNA de timo de vitelo (bezerro) " <i>Calf Thymus DNA</i> "
dppb	- 1,4-bis(difenilfosfina)butano
dppm	- Bis(difenilfosfina)metano
DRXM	- Difração de raios X por monocristal
DRXP	- Difração de raios X por policristal
DTA	- Análise térmica diferencial
E_{ox}	- Potencial de oxidação ou anódico
E_{red}	- Potencial de redução ou catódico
fen	- 1,10-fenantrolina x.H ₂ O
GBM	- Glioblastoma multiforme
HSA	- Albumina de soro humano
imid	- 1-metilimidazol
IV	- Espectroscopia de absorção na região do infravermelho
J	- Constante de acoplamento
NEt₃	- Trietilamina
PPh₃	- Trifenilfosfina
PTBA	- Perclorato de tetrabutylamônio
RMN - ¹³C	- Ressonância magnética nuclear de carbono
RMN - ³¹P{¹H}	- Ressonância magnética nuclear de fósforo desacoplado do hidrogênio
RMN- ¹H	- Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
Ru^{II}	- Rutênio com estado de oxidação II
Ru^{III}	- Rutênio com estado de oxidação III
s	- Singleto
TCLM	- Transição de carga ligante-metal
TCML	- Transição de carga metal-ligante
TGA	- Análise termogravimétrica
TMZ	- Temozolomida

UV-vis	- Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta e visível
VC	- Voltametria cíclica
4,4'-Me-bipy	- 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina
5,5'-Me-bipy	- 5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Principais áreas de aplicação da Química Inorgânica Medicinal.....	19
Figura 2 -	Formas polimórficas da cimetidina.....	22
Figura 3 -	Estrutura química da Cimetidina	22
Figura 4 -	(A) Cimetidina; (B) Cimetidina modificada.....	23
Figura 5 -	[Pt(Cim) ₂] ²⁺ . Pt(II) ambiente e esquema de numeração da cimetidina.....	23
Figura 6 -	Representação das interações metal-ligante	26
Figura 7 -	Estruturas dos isômeros da 2,2'-bipiridina	27
Figura 8 -	Estrutura química do imidazol.....	28
Figura 9 -	(A) cimetidina (B) 1-metil imidazol	29
Figura 10 -	Estruturas propostas para os compostos de rutênio (A) NAMI-A e (B) KP1019	31
Figura 11 -	Probabilidade de sobrevivência de glioma em relação a fatores como idade no momento do diagnóstico e subtipo histológico	32
Figura 12 -	Fluxograma da rota sintética.....	38
Figura 13 -	Espectro de RMN de ³¹ P{ ¹ H} para o cis-[RuCl ₂ (dppb)(bipy)] em CH ₂ Cl ₂	47
Figura 14 -	Espectros de RMN de ³¹ P{ ¹ H} para os complexos em CH ₂ Cl ₂	48
Figura 15 -	Estrutura proposta para os complexos da série 1	49
Figura 16 -	Espectro de RMN de ³¹ P{ ¹ H} do complexo [RuCl(CIM)(dppb) (4,4'-Me-bipy)] em CH ₂ Cl ₂	50
Figura 17 -	Espectro de RMN de ³¹ P{ ¹ H} do complexo [RuCl(CIM)(dppb) (4,4'-Me-bipy)] em MeCN	50
Figura 18 -	Espectro de RMN de ³¹ P{ ¹ H} do complexo [RuCl(CIM)(dppb)(bipy)] A) em CD ₃ OD-d ₄ e B) DMSO-d ₆	52
Figura 19 -	RMN COSY ³¹ P{ ¹ H} do complexo [RuCl(CIM)(dppb)(bipy)] em DMSO-d ₆	53
Figura 20 -	Espectros de RMN de ³¹ P{ ¹ H} para os complexos de rutênio com 1-metil imidazol	54
Figura 21 -	Estrutura proposta para o complexo [RuCl(imid)(dppb)(bipy)]Cl.....	55
Figura 22 -	Espectros de RMN ¹ H da (A) cimetidina isolada, (B) precursor e (C) complexo em DMSO-d ₆	56

Figura 23 -	Espectros de RMN ^1H do (A) 1-metil imidazol isolado, (B) precursor e (C) complexo em $\text{CDCl}_3\text{-d}$	58
Figura 24 -	Curvas TG/DTA simultâneas da cimetidina.....	61
Figura 25 -	Curvas TG/DTA simultâneas do $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{bipy})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	63
Figura 26 -	Curvas TG/DTA simultâneas do $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]\cdot \text{H}_2\text{O}$	64
Figura 27 -	Curvas TG/DTA simultâneas do $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]\cdot \text{H}_2\text{O}$	65
Figura 28 -	Curvas TG/DTA simultâneas do $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{fen})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	66
Figura 29 -	Curvas TG/DTA simultâneas do $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	67
Figura 30 -	Curvas TG/DTA simultâneas do $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	68
Figura 31 -	Curvas TG/DTA simultâneas do $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	69
Figura 32 -	Curvas TG/DTA simultâneas do $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{Cl}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	70
Figura 33 -	Diferentes formas de ressonância para os íons guanidínicos.....	72
Figura 34 -	Principais formas de coordenação do ânion guanidínico.....	72
Figura 35 -	Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para o <i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(44\text{-Mebipy})](\text{PF}_6)_2$	73
Figura 36 -	Estrutura proposta para os complexos da série 1 (A) e (B) protonação.....	74
Figura 37 -	Espectro de infravermelho da cimetidina.....	74
Figura 38 -	Representação molecular esquemática da cimetidina (forma A).....	75
Figura 39 -	Espectro de infravermelho do complexo $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{bipy})]$	75
Figura 40 -	A) Estrutura de ressonância proposta para a cimetidina, B) possíveis tautômeros para o grupo guanidina e C) conformêros.....	77
Figura 41 -	Espectro de infravermelho do 1-metil imidazol.....	78
Figura 42 -	Espectro de infravermelho do complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{Cl}$	79
Figura 43 -	Espectro de infravermelho do 1-metil imidazol e do complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{Cl}$	80
Figura 44 -	Espectro de UV-vis do precursor <i>cis</i> - $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(\text{bipy})]$ em CH_2Cl_2 $7,95 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$	81
Figura 45 -	Espectro do complexo $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{bipy})]$ em CH_2Cl_2 $2,87 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$	82
Figura 46 -	Espectro do complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{Cl}$ em CH_2Cl_2	

	$5,18 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$	83
Figura 47 -	(A) Voltametria cíclica e (B) voltametria de pulso diferencial do ligante CIM.....	84
Figura 48 -	Voltametria cíclica dos complexos da série 1	85
Figura 49 -	pKa dos ligantes N-heterocíclicos <i>versus</i> potencial de oxidação	86
Figura 50 -	Voltametria cíclica dos complexos da série 2.....	87
Figura 51 -	Difratograma experimental e calculado da forma polimórfica A da CIM.....	88
Figura 52 -	Difratogramas dos complexos (A) $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{bipy})]$, (B) $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{Cl}$ e (C) $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$	89
Figura 53 -	Representação ORTEP do $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$	91
Figura 54 -	Representação ORTEP do $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]\text{PF}_6$	91
Figura 55 -	Espectros de titulações espectroscópicas dos complexos da série 1	96
Figura 56 -	Espectros de titulações espectroscópicas dos complexos da série 2.....	97
Figura 57 -	Espectros de emissão da HSA em concentrações crescentes dos complexos da série 1	99
Figura 58 -	Espectros de emissão da HSA em concentrações crescentes dos complexos da série 2.....	100

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Descrição de vários ensaios clínicos utilizando cimetidina em oncologia.....	25
Tabela 2 -	Ligantes fosfínicos utilizados.....	35
Tabela 3 -	Ligantes N-heterocíclicos utilizados.....	35
Tabela 4 -	Ligantes cimetidina e 1-metil imidazol.....	35
Tabela 5 -	Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento, para os complexos da série 1, em CH ₂ Cl ₂	49
Tabela 6 -	Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para o complexo [RuCl(CIM)(dppb)(4,4'-Me-bipy)] em CH ₂ Cl ₂ e MeCN.....	51
Tabela 7 -	Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os complexos da série 2, em CH ₂ Cl ₂	55
Tabela 8 -	Deslocamentos químicos dos espectros de RMN ¹ H da CIM e dos complexos da série 1.....	57
Tabela 9 -	Deslocamentos químicos dos espectros de ¹³ C RMN da CIM e dos complexos da série 1.....	57
Tabela 10 -	Deslocamentos químicos dos espectros de ¹ H RMN do imid e dos complexos da série 2.....	59
Tabela 11 -	Deslocamentos químicos dos espectros de ¹³ C RMN do imid e dos complexos da série 2.....	59
Tabela 12 -	Dados de análise elementar para os complexos sintetizados.....	60
Tabela 13 -	Erros percentuais relativos das análises.....	60
Tabela 14 -	Etapas de decomposição térmica da cimetidina.....	62
Tabela 15 -	Etapas de decomposição térmica do [RuCl(CIM)(dppb)(bipy)]·2H ₂ O.....	63
Tabela 16 -	Etapas de decomposição térmica do [RuCl(CIM)(dppb)(4,4'-Me-bipy)]·H ₂ O.....	64
Tabela 17 -	Etapas de decomposição térmica do [RuCl(CIM)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]·H ₂ O.....	65
Tabela 18 -	Etapas de decomposição térmica do [RuCl(CIM)(dppb)(fen)]·2H ₂ O.....	66
Tabela 19 -	Etapas de decomposição térmica do [RuCl(imid)(dppb)	

	(bipy)]Cl·2H ₂ O.....	68
Tabela 20 -	Etapas de decomposição térmica do [RuCl(imid)(dppb) (4,4'-Me-bipy)]Cl·2H ₂ O	69
Tabela 21 -	Etapas de decomposição térmica do [RuCl(imid)(dppb) (5,5'-Me-bipy)]Cl·2H ₂ O	70
Tabela 22 -	Etapas de decomposição térmica do [RuCl(imid)(dppb)(fen)]Cl ·3H ₂ O	71
Tabela 23 -	Condutividade molar dos compostos da série 1 e 2	71
Tabela 24-	Principais bandas de IR (cm ⁻¹) atribuídas à CIM e aos complexos sintetizados.....	76
Tabela 25 -	Principais bandas de IR (cm ⁻¹) atribuídas ao imid e aos complexos sintetizados.....	79
Tabela 26 -	Transições características e coeficiente de absorvidade molar dos complexos de rutênio com o ligante CIM.....	82
Tabela 27 -	Transições características e coeficiente de absorvidade molar dos complexos de rutênio com o ligante 1-metilimidazol.....	83
Tabela 28 -	Correlação entre os valores de E _{1/2} e os pKas de seus respectivos ligantes bipyridínicos (série 1).....	86
Tabela 29 -	Correlação entre os valores de E _{1/2} e os pKas de seus respectivos ligantes bipyridínicos (série 2).....	88
Tabela 30 -	Principais parâmetros cristalográficos para as estruturas obtidas dos complexos [RuCl(imid)(dppb)(bipy)]PF ₆ e [RuCl(imid)(dppb) (5,5'-Me-bipy)]PF ₆	92
Tabela 31 -	Comprimento das ligações do [RuCl(imid)(dppb)(bipy)]PF ₆ e [RuCl(imid)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]PF ₆	93
Tabela 32 -	Ângulos das ligações do [RuCl(imid)(dppb)(bipy)]PF ₆ e [RuCl(imid)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]PF ₆	93
Tabela 33 -	Valores de IC ₅₀ ± DP (µM) dos compostos frente às células tumorais.....	94
Tabela 34 -	Índice de Seletividade (IS) para os complexos com o ligante CIM	95
Tabela 35 -	Valores de Kb e % H (porcentagem de hipocromismo) dos complexos de Ru(II).....	98
Tabela 36 -	Resultados obtidos para as constantes K _{sv} e K _q com λ _{excitação} = 270 nm e λ _{emissão} = 305 nm, em diferentes temperaturas.....	102

Tabela 37 - Parâmetros termodinâmicos para os compostos estudados energia livre de Gibbs (ΔG°), variação de entalpia (ΔH°) e variação de entropia (ΔS°)..	103
--	-----

SUMÁRIO

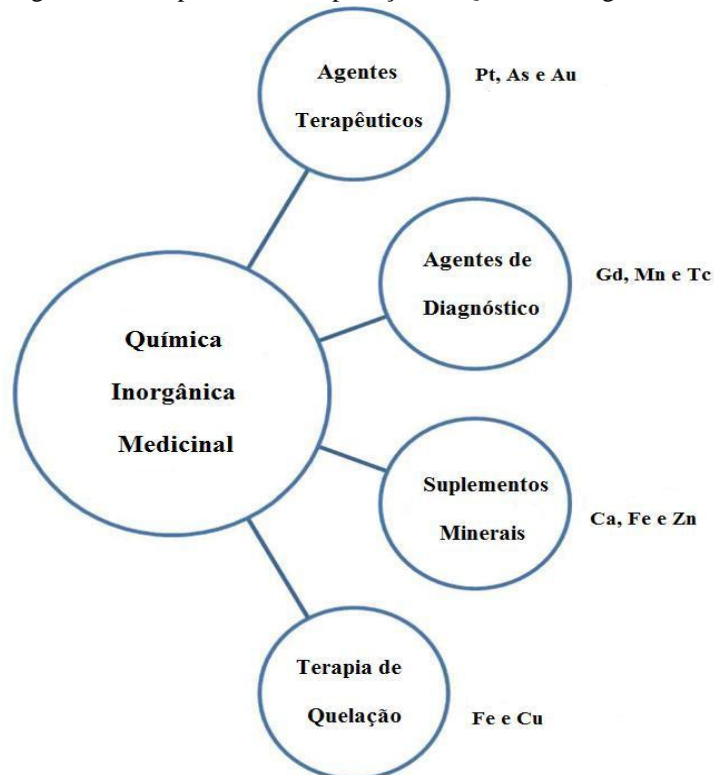
1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	21
2.1	COMPLEXOS DE CIMETIDINA	21
2.2	CIMETIDINA E AÇÃO ANTITUMORAL	24
2.3	LIGANTES FOSFÍNICOS	25
2.4	LIGANTES N-HETEROCÍCLICOS	26
2.4.1	Bipiridinas	27
2.4.2	1-metil imidazol	28
2.5	COMPLEXOS DE RUTÊNIO	29
2.6	CÂNCER	31
3	OBJETIVOS	33
3.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
4	METODOLOGIA	34
4.1	OBTENÇÃO DA ATMOSFERA INERTE: ARGÔNIO	34
4.2	SOLVENTES, REAGENTES E LIGANTES	34
4.3	SÍNTESE DOS COMPLEXOS PRECURSORES E NOVOS DERIVADOS	36
4.3.1	[RuCl₂(PPh₃)₃]	36
4.3.2	[Ru₂Cl₄(dppb)₃]	36
4.3.3	<i>cis</i>-[RuCl₂(dppb)(N-N)], onde N-N = 2,2'-bipiridina, 4,4'- dimetil- 2,2'-bipiridina, 5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina e 1,10-fenantrolina x·H₂O	37
4.3.4	Síntese dos complexos de rutênio(II) com cimetidina	37
4.3.5	Síntese dos complexos de rutênio(II) com 1-metil imidazol	38
4.4	INSTRUMENTAÇÃO	39
4.4.1	Análise elementar	39
4.4.2	Análise termogravimétrica	39
4.4.3	Difração de raios X por monocristal	39
4.4.4	Difração de raios X por policristal	40
4.4.5	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho	40
4.4.6	Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível	40
4.4.7	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	41
4.4.8	Medidas de Condutividade	41

4.4.9	Medidas Eletroquímicas.....	41
4.5	ENSAIO ANTIPROLIFERATIVO E CITOTÓXICO <i>in vitro</i>	42
4.5.1	Esquema de tratamento	42
4.5.2	Viabilidade celular.....	43
4.5.3	Análise estatística.....	43
4.6	ESTUDO DE INTERAÇÃO COM DNA POR ESPECTROSCOPIA UV-vis	43
4.7	ESTUDO DE INTERAÇÃO COM ALBUMINA DE SORO HUMANO (HSA)	44
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
5.1	ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$	47
5.2	ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR ^1H E ^{13}C	55
5.3	ANÁLISE ELEMENTAR.....	60
5.4	ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA	61
5.5	MEDIDAS DE CONDUTIVIDADE	71
5.6	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO	74
5.7	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA- VISÍVEL	80
5.8	VOLTAMETRIA CÍCLICA E DE PULSO DIFERENCIAL.....	84
5.9	DIFRAÇÃO DE RAIOS X POR POLICRISTAL (DRXP).....	88
5.10	DIFRAÇÃO DE RAIOS X POR MONOCRISTAL (DRXM)	90
5.11	ESTUDOS DE CITOTOXICIDADE.....	94
5.12	ESTUDO DE INTERAÇÃO COM DNA POR ESPECTROSCOPIA UV-vis	95
5.13	ESTUDO DE INTERAÇÃO COM ALBUMINA DE SORO HUMANO (HSA)	98
6	CONCLUSÃO.....	104
	REFERÊNCIAS	105
	APÊNDICES.....	113

1 INTRODUÇÃO

A Química Inorgânica Medicinal é relativamente recente, mas a área desenvolveu-se rapidamente nas últimas décadas. Numerosos íons metálicos desempenham um papel vital em sistemas biológicos e atualmente muitos compostos à base de metais ou sais de metais são rotineiramente administrados para fins terapêuticos e de diagnóstico (Figura 1). Ademais, nutrientes metálicos essenciais são fornecidos na forma suplementar para superar as deficiências ou inversamente, por meio de quelação em caso de sobrecarga no organismo (GAYNOR; GRIFFITH, 2012).

Figura 1- Principais áreas de aplicação da Química Inorgânica Medicinal.



Fonte: GAYNOR; GRIFFITH, 2012. Adaptada.

A principal vantagem da administração de fármacos a base de metal sobre os orgânicos é a capacidade de variar o número de coordenação, geometria e estados redox. Os metais também podem alterar as propriedades farmacológicas de medicamentos orgânicos através da formação de complexos (GRAF; LIPPARD, 2012). A resultante "pró-fármacos" tem características físicas e propriedades farmacológicas diferentes, permitindo que o fármaco possa ser liberado de forma controlada ou localizada. Esta abordagem pode conduzir ao

"resgate" de medicamentos que falharam devido à farmacologia ou alta toxicidade (HAMBLEY, 2007).

O sucesso da cisplatina como um agente anticâncer estimulou a busca por compostos citotóxicos com perfis de toxicidade mais aceitáveis, retenção e, se possível, expansão da atividade. Tal fato corroborou para o desenvolvimento de outros compostos envolvendo metais dos grupos 8, 9 e 10 da tabela periódica. Complexos de rutênio são atualmente objeto de grande atenção no campo da Química Medicinal, principalmente no que diz respeito às propriedades antitumorais, antimetastáticas, alta seletividade e baixa toxicidade sistêmica (KOSTOVA, 2006).

Nas últimas duas décadas ocorreu um crescimento exponencial na síntese de compostos de rutênio, vislumbrando um potencial fármaco. O aumento do interesse é também confirmado pelo número de artigos de revisão sobre este tópico, destacando as propriedades desta classe de compostos e salientando as diferenças que caracterizam os compostos de rutênio versus os de platina ou de outros metais de transição (BERGAMO; SAVA, 2011).

Dois complexos de rutênio, trans-[tetracloro(DMSO)(imidazol)rutenato(III)] conhecido como NAMI-A e o trans-[tetracloro(DMSO)(imidazol)rutenato(III)] conhecido como KP1019 estão atualmente em ensaios clínicos avançados e estudos sobre os efeitos biológicos de potenciais agentes terapêuticos à base do metal estão sendo publicados. Até o presente momento, o mecanismo de ação de complexos de rutênio é especulativo. Estudos mostram que estes têm uma quantidade inumerável de alvos (DNA, proteínas, membranas, entre outros) (KOMOR; BARTON, 2013).

Motivada por esta promissora área de concentração da Química Inorgânica, o presente trabalho fundamenta-se na síntese, caracterização, avaliação da atividade citotóxica e investigação do mecanismo de ação de complexos de rutênio com os ligantes cimetidina e 1-metil imidazol, uma vez que estes apresentam interessantes propriedades terapêuticas e quelantes.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A revisão bibliográfica relata sobre os ligantes cimetidina, 1-metilimidazol, biperidinas e fosfinas, bem como a Química de coordenação do rutênio e o potencial uso de metalofármacos no tratamento do câncer.

2.1 COMPLEXOS DE CIMETIDINA

Na década de 1970, com o advento da terapia farmacológica, houve uma regressão significativa no número de procedimentos cirúrgicos. Em 1972, James Black descobriu a presença de receptores da histamina nas células parietais. O desenvolvimento de uma substância bloqueadora desses receptores resultou na inibição da secreção de ácido gástrico, fato que o levou ao Prêmio Nobel de Medicina em 1988, resultando na produção do primeiro fármaco bloqueador dos receptores tipo II da histamina: a cimetidina (TONETO; OLIVEIRA; LOPES, 2011).

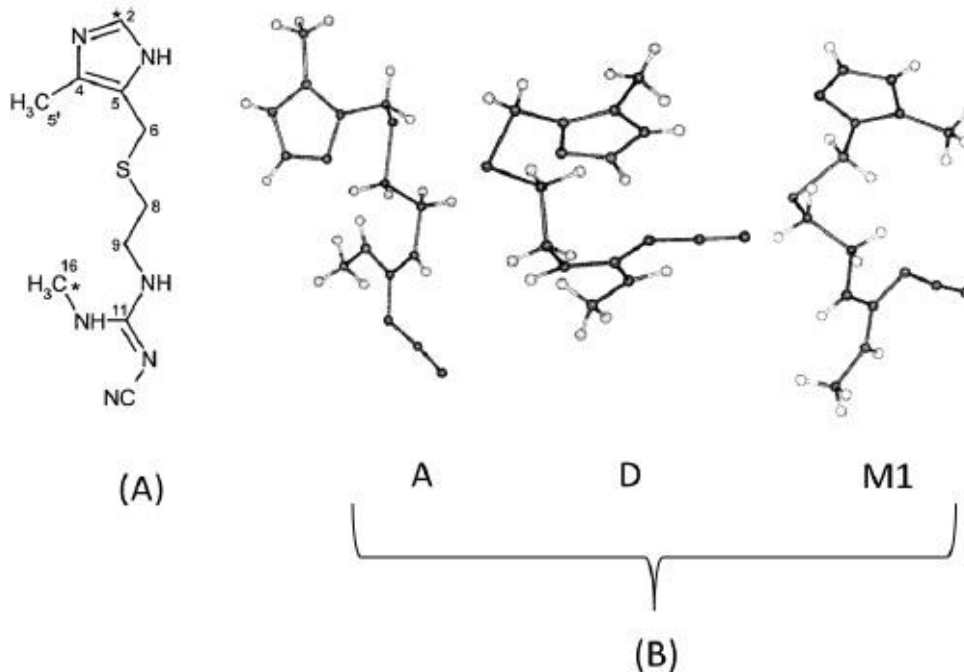
A cimetidina, 1-ciano-2-metil-3-[2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metilsulfanil]etil]-guanidina é o mais antigo antagonista do receptor de H₂ e é comumente prescrito no tratamento de doenças como refluxo gastro-esofágico, assim como para úlceras gástricas e duodenais (ZHENG et al., 2013). Os anti-histamínicos H₂, ou bloqueadores, são principalmente utilizados para reduzir a secreção do ácido gástrico (ABRAHAM, 2003).

Diferentes formas cristalinas são assumidas pela molécula da cimetidina, dependendo do solvente e do método de cristalização adotado. Este fenômeno é conhecido como polimorfismo e refere-se à habilidade de um composto cristalizar em mais de uma estrutura cristalina (CABEZA; EDENS; BERNSTEIN, 2015). Esses polimorfos são formados através de uma variedade de ligações de hidrogênio intra e/ou intermoleculares. A cimetidina possui sete formas polimórficas, sendo as formas A, B, C e D anidras e as modificações M1, M2 e M3 as formas monohidratadas (Figura 2). A cristalização da molécula a partir de uma solução aquosa, por exemplo, pode conduzir à obtenção dos quatro polimorfos, enquanto três formas podem ser obtidas através da cristalização em água ou em misturas de água com solventes orgânicos (LIMBERGER, 2011).

Apesar de apresentar diferentes formas cristalinas, o fato de ser um fármaco de Classe

III (alta solubilidade) no sistema de classificação biofarmacêutica segundo Takagi et al. (2006), minimiza as chances de haver problemas de biodisponibilidade em decorrência do polimorfismo.

Figura 2 – Formas polimórficas da cimetidina.

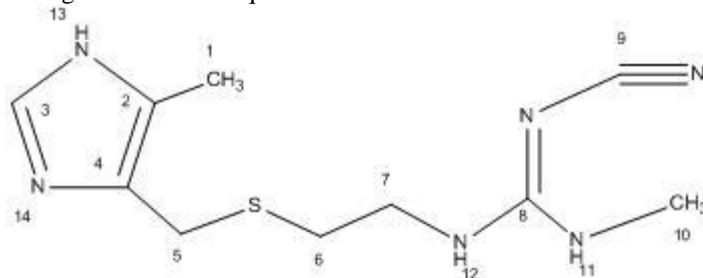


Nota: (A) Estrutura química e sistema de numeração para a cimetidina. (B) Conformações moleculares na célula unitária cristalográfica da cimetidina anidra, forma A (à esquerda) e D (meio), e o mono-hidrato de M1 (à direita), como determinado por difração de raios X.

Fonte: MIDDLETON et al., 2000.

Sua estrutura química (Figura 3) consiste principalmente de três unidades funcionais: um anel imidazólico 4,5-disubstituído, uma cisteína e um derivado de N-cianoazometina ou guanidina (ONOA et al., 2002).

Figura 3-Estrutura química da Cimetidina.



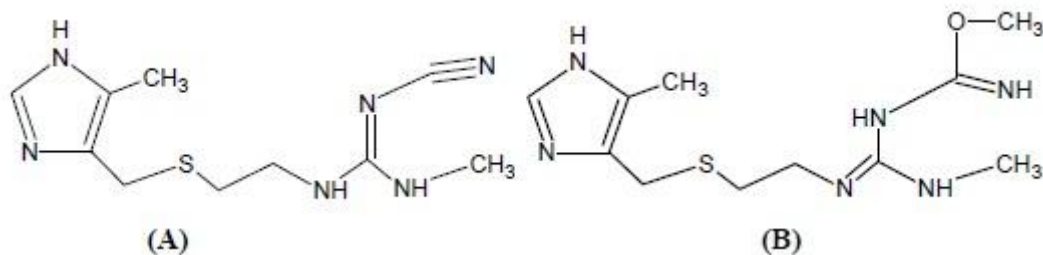
Fonte: Do autor.

A cimetidina comporta-se como um forte agente quelante, podendo atuar como um

ligante bidentado por meio do nitrogênio imidazólico e pelo átomo de enxofre, formando um anel de cinco membros, ou como um ligante tridentado com a coordenação ocorrendo no nitrogênio imidazólico, no átomo de enxofre e no grupo nitrila (ONOA et al., 2002).

A interação da cimetidina com cobre(II) foi estudada por BIANUCCI et al. (1991) e por meio da difração de raios X verificou-se a formação de dois compostos, um verde $[\text{Cu}(\mathbf{1})_2](\text{ClO}_4)_2$ e um azul $[\text{Cu}(\mathbf{2})\text{ClO}_4]\text{ClO}_4$ onde **1** e **2** correspondem aos ligantes mostrados nas Figuras 4-(A) e 4-(B) respectivamente, sendo que esta última representa a molécula da cimetidina modificada pela solvólise metanólica da função nitrila.

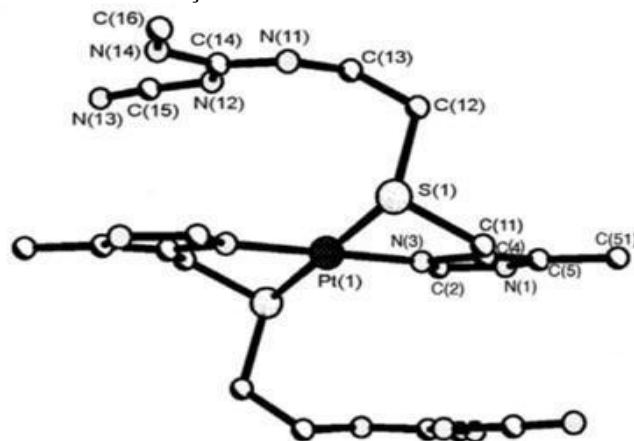
Figura 4- (A) Cimetidina; (B) Cimetidina modificada.



Fonte: BIANUCCI et al., 1991. Adaptada.

Na literatura (ONOA et al., 2002), há relatos de sínteses de complexos de Pd(II) e Pt(II) com a cimetidina. A Figura 5 mostra um desenho em perspectiva da estrutura molecular do *trans*- $[\text{Pt}(\text{cim})_2]\text{Cl}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (os íons cloretos não são mostrados). A platina(II), que se encontra em um centro de inversão, é tetracoordenada por dois átomos de nitrogênio imidazólicos e dois átomos de enxofre pertencentes a duas moléculas de cimetidina separadas (ONOA et al., 2002).

Figura 5 - $[\text{Pt}(\text{Cim})_2]^{2+}$. Pt(II) ambiente e esquema de numeração na cimetidina.



Fonte: ONOA et al., 2002. Adaptada.

2.2 CIMETIDINA E AÇÃO ANTITUMORAL

No momento de sua introdução no mercado ao final de 1970, a cimetidina raramente foi considerada um agente com utilidade clínica que não sua indicação primária. Os primeiros relatos sugerindo que a cimetidina exibiu um efeito clínico oncológico ocorreu em 1988 no contexto de câncer gástrico (LEFRANC et al., 2006).

Antes do advento de antieméticos mais fortes este fármaco foi prescrito para tratar a náusea associada à quimioterapia. Observou-se que pacientes com câncer tratados com cimetidina tiveram uma melhora significativa como resposta, comparado com aqueles não tratados (KUBECOVA et al., 2011).

Mais recentemente, foi relatado que a cimetidina pode atuar como a temozolomida (TMZ), um fármaco de primeira linha no tratamento do glioblastoma multiforme, melhorando a sobrevivência em humanos e ratos com glioblastoma (LEFRANC et al., 2005).

Evidências sugerem que a cimetidina também pode melhorar a sobrevida de pacientes com tumores malignos (Tabela 1), incluindo câncer gástrico (JIANG et al., 2011), colo-retal (PANTZIARKA et al., 2014), de células renais (TATOKORO et al., 2011) e melanoma (ZHENG et al., 2013).

Estudos sobre efeitos antitumorais da cimetidina indicaram vários mecanismos potenciais de ação, caracterizados por três aspectos gerais: a) um efeito inibidor direto sobre o crescimento do tumor, bloqueando o crescimento de células promovido pela atividade da histamina e um efeito indireto, através da inibição do tumor, associado à angiogênese; b) umaimunomodulação mediada por células, aumentando a resposta imune do hospedeiro para as células tumorais; c) uma inibição da migração de células de cancro e adesão às células endoteliais e, por conseguinte, uma inibição de tumor neoangiogênese e o desenvolvimento de metástase (LEFRANC et al., 2006). Contudo, o mecanismo exato de ação pelo qual a cimetidina afeta o crescimento e a progressão de células tumorais permanecem pouco compreendidos (ZHENG et al., 2013).

Tabela 1- Descrição de vários ensaios clínicos utilizando cimetidina em oncologia.

Indicação Oncológica	Tipo de ensaio	Dose	Nº de pessoas	Resultados
Câncer Gástrico	Randomizado	Pós operatório 800mg/d	181	Aumento significativo
Câncer Gástrico	Randomizado	1-1.2 g/d	65	Aumento significativo
Câncer colorretal	Randomizado	5 d pre-/2 d pós-operatório 800 mg/d	34	Aumento significativo
Câncer colorretal	Randomizado	5FU+/- pós-operatório 800 mg/d	64	Aumento significativo
Câncer colorretal	Randomizado	Pós-operatório 400 mg2x/d, 2 a	45	Aumento significativo
Câncer colorretal	Randomizado	Pré-operatório 7 d	42	3-a benefício da sobrevivência
Câncer colorretal	Não Randomizado	5FU+/-pós operatório 800 mg/d	125	10-a benefício da sobrevivência
Melanoma avançado	Fase II	300 mg, 4 x/d	64	1 RC, 2 RP
Melanoma avançado	Fase II	INF + 1.2 g/d	19	7RP
Metastático RCC	Não Randomizado	Cumarina+ 300 mg, 4x/d apd	35	3 RC, 11 RP
Metastático RCC	Fase II	Cumarina+ 300 mg 4x/d	42	4 RP
Metastático RCC	Não Randomizado	600 mg/d apd	50	2 RC
Metastático RCC	Fase III	INF +/- (cumarina + 400 mg 3x/d)	148	Aumento não significativo

Nota: (apd: até a progressão da doença; d:dia; a: ano; RC: resposta completa; RP: resposta parcial; INF: interferon; CCR: carcinoma de células renais).

Fonte: LEFRANC et al., 2006. Tradução.

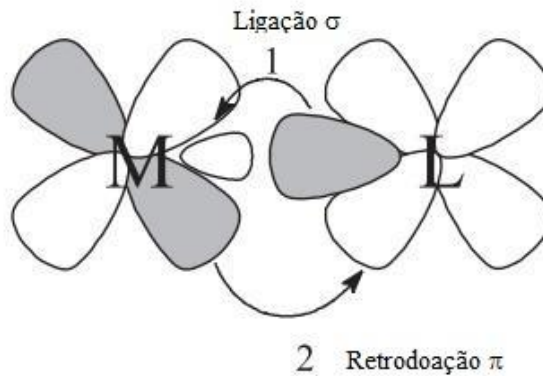
2.3 LIGANTES FOSFÍNICOS

Nas fases iniciais das investigações, ligantes fosfínicos têm provado diversos benefícios, devido à sua alta afinidade por metais de transição e a sua capacidade de impor atividade catalítica. Desde a década de setenta, um grande número de ligantes tem sido desenvolvido levando a complexos de Rh, Ir ou Ru capazes de catalisar um número de hidrogenações de C=C, C=O e C=N (ERRE et al., 2008).

As fosfinas possuem um par de elétrons capaz de formar ligações σ estáveis e orbitais

híbridos, do tipo $3p\sigma^*d\pi$ vazios, capazes de receber elétrons. Assim, são adequadas à retrodoação. Neste tipo de ligação química a densidade eletrônica é sinergicamente compartilhada entre o ligante e o metal, originando ligações mais estáveis (Figura 6) (VALLE et al., 2008).

Figura 6 – Representação das interações metal-ligante



Fonte: Adaptado de VALLE et al., 2008.

Uma grande vantagem dos ligantes fosfínicos em relação a outros ligantes é a utilização da técnica de ressonância magnética nuclear. O isótopo ^{31}P , $\text{spin}=1/2$, de abundância relativa de 100% e a ampla faixa de deslocamentos químicos, destacou o fósforo nesta técnica, tornando-se uma ferramenta eficaz na determinação estrutural dos compostos e na análise de rotina (CAVARZAN, 2010).

A importância das fosfinas em compostos de coordenação não está restrita ao seu uso apenas em catálise, pois a descoberta do envolvimento de complexos metálicos contendo estes ligantes em atividades antitumorais ocorreu há mais de 25 anos. Destaca-se que os ligantes bifosfínicos, quando livres, são também ativos, ainda que em menor extensão (VALLE et al., 2008).

2.4 LIGANTES N-HETEROCÍCLICOS

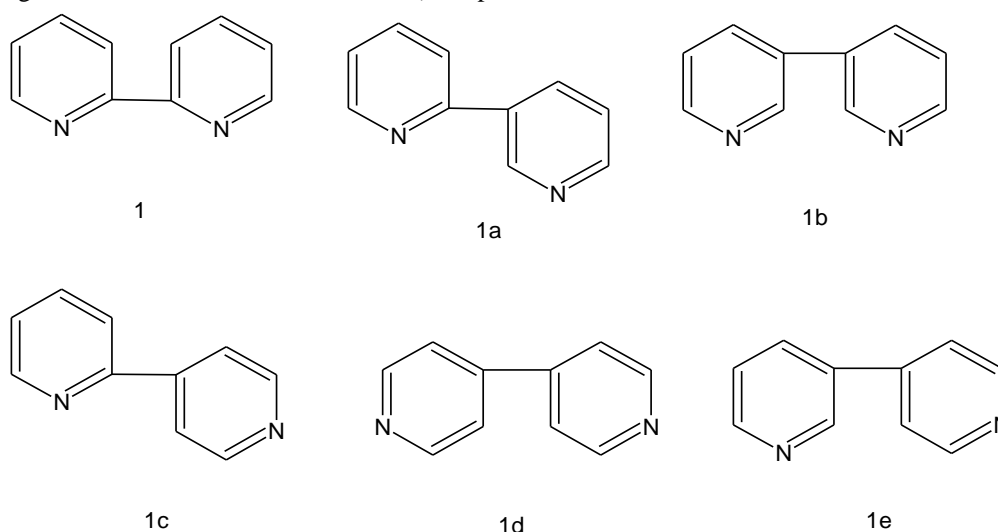
Os ligantes N-heterocíclicos são muito versáteis, podendo variar suas propriedades físicas e químicas com a estrutura: sistemas aromáticos ou não, anéis de diferentes formatos, compostos com anéis conjugados ou não, adição de grupos substituintes em diferentes posições. Tais tipos de ligantes possuem orbitais $p\pi$ antiligantes vazios e um par de elétrons

capaz de formar ligações σ fortes e desta forma são adequados à retrodoação, doando elétrons através da ligação σ e recebendo elétrons do metal através do orbital π antiligante vazio (SANTIAGO, 2004).

2.4.1 Bpiridinas

As bpiridinas ou dipiridinas são dímeros da piridina que podem ser obtidos como seis isômeros diferentes (Figura 7): 2,2'-bipiridina (1), 2,3'-bipiridina (1a), 3,3'-bipiridina (1b), 2,4'-bipiridina (1c), 4,4'-bipiridina (1d) e a 3,4'-bipiridina (1e). Estas são pouco polares e insolúveis em água e, devido aos pares de elétrons não-ligantes dos átomos de nitrogênio nos anéis heteroaromáticos, têm sido muito usadas como ligantes para formação de complexos com as mais variadas aplicações (DONNICI et al., 2002).

Figura 7 – Estruturas dos isômeros da 2,2'-bipiridina.



Fonte: DONNICI et al., 2002.

Ligantes contendo duas ou mais unidades de 2,2'-bipiridina podem a princípio ser utilizados como pontes de interligação de centros metálicos em um arranjo espacial bem definido. Tais ligantes possuem aplicações catalíticas, eletroquímicas, luminescentes e condutoras de eletricidade, estocagem de energia solar, foto e opto-eletrônica até estudos de interação com o DNA, reconhecimento molecular quiral e outras aplicações tecnológicas (DONNICI et al., 2002; KAES; KATZ; HOSSEINI, 2000).

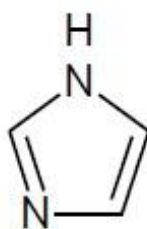
2.4.2 1-metil imidazol

O imidazol é um constituinte de vários produtos naturais importantes, incluindo purinas, histamina, histidina e ácido nucleico. Por ser um composto aromático polar e ionizável que melhora as características farmacocinéticas das moléculas é utilizado como um fármaco para otimizar os parâmetros de solubilidade e biodisponibilidade de moléculas fracamente solúveis (VERMA; JOSHI; SINGH, 2013).

Em um passado não tão distante, aplicações de derivados imidazólicos na Química Medicinal possibilitou progressos notáveis. As características estruturais do anel imidazólico fazem com que este esteja pronto para se ligar com uma variedade de enzimas e receptores do sistema biológico (SHARMA et al., 2014).

O imidazol (Figura 8) é um anel planar de cinco membros que é solúvel em água e outros solventes polares. É classificado como um composto aromático devido à presença de um sexteto de elétrons π que consiste em um par de elétrons do átomo de nitrogênio protonado e um elétron de cada um dos quatro átomos restantes do anel (VERMA; JOSHI; SINGH, 2013).

Figura 8 - Estrutura química do imidazol.



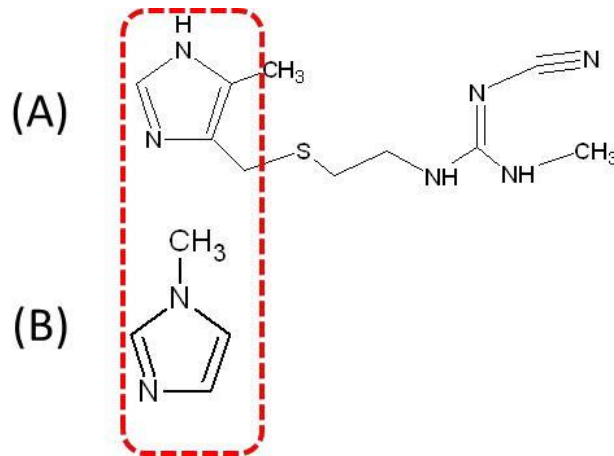
Fonte: Do autor.

Geralmente, o imidazol forma complexos monodentados com íons metálicos através do átomo de nitrogênio. Na literatura é encontrado um grande número de derivados imidazólicos com diversos efeitos farmacológicos, incluindo atividades anti-inflamatórias, antimicrobianas, antimaláricas e antitumorais (CORRÊA et al., 2016; VERMA; JOSHI; SINGH, 2013; ZHANG et al., 2006).

Diante de tais estudos envolvendo o imidazol e suas interessantes propriedades farmacológicas, o derivado 1-metil imidazol (Figura 9) foi selecionado para uma investigação quanto à coordenação frente a complexos fosfínicos e bipyridínicos de rutênio, assim como a

investigação de sua citotoxicidade em células tumorais. Ademais, este ligante foi escolhido para um auxílio e comparação do modo de coordenação da cimetidina, uma vez que a mesma apresenta o grupo imidazol em sua estrutura.

Figura 9 – (A) cimetidina (B) 1-metil imidazol.



Fonte: Do autor.

2.5 COMPLEXOS DE RUTÊNIO

Buscando um novo fármaco com propriedades antitumorais à base de metal com atividade biológica complementar à cisplatina, alguns complexos de rutênio foram recentemente investigados quanto as suas atividades. Muitos deles com ligantes nitrogenados, em particular, complexos de Ru(II) e Ru(III) com aminas e iminas aromáticas têm demonstrado exibir boa atividade antitumoral. Eles variam de compostos multicloros aminas simples, tais como $[\text{cis-Ru(III)Cl}_2(\text{NH}_3)_4]^+$ e $[\text{fac-Ru(III)Cl}_3(\text{NH}_3)_3]$, para complexos polipiridil, $[\text{cis-Ru(II)Cl}_2(\text{bpy})_2]$ e $[\text{mer-Ru(III)Cl}_3(\text{terpy})]$, heterocíclicos (HInd) $[\text{trans-Ru(III)Cl}_4(\text{Ind})_2]$ (Ind = indazol) e (HIm) $[\text{trans-Ru(III)Cl}_4(\text{Im})_2]$ (Im = imidazol) e complexos arilazopiridinas, como $[\text{trans-Ru(II)Cl}_2(\text{azpy})_2]$ (azpy = 2-(fenilazo)piridina) (BESKER et al., 2007).

Há três características principais que tornam os adequados para aplicação medicinal: taxa de troca de ligantes, estados de oxidação acessíveis e capacidade do átomo de rutênio mimetizar o de ferro em ligações a determinadas moléculas biológicas (NAIK et al., 2014).

O rutênio é um metal de transição do grupo 8, o mesmo grupo químico do ferro. Este

apesar do seu potencial de reatividade e toxicidade é um elemento chave, sem o qual a maioria das células não poderia sobreviver, uma vez que exerce função de transporte no organismo. O rutênio é um metal de transição do grupo 8 – o mesmo grupo químico do ferro, este fato levou alguns químicos a postularem que ele é capaz de substituir o ferro em algumas proteínas. No entanto, outros permanecem céticos de que os dois metais são semelhantes o suficiente para serem intercambiáveis (PAGE, 2012).

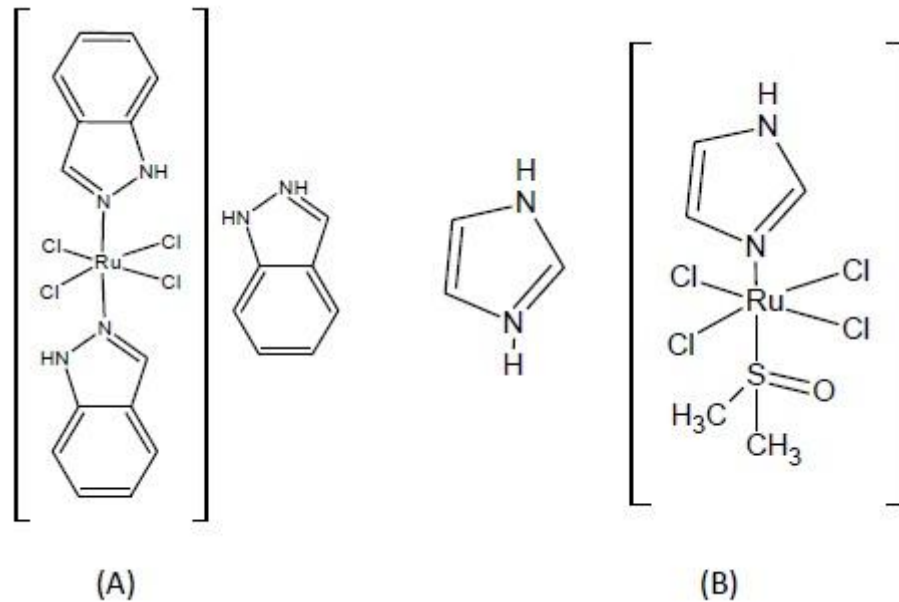
O potencial redox entre os diferentes estados de oxidação ocupados por complexos de rutênio permite que o corpo catalise reações de oxidação e redução, dependendo do meio fisiológico. As alterações bioquímicas que acompanham o câncer alteram o meio fisiológico, permitindo que estes sejam ativados seletivamente em tecidos cancerosos (BRABEC; NOVAKOVA, 2006).

Vários grupos de pesquisa têm explorado compostos de rutênio quanto a sua capacidade de inibir o crescimento de tumores. O principal foco tem sido a interação entre complexos de rutênio ativos e seus possíveis alvos biológicos, tais como DNA, RNA, transferrina, albumina e citocromo c (MOTSWAINYANA; AJIBADE, 2015).

Nos últimos anos, o interesse em compostos de rutênio(III) anticancerígenos, tais como imidazol, NAMI-A (Figura - 10A) e indazol, KP1019 (Figura - 10B) tem crescido e ambos compostos têm sido o assunto de estudos clínicos em fase II (GROESSL et al., 2007).

Apesar das semelhanças estruturais e químicas estes dois complexos de Ru(III) mostram comportamentos antitumorais distintos. Em estudos pré-clínicos, NAMI-A tem demonstrado efeitos inibidores contra a formação de metástases de câncer em uma variedade de tumores em modelos animais, mas parece faltar efeito citotóxico direto, enquanto KP1019 mostrou uma atividade antitumoral direta contra uma grande variedade de tumores humanos primários por indução de apoptose. No entanto, muitos aspectos dos efeitos inibitórios de tumor destes compostos de rutênio ainda não estão completamente compreendidos (ANTONARAKIS; EMADI, 2010).

Figura 10 – Estruturas propostas para os compostos de rutênio (A) NAMI-A e (B) KP1019.



Fonte: Do autor.

2.6 CÂNCER

O câncer é o crescimento descontrolado de células que podem invadir e se espalhar para qualquer parte do corpo. Ele pode ter consequências graves para a saúde, e é uma das principais causas de morte, sendo que 8.2 milhões de pessoas morrem a cada ano (cerca de 13% de todas as mortes no mundo) (WHO, 2016).

No Brasil, são previstos mais de 500 mil novos casos de câncer ao ano. Os tipos de maior incidência incluem o câncer de mama, câncer de próstata, câncer de pulmão e câncer colo-retal. Apesar da evolução dos tratamentos, altos índices de mortalidade ainda persistem para algumas neoplasias malignas, como as de pulmão e do sistema nervoso central (SNC) (IB-USP, 2016).

Os gliomas representam a forma de ocorrência mais comum de tumor no cérebro. O glioblastoma multiforme (GBM) é a forma mais maligna de glioma causando 3-4% de todas as mortes relacionadas ao câncer. A Organização Mundial de Saúde define GBM como grau IV de câncer, caracterizado como maligno, mitoticamente ativo e predisposto à necrose (CARLSSON; BROTHERS; WAHLESTEDT, 2014).

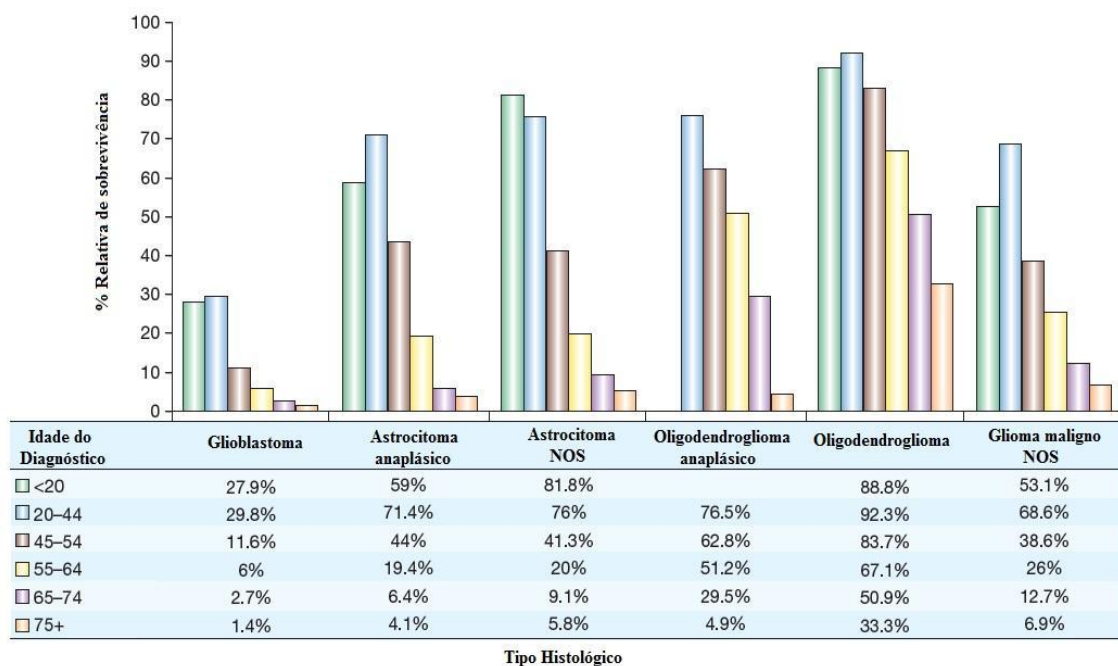
O prognóstico para pacientes com glioma muitas vezes é pobre (somente 2% dos pacientes com 65 anos ou mais, e apenas 30% das pessoas com idade inferior a 45 anos no

momento do diagnóstico sobrevivem por dois ou mais anos) (SCHWARTZBAUM et al., 2006).

O tratamento padrão para estes gliomas é tipicamente cirurgia, seguida de radioterapia e quimioterapia (LEFRANC et al., 2006). O tempo de sobrevivência para pacientes com tumor cerebral maligno está relacionado com a idade ao diagnóstico e o tipo histológico do seu tumor (Figura 11). Para cada grupo etário, a probabilidade de sobrevivência relativa é menor para os pacientes com GBM e dentro de cada tipo histológico, a probabilidade de sobrevivência é menor para grupos etários mais velhos (SCHWARTZBAUM et al., 2006).

GBM são caracterizados por uma elevada capacidade de invasão, proliferação rápida e resistência à apoptose segundo Cheng (2013), portanto a investigação de novas terapias é de suma importância.

Figura 11 - Probabilidade de sobrevivência de glioma em relação a fatores como idade no momento do diagnóstico e subtipo histológico.



Nota: Com base no acompanhamento de indivíduos diagnosticados entre 1973 e 2002.
Fonte: SCHWARTZBAUM et al., 2006.

3 OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo a síntese e caracterização de complexos de rutênio(II) de fórmula geral $[RuCl(L)(dppb)(N-N)]$ onde N-N = 2,2'-bipiridina, 4,4'- dimetil-2,2'-bipiridina, 5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina e 1,10-fenantrolina, dppb = 1,4-bis difenil fosfina butano e L = cimetidina e 1-metil imidazol.

Avaliar as propriedades citotóxicas dos complexos sintetizados; bem como estudar a interação destes com possíveis alvos biológicos (DNA e HSA).

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Síntese dos complexos de rutênio(II) com cimetidina e 1-metil imidazol;
- b) Caracterização dos compostos obtidos, utilizando-se as técnicas: análise elementar, análise termogravimétrica, difração de raios X por monocristal, quando possível, e policristal, espectroscopia de absorção na região do UV-vis, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de 1H , $^{31}P\{^1H\}$, ^{13}C , voltametria cíclica e voltametria de pulso diferencial;
- c) Avaliação da atividade citotóxica dos compostos sintetizados na linhagem celular de glioblastoma (U251MG) e de células normais de fibroblasto (CCD-1029Sk);
- d) Estudo de interação dos compostos com DNA;
- e) Estudo de interação dos compostos com HSA.

4 METODOLOGIA

A seguir são relatados a metodologia, solventes e reagentes utilizados para a síntese de complexos de Ru(II) com os ligantes cimetidina e 1-metil imidazol.

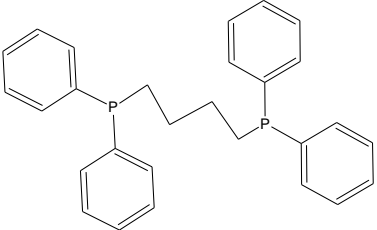
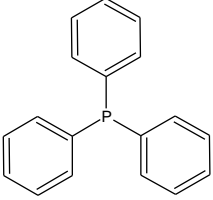
4.1 OBTENÇÃO DA ATMOSFERA INERTE: ARGÔNIO

Os complexos foram sintetizados sob atmosfera inerte e em condições anidras, através de um sistema de secagem de gás argônio montado no Laboratório Interdisciplinar de Química (LabiQ) da Unifal-MG. A atmosfera inerte foi obtida pela passagem de fluxo de argônio por uma coluna de purificação composta de camadas alternadas de anéis de vidro (0,5 cm de diâmetro x 0,5 cm de altura) e catalisador do tipo BTS - R - 3 - 11 (Fluka Chemika), mantida à 60 °C para o catalisador permanecer ativado, seguindo então para colunas contendo sílica gel e cloreto de cálcio, respectivamente.

4.2 SOLVENTES, REAGENTES E LIGANTES

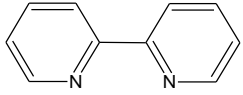
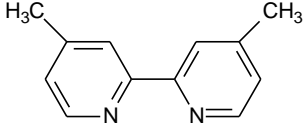
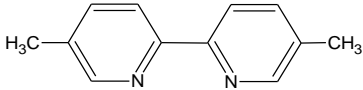
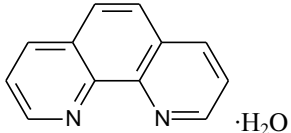
Todos os solventes utilizados, Aldrich e Vetec, passaram por processos de purificação segundo os métodos descritos na literatura (PERRIN; ARMAREGO, 1980). Os principais solventes utilizados foram: acetona, diclorometano, éter etílico, etanol, tolueno e hexano. Os reagentes utilizados nas sínteses como o tricloreto de rutênio hidratado ($\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) e os demais (Tabelas 2, 3 e 4) são de pureza analítica procedentes da Aldrich e foram utilizados como recebidos, sem tratamento prévio.

Tabela 2 - Ligantes fosfínicos utilizados.

Nome do Ligante	Fórmula Estrutural
1,4'-bis(difenilfosfina)butano (dppb)	
Trifenilfosfina (PPh ₃)	

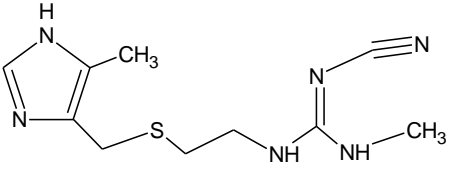
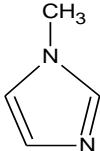
Fonte: Do autor.

Tabela 3 - Ligantes N-heterocíclicos utilizados.

Nome do Ligante	Fórmula Estrutural
2,2'-bipiridina (bipy)	
4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina (4,4'-Me-bipy)	
5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina (5,5'-Me-bipy)	
1,10-fenantrolina x.H ₂ O (fen)	

Fonte: Do autor.

Tabela 4 – Ligantes cimetidina e 1-metilimidazol.

Nome do Ligante	Fórmula Estrutural
Cimetidina (CIM)	
1-metilimidazol (imid)	

Fonte: Do autor.

4.3 SÍNTESE DOS COMPLEXOS PRECURSORES E NOVOS DERIVADOS

As sínteses dos complexos precursores de rutênio com ligantes fosfínicos e bipyridínicos, bem como, os complexos de rutênio com cimetidina e 1-metilimidazol são relatadas a seguir.

4.3.1 $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$

O precursor $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, foi obtido pela redução do tricloreto de rutênio com trifenilfosfina, a partir de modificações do procedimento descrito na literatura Stephenson e Wilkinson (1966), no qual, 1,00 g de $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (4,80 mmol) foi dissolvido em 200 mL de metanol previamente desaerado, sob refluxo e atmosfera inerte, por aproximadamente 15 minutos. Em seguida 5,75 g de PPh_3 (21,90 mmol) foram adicionados. A solução permaneceu sob refluxo e atmosfera inerte por três horas. O precipitado marrom escuro formado foi filtrado a quente, utilizando-se um funil de placa porosa, lavado com metanol e hexano desaerados, para a retirada de excesso de fosfina livre e seco a vácuo. Rendimento: 83% (3,83g).

4.3.2 $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{dppb})_3]$

O precursor $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{dppb})_3]$ foi preparado segundo procedimento descrito por Bressan e Rigo (1975). Adicionou-se $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ (1,0 g; 1,04 mmol) e dppb (0,53 g; 1,24 mmol) em hexano (130 mL) previamente desaerado. Deixou-se em refluxo por 6 horas; posteriormente o precipitado verde formado na solução foi filtrado e lavado com metanol para a retirada de excesso de bifosfina livre e em seguida lavado com hexano, logo depois seco sob vácuo. Rendimento: 85% (0,42 g).

4.3.3 *cis*-[RuCl₂(dppb)(N-N)], onde N-N = 2,2'-bipiridina, 4,4'- dimetil-2,2'-bipiridina,5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina e 1,10-fenantrolina xH₂O

30 mL de diclorometano foram desaerados em um schlenck, em seguida adicionou-se [Ru₂Cl₄(dppb)₃] (1,00 g; 0,62 mmol) e excesso de ligante N-heterocíclico (1,55 mmol), observou-se imediata mudança de cor da solução, tornando-se vermelha. Foi feito vácuo no schlenck e o sistema foi mantido em refluxo por 48 horas. Em seguida, a solução foi rotaevaporada até 2 mL e adição de 30 mL de éter etílico levou a formação de um precipitado de coloração vermelho intenso, o qual foi filtrado em funil de placa sinterizada e seco sob pressão reduzida. Rendimento: 73% (0,68 g).

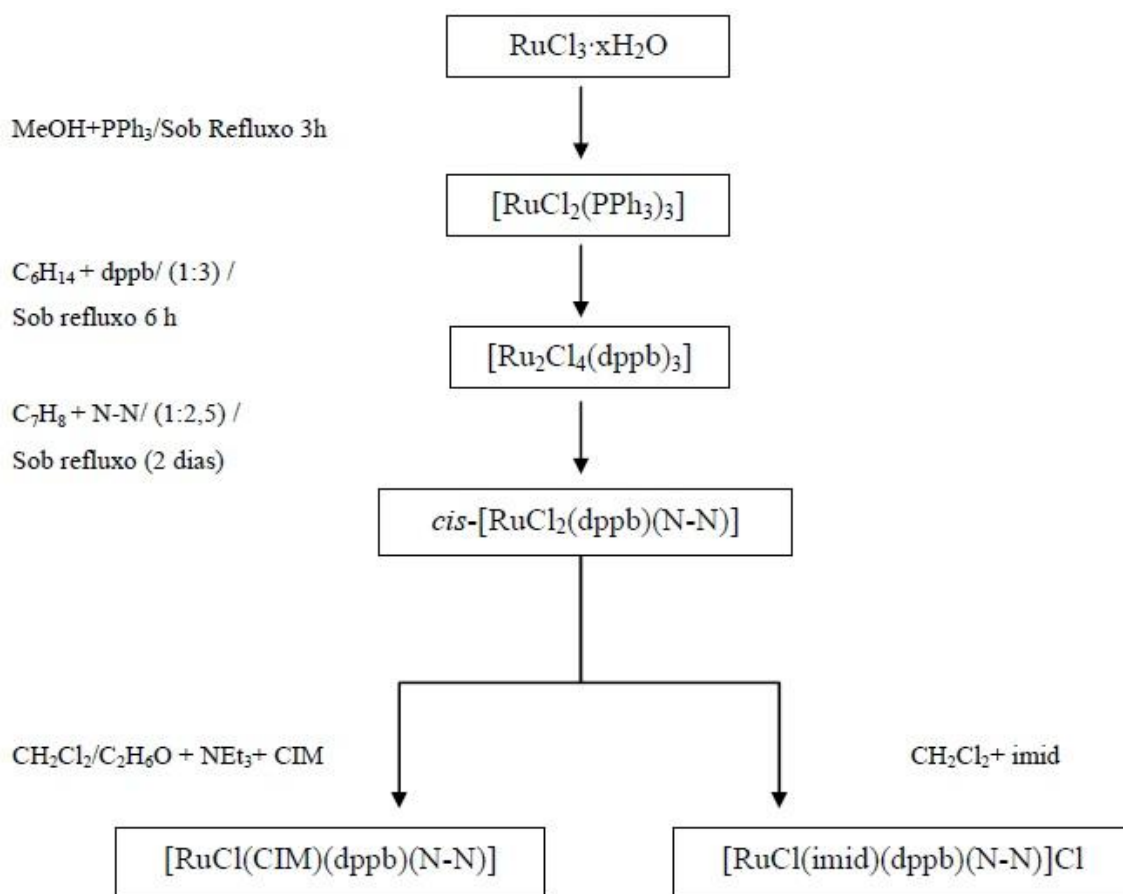
4.3.4 Síntese dos complexos de rutênio(II) com cimetidina

As sínteses dos complexos de rutênio(II) com cimetidina foram realizadas utilizando-se uma proporção estequiométrica 2:1 (ligante/precursor), os quais seguiram os mesmos procedimentos para todos os precursores. Primeiramente, 2 mL de diclorometano e 1 mL de etanol foram desaerados em um schlenck sob temperatura ambiente. Em seguida adicionou-se (0,0334 g; 0,13 mmol) de CIM, 1 gota de trietilamina e (0,050 g; 0,06 mmol) do precursor. Fez-se vácuo no sistema e agitou-se a solução, observando uma mudança da coloração do vermelho para laranja. O volume desta foi rotaevaporado até completa remoção do solvente, em seguida adicionou-se 1 mL de acetona e 20 mL de éter etílico previamente desaerados. Observou-se a formação de um precipitado de cor laranja, o qual foi filtrado em funil de placa porosa e lavado com éter etílico, em seguida seco à pressão reduzida. Rendimentos: [RuCl(CIM)(dppb)(bipy)] (1) 63% (0,04 g); [RuCl(CIM)(dppb)(4,4'-Me-bipy)] (2) 63% (0,04 g); [RuCl(CIM)(dppb)(5,5'-Me-bipy)] (3) 63% (0,04g) e [RuCl(CIM)(dppb)(fen)] (4) 40 % (0,02 g).

4.3.5 Síntese dos complexos de rutênio(II) com 1-metilimidazol

Os complexos de rutênio(II) com o ligante 1-metilimidazol foram sintetizados utilizando-se uma proporção estequiométrica 5:1 (ligante/precursor), os quais seguiram os mesmos procedimentos para todos os precursores. Adicionou-se (0,050 g; 0,06 mmol) do precursor em 20 mL de diclorometano desaerado. Em seguida (0,026 mL; 0,33 mmol) de 1-metilimidazol foram adicionados à solução que ficou sob agitação constante à temperatura ambiente durante meia hora. Posteriormente, o volume da solução foi reduzido a 1 mL e utilizou-se diclorometano e hexano para precipitação do composto, o qual foi filtrado em funil de placa sinterizada e seco à pressão reduzida. Rendimentos: [RuCl(imid)(dppb)(bipy)]Cl (5) 68% (0,03g), [RuCl(imid)(dppb)(4,4'-Me-bipy)]Cl (6) 65% (0,03g), [RuCl(imid)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]Cl (7) 65% (0,03g) e [RuCl(imid)(dppb)(fen)]Cl (8) 60% (0,029 g).

Figura 12 – Fluxograma da rota sintética.



Fonte: Do autor.

4.4 CARACTERIZAÇÃO

Para a caracterização dos complexos de Ru(II) foram utilizadas as técnicas citadas abaixo.

4.4.1 Análise elementar

As medidas foram realizadas em triplicata em um analisador CHN modelo EA 1108 da FISOONS no laboratório de microanálise do Departamento de Química da UFSCar. A técnica foi utilizada para determinar os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio presentes nos compostos obtidos.

4.4.2 Análise termogravimétrica

As curvas termogravimétricas foram obtidas empregando-se o equipamento *TA Instruments*, modelo *Q600* disponível no Laboratório Interdisciplinar de Química da UNIFAL-MG. Cada amostra com massa de aproximadamente 8-10 mg foi analisada em cadinho de alumina e submetida a um aquecimento controlado desde a temperatura ambiente, por volta de 27°C até 1050°C, com razão de aquecimento de 10°C·min⁻¹, sob atmosfera de ar sintético com fluxo contínuo de 100 mL·min⁻¹.

4.4.3 Difração de raios X por monocristal

As medidas de DRXM foram realizadas em um difratômetro de raios X por monocristal, da marca Agilent Technologies, Modelo SuperNova, instalado no Departamento de Química da Universidade Federal de Juiz de Fora. Os dados foram obtidos a 293 K utilizando a fonte de MoK α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). As estruturas foram resolvidas com o software

Sir2014 (ADAMS, 2010) e refinadas com o software SHELXL2013 (SHELDRICH, 2008). As tabelas cristalográficas foram geradas pelo WinGX (FARRUGIA, 2012) e o software ORTEP (FARRUGIA, 1997) foi usado para as representações gráficas dos dados cristalinos.

4.4.4 Difração de raios X por policristal

As medidas de DRXP foram realizadas no difratômetro automático de pó da marca Rigaku modelo ULTIMA IV do Laboratório de Cristalografia na UNIFAL-MG. Durante os experimentos foi empregado a radiação $\text{CuK}\alpha$ (tubo selado) usando ótica instrumental de feixe paralelo. A varredura foi no modo contínuo com velocidade de $0,5^\circ 2\theta/\text{min}$, entre 3 a $50^\circ 2\theta$, gravando-se a contagem a cada $0,02^\circ 2\theta$. Foi usado uma voltagem de 40 kV e corrente de 30 mA.

4.4.5 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Os espectros vibracionais na região do infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrofotômetro BOMEM MICHELSON FT MB-102, pertencente ao Laboratório de Síntese e Reatividade de Compostos Inorgânicos (LERCI) da Universidade Federal de São Carlos. As análises foram realizadas na região compreendida entre 4000 e 200 cm^{-1} . As amostras sólidas foram diluídas em KBr, o qual foi mantido em estufa à 120°C e previamente triturado antes da utilização.

4.4.6 Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível

Os espectros de absorção na região do ultravioleta-visível (UV/vis) foram obtidos utilizando-se um espectrofotômetro HEWLETT PACKARD DIODE ARRAY - 8452^a pertencente ao Laboratório de Síntese e Reatividade de Compostos Inorgânicos (LERCI) da Universidade Federal de São Carlos. Os compostos foram dissolvidos em diclorometano, de

modo a se obter soluções de concentração da ordem de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$, sendo posteriormente diluídas para concentrações desejadas. As medidas foram realizadas utilizando-se cubetas de quartzo com caminho óptico de um cm na região compreendida entre 200 a 800 nm.

4.4.7 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e COSY foram obtidos em um espectrômetro BRUKER 400 MHz, na Universidade Federal de São Carlos e os de ^1H e ^{13}C foram obtidos em um espectrômetro BRUKER modelo AC-300, operando a 300 MHz para RMN ^1H e 75 MHz para RMN ^{13}C , na UNIFAL-MG. Para os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram utilizados os solventes deuterados DMSO- d_6 (complexos com o ligante CIM) e CDCl_3 - d (complexos com o ligante imid). As amostras para a RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ foram solubilizadas em diclorometano e um capilar contendo D_2O foi introduzido no interior do tubo de RMN, o qual teve a finalidade de ser a referência externa para a frequência do deutério.

4.4.8 Medidas de Condutividade

As medidas de condutividade foram feitas em um condutivímetro MICRONAL modelo B-330, equipado com cela de platina com constante igual a $0,089 \text{ cm}^{-1}$ do Laboratório de Síntese e Reatividade de Compostos Inorgânicos (LERCI) da Universidade Federal de São Carlos. Utilizou-se concentrações da ordem de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ em diclorometano (complexos com CIM) e acetona (complexos com imid).

4.4.9 Medidas Eletroquímicas

As medidas eletroquímicas foram obtidas em um potenciostato Electrochemical Analyzer BAS-100B do Laboratório de Síntese e Reatividade de Compostos Inorgânicos

(LERCI) da Universidade Federal de São Carlos. As medidas foram realizadas em uma célula eletroquímica de vidro, com capacidade para 10 mL. Utilizaram-se três eletrodos: um de referência Ag/AgCl em solução 0,1 mol.L⁻¹ de PTBA em diclorometano, mantido no interior de um capilar de Luggin-Haber; e os eletrodos de trabalho e auxiliar, de platina. Prepararam-se as soluções eletrolíticas (PTBA - 0,1 mol.L⁻¹) de modo a se obter concentrações dos complexos a serem analisados da ordem de 1,0 x 10⁻³ mol.L⁻¹.

4.5 ENSAIO ANTIPROLIFERATIVO E CITOTÓXICO *in vitro*

A avaliação da atividade antiproliferativa e citotóxica dos complexos sintetizados foi realizada no Laboratório de Biologia Animal Integrativa (LABAInt), Departamento de Ciências Biomédicas da UNIFAL-MG.

Os testes foram realizados nas linhagens celulares derivadas de glioblastoma humano (U251MG) e fibroblasto normal (CCD-1029Sk) adquiridos junto ao Banco de Células do Rio de Janeiro. As células foram cultivadas em DMEM (Meio Mínimo de Eagle modificado por Dulbecco, Sigma, CA, USA) suplementado com 10% de soro fetal bovino (FBS, Cultilab, SP, Brasil) e mantidas em estufa a 37°C com atmosfera controlada (95 % de ar e 5 % de CO₂).

4.5.1 Esquema de tratamento

As células foram semeadas em placas de 96 poços na densidade de 1×10⁴ (U251MG e CCD-1029Sk). Após aderência (24h), as células foram tratadas por 48 h com os complexos de rutênio. Curvas dose-resposta foram realizadas utilizando-se diferentes concentrações (1,25; 2,5; 5; 10 e 20 μM). Os complexos foram solubilizados em DMSO para a obtenção da solução-estoque (20 mM). A partir dessa solução, novas diluições foram realizadas em meio de cultura pelo método de diluições seriadas. A concentração final de DMSO não ultrapassou 0,5 % (v/v).

4.5.2 Viabilidade celular

A viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio colorimétrico (MTS) utilizando o Kit CellTiter 96TM da Promega®. Esse ensaio baseia-se na conversão do sal brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil-2H-tetrazólio)](MTS) (amarelo) em formazano (marrom-acastanhado), via enzimas desidrogenases presentes na mitocôndria das células viáveis.

A quantidade produzida de formazano, um composto solúvel em meio de cultura que absorve luz a 490 nm, é diretamente proporcional ao número de células vivas (CORY *etal.*,1991). A viabilidade celular (Equação 1) foi determinada comparando-se os valores de absorbância entre amostras tratadas com os valores de absorbância obtidos nas amostras controles. Os experimentos foram realizados em triplicata, repetidos duas vezes e os dados estão apresentados como média ± desvio padrão, mediante ao cálculo do IC₅₀ (concentração capaz de inibir o crescimento celular em 50%).

$$\text{Equação 1} \quad \% \text{ Viabilidade celular} = \frac{(\text{Absamostra} \times 100)}{\text{Abscontrole}}$$

4.5.3 Análise estatística

Foi aplicado teste de variância ANOVA e Pós-teste Tukey. As diferenças foram consideradas significativas quando o valor de p foi inferior a 0,05 (p<0.05). A análise foi feita pelo software Graph Pad Prism (Graph Pad Software, Inc., San Diego, CA, USA).

4.6 ESTUDO DE INTERAÇÃO COM DNA POR ESPECTROSCOPIA UV-vis

O estudo da interação dos compostos sintetizados com o DNA foi realizado através de

um espectrofotômetro Hewlett Packard 8452A por meio da titulação espectroscópica à temperatura ambiente. A solução de DNA foi preparada adicionando-se 40 mg de DNA-ct em 20 ml de solução tampão Trizma com pH=7,4 (5 mM Trizma HCl e 50 mM NaCl).

A concentração de DNA por nucleotídeo foi determinada por espectroscopia de UV-vis, usando um coeficiente de absorção molar de $6.600 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$ em 260 nm e aplicando-se na Lei de Lambert-Beer (Equação 2) (MARMUR, 1961).

Equação 2	$A_{260} = \epsilon_{260} \cdot b \cdot c$
------------------	--

Na equação acima, A (u.a.) refere-se à absorbância do cromóforo, neste caso o DNA, ϵ ($\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$) é a absorvidade molar, b (cm) é o caminho óptico e c ($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) é a concentração molar da solução.

As titulações foram realizadas adicionando-se em uma cubeta 1800 μL de tampão trizma, 100 μL da solução do complexo a ser analisado em DMSO na concentração de $1 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ e 100 μL de DMSO. Em outra cubeta, a de referência, foi adicionado 1800 μL de tampão Trizma e 200 μL de DMSO com a finalidade de subtrair as diferenças de absorbância entre o espectro desta solução e do complexo analisado.

Em cada cubeta foi adicionado 15 μL de DNA-ct, estas foram homogeneizadas durante 2 minutos e em seguida os espectros foram registrados na região espectral de 200 a 450 nm. Esse procedimento foi repetido até não se observar grandes alterações na absorvidade molar da solução do complexo após adição contínua de DNA-ct. A constante de ligação de equilíbrio intrínseca (K_b) dos complexos com o DNA foi obtida monitorando as alterações na intensidade de absorção com o aumento da concentração de DNA-ct através da análise de regressão. O DNA-ct, a solução tampão Trizma e o solvente DMSO foram obtidos comercialmente pela Sigma-Aldrich.

4.7 ESTUDO DE INTERAÇÃO COM ALBUMINA DE SORO HUMANO (HSA)

As interações dos complexos sintetizados com a albumina de soro humano foram estudadas utilizando-se da medida de supressão de fluorescência dos resíduos de triptofano e

tirosina presentes na HSA ($2,5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) em tampão Trizma com $\text{pH}= 7,4$. Fixou-se em 270 nm o comprimento de onda de excitação e soluções dos complexos preparadas em diferentes concentrações foram utilizadas como supressores.

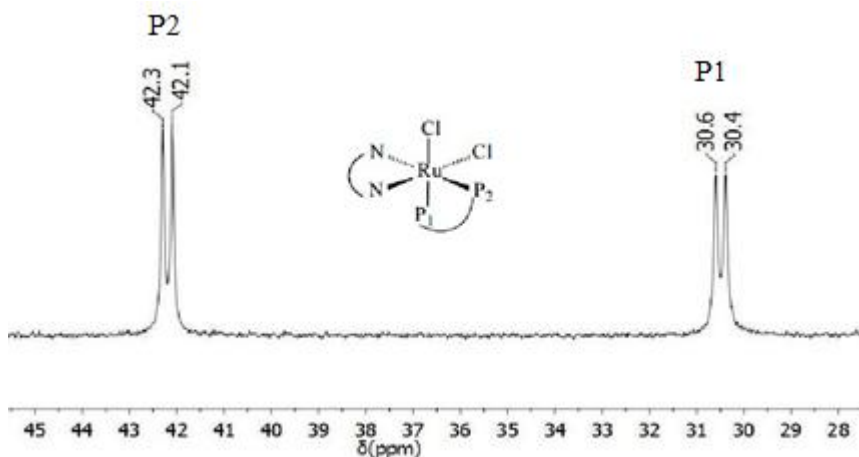
As análises foram realizadas em um fluorímetro BIOTEK modelo Sinergy H1 em triplicata utilizando-se uma placa para ensaios de fluorescência de 96 poços. A concentração de HSA em tampão foi mantida constante em todas as amostras, enquanto a concentração dos complexos foi aumentada de 0-50 μM . Para obter uma referência, em três poços foram adicionados solução padrão preparada com 900 μL de albumina e 100 μL de DMSO. As medidas de supressão de fluorescência foram monitoradas em duas temperaturas de incubação (295 e 310 K). A HSA, a solução tampão Trizma e o solvente DMSO foram obtidos comercialmente pela Sigma-Aldrich.

5.1 ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$

É sabido que mudanças nos substituintes dos átomos de fósforo podem causar alterações no comportamento do ligante livre e nos seus complexos. Estas dependem de efeitos estereoquímicos, tanto quanto de efeitos eletrônicos e em alguns casos um ou outro pode ser dominante (BARBOSA, 2007; SANTIAGO, 2004).

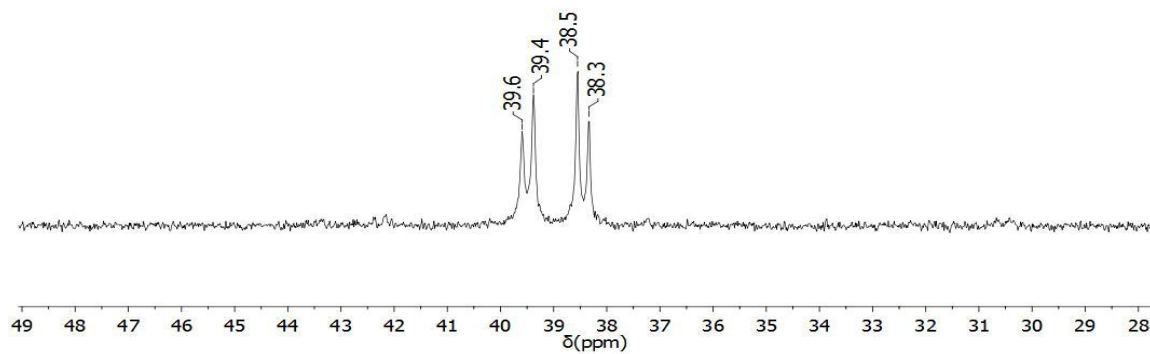
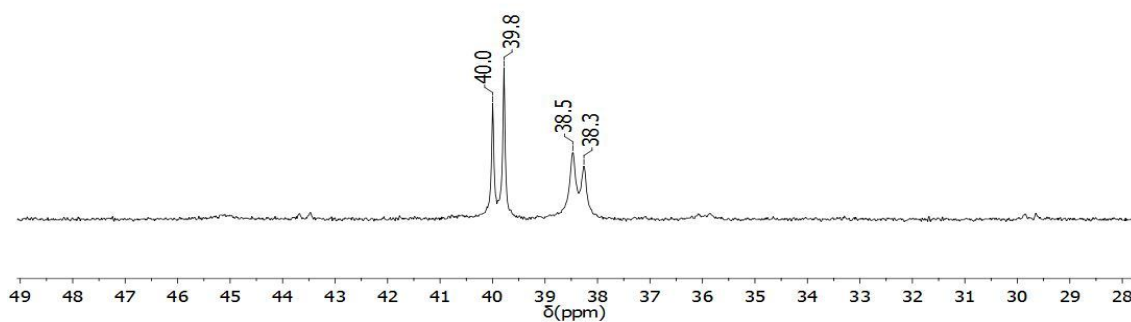
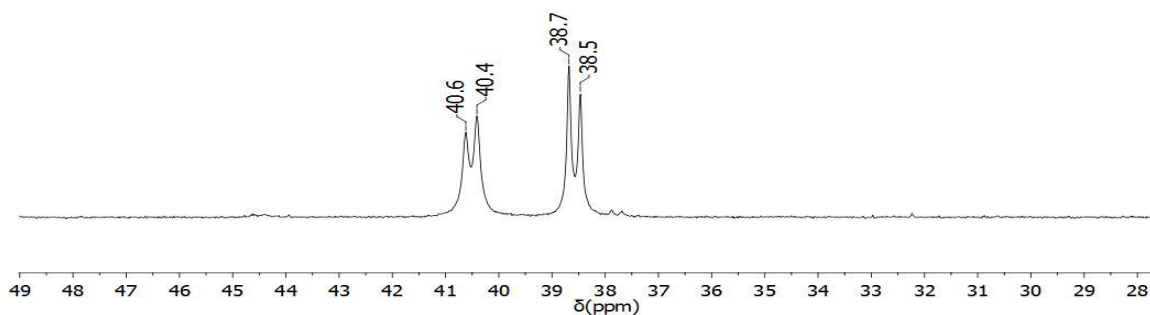
Os complexos de fórmula *cis*-[RuCl₂(dppb)(N-N)] apresentam de forma geral no espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dois dubletos, com constante de acoplamento, $^2J_{\text{AX}}$ 32,0 Hz, sendo o dubleto em 42 ppm referente ao átomo de fósforo *trans* ao átomo de nitrogênio, enquanto o dubleto em 30 ppm refere-se ao fósforo *trans* ao átomo de cloro (Figura 13). Isto devido ao átomo de fósforo *trans* ao átomo de nitrogênio estar mais desblindado em relação ao fósforo *trans* ao átomo de cloro, caindo em uma região de mais alta frequência (SANTIAGO, 2004).

Figura 13- Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para o *cis*- [RuCl₂(dppb)(bipy)] em CH₂Cl₂.



Fonte: Do autor.

Todas as sínteses foram acompanhadas pela espectroscopia de ressonância magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ e os precursores contendo N-N= bipy, 5,5'-Me-bipy e fen ao reagirem com o ligante CIM (série 1) apresentaram espectros semelhantes (Figura 14). Os valores de deslocamentos químicos e constantes de acoplamento estão dispostos na Tabela 5.

Figura 14 - Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para os complexos em CH_2Cl_2 .A) $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{bipy})]$ B) $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]$ C) $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{fen})]$ 

Fonte: Do autor.

Tabela 5 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento, para os complexos da série 1, em CH₂Cl₂.

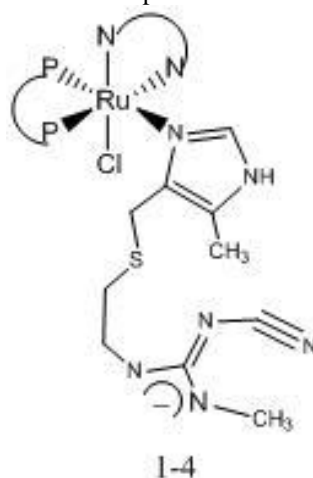
Complexos	δP (ppm)	$^2J_{P-P}$ (Hz)
[RuCl(CIM)(dppb)(bipy)]	39,5 e 38,4	33,8
[RuCl(CIM)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]	39,9 e 38,4	34,6
[RuCl(CIM)(dppb)(fen)]	40,5 e 38,6	33,8

Fonte: Do autor.

Pequenas variações dos deslocamentos químicos podem ser explicadas através dos diferentes ligantes bipyridínicos utilizados, uma vez que apresentam estruturas químicas similares, variando apenas a quantidade e posição de grupos metílicos (bipy, 4,4'-Me-bipy e 5,5'-Me-bipy) ou a adição de um anel benzênico (fen).

Ao compararmos os deslocamentos químicos nos espectros de RMN de $^{31}P\{^1H\}$, sofridos pelos novos complexos em relação aos seus precursores, nota-se que os dubletos dos precursores [RuCl₂(dppb)(N-N)], observados no intervalo de d31,5 e 43,1 ppm deslocam-se para dois dubletos próximos na região de d 39,0 à 38,0 ppm. Sugere-se que as aproximações dos deslocamentos químicos dos fósforos foram promovidas pela similaridade química em que os átomos de nitrogênio se encontram após a troca do ligante Cl⁻ pela cimetidina. Desta forma os resultados indicam que um dos átomos de fósforo está *trans* a um nitrogênio piridínico (bipiridina ou fenantrolina) e o outro, *trans* ao nitrogênio imidazólico da cimetidina, levando-nos a propor a estrutura representada na Figura 15.

Figura 15 - Estrutura proposta para os complexos da série 1.

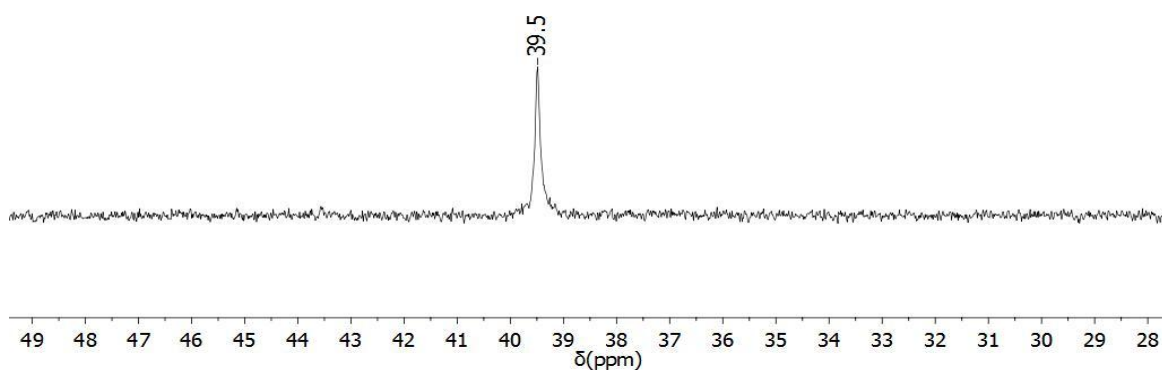


Fonte: Do autor.

Esperar-se-ia um comportamento semelhante para o precursor contendo a 4,4'-Me-

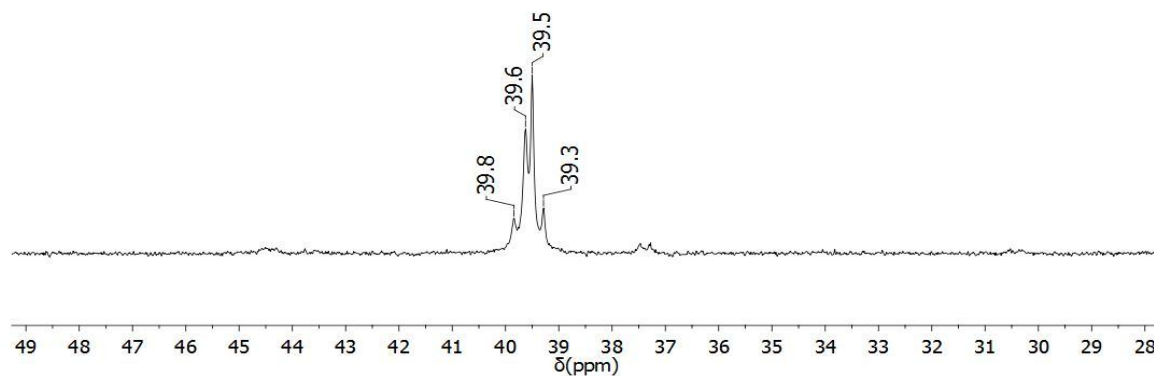
bipy, uma vez que os ligantes N-heterocíclicos bidentados possuem estruturas químicas semelhantes. No entanto, este apresentou um comportamento interessante quando coordenado a CIM, evidenciado através do espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (Figuras 16 e 17), onde um singlete em 39,4 ppm foi observado. Entretanto, quando o mesmo é realizado em acetonitrila, dois dubletos muito próximos são observados, como nos compostos anteriores. Os valores de deslocamentos químicos e constantes de acoplamento estão dispostos na Tabela 6.

Figura 16 - Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para o complexo $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]$, em CH_2Cl_2 .



Fonte: Do autor.

Figura 17 - Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para o complexo $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]$, em MeCN.



Fonte: Do autor.

Tabela 6 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para o complexo [RuCl(CIM)(dppb)(4,4'-Me-bipy)] em CH₂Cl₂ e MeCN.

Complexos	δP (ppm)	$^2J_{P-P}$ (Hz)	Solvente
[RuCl(CIM)(dppb)(4,4'-Me-bipy)]	39,5	-----	CH ₂ Cl ₂
[RuCl(CIM)(dppb)(4,4'-Me-bipy)]	39,7 e 39,4	34,8	MeCN

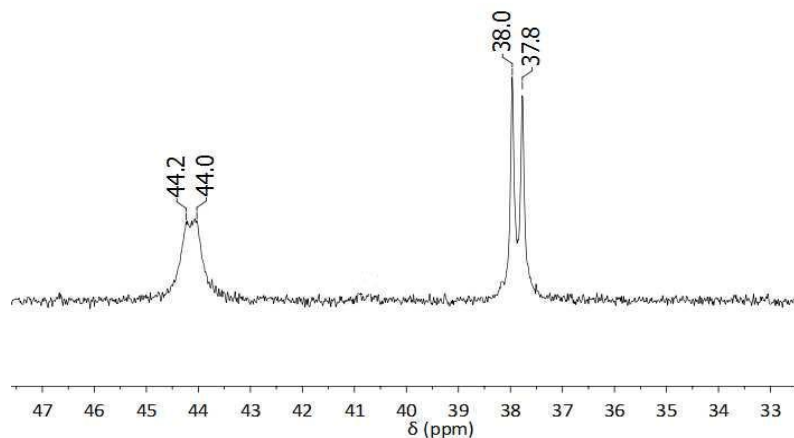
Fonte: Do autor.

Este comportamento foi estudado por Valle et al. (2008) onde a aproximação dos deslocamentos químicos de $^{31}P\{^1H\}$ foi observada para complexos do tipo [RuCl(py)(dppb)(bipy)]PF₆ onde py = piridina e bipy = 2,2 bipyridina. Para estes complexos os átomos de fósforo encontram-se *trans* ao nitrogênio da bipyridina e piridina, e devido a similaridade de ambiente químico, acontece coalescência dos sinais no RMN de $^{31}P\{^1H\}$. Neste contexto é reportado que a temperatura e o solvente são capazes de modificar as múltiplas e sensíveis características físicas dos átomos de fósforo da dppb, ângulo de cone e solvatação, fazendo com que ocorra o aparecimento, bem próximos, dos esperados dois dubletos que deveriam estar presentes no espectro (VALLE et al., 2008).

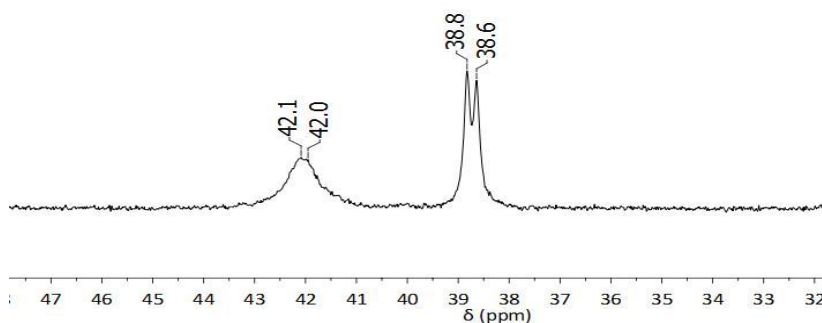
Interessantemente, quando o complexo [RuCl(CIM)(dppb)(bipy)] foi mantido em solução por 3 horas, tanto em CD₃OD-d₄ como em DMSO-d₆, a formação de um novo composto foi detectado por RMN de $^{31}P\{^1H\}$ (Figura 18 A e B), na próxima página. O mesmo comportamento em solução foi observado para todos os complexos contendo a cimetidina. Cabe ressaltar que a reação foi acompanhada por RMN de $^{31}P\{^1H\}$ em um total de 72 horas.

Figura 18 - Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{bipy})]$, A) em $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ e B) $\text{DMSO}-d_6$.

(A)



(B)

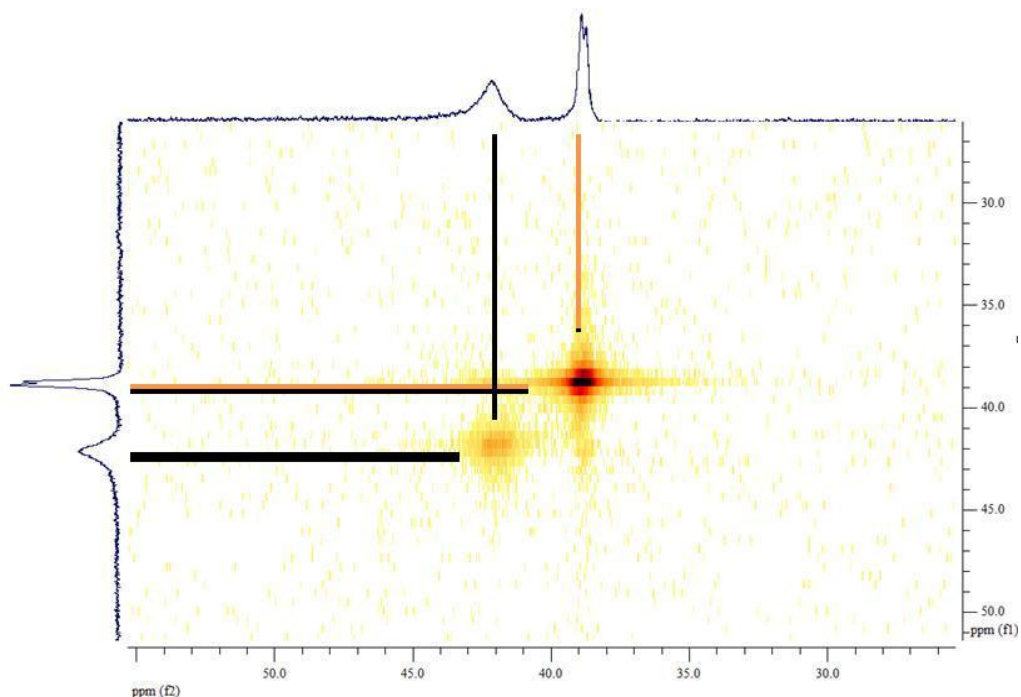


Fonte: Do autor.

Diante dos dados de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do composto 1 após 3 horas em solução inferiu-se a coordenação do enxofre pela saída do segundo cloreto, formando um quelato de cinco membros com o centro metálico (nitrogênio imidazólico e enxofre). No entanto, os dados de condutividade molar são indicativos de compostos neutros, inviabilizando esta proposição.

Em uma investigação quanto aos espectros de fósforo observados na Figura 18, onde a intensidade dos dois dubletos são bem distintas, e as integrais muito próximas, fez-se o experimento de COSY fósforo-fósforo (Figura 19), e observou-se que não existe correlação (acoplamento) entre os fósforos do composto, indicando desta maneira, que ocorre a formação de dois compostos quando os complexos são mantidos em solução. Estas espécies são obtidas mais rapidamente quando estes são solubilizados em metanol e DMSO. Diante desta observação, todas as análises foram feitas em diclorometano e clorofórmio, solubilizando no momento em que os experimentos foram realizados.

Figura 19 - RMN COSY $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ do complexo $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{bipy})]$ em DMSO-d_6 .

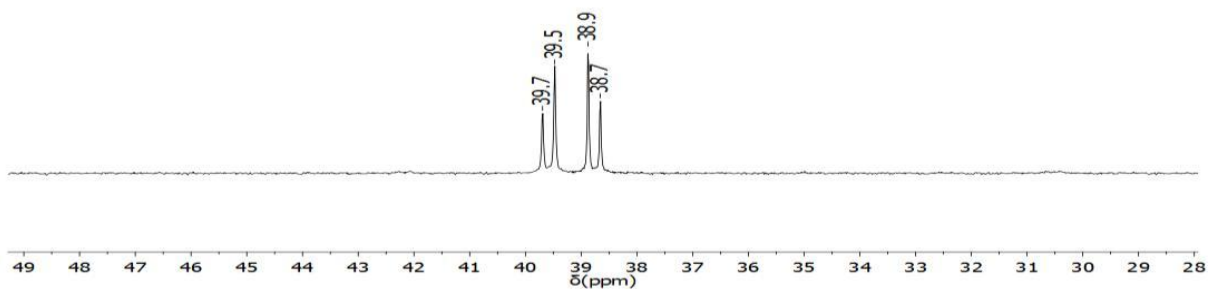


Fonte: Do autor

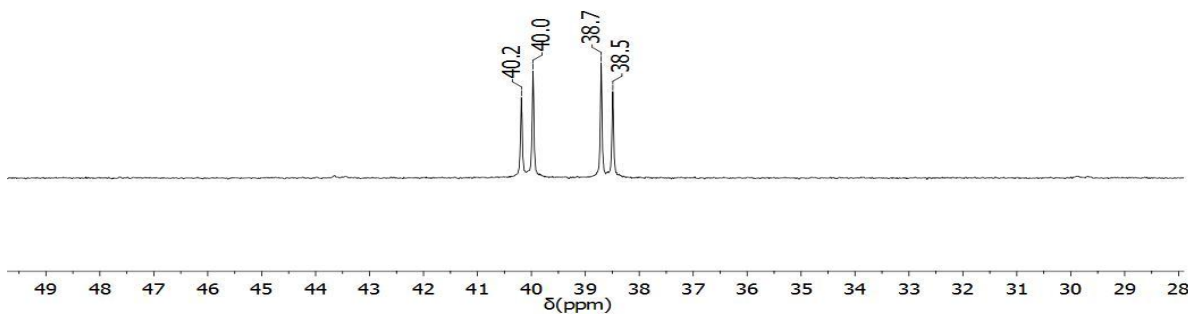
Para os compostos sintetizados com o ligante 1-metilimidazol (série 2) a técnica de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ permitiu observar espectros com deslocamentos químicos similares aos do complexo com a CIM, uma vez que a aproximação dos dubletos sugere ambiente químico semelhante às posições *trans* dos fósforos. Tais resultados estão representados na Figura 20 A, B, C e D e reforçam a proposição elencada anteriormente de que o rutênio se coordena através do nitrogênio imidazólico (Figura 21). Os valores de deslocamentos químicos e constantes de acoplamento foram calculados e encontram-se dispostos na Tabela 7.

Figura 20 – Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para os complexos de rutênio com 1-metilimidazol.

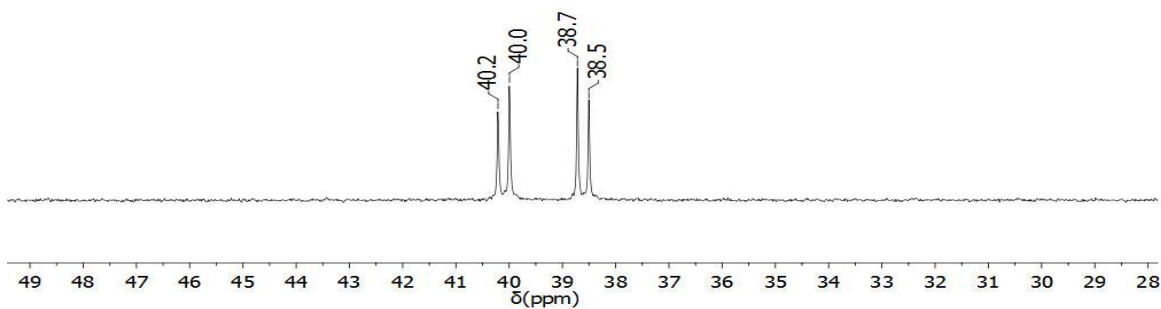
(A) Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para o complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{Cl}$.



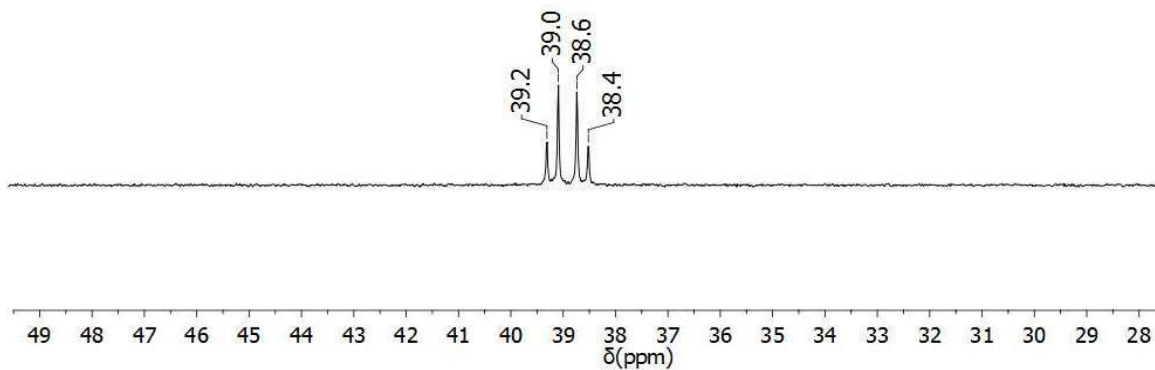
(B) Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para o complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$.



(C) Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para o complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$.

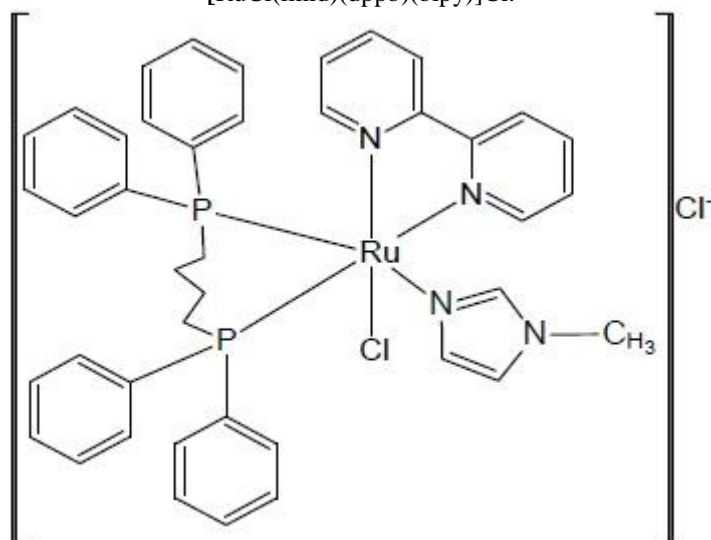


(D) Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para o complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{Cl}$.



Fonte: Do autor.

Figura 21 - Estrutura proposta para o complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{Cl}$.



Fonte: Do autor.

Tabela 7 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os complexos da série 2, em CH_2Cl_2 .

Complexos	δP (ppm)	$^2\text{J}_{\text{P-P}}$ (Hz)
$[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{Cl}$	39,6 e 38,8	35,4
$[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$	40,1 e 38,6	34,6
$[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$	40,1 e 38,6	35,4
$[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{Cl}$	39,1 e 38,5	34,6

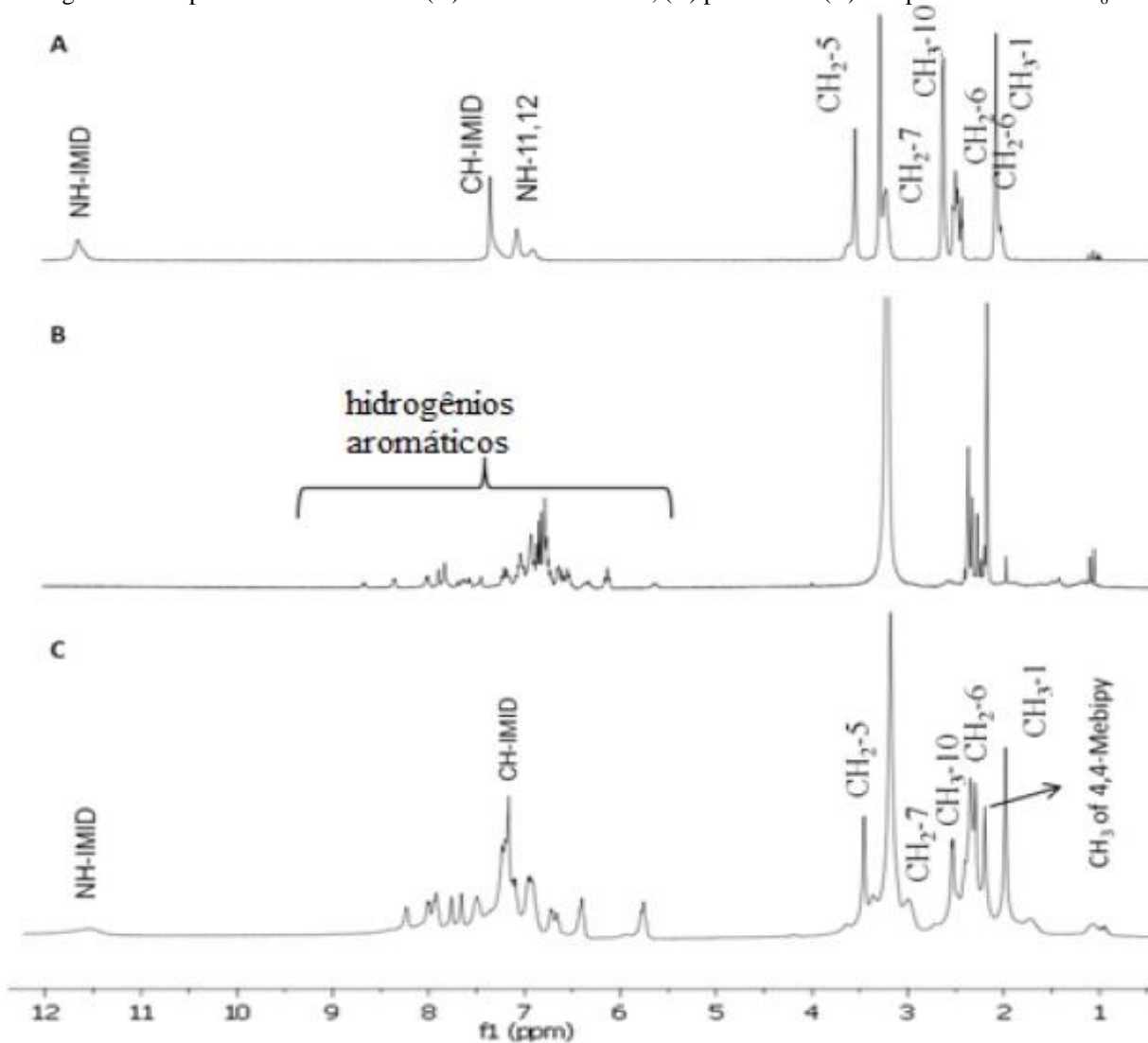
Fonte: Do autor.

5.2 ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR ^1H E ^{13}C

Os espectros de ^1H dos complexos da série 1 são muito similares (Tabela 8), desta forma um espectro representativo do $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]$ é demonstrado na Figura 22, juntamente com o ligante CIM e o precursor $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]$ e os demais espectros encontram-se no APÊNDICE A. É possível observar para o complexo a presença de um pico alargado em 11,88 ppm, correspondente ao grupo N-H do anel imidazólico, indicando a não desprotonação do nitrogênio da cimetidina quando complexado. Os sinais em 7,45 ppm (ligante livre) e 7,46 ppm (complexo) são característicos do grupo CH-imid, enquanto o intervalo de sinais entre 5,0 e 8,0 ppm é atribuído aos hidrogênios aromáticos presentes nos ligantes dppb, 4,4'-Me-bipy e CIM (CH-imid e NH-11,12 imid).

Os quatro complexos desta série apresentaram dois sinais próximos aos valores de 2,69 (d) e 2,11(s) ppm, os quais podem ser atribuídos aos hidrogênios do grupo metila (CH_3 -1). Observa-se também uma desblindagem dos hidrogênios referentes aos grupos CH-imid e CH_2 -5 do complexo em relação à CIM, tal fato fortalece a proposição de que o centro metálico coordenou-se pelo nitrogênio imidazólico.

Figura 22 – Espectros de RMN ^1H da (A) cimetidina isolada, (B) precursor e (C) complexo em DMSO-d_6 .



Nota: Espectros do precursor $[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]$ e do complexo $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]$.
Fonte: Do autor

Tabela 8 – Deslocamentos químicos dos espectros de RMN ¹H da CIM e dos complexos da série 1.

	NH-IMID	CH-IMID	NH-11, 12	CH ₂ -5	CH ₂ -7	CH ₂ -6	CH ₃ -10	CH ₃ -1
CIM	11,80 s	7,45 s	7,18 s	3,60 s	3,28 m	2,55 t	2,68 d	2,12 s
1	11,86 s	7,46 s	---	3,65 s	---	2,57 t	2,71 d	2,13 s
2	11,88 s	7,46 s	---	3,63 s	3,15 m	2,48 t	2,69 d	2,11 s
3	11,82 s	7,46 s	---	3,64 s	---	2,55 t	2,69 d	2,12 s
4	11,87 s	7,44 s	---	3,62 s	3,12 m	2,56 t	2,68 d	2,10 s

Nota: (1 = [RuCl(CIM)(dppb)(bipy)], 2 = [RuCl(CIM)(dppb)(4,4'-Me-bipy)], 3 = [RuCl(CIM)(dppb)(5,5'-Me-bipy)] e 4 = [RuCl(CIM)(dppb)(fen)]). Numerados de acordo com a Figura 3.

Fonte: Do autor.

Os deslocamentos químicos dos espectros de ¹³C para a CIM livre e seus respectivos complexos, encontram-se sumarizados na Tabela 9. Os complexos apresentaram sinais entre os intervalos de 10,23-10,34 ppm, 118,52-118,65 ppm e 26,37-26,53 ppm, os quais são atribuídos aos carbonos C1, C4 e C5, respectivamente (APÊNDICE B). Para o ligante livre estes sinais ocorreram em 9,47, 118,45 e 26,89 ppm (C1, C4 e C5). O deslocamento dos C1, C3 e C4 (anel imidazólico) para regiões mais desprotegidas, corrobora com a coordenação pelo anel imidazólico, uma vez que estes apresentam seus átomos com menor densidade eletônica em função da coordenação. Comportamento análogo é observado para complexos de metais de transição contendo a cimetidina (BIANUCCI et al., 1991; ONOA et al., 2002).

Tabela 9 – Deslocamentos químicos dos espectros de ¹³C RMN da CIM e dos complexos da série 1.

	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C-10
CIM	9,47	---	133,70	118,45	26,89	30,30	41,30	160,41	----	28,70
1	10,34	---	133,81	118,64	26,38	30,40	41,40	160,42	---	28,72
$\Delta\delta$	0,87	---	0,11	0,19	0,51	0,10	0,10	0,01	---	0,02
2	10,31	---	133,81	118,65	26,53	30,40	41,28	160,42	----	28,73
$\Delta\delta$	0,84	---	0,11	0,20	0,36	0,10	0,02	0,01	----	0,03
3	10,23	---	133,82	118,65	26,39	30,40	41,27	160,41	---	28,73
$\Delta\delta$	0,76	---	0,12	0,20	0,50	0,10	0,03	0	---	0,03
4	10,26	---	133,83	118,52	26,37	30,40	41,27	160,41	---	28,72
$\Delta\delta$	0,79	---	0,13	0,07	0,52	0,10	0,03	0	---	0,02

Nota: (1 = [RuCl(CIM)(dppb)(bipy)], 2 = [RuCl(CIM)(dppb)(4,4'-Me-bipy)], 3 = [RuCl(CIM)(dppb)(5,5'-Me-bipy)] e 4 = [RuCl(CIM)(dppb)(fen)]).

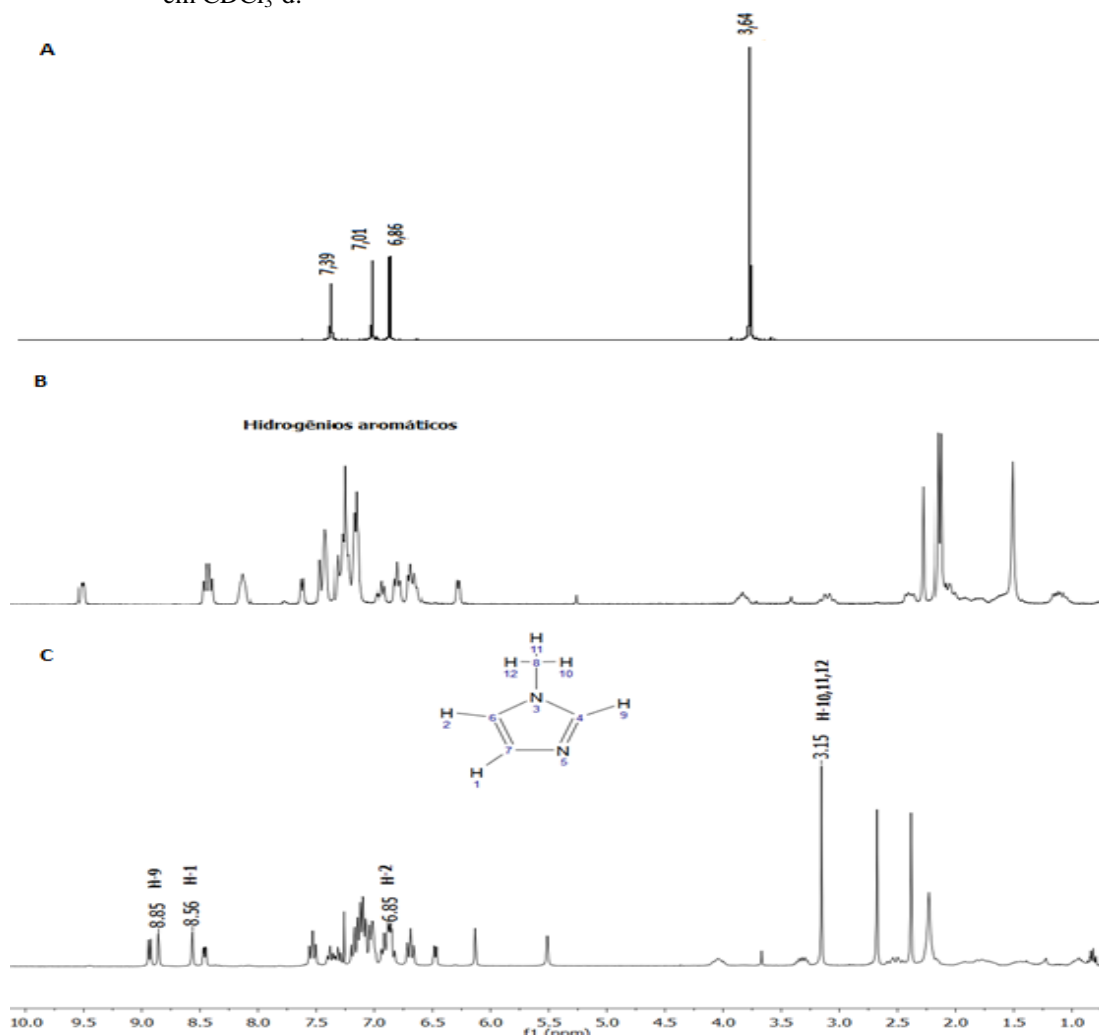
Fonte: Do autor.

Os espectros de ¹H dos complexos da série 2 também apresentaram muitas

similaridades entre si (Tabela 10), desta forma um espectro representativo do $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$ é demonstrado na Figura 23, juntamente com o ligante imid, o precursor $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]$ e os espectros dos demais complexos encontram-se no APÊNDICE C.

Observa-se para os quatro complexos desta série uma desblindagem dos hidrogênios H-9 (8,85ppm) e H-1 (8,56 ppm) quando comparado com os deslocamentos químicos do ligante isolado (7,39 e 7,01 ppm), respectivamente. Pequenas variações são notadas para o hidrogênio da posição 2, enquanto os hidrogênios do grupo metila (H-10,11,12) apresentam-se mais blindados, indicando a coordenação do metal através do nitrogênio imidazólico da posição 5, como sugerido em proposição.

Figura 23 – Espectros de RMN ^1H do (A) 1-metil imidazol isolado, (B) precursor e (C) complexo em $\text{CDCl}_3\text{-d}$.



Nota: Espectros do precursor $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]$ e do complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$.

Fonte: Do autor.

Tabela 10 – Deslocamentos químicos dos espectros de ^1H RMN do imid e dos complexos da série 2.

Compostos	H-1	H-2	H-9	H-10,11,12
imid	7,01 s	6,86 s	7,39 s	3,64 s
[RuCl(imid)(dppb)(bipy)]Cl	8,97 s	6,84 s	8,37 s	3,15 s
[RuCl(imid)(dppb)(4,4'-Me-bipy)]Cl	8,56 s	6,85 s	8,85 s	3,15 s
[RuCl(imid)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]Cl	8,37 s	6,82 s	8,97s	3,18 s
[RuCl(imid)(dppb)(fen)]Cl	9,03 s	6,88 s	9,41 s	3,09 s

Fonte: Do autor.

Os deslocamentos químicos dos espectros de ^{13}C para o imid livre e seus respectivos complexos, encontram-se sumarizados na Tabela 11. Os complexos apresentaram sinais entreos intervalos de 33,05-34,44 ppm atribuídos ao C8 do grupo metila e 138,18-138,66 ppm referentes ao C4. Quando comparado com os respectivos sinais do ligante 33,14 ppm e 137,79 ppm é possível observar a desblindagem dos átomos de carbono nos complexos, fortalecendo a proposta da coordenação através do nitrogênio imidazólico da posição 6 e fazendo com que a densidade eletrônica dos átomos de carbono vizinhos seja menor. Para os átomos C6 e C7 não foi possível atribuir deslocamentos químicos devido aos sinais dos átomos de carbono do precursor se apresentarem na mesma região. Os espectros dos demais complexos estão reunidos no APÊNDICE D.

Tabela 11 – Deslocamentos químicos dos espectros de ^{13}C RMN do imid e dos complexos da série 2.

Compostos	C4	C6	C7	C8
imid	137,79 s	129,17 s	120,20 s	33,14 s
[RuCl(imid)(dppb)(bipy)]Cl	138,25s	---	---	34,37s
$\Delta\delta$	0,46	---	---	1,23
[RuCl(imid)(dppb)(4,4'-Me-bipy)]Cl	138,32 s	---	---	34,18 s
$\Delta\delta$	0,53	---	---	1,04
[RuCl(imid)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]Cl	138,50 s	---	---	34,44 s
$\Delta\delta$	0,71	---	---	1,30
[RuCl(imid)(dppb)(fen)]Cl	138,18 s	---	---	34,18 s
$\Delta\delta$	0,39	---	---	1,04

Fonte: Do autor.

5.3 ANÁLISE ELEMENTAR

O teor de carbono, hidrogênio, nitrogênio e enxofre dos complexos sintetizados foram determinados e encontram-se na Tabela 12. Os resultados encontrados na microanálise e com as demais técnicas confirmam as formulações propostas para os complexos das séries 1 e 2.

Tabela 12 - Dados de análise elementar para os complexos sintetizados.

Complexos	Análise elementar			
	% C	% H	% N	% S
Série 1				
[RuCl(CIM)(dppb)(bipy)]·2H ₂ O	57,38/(57,22)	5,35/(5,60)	11,92/(11,12)	3,67/(3,18)
[RuCl(CIM)(dppb)(4,4'-Mebipy)]·H ₂ O	58,76/(59,02)	5,59/(5,75)	11,74/(11,01)	3,36/(3,31)
[RuCl(CIM)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]·H ₂ O	58,45/(59,02)	5,55/(5,75)	11,77/(11,01)	3,08/(3,31)
[RuCl(CIM)(dppb)(fen)]·2H ₂ O	59,44/(59,13)	5,73/(5,56)	12,00/(11,03)	3,21/(3,11)
Série 2				
[RuCl(imid)(dppb)(bipy)]Cl·2H ₂ O	58,09/(57,80)	5,19/(5,31)	6,23/(6,42)	
[RuCl(imid)(dppb)(4,4'-Mebipy)]Cl·2H ₂ O	58,93/(58,67)	5,34/(5,59)	6,02/(6,22)	
[RuCl(imid)(dppb)(5,5'-Mebipy)]Cl·2H ₂ O	59,02/(58,67)	5,54/(5,59)	6,10/(6,22)	
[RuCl(imid)(dppb)(fen)]Cl·3H ₂ O	57,98/(57,77)	5,01/(5,29)	5,97/(6,12)	

Fonte: Do autor.

Tabela 13 – Erros percentuais relativos das análises.

Complexos	Erro (%)			
	C	H	N	S
Série 1				
[RuCl(CIM)(dppb)(bipy)]·2H ₂ O	0,16	0,25	0,80	0,49
[RuCl(CIM)(dppb)(4,4'-Me-bipy)]·H ₂ O	0,26	0,16	0,73	0,05
[RuCl(CIM)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]·H ₂ O	0,57	0,20	0,76	0,23
[RuCl(CIM)(dppb)(fen)]·2H ₂ O	0,31	0,17	0,97	0,10
Série 2				
[RuCl(imid)(dppb)(bipy)]Cl·2H ₂ O	0,29	0,12	0,19	
[RuCl(imid)(dppb)(4,4'-Me-bipy)]Cl·2H ₂ O	0,26	0,25	0,20	
[RuCl(imid)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]Cl·2H ₂ O	0,35	0,05	0,12	
[RuCl(imid)(dppb)(fen)]Cl·3H ₂ O	0,21	0,28	0,15	

Fonte: Do autor

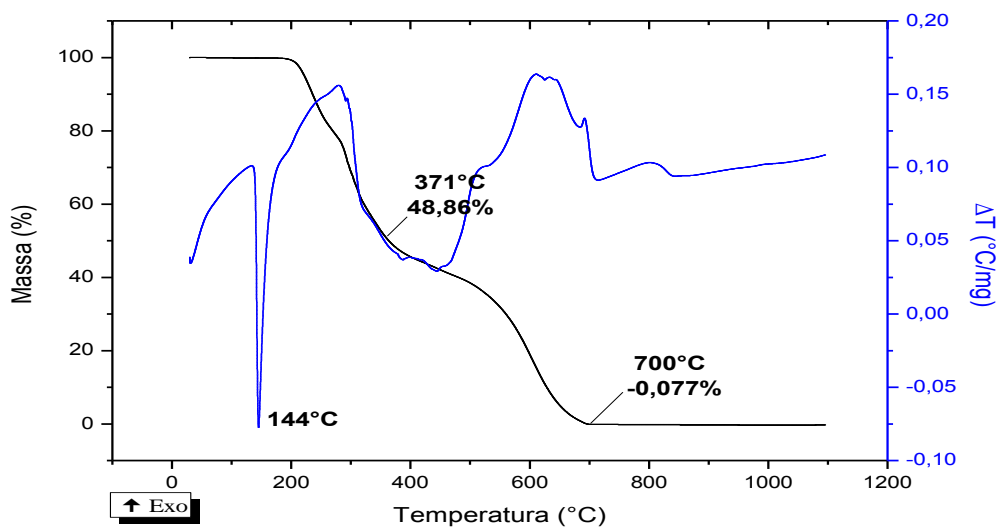
5.4 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA

Os compostos sintetizados e o ligante CIM foram submetidos à análise termogravimétrica com a finalidade de se observar a estabilidade dos mesmos quando expostos a um aumento controlado de temperatura. Através da análise dos termogramas foi possível obter muitas informações sobre as propriedades químicas das espécies em estudo.

As curvas termogravimétricas (TG-DTA) da cimetidina (Figura 24) foram realizadas em atmosfera de ar sintético. Observou-se a estabilidade térmica deste ligante até a temperatura aproximada de 190°C sugerindo também a ausência de água no composto. Na curva DTA verificou-se em 144°C um pico endotérmico acentuado sem perda de massa significativa, o qual segundo Sancho, Borrás e Soto (1988) corresponde ao ponto de fusão da cimetidina.

A decomposição térmica ocorreu em duas etapas, no primeiro estágio há uma perda de massa de 48,86% no intervalo de temperatura 190-371°C. Na segunda faixa de temperatura 371-700°C ocorre uma perda de massa correspondente a 51,14%. A Tabela 14 sumariza as diferenças para as perdas de massa experimental e teórica, bem como sugere a liberação dos respectivos fragmentos. Importante citar que a curva TG indica a decomposição total do ligante sem a formação de resíduos, uma vez que podemos observar um pico exotérmico em 605°C e posterior redução total da massa demonstrada pelo valor de -0,077%, o qual está inserido no intervalo de erro atribuído ao equipamento.

Figura 24- Curvas TG/DTA simultâneas da cimetidina.



Fonte: Do autor.

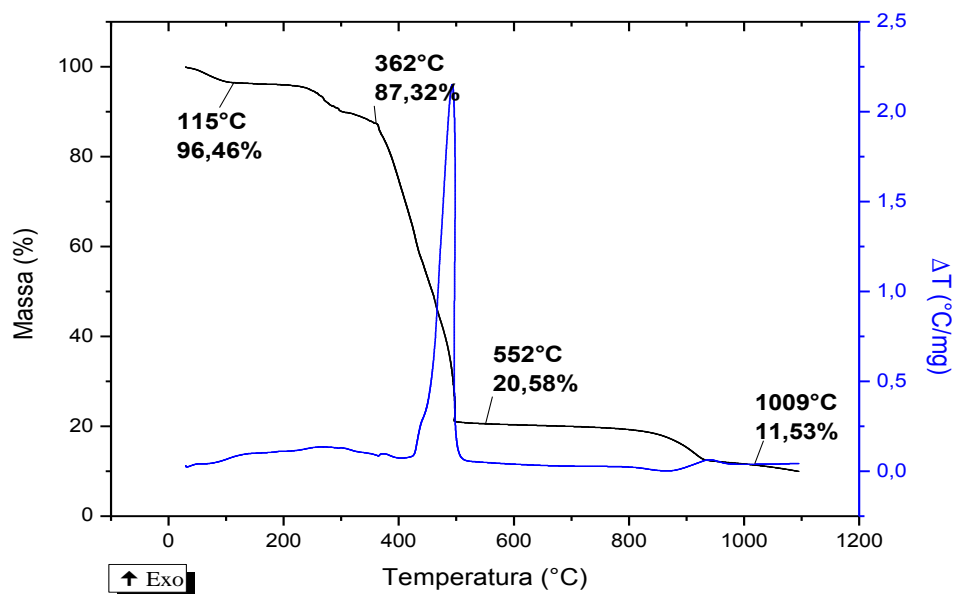
Tabela 14- Etapas de decomposição térmica da cimetidina.

Etapas	$\Delta T/^{\circ}\text{C}$	$\Delta m\%$		Proposta para as perdas de massa
		Exp.	Calc.	
1	190-371	-48,86	-49,54	1 mol de $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_4$
2	371-700	-51,14	-50,46	1 mol de $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_2\text{S}$

Fonte: Do autor.

Os compostos sintetizados apresentaram termogramas visivelmente distintos do ligante CIM, sendo um indício da formação dos complexos. A ausência do pico endotérmico na DTA, o qual caracteriza o ponto de fusão do ligante é uma mudança nítida nas análises.

Os produtos obtidos a partir do precursor contendo a dppb e bipyridinas exibiram termogramas semelhantes com quatro etapas de decomposição térmica. Analisando o termograma do complexo $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{bipy})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Figura 25) foi possível observar que a primeira perda de massa encontra-se no intervalo de temperatura 27°C a 115°C e possivelmente refere-se à presença de moléculas de água de hidratação. A segunda perda de massa de 9,14% ocorreu na faixa de temperatura de $115\text{-}362^{\circ}\text{C}$ e sugere a liberação de um fragmento do ligante CIM correspondente à massa do $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_4$. A terceira e maior perda de massa observada (66,74%) refere-se a um evento fortemente exotérmico, o qual ocorre entre $362\text{-}552^{\circ}\text{C}$ e pode indicar a liberação de mais um fragmento da CIM ($\text{C}_3\text{H}_6\text{S}$), um fragmento de dppb, um fragmento de bipy e $\frac{1}{2}$ mol de $\text{Cl}_{2(\text{g})}$. A última etapa da decomposição térmica compreende o intervalo de temperatura $552\text{-}1009^{\circ}\text{C}$ e uma perda de massa de 9,05% que pode ser atribuída ao fragmento $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2$ da CIM. Ao final da análise observou-se a formação de resíduo (11,53%), o qual possivelmente corresponde ao óxido de rutênio (IV), uma vez que segundo (GARISTO, 1988) dióxido de rutênio é o único sólido formado quando o metal rutênio é aquecido a elevadas temperaturas. Todos os dados deste termograma bem como as proposições para os fragmentos decompostos encontram-se sumarizados na Tabela 15, sugerindo um complexo de fórmula geral $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{bipy})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Figura 25- TG/DTA simultâneas do $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{bipy})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

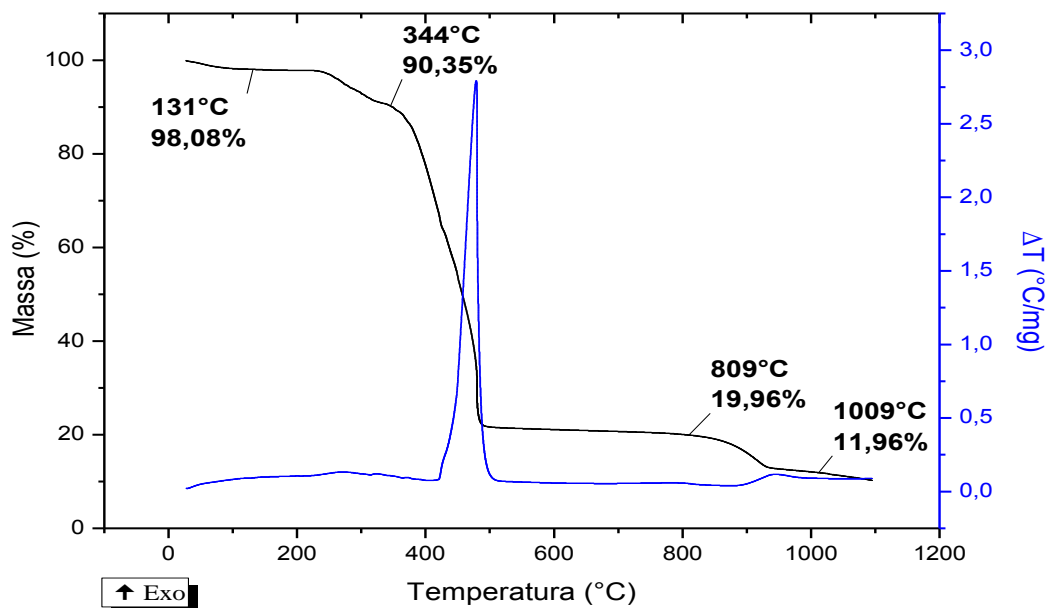
Fonte: Do autor.

Tabela 15 - Etapas de decomposição térmica do $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{bipy})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m\%$		Proposta para as perdas de massa
		Exp.	Calc.	
1	27-115	-3,54	-3,57	2 mol de H_2O
2	115-362	-9,14	-9,64	1 mol de $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_4$
3	362-552	-66,74	-68,71	1 mol de $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{P}_2$ 1 mol de $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$ 1 mol de $\text{C}_3\text{H}_6\text{S}$ 1/2 mol de $\text{Cl}_{2(\text{g})}$
4	552-1009	-9,05	-8,05	1 mol de $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2$
Resíduo	>1009	-11,53	-13,21	1 mol de RuO_2

Fonte: Do autor.

A seguir encontram-se os termogramas dos demais complexos da série 1, assim como as tabelas contendo os dados de cada análise. Torna-se importante ressaltar que as perdas dos fragmentos e as fórmulas químicas elencadas são sugestões para cada processo.

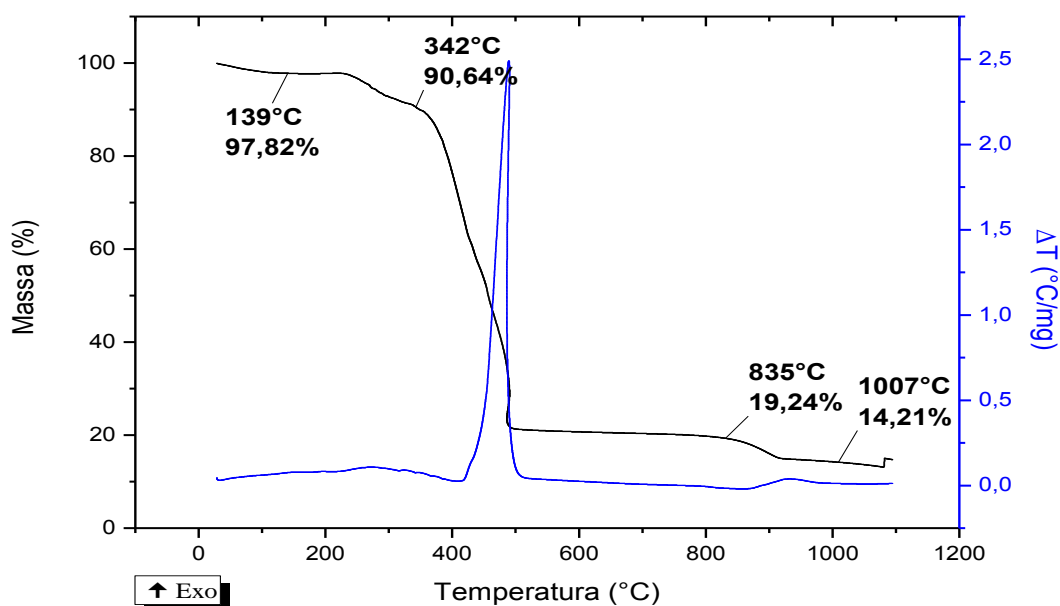
Figura 26- Curvas TG/DTA simultâneas do $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Fonte: Do autor.

Tabela 16 - Etapas de decomposição térmica do $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m\%$		Proposta para as perdas de massa
		Exp.	Calc.	
1	27-131	-1,92	-1,77	1 mol de H_2O
2	131-344	-7,73	-9,53	1 mol de $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_4$
3	344-809	-70,39	-70,79	$\left\{ \begin{array}{l} 1\text{ mol de } \text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{P}_2 \\ 1\text{ mol de } \text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2 \\ 1\text{ mol de } \text{C}_3\text{H}_6\text{S} \\ 1/2\text{ mol de } \text{Cl}_{2(\text{g})} \end{array} \right.$
4	809-1009	-8,00	-7,97	1 mol de $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2$
Resíduo	>1009	-11,96	-13,08	1 mol de RuO_2

Fonte: Do autor.

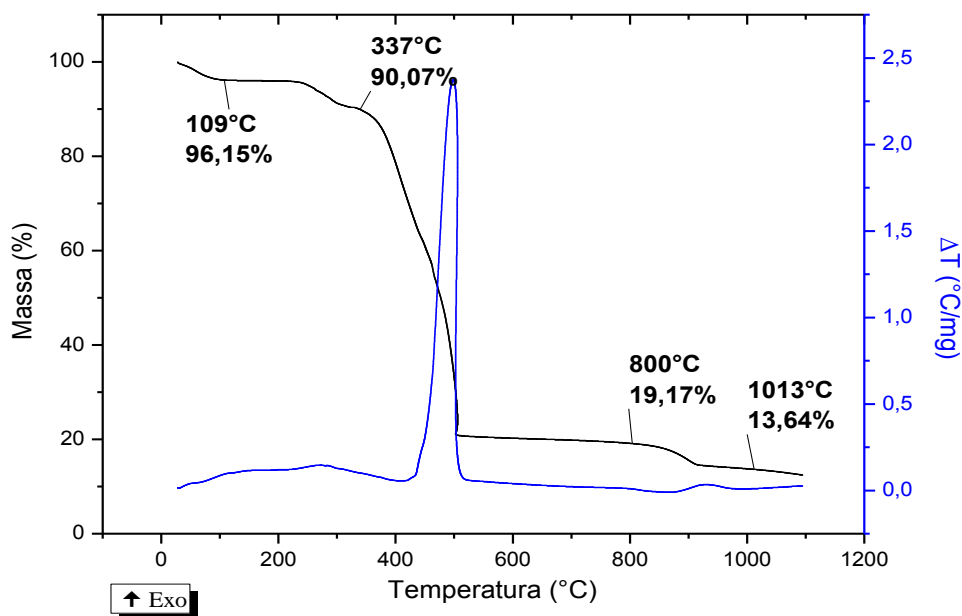
Figura 27 - Curvas TG/DTA simultâneas do $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Fonte: Do autor.

Tabela 17 - Etapas de decomposição térmica do $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m\%$		Proposta para as perdas de massa
		Exp.	Calc.	
1	27-139	-2,18	-1,77	1 mol de H_2O
2	139-342	-7,18	-9,53	1 mol de $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_4$
3	342-835	-71,40	-70,79	1 mol de $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{P}_2$ 1 mol de $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$ 1 mol de $\text{C}_3\text{H}_6\text{S}$ 1/2 mol de $\text{Cl}_{2(\text{g})}$
4	835-1007	-5,03	-7,97	1 mol de $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2$
Resíduo	>1007	-14,21	-13,08	1 mol de RuO_2

Fonte: Do autor.

Figura 28 - Curvas TG/DTA simultâneas do $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{fen})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Fonte: Do autor.

Tabela 18 - Etapas de decomposição térmica do $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{fen})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

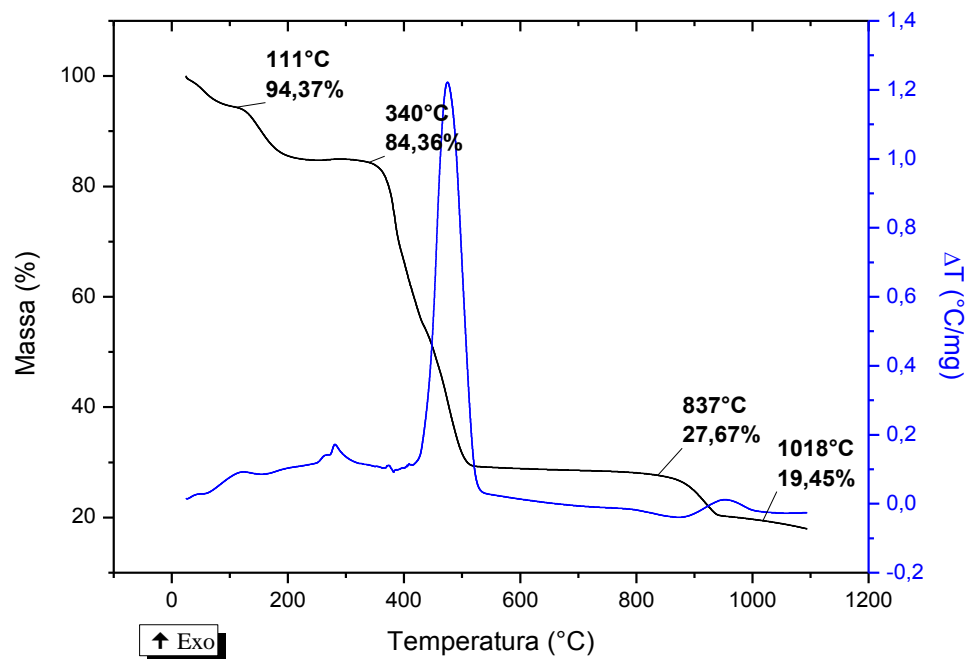
Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m\%$		Proposta para as perdas de massa
		Exp.	Calc.	
1	27-109	-3,85	-3,49	2 mol de H_2O
2	109-337	-6,08	-9,41	1 mol de $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_4$
3	337-800	-70,90	-69,40	$\left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ mol de } \text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{P}_2 \\ 1 \text{ mol de } \text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2 \\ 1 \text{ mol de } \text{C}_3\text{H}_6\text{S} \\ 1/2 \text{ mol de } \text{Cl}_{2(\text{g})} \end{array} \right.$
4	800-1013	-5,53	-7,86	1 mol de $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2$
Resíduo	>1013	-13,64	-12,90	1 mol de RuO_2

Fonte: Do autor.

Para os complexos da série 2, observou-se termogramas semelhantes entre si, com 4 etapas de decomposição. Analisando o termograma do complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Figura 29) observa-se uma primeira perda de massa no intervalo de temperatura 27-111°C, possivelmente referente a moléculas de água de hidratação. Posteriormente, uma segunda perda de massa (10,01%) é concordante com o

fragmento do 1-metilimidazol. Em seguida, a terceira e maior variação de massa (56,69%) característica de um evento fortemente exotérmico ocorre entre 340-837°C, esta por sua vez, pode ser atribuída a um fragmento de dppb ($C_{28}H_{28}P_2$) e um fragmento de C_5H_4N proveniente da bipy. A última perda ocorre entre 837°C-1018°C com uma massa equivalente a 8,22%, sugerindo a liberação de mais um fragmento C_5H_4N . Ao final da análise, por volta de 1018°C é possível observar a formação de resíduo (19,45%). Estudos termodinâmicos do rutênio a altas temperaturas mostram que a oxidação do metal inicia-se a aproximadamente 490°C e atinge sua velocidade máxima por volta de 800°C e que o $RuO_{2(s)}$ é instável a elevadas temperaturas e se decompõe ao metal (GARISTO, 1988), tal fato fundamenta a atribuição de rutênio metálico e $Cl_{2(g)}$ para o resíduo formado. As análises termogravimétricas fortalecem assim a proposição de um complexo com fórmula geral $[RuCl(imid)(dppb)(bipy)]Cl \cdot 2H_2O$. Todos os dados deste termograma bem como as proposições para os fragmentos decompostos encontram-se sumarizados na Tabela 19.

Figura 29 - Curvas TG/DTA simultâneas do $[RuCl(imid)(dppb)(bipy)]Cl \cdot 2H_2O$.



Fonte: Do autor.

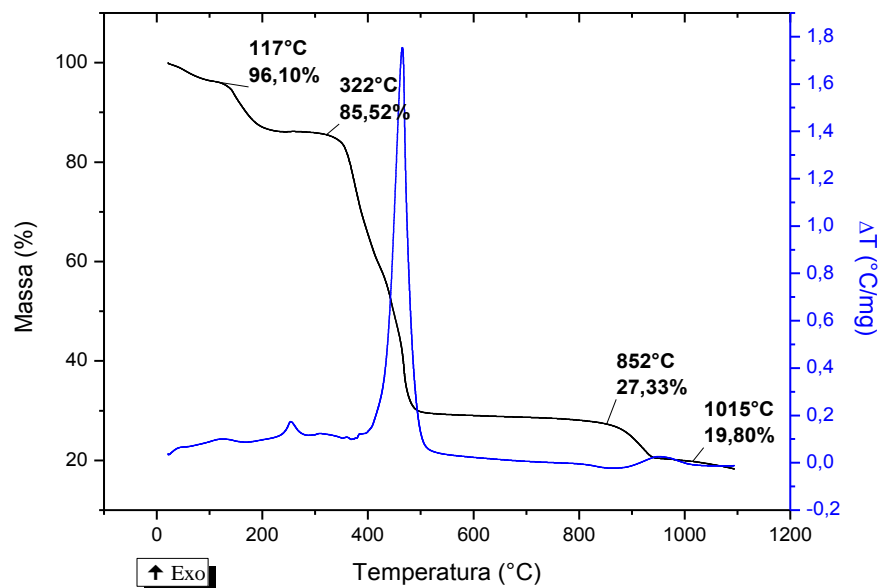
Tabela 19 - Etapas de decomposição térmica do $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m\%$		Proposta para as perdas de massa
		Exp.	Calc.	
1	27-111	-5,63	-4,12	2 mol de H_2O
2	111-340	-10,01	-9,41	1 mol de $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2$
3	340-837	-56,69	-57,81	$\left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ mol de } \text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{P}_2 \\ 1 \text{ mol de } \text{C}_5\text{H}_4\text{N} \end{array} \right.$
4	837-1018	-8,22	-8,99	
Resíduo	>1018	-19,45	-19,72	1 mol de $\text{Ru}(0)$ 1 mol de $\text{Cl}_{2(g)}$

Fonte: Do autor.

A seguir encontram-se os termogramas dos demais complexos da série 2, bem como suas respectivas tabelas contendo os dados de cada análise.

Figura 30 - Curvas TG/DTA simultâneas do $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

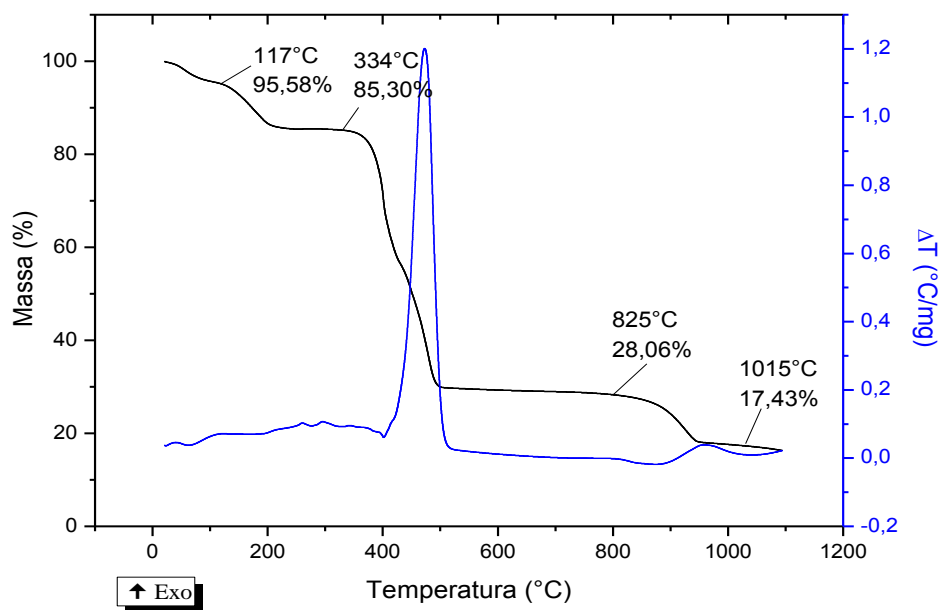


Fonte: Do autor.

Tabela 20 - Etapas de decomposição térmica do $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m\%$		Proposta para as perdas de massa
		Exp.	Calc.	
1	27-117	-3,90	-4,00	2 mol de H_2O
2	117-322	-10,58	-9,11	1 mol de $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2$
3	322-852	-58,19	-57,56	$\left\{ \begin{array}{l} 1\text{ mol de } \text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{P}_2 \\ 1\text{ mol de } \text{C}_6\text{H}_6\text{N} \end{array} \right.$
4	852-1015	-7,53	-10,22	1 mol de $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}$
Resíduo	>1015	-19,80	-19,10	1 mol de $\text{Ru}(0)$ 1 mol de $\text{Cl}_{2(g)}$

Fonte: Do autor

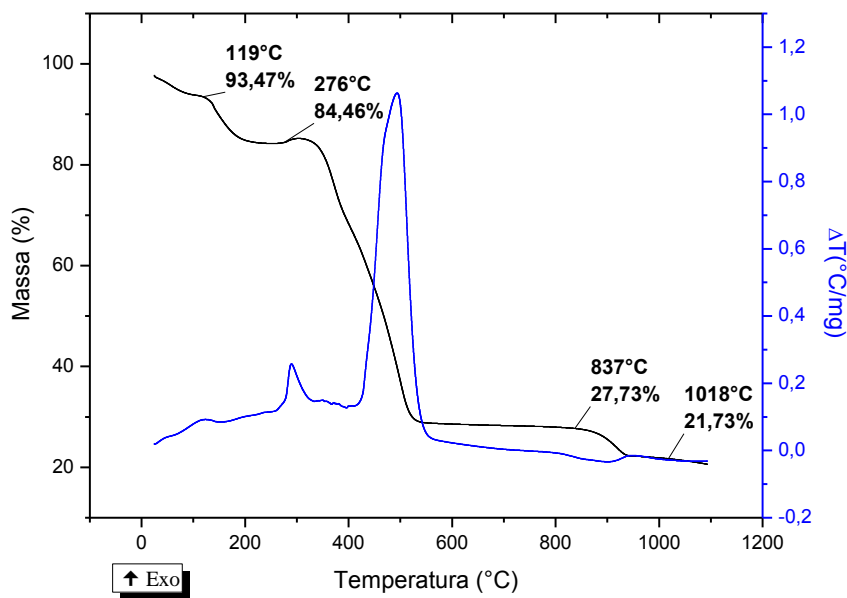
Figura 31 - Curvas TG/DTA simultâneas do $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Fonte: Do autor.

Tabela 21 - Etapas de decomposição térmica do $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m\%$		Proposta para as perdas de massa
		Exp.	Calc.	
1	27-117	-4,42	-4,00	2 mol de H_2O
2	117-334	-10,28	-9,11	1 mol de $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2$
3	334-825	-57,24	-57,56	$\left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ mol de } \text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{P}_2 \\ 1 \text{ mol de } \text{C}_6\text{H}_6\text{N} \end{array} \right.$
4	825-1015	-10,63	-10,22	1 mol de $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}$
Resíduo	>1015	-17,43	-19,10	1 mol de $\text{Ru}(0)$ 1 mol de $\text{Cl}_{2(g)}$

Fonte: Do autor.

Figura 32 - Curvas TG/DTA simultâneas do $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{Cl}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Fonte: Do autor.

Tabela 22 - Etapas de decomposição térmica do $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{Cl}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Etapas	$\Delta T/^\circ\text{C}$	$\Delta m\%$		Proposta para as perdas de massa
		Exp.	Calc.	
1	27-119	-6,53	-5,90	3 mol de H_2O
2	119-276	-10,58	-8,97	1 mol de $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2$
3	276-837	-58,19	-57,89	$\left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ mol de } \text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{P}_2 \\ 1 \text{ mol de } \text{C}_7\text{H}_5\text{N} \end{array} \right.$
4	837-1018	-7,53	-8,43	
Resíduo	>1018	-19,80	-18,81	1 mol de $\text{Ru}(0)$ 1 mol de $\text{Cl}_{2(g)}$

Fonte: Do autor.

5.5 MEDIDAS DE CONDUTIVIDADE

Para os complexos das séries 1 e 2 a condutividade molar foi efetuada utilizando-se concentração de $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, os valores de condutância molar estão dispostos na Tabela 23. Os compostos da série 1 foram solubilizados em diclorometano e os da série 2 em acetona. Através desta técnica foi possível confirmar que os compostos da série 1 são neutros e os da série 2 apresentam um contra-íon.

Tabela 23 - Condutividade molar dos compostos da série 1 e 2.

Complexos	Condutividade $\mu\text{S}/\text{cm}$ ($^\circ\text{C}$)
Série 1	
$[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{bipy})]$	7,39 (27,4)
$[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]$	10,71 (21,6)
$[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]$	8,53 (22,0)
$[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{fen})]$	7,17 (28,5)
Série 2	
$[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{Cl}$	107,7 (25,9)
$[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$	110,0(25,3)
$[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$	113,9 (24,6)
$[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{Cl}$	93,3 (24,1)

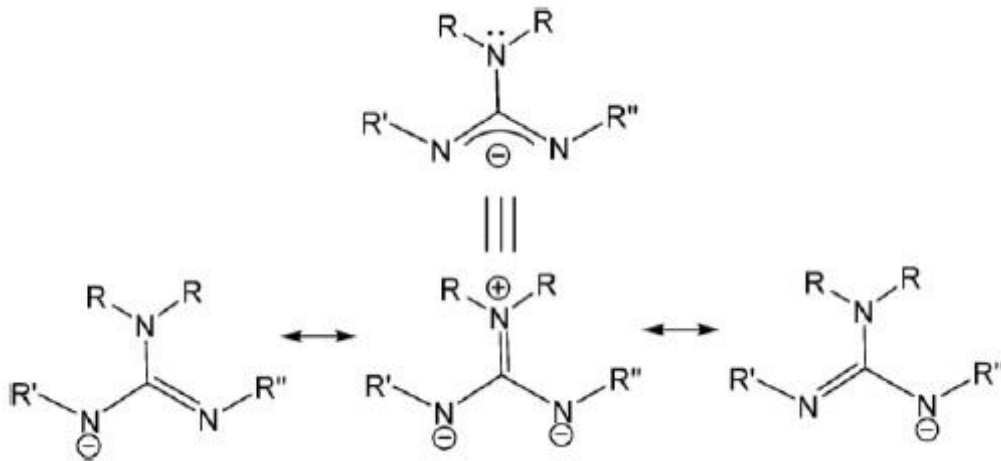
Fonte: Do autor.

Diante dos resultados obtidos para os complexos da série 1, evidenciando a

neutralidade dos compostos buscou-se na literatura informações que pudessem explicar este comportamento, uma vez que era esperado que o complexo apresentasse um íon cloreto como contra-íon (eletrólito 1:1).

Segundo Elorriaga et al. (2012), os ligantes aniônicos, tais como, guanidinas têm a vantagem de apresentar propriedades estereoquímicas e eletrônicas por variação controlada dos substituintes do núcleo do 'CN3' (Figura 33). A flexibilidade eletrônica é baseada na contribuição de diferentes formas de ressonância, entre os quais predominam as formas não zwitteriônicas.

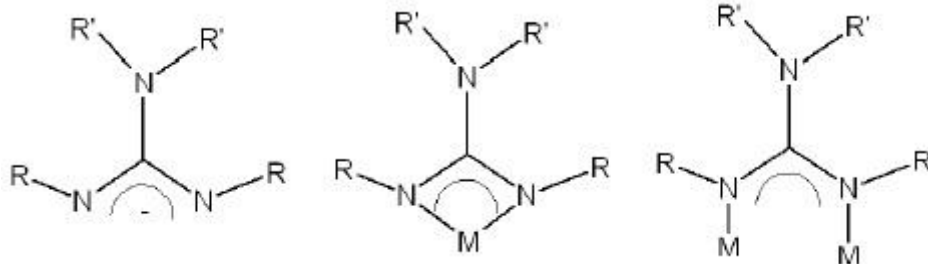
Figura 33- Diferentes formas de ressonância para os íons guanidínicos.



Fonte: ELORRIAGA et al., 2012. Adaptada.

Os ânions guanidínicos têm fórmula geral apresentada na Figura 33 e as duas formas mais relatadas na literatura em função de sua coordenação, são por meio da formação do quelato N-N e em ponte como demonstrado na Figura 34 (CHANDRA, et al. 1970; COTTON; MURILLO; WALTON, 2005).

Figura 34 - Principais formas de coordenação do ânion guanidínico.

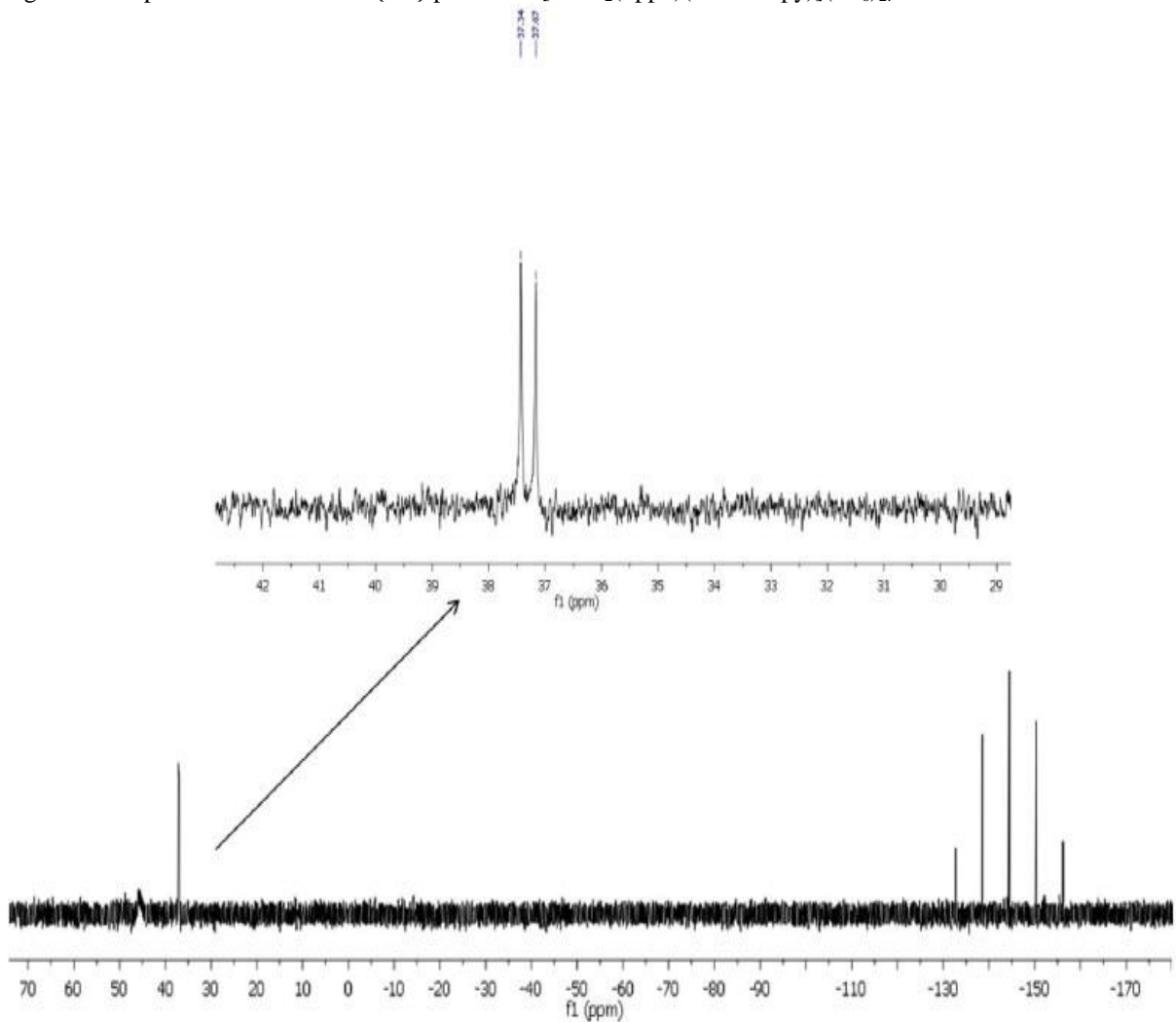


Fonte: ELORRIAGA et al., 2012. Adaptada.

A fim de esclarecer a hipótese de uma possível desprotonação do grupo guanidínico da cimetidina, o complexo $[RuCl(CIM)(dppb)(4,4'-Me-bipy)] \cdot H_2O$ foi solubilizado em 5 mL de

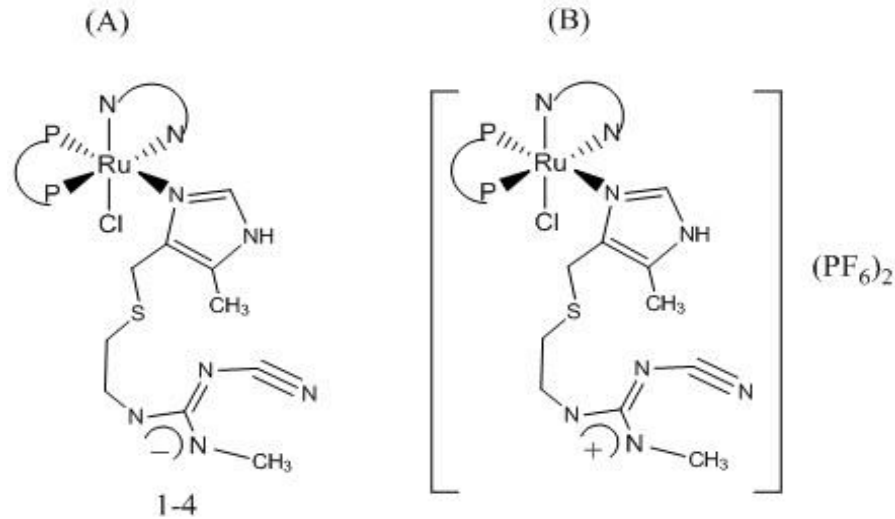
metanol, e uma pequena quantidade de ácido clorídrico concentrado e excesso de NH_4PF_6 foram adicionados. Após 15 minutos adicionou-se água e observou-se a formação de um precipitado fino, este foi filtrado, lavado inúmeras vezes com água para retirada do NH_4PF_6 e ácido. Depois de seco, foi medida a condutividade desta solução que apresentou o valor de 146,9 $\mu\text{S}/\text{cm}$, condizente com um eletrólito 1:2. Além do mais, o precipitado obtido foi analisado por espectroscopia de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (Figura 35) e pode-se observar que a estrutura do complexo foi mantida, dois dubletos coalescidos próximos a 40 ppm, além da presença do contra-íon com sinais característicos em -144 ppm. A ressonância de ^1H seria muito útil para verificação dos fragmentos NH-12 e NH-11 da cimetidina, mas não foi realizada uma vez que os sinais na biperidina e fosfina caem na mesma região. Diante de tais dados, a proposta para os complexos da série 1 são apresentados na Figura 36.

Figura 35- Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para o $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{dppb})(44\text{-Mebipy})](\text{PF}_6)_2$.



Fonte: Do autor

Figura 36 - Estrutura proposta para os complexos da série 1 (A) e (B) protonação.

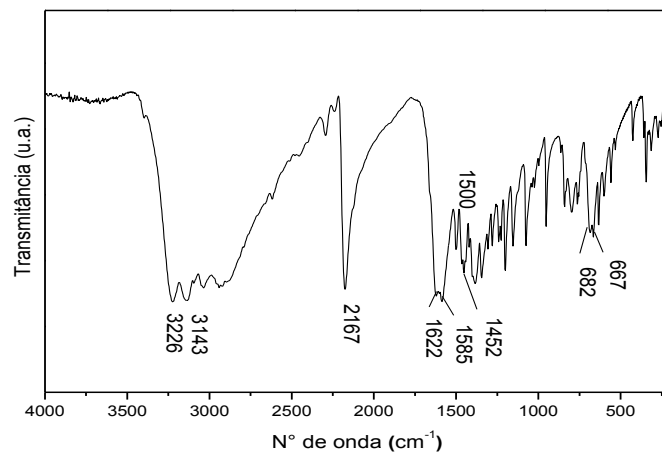


Fonte: Do autor.

5.6 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

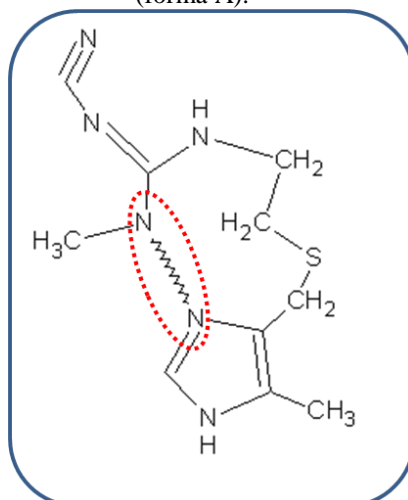
Ao analisar o espectro de absorção na região do infravermelho do ligante CIM isolado (Figura 37), foi possível observar duas bandas ($3226-3143\text{ cm}^{-1}$) atribuídas aos estiramentos dos grupos NH. Outro aspecto a ser ressaltado é que, a forma A da CIM possui ligações de hidrogênio intramoleculares entre o nitrogênio imidazólico e o NH do grupo guanidina formando um anel de dez membros (Figura 38); trata-se também do polimorfo mais estável termodinamicamente de acordo com Onoa et al. (2002), o qual foi utilizado neste projeto e comprovado através da técnica de difração de raios X por pó.

Figura 37 - Espectro de infravermelho da cimetidina.



Fonte: Do autor.

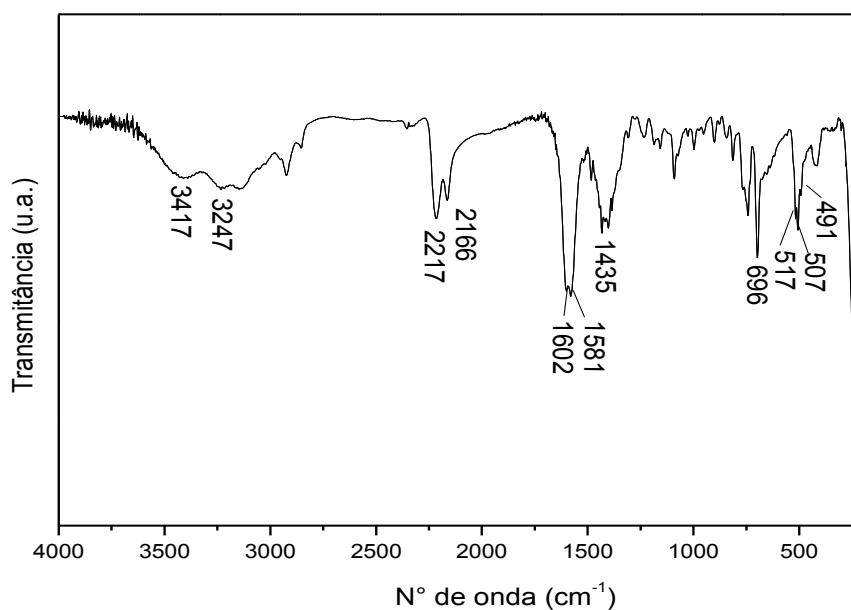
Figura 38 - Representação molecular esquemática da cimetidina (forma A).



Fonte: ONOA et al., 2002. Adaptada.

Os espectros vibracionais de IV obtidos para os complexos da série 1 apresentaram grande semelhança, sendo assim, o espectro do complexo $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{bipy})]$ é demonstrado na Figura 39 e os demais encontram-se no APÊNDICE E. Na Tabela 24 são apresentadas as frequências de absorção correspondentes às principais bandas, bem como as tentativas de atribuição.

Figura 39 - Espectro de infravermelho do complexo $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{bipy})]$.



Fonte: Do autor.

Tabela 24 - Principais bandas de IR (cm^{-1}) atribuídas à CIM e aos complexos sintetizados

Modos Vibracionais	CIM	1	2	3	4
v (N-H) (F)	3226-3143	3417-3247	3406-3238	3424-3238	3429-3232
v (C≡N) (F)	2167	2217-2166	2216-2162	2216-2163	2216-2164
v (C=N) (F)	1622	1602	1601	1600	1598
v (C=N-C=C) (m)	$v_{\text{ass}}1585$ $v_{\text{sim}}1452$	$v_{\text{ass}}1581$ $v_{\text{sim}}1435$	$v_{\text{ass}}1579$ $v_{\text{sim}}1440$	$v_{\text{ass}}1581$ $v_{\text{sim}}1433$	$v_{\text{ass}}1576$ $v_{\text{sim}}1433$
v (C-S) (m)	682-667	696	695	694	698
v(Ru-P) (m)	-	517-507	518-509	517-505	516-505
v(Ru-N) (f)	-	491	488	486	484
v(Ru-Cl) (f)	-	-	298	-	-

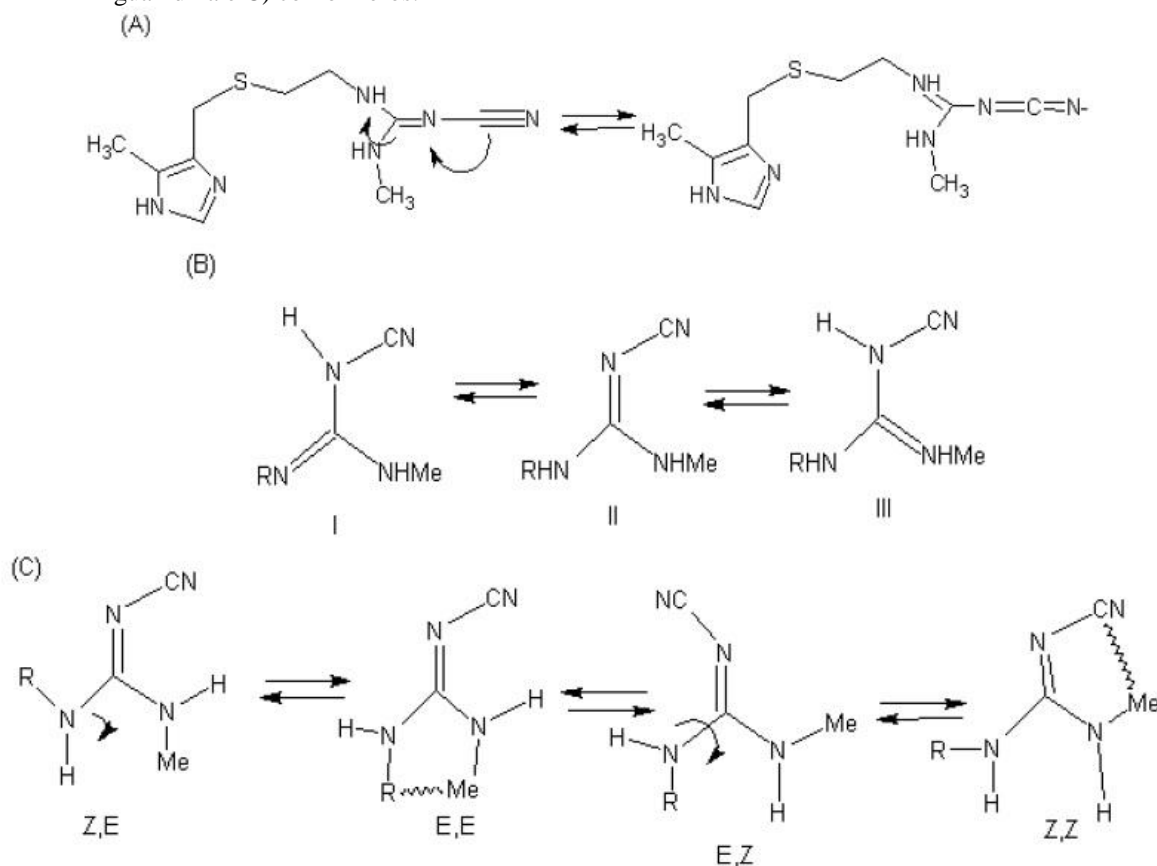
Nota: (1 = $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{bipy})]$, 2 = $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]$, 3 = $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]$ e 4 = $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{fen})]$).

Fonte: Do autor.

Nos espectros dos produtos obtidos, foram observadas bandas em altas frequências (acima de 3400 cm^{-1}), as quais podem indicar o estiramento dos grupos OH referentes às moléculas de água de hidratação. As bandas referentes aos estiramentos C=N-C=C (anel imidazólico) deslocam-se para menores números de onda, sugerindo um enfraquecimento das ligações e um possível envolvimento deste grupo na coordenação. Pequenas alterações referentes ao estiramento C-S são observadas, bem como o surgimento de bandas atribuídas ao Ru-P e Ru-N.

No espectro do ligante CIM é possível observar o estiramento C≡N em 2167 cm^{-1} . Os compostos obtidos apresentaram espectros com uma mudança nítida nessa região, uma vez que ocorre a duplicação da banda para uma frequência maior 2200 cm^{-1} . Como sugestão, a duplicidade da mesma pode ser oriunda da ressonância demonstrada na Figura 40-(A), uma vez que a unidade guanidina apresenta três formas tautoméricas Figura 40-(B) além da possível interação Z,Z adotada pela cimetidina, Figura 40-(C), fazendo com que o estiramento C≡N, mesmo não participando da coordenação ao metal, desloque-se para comprimentos de onda mais altos.

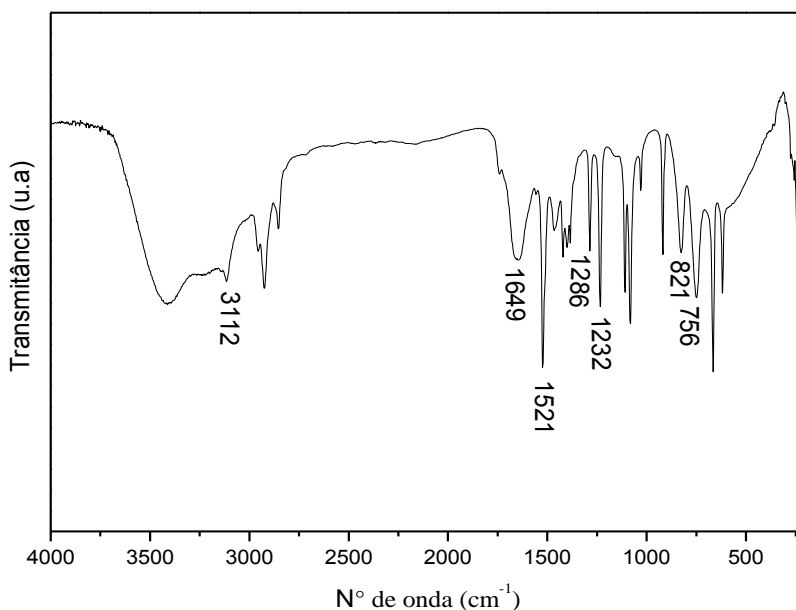
Figura 40 - A) Estrutura de ressonância proposta para a cimetidina, B) possíveis tautômeros para o grupo guanidina e C) conformêros.



Fonte: PATRICK, 2012. Adaptada.

Por sua vez, na série 2 o ligante 1-metilimidazol apresentou o espectro de IV representado na Figura 41, onde é possível observar bandas na região entre 1200 e 1700 cm^{-1} correspondente às deformações axiais das ligações C=C, C-N e C=N do anel imidazólico. A banda acentuada em 1649 cm^{-1} é atribuída ao estiramento C=N, a de 1286 cm^{-1} refere-se à ligação C-N de aromáticos e em 1232 cm^{-1} estiramento C-N de alifáticos. Observou-se também uma banda de intensidade fraca em 3112 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C-H de alkenos.

Figura 41 - Espectro de infravermelho do 1-metilimidazol.



Fonte: Do autor.

Após a análise dos espectros de infravermelho dos complexos obtidos na série 2 (Tabela 25), observou-se muita semelhança entre os mesmos e um espectro representativo do complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{Cl}$ é demonstrado na Figura 42 e os demais encontram-se no APÊNDICE F. Os estiramentos em 1649 e 1286 cm^{-1} são observados em menores números de onda fato que sugere a coordenação do nitrogênio imidazólico ao metal rutênio, uma vez que há o enfraquecimento das ligações referentes ao estiramento C=N e C-N.

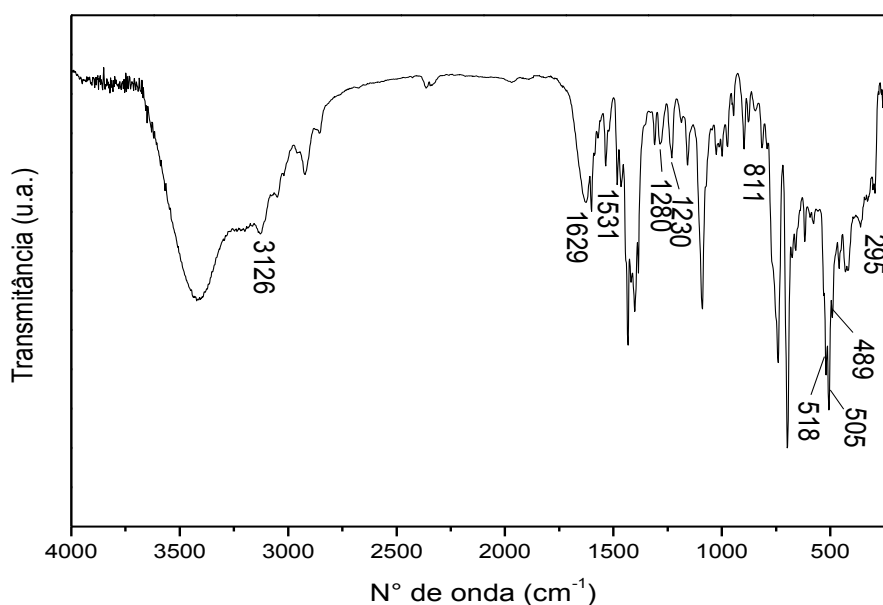
A banda intensa em 1521 cm^{-1} atribuída ao estiramento C=C sofre um pequeno deslocamento para maior número de onda (1531 cm^{-1}) esta pode ser explicada pela mudança no ambiente químico do anel, provocando alteração nas ligações vicinais.

Tabela 25 - Principais bandas de IR (cm^{-1}) atribuídas ao imid e aos complexos sintetizados.

Modos vibracionais	imid	5	6	7	8
ν (C-H) (f)	3112	3126	3128	3124	3126
ν (C=N) (F)	1649	1629	1622	1624	1625
ν (C=C) (F)	1521	1531	1533	1535	1535
ν (C=N) (F)	1286	1280	1282	1284	1282
ν (C-N) _{arom} (F)	1232	1230	1236	1238	1230
δ (C-H) (F)	821-756	811-729	813-741	815-740	817-743
ν (Ru-P) (m)	-	518-505	519-507	516-507	522-505
ν (Ru-N) (f)	-	489	485	489	482
ν (Ru-Cl) (f)	-	295	-	298	-

Nota: (5 = $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{Cl}$, 6 = $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$, 7 = $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$ e 8 = $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{Cl}$).

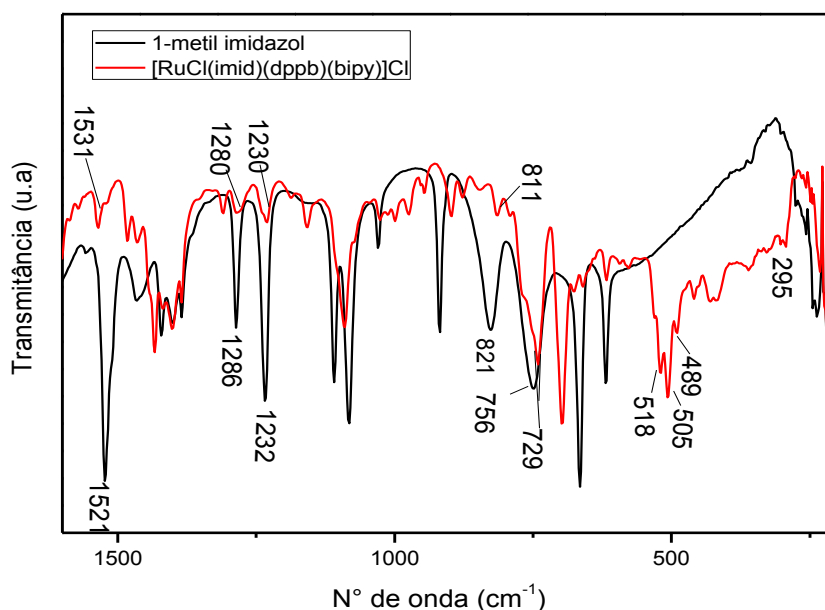
Fonte: Do autor.

Figura 42 - Espectro de infravermelho do complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{Cl}$.

Fonte: Do autor.

Na região entre 1600 a 200 cm^{-1} (Figura 43) torna-se evidente o deslocamento das bandas referentes às deformações angulares C-H do anel. O surgimento das bandas características dos estiramentos Ru-P, Ru-N e Ru-Cl também indicam a coordenação ao centro metálico.

Figura 43 - Espectro de infravermelho do 1-metil imidazol e do complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{Cl}$.



Nota: (região 1600 a 200 cm^{-1}).
Fonte: Do autor.

5.7 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA-VISÍVEL

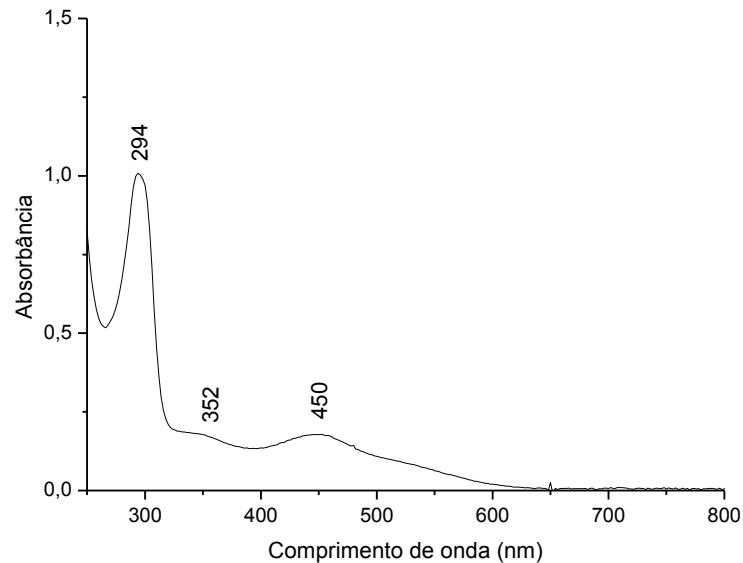
A espectroscopia de absorção eletrônica é importante e tem sido aplicada nas últimas décadas como uma das formas de investigação de propriedades de complexos inorgânicos (AGUILAR, 2008).

Em geral, para cada novo complexo sintetizado, modificações no perfil espectral são esperadas, já que novas ligações químicas são formadas e conseqüentemente as diferenças de energia entre orbitais moleculares são modificadas, implicando em energias diferentes necessárias para promover as transições eletrônicas (BARBOSA, 2007).

Os precursores utilizados nas sínteses apresentam espectros de UV-vis de perfis semelhantes ao representado na Figura 44. Por possuírem ligantes aromáticos N-heterocíclicos estes apresentam normalmente bandas atribuídas às transições intraligantes (π - π^*). As bandas de maior energia localizam-se entre 226 e 256 nm, enquanto as de menor energia variam de 276 a 308 nm. As fosfinas também apresentam bandas características com

comprimento de onda em aproximadamente 250 nm. Estas são atribuídas às transições eletrônicas internas do ligante bifosfínico, provenientes das transições $\pi \rightarrow \pi^*$ nos grupos aromáticos (KETLE, 1998).

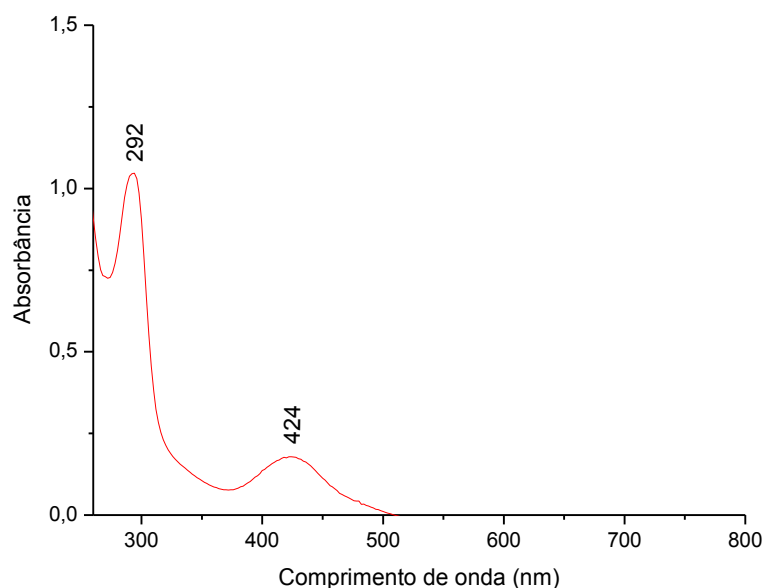
Figura 44 - Espectro de UV-vis do precursor cis-[RuCl₂(dppb)(bipy)] em CH₂Cl₂ 7,95 x 10⁻⁵ mol.L⁻¹.



Fonte: Do autor.

No espectro eletrônico acima é observado uma banda em 294 nm característica de transições intra-ligantes $\pi \rightarrow \pi^*$ da bipy e uma banda em 450 nm atribuída a transferência de carga metal ligante (TCML) $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(\text{bipy})$. Para o espectro do complexo [RuCl(CIM)(dppb)(bipy)] (série 1) nota-se um deslocamento da última banda para 424 nm (Figura 45). Esta diminuição do comprimento de onda sugere à substituição de um cloro na esfera de coordenação por um ligante retirador de densidade eletrônica mais forte como, por exemplo, o nitrogênio imidazólico, o qual ocasiona o deslocamento da banda para regiões mais energéticas. Os espectros de UV-vis dos demais complexos desta série encontram-se no APÊNDICE G.

Figura 45 - Espectro do complexo $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{bipy})]$ em CH_2Cl_2 $2,87 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$.



Fonte: Do autor.

Tabela 26 - Transições características e coeficiente de absorvidade molar dos complexos de rutênio com o ligante CIM.

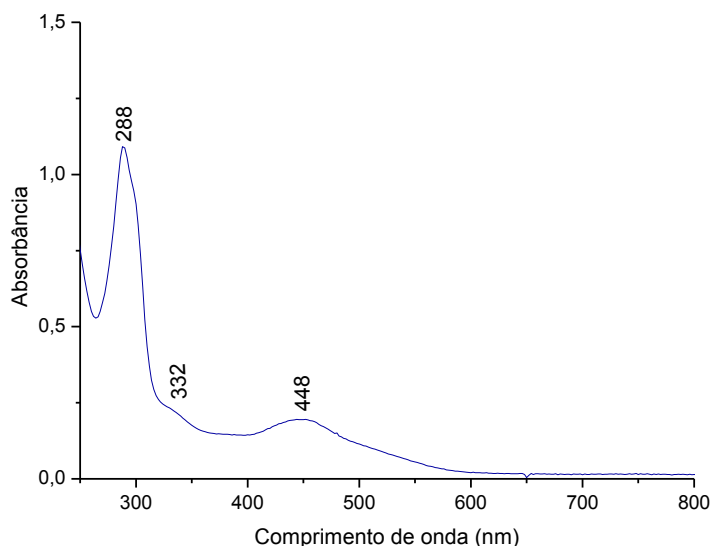
Complexos	Transições	λ (nm) (Absorbância) / ϵ ($\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)
$[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{bipy})]$	(IL) $\pi \rightarrow \pi^*$ (bipy) (TCML) $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*$ (N-CIM)	292 (1,05) / 36.585 424 (0,18) / 6.272
$[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]$	(IL) $\pi \rightarrow \pi^*$ (4,4'-Me-bipy) (TCML) $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*$ (N-CIM)	290 (1,18) / 14.131 416 (0,23) / 2.754
$[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]$	(IL) $\pi \rightarrow \pi^*$ (5,5'-Me-bipy) (TCML) $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*$ (N-CIM)	302 (1,15) / 13.772 412 (0,17) / 2.036
$[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{fen})]$	(IL) $\pi \rightarrow \pi^*$ (fen) (TCML) $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*$ (N-CIM)	262 (1,09) / 19.534 412 (0,13) / 2.330

Fonte: Do autor.

Para os complexos sintetizados com o ligante 1-metilimidazol (série 2) foram obtidos espectros eletrônicos semelhantes ao representado na Figura 46 e os demais encontram-se no APÊNDICE H. Interessante ressaltar que a banda referente à transição de carga metal-ligante não sofreu alteração significativa quando comparada ao precursor. Este comportamento pode

ser explicado devido à metila estar diretamente ligada a um nitrogênio do anel imidazólico, favorecendo a doação de densidade eletrônica e fazendo do outro átomo de nitrogênio presente no anel um melhor π -doador quando comparado ao fragmento da CIM.

Figura 46 - Espectro do complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{Cl}$ em CH_2Cl_2 $5,18 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$.



Fonte: Do autor.

Tabela 27 - Transições características e coeficiente de absorvidade molar dos complexos de rutênio com o ligante 1-metilimidazol.

Compostos	Transições	λ (nm) (Absorbância) / ϵ ($\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)
$[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{Cl}$	(IL) $\pi \rightarrow \pi^*$ (bipy) (TCML) $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*$ (N-imid)	288 (1,09) / 21.035 448 (0,19) / 3.667
$[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$	(IL) $\pi \rightarrow \pi^*$ (4,4'-Me-bipy) (TCML) $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*$ (N-imid)	286 (1,02) / 19.147 440 (0,17) / 3.191
$[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$	(IL) $\pi \rightarrow \pi^*$ (5,5'-Me-bipy) (TCML) $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*$ (N-imid)	294 (1,03) / 20.949 434 (0,19) / 3.864
$[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{Cl}$	(IL) $\pi \rightarrow \pi^*$ (fen) (TCML) $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*$ (N-imid)	268 (1,09) / 23.696 426 (0,26) / 5.652

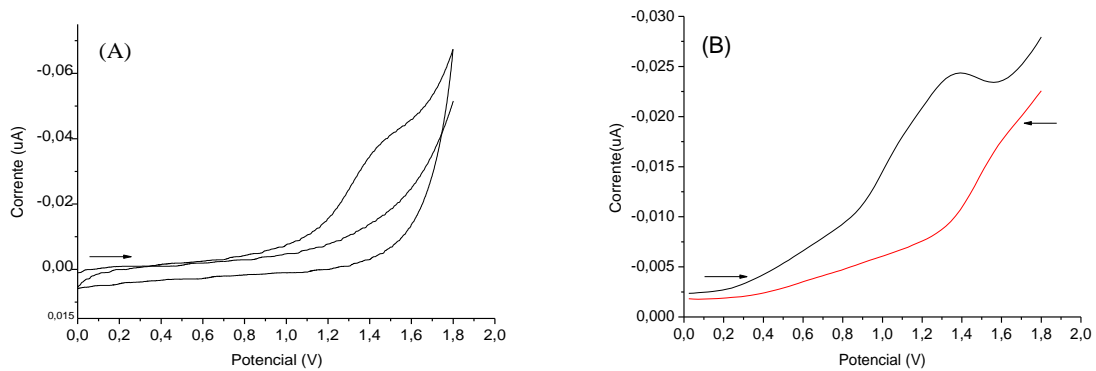
Fonte: Do autor.

5.8 VOLTAMETRIA CÍCLICA E DE PULSO DIFERENCIAL

As análises de voltametria cíclica são úteis para comparar a densidade eletrônica do centro metálico, em função da variação dos ligantes coordenados (CAVARZAN, 2010).

Os voltamogramas cíclicos e de pulso diferencial para o ligante cimetidina estão representados na Figura 47, onde é possível observar um processo irreversível, com uma onda anódica na região de 1,3 V. Este processo, segundo a literatura é referente a óxido-redução do grupo nitrila da CIM (CHZM; YORK, 1983).

Figura 47 - (A) Voltametria cíclica e (B) voltametria de pulso diferencial do ligante CIM.



Nota: Eletrólito PTBA 0,1 mol·L⁻¹ em CH₂Cl₂ vs Ag/AgCl.

Fonte: Do autor

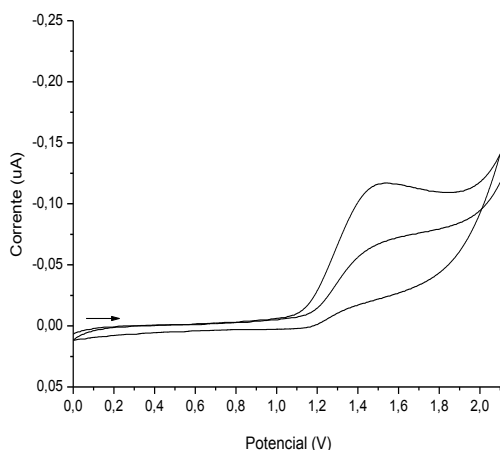
Os precursores utilizados nas sínteses do tipo cis-[RuCl₂(dppb)(N-N)] apresentam potenciais redox próximos de 0,6 V de acordo com Ermler (1998) e após a coordenação com o ligante CIM estes valores aumentaram para 1,2 V, tais resultados evidenciam a troca do átomo de cloro, bom doador s e p por um ligante retirador de densidade eletrônica como o nitrogênio imidazólico, fazendo com que a oxidação do par Ru^(II)/Ru^(III) seja dificultada, refletindo em um potencial de oxidação mais elevado.

Os complexos sintetizados apresentaram os voltamogramas representados na Figura 48, onde foi possível observar processos eletroquímicos quase reversíveis (B) e (C) e irreversíveis (A) e (D), com valores de E_{1/2} variando de 1,29 a 1,51 V (Tabela 28), consideravelmente mais anódico do que o observado para o precursor [RuCl₂(dppb)(bipy)], indicando assim a formação de novos complexos. Nota-se também a manutenção do processo eletroquímico característico do grupo nitrila da CIM, uma vez que os complexos mantiveram os potenciais anódicos próximos de 1,3 V, indicando que o par de elétrons não está envolvido

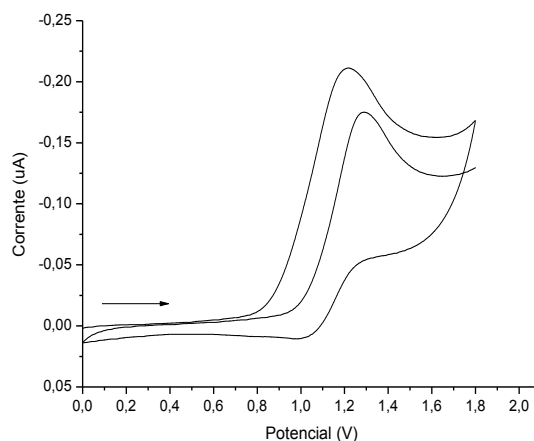
na coordenação do metal. Tais resultados também sugerem um centro metálico mais estável nos compostos contendo o ligante cimetidina em comparação com o precursor, uma vez que os potenciais de óxido redução são maiores.

Figura 48 - Voltametria cíclica dos complexos da série 1.

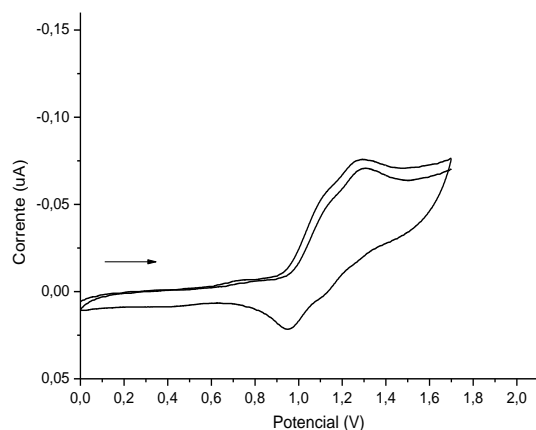
(A)



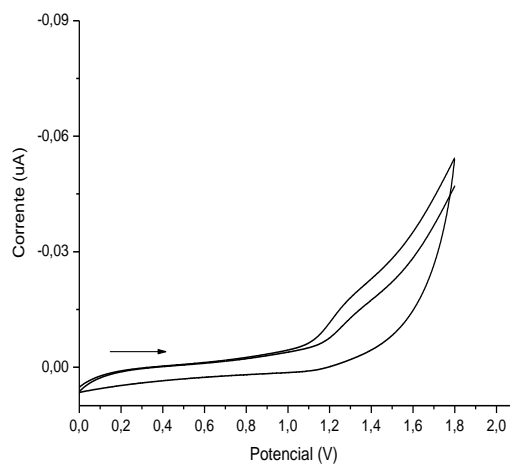
(B)



(C)



(D)



Nota: (A) $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{bipy})]$; (B) $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]$; (C) $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]$ e (D) $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{fen})]$ eletrólito PTBA $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ em CH_2Cl_2 vs Ag/AgCl .

Fonte: Do autor

A correlação entre os potenciais de oxidação e basicidade dos ligantes N-heterocíclicos (Tabela 28), mostra que quanto mais básico o ligante biperidínico (pK_a mais elevado) menor o potencial de oxidação, uma vez que ele favorece a doação de densidade eletrônica para o centro metálico facilitando a oxidação $\text{Ru}^{\text{(II)}}/\text{Ru}^{\text{(III)}}$ (Figura 49). A oxidação do centro metálico, também pode ser alterada através das posições dos substituintes metílicos no anel

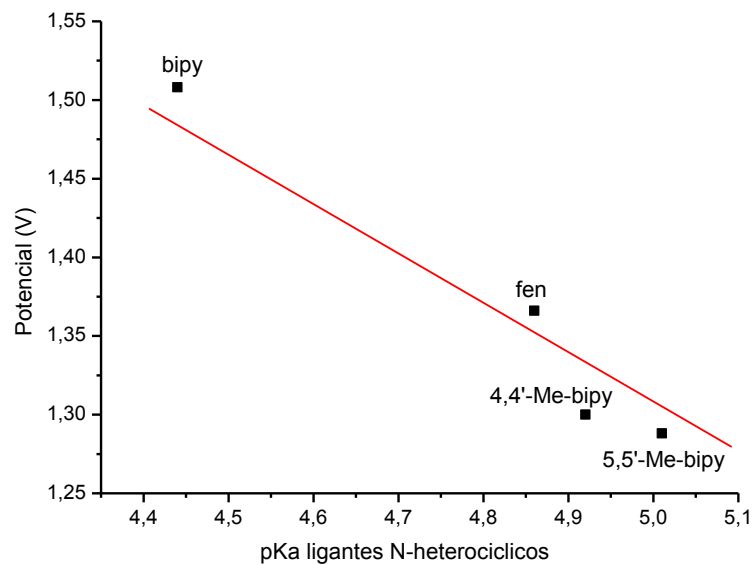
em relação ao nitrogênio. Comparando os valores dos potenciais de oxidação nos complexos contendo 4,4'-Me-bipy e 5,5'-Me-bipy, cujas metilas encontram-se em posição para e meta aos nitrogênios, respectivamente, é observado que esta última aumenta mais efetivamente a densidade eletrônica no anel, fazendo com que o metal se oxide mais facilmente (JÚNIOR, 2010).

Tabela 28 - Correlação entre os valores de $E_{1/2}$ e os pKas de seus respectivos ligantes bipyridínicos série 1.

Complexos	$E_{1/2}$ (V)	pKa*
[RuCl(CIM)(dppb)(bipy)]	1,51	4,44
[RuCl(CIM)(dppb)(fen)]	1,37	4,86
[RuCl(CIM)(dppb)(4,4'-Me-bipy)]	1,30	4,92
[RuCl(CIM)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]	1,29	5,01

Fonte: Do autor.

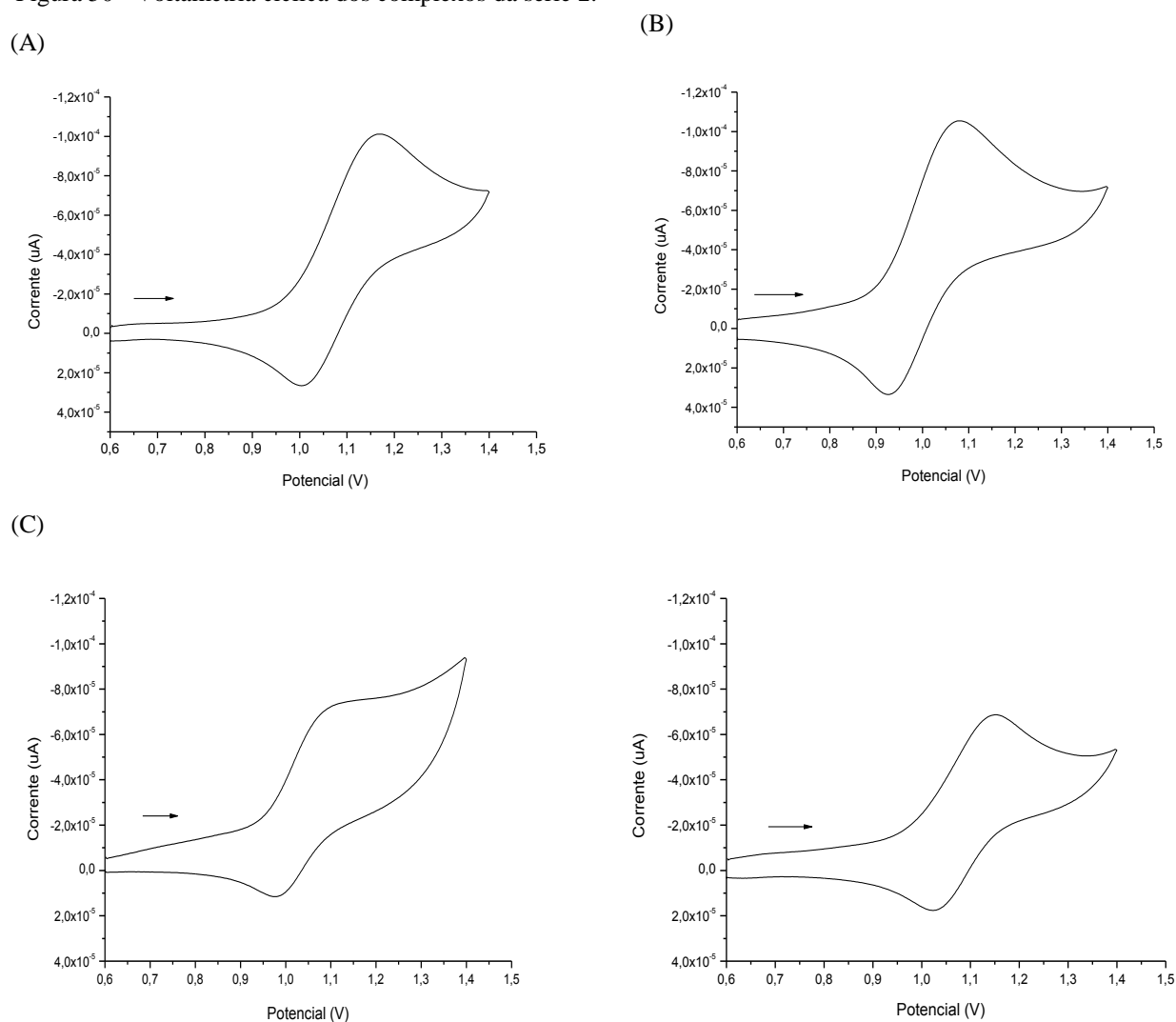
Figura 49 - pKa dos ligantes N-heterocíclicos *versus* potencial de oxidação.



Fonte: Do autor.

Para os complexos da série 2 foi possível observar voltamogramas (Figura 50) com processos eletroquímicos muito semelhantes entre si, todos reversíveis e com potenciais anódicos de aproximadamente 1,2 V (Tabela 29), este aumento indica o mesmo comportamento observado na série anterior, onde um átomo de cloro está sendo substituído da esfera de coordenação do metal por um átomo mais forte retirador de densidade eletrônica, como o nitrogênio e assim dificultando o processo redox.

Figura 50 - Voltametria cíclica dos complexos da série 2.



Nota: (A) $[RuCl(imid)(dppb)(bipy)]Cl$, (B) $[RuCl(imid)(dppb)(4,4'-Me-bipy)]Cl$, (C) $[RuCl(imid)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]Cl$ e (D) $[RuCl(imid)(dppb)(fen)]Cl$ eletrólito PTBA $0,1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ em CH_2Cl_2 vs $Ag/AgCl$.

Fonte: Do autor.

Os valores de $E_{1/2}$ dos complexos da série 2 variaram de 1,01 a 1,08 V (Tabela 29) e também apresentaram a mesma correlação quanto a basicidade do ligante biperidínico.

Tabela 29 - Correlação entre os valores de $E_{1/2}$ e os pK_a s de seus respectivos ligantes bipyridínicos (série 2).

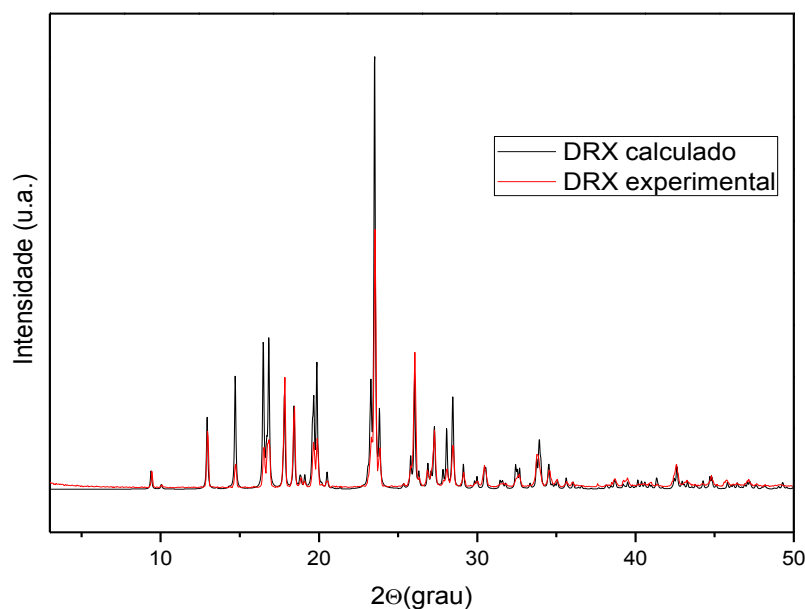
Complexos	$E_{1/2}$ (V)	pK_a^*
[RuCl(imid)(dppb)(bipy)]Cl	1,08	4,44
[RuCl(imid)(dppb)(fen)]Cl	1,06	4,86
[RuCl(imid)(dppb)(4,4-Me-bipy)]Cl	1,03	4,92
[RuCl(imid)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]Cl	1,01	5,01

Fonte: Do autor.

5.9 DIFRAÇÃO DE RAIOS X POR POLICRISTAL (DRXP)

A técnica de DRXP foi utilizada inicialmente neste trabalho para identificar o polimorfo da CIM utilizado nas sínteses. Na Figura 51 é possível observar boa concordância dos padrões de DRXP experimental e calculado do polimorfo forma A (HADICKE et al., 1978). O padrão experimental apresenta picos bem definidos e sem a presença de halos amorfos, fato que caracteriza um sólido cristalino.

Figura 51 - Difratograma experimental e calculado da forma polimórfica A da CIM.



Fonte: simulado pelo software Mercury usando o arquivo CIF CCDC CIMETD (HADICKE et al., 1978).

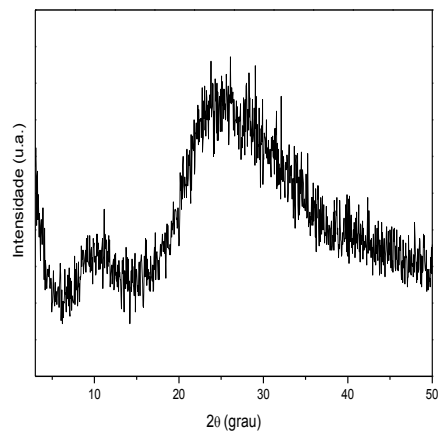
A técnica de DRXP foi aplicada para os complexos sintetizados com a finalidade de identificar a pureza cristalográfica dos mesmos, no entanto foram obtidos para os compostos

da série 1 e 2 difratogramas com picos alargados característicos de materiais amorfos (Figura 52 A e B). Estes resultados sugerem arranjos atômicos aleatórios e sem simetria ou ordenação de curto alcance, fato que justifica a dificuldade em se obter monocristais.

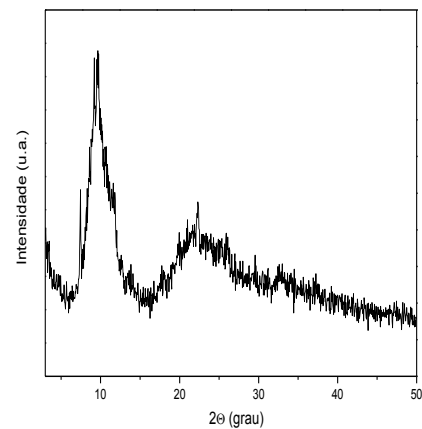
Cabe ainda ressaltar que os complexos da série 2 também foram sintetizados com mudança de contra-íon (adição de NH_4PF_6 na síntese) e o seu sólido demonstrou um difratograma característico de amostra cristalina com picos bem definidos (Figura 52 C), o qual foi submetido a recristalização e resultou em monocristais.

Figura 52 - Difratogramas dos complexos (A) $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$, (B) $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{Cl}$ e (C) $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$.

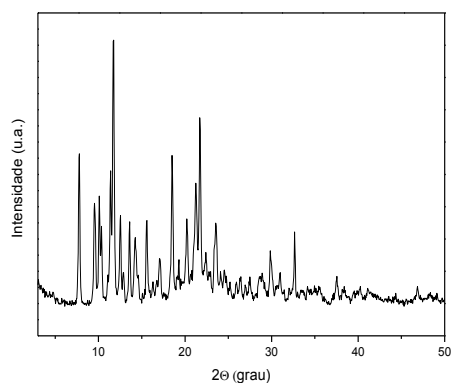
A)



B)



C)



Fonte: Do autor.

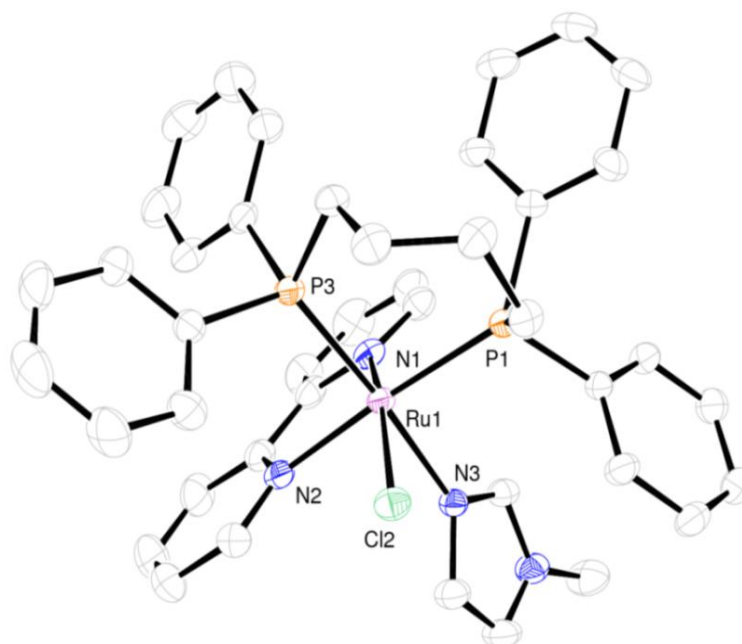
5.10 DIFRAÇÃO DE RAIOS X POR MONOCRISTAL (DRXM)

Para os complexos da série 1 e 2 não foram obtidos monocristais, no entanto, é importante ressaltar que a mudança do contra-íon (adição de NH_4PF_6) na obtenção dos compostos da série 2 resultou em monocristais de tamanho e morfologia apropriados para o experimento de DRXM através da técnica de lenta evaporação do solvente (diclorometano/metanol) à temperatura ambiente. Os dados cristalográficos encontram-se na Tabela 30 e as representações ORTEP das estruturas são mostradas nas Figuras 53 e 54.

É bem conhecido que complexos metálicos sólidos são estabilizados por contra-íons maiores, preferencialmente íons de mesma carga e oposta. Contra íons têm sido amplamente reconhecidos pela função desempenhada em qualquer combinação (i) domínio de rede, (ii) limitações de energia de rede, (iii) efeito isolante, (iv) efeito de polarização e (v) efeito de carga e tamanho (PAL et al., 2010). Neste caso, foi possível observar o efeito proporcionado pela troca de um íon menor, como o Cl^- por um maior PF_6^- na estabilização e formação dos monocristais.

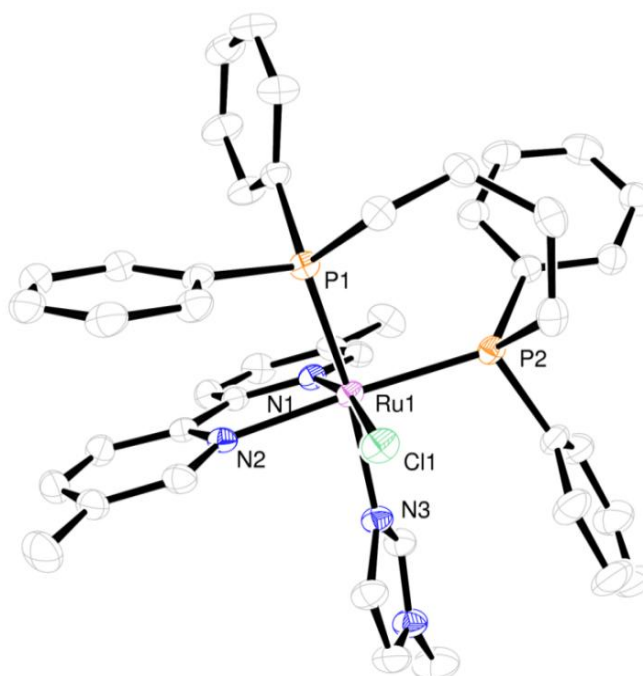
Os complexos $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$ e $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]\text{PF}_6$ cristalizaram nos grupos espaciais ortorrômbico $\text{Pca}2_1$ e Pbca , respectivamente. Este último apresenta também uma molécula de metanol por unidade assimétrica em sua rede cristalina.

Através das estruturas cristalinas determinadas por meio de DRXM foi possível confirmar para ambos os casos a coordenação de uma molécula do ligante 1-metilimidazol trans ao átomo de fósforo da dppb. Tal comportamento já foi estudado por Valle (2005), o qual observou que a ligação Ru-Cl trans ao átomo de fósforo da dppb é mais longa do que a ligação Ru-Cl trans ao átomo de nitrogênio da bipy, confirmando a preferência da retirada deste cloro, uma vez que esta ligação é mais fraca devido a forte interação Ru-P trans a ele.

Figura 53 - Representação ORTEP do [RuCl(imid)(dppb)(bipy)]PF₆.

Nota: O contra-íon PF₆ e os átomos de hidrogênio foram omitidos para dar maior clareza à representação.

Fonte: Do autor.

Figura 54 - Representação ORTEP do [RuCl(imid)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]PF₆.

Nota: O contra-íon PF₆ e os átomos de hidrogênio foram omitidos para dar maior clareza à representação.

Fonte: Do autor.

Tabela 30 – Principais parâmetros cristalográficos para as estruturas obtidas dos complexos [RuCl(imid)(dppb)(bipy)]PF₆ e [RuCl(imid)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]PF₆.

Complexos	[RuCl(imid)(dppb)(bipy)]PF ₆	[RuCl(imid)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]PF ₆ (metanol)
Fórmula molecular	C ₄₂ H ₄₂ ClF ₆ N ₄ P ₃ Ru	C ₄₅ H ₅₀ ClF ₆ N ₄ OP ₃ Ru
Massa molecular (g/mol)	946,22	855,00
Temperatura (K)	298(2)	298(2)
Comprimento de onda (Å)	0,71073	0,71073
Sistemacristalino	Ortorrômico	Ortorrômico
GrupoEspacial	Pca2 ₁	Pbca
Parâmetros de célula (Å)	a = 17,0144(3)	a = 15,0023(3)
	b = 15,0566(3)	b = 20,3898(3)
	c = 16,6356(3)	c = 29,2586(6)
Volume(Å ³)	4261,69(14)	8950,0(3)
Z	4	8
Densidade (Mg.m ⁻³)	1,475	1,269
Coeficiente de absorção(mm ⁻¹)	0,605	0,550
F(000)	1928	3522
Intervalo θ da coleta de dados	3,426 a 29,771°.	3,256 a 29,787°.
Limite de índices	-23<=h<=23,	-20<=h<=20
	-20<=k<=21,	-25<=k<=28
	-22<=l<=21	-40<=l<=40
Reflexõescoletadas	99970	191069
Reflexõesindependentes	11162	12270
Completeza de θ (%)	99,7	99,8
Método de refinamento	Mínimos quadrados	Mínimos quadrados
Dados / restrições / parâmetros	11162 / 1 / 514	12270 / 0 / 552
Qualidade do ajuste	1,025	1,130
Índices R	R1 = 0,0490, wR2 = 0,0866	R1 = 0,0583, wR2 = 0,1246
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0587, wR2 = 0,0946	R1 = 0,0832, wR2 = 0,1371

Nota: O contra-íon PF₆, o solvato metanol e os átomos de hidrogênio foram omitidos para dar maior clareza à representação.

Fonte: Doautor.

Nas Tabelas 31 e 32 estão representados os principais comprimentos de ligação e ângulos para os compostos com 1-metil imidazol. Podem-se observar muitas similaridades entre os comprimentos e ângulos dos complexos, com algumas características podendo ser elencadas. O comprimento da ligação N(2)-Ru(1) é maior no complexo contendo o precursor *cis*-[RuCl(dppb)(5,5'-Me-bipy)] quando em comparação com o complexo contendo o *cis*-[RuCl₂(dppb)(bipy)], provavelmente, devido aos efeitos estéricos e indutivos proporcionado pela metila ligada na posição 5 do precursor.

Os deslocamentos químicos observados na técnica de RMN de ³¹P também podem ser

explicados ao comparar os comprimentos de ligação N(3)-Ru(1) e Cl(1)-Ru(1). A primeira possui um menor comprimento, tal fato deve-se ao caráter mais forte retirador de densidade eletrônica do nitrogênio, resultando em uma ligação menor entre os átomos e conseqüentemente desblindando o fósforo em posição trans. Assim, os dubletos inicialmente observados para o precursor aproximam-se entre si no complexo demonstrando ambiente químico semelhante, uma vez que os átomos de fósforo encontram-se trans a átomos de nitrogênio.

Tabela 31– Comprimento das ligações do [RuCl(imid)(dppb)(bipy)]PF₆ e [RuCl(imid)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]PF₆.

Comprimentos das ligações (Å)			
[RuCl(imid)(dppb)(bipy)]PF₆		[RuCl(imid)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]PF₆	
P(1)-Ru(1)	2,3550(12)	P(1)-Ru(1)	2,3147(9)
P(3)-Ru(1)	2,3235(13)	P(2)-Ru(1)	2,3383(9)
N(1)-Ru(1)	2,074(4)	N(1)-Ru(1)	2,069(3)
N(2)-Ru(1)	2,112(4)	N(2)-Ru(1)	2,125(3)
N(3)-Ru(1)	2,177(4)	N(3)-Ru(1)	2,170(3)
Cl(2)-Ru(1)	2,4188(12)	Cl(1)-Ru(1)	2,4347(8)

Fonte: Do autor.

Tabela 32 – Ângulos das ligações do [RuCl(imid)(dppb)(bipy)]PF₆ e [RuCl(imid)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]PF₆.

Ângulos das ligações (°)			
[RuCl(imid)(dppb)(bipy)]PF₆		[RuCl(imid)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]PF₆	
N(1)-Ru(1)-N(2)	77,91(17)	N(1)-Ru(1)-N(2)	78,02(10)
N(1)-Ru(1)-N(3)	82,48(15)	N(1)-Ru(1)-N(3)	84,03(10)
N(2)-Ru(1)-N(3)	84,93(15)	N(2)-Ru(1)-N(3)	83,02(10)
N(1)-Ru(1)-P(3)	96,17(11)	N(1)-Ru(1)-P(1)	101,23(8)
N(2)-Ru(1)-P(3)	90,56(11)	N(2)-Ru(1)-P(1)	89,88(7)
N(3)-Ru(1)-P(3)	175,47(10)	N(3)-Ru(1)-P(1)	170,14(8)
N(1)-Ru(1)-P(1)	104,24(13)	N(1)-Ru(1)-P(2)	101,15(8)
N(2)-Ru(1)-P(1)	176,41(11)	N(2)-Ru(1)-P(2)	176,91(7)
N(3)-Ru(1)-P(1)	92,47(10)	N(3)-Ru(1)-P(2)	93,94(8)
P(3)-Ru(1)-P(1)	92,06(4)	P(1)-Ru(1)-P(2)	93,21(3)
N(1)-Ru(1)-Cl(2)	164,17(11)	N(1)-Ru(1)-Cl(1)	167,68(8)
N(2)-Ru(1)-Cl(2)	91,19(12)	N(2)-Ru(1)-Cl(1)	92,19(8)

Fonte: Do autor.

Os complexos apresentam uma geometria octaédrica distorcida como é possível confirmar através dos ângulos entre as ligações (Tabela 32).

5.11 ESTUDOS DE CITOTOXICIDADE

Os ligantes utilizados nas sínteses, os precursores e os complexos sintetizados foram avaliados quanto sua citotoxicidade frente à linhagem U251MG (glioblastoma humano). Os valores de IC_{50} foram calculados a partir das curvas de dose-sobrevivência obtidas após 48 horas de tratamento através do ensaio MTS e encontram-se sumarizados na Tabela 33.

Tabela 33 - Valores de $IC_{50} \pm DP$ (μM) dos compostos frente às células tumorais.

Compostos	U251-MG
[RuCl(CIM)(dppb)(bipy)]	30,17±2,52
[RuCl(CIM)(dppb)(4,4'-Me-bipy)]	22,95±2,15
[RuCl(CIM)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]	25,71±2,33
[RuCl(CIM)(dppb)(fen)]	28,39±2,46
[RuCl(imid)(dppb)(bipy)]Cl	67,45±4,06
[RuCl(imid)(dppb)(4,4'-Me-bipy)]Cl	67,84±3,12
[RuCl(imid)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]Cl	55,46±1,87
[RuCl(imid)(dppb)(fen)]Cl	77,53±3,41
CIM	> 160
imid	>150
[RuCl ₂ (dppb)(bipy)]	>150
[RuCl ₂ (dppb)(5,5'-Me-bipy)]	> 80
[RuCl ₂ (dppb)(4,4'-Me-bipy)]	> 80
[RuCl ₂ (dppb)(fen)]	> 80
CISPLATINA	9,54±0,66

Fonte: Do autor.

Importante ressaltar que quanto menor os valores de IC_{50} maior é a atividade do composto frente às células tumorais, sendo que valores inferiores ao da cisplatina (composto de referência) são selecionados para estudo *in vivo* (SILVA, 2015).

Em relação às duas séries de complexos sintetizados, os compostos com cimetidina apresentaram menores valores de IC_{50} e estes também foram menores quando comparados com o ligante CIM isolado, indicando assim a interferência do metal rutênio na atividade antitumoral.

Com a finalidade de estudar a citotoxicidade dos complexos mais ativos em células saudáveis e fazer uma análise comparativa com o composto de referência, um novo ensaio biológico foi realizado na linhagem CCD-1029Sk (fibroblastos) para calcular o Índice de

Seletividade (IS) apresentado na Tabela 34.

O IS de um composto entre uma linhagem neoplásica e uma normal indica o potencial uso deste composto em testes clínicos. Um valor de IS maior ou igual a 2,0 foi considerado significativo (SUFFNESS; PEZZUTO, 1991), ou seja, o composto é duas vezes mais ativo na linhagem de células neoplásicas do que em células normais. No entanto, segundo (BÈZIVIN et al., 2003) o índice de seletividade é considerado interessante para valores maiores que três.

Tabela 34- Índice de Seletividade (IS) para os complexos com o ligante CIM.

Compostos	U251-MG	CCD-1029Sk	IS*
[RuCl(CIM)(dppb)(bipy)]	30,17±2,52	37,38±2,18	1,24
[RuCl(imid)(dppb)(4,4'-Me-bipy)]	22,95±2,15	30,84±2,03	1,34
[RuCl(imid)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]	25,71±2,33	24,82±1,20	0,97
[RuCl(imid)(dppb)(fen)]	28,39±2,46	50,32±2,29	1,77
CISPLATINA	9,54±0,66	77,71±8,22	8,15

Fonte: Do autor.

Os valores de IS obtidos para os complexos informam que em comparação com a cisplatina eles não apresentam seletividade, uma vez são bem inferiores ao do composto referência; no entanto considerando os quatro complexos avaliados o [RuCl(imid)(dppb)(fen)] é o mais seletivo, devido ao IS mais próximo de 2,0. Desta forma, pode-se inferir que os complexos com o ligante CIM apresentaram atividade moderada para a linhagem U251-MG (glioblastoma humano).

5.12 ESTUDO DE INTERAÇÃO COM DNA POR ESPECTROSCOPIA UV-vis

O experimento de titulação espectroscópica foi realizado com a finalidade de estudar a interação dos compostos sintetizados com o DNA, uma vez que ele consiste em uma das principais biomoléculas responsáveis pelas propriedades antitumorais de candidatos a fármacos.

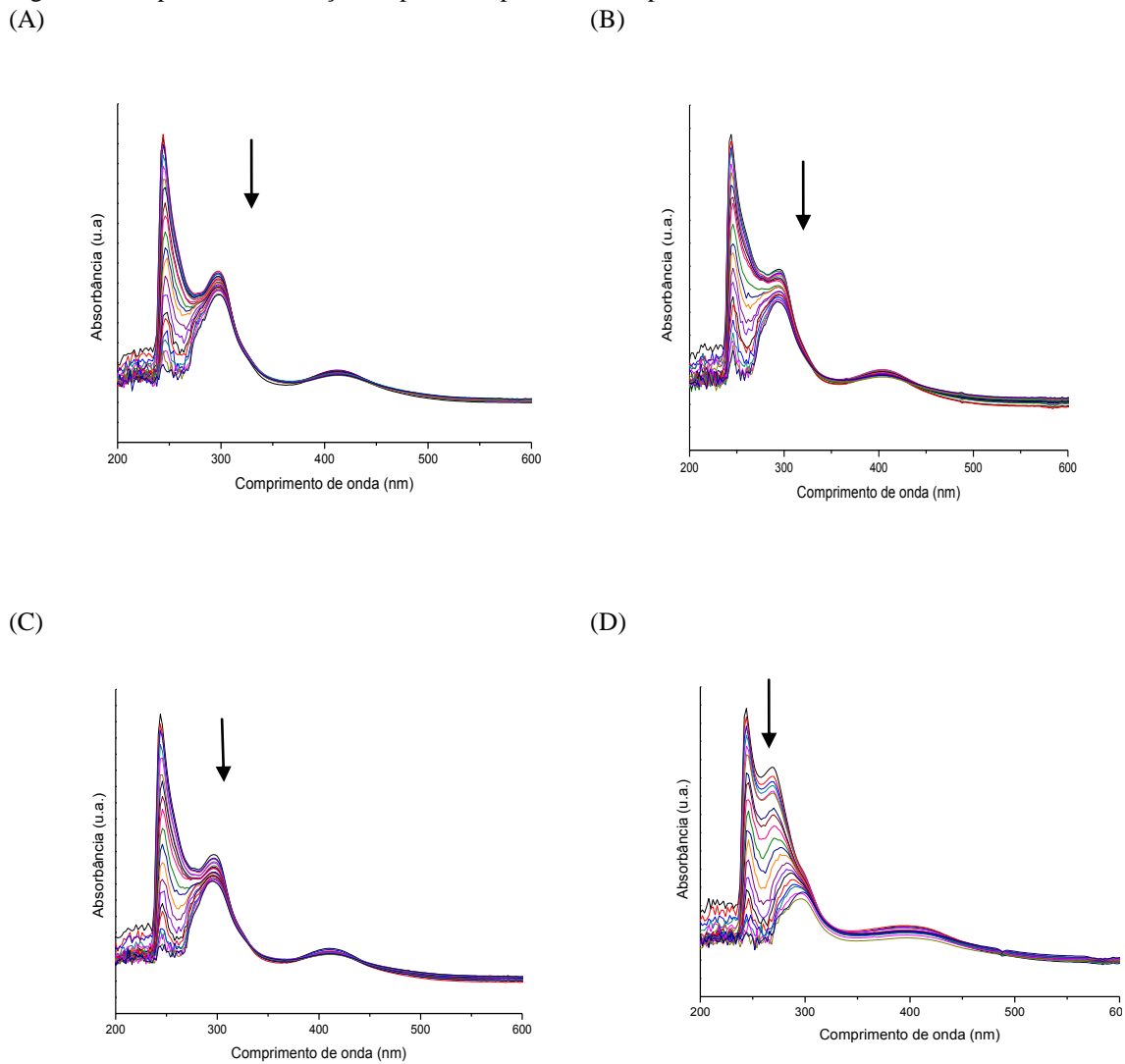
Esta metodologia permite determinar a magnitude da afinidade entre os compostos e o DNA por meio do cálculo da constante K_b (SILVA, 2015). Esta constante foi determinada utilizando-se o modelo teórico de *Neighbor Exclusion* descrita pela Equação 3, onde ϵ_a é o coeficiente de extinção aparente, que corresponde à razão entre a absorvância medida e a concentração do composto ($A/[Composto]$), ϵ_f é a absorvância molar do composto livre (sem

adição de DNA); ϵ_b é a absorvidade molar do composto ligado ao DNA e K_b é a constante de ligação (GOUVEA et al., 2012).

$$\text{Equação 3} \quad \frac{[DNA]}{\epsilon a - \epsilon f} = \frac{[DNA]}{\epsilon b - \epsilon f} + \frac{1}{[K_b(\epsilon b - \epsilon f)]}$$

Todos os complexos (série 1 e 2) apresentaram o mesmo comportamento após sucessivas adições de DNA-ct à solução dos compostos, como pode ser observado nas Figuras 55 e 56, onde ocorre a diminuição das absorbâncias (hipocromismo).

Figura 55 - Espectros de titulações espectroscópicas dos complexos da série 1.

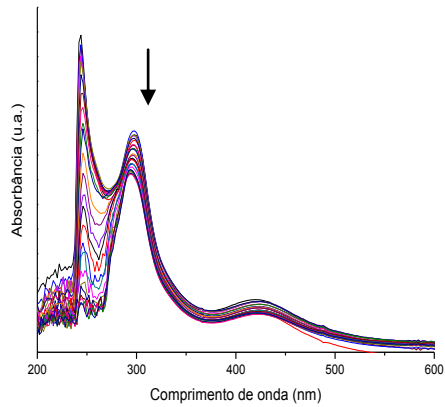


Nota: (A) $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{bipy})]$, (B) $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]$, (C) $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]$ e (D) $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{fen})]$ com DNA-ct. $[\text{DNA-ct}] = 3,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ $[\text{Complexo}] = \sim 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$.

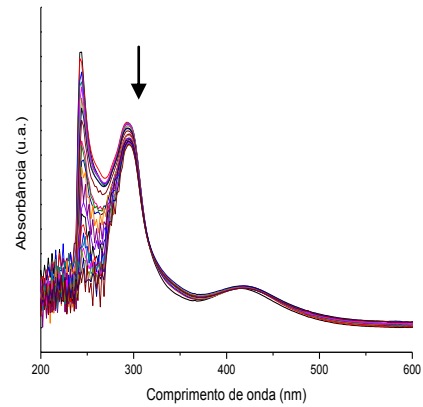
Fonte: Do autor.

Figura 56 - Espectros de titulações espectroscópicas dos complexos da série 2.

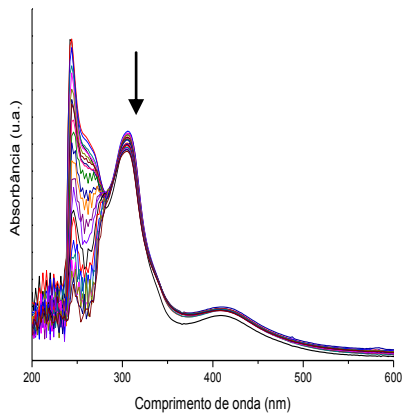
(A)



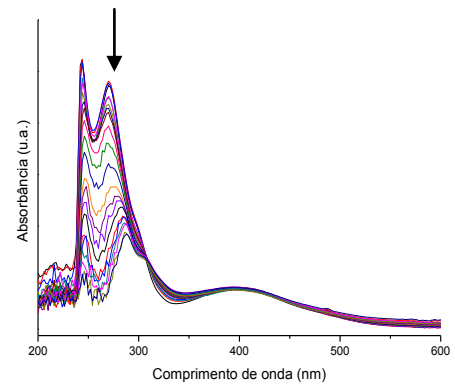
(B)



(C)



(D)



Nota: (A) $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{Cl}$, (B) $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$, (C) $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$, (D) $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{Cl}$ com DNA-ct. $[\text{DNA}(\text{ct})] = 3,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ $[\text{Complexo}] = \sim 1,0 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$.

Fonte: Do autor.

A partir dos resultados obtidos para absorvância dos complexos e empregando-se a equação de Neighbor Exclusion foi possível calcular as constantes K_b , bem como a porcentagem de hipocromismo das soluções. Estes resultados encontram-se reunidos na Tabela 35.

Tabela 35 - Valores de K_b e % H (porcentagem de hipocromismo) dos complexos de Ru(II).

Complexos	K_b ($10^4 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	% H	% H DNA	% H*
[RuCl(CIM)(dppb)(bipy)]	1,44	8,72	85,70	76,98
[RuCl(CIM)(dppb)(4,4'-Me-bipy)]	1,55	10,61	82,91	72,30
[RuCl(CIM)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]	1,49	10,63	86,67	76,04
[RuCl(CIM)(dppb)(fen)]	1,80	10,56	89,13	78,57
[RuCl(imid)(dppb)(bipy)]Cl	1,39	11,67	89,60	77,93
[RuCl(imid)(dppb)(4,4'-Me-bipy)]Cl	1,18	9,54	87,36	74,57
[RuCl(imid)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]Cl	1,31	10,35	82,04	73,90
[RuCl(imid)(dppb)(fen)]Cl	2,70	10,76	85,30	78,56

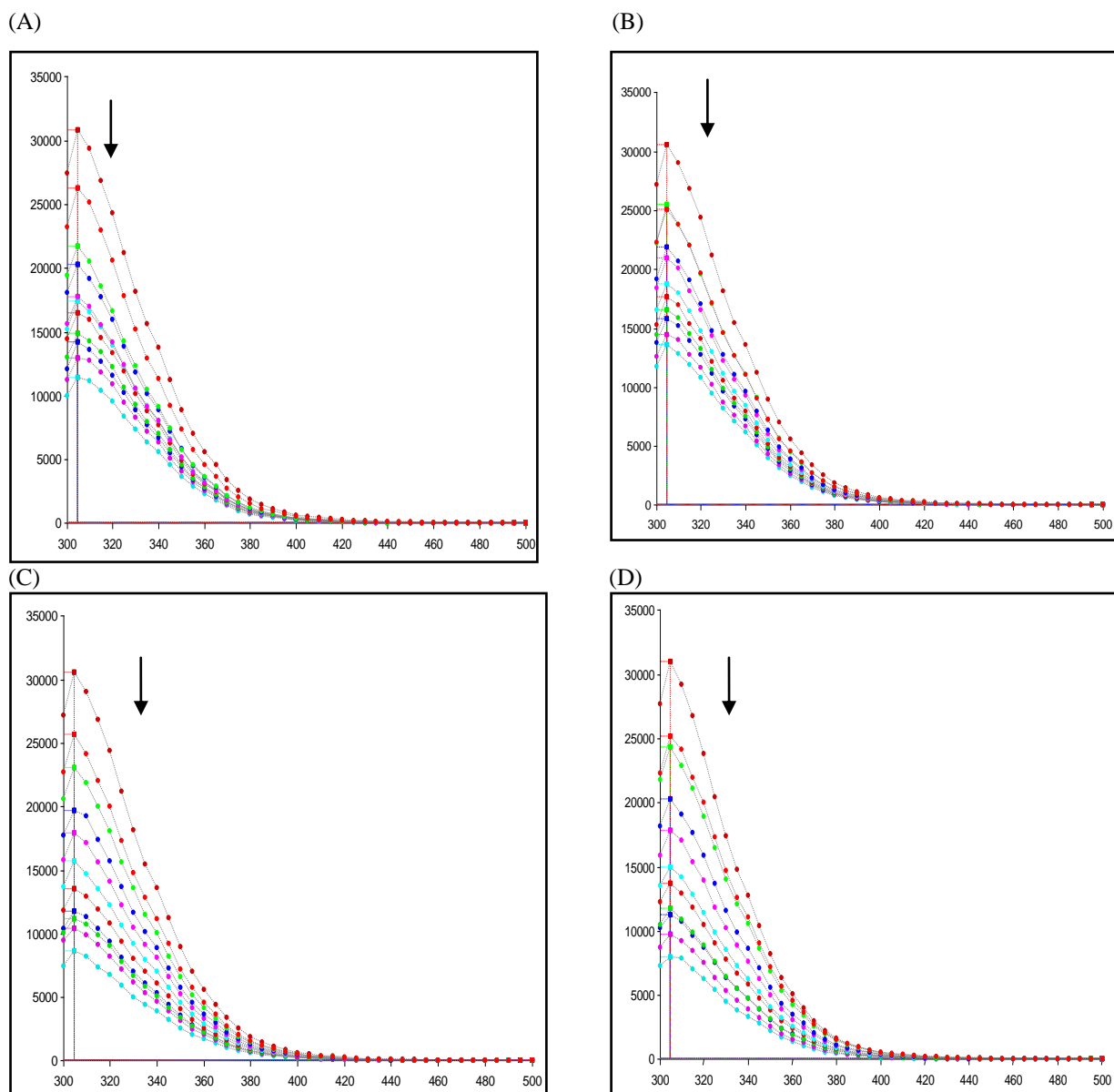
Fonte: Do autor.

Os valores obtidos de K_b estão condizentes com compostos considerados para interagir com o DNA (VEGAS et al., 2015) e são da ordem de $10^4 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. As constantes dos complexos apresentaram afinidade intermediária quando comparadas com o K_b do brometo de etídio ($K_b=10^6 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), uma clássica molécula intercaladora com o DNA-ct (FU et al., 2014).

5.13 ESTUDO DE INTERAÇÃO COM ALBUMINA DE SORO HUMANO (HSA)

A albumina é a proteína mais abundante no plasma, os compostos que se ligam a ela podem conduzir à redução ou melhoria das suas propriedades biológicas, dada sua capacidade de transporte de drogas e nutrientes através do organismo (VEGAS et al., 2015). Soluções de HSA exibem uma emissão de fluorescência forte devido a presença de um resíduo de triptofano (Trp) na posição 214 (GUEDES, 2013). A interação dos complexos de rutênio(II) com HSA foi estudada por uma experiência de redução da fluorescência. Os experimentos foram realizados por adição dos compostos em concentrações crescentes (0-50 μM) de HSA (2,5 μM) em 298 e 310 K, seguido da diminuição da intensidade de fluorescência (Figuras 57 e 58).

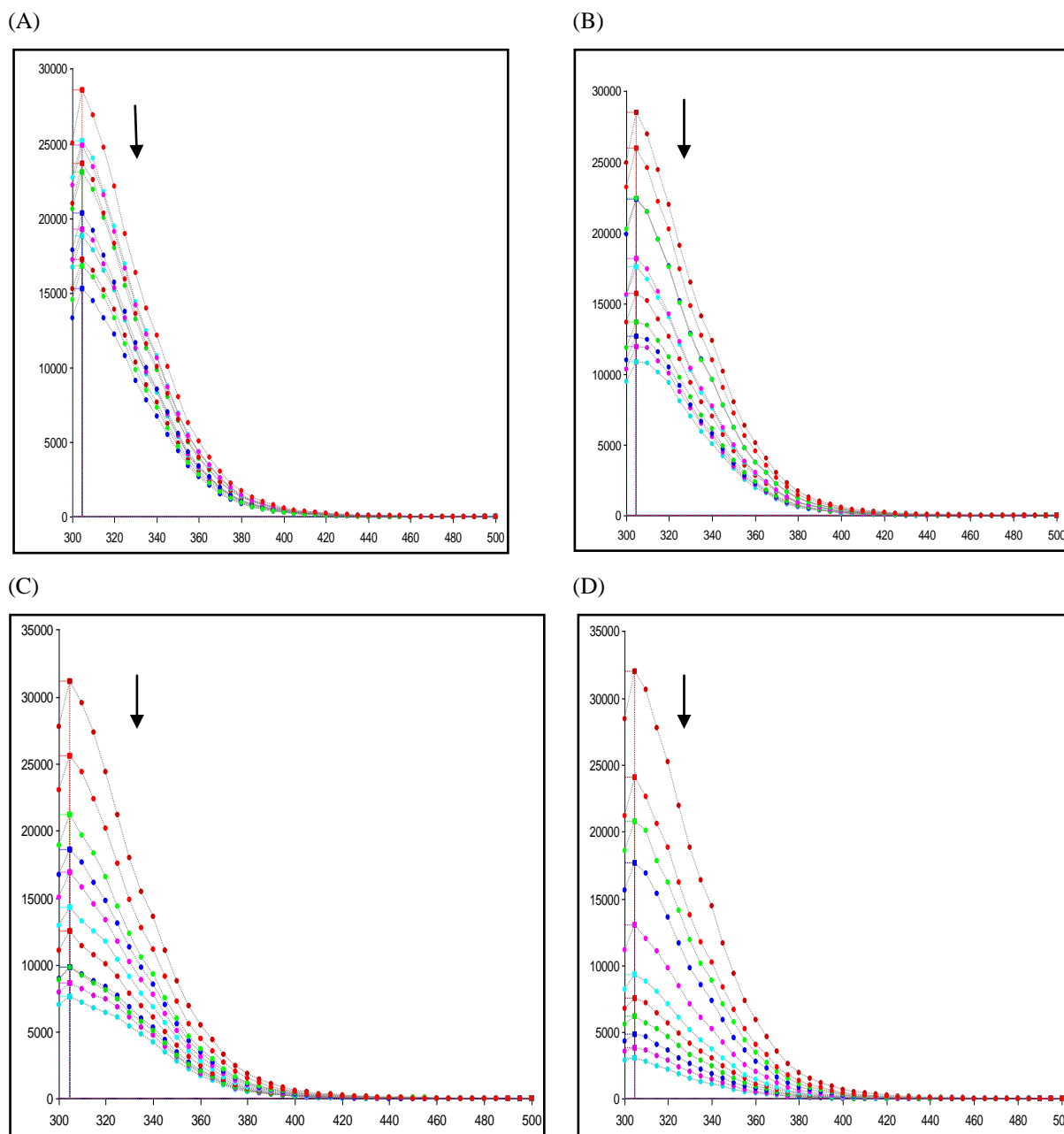
Figura 57 - Espectros de emissão da HSA em concentrações crescentes dos complexos da série 1.



Nota: (A) $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{bipy})]$, (B) $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]$, (C) $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]$ e (D) $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{fen})]$.

Fonte: Do autor.

Figura 58 - Espectros de emissão da HSA em concentrações crescentes dos complexos da série 2.



Nota: (A) $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{Cl}$, (B) $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$, (C) $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$, (D) $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{Cl}$.

Fonte: Do autor.

Os experimentos foram realizados em triplicata e os resultados obtidos utilizando-se a equação de Stern-Volmer, onde F_0 e F são as intensidades de fluorescência na ausência e na presença de supressor, respectivamente, $[Q]$ é a concentração do supressor, e K_{SV} é a constante de supressão molecular de Stern-Volmer que pode ser escrita como $K_q = K_{SV} / \eta_0$, onde K_q é a constante de velocidade de supressão biomolecular e η_0 é o tempo de vida médio de fluorescência na ausência de supressão ($6,2 \times 10^{-9}$ s) (GRATTON et al., 1992).

Equação 4
$$\frac{F_0}{F} = 1 + K_{sv} \cdot [Q]$$

A diminuição da intensidade de fluorescência provocada por uma amostra pode ocorrer através de diferentes reações (estado excitado, rearranjo, supressão estática ou dinâmica). A supressão é provocada quando o fluoróforo (molécula responsável pela fluorescência) encontra o supressor (responsável pela diminuição da fluorescência). A supressão dinâmica caracteriza-se por não provocar nenhuma reação fotoquímica entre supressor e fluoróforo; em contraposição na supressão estática há a formação de um complexo, o qual ocasiona a redução do número de moléculas fluorescentes (LAKOWICZ, 2006).

Na Tabela 36 é possível observar que os complexos analisados, com excessão do [RuCl(CIM)(dppb)(fen)] apresentaram valores decrescentes de KSV com o aumento da temperatura, sugerindo um mecanismo de supressão de fluorescência estático. O complexo [RuCl(CIM)(dppb)(fen)], por sua vez apresenta valor crescente de Ksv indicando assim um mecanismo de supressão de fluorescência dinâmico.

Tabela 36 - Resultados obtidos para as constantes Ksv e Kq com $\lambda_{\text{excitação}} = 270 \text{ nm}$ e $\lambda_{\text{emissão}} = 305 \text{ nm}$, em diferentes temperaturas (298 e 310 K).

Complexos	Temperatura (K)	Ksv ($10^4 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	Kq ($10^{13} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)	Kb ($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	n
[RuCl(CIM)(dppb)(bipy)]	298	3,43	3,43	$1,73 \times 10^4$	0,932
	310	2,84	2,84	$1,10 \times 10^4$	0,899
[RuCl(CIM)(dppb)(4,4'-Me-bipy)]	298	2,42	2,42	$1,46 \times 10^4$	0,954
	310	2,27	2,27	$1,83 \times 10^4$	0,974
[RuCl(CIM)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]	298	4,37	4,37	$2,31 \times 10^5$	1,170
	310	4,30	4,30	$2,07 \times 10^5$	1,154
[RuCl(CIM)(dppb)(fen)]	298	4,33	4,33	$5,79 \times 10^4$	1,041
	310	5,22	5,22	$3,82 \times 10^6$	1,434
[RuCl(imid)(dppb)(bipy)]Cl	298	2,31	2,31	$5,16 \times 10^4$	1,087
	310	1,73	1,73	$1,75 \times 10^4$	1,003
[RuCl(imid)(dppb)(4,4'-Me-bipy)]Cl	298	4,39	4,39	$1,97 \times 10^5$	1,156
	310	3,41	3,41	$1,77 \times 10^5$	1,170
[RuCl(imid)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]Cl	298	9,15	9,15	$1,77 \times 10^6$	1,315
	310	5,78	5,78	$3,75 \times 10^5$	1,191
[RuCl(imid)(dppb)(fen)]Cl	298	2,15	2,15	$1,71 \times 10^8$	1,704
	310	1,70	1,70	$3,09 \times 10^9$	1,984

Fonte: Do autor.

Utilizando-se dos valores de Kb e aplicando-os na equação de van't Hoff (Equação 5) é possível calcular parâmetros termodinâmicos como energia livre de Gibbs (G°), variação de entalpia (ΔH°) e variação de entropia (ΔS°), os quais são essenciais para determinar o modo de ligação entre a albumina e o composto em estudo. Do ponto de vista termodinâmico, $\Delta H^\circ > 0$ e $\Delta S^\circ > 0$ sugerem uma interação hidrofóbica; $\Delta H^\circ < 0$ e $\Delta S^\circ < 0$ indicam forças de van der Waals atuantes ou formação de ligação de hidrogênio; e $\Delta H^\circ \approx 0$ e $\Delta S^\circ > 0$ reflete forças eletrostáticas (ROSS, 1981).

$$\text{Equação 5} \quad \ln K_b = -\frac{\Delta H}{RT} + \frac{\Delta S}{R}$$

Para todos os complexos foram calculados os parâmetros termodinâmicos considerando as duas temperaturas de incubação das amostras (298 e 310 K) e os resultados obtidos encontram-se sumarizados na Tabela 37.

Os resultados mostraram que a interação de todos os complexos com a albumina ocorre espontaneamente, uma vez que $\Delta G^\circ < 0$. Os complexos [RuCl(CIM)(dppb)(4,4'-Me-

bipy)], [RuCl(CIM)(dppb)(fen)] e [RuCl(imid)(dppb)(4,4'-Me-bipy)]Cl apresentaram $\Delta H^\circ > 0$ e $\Delta S^\circ > 0$ demonstrando assim a predominância de interações hidrofóbicas com a HSA; nos complexos [RuCl(CIM)(dppb)(bipy)], [RuCl(imid)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]Cl e [RuCl(imid)(dppb)(fen)]Cl as forças de van der Waals ou ligação de hidrogênio ($\Delta H^\circ < 0$ e $\Delta S^\circ < 0$) estão presentes e para o complexo [RuCl(CIM)(dppb)(5,5'-Me-bipy)] os cálculos refletem a predominância de forças eletrostáticas ($\Delta H^\circ \approx 0$ e $\Delta S^\circ > 0$).

Tabela 37 – Parâmetros termodinâmicos para os compostos estudados: energia livre de Gibbs (ΔG°), variação de entalpia (ΔH°) e variação de entropia (ΔS°).

Complexos	Temperatura (K)	ΔG° (KJ·mol ⁻¹)	ΔH° (KJ·mol ⁻¹)	ΔS° (J·mol ⁻¹)
[RuCl(CIM)(dppb)(bipy)]	298	-24,18	-29,15	-16,69
	310	-23,98		
[RuCl(CIM)(dppb)(4,4'-Me-bipy)]	298	-23,85	16,12	133,58
	310	-25,29		
[RuCl(CIM)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]	298	-30,73	- 7,86	76,41
	310	-31,55		
[RuCl(CIM)(dppb)(fen)]	298	-27,33	317,33	1149,67
	310	-39,06		
[RuCl(imid)(dppb)(bipy)]Cl	298	-29,25	-29,01	0,81
	310	-29,26		
[RuCl(imid)(dppb)(4,4'-Me-bipy)]Cl	298	-33,11	80,30	380,59
	310	-37,68		
[RuCl(imid)(dppb)(5,5'-Me-bipy)]Cl	298	-35,60	-99,50	-214,27
	310	-33,10		
[RuCl(imid)(dppb)(fen)]Cl	298	-36,69	-67,67	-103,97
	310	-35,44		

Fonte: Do autor.

6 CONCLUSÃO

Neste trabalho foram sintetizados e caracterizados, potencialmente, 8 complexos inéditos contendo os ligantes cimetidina e 1-metil imidazol. As técnicas usuais de caracterização de complexos inorgânicos mostraram o isolamento dos compostos de coordenação com o ligante cimetidina, os quais se isomerizam apenas em solução. Os dados de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ aliados à COSY, ^{13}C e ^1H foram de grande valia nas elucidações estruturais. As formulações propostas são sustentadas pela análise termogravimétrica e análise elementar.

Foram obtidos dois monocristais de compostos da série 2 onde o contra íon foi modificado, os quais tiveram suas estruturas determinadas por DRXM. A avaliação da atividade antitumoral dos compostos contra a linha de células U251-MG (glioblastoma humano) mostrou efeitos citostáticos superior para os complexos com o ligante cimetidina quando comparado com os compostos do imidazol. Estudos de interação com o DNA e albumina de soro humano foram realizados e verificou-se que os complexos apresentam moderada afinidade de ligação com o DNA, enquanto os experimentos com a HSA sugeriram predominância de diferentes tipos de interação para cada complexo (interações hidrofóbicas, eletrostáticas, forças de van der Waals ou ligação de hidrogênio), sendo o mecanismo de supressão de fluorescência estático predominante na maioria dos complexos.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, D. J. **Burguer's Medicinal Chemistry and Drug Discovery**. 6. ed. Virginia: WILEY-INTERSCIENCE, 2003. 716 p.

ADAMS, P. D. et al. **Acta Crystallogr.**, D66, p. 213-221, 2010.

AGUILAR, C. M. **Aplicação de Metodologias Teóricas para o Estudo do Processo de Solvatação e Espectroscopia Eletrônica de Íons de Metais de Transição em Solução**. 2008. 92f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

ANTONARAKIS, E. S. & EMADI, A. Ruthenium-based chemotherapeutics: are they ready for prime time? **Cancer Chemother Pharmacol**, v. 48, p. 1–6, 2010.

CABEZA, A. J. C.; EDENSB, A. S. M. R.; BERNSTEINCD, J. Facts and fictions about polymorphism. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 23, p. 8619–8635, 2015.

BARBOSA, M. I. F. **Complexos carbonílicos de rutênio. De um gás tóxico a uma droga com potencial agente citotóxico**. 2007. 105f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2007.

BERGAMO, A.; SAVA, G. Ruthenium anticancer compounds: myths and realities of the emerging metal-based drugs. **Dalton transactions** (Cambridge, England : 2003), v. 40, n. 31, p. 7817–7823, 2011.

BESKER, N. et al. Binding of Antitumor Ruthenium Complexes to DNA and Proteins : A Theoretical Approach. **J. Phys. Chem. B**, v. 111, n. 33, p. 9955–9964, 2007.

BÈZIVIN, C., TOMASI, F., LOHÉZIE-LE, D., BOUSTIE, J. Cytotoxic activity of some lichen extracts on murine and human cancer cell lines. **Phytomedicine**, v. 10, p. 499–503, 2003.

BIANUCCI, A. M. et al. Metal complexes of cimetidine. Synthesis, X-ray structure determination and semiempirical calculations on the [cimetidinecopper(II)] + cation. **Inorganica Chimica Acta**, v. 182, p. 197–204, 1991.

BRABEC, V.; NOVAKOVA, O. DNA binding mode of ruthenium complexes and

relationship to tumor cell toxicity. **Drug Resistance Updates**, v. 9, n. 3, p. 111–122, 2006.

BRESSAN, M.; RIGO, P. Five-coordinate complexes of ruthenium(II) with ditertiary phosphine. **Inorg.Chem.**, v.14, p. 2286, 1975.

CABEZA, A. J. C.; EDENS, S. M. R.; BERNSTEIN, J. Facts and fictions about polymorphism. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 23, p. 8619–8635, 2015.

CARLSSON, S. K.; BROTHERS, S. P.; WAHLESTEDT, C. Emerging treatment strategies for glioblastoma multiforme. **EMBO molecular medicine**, v. 6, n. 11, p. 1359–70, 2014.

CAVARZAN, D. A. **Síntese, caracterização e atividade catalítica de complexos derutênio (II) com carbonilos, fosfinas, aminas, iminas e hidretos**. 2010. 87f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2010.

CHANDRA, G., JENKINS, A. D., LAPPERT, M. F. , SRIVASTAVA, R. C. Amido-derivatives of metals and metalloids. Part X. Reactions of titanium(IV), zirconium(IV), and hafnium(IV) amides with unsaturated substrates, and some related experiments with amides of boron, silicon, germanium, and tin(IV). **J. Chem. Soc. A**, p. 2550–2558, 1970.

CHENG, C. H. ET AL. Glioblastoma. **Journal of Neurosurgery**, v. 119, p. 1641, 2013.

CHZM, A.; YORK, N. Electrochemical Reduction and Determination of cimetidine at nanomolar to micromolar levels of concentration. **Analytica Chimica Acta**, v. 154, p. 105–119, 1983.

CORRÊA, R. S. et al. Ruthenium(II) complexes of 1,3-thiazolidine-2-thione: Cytotoxicity against tumor cells and anti-Trypanosoma cruzi activity enhanced upon combination with benznidazole. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 156, p. 153–163, 2016.

CORY A. H., OWEN T.C., BARLTROP J. A., CORY J. G. Use of an aqueous soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth assays in culture. **Cancer Commun.**v.3, p. 207-212, 1991.

COTTON, F.A., MURILLO, C.A., WALTON, R. A. Multiple Bonds between Metal Atoms. In: **Multiple Bonds between Metal Atoms**. 3rd ed. United States: Springer Science and Business Media, 2005. 818 p.

CURIE, È. **Madame Curie: A Biography**. 1 st. ed. Doubleday: Doran & Co, 1937.

DONNICI, C. L. et al. Métodos Sintéticos para preparação de 2,2'-bipiridinas substituídas. **Quim.Nova**, v. 25, n. 4, p. 668–675, 2002.

ELORRIAGA, D. et al. New alkylimido niobium complexes supported by guanidinate ligands: Synthesis, characterization, and migratory insertion reactions. **Organometallics**, v. 31, n. 5, p. 1840–1848, 2012.

ERMLER, U. Active sites of transition metal enzymes with a focus on nickel. **Curr.Opin.Struct.Biol**, v. 8, p. 749–758, 1998.

ERRE, G. et al. Synthesis and application of chiral monodentate phosphines in asymmetric hydrogenation. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 252, n. 5-7, p. 471–491, 2008.

FARRUGIA, L. J. ORTEP-3 for Windows- a version of ORTEP-III with a Graphical User Interface (GUI). **J. Appl. Crystallogr**, v.30, p. 565, 1997.

FARRUGIA, L. J. **J. Appl. Crystallogr**, v.45, p. 849-854, 2012.

FU, X. B. et al. A new ternary copper(II) complex derived from 2-(2'-pyridyl)benzimidazole and glycylglycine: Synthesis, characterization, DNA binding and cleavage, antioxidation and HSA interaction. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 122, p. 22–23, 2014.

GARISTO, F. **Thermodynamic behaviour of Ruthenium at high temperatures**.41 f. Whiteshell Nuclear Research Establishment, Manitoba, 1988.

GAYNOR, D.; GRIFFITH, D. M. The prevalence of metal-based drugs as therapeutic or diagnostic agents: beyond platinum. **Dalton Transactions**, v. 41, n. 43, p. 13239, 2012.

GOUVEA, L. R. et al. Atypical fluoroquinolone gold(III) chelates as potential anticancer agents: Relevance of DNA and protein interactions for their mechanism of action. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, p. 67–73, 2012.

GRAF, N.; LIPPARD, S. J. Redox activation of metal-based prodrugs as a strategy for drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, n. 11, p. 993–1004, 2012.

GRATTON, E. et al. Fluorescence lifetime distribution of folded and unfolded

proteins. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 42, n. 1479-1489, 1992.

GROESSL, M. et al. Structure-Activity Relationships for NAMI-A-type Complexes Binding, and Antiproliferative Activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 50, n. Iii, p. 2185–2193, 2007.

HADICKE, E. et al. **Chem. Ber. Recl**, v. 111, p. 3222-3232, 1978.

HAMBLEY, T. W. Metal-Based Therapeutics. **Science**, v. 318, n. 5855, p. 1392–1393, 2007.

IB-USP. **Neoplasias malignas**. Instituto de Biociências. Disponível em: <<http://genoma.ib.usp.br/pt-br/serviços/consultas-e-testes-geneticos/doencas-atendidas/neoplasias-malignas-0>>. Acesso em: 11 de julho de 2016.

JIANG, C. G. et al. Cimetidine induces apoptosis in gastric cancer cells in vitro and inhibits tumor growth in vivo. **Oncology reports**, v. 25, p. 223–230, 2011.

JÚNIOR, J. W. C. **Complexos fosfínicos de rutênio contendo osligantes nitro, nitrosilo ou piridinas, com atividades antitumorais e antituberculose**. 2010. 159f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2010.

KAES, C.; KATZ, A.; HOSSEINI, M. W. Bipyridine: The most widely used ligand. A review of molecules comprising at least two 2,2-bipyridine units. **Chemical Reviews**, v. 100, n. 10, p. 3553–3590, 2000.

KETLE, S. F. A. **Physical Inorganic Chemistry- a coordination chemistry approach**. Oxford University Press, 1998.490 p.

KOMOR, A. C.; BARTON, J. K. The path for metal complexes to a DNA target. **Chemical communications**, v. 49, n. 35, p. 3617–3630, 2013.

KOSTOVA, I. Ruthenium complexes as anticancer agents. **Current medicinal chemistry**, v. 13, n. 9, p. 1085–1107, 2006.

KUBECOVA, M. et al. Review Cimetidine: An anticancer drug? **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, n. 5, p. 439–444, 2011.

LAKOWICZ, J. R. **Principles of Fluorescence Spectroscopy**. 3 rd ed. Baltimore: Springer.

2006, 938 p.

LEFRANC, F. et al. Combined cimetidine and temozolomide, compared with temozolomide alone: significant increases in survival in nude mice bearing U373 human glioblastoma multiforme orthotopic xenografts. **Journal of neurosurgery**, v. 102, n. 4, p. 706–14, 2005.

LEFRANC, F. et al. Cimetidine, an unexpected anti-tumor agent, and its potential for the treatment of glioblastoma (Review). **International Journal of Oncology**, v. 28, p. 1021–1030, 2006.

LIMBERGER, A. L. M. B. **Estudo do polimorfismo em diferentes fármacos de interesse para a indústria farmacêutica: cimetidina, mebendazol e paracetamol**. 2011. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

MARMUR, J. A procedure for the isolation of deoxyribonucleic acid from micro-organisms. **J. Mol. Biol.**, v. 3, p. 11–17, 1961.

MIDDLETON, D. A. et al. Molecular Conformations of the Polymorphic Forms of Cimetidine from ^{13}C Solid-State NMR Distance and Angle Measurements. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 122, n. 12, p. 1161–1170, 2000.

MORIYAMA, Y., OHTA, D., HACHIYA, K., MITSUI, Y., TAKEDA, K. Fluorescence behavior of tryptophan residues of bovine and human serum albumins in ionic surfactant solutions: a comparative study of the two and one tryptophan(s) of bovine and human albumins. **J Protein Chem.**, v.15, p. 265-272, 1996.

MOTSWAINYANA, W. M.; AJIBADE, P. A. Anticancer Activities of Mononuclear Ruthenium(II) Coordination Complexes. **Advances in Chemistry**, v. 2015, p. 1–21, 2015.

NAIK, KOKKANUR HIRYA NAIK KUMAR BHIMAREDDY, ASHOK NAIK, N. Ruthenium metal complexes and their biological approach-a short review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 5, n. 3, p. 758–773, 2014.

ONOA, G. B. et al. Pd (II) - and Pt (II) -cimetidine complexes . Crystal structure of. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 89, p. 237–247, 2002.

PAGE, S. Ruthenium compounds as anticancer agents. **Education in chemistry**, n. January, p. 26–29, 2012.

PAL, R. et al. Stabilizing effects of large counter ion : Synthesis , characterization and single crystal X-ray structure determination of $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6][\text{HgI}_4]\text{IÁH}_2\text{O}$. **Journal of Molecular Structure**, v. 975, n. 1-3, p. 1–4, 2010.

PANTZIARKA, P. et al. Repurposing drugs in oncology (ReDo)-cimetidine as an anti-cancer agent. **Ecancermedicalsecience**, v. 8, 2014.

PATRICK, G. L. La cimetidina, um racional acercamiento a las drogas de diseño. Una Introducción a la Química Medicinal. In: Universidad de Oxford. Departamento de Química: p. 37.

PERRIN, D. D & ARMAREGO, W. L. F. PERRIN, D. D et al. 1980. **Purification of Laboratory Chemicals**, 2. ed. New York, Ed Pergamon Press, p. 391, 1980.

ROSS PD, S. S. Thermodynamics of protein association reactions: forces contributing to stability. **Biochemistry**, v. 26, p. 3096–3102, 1981.

SANCHO, A., BORRAS, J., SOTO, L. Thermal decomposition of metal complexes of cimetidine. **Thermochemica Acta**, v. 130, p. 213–220, 1988.

SANTIAGO, M. O. **Síntese, caracterização e estudos cinéticos da isomerização decompostos de Ru(II) contendo ligantes X-bipy, onde (X = -H, -NO₂, -Me, -COOH, -SMe, 0=SMe, Cl, -OMe)** 2004. 147f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2004.

SCHWARTZBAUM, J. A et al. Epidemiology and molecular pathology of glioma. **Nature clinical practice. Neurology**, v. 2, n. 9, p. 494–503, 2006.

SHARMA, G. V. M. et al. Imidazole derivatives show anticancer potential by inducing apoptosis and cellular senescence †. **MedChemComm**, v. 5, p. 1751–1760, 2014.

SHELDRICH, G. M. A short history of SHELX. **Acta Crystallogr.**, A64, p.112-122, 2008.

SILVA, A. K. **Complexos Heterolépticos de Ouro (III) como Potenciais Antitumorais e Anti – Trypanosoma cruzi**. 2015. 113f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade de São Paulo, Instituto de Química, São Carlos, 2015.

STEPHENSON, T.A & WILK INSON, G. New complexes of ruthenium(II) and ruthenium(III) with diphenylphosphine, triphenylarizine, trichlorostannate, pyridine and other

ligands. **J.Inorg.Nucl.Chem.**, 1966.

SUFFNESS, M., PEZZUTO, J. M. **Assays for Bioactivity**. Hostettman ed. London Academic In: Hostettmann K, (ed.). *Methods in plant biochemistry: assays for bioactivity*. London: Academic Press, p. 71-133, 1991.

TAKAGI, T. et al. A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. **Molecular Pharmaceutics**, v. 3, n. 6, p. 631–643, 2006.

TATOKORO, M. et al. Phase-II trial of combination treatment of interferon, cimetidine, cyclooxygenase-2 inhibitor and renin-angiotensin-system inhibitor (I-CCA therapy) for advanced renal cell carcinoma. **Cancer Science**, v. 102, n. 1, p. 137–143, 2011.

TONETO, M. G.; OLIVEIRA, F. J. M.; LOPES, M. H. I. Evolução histórica da úlcera péptica: da etiologia ao tratamento History of peptic ulcer: from etiology to treatment. **Scientia medica**, v. 21, n. 1, p. 23–30, 2011.

VALLE, E. M. A. **Cinética da Interação de N-Heterocíclicos com o cis-[RuCl₂(dppb)(bipy)]**. 2005, 66f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2005.

VALLE, M. E. A. et al. Sobre Uma Degenerescência Acidental Nos Deslocamentos Químicos De RMN De ³¹P{¹H} Em Complexos Difosfínicos De Rutênio. **Química Nova**, v. 31, n. 4, p. 807–812, 2008.

VEGAS, L. C. et al. Cytotoxicity of Ru(II) piano-stool complexes with chloroquine and chelating ligands against breast and lung tumor cells: Interactions with DNA and BSA. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 153, n. Ii, p. 150–161, 2015.

VERMA, A.; JOSHI, S.; SINGH, D. Imidazole: Having versatile biological activities. **Journal of Chemistry**, p. 1–12, 2013.

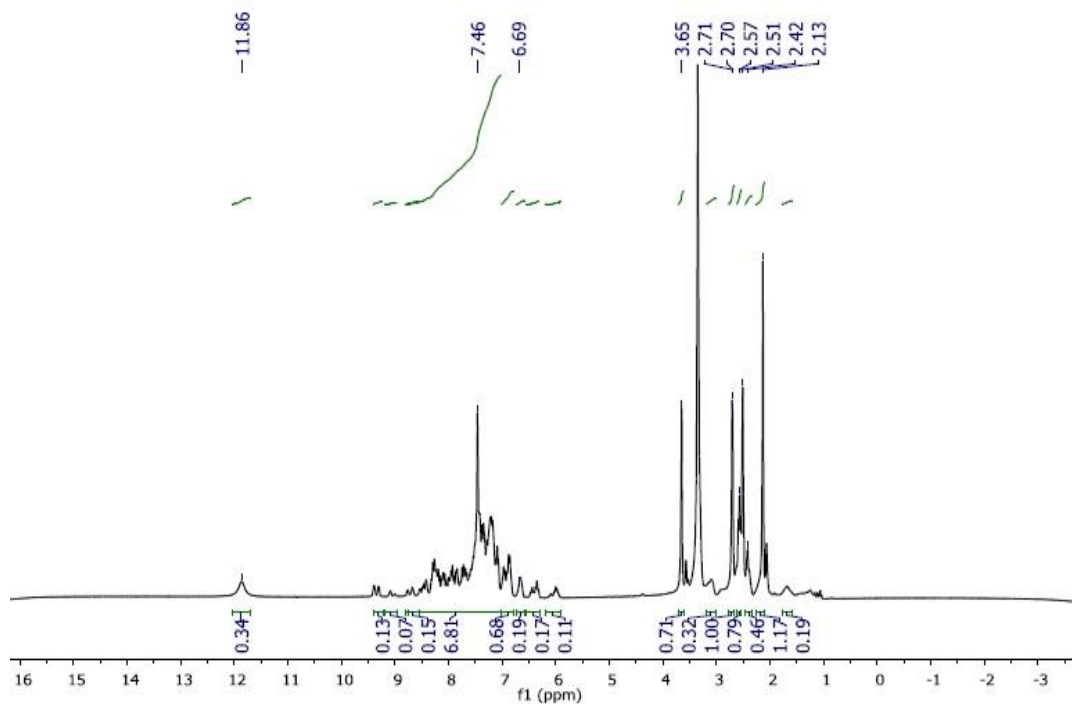
WHO. **Cancer**. World Health Organization. Disponível em: <<http://www.who.int/en/>> Acesso em: 11 de julho de 2016.

ZHANG, S.-S. et al. Studies on the Synthesis of Imidazole-metal Complexes and Their Characterization and Binding Mechanism with DNA. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 24, n. 1, p. 51–58, 2006.

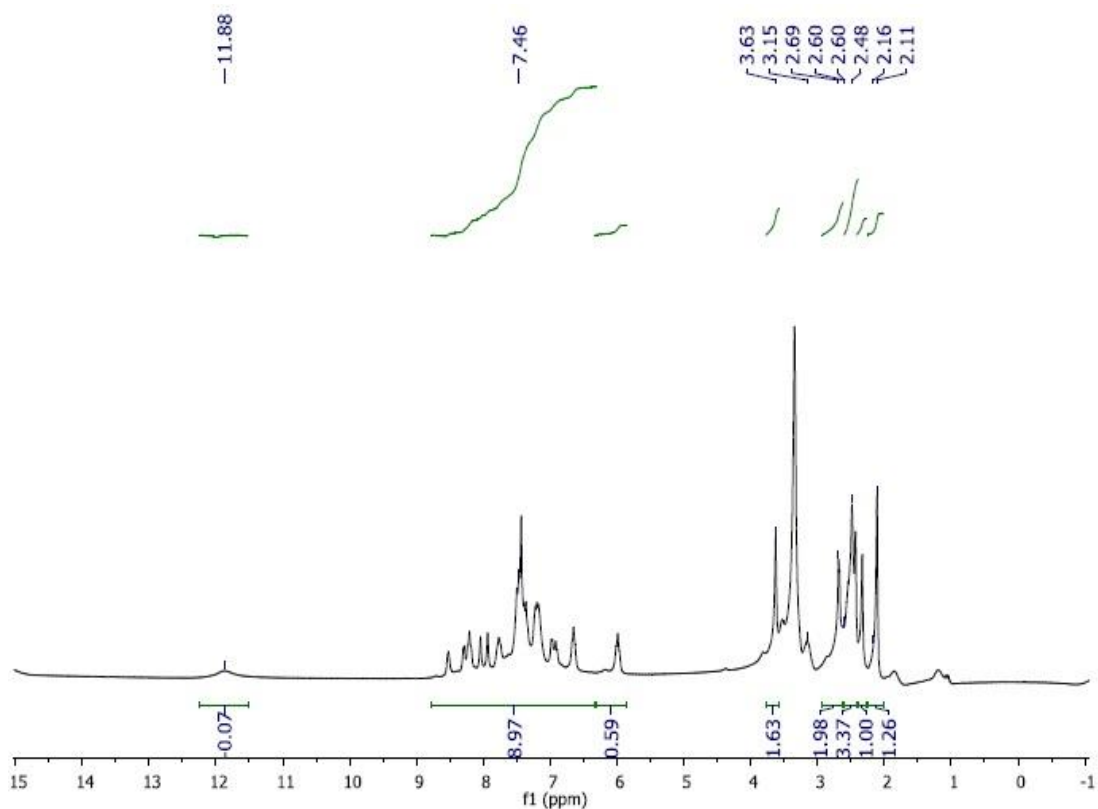
ZHENG, Y. et al. Cimetidine suppresses lung tumor growth in mice through proapoptosis of myeloid-derived suppressor cells. **Molecular Immunology**, v. 54, n. 1, p. 74–83, 2013.

APÊNDICES

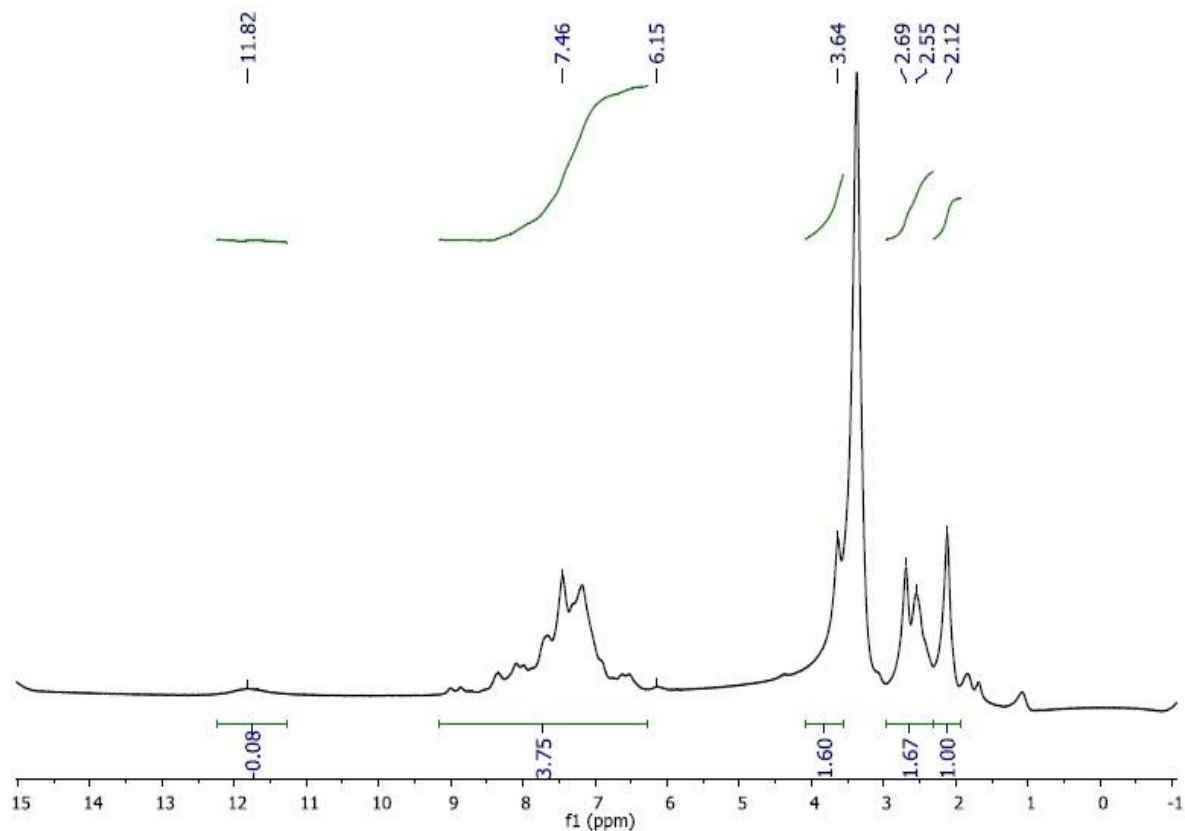
APÊNDICE A- Espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H dos complexos da série 1



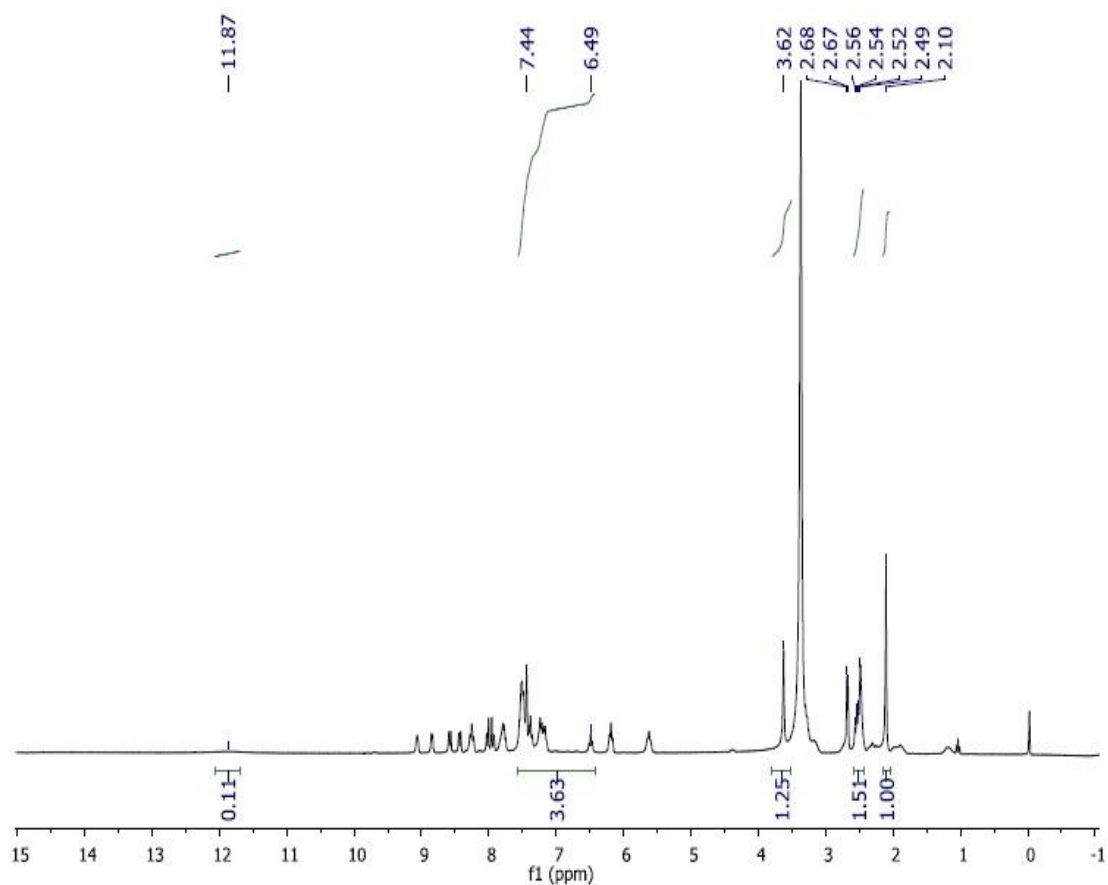
Espectro de ^1H do complexo $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{bipy})]$ em DMSO-d_6 .



Espectro de ^1H do complexo $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]$ em DMSO-d_6 .

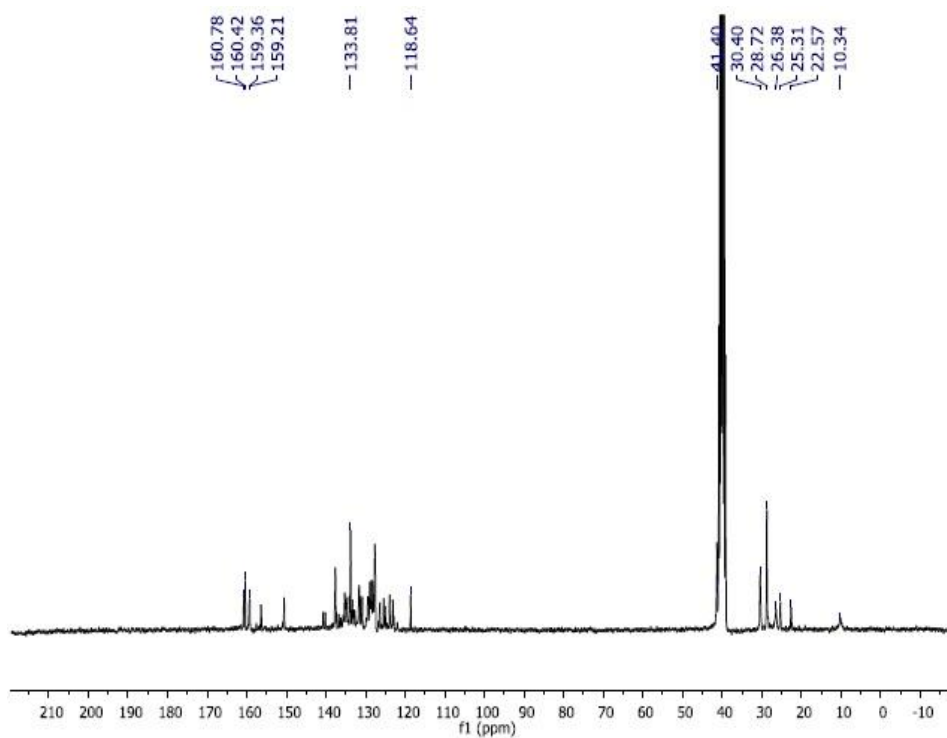


Espectro de ^1H do complexo $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]$ em DMSO-d_6 .

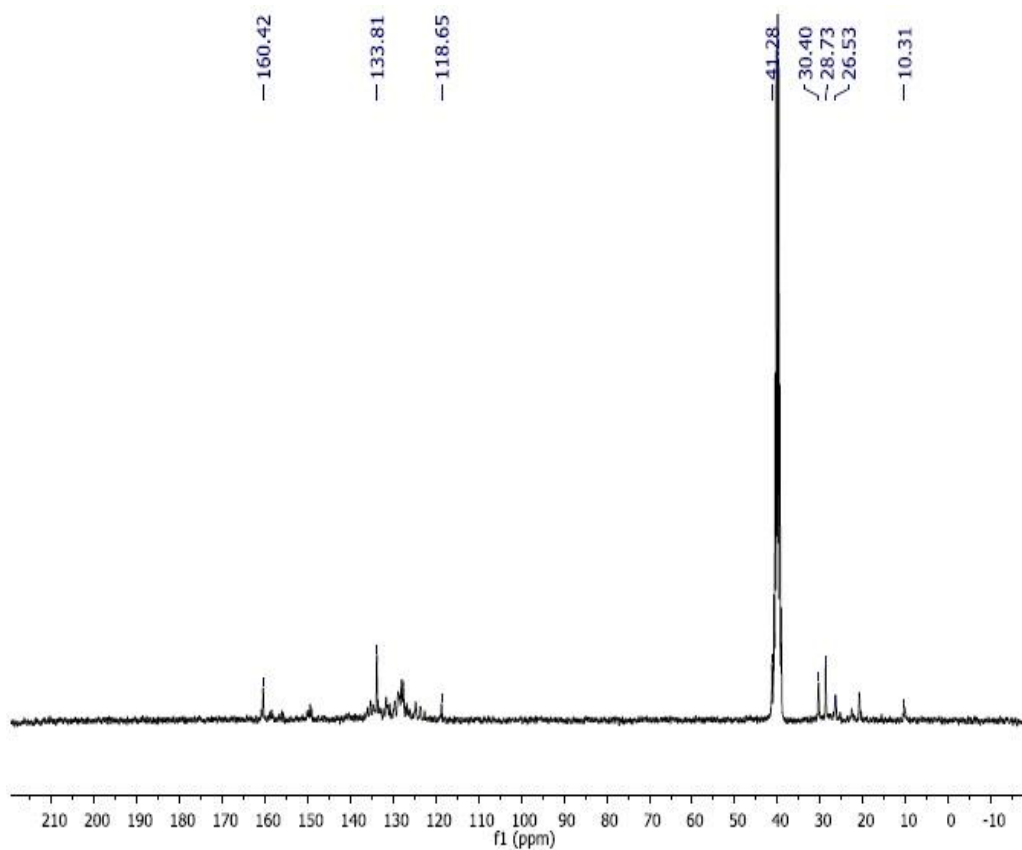


Espectro de ^1H do complexo $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{fen})]$ em DMSO-d_6 .

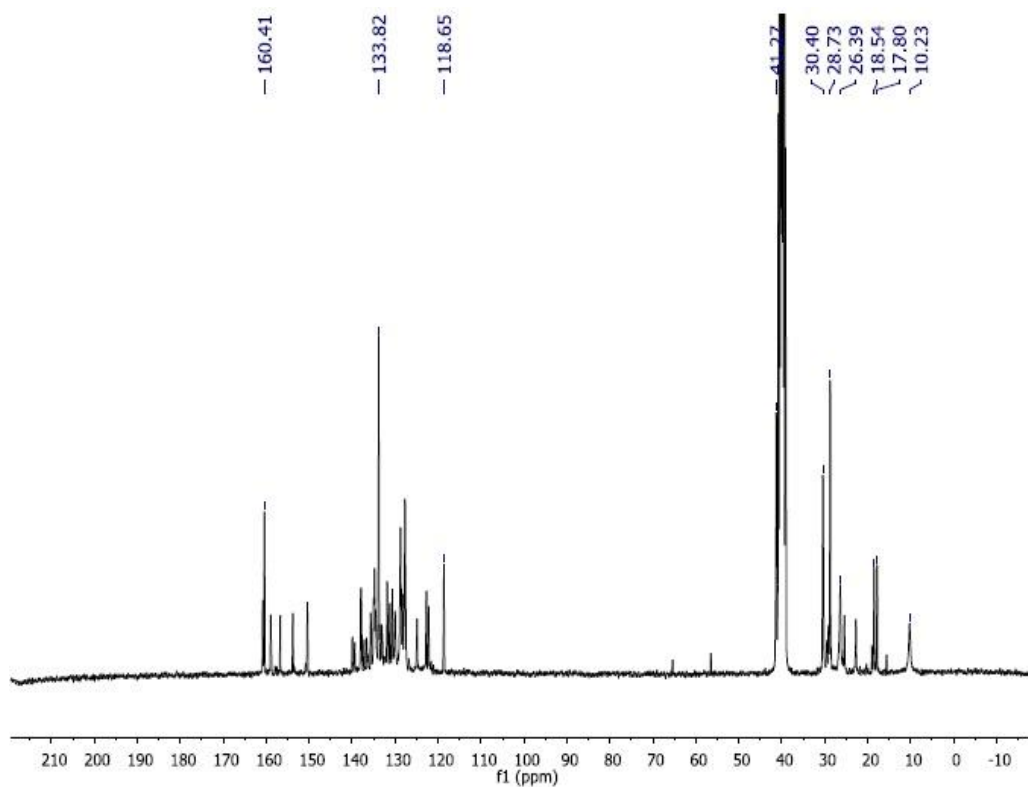
APÊNDICE B - Espectros de ressonância magnética nuclear de ^{13}C dos complexos da série 1



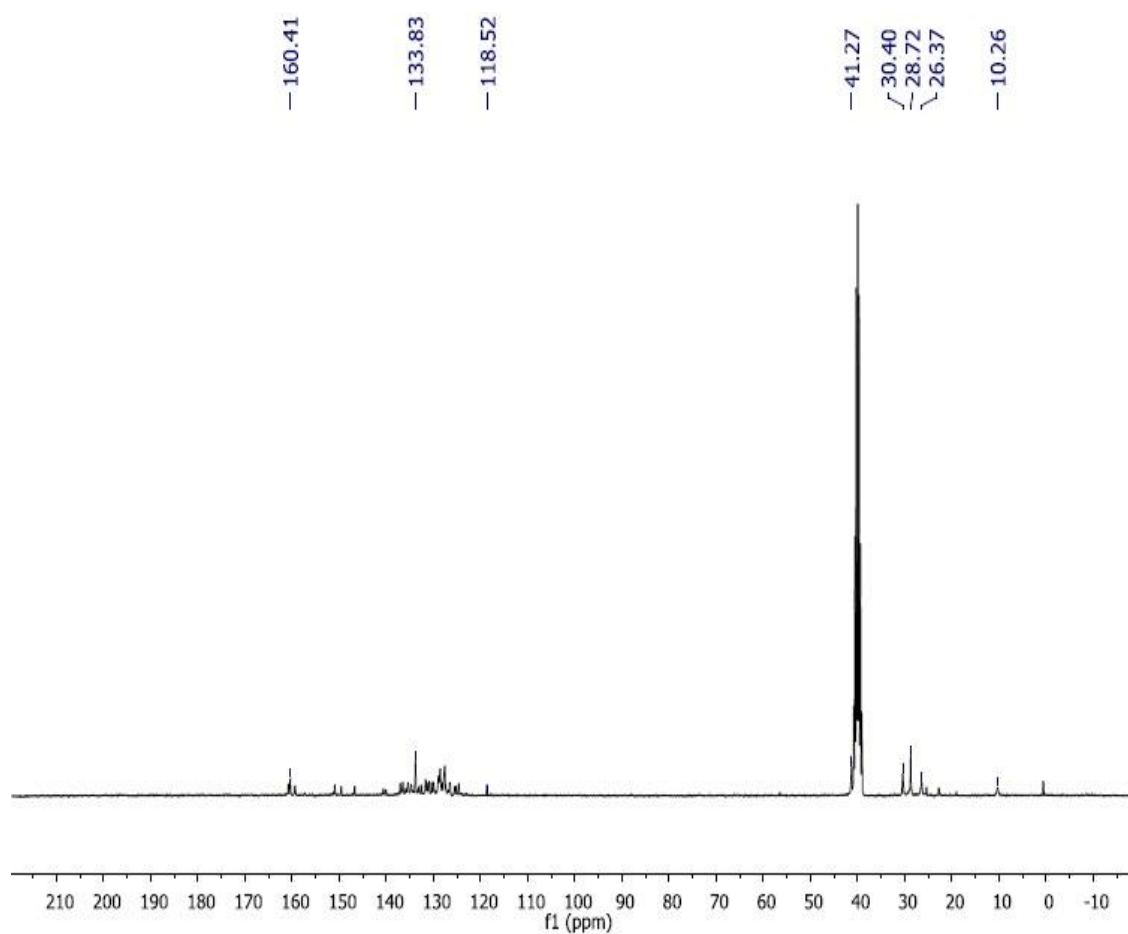
Espectro de ^{13}C do complexo $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{bipy})]$ em DMSO-d_6 .



Espectro de ^{13}C do complexo $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]$ em DMSO-d_6 .

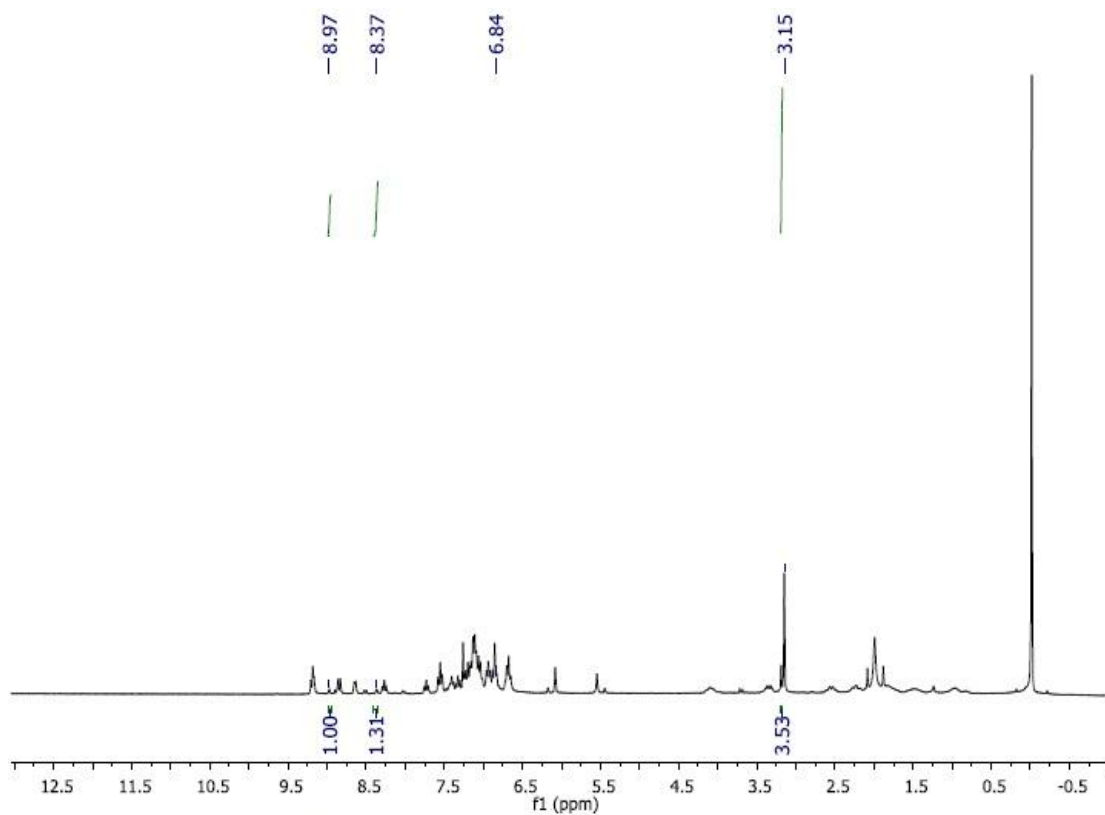


Espectro de ^{13}C do complexo $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]$ em DMSO-d_6 .

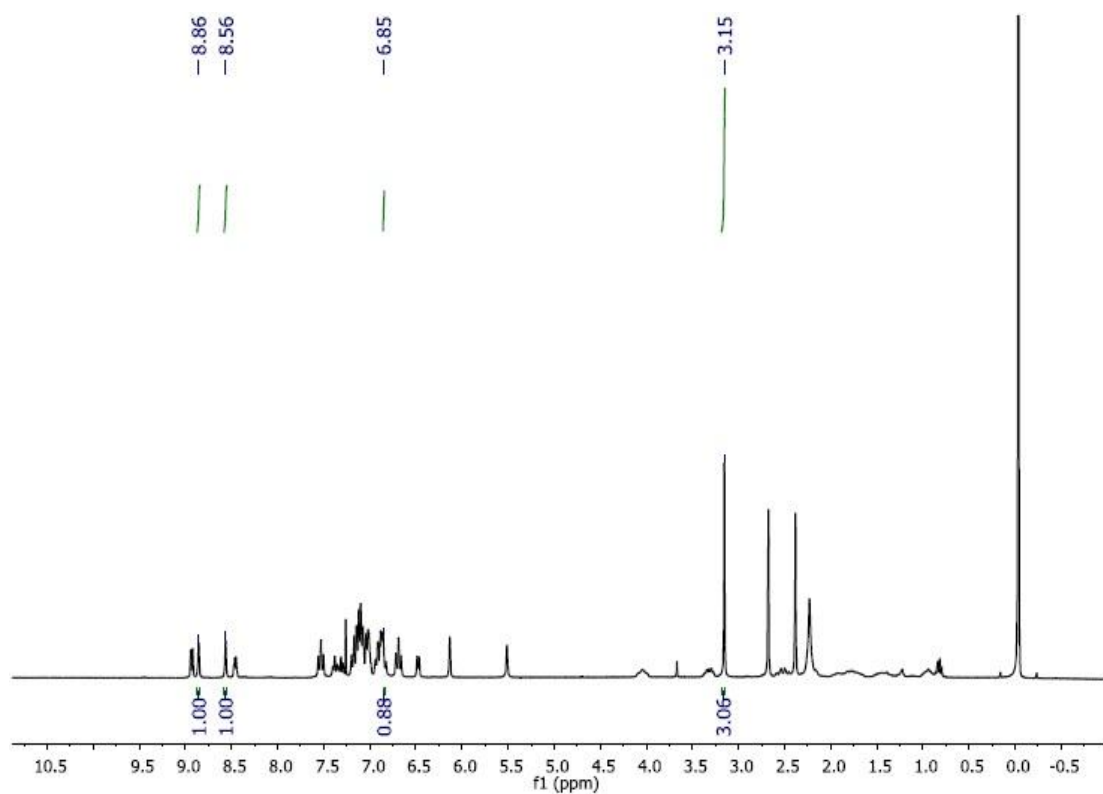


Espectro de ^{13}C do complexo $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(\text{fen})]$ em DMSO-d_6 .

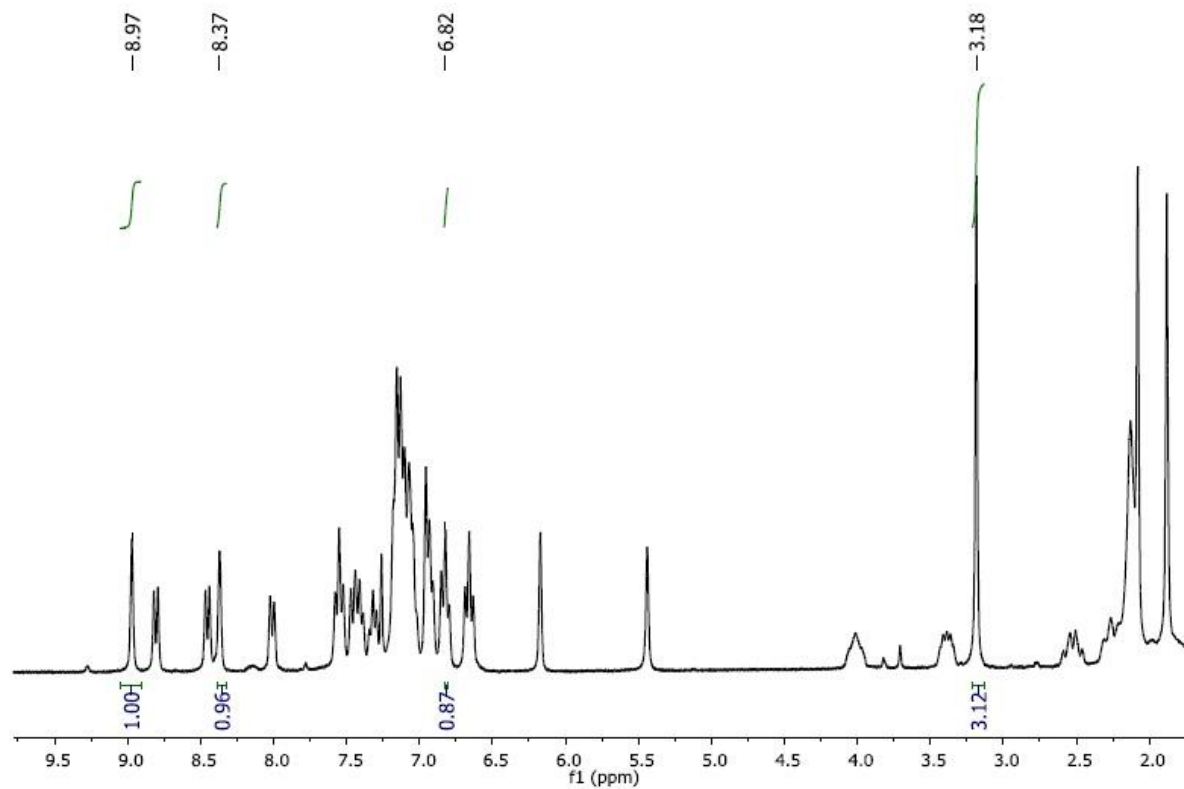
APÊNDICE C - Espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H dos complexos da série 2



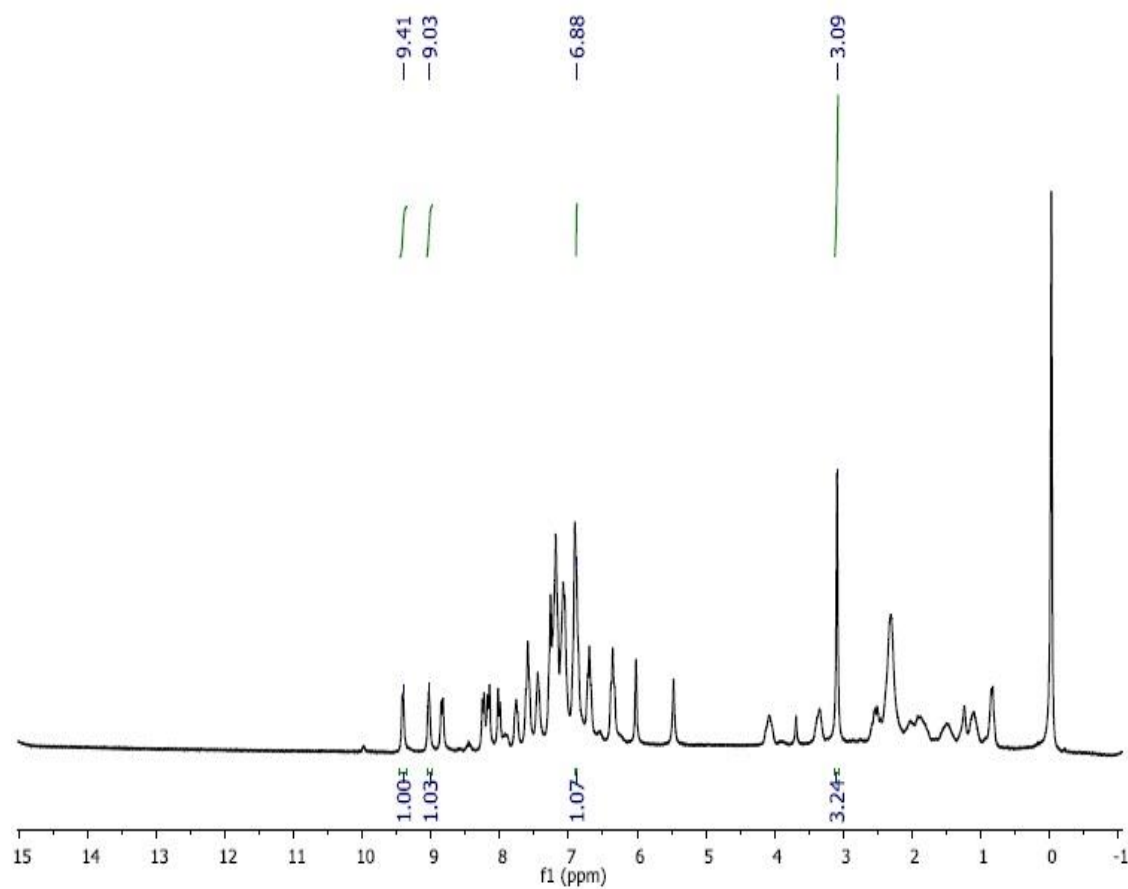
Espectro de ^1H do complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{Cl}$ em CDCl_3 .



Espectro de ^1H do complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$ em CDCl_3 .

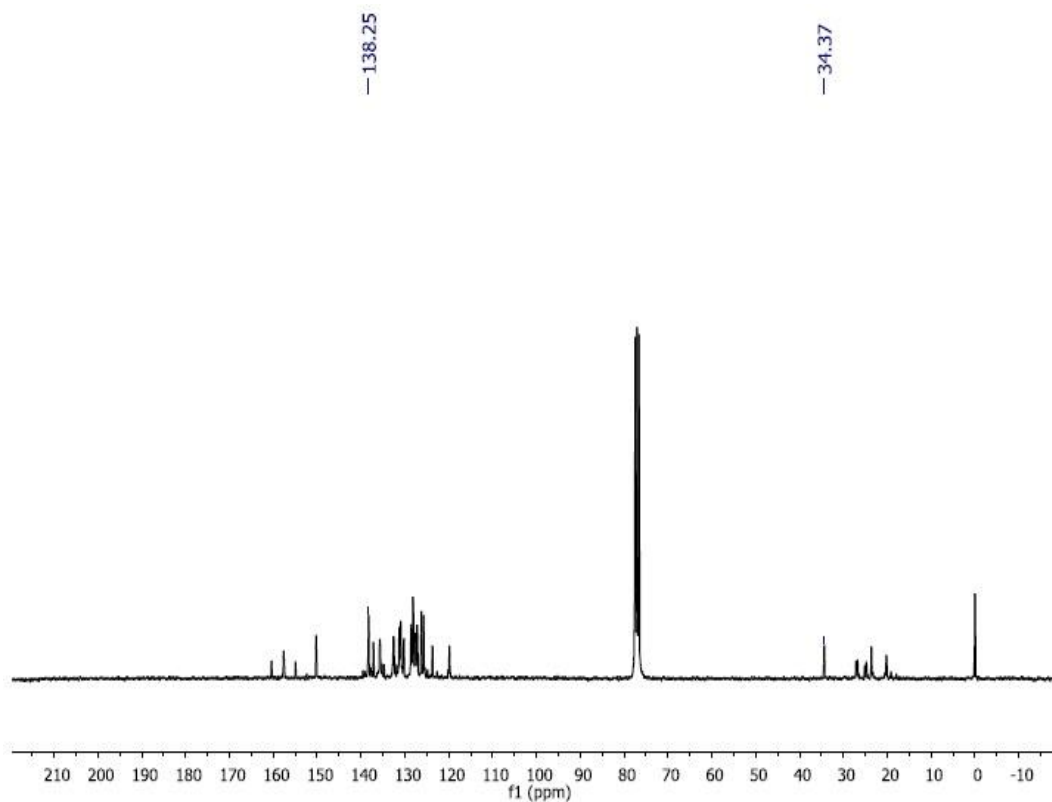


Espectro de ^1H do complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$ em CDCl_3 .

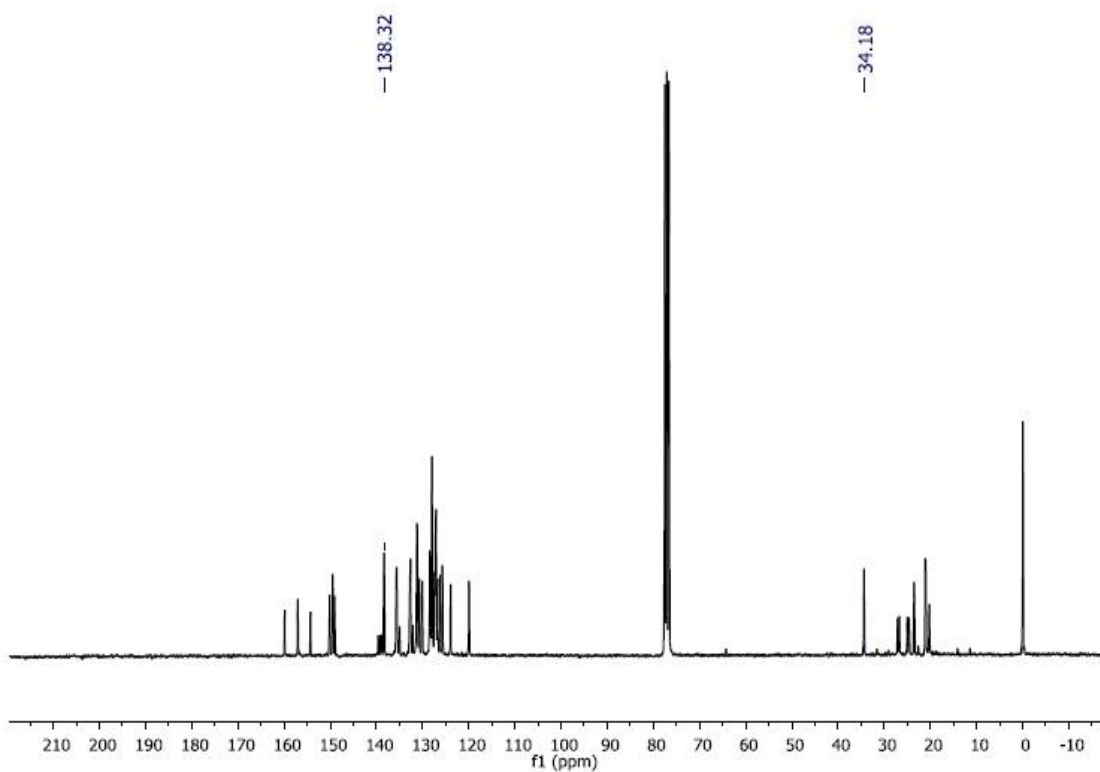


Espectro de ^1H do complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{Cl}$ em CDCl_3 .

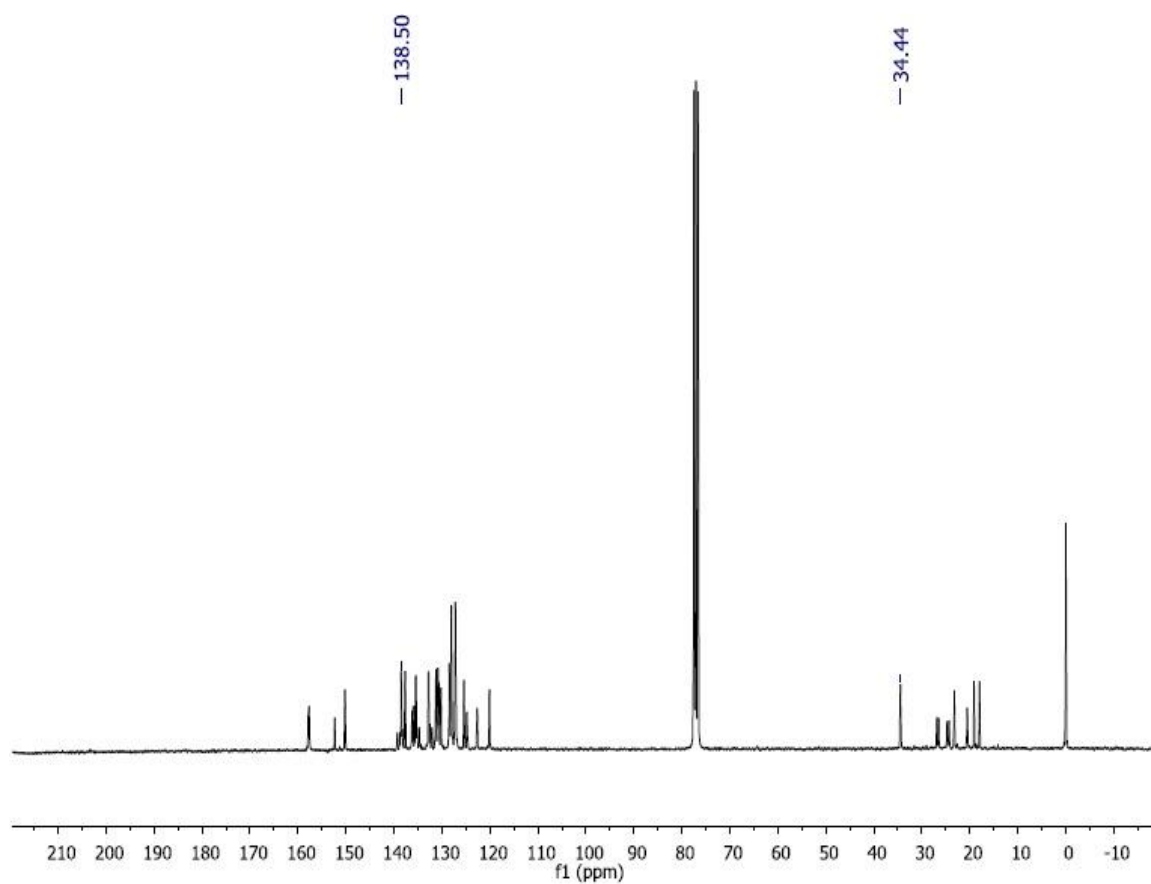
APÊNDICE D - Espectros de ressonância magnética nuclear de ^{13}C dos complexos da série 2



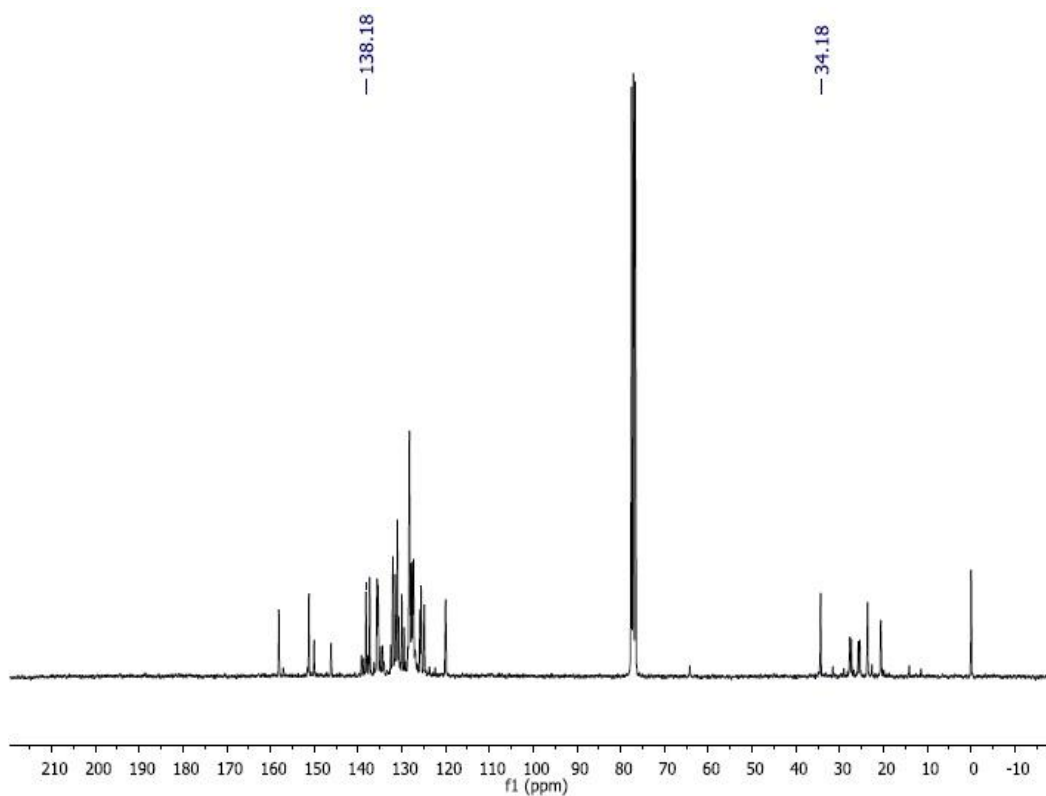
Espectro de ^{13}C do complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{Cl}$ em CDCl_3 .



Espectro de ^{13}C do complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$ em CDCl_3 .

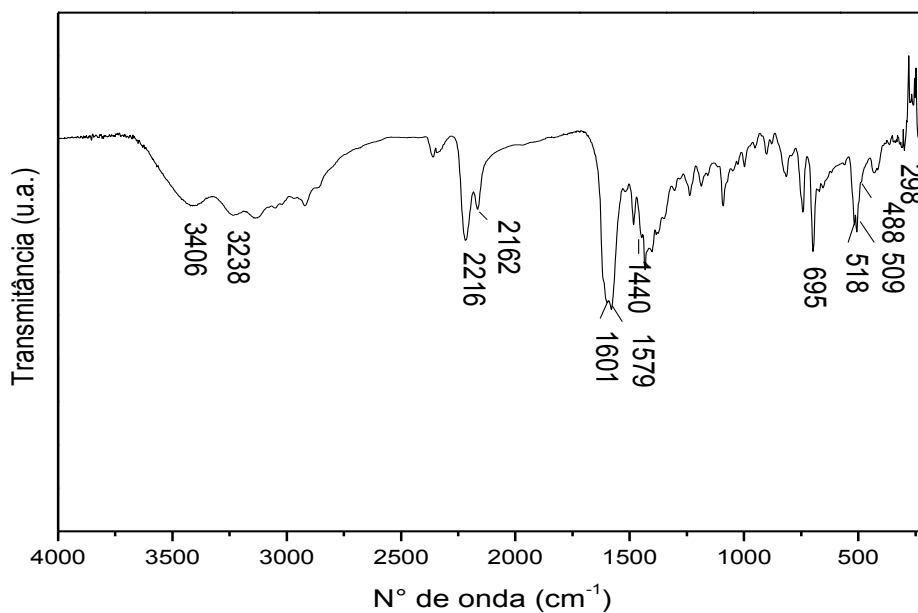


Espectro de ^{13}C do complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$ em CDCl_3 .

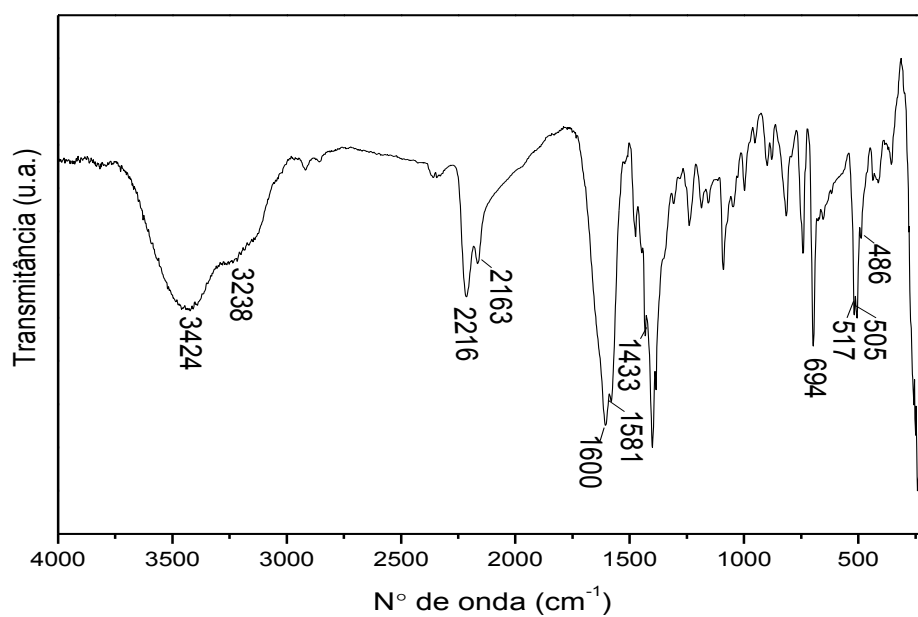


Espectro de ^{13}C do complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{Cl}$ em CDCl_3 .

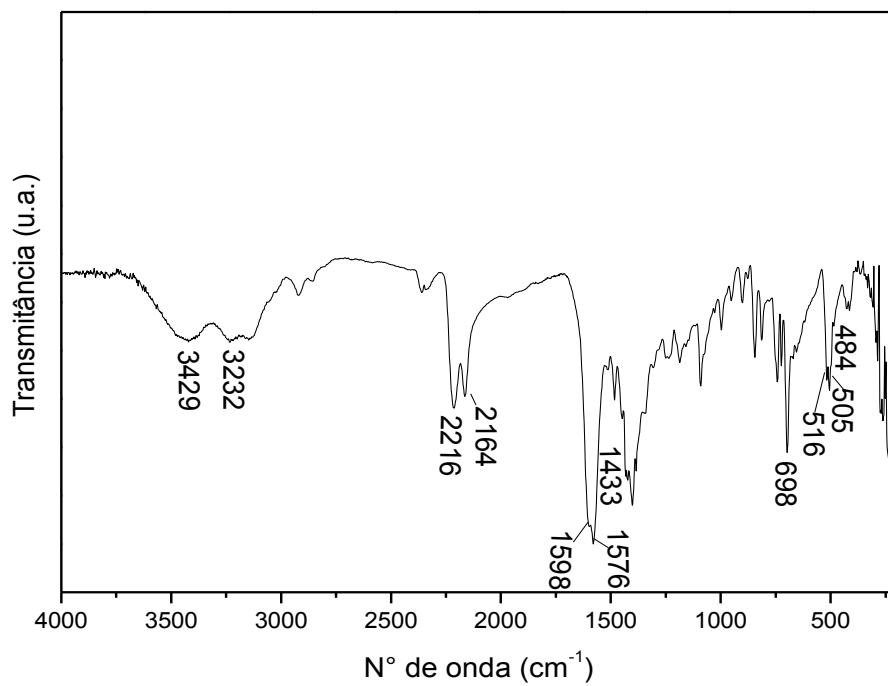
APÊNDICE E - Espectros de absorção na região do infravermelho dos complexos da série 1



Espectro de infravermelho do complexo $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]$.

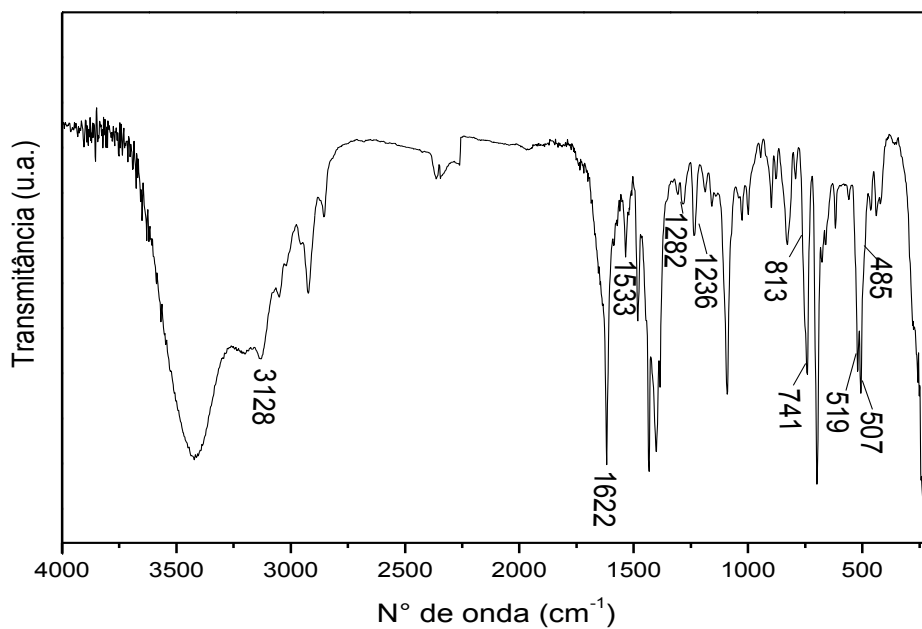


Espectro de infravermelho do complexo $[\text{RuCl}(\text{CIM})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]$.

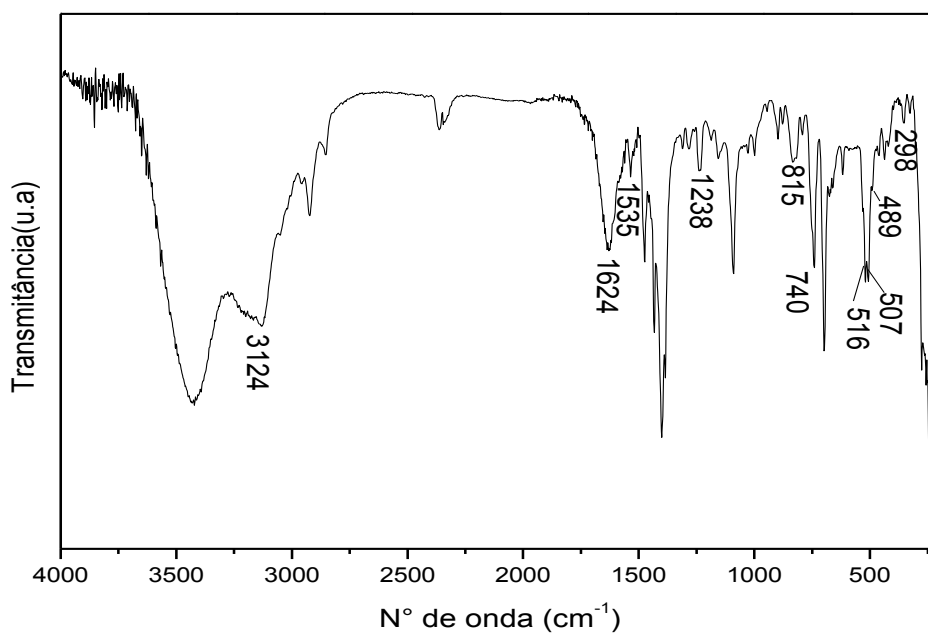


Espectro de infravermelho do complexo [RuCl(CIM)(dppb)(fen)].

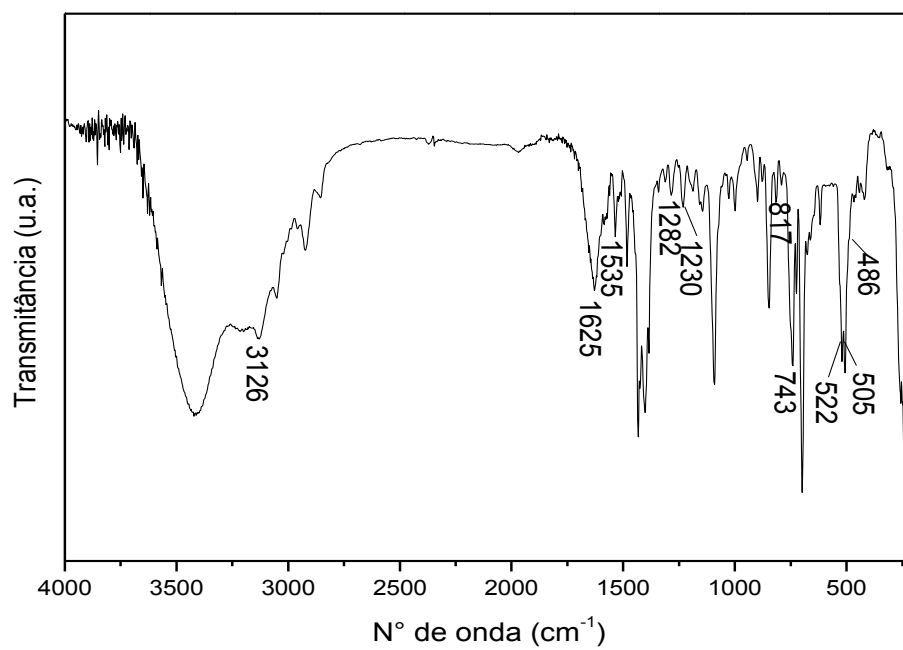
APÊNDICE F - Espectros de absorção na região do infravermelho dos complexos da série 2



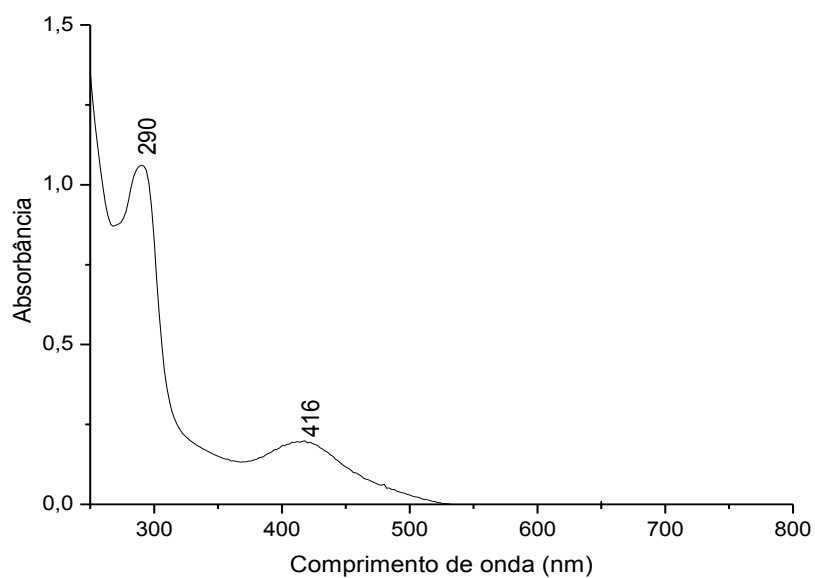
Espectro de infravermelho do complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$.



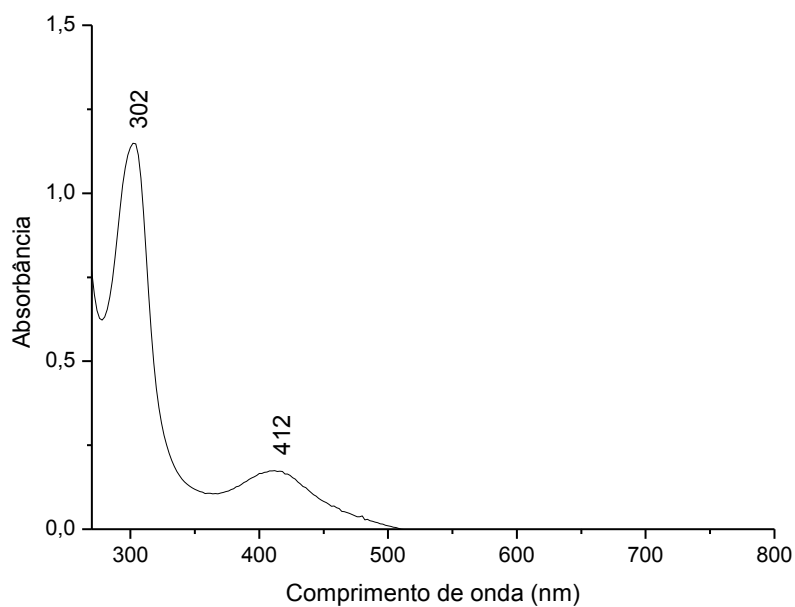
Espectro de infravermelho do complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$.



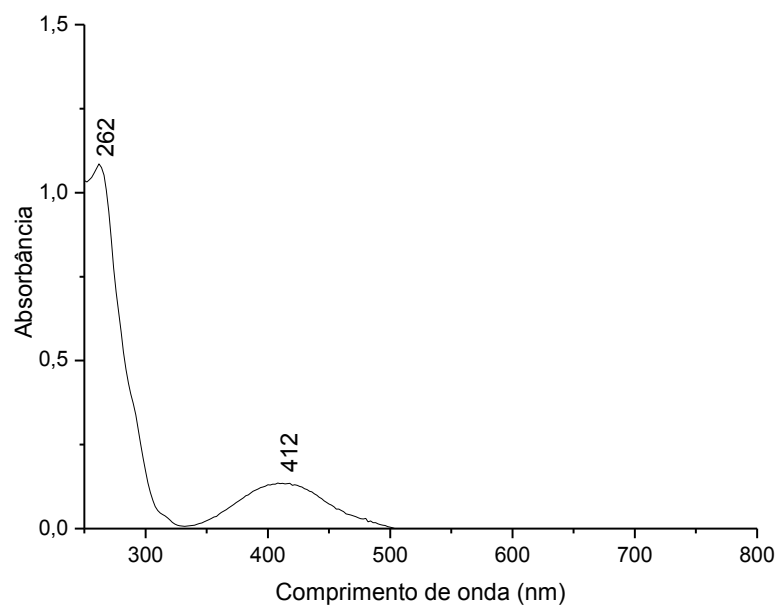
Espectro de infravermelho do complexo [RuCl(imid)(dppb)(fen)]Cl.

APÊNDICE G - Espectros de absorção na região do UV-vis dos complexos da série 1

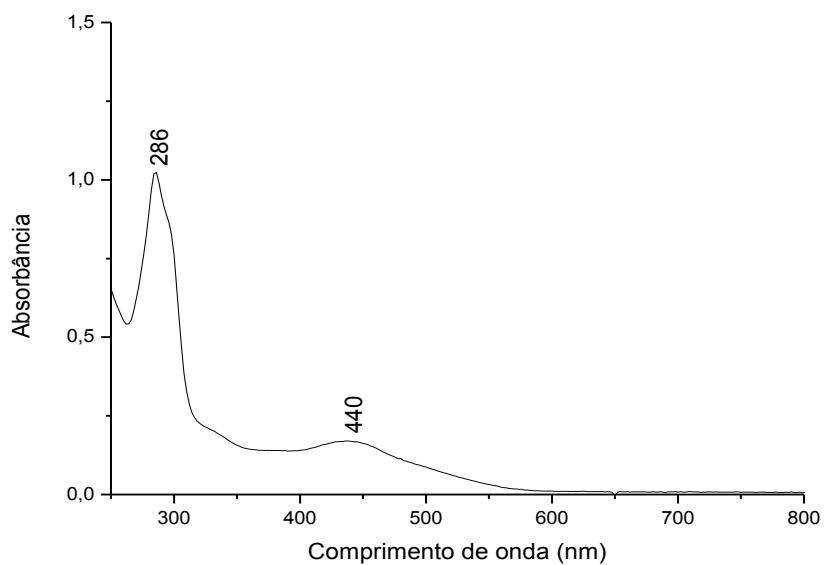
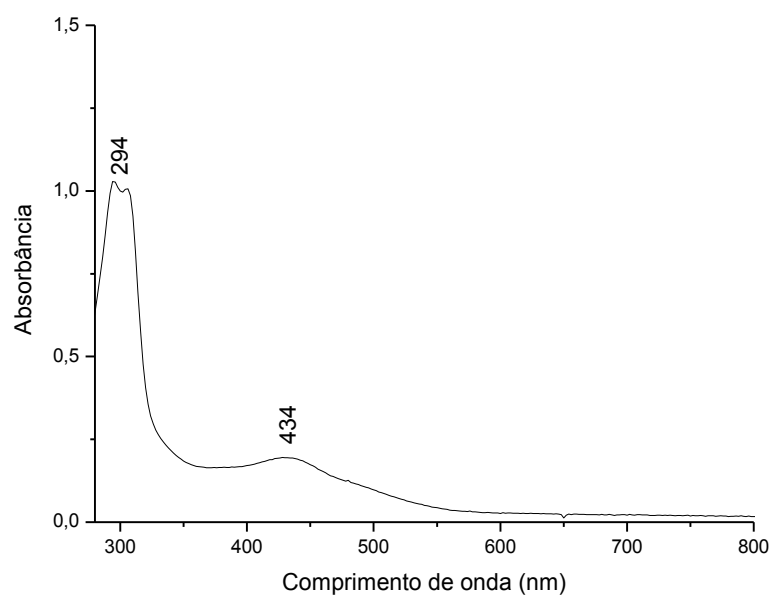
Espectro de UV-vis do complexo [RuCl(CIM)(dppb)(4,4'-Me-bipy)].

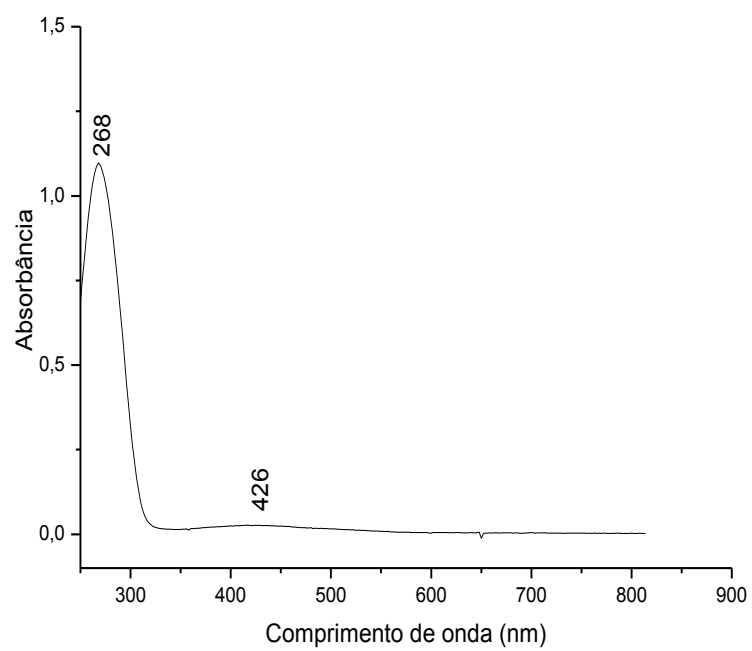


Espectro de UV-vis do complexo [RuCl(CIM)(dppb)(5,5'-Me-bipy)].



Espectro de UV-vis do complexo [RuCl(CIM)(dppb)(fen)].

APÊNDICE H - Espectros de absorção na região do UV-vis dos complexos da série 2Espectro de UV-vis do complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(4,4'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$.Espectro de UV-vis do complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(5,5'\text{-Me-bipy})]\text{Cl}$.



Espectro de UV-vis do complexo $[\text{RuCl}(\text{imid})(\text{dppb})(\text{fen})]\text{Cl}$.