

**UFRRJ**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**TESE**

**Complexos de Ru(II) contendo ligantes híbridos de cumarina:  
Síntese e avaliação das atividades citotóxica e antibacteriana**

**Patrícia Saraiva Vilas Boas de Almeida**

**2019**



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**COMPLEXOS DE Ru(II) CONTENDO LIGANTES HÍBRIDOS DE  
CUMARINA: SÍNTESE E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES  
CITOTÓXICA E ANTIBACTERIANA**

**PATRÍCIA SARAIVA VILAS BOAS DE ALMEIDA**

*Sob a Orientação da Professora*  
**Amanda Porto Neves**

*e Co-orientação do Professor*  
**Arthur Eugen Kummerle**

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutora em Química**, no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química.

Seropédica-RJ  
Julho de 2019

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

A447c Almeida, Patrícia Saraiva Vilas Boas de , 1987-  
Complexos de Ru(II) contendo ligantes híbridos de  
cumarina: Síntese e avaliação das atividades citotóxica  
e antibacteriana / Patrícia Saraiva Vilas Boas de  
Almeida. - Seropédica, 2019.  
234 f.: il.

Orientadora: Amanda Porto Neves.  
Coorientador: Arthur Eugen Kummerle.  
Tese (Doutorado). -- Universidade Federal Rural do  
Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Química,  
2019.

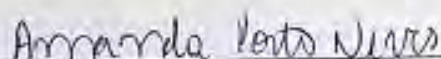
1. complexos de rutênio. 2. híbridos de cumarina.  
3. atividade antitumoral. 4. atividade  
antibacteriana. I. Neves, Amanda Porto , 1983-,  
orient. II. Kummerle, Arthur Eugen , 1979-, coorient.  
III Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.  
Programa de Pós-Graduação em Química. IV. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**PATRÍCIA SARAIVA VILAS BOAS DE ALMEIDA**

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Doutora em Química, no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química.

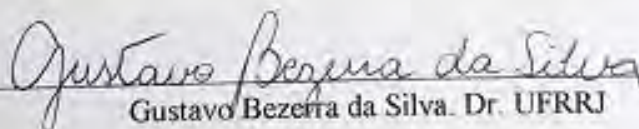
TESE APROVADA EM 31/07/2019



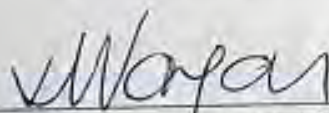
Amanda Porto Neves. Dr<sup>a</sup>. UFRRJ  
(Orientador)



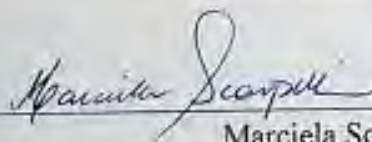
Áurea Echevarria Aznar Neves Lima. Dr<sup>a</sup>. UFRRJ



Gustavo Bezerra da Silva. Dr. UFRRJ



Maria Domingues Vargas. Dr<sup>a</sup>. UFF



Marciela Scarpellini. Dr<sup>a</sup>. UFRJ



## **Dedicatória**

*À memória de um dos melhores presentes que Deus me deu: Cassiano.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus. Dele, por Ele e para Ele são todas as coisas.

Aos meus pais, Tenison e Maria José, e ao meu irmão Ícaro por serem incansáveis em apoiar minha trajetória. Aos demais familiares pela torcida de sempre.

À minha orientadora Amanda Neves, pela oportunidade concedida e por todos os ensinamentos ao longo deste trabalho.

Ao professor Arthur Kümmerle, pela co-orientação e por ceder as cumarinas utilizadas neste trabalho. Aos seus alunos Felipe Vitória e Thiago Pereira que colaboraram com o desenvolvimento deste projeto, me auxiliando com os assuntos relacionados aos ligantes.

Ao professor Guilherme Guedes, pelas análises de difração de raios-X e por estar sempre disponível em atender minhas dúvidas e ouvir minhas reclamações.

Ao professor Antônio Gerson, quase uma cópia do meu pai, que sempre se mostrou disponível em ajudar a todo momento.

À professora Heveline Silva da UFMG, pelos ensaios de citotoxicidade dos nossos compostos.

Ao professor Leandro Licursi da UFV e seus alunos, pela atenção que me foi dada durante o tempo em que realizava as análises antibacterianas em seu laboratório.

Ao professor Maurício Lanznaster (Laboratório BioNano – UFF) e aos alunos do LAME (Laboratório Multiusuário de Espectroscopia – UFF), pela ajuda durante as análises de voltametria cíclica e massas.

Aos técnicos Maurício, Carlão e Fábio, pelas análises de RMN, IV e por consertar e criar as vidrarias que eu precisava.

Ao ex-aluno de iniciação, agora mestrando na UFJF, José Aleixo por ter me auxiliado durante a síntese e caracterização de alguns destes complexos.

Aos amigos de Minas e a minha afilhada Yasmin, por entenderem a minha falta e, ainda assim, se manterem ao meu lado, me apoiando sempre.

À minha querida Carol Buratto que não aguentou de saudade de mim e veio para a Rural também. Te amo cara, obrigada por tudo, sempre!

Aos amigos do Laboratório 19, da UFRRJ em especial Isac, Roberta, Leandro, Igor, Emanuel, Dominique, mano Marcão e Lucas. Não tenho palavras para vocês, só amor.

Ao Iuri, meu maior companheiro e incentivador nesses últimos anos. Gratidão.

Aos irmãos que a UFRRJ me deu: Isabela, Carol, Esther e Jonathan. Tem a família que Deus dá e as famílias que a gente escolhe. Fui privilegiada em todas elas.

A família Pedro da Silva, que me adotou desde 2017. Meu amor por vocês nunca terá fim. Em especial, agradeço a você Cassiano. Foram poucos dias. Foram lindos dias. E agora são memórias, sempre entre as melhores. Always!

A todos os professores que contribuíram para minha formação.

A minha psicóloga, Fernanda. Você sabe a diferença que fez. Continue.

Agradeço também ao CNPq por me conceder a bolsa durante o período de doutorado e à FAPERJ, que auxiliou os projetos aprovados em nosso laboratório. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

## RESUMO

ALMEIDA, Patrícia Saraiva Vilas Boas de. **Complexos de Ru(II) contendo ligantes híbridos de cumarina: síntese e avaliação das atividades citotóxica e antibacteriana**. 2019. 234 p. Tese (Doutorado em Química). Instituto de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2019.

Câncer e infecções bacterianas são doenças que causam um grande número de mortes e, apesar dos tratamentos existentes, ainda se fazem necessários novos fármacos que causem menos danos aos pacientes e que sejam mais ativos às células resistentes. Derivados de cumarina e diversas classes de complexos de Ru(II) vêm sendo estudados quanto ao seu potencial como agentes antimicrobianos e antitumorais. Sendo assim, quatro novos ligantes híbridos de cumarina-*N*-acilidrazonas do tipo (*E*)-(*N'*-4-*R*-benzilideno-7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromona-3-carbohidrazida (**HL2**: R=H; **HL3**: R=Cl, **HL4**: R=Br, **HL5**: R= OCH<sub>3</sub>), foram obtidos através da condensação de uma hidrazida (7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromona-3-carbohidrazida, **HL1**) e diferentes aldeídos *p*-substituídos. Reações entre **HL2-5** e *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] resultaram em complexos *trans-cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>2</sub>(**HL2-5**)] **C2-5** (classe Ru(II)-Cl-DMSO). Concomitantemente, a hidrólise do ligante ocorreu, resultando na formação do complexo *trans-cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>2</sub>(**HL1**)] **C1**, contendo a hidrazida coordenada. As estruturas cristalinas dos ligantes **HL2** e **HL3** e dos complexos **C2-5** foram determinadas por DRX, que revelaram a isomerização de *E* para *Z* das cumarinas-*N*-acilidrazonas resultante da coordenação. Os complexos **C2-5** exibiram o átomo de Ru(II) em uma geometria octaédrica distorcida com o ligante coordenado na forma ceto através da carbonila da hidrazona e do nitrogênio imínico. Na tentativa de sintetizar uma segunda classe de complexos carregados e contendo bipyridina como ligante auxiliar ([Ru(bipy)<sub>2</sub>(HLn)]PF<sub>6</sub> - classe Ru(II)-bipy), realizou-se a reação entre **HL2** e *cis*-[Ru(bipy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]. Porém, a possível hidrólise do ligante impossibilitou a obtenção do complexo desejado. Uma metodologia similar utilizando híbridos de cumarina-β-cetoéster **HL6-8** originou os complexos da classe Ru(II)-bipy, [Ru(bipy)<sub>2</sub>(**HL6-8**)]PF<sub>6</sub> **C6-8**. A análise de DRX de **C7** mostrou o Ru(II) em um ambiente octaédrico distorcido com o ligante coordenado pela porção β-cetoéster desprotonada e duas bipyridinas na esfera de coordenação. A avaliação antiproliferativa dos compostos contra linhagens de células tumorais (4T1: carcinoma mamário murino e B16-F10: melanoma murino metastático) e não tumoral (BHK-21: rim de hamster) mostrou que, de uma maneira geral, os ligantes híbridos cumarina-*N*-acilidrazona e cumarina-hidrazida **HL1-5** foram mais ativos que seus complexos **C1-5**, cujos valores de IC<sub>50</sub> (metade da concentração inibitória máxima) foram encontrados na faixa de 10,6 a 50,4 μM para os ligantes e entre 17,7 e 97,8 μM para os complexos. Por outro lado, os ligantes cumarina-β-cetoéster **HL6-8** foram inativos (IC<sub>50</sub> > 100 μM), mas os complexos **C6-8** apresentaram alta citotoxicidade, com valores de IC<sub>50</sub> entre 2,0 e 12,8 μM. Para o teste antibacteriano, **HL1** foi o único ligante ativo frente a uma cepa de bactéria gram-negativa, porém seu MIC não foi determinado nas concentrações estudadas. Todos os complexos demonstraram atividade somente frente a cepas de bactérias gram positivas. Para os complexos Ru(II)-Cl-DMSO, somente **C3** e **C4** (R = Cl e Br) apresentaram MIC nas concentrações utilizadas (40,5 e 86 μM). Por outro lado, os complexos Ru(II)-bipy **C6-8** apresentaram MIC entre 2,20-9,22 μM. A maior atividade apresentada pelos derivados Ru(II)-bipy em ambos os testes biológicos, comparada aos complexos Ru(II)-DMSO, foi atribuída à presença de carga no complexo e aos ligantes bipyridina. Estudos de interação com DNA dos complexos [Ru(bipy)<sub>2</sub>(**HL6-8**)]PF<sub>6</sub> (**C6-8**) estão em andamento.

**Palavras-chave:** complexos de rutênio, híbridos de cumarina, atividade antitumoral, atividade antibacteriana.

## ABSTRACT

ALMEIDA, Patrícia Saraiva Vilas Boas de. **Ru(II) complexes containing coumarin hybrid ligands: synthesis and evaluation of cytotoxic and antibacterial activities.** 2019. 234 p. Thesis (Doctor in Chemistry) Chemistry Institute, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2019.

Cancer and bacterial infections are diseases that cause a large number of deaths, and despite the existing treatments, drugs being less harmful to the patients and more active against resistant cells are still needed. Coumarin derivatives and several classes of Ru(II) complexes have been studied for their potential as antimicrobial and antitumor agents. For this reason, four novel coumarin-*N*-acylhydrazone hybrid ligands of the type (*E*)-7-(diethylamino)-*N'*-(4-*R*-benzylidene)-2-oxo-2*H*-chromene-3-carbohydrazide (**HL2**: R=H; **HL3**: R=Cl, **HL4**: R=Br, **HL5**: R= OCH<sub>3</sub>), were obtained from condensation reactions, using one hydrazide (7-(diethylamine)-2-oxo-2*H*-chromone-3-carbohydrazide, **HL1**) and different *p*-substituted aldehydes. Reactions between **HL2-5** and *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] afforded the complexes *trans-cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>2</sub>(**HL2-5**)], **C2-5** (Ru(II)-Cl-DMSO class). Concomitantly, hydrolysis of the ligand occurred, resulting in the formation of the complex *trans-cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>2</sub>(**HL1**)] **C1**, containing the hydrazide as ligand. Crystal structures of **HL2**, **HL3** and the complexes **C2-5** were determined by single crystal XRD, that revealed an *E* to *Z* isomerization of the coumarin-*N*-acylhydrazones upon coordination. Complexes **C2-5** exhibited the Ru(II) atom in a distorted octahedral geometry, where the coumarin ligand is coordinated in the keto form through the hydrazone carbonyl and the iminic nitrogen. In an attempt to synthesize a second class of complexes, containing bipyridine as auxiliary ligand and charged, ([Ru(bipy)<sub>2</sub>(HL<sub>n</sub>)]PF<sub>6</sub> - Ru(II)-bipy class), the reaction between **HL2** and *cis*-[Ru(bipy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] was carried out. However, possible hydrolysis of the ligand precluded the isolation of the desired complex. A similar methodology using coumarin-β-ketoester hybrids **HL6-8** yielded the complexes of the Ru(II)-bipy class, [Ru(bipy)<sub>2</sub>(**HL6-8**)]PF<sub>6</sub> **C6-8**. The XRD analysis of **C7** shows the Ru(II) ion in a distorted octahedral environment with the ligand coordinated through the deprotonated β-ketoester portion and two bipyridines in the coordination sphere. Antiproliferative evaluation of the compounds against tumor cell lines (4T1: murine mammary carcinoma and B16-F10: murine melanoma metastatic) and a non-tumor cell line (BHK-21: hamster kidney) showed that overall, the coumarin-*N*-acylhydrazone and coumarin-hydrazide hybrids **HL1-5** were more active than the complexes **C1-5**, where the IC<sub>50</sub> (half of the maximum inhibitory concentration) values for the ligands were found in the range of 10.6 to 50.4 μM and between 17.7, and 97.8 μM for the complexes. On the other hand, the coumarin-β-ketoester ligands **HL6-8** were inactive (IC<sub>50</sub> > 100 μM), yet the complexes **C6-8** presented high cytotoxicity, with IC<sub>50</sub> values ranging from 2.0 and 12.8 μM. For the antimicrobial assays, **HL1** was the only ligand active against one gram-negative bacteria strain, however its MIC was not determined within the studied concentrations. Among the complexes, all demonstrated activity only against gram-positive bacteria strains. Within the Ru(II)-Cl-DMSO series, only **C3** and **C4** (R = Cl and Br) exhibited MIC at the concentrations used (40.5 and 86 μM). On the other hand, the complexes of the Ru(II)-bipy class **C6-8** presented MIC between 2.20 and 9.22 μM. Comparing the classes of complexes, Ru(II)-bipy and Ru(II)-DMSO, the higher activities presented by the former in both biological studies was attributed to the presence of charge and of bipyridine ligands. The investigation of DNA interaction of the complexes [Ru(bipy)<sub>2</sub>(HL<sub>n</sub>)]PF<sub>6</sub> (**C6-8**) are in progress.

**Keywords:** ruthenium complexes, coumarin, antitumor activity, antibacterial activity.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Compostos <i>fac</i> -[RuCl <sub>3</sub> (NH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ], KP1019 e NAMI-A.....	17
<b>Figura 2:</b> Estrutura dos derivados comerciais de cumarinas (em vermelho) Varfarina e Novobiocin e de hidrazonas (em azul) Nitrofurazona e Carbozocromo.....	18
<b>Figura 3:</b> Híbridos de cumarinas- <i>N</i> -acilidrazonas e seus complexos de rutênio do tipo Ru(II)-Cl-DMSO e Ru(II)-bipy.....	19
<b>Figura 4:</b> Estrutura de complexos inéditos do tipo Ru(II)-bipy contendo ligantes híbridos cumarina-β-cetoéster.....	20
<b>Figura 1.1:</b> Estrutura química das cumarinas (C).....	24
<b>Figura 1.2:</b> Cumarina e seus derivados naturais.....	27
<b>Figura 1.3:</b> Híbridos cumarina- <i>N</i> -acilidrazonas reportados em literatura bem como suas respectivas aplicações.....	28
<b>Figura 1.4:</b> Estrutura dos isômeros <i>E</i> e <i>Z</i> possíveis para <b>HL2-5</b> .....	37
<b>Figura 1.5:</b> Espectros no infravermelho dos ligantes <b>HL1</b> e <b>HL2</b> . A região de 2800 a 1800 cm <sup>-1</sup> foi omitida por não conter estiramentos e visando melhorar a visualização do espectro.....	39
<b>Figura 1.6:</b> Sistema de numeração utilizado para a atribuição de sinais nos espectros de RMN.....	40
<b>Figura 1.7:</b> Comparação entre os espectros de RMN de <sup>1</sup> H em DMSO-d <sub>6</sub> de <b>HL1</b> e <b>HL5</b> entre 0 e 15 ppm.....	40
<b>Figura 1.8:</b> Espectros de NOEDIFF com irradiação para os sinais em δ 8,87 ( <b>A</b> ) e δ 8,23 ( <b>B</b> ) para <b>HL2</b> .....	41
<b>Figura 1.9:</b> Espectros de NOESY para <b>HL2</b> .....	42
<b>Figura 1.10:</b> Estrutura dos possíveis isômeros para <b>HL2-5</b> .....	43
<b>Figura 1.11:</b> Espectros de RMN de <sup>13</sup> C em CDCl <sub>3</sub> de <b>HL1</b> e <b>HL3</b> mostrando os deslocamentos e as atribuições para cada composto.....	45
<b>Figura 1.12:</b> Unidade assimétrica de <b>HL2</b> (a) e <b>HL3</b> (b) com elipsóides térmicas traçadas no nível de probabilidade de 40%. Códigos por cor: cinza (carbono), vermelho (oxigênio), azul (nitrogênio) e verde (cloro). Os átomos de hidrogênio são representados como esferas brancas. Linhas tracejadas mostram as interações intramoleculares N–H···O. Para melhorar a visualização, parte da desordem do grupo N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> em <b>HL3</b> foi omitida.....	47
<b>Figura 1.13:</b> Detalhes do empacotamento cristalino de <b>HL2</b> ( <b>A</b> ) e <b>HL3</b> ( <b>B</b> ). Códigos por cor: cinza (carbono), vermelho (oxigênio), azul (nitrogênio) e verde (cloro). Os átomos de hidrogênio são representados como esferas brancas. Linhas tracejadas mostram as interações intermoleculares. Para melhorar a visualização, alguns hidrogênios e parte da desordem do grupo N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> foram omitidos.....	49
<b>Figura 1.14:</b> Voltamogramas cíclicos vs Fc/Fc <sup>+</sup> em DMF a 1 x 10 <sup>-3</sup> mol L <sup>-1</sup> com V = 100 mV s <sup>-1</sup> para <b>HL2-5</b> .....	52
<b>Figura 2.1:</b> <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ] ( <b>A</b> ) e <i>trans</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ] ( <b>B</b> ).....	61
<b>Figura 2.2:</b> Substituição em complexos octaédricos onde os intermediários assumem geometria pirâmide tetragonal. E = ligante de entrada, S = ligante de saída, B = ligante <i>cis</i> ou <i>trans</i> .....	66
<b>Figura 2.3:</b> Mudanças estereoquímicas observadas para reações onde os intermediários formados assumem uma geometria do tipo bipirâmide trigonal.....	67
<b>Figura 2.4:</b> Espectros no infravermelho dos compostos <b>HL2</b> e <b>C2</b> . A região de 2800 a 1800 cm <sup>-1</sup> foi omitida por não conter estiramentos.....	788
<b>Figura 2.5:</b> Numeração para a atribuição de sinais nos espectros de RMN.....	79
<b>Figura 2.6:</b> Espectros de RMN de <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> de <b>HL4</b> e <b>C4</b> entre 0 e 15 ppm.....	80
<b>Figura 2.7:</b> Espectro de NOESY em CDCl <sub>3</sub> para <b>C4</b> (de 14 a 5 ppm).....	81
<b>Figura 2.8:</b> Espectros de RMN de <sup>13</sup> C em CDCl <sub>3</sub> de <b>HL3</b> e <b>C3</b> .....	82

<b>Figura 2.9:</b> Unidade assimétrica de <b>C2</b> (a), <b>C3</b> (b), <b>C4</b> (b) e <b>C5</b> (d) com elipsóides térmicas traçadas no nível de probabilidade de 40% e átomos de hidrogênio representados como esferas. Códigos por cor: cinza (carbono), vermelho (oxigênio), azul (nitrogênio) e verde (cloro). Os átomos de hidrogênio são representados como esferas brancas. Solventes de cristalização foram omitidos para facilitar visualização. ....	85
<b>Figura 2.10:</b> Detalhes do empacotamento cristalino de <b>C3</b> . Códigos por cor: cinza (carbono), vermelho (oxigênio), azul (nitrogênio) e verde (cloro). Alguns átomos de hidrogênio (esferas brancas) foram omitidos para facilitar a visualização. Linhas tracejadas mostram as interações intermoleculares. ....	88
<b>Figura 2.11:</b> Detalhes do empacotamento cristalino de <b>C4</b> . Códigos por cor: cinza (carbono), vermelho (oxigênio), azul (nitrogênio) e verde (cloro). Os átomos de hidrogênio são representados como esferas brancas. Linhas tracejadas mostram as interações intermoleculares. ....	88
<b>Figura 2.12:</b> Comparação entre os voltamogramas cíclicos <i>vs</i> Fc/Fc <sup>+</sup> em DMF a 1 x 10 <sup>-3</sup> mol L <sup>-1</sup> com V = 100 mV s <sup>-1</sup> entre <b>HL2-5</b> e <b>C2-5</b> . ....	90
<b>Figura 3.1:</b> Espectros no infravermelho dos compostos <b>HL8</b> e <b>C8</b> . A região de 2600 A 1900 cm <sup>-1</sup> foi omitida por não conter estiramentos. ....	110
<b>Figura 3.2:</b> Numeração para a atribuição de sinais nos espectros de RMN de <b>HL6-8</b> e <b>C6-8</b> . ....	111
<b>Figura 3.3:</b> Tautomerismo ceto-enólico ( <b>A</b> ). Enolato formado após desprotonação ( <b>B</b> ). ...	1113
<b>Figura 3.4:</b> Espectros de RMN de <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> de <b>HL7</b> e <b>C7</b> entre 0 e 15 ppm. ....	113
<b>Figura 3.5:</b> Unidade assimétrica de <b>C7</b> com elipsóides térmicas traçadas no nível de probabilidade de 40% e átomo de hidrogênio representados como esferas. Códigos por cor: cinza (carbono), vermelho (oxigênio), azul (nitrogênio), amarelo (fósforo) e laranja (flúor). Os átomos de hidrogênio são representados como esferas brancas. ....	115
<b>Figura 3.6:</b> Detalhes do empacotamento cristalino de <b>C7</b> . Códigos por cor: cinza (carbono), vermelho (oxigênio), azul (nitrogênio), amarelo (fósforo) e laranja (flúor). Alguns átomos de hidrogênio (esferas brancas) foram omitidos para facilitar a visualização. Linhas tracejadas mostram as interações intermoleculares. ....	117
<b>Figura 3.7:</b> Comparação entre os voltamogramas cíclicos de <b>HL7</b> e <b>C7</b> , em DMF a 1 x 10 <sup>-3</sup> mol L <sup>-1</sup> com V = 100 mV s <sup>-1</sup> <i>vs</i> Fc/Fc <sup>+</sup> . ....	118
<b>Figura 4.1:</b> Estruturas químicas de agentes antitumorais com aplicação clínica. ....	129
<b>Figura 4.2:</b> Compostos cumarínicos comercializados como anticoagulante e antimicrobiano com potencial atividade antitumoral ( <b>A</b> ). Derivado mais ativo do Novobiocin. As modificações estruturais estão destacadas em vermelho. ....	130
<b>Figura 4.3:</b> Estrutura do Irosustat. ....	131
<b>Figura 4.4:</b> Cumarina-tiazol e seus valores de inibição frente a células de HeLa. ....	131
<b>Figura 4.5:</b> Cumarina-acrilohidrazida e seus valores de inibição frente a células de Hep G2 (5 e 6) e K562 (7). ....	132
<b>Figura 4.6:</b> Híbridos cumarina-hidrazida/hidrazona e valores de inibição frente a células Panc-1. ....	132
<b>Figura 4.7:</b> Esquema geral da relação estrutura-atividade de algumas cumarinas-hidrazida/hidrazonas. ....	133
<b>Figura 4.8:</b> Linha do tempo do desenvolvimento de complexos de rutênio inibidores de tumor. ....	135
<b>Figura 4.9:</b> Estrutura genérica dos compostos RAPTA e RAED <sup>68</sup> . ....	136
<b>Figura 4.10:</b> Compostos Ru(II)-η <sup>6</sup> -areno contendo ligantes PTA (RAPTA-C e RAPTA-T) e etilenodiamina (RM-175). ....	137
<b>Figura 4.11:</b> Complexos Ru-polipiridínicos estudados por Dwyer e colaboradores. ....	138

<b>Figura 4.12:</b> Estrutura geral dos complexos Ru(II)-bipy contendo ligantes derivados do pip. ....	138
<b>Figura 4.13:</b> Estrutura geral dos complexos Ru(II)-bipy contendo ligantes derivados de fenazina. ....	139
<b>Figura 4.14:</b> Estrutura química do TLD-1411 e TLD-1433.....	139
<b>Figura 4.15:</b> Composto Ru(II)-polipiridínicos contendo ligantes funcionalizados com estruturas cumarínicas.....	140
<b>Figura 4.16:</b> Estrutura química dos complexos do tipo [Ru(bipy) <sub>2</sub> L]Cl <sub>2</sub> onde L = hidrazonas (A) e [Ru(bipy) <sub>2</sub> L]PF <sub>6</sub> onde L = β-dicetonas (B). ....	141
<b>Figura 4.17:</b> Estrutura química do Salvarsan e da Penicilina G.....	142
<b>Figura 4.18:</b> Estrutura química do G0775, da teixobactina e das malacidinas. ....	143
<b>Figura 4.19:</b> Estrutura química do novobiocin e da nitrofurantoína.....	144
<b>Figura 4.20:</b> Híbridos de cumarina com atividade antibacteriana.....	144
<b>Figura 4.21:</b> Estrutura química de complexos de Ru(II)-polipiridínicos com atividade antimicrobiana. ....	145
<b>Figura 4.22:</b> Estrutura comparadas entre HL2-5 (A) e seus análogos mais potentes relatados em literatura (B). A porção comum entre as estruturas está destaca em vermelho. ....	148

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.1:</b> Resumo do processo de biossíntese das cumarinas (Adaptado da literatura). .	24
<b>Esquema 1.2:</b> Síntese de cumarinas pela reação de Perkin. ....	25
<b>Esquema 1.3:</b> Síntese de cumarinas pela reação de Pechmann. ....	25
<b>Esquema 1.4:</b> Mecanismo de síntese de cumarinas pela reação de Knoevenagel (Adaptado da literatura). ....	26
<b>Esquema 1.5:</b> Mecanismo de formação de <i>N</i> -acilidrazonas via catálise ácida (Adaptado da literatura). ....	29
<b>Esquema 1.6:</b> Síntese de hidrazonas pela reação de Japp-Klingemann. ....	29
<b>Esquema 1.7:</b> Síntese dos derivados híbridos 4-Cl-cumarina- <i>N</i> -acilidrazona. ....	30
<b>Esquema 1.8:</b> Síntese dos derivados híbridos cumarina-hidrazona substituídas com OH na posição 7 do anel cumarínico. ....	30
<b>Esquema 1.9:</b> Síntese dos derivados híbridos cumarina-hidrazona propostos por Nasr et al.	31
<b>Esquema 1.10:</b> Etapas sintéticas para obtenção dos ligantes híbridos cumarina- <i>N</i> -acilidrazona (HL2-5). ....	33
<b>Esquema 1.11:</b> Mecanismo proposto para a formação de HL2-5. ....	36
<b>Esquema 2.1:</b> Metodologias descritas na década de 70 para a síntese do composto <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ]. ....	61
<b>Esquema 2.2:</b> Metodologia de síntese do composto <i>trans</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ]. ....	62
<b>Esquema 2.3:</b> Síntese de novos complexos Ru(II)-Cl-DMSO-hidrazida. ....	63
<b>Esquema 2.4:</b> Rota sintética para complexos <i>trans</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>2</sub> (HL)], onde HL são compostos derivados de hidrazonas. ....	63
<b>Esquema 2.5:</b> Rota sintética para complexos Ru(II)-Cl-DMSO derivados de bisimidazóis do tipo <i>cis</i> (Cl), <i>cis</i> (DMSO), obtidos em tolueno sob refluxo (A). Estrutura cristalina obtida para o derivado <i>cis</i> (Cl), <i>trans</i> (DMSO) após cristalização em clorofórmio do complexos <i>cis</i> (B). ....	64
<b>Esquema 2.6:</b> Mecanismo de substituição proposto para aquacomplexos de Ru(II) ....	65
<b>Esquema 2.7:</b> Mecanismo de substituição dissociativo <sup>3</sup> proposto para derivados de [Ru(CN) <sub>5</sub> ] <sup>3-</sup> ....	65
<b>Esquema 2.8:</b> Comportamento químico dos compostos <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ] ( <b>a</b> ) e <i>trans</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ] ( <b>b</b> ) em meio aquoso. ....	68
<b>Esquema 2.9:</b> Fotoisomerização e isomerização térmica para <i>cis/trans</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ] em DMSO. ....	68
<b>Esquema 2.10:</b> Mecanismo de aquação e rearranjo proposto para a formação do composto <i>trans</i> -[RuCl <sub>2</sub> (S-DMSO) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ] a partir do <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ] em água. ....	69
<b>Esquema 2.11:</b> Rota sintética para complexos Ru(II)-Cl-DMSO derivados da bpea. ....	70
<b>Esquema 2.12:</b> Mecanismo de isomerização para os complexos Ru(II)-Cl-DMSO derivados da bpea. ....	71
<b>Esquema 2.13:</b> Síntese do precursor <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ] ....	72
<b>Esquema 2.14:</b> Esquema geral de síntese dos complexos do tipo <i>trans-cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>2</sub> (HL1-5)] ( <b>C1-5</b> ). ....	72
<b>Esquema 2.15:</b> Síntese do composto <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ] e possíveis intermediários. ....	75
<b>Esquema 2.16:</b> Mecanismo de hidrólise para formação de C1 bem como isomerização <i>E/Z</i> para HL2-5. Para facilitar a visualização, os demais ligantes foram omitidos da esfera de coordenação. ....	76
<b>Esquema 3.1:</b> Metodologia de síntese do complexo <i>cis</i> -[Ru(bipy) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] através de pirólise. ....	100
<b>Esquema 3.2:</b> Metodologia de síntese do precursor <i>cis</i> -[Ru(bipy) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] ....	100
<b>Esquema 3.3:</b> Síntese do complexo [Ru(bipy) <sub>2</sub> (pypzH)](PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> ....	101
<b>Esquema 3.4:</b> Síntese dos complexos [Ru(bipy) <sub>2</sub> (L1-4)](PF <sub>6</sub> ) <sub>n</sub> ....	102



<b>Esquema 3.5:</b> Metodologia de síntese e ligantes utilizados na obtenção de complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{bipy})_2(\text{L})]\text{Cl}_2$ . Átomos coloridos indicam os pontos de coordenação de cada ligante. ..	103
<b>Esquema 3.6:</b> Síntese dos complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{bipy})_2(\text{O},\text{O})]\text{PF}_6$ derivados dos ligantes acac e tfacac.....	104
<b>Esquema 3.7:</b> Síntese dos complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{bipy})_2(\text{O},\text{O})]\text{PF}_6$ derivados de outras $\beta$ -dicetonas.....	104
<b>Esquema 3.8:</b> Síntese do precursor <i>cis</i> - $[\text{Ru}(\text{bipy})_2\text{Cl}_2]$ .....	105
<b>Esquema 3.9:</b> Síntese dos complexos do tipo $[\text{Ru}(\text{bipy})_2(\text{L6-8})]\text{PF}_6$ ( <b>C6-8</b> ).....	106
<b>Esquema 3.10:</b> Tentativa de síntese do complexo $[\text{Ru}(\text{bipy})_2(\text{HL2})]\text{PF}_6$ .....	108

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.1:</b> Ponto de fusão e dados de espectrometria de massas de alta resolução [expressos em m/z (%)] calculados e experimentais para os compostos <b>HL1-5</b> .....	38
<b>Tabela 1.2:</b> Principais bandas no infravermelho ( $\text{cm}^{-1}$ , ATR) obtidas para <b>HL2-5</b> comparados aos valores do precursor <b>HL1</b> .....	38
<b>Tabela 1.3:</b> Dados obtidos nos espectros de RMN de $^1\text{H}$ e COSY para <b>HL2-4</b> em $\text{CDCl}_3$ e <b>HL1</b> e <b>HL5</b> em $\text{DMSO-d}_6$ . Dados obtidos a 500 MHz.....	44
<b>Tabela 1.4:</b> Dados obtidos nos espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ e HSQC dos compostos <b>HL2-4</b> em $\text{CDCl}_3$ e <b>HL1</b> e <b>HL5</b> em $\text{DMSO-d}_6$ . Dados obtidos a 125 MHz.....	46
<b>Tabela 1.5:</b> Principais comprimentos, ângulos de ligação e torção dos ligantes <b>HL2</b> e <b>HL3</b> obtidos por DRX.....	48
<b>Tabela 1.6:</b> Comprimentos de onda (nm) e valores de $\epsilon$ ( $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ) em DMF e tampão fosfato com $\text{pH} = 7,4$ para os compostos <b>HL1-5</b> .....	50
<b>Tabela 1.7:</b> Dados eletroquímicos para os compostos <b>HL1-5</b> obtidos a $100 \text{ mV s}^{-1}$ .....	51
<b>Tabela 2.1:</b> Dados de análise elementar CHN para os complexos <b>C1-5</b> .....	77
<b>Tabela 2.2:</b> Principais bandas no infravermelho ( $\text{cm}^{-1}$ , ATR) obtidas para <b>C1-5</b> .....	77
<b>Tabela 2.3:</b> Dados obtidos nos espectros de RMN de $^1\text{H}$ e COSY para <b>C2-4</b> em $\text{CDCl}_3$ e <b>C1</b> e <b>C5</b> em $\text{DMSO-d}_6$ . Dados a 400 MHz para <b>C4</b> e 500 MHz para os demais complexos.....	83
<b>Tabela 2.4:</b> Dados obtidos nos espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ e HSQC dos compostos <b>C2-4</b> em $\text{CDCl}_3$ e <b>C1</b> e <b>C5</b> em $\text{DMSO-d}_6$ . Dados a 100 MHz para <b>C4</b> e 125 MHz para os demais complexos.....	84
<b>Tabela 2.5:</b> Principais comprimentos de ligação bem como ângulos de ligação e torção de <b>C2-5</b> obtidos por DRX.....	87
<b>Tabela 2.6:</b> Comprimentos de onda (nm) e valores de $\epsilon$ ( $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ) em DMF e tampão fosfato com $\text{pH} = 7,4$ para os compostos <b>C1-5</b> .....	89
<b>Tabela 2.7:</b> Dados eletroquímicos obtidos para os compostos <b>C1-5</b> obtidos a $100 \text{ mV s}^{-1}$ ....	92
<b>Tabela 3.1:</b> Dados de análise elementar de CHN para os complexos <b>C6-8</b> .....	109
<b>Tabela 3.2:</b> Principais bandas no infravermelho ( $\text{cm}^{-1}$ , ATR) obtidas para <b>HL6-8</b> e <b>C6-8</b> ..	109
<b>Tabela 3.3:</b> Dados obtidos nos espectros de RMN de $^1\text{H}$ para <b>HL6-8</b> e <b>C6-8</b> em $\text{CDCl}_3$ . Dados obtidos a 500 MHz para todos os compostos.....	114
<b>Tabela 3.4:</b> Principais comprimentos de ligação e ângulos de ligação de <b>C7</b> obtidos por DRX.....	116
<b>Tabela 3.5:</b> Comprimentos de onda (nm) e valores de $\epsilon$ ( $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ) em DMF e tampão fosfato com $\text{pH} = 7,4$ para <b>HL6-8</b> e <b>C6-8</b> .....	117
<b>Tabela 3.6:</b> Dados eletroquímicos obtidos para os compostos obtidos a $100 \text{ mV s}^{-1}$ .....	120
<b>Tabela 4.1:</b> Atividade citotóxica dos compostos frente a células tumorais e não-tumorais.	148
<b>Tabela 4.2:</b> Valores de CLogP e LogP calculados para for <b>HL1-8</b> and <b>C1-8</b> .....	149
<b>Tabela 4.3:</b> Halo de inibição de crescimento (mm) para os compostos testados a 200 mM...152	
<b>Tabela 4.4:</b> Valores de MIC para todos os compostos ativos comparados aos padrões relatados em literatura. Valores de MBC para <b>C6</b> , <b>C7</b> e <b>C8</b> estão mostrados entre parênteses. Todos os dados são apresentados em $\mu\text{M}$ .....	152

## LISTA DE ABREVIACÕES E SÍMBOLOS

- 1D – unidimensional  
2D – bidimensional  
ATR – *attenuated total reflection*  
CCD – cromatografia de camada delgada  
CHN – análise elementar (C**ar**bono, **H**idrogênio, **N**itrogênio)  
COSY – *correlation spectroscopy*  
d – dubleto  
dd – duplo dubleto  
DEPTQ – *distorsionless enhancement by polarization transfer including the detection of quaternary nuclei*  
DMF – dimetilformamida  
DMSO – dimetilsulfóxido  
DRX – difração de raios X  
EA – eletrodo de análise  
ED<sub>50</sub> – *effective dose*  
ESI – *Electrospray ionization*  
ET – eletrodo de trabalho  
ER – eletrodo de referência  
Et<sub>3</sub>N – trietilamina  
FBS – soro fetal bovino  
FT-IR – *Fourier-transform infrared spectroscopy*  
Hepes – ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il]etanossulfônico  
HRMS – *high resolution mass spectrometry*  
HSQC – *heteronuclear single quantum coherence spectroscopy*  
IC<sub>50</sub> – *inhibitory concentration*  
IV – infravermelho  
MeCN – acetonitrila  
MBC – *minimum bactericidal concentration*  
MIC – *minimum inhibitory concentration*  
m/z – relação massa (m)/carga (Z)  
NOEDIFF – *nuclear overhauser effect difference spectroscopy*  
NOESY – *nuclear overhauser spectroscopy*  
Ph – fenila  
p.f. – ponto de fusão  
PTBA – perclorato de tetrabutilamônio  
q – quarteto  
RMN – ressonância magnética nuclear  
RPMI – Roswell Park Memorial Institute  
s – singleto  
t – tripleto  
UV-Vis – Ultravioleta-visível  
VC – Voltametria cíclica  
δ – deslocamento químico em ppm  
ν – estiramento  
λ – comprimento de onda  
ε – absorvidade molar

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO GERAL</b> .....	17
<b>CAPÍTULO I: Obtenção de híbridos cumarina-<i>N</i>-acilidrazona</b> .....	22
<b>RESUMO</b> .....	23
<b>ABSTRACT</b> .....	23
<b>1.1. INTRODUÇÃO</b> .....	24
<b>1.2. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	31
1.2.1. Materiais e métodos de caracterização .....	31
1.2.2. Síntese dos híbridos cumarina- <i>N</i> -acilidrazona.....	32
<b>1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	35
1.3.1. Síntese de <b>HL2-5</b> .....	35
1.3.2. Caracterização estrutural de <b>HL2-5</b> .....	37
<i>Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV)</i> .....	38
<i>Ressonância Magnética Nuclear (RMN)</i> .....	39
<i>Análises por difração de raios X de monocristal (DRX) de HL2 e HL3</i> .....	47
<i>Espectroscopia na Região do Ultravioleta Visível (UV-Vis)</i> .....	49
<i>Voltametria Cíclica (VC)</i> .....	50
<b>1.4. CONCLUSÕES</b> .....	52
<b>1.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	53
<b>CAPÍTULO II: Obtenção de complexos do tipo Ru(II)-Cl-DMSO</b> .....	59
<b>RESUMO</b> .....	60
<b>ABSTRACT</b> .....	60
<b>2.1. INTRODUÇÃO</b> .....	61
2.1.1. Síntese de derivados do <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ] do tipo [RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>2</sub> (HL)].....	62
2.1.2. Mecanismo de substituição de ligante em complexos octaédricos de Ru .....	64
2.1.3. Estudos de hidrólise e isomerização para compostos <i>cis/trans</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ] .....	67
<b>2.2. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	71
2.2.1. Materiais e métodos de caracterização .....	71
2.2.2. Síntese dos complexos do tipo Ru(II)-Cl-DMSO .....	71
2.2.2.1. Síntese do Precursor <i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ].....	71
2.2.2.2. Síntese dos complexos do tipo <i>trans-cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>2</sub> (HL1-5)] ( <b>C1-5</b> ).....	72
<b>2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	74
2.3.1. Síntese dos complexos <i>trans-cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>2</sub> (HL1-5)] ( <b>C1-5</b> ) .....	74
2.3.1. Caracterização estrutural de <b>C1-5</b> .....	76
<i>Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV)</i> .....	77
<i>Ressonância Magnética Nuclear (RMN)</i> .....	78
<i>Análises por difração de raios X (DRX) de C2-5</i> .....	85
<i>Espectroscopia na Região do Ultravioleta Visível (UV-Vis)</i> .....	89
<i>Voltametria Cíclica (VC)</i> .....	89
<b>2.4. CONCLUSÕES</b> .....	93
<b>2.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	94
<b>CAPÍTULO III : Obtenção de complexos do tipo Ru(II)-bipy</b> .....	98
<b>RESUMO</b> .....	99
<b>ABSTRACT</b> .....	99
<b>3.1. INTRODUÇÃO</b> .....	100
3.1.1. Síntese de complexos do tipo Ru(II)-bipy derivados do precursor <i>cis</i> -[Ru(bipy) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] .....	101
<b>3.2. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	104
3.2.1. Materiais e métodos de caracterização .....	104
3.2.2. Síntese dos complexos do tipo Ru(II)-bipy .....	105

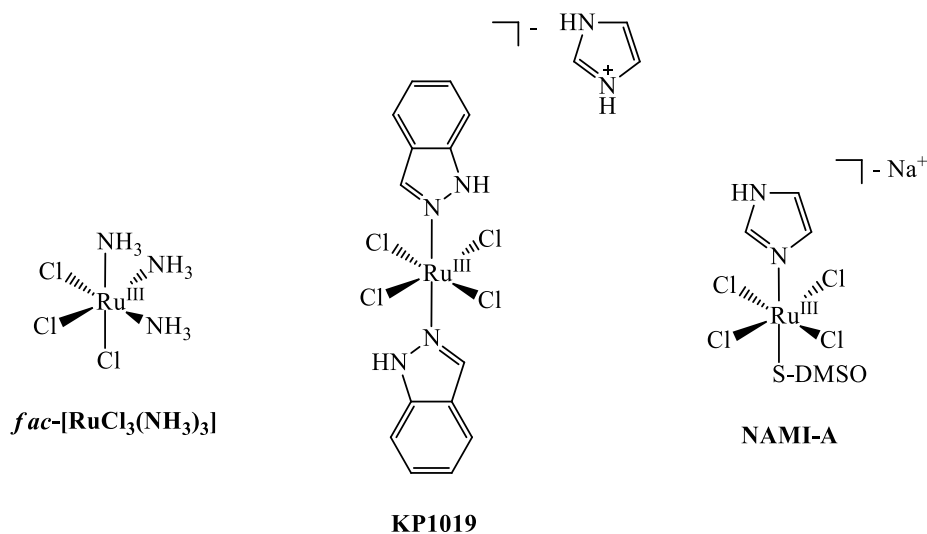
3.2.2.1. Síntese do Precursor <i>cis</i> -[Ru(bipy) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] .....	105
3.2.2.2. Síntese dos complexos do tipo <i>cis</i> -[Ru(bipy) <sub>2</sub> (L6-8)] (C6-8) .....	105
<b>3.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	107
3.3.1. Síntese dos complexos [Ru(bipy) <sub>2</sub> (L6-8)]PF <sub>6</sub> (C6-8) .....	107
3.3.2. Caracterização estrutural .....	108
<i>Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV)</i> .....	109
<i>Ressonância Magnética Nuclear (RMN)</i> .....	110
<i>Análises por difração de raios X (DRX) de C7</i> .....	115
<i>Espectroscopia na Região do Ultravioleta Visível (UV-Vis)</i> .....	117
<i>Voltametria Cíclica (VC)</i> .....	118
<b>3.4. CONCLUSÕES</b> .....	121
<b>3.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	122
<b>CAPÍTULO IV: Atividade citotóxica e antibacteriana de híbridos de cumarina e complexos de rutênio</b> .....	127
<b>RESUMO</b> .....	128
<b>ABSTRACT</b> .....	128
<b>4.1. INTRODUÇÃO</b> .....	129
4.1.1. Câncer .....	129
4.1.2. Atividade antitumoral de derivados de cumarina .....	130
4.1.3. Atividade antitumoral de complexos de rutênio .....	133
4.1.5. Infecções bacterianas .....	141
4.1.6. Atividade antibacteriana de derivados de cumarina .....	143
4.1.7. Atividade antibacteriana de complexos de rutênio .....	144
<b>4.2. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	145
4.2.1. Atividade citotóxica .....	145
4.2.2. Atividade antibacteriana .....	146
<b>4.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	147
4.3.1. Atividade citotóxica .....	147
4.3.2. Atividade antibacteriana .....	150
<b>4.4. CONCLUSÕES</b> .....	153
<b>4.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	154
<b>CONCLUSÕES FINAIS</b> .....	165
<b>ANEXOS</b> .....	166

## INTRODUÇÃO GERAL

Câncer e infecções bacterianas são doenças de grande preocupação, estando entre as principais causas de morte em todo o mundo<sup>1</sup>. Apesar dos protocolos estabelecidos para o tratamento dessas doenças, a busca por novos fármacos apresentando maior especificidade, menores efeitos colaterais e com baixa resistência adquirida ainda é um desafio para ambos os casos.

Na década de 60, as propriedades antitumorais exibidas pela cisplatina [*cis*-diaminodicloroplatina(II)] levou este complexo a ser o primeiro composto inorgânico a entrar em uso clínico em todo o mundo para o tratamento de câncer, representando um grande avanço na história da química inorgânica medicinal<sup>2</sup>. O sucesso obtido pelos complexos de platina e seus derivados encorajou a busca de novos fármacos com atividade antitumoral à base de diversos metais como, por exemplo, os complexos de rutênio<sup>3</sup>.

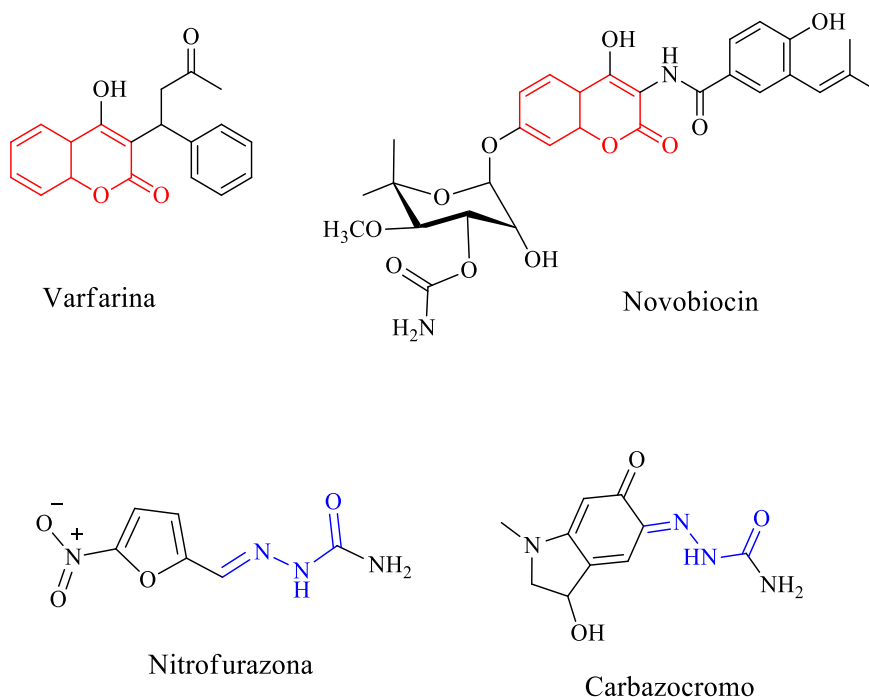
Complexos de rutênio em seus mais variados estados de oxidação são sintetizados para diversas finalidades como, por exemplo, captura de energia solar, produção de hidrogênio, sensores, aplicações na química biológica e química medicinal sendo, nesta última, estudado pelas diversas atividades farmacológicas que apresenta, dentre elas antitumoral e antibacteriana<sup>4</sup>. A descoberta das propriedades antitumorais dos complexos de rutênio se deu através de compostos como o *fac*-[RuCl<sub>3</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] (**Figura 1**) em 1980, que se mostrou ativo contra células de tumor mamário<sup>5</sup>. Subsequentemente, diversos complexos de rutênio foram sintetizados e tiveram suas propriedades citotóxicas avaliadas<sup>6</sup>. Contudo, o ápice para derivados de rutênio como agentes antitumorais se deu em torno de 1990, quando complexos do tipo Ru-Cl substituídos por ligantes indazol (KP1019, **Figura 1**) e Ru-Cl-DMSO contendo grupo imidazol (NAMI-A, **Figura 1**) foram sintetizados e avaliados, alcançando posteriormente testes clínicos e indo até a fase II<sup>7</sup>. A capacidade de reduzir o volume tumoral de carcinoma coloretal e carcinoma mamário primário foi observada para o complexo IndazolH[*trans*-RuCl<sub>4</sub>(Indazol)<sub>2</sub>] (KP1019)<sup>7</sup>. Já a prevenção do desenvolvimento e do crescimento de metástases geradas por tumores sólidos, como câncer de fígado e melanoma B16, foram descritas para o composto ImidazolH[*trans*-RuCl<sub>4</sub>(DMSO-S)(Imidazol)] (NAMI-A)<sup>7</sup>. Desde então, além da classe Ru-DMSO, que obteve seu destaque devido aos bons resultados obtidos pelo NAMI-A, outras classes de complexos, como Ru-polipiridinas e Ru-areno vêm sendo exploradas<sup>8</sup>.



**Figura 1:** Compostos *fac*-[RuCl<sub>3</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], KP1019 e NAMI-A.

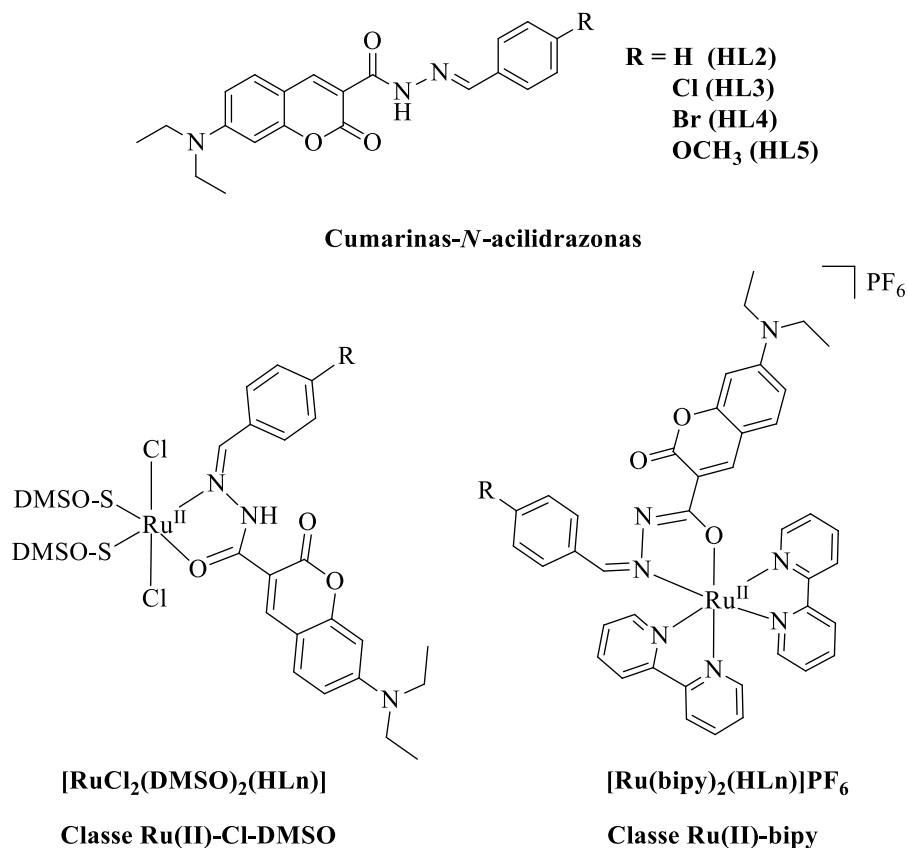
Os ligantes coordenados ao íon metálico também desenvolvem papel importante nas atividades biológicas apresentadas pelos compostos de coordenação. Assim, diversas estruturas orgânicas como, por exemplo, a cumarina, têm suas propriedades farmacológicas estudadas em química medicinal e na química bioinorgânica, como parte de um composto de coordenação.

As cumarinas representam uma classe importante de compostos naturais e sintéticos que, juntamente com seus derivados, podem exibir uma gama de atividades biológicas, como anti-inflamatória, antimicrobiana, antiviral, antioxidante e anticancerígena<sup>9</sup>. A cumarina é também um núcleo presente em alguns fármacos comerciais com uso clínico, por exemplo, o Novobiocin (antimicrobiano) e Varfarina (anticoagulante)<sup>10,11</sup>. Do mesmo modo, vários relatos mostraram que a porção hidrazida-hidrazona está associada a um amplo espectro de atividades biológicas com alguns derivados de hidrazona aprovados para uso clínico<sup>12</sup>. Devido às atividades biológicas exibidas tanto pelas cumarinas quanto pelas hidrazidas e hidrazonas, seus híbridos têm atraído a atenção de pesquisadores para explorar seu potencial antimicrobiano e propriedades antitumorais.



**Figura 2:** Estrutura dos derivados comerciais de cumarinas (Varfarina e Novobiocin) e de hidrazonas (Nitrofurazona e Carbazocromo).

Nesse sentido, o objetivo deste trabalho consistiu na obtenção de ligantes inéditos híbridos de cumarina-*N*-acilidrazona (HLn) e seus complexos de Ru(II) do tipo  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_2(\text{HLn})]$ , contendo  $\text{Cl}^-$  e DMSO como ligantes auxiliares (classe Ru(II)-Cl-DMSO). Também foi planejada uma classe de complexos de Ru(II) contendo ligantes auxiliares do tipo bipyridina,  $[\text{Ru}(\text{bipy})_2(\text{HLn})].\text{PF}_6$  (Classe Ru(II)-bipy). O intuito é comparar as atividades biológicas dos complexos de rutênio com diferentes ligantes auxiliares. As estruturas das cumarinas-*N*-acilidrazonas bem como de seus derivados de Ru(II) estão mostrados na **Figura 3**.

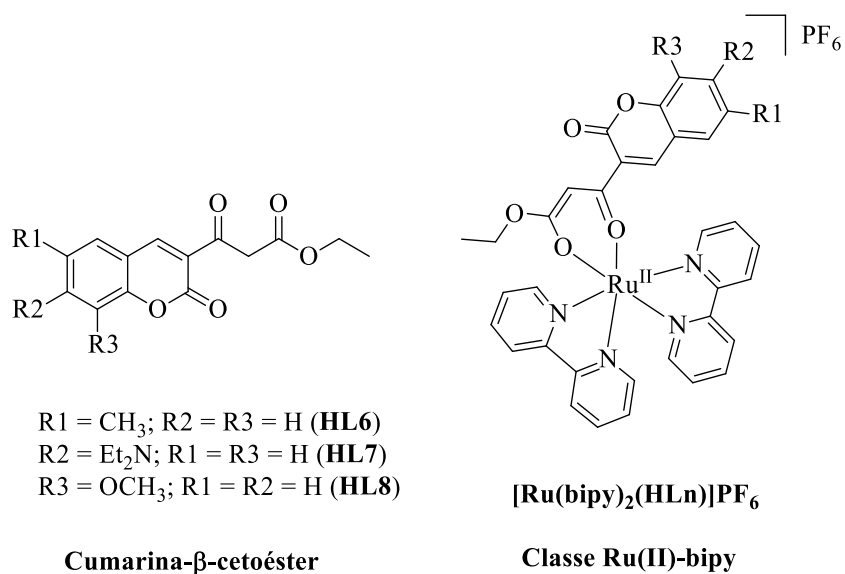


**Figura 3:** Híbridos de cumarinas-*N*-acilidrazonas e seus complexos de Rutênio do tipo Ru(II)-Cl-DMSO e Ru(II)-bipy.

Para os complexos  $[RuCl_2(DMSO)_2(HLn)]$ , os ligantes se coordenariam em sua forma neutra gerando complexos também neutros, pois os cloretos completariam a carga do metal. Os complexos  $[Ru(bipy)_2(HLn)]PF_6$  apresentariam os híbridos coordenados de forma desprotonada, onde os complexos teriam carga +1 com um ânion  $PF_6^-$  fechando o balanço de carga.

Visando comparar a influência do híbrido de cumarina na atividade biológica dos complexos, uma nova série do tipo Ru(II)-bipy,  $[Ru(bipy)_2(HL6-8)]PF_6$ , contendo híbridos cumarina- $\beta$ -cetoéster (**Figura 4**), foi sintetizada.





**Figura 4:** Estruturas de complexos inéditos do tipo Ru(II)-bipy contendo ligantes híbridos cumarina-β-cetoéster.

Além da síntese, têm-se como objetivos:

- ✓ Caracterização por técnicas analíticas (p.f., massas de alta resolução e análise elementar CHN), espectroscópicas na região do infravermelho, ultravioleta visível e ressonância magnética nuclear, além de DRX de monocristal;
- ✓ Estudos de voltametria cíclica dos ligantes e dos complexos para determinar os potenciais do íon de Ru(II), bem como correlacionar os potenciais dos ligantes com aqueles apresentados pelos complexos;
- ✓ Investigação da citotoxicidade dos ligantes e dos complexos frente a linhagens de células tumorais e não tumorais e comparação com os resultados obtidos para a cisplatina;
- ✓ Investigação preliminar da atividade antimicrobiana dos ligantes e dos complexos frente a linhagens de bactérias gram-positivas e gram negativas;
- ✓ Investigação preliminar de possíveis mecanismo de ação (interação com DNA e geração de oxigênio singlete).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - WHO - World Health Organization The top 10 causes of death. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Acessado em: Agosto de 2019.
- 2 - MJOS, K. D.; ORVIG, C. Metallodrugs in medicinal inorganic chemistry. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 8, p. 4540-4563, 2014.
- 3 - LAWRENCE, M. A. W.; BULLOCK, J. L.; HOLDER, A. A. Basic Coordination Chemistry of Ruthenium. In: HOLDER, A.A.; LILGE, L.; BROWNE, W.R.; LAWRENCE, M.A.W.; BULLOCK, J.L. **Ruthenium Complexes: Photochemical and Biomedical Applications**. Weinheim: Wiley-VCH. 2016.
- 4 - BULLOCK, J. L.; CELESTINE, M. J.; HOLDER, A. A. Solving some of the world's problems with ruthenium complexes: their role in imaging and biomedical applications. In: KEELER, G. P. **Ruthenium synthesis, physicochemical properties and applications**. New York: Nova Science Publishers Inc. 2014.
- 5 - CLARKE, M. J.; BITLER, S.; RENNERT, D.; BUCHBINDER, M.; KELMAN, A. D. Reduction and Subsequent Binding of Ruthenium Ions Catalyzed by Subcellular Components. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 12, n. 1, p. 79-87, 1980.
- 6 - CLARKE, M. J. Ruthenium metallopharmaceuticals. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 236, n. 1-2, p. 209-233, 2003.
- 7 - ALESSIO, E.; MESSORI, L. The Deceptively Similar Ruthenium (III) Drug Candidates KP1019 and NAMI-A Have Different Actions. What Did We Learn in the Past 30 Years? **Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents**, v. 18, p. 141-170, 2018.
- 8 - PAL, M.; NANDI, U.; MUKHERJEE, D. Detailed account on activation mechanisms of ruthenium coordination complexes and their role as antineoplastic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 150, p. 419-445, 2018.
- 9 - PEREIRA, T. M.; FRANCO, D. P.; VITORIO, F.; KUMMERLE, A. E. Coumarin compounds in medicinal chemistry: some important examples from the last years. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 2, p. 124-148, 2018.
- 10 - AL-MAJEDY, Y. K., KADHUM, A. A. H., AL-AMIERY, A. A., MOHAMAD, A. B. Coumarins: the antimicrobial agents. **Systematic Reviews in Pharmacy**, v. 8, n. 1, p. 62, 2017.
- 11 - KONTOGIORGIS, C.; DETSI, A.; HADJIPAVLOU-LITINA, D. Coumarin-based drugs: a patent review (2008–present). **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 22, n. 4, p. 437-454, 2012.
- 12 - THOTA, S., RODRIGUES, D. A., PINHEIRO, P. D. S. M., LIMA, L. M., FRAGA, C. A., & BARREIRO, E. J. N-Acylhydrazones as drugs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 28, p. 2797-2806, 2018.

*Capítulo I: Obtenção de híbridos  
cumarina-N-acilidrazona*

---

---

## RESUMO

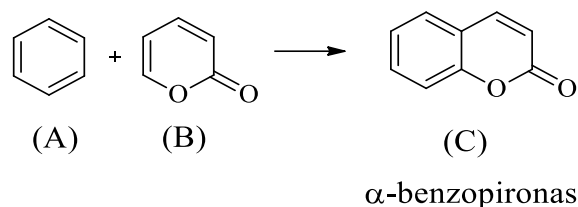
Este capítulo aborda a síntese e a caracterização de quatro híbridos inéditos do tipo cumarina-*N*-acilidrazonas (**HL2-5**). Inicialmente foram descritos procedimentos reacionais para a obtenção de cumarinas e de compostos híbridos similares já apresentados na literatura e, em seguida, uma discussão sobre as metodologias abordadas e alguns mecanismos de reação. Nos tópicos posteriores, dados das análises de massas, espectroscopia no IV, de RMN (1D e 2D) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e no UV-Vis, bem como a descrição das estruturas de **HL2** e **HL3** determinadas por DRX de monocristal, são reportados e analisados, delineando a caracterização estrutural dos ligantes. Dados de voltametria cíclica mostrando as características eletroquímicas dos híbridos, seguidos das conclusões e referências utilizadas finalizam este capítulo.

## ABSTRACT

This chapter deals with the synthesis and characterization of four novel coumarin-*N*-acylhydrazone hybrids (**HL2-5**). Initially, the reported methodologies for the synthesis of coumarins and their derivatives were described, followed by a discussion on the procedures and some reactions mechanisms. In the subsequent topics, mass spectrometry, IR,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR (1D and 2D) and UV-Vis spectroscopy data, as well as the description of the crystalline structures of **HL2** and **HL3**, determined by X-ray single crystal analyses have been presented and analyzed, delineating the structural characterization of the ligands. Cyclic voltammetry data showing the electrochemical characteristics of the hybrids, followed by the conclusions complete this chapter.

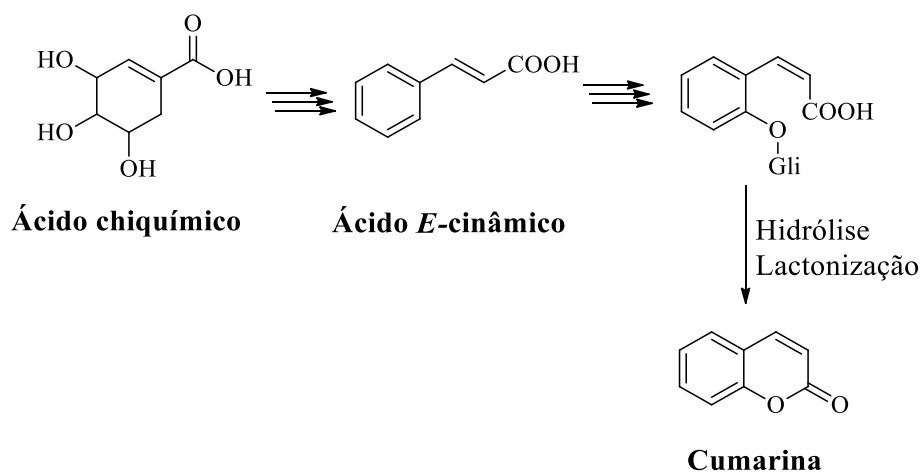
## 1.1. INTRODUÇÃO

As cumarinas (C) fazem parte de um grupo de metabólitos secundários naturais isolados de diversas espécies vegetais bem como de alguns fungos e bactérias<sup>1</sup>. São considerados membros primários da classe  $\alpha$ -benzopironas e podem ser descritos como resultado da fusão de um núcleo de benzeno (A) com um anel de pirona (B)<sup>2</sup> (**Figura 1.1**).



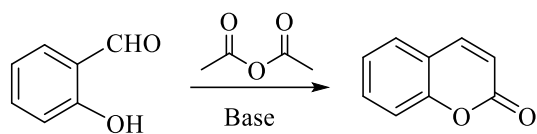
**Figura 1.1:** Estrutura química das cumarinas (C).

A biossíntese das cumarinas (**Esquema 1.1**) se dá através da via metabólica do ácido chiquímico e os carbonos que compõem seu esqueleto são obtidos do ácido *E*-cinâmico.



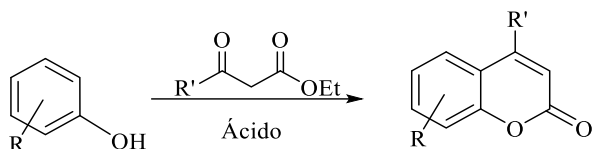
**Esquema 1.1:** Resumo do processo de biossíntese das cumarinas (Adaptado da literatura<sup>3</sup>).

Estudos mostram que tanto as cumarinas quanto seus derivados obtidos de origem natural apresentam diversas propriedades farmacológicas, como por exemplo, atividade antibacteriana, anti-inflamatória, anticoagulante e, devido a isso, muitas estratégias têm sido desenvolvidas para a síntese desta classe de compostos<sup>4</sup>. A primeira cumarina sintética foi obtida por Perkin em meados do século 19 e atualmente as reações de Perkin, Pechmann e Knoevenagel são consideradas clássicas para a obtenção destes compostos<sup>1</sup>. Para a reação de Perkin, a obtenção de cumarinas se dá através de uma condensação aldólica entre um anidrido acético e um aldeído aromático na presença de uma base fraca como acetato de sódio ou de potássio<sup>3</sup> (**Esquema 1.2**).



**Esquema 1.2:** Síntese de cumarinas pela reação de Perkin.

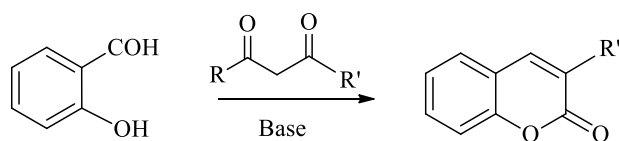
Já a reação de Pechmann é considerada um dos métodos mais simples e diretos, em que as cumarinas são obtidas por condensação de fenóis com  $\beta$ -cetoésteres na presença de catalisadores ácidos<sup>5</sup> (**Esquema 1.3**).



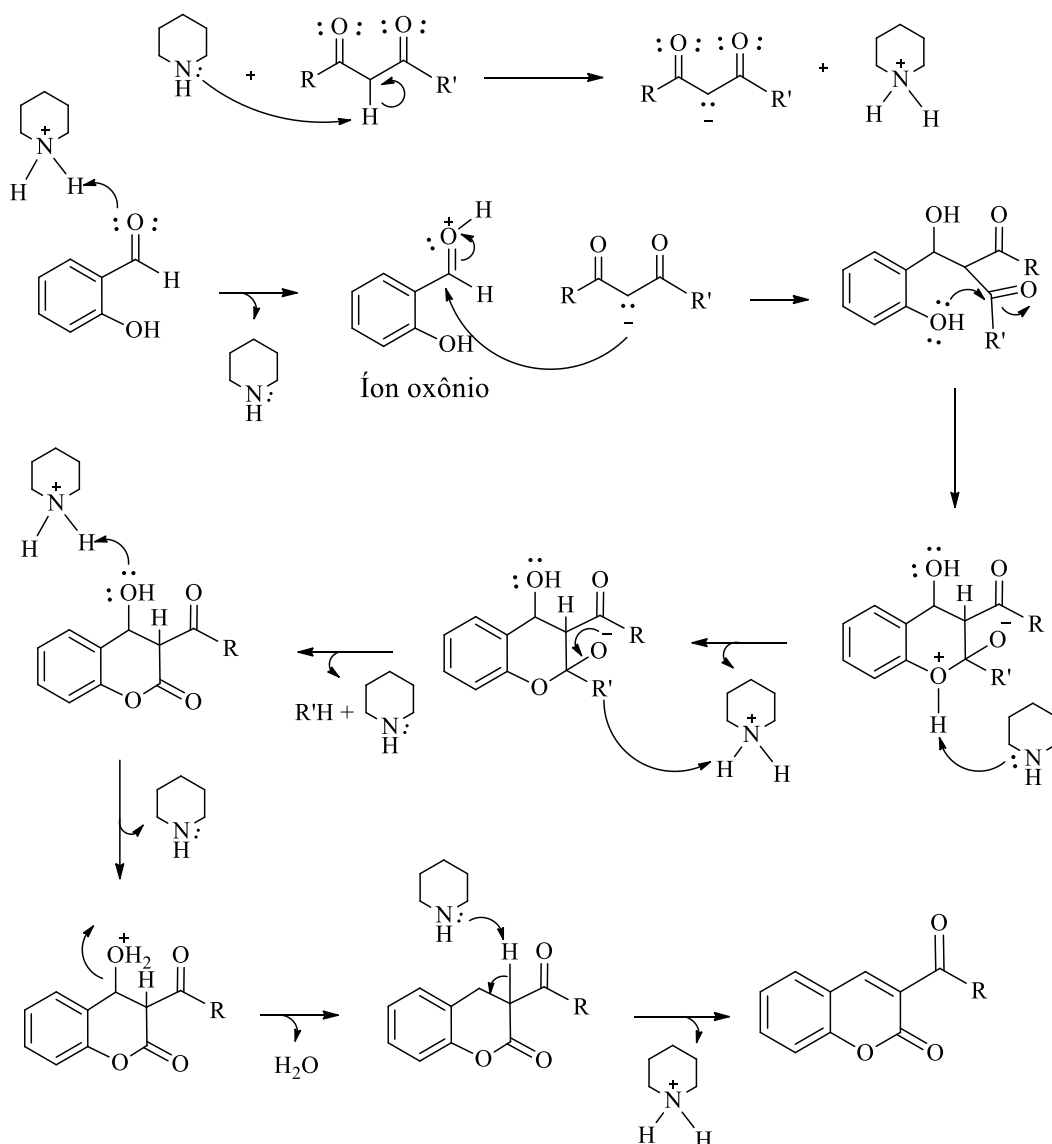
**Esquema 1.3:** Síntese de cumarinas pela reação de Pechmann.

Por fim, a reação de Knoevenagel para a síntese de cumarinas é feita através da condensação de aldeídos com compostos metileno ativos na presença de amônia ou aminas (**Esquema 1.4**). Esta reação é usualmente catalisada por bases fracas ou por combinações adequadas de aminas e ácidos carboxílicos ou de Lewis<sup>6</sup>. O hidrogênio  $\alpha$ -carbonílico do acetato de etila é abstraído por uma base como a piperidina, originando um bom nucleófilo, que ataca o carbono eletrofílico do íon oxônio formado após a carbonila do aldeído ser protonada. Após a desprotonação da hidroxila do fenol, um ataque nucleofílico intramolecular e a perda de uma molécula de água, o anel lactônico é formado. Por último, a base que está no meio remove o hidrogênio  $\alpha$ -carbonílico levando à formação da cumarina.

## Reação de Knoevenagel

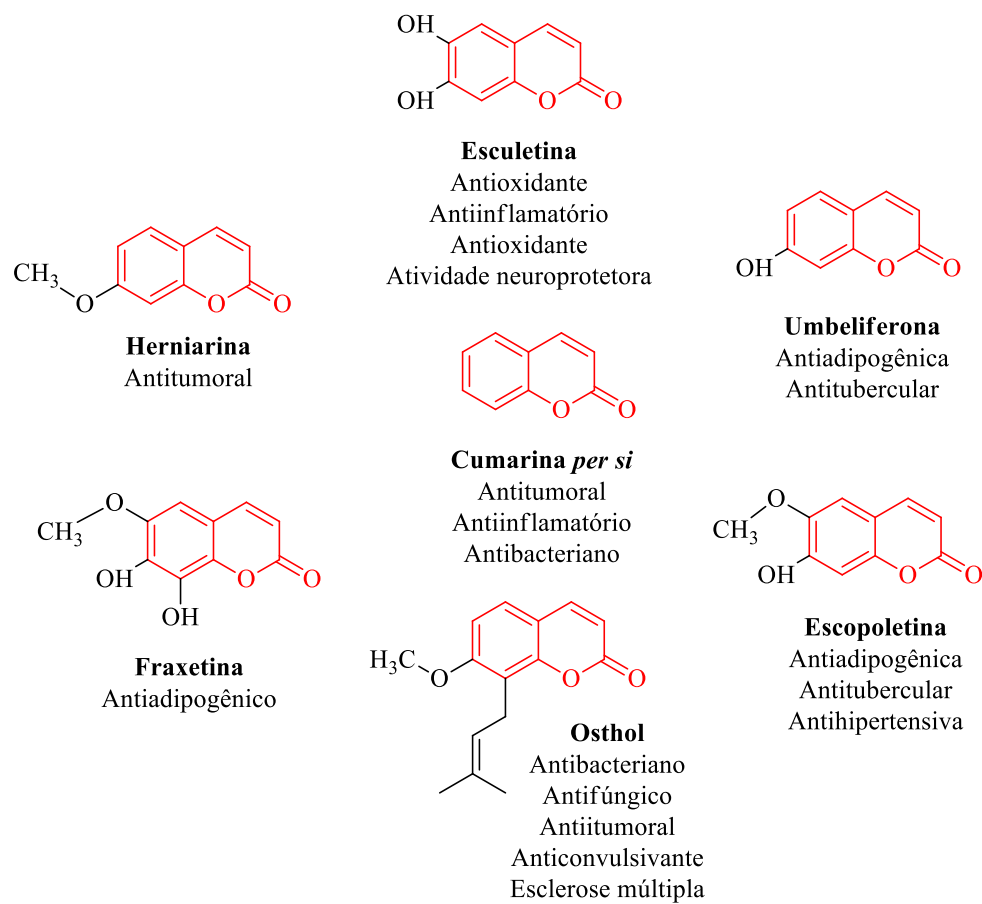


Mecanismo:



**Esquema 1.4:** Mecanismo de síntese de cumarinas pela reação de Knoevenagel (Adaptado da literatura<sup>7</sup>).

Devido ao potencial biológico apresentado, o núcleo cumarínico se tornou um alvo interessante para funcionalização visando o desenvolvimento de derivados com novas e/ou mais potentes propriedades terapêuticas<sup>8,9</sup>. Estes trabalhos foram encorajados a partir da diferença entre as atividades farmacológicas apresentadas pelo núcleo cumarínico *per se* e seus derivados, ambos obtidos de origem natural<sup>4,10</sup>. A **Figura 1.2** mostra alguns exemplos de estruturas contendo o núcleo cumarínico, destacado em vermelho, bem como as atividades biológicas apresentadas.

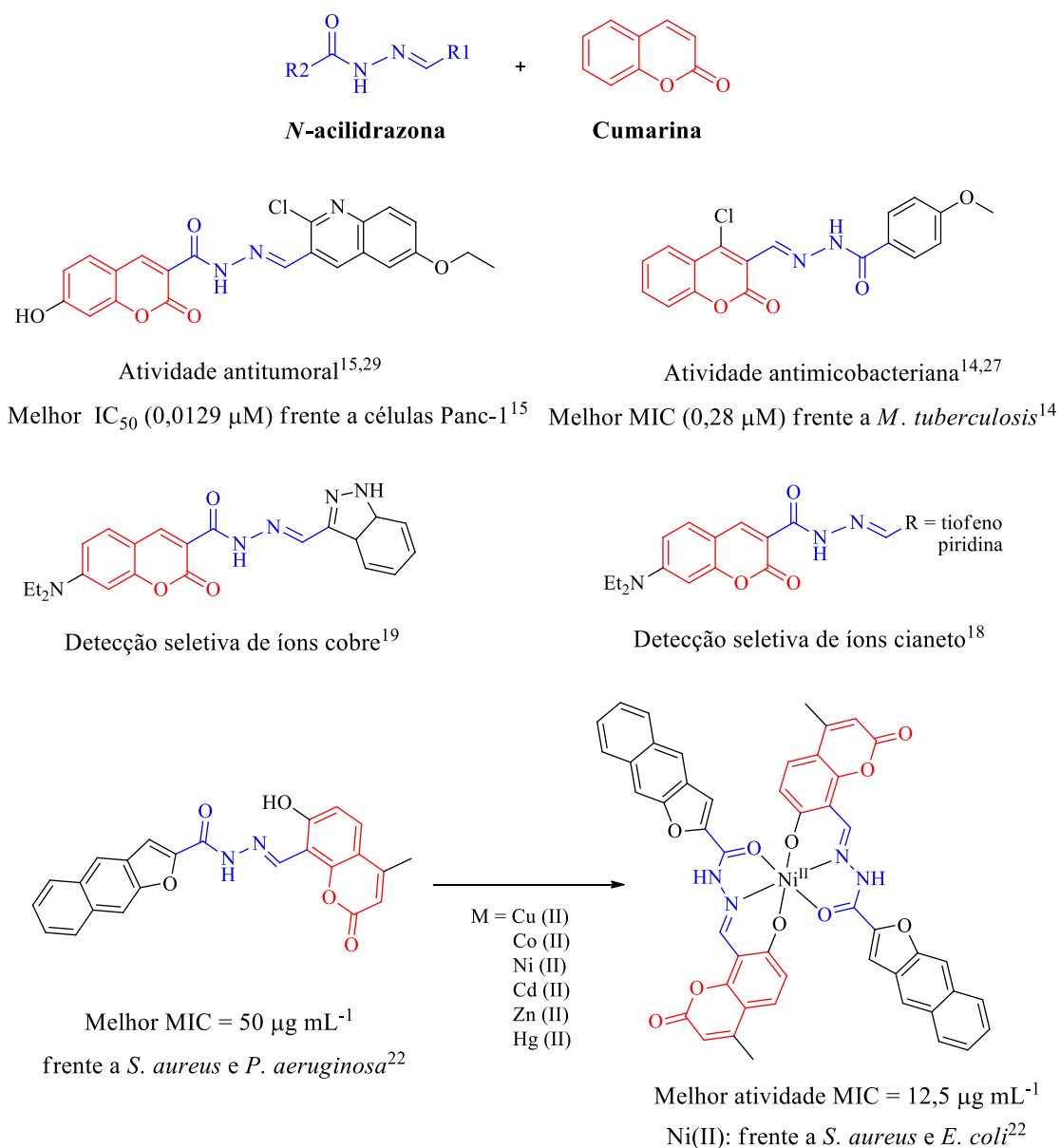


**Figura 1.2:** Cumarina e seus derivados naturais.<sup>4</sup>

Além da funcionalização, dada a quantidade de estruturas químicas disponíveis com variados perfis biológicos, a fusão de duas entidades através da hibridização molecular também tem se mostrado uma técnica importante na obtenção de compostos com atividades melhoradas, ou ainda com a capacidade de desempenhar novas funções<sup>11</sup>. Pautando-se nos objetivos da hibridização, a síntese de compostos do tipo cumarina-*N*-acilidrazona vem sendo descrita visando o sinergismo entre as propriedades químicas e biológicas apresentadas por esses dois núcleos<sup>12,13</sup>. A síntese e a caracterização destes híbridos, bem como a avaliação das atividades como agentes antibacterianos e antitumorais, por exemplo, vem sendo estudadas, apresentando bons resultados quando comparados aos fármacos de referência para as atividades avaliadas<sup>14,15</sup>.

As *N*-acilidrazonas fornecem um modelo adequado para a quelatação de metais, que ativam o átomo de carbono imínico como um alvo para ataque nucleofílico<sup>16</sup>. Somando-se estas propriedades com a emissão de fluorescência parentada pelas cumarinas, híbridos destas estruturas se tornam alvos de compostos que atuam como sensores de íons como cobre, zinco e cianeto, nocivos ao organismo<sup>17-19</sup>. A interação com alguns metais pode levar a uma alteração na fluorescência do ligante possibilitando a detecção de depósitos desses metais no organismo<sup>20,21</sup>. Devido ainda à capacidade de se ligar a metais, estes híbridos têm se mostrado uma boa opção como estruturas orgânicas que atuam como ligantes para a formação de complexos na busca de novos metalofármacos<sup>22</sup>. Os exemplos reportados na literatura de híbridos cumarina-*N*-acilidrazona referentes às aplicações supramencionadas são mostrados na **Figura 1.3**.

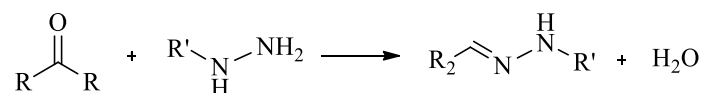




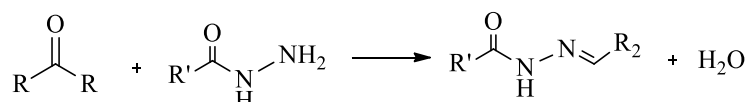
**Figura 1.3:** Híbridos cumarina-*N*-acilidrazonas reportados na literatura<sup>14,15,18,19,22,27,29</sup> bem como suas respectivas aplicações.

As *N*-acilidrazonas fazem parte da classe das hidrazonas, compostos conhecidos como derivados de cetonas ou aldeídos em que o oxigênio é substituído por um grupo NNH<sub>2</sub><sup>23</sup>. A síntese se dá através de uma reação de condensação por catálise ácida entre hidrazidas/*N*-acilidrazidas e cetonas ou aldeídos, sob aquecimento, em diversos solventes, com a formação da ligação imínica<sup>24</sup>. Uma reação de condensação partindo de uma hidrazida produz uma hidrazona (**Esquema1.5a**). Quando essa hidrazida é uma *N*-acilidrazida, o produto é uma *N*-acilidrazona (**Esquema1.5b**), que se diferem pela presença de um grupo carbonila ligado ao nitrogênio do tipo amino<sup>24</sup>.

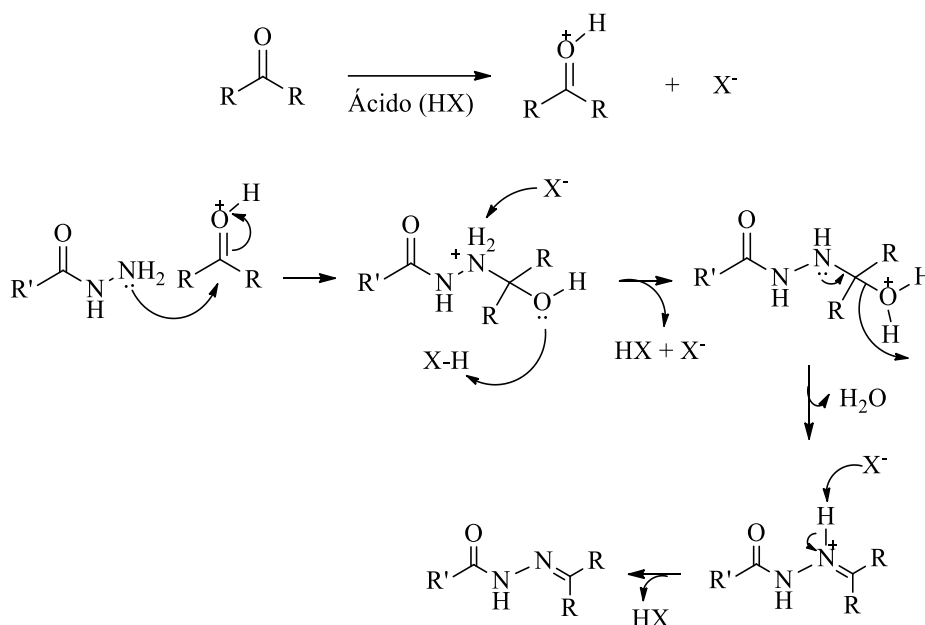
a) Reação geral de formação de hidrazonas



b) Reação geral de formação de N-acilhidrazonas

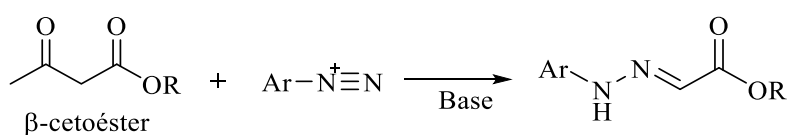


*Mecanismo:*



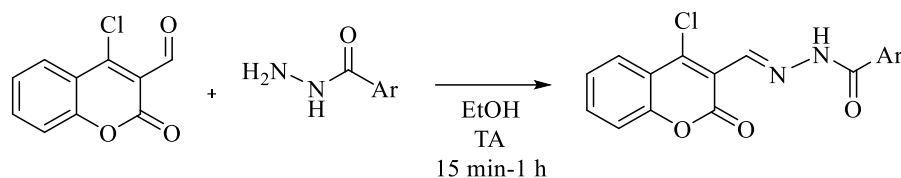
**Esquema 1.5:** Mecanismo de formação de *N*-acilhidrazonas via catálise ácida (Adaptado da literatura<sup>25</sup>).

Em meio ácido, o composto carbonilado é protonado pelo ácido e, em seguida, sofre ataque do par de elétrons do nitrogênio presente na hidrazida promovendo uma adição nucleofílica. Após uma sequência de transferências de prótons seguida de desidratação, a *N*-acilhidrazona final é obtida. Outra rota possível, porém, menos descrita para a síntese de hidrazonas é através da reação Japp-Klingemann<sup>26</sup> (**Esquema 1.6**). Nesta síntese, o sal de diazônio procura como eletrófilo o enolato de um β-cetoéster ou β-cetoácido e a quebra característica do esqueleto carbônico resulta na formação de uma hidrazona.



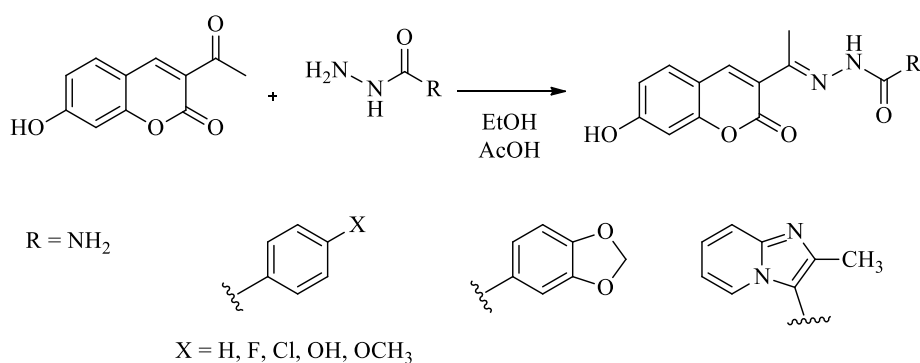
**Esquema 1.6:** Síntese de hidrazonas pela reação de Japp-Klingemann.

Para a obtenção dos híbridos *N*-acilidrazona-cumarina, diversas rotas foram descritas. Angelova e colaboradores propuseram a síntese destes híbridos através da condensação entre aldeídos contendo o núcleo cumarínico e hidrazidas substituídas, em etanol, à temperatura ambiente<sup>14,27</sup> (**Esquema 1.7**). Utilizando também aldeídos e hidrazidas como reagentes de partida, derivados similares foram obtidos quando a reação ocorria sob refluxo<sup>18</sup>.



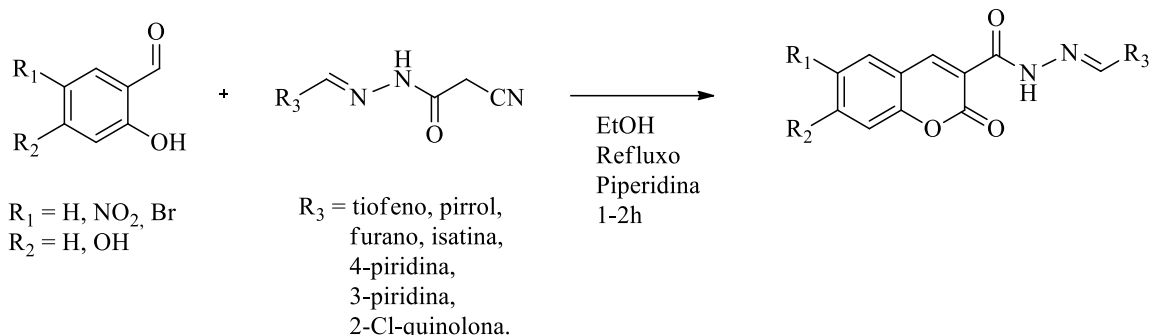
**Esquema 1.7:** Síntese dos derivados híbridos 4-Cl-cumarina-*N*-acilidrazona.<sup>14,27</sup>

Já Pereira e colaboradores (2017), partindo da 3-acetil-7-hidroxycumarina e de uma hidrazida substituída, além de descreverem a utilização de ácido acético como catalisador, otimizaram a rota sintética. Segundos os autores, a utilização de um método sintético assistido por micro-ondas diminui o tempo reacional de 20-24 h para 45 min a 1 h, bem como aumenta o rendimento, da faixa de 69-80% para 74-98%<sup>28</sup>. O **Esquema 1.8** mostra a rota de síntese das estruturas obtidas.



**Esquema 1.8:** Síntese dos derivados híbridos cumarina-hidrazona substituídas com OH na posição 7 do anel cumarínico.

Outra rota de síntese satisfatória para compostos cumarina hidrazida/hidrazona foi mostrado por Nasr e colaboradores<sup>15,29</sup>. Através do mecanismo de condensação de Knoevenagel, uma reação entre 2-hidroxibenzaldeídos e 2-cianoacetohidrazonas substituídas foi conduzida utilizando-se piperidina como catalisador (**Esquema 1.9**). Após tratamento com HCl, os produtos foram obtidos em consideráveis rendimentos.



**Esquema 1.9:** Síntese dos derivados híbridos cumarina-hidrazona propostos por Nasr et al<sup>15,29</sup>.

Como visto, híbridos do tipo cumarina-*N*-acilidrazona são obtidos facilmente e em bons rendimentos através da condensação entre hidrazidas e cetonas ou aldeídos através de catálise ácida em etanol. A descrição de diferentes metodologias de síntese, bem como as atividades biológicas apresentadas por estes híbridos, contribuem para um planejamento estrutural racional de novos derivados com propriedades estruturais e farmacológicas desejadas.

## 1.2. MATERIAIS E MÉTODOS

### 1.2.1. Materiais e métodos de caracterização

Os solventes metanol, dimetilsulfóxido, etanol, diclorometano, hexano e acetato de etila (Aldrich), além de acetonitrila (Vetec) e DMF seco (anhydrosolv – TEDIA), bem como os reagentes hidrato de hidrazina ( $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 100% - Merck), piperidina, 4-(dietilamino)-2-hidroxibenzaldeído, malonato de dietila, ácido clorídrico, benzaldeído, 4-clorobenzaldeído, 4-bromobenzaldeído e 4-metoxibenzaldeído (Aldrich) foram usados sem tratamento prévio. O tampão fosfato (10 mM, 0,025 mol  $\text{L}^{-1}$  de NaCl), pH 7,4, utilizado nas análises de UV-Vis, foi preparado a partir de 0,006 mol de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (Aldrich) e 0,0018 mol de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (Aldrich), contendo NaCl (Vetec) para correção da força iônica a 0,05 mol  $\text{L}^{-1}$ , em um balão de 250 mL.

O ponto de fusão dos ligantes foi medido em um aparelho AAKER PMF II, no Departamento de Química da UFRRJ. Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) foi realizada usando o Espectrômetro de massas híbrido quadrupolo - Orbitrap QExactive™ (Thermo Fisher Scientific, Waltham, EUA) com ionização por eletrospray (ESI). Soluções padrão de trabalho dos compostos (1000 ng  $\text{mL}^{-1}$ ) foram preparadas com água/metanol 7:3 e fortificada com ácido fórmico 0,1% e  $\text{NH}_4\text{COOH}$  (formato de amônio) a 5 mM, sendo as soluções usadas por infusão direta.

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos no modo ATR com 64 scans e resolução de 1  $\text{cm}^{-1}$  em espectrofotômetro FT-IR Bruker Vertex 70, no Instituto de Química da UFRRJ, e atribuídos os valores de número de onda em  $\text{cm}^{-1}$ . Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, DEPT-Q, HSQC, além de NOESY e NOEDIFF para **HL2**, foram obtidos em espectrofotômetros Bruker Ultrashield Plus (RMN de  $^1\text{H}$ : 400 ou 500 MHz e RMN de  $^{13}\text{C}$ : 100 ou 125 MHz), em  $\text{CDCl}_3$  e/ou  $\text{DMSO-d}_6$  no Instituto de Química da UFRRJ. Os espectros foram interpretados utilizando o programa MestreNova versão 6.0. A espectroscopia na região do UV-Vis foi realizada em um espectrofotômetro UV-1800 Shimadzu, à temperatura ambiente, com varredura de 800 a 200 nm, no Instituto de Química da UFRRJ. Os espectros foram obtidos em DMF e tampão fosfato (pH 7,4). A absorvidade molar ( $\epsilon$ ) foi determinada em ambos os solventes (DMF e tampão fosfato)

utilizando cinco soluções, com diferentes concentrações, que foram obtidas a partir da diluição de suas soluções estoques a  $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  em DMF e DMSO, respectivamente. As análises foram realizadas em duplicata e os valores de  $\epsilon$  obtidos a partir da lei de Lambert-Beer, por regressão linear.

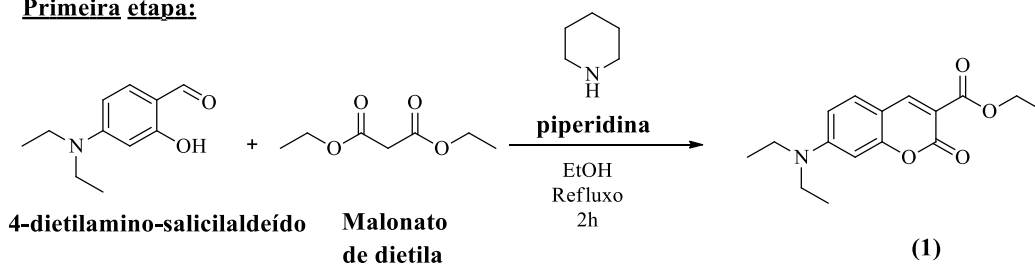
A voltametria cíclica dos compostos foi realizada no Laboratório Bio&Nano, do Instituto de Química da Universidade Federal Fluminense utilizando-se um sistema potenciostato–galvanostato BASi-Epsilon, à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio. Uma célula eletroquímica de três eletrodos foi utilizada empregando-se carbono vítreo como eletrodo de trabalho (ET), eletrodo auxiliar (EA) de platina e Ag/Ag<sup>+</sup> como eletrodo de referência (ER). Perclorato de tetrabutilamônio (PTBA) a  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  foi escolhido como eletrólito suporte e ferroceno como referência interna (Fc/Fc<sup>+</sup> = +0,72 V vs eletrodo normal de hidrogênio em DMF)<sup>30</sup>. Os voltamogramas foram obtidos em DMF seco e concentração de  $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ , na faixa de 0,5 a -2,2 V e velocidades entre 40 e 250 mV s<sup>-1</sup>.

Monocristais de **HL2** e **HL3** foram obtidos por evaporação lenta de soluções etanólicas dos respectivos ligantes. Os dados de difração de raios X de monocristais dos foram coletados no Laboratório de Difração de Raios X da UFF (LDRX), no Instituto de Física, pelo Prof. Guilherme Pereira Guedes. Os dados foram obtidos utilizando um difratômetro Bruker D8 Venture e radiação de grafite-monocromado de MoK $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) à temperatura ambiente. A coleta de dados, o refinamento da célula e a redução dos dados foram feitos com APEX3<sup>31</sup> e SAINT<sup>32</sup>. A correção da absorção usando reflexão equivalente foi realizada com o programa SADABS<sup>33</sup>. A solução das estruturas e as bases de refinamento full-matrix least-squares sobre F<sup>2</sup> foram feitos com os programas SHELXS-97 e SHELXS-2014<sup>34</sup>. Todos os átomos, exceto os átomos de hidrogênio, foram refinados anisotropicamente. Os átomos de hidrogênio foram tratados usando um refinamento forçado. As estruturas foram geradas no programa MERCURY<sup>35</sup>.

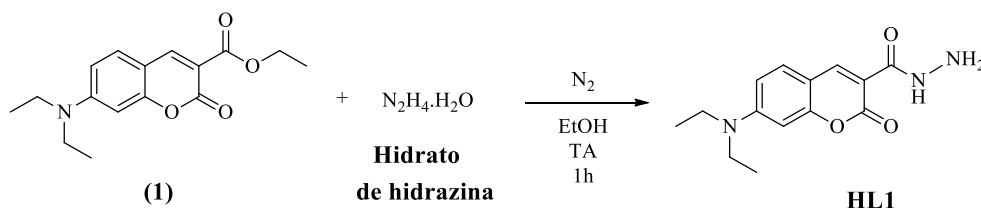
### 1.2.2. Síntese dos híbridos cumarina-N-acilidrazona

Os ligantes **HL2-5** foram sintetizados em três etapas, seguindo metodologia reportada em literatura<sup>28</sup> com algumas modificações (**Esquema 1.10**).

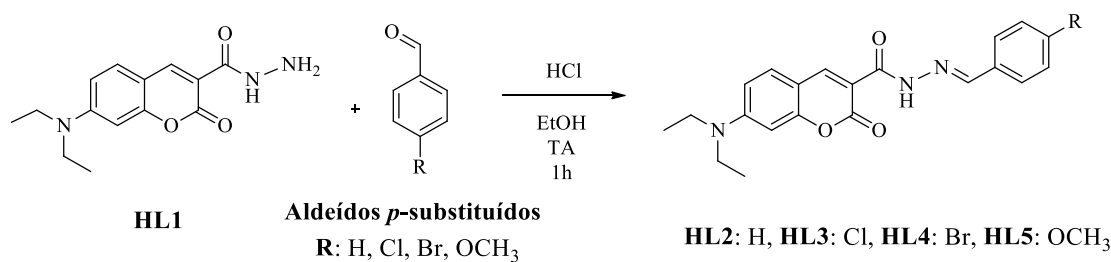
**Primeira etapa:**



**Segunda etapa:**



**Terceira etapa:**



**Esquema 1.10:** Etapas sintéticas para obtenção dos ligantes híbridos cumarina-*N*-acilidrazona (HL2-5).

**Etapa 1: Obtenção do 7-(diethylamino)-2-oxo-2H-cromona-3-carboxilato de etila (1)**

O composto **1** foi sintetizado segundo metodologia adaptada descrita por Huang et al., (2015)<sup>36</sup> fazendo-se as modificações necessárias. Em um tubo reacional, foram adicionados 955 mg (5,0 mmol) da 7-dietilamino-carboxicaldeído em 3 mL de etanol e mantido sob agitação por 5 min. Em seguida foram adicionados 1 mL de malonato de etila (1,053 g, 6,5 mmol) e 402  $\mu\text{L}$  de piperidina (337 mg, 3,9 mmol) e a solução foi submetida à refluxo por 2 h. Após arrefecimento até temperatura ambiente, o solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna. Sílica gel 70-230 *mesh* (Merck) foi utilizada como fase estacionária e *n*-hexano/acetato de etila como fase móvel em gradiente de concentração de 0-30% do solvente mais polar onde o composto desejado foi separado na fração correspondente a 30% de acetato de etila. A solução contendo o produto foi rotaevaporada até completa *secura*, produzindo um sólido amarelo que ainda continha impurezas mas que foi utilizado na etapa seguinte sem outras purificações (950 mg, 63%).

### Etapa 2: Obtenção do 7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromona-3-carboidrazida (HL1)

O composto **HL1** foi sintetizado segundo metodologia descrita por Long et al., (2015)<sup>37</sup>. Em um tubo reacional foram adicionados 1,5 mg de **1** (5,0 mmol) em 2 mL de etanol e esta mistura foi mantida em agitação por 5 min. Após este tempo, adicionaram-se 754 µL de hidrato de hidrazina 100% (15 mmol), uma gota de HCl e a mistura reacional foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente durante 1 h, sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida foi levada a um banho de gelo por 20 min e o precipitado amarelo resultante foi filtrado e lavado com 3 porções de 10 mL de etanol frio.

**Rendimento:** 850 mg (63%). **p.f.:** 164-165 °C. **HRMS/ESI (m/z):** Calculado para **[M+H<sup>+</sup>]:** (276,13), **Experimental:** (276,13). **IV (ATR,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3369 ( $\nu_{\text{ass}}\text{N-H}/\text{NH}_2$ ), 3345 ( $\nu_{\text{s}}\text{N-H}/\text{NH}_2$ ), 3302 ( $\nu\text{NH}$ ), 1690 ( $\nu\text{C=O}$  hidrazida), 1616 ( $\nu\text{C=O}$  lactona), 1583 ( $\nu\text{C=C}$ ). **RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):** 9,45 (s, 1H, NH); 8,64 (s, 1H, H4); 7,69 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H, H5); 6,80 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H, H6); 6,60 (s, 1H, H8); 4,62 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3,47 (q,  $J = 7,0$  Hz, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,15 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):** 162,1; 161,7; 157,5; 152,8; 147,6 (C4); 131,9 (C5); 110,5 (C6); 109,3; 108,0; 96,3 (C8); 44,7 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 12,7 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 9,74 (s, 1H, NH); 8,69 (s, 1H, H4); 7,45 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, H5); 6,67 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, H6); 6,51 (s, 1H, H8); 4,15 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 3,48 (q,  $J = 7,1$  Hz, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,26 (t,  $J = 7,1$  Hz, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 163,9; 162,1; 152,7; 148,0 (C4); 131,1 (C5); 110,0 (C6); 109,1; 108,2; 96,6 (C8); 45,1 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 12,4 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **UV-Vis -  $\lambda/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ):** [DMF]: 415 (79584) [Tampão fosfato (pH = 7,4)]: 426 (41779).

### Etapa 3: Obtenção dos derivados (E)-N'-(4-R-benzilideno-7-(dietilamino)-2oxo-2H-cromona-3-carboidrazida (HL2: R=H; HL3:R=Cl, HL4: R=Br, HL5: R=CH<sub>3</sub>O)

Os ligantes **HL2-5** foram sintetizados de maneira análoga à descrita por Pereira et al., (2016)<sup>28</sup> onde 50 mg (0,18 mmol) de **HL1** foram adicionados a um tubo reacional, seguido de 2 mL de etanol e levado à agitação. Após 5 min, 1,5 equivalente do aldeído *p*-substituído correspondente (0,27 mmol) foram incorporados à solução etanólica de **HL1**, seguido de uma gota de HCl, observando-se a formação de um precipitado amarelo. A suspensão foi mantida sob agitação por 1 h, à temperatura ambiente. O sólido amarelo fluorescente formado foi filtrado, lavado com três porções de 10 mL de etanol a frio e levado para secar em dessecador sob vácuo.

(*E*)-*N'*-benzilideno-7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromona-3-carboidrazida (**HL2**): Partindo de 28 µL de benzaldeído. **Rendimento:** 50 mg (76%). **p.f.:** 250-252 °C. **HRMS/ESI (m/z):** Calculado para **[M+H<sup>+</sup>]:** (364,17), **Experimental:** (364,16). **IV (ATR,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3227 ( $\nu\text{NH}$ ), 1683 ( $\nu\text{C=O}$  hidrazida), 1657 ( $\nu\text{C=N}$ ), 1614 ( $\nu\text{C=O}$  lactona), 1574 ( $\nu\text{C=C}$ ). **RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 11,90 (s, 1H, NH); 8,87 (s, 1H, H4); 8,23 (s, 1H, H15); 7,86-7,82 (m, 2H, *Ph*); 7,49 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, H5); 7,44-7,41 (m, 3H, *Ph*); 6,70 (dd,  $J = 9,0$  Hz, 1H, H6); 6,54 (s, 1H, H8); 3,49 (q,  $J = 7,1$  Hz, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,27 (t,  $J = 7,1$  Hz, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 162,9; 159,9; 157,9; 153,0; 149,3 (C4); 148,6 (C15); 133,9; 131,5 (C5); 130,4 (CH-*Ph*), 128,7 (CH-*Ph*), 128,0 (CH-*Ph*), 110,4 (C6), 109,1, 108,7, 96,7 (C8), 45,3 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 12,5 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **UV-Vis -  $\lambda/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ):** [DMF]: 430 (75294) [Tampão fosfato (pH = 7,4)]: 440 (102943).

(*E*)-*N'*-(4-clorobenzilideno)-7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromona-3-carboidrazida (**HL3**): Partindo de 38 mg de 4-clorobenzaldeído. **Rendimento:** 61 mg (84%). **p.f.:** 275-276 °C. **HRMS/ESI (m/z):** Calculado para [M+H<sup>+</sup>]: (398,13), **Experimental:** (398,13). **IV (ATR,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3243 ( $\nu_{\text{NH}}$ ), 1683 ( $\nu_{\text{C=O}}$  hidrazida), 1663 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1611 ( $\nu_{\text{C=O}}$  lactona), 1579 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ). **RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 11,93 (s, 1H, NH); 8,86 (s, 1H, H4); 8,19 (s, 1H, H15); 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, *Ph*); 7,49 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, H5); 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, *Ph*); 6,70 (dd, *J* = 9,0; 2,2 Hz, 1H, H6); 6,53 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, H8); 3,49 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 162,8; 159,9; 157,8; 153,0; 149,2 (C4); 147,0 (C15); 136,2; 132,4; 131,4 (C5); 129,0 (CH-*Ph*); 128,9 (CH-*Ph*); 110,3 (C6); 108,8; 108,6; 96,5 (C8); 45,2 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 12,4 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **UV-Vis -  $\lambda/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ): [DMF]:** 431 (82624) [Tampão fosfato (pH = 7,4)]: 440 (77450).

(*E*)-7-(dietilamino)-*N'*-(4-bromobenzilideno)-2-oxo-2*H*-cromona-3-carboidrazida (**HL4**): Partindo de 72 mg de 4-bromobenzaldeído. **Rendimento:** 62 mg (90%). **p.f.:** 228-229°C. **HRMS/ESI (m/z):** Calculado para [M+H<sup>+</sup>]: (442,08), **Experimental:** (442,07). **IV (ATR,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3243 ( $\nu_{\text{NH}}$ ), 1685 ( $\nu_{\text{C=O}}$  hidrazida), 1664 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1612 ( $\nu_{\text{C=O}}$  lactona), 1579 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ). **RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 11,94 (s, 1H, NH); 8,86 (s, 1H, H4); 8,18 (s, 1H, H15); 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, *Ph*); 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, *Ph*); 7,49 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, H5); 6,70 (dd, *J* = 9,0; 2,3 Hz, 1H, H6); 6,53 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, H8); 3,49 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 162,8; 159,9; 157,8; 153,0; 149,2 (C4); 147,1 (C15); 132,8; 131,8 (CH-*Ph*); 131,4 (C5); 129,1 (CH-*Ph*); 124,6; 110,3 (C6); 108,8; 108,6; 96,5 (C8); 45,2 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 12,4 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **UV-Vis -  $\lambda/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ): [DMF]:** 431 (83894) [Tampão fosfato (pH = 7,4)]: 441 (74200).

(*E*)-(4-metoxibenzilideno)-7-(dietilamino)-*N'*-2-oxo-2*H*-cromona-3-carboidrazida (**HL5**): Partindo de 37 mg de 4-metoxibenzaldeído (**4**). **Rendimento** 67 mg (94%). **p.f.:** 280-281 °C. **HRMS/ESI (m/z):** Calculado para [M+H<sup>+</sup>]: (394,18), **Experimental:** (394,17). **IR (ATR,  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3213 ( $\nu_{\text{NH}}$ ), 1688 ( $\nu_{\text{C=O}}$  hidrazida), 1652 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1606 ( $\nu_{\text{C=O}}$  lactona), 1581 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ). **RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm):** 11,64 (s, 1H, NH); 8,75 (s, 1H, H4); 8,36 (s, 1H, H15); 7,74 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H5); 7,69 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H, *Ph*); 7,03 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H, *Ph*); 6,84 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H6); 6,66 (s, 1H, H8); 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,50 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,15 (s, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm):** 162,0; 161,3; 159,2; 157,8; 153,2; 148,8 (C4); 148,6 (C15); 132,2 (C5); 129,3 (CH-*Ph*); 127,2; 114,8 (CH-*Ph*); 110,8 (C6); 109,0; 108,3; 96,4 (C8); 55,7 (OCH<sub>3</sub>); 44,8 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 12,8 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **UV-Vis -  $\lambda/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ): [DMF]:** 430 (78434) [Tampão fosfato (pH = 7,4)]: 441 (70325).

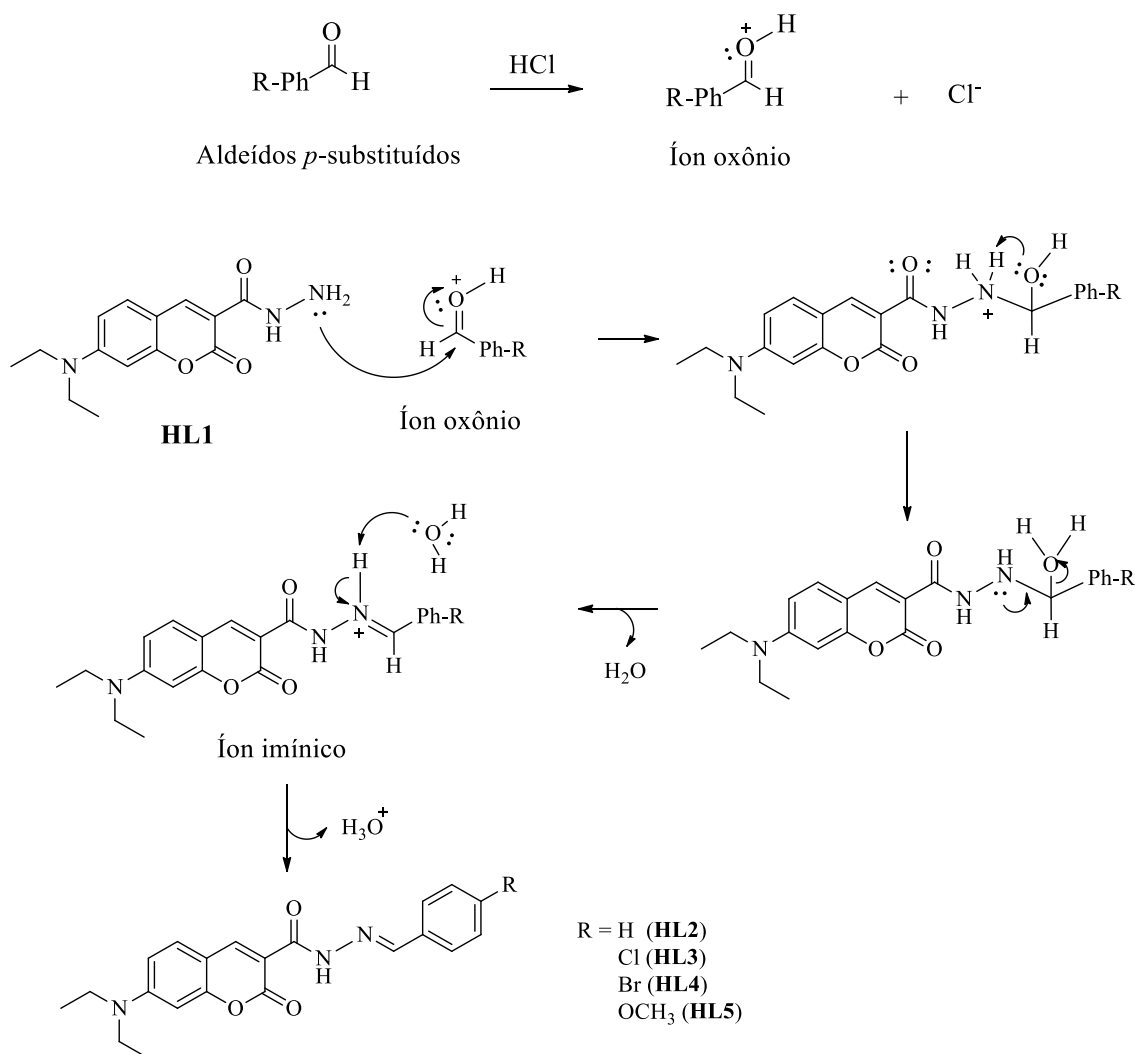
### 1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 1.3.1. Síntese de HL2-5

A síntese dos ligantes inéditos **HL2-5** foi dividida em três etapas sendo as duas primeiras (síntese de **4** e **HL1**), já descritas em literatura (**Esquema 1.10**). A primeira etapa consistiu na obtenção do núcleo cumarínico contendo um grupamento éster (**4**) através de uma condensação de Knoevenagel, seguido de uma substituição nucleofílica à carbonila do éster etílico pelo hidrato de hidrazina, visando à formação do híbrido cumarina-hidrazida (**HL1**). Após a obtenção do intermediário **HL1**, os ligantes do tipo cumarina-*N*-acilidrazona (**HL2-5**) foram sintetizados através da condensação por catálise



ácida entre a hidrazida **HL1** e os benzaldeídos correspondentes, à temperatura ambiente, por 1 h, utilizando ácido clorídrico como catalisador. De acordo com dados descritos em literatura<sup>38</sup>, o mecanismo de síntese proposto para a formação de **HL2-5**, baseado em uma reação de condensação entre aldeído e uma hidrazida através de catálise ácida, está mostrado no **Esquema 1.11**.



**Esquema 1.11:** Mecanismo proposto para a formação de **HL2-5**.

Primeiramente ocorre a protonação da carbonila do aldeído *p*-substituído, levando à sua ativação para formação do íon oxônio. Em seguida, ocorre um ataque nucleofílico da amina da hidrazida **HL1** à carbonila do íon oxônio, gerando um intermediário, que sofre uma transferência do próton do nitrogênio para o oxigênio, acarretando na eliminação de uma molécula de água e formação do íon imínico, que é neutralizado através da perda do hidrogênio ligado ao nitrogênio, levando então à formação dos derivados **HL2-5**. A mistura entre **HL1** e o benzaldeído correspondente gera uma suspensão amarela, onde após a adição do ácido, observa-se um aumento instantâneo na quantidade de sólido, caracterizando a formação dos ligantes, que foi confirmado por CCD (hexano:acetato de etila – 70:30), onde uma nova mancha, menos polar, é observada.

**HL2-5** foram obtidos em bons rendimentos, apresentam boa solubilidade em solventes orgânicos como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, DMF e DMSO mas são pouco solúveis em



**Tabela 1.1:** Pontos de fusão e dados de espectrometria de massas de alta resolução [expressos em m/z (%)] calculados e experimentais para os compostos **HL1-5**.

	Ponto de fusão (°C)	Calculado para [M + 1]	Experimental
<b>HL1</b>	164 – 165	276,13 (100%)	276,13 (100%)
<b>HL2</b>	250 – 252	364,17 (100%)	364,16 (100%)
<b>HL3</b>	275 – 276	398,13 (100%)	398,13 (100%)
<b>HL4</b>	228 – 229	442,08 (100%) – <sup>79</sup> Br 444,07 (97,3%) – <sup>81</sup> Br	442,07 (100%) – <sup>79</sup> Br 444,07 (99%) – <sup>81</sup> Br
<b>HL5</b>	280 – 281	394,18 (100%)	394,17 (100%)

- *Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV)*

As principais bandas nos espectros no infravermelho dos compostos **HL1-5** estão mostradas na **Tabela 1.2**.

**Tabela 1.2:** Principais bandas nos espectros no infravermelho (cm<sup>-1</sup>, ATR) de **HL2-5** e do precursor **HL1**, para comparação.

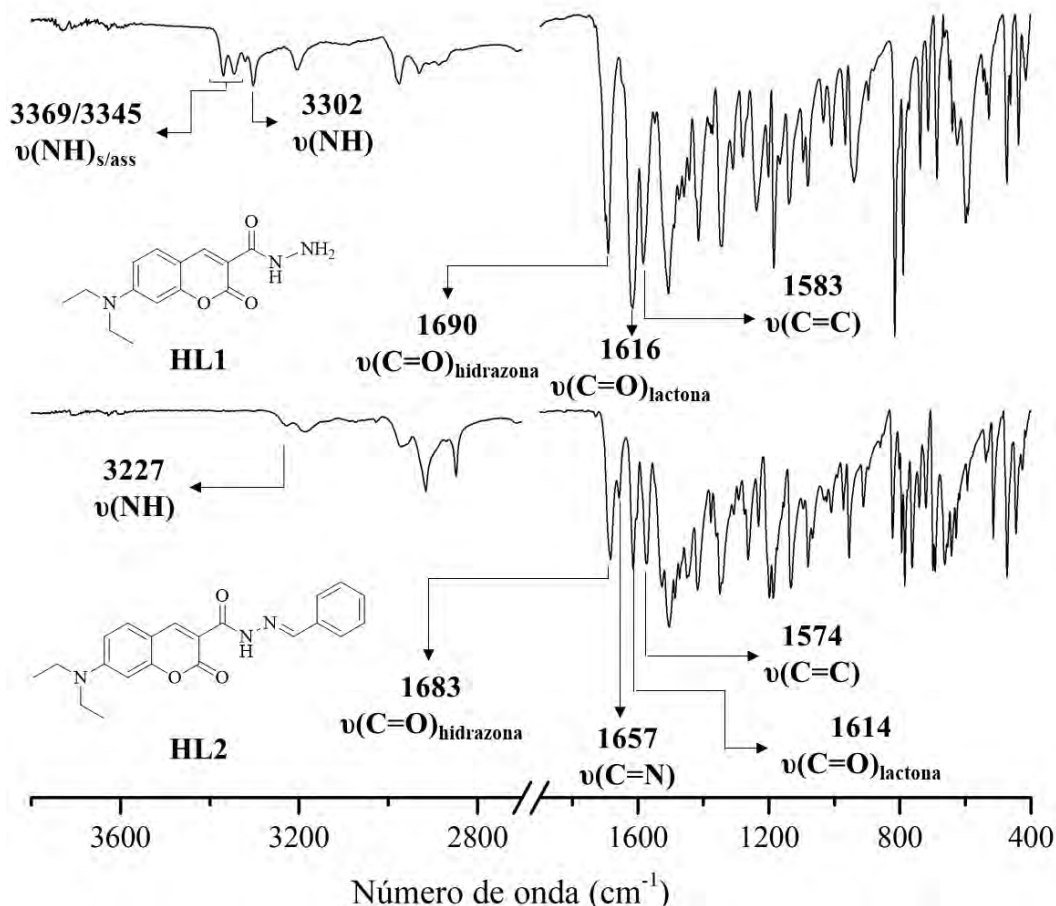
	v(NH <sub>2</sub> )	v(NH)	v(C=O) <sub>hidr.</sub>	v(C=N)	v(C=O) <sub>lactona</sub>	v(C=C)
<b>HL1</b>	3369/3345	3302	1690	–	1616	1583
<b>HL2</b>	–	3227	1683	1657	1614	1574
<b>HL3</b>	–	3243	1683	1663	1611	1579
<b>HL4</b>	–	3243	1685	1664	1612	1579
<b>HL5</b>	–	3213	1688	1652	1606	1581

hidr.: hidrazida para **HL1** e *N*-acilidrazona para **HL2-5**.

Para **HL1**, valores de 3369 e 3345 cm<sup>-1</sup> foram atribuídos à deformação axial assimétrica e simétrica da porção NH<sub>2</sub>, como descrito em literatura<sup>43</sup>. Devido à reação de condensação entre **HL1** e os aldeídos correspondentes, os espectros no infravermelho de **HL2-5** não apresentaram estiramentos referentes a esse grupamento, conforme esperado. Já os estiramentos correspondentes ao vNH para **HL1-5** se encontram na região esperada<sup>44</sup>, sendo associados a uma banda média com valores entre 3302-3213 cm<sup>-1</sup>.

Na região de menor número de onda, houve o surgimento de uma absorção em torno de 1652-1664 cm<sup>-1</sup> nos espectros de **HL2-5**, que foi atribuída à deformação axial da ligação C=N e que confirmou a formação dos híbridos cumarina-*N*-acilidrazona<sup>45</sup>. A presença de uma banda intensa em torno de 1687 cm<sup>-1</sup> nos espectros de **HL1-5** foi associada à carbonila da hidrazida presente na estrutura. Compostos contendo núcleos hidrazida-hidrazona descritos por Elshemy e Mohamed (2017)<sup>46</sup> apresentam bandas referentes à v(C=O) da porção hidrazida em 1697 e 1686 cm<sup>-1</sup>. Por outro lado, estiramentos na faixa de 1616-1606 cm<sup>-1</sup> foram atribuídos à carbonila presente no anel da lactona da cumarina. Beena e colaboradores<sup>47</sup> realizaram estudos experimentais e teóricos através de cálculo DFT de um derivado cumarínico no qual a absorção de carbonilas lactônicas se mostrou como um pico em 1616 cm<sup>-1</sup>. Entretanto, apesar destes estiramentos serem esperados na faixa de 1700 a 1750 cm<sup>-1</sup>, é conhecido que a existência de uma ligação de hidrogênio intramolecular pode gerar uma alteração da constante de força das

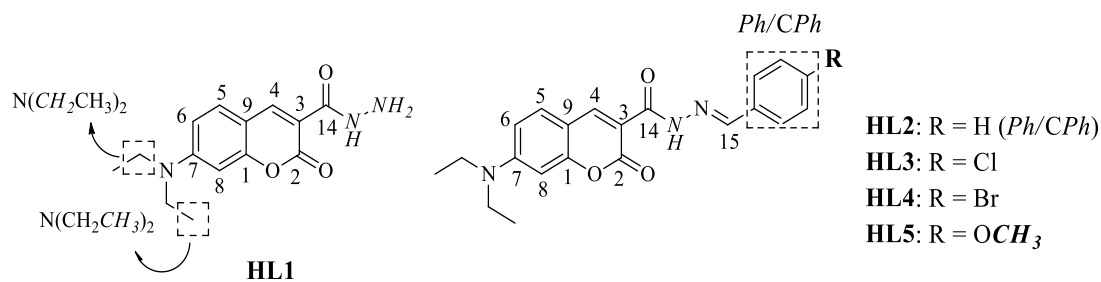
ligações envolvidas, o que justifica a observação da banda  $\nu(\text{C}=\text{O})_{\text{lactona}}$  em frequências menores<sup>42,48</sup>. As vibrações devido às ligações  $\text{C}=\text{C}$  presentes nos anéis aromáticos são esperadas<sup>49</sup> na região entre 1650 e 1400  $\text{cm}^{-1}$ . Para **HL1-5** estes estiramentos foram atribuídos entre 1583 e 1574  $\text{cm}^{-1}$ . A **Figura 1.5** mostra os espectros do composto **HL1** e de seu derivado **HL2**.



**Figura 1.5:** Espectros no infravermelho dos ligantes **HL1** e **HL2**. A região de 2800 a 1800  $\text{cm}^{-1}$  foi omitida por não conter estiramentos e visando melhorar a visualização do espectro.

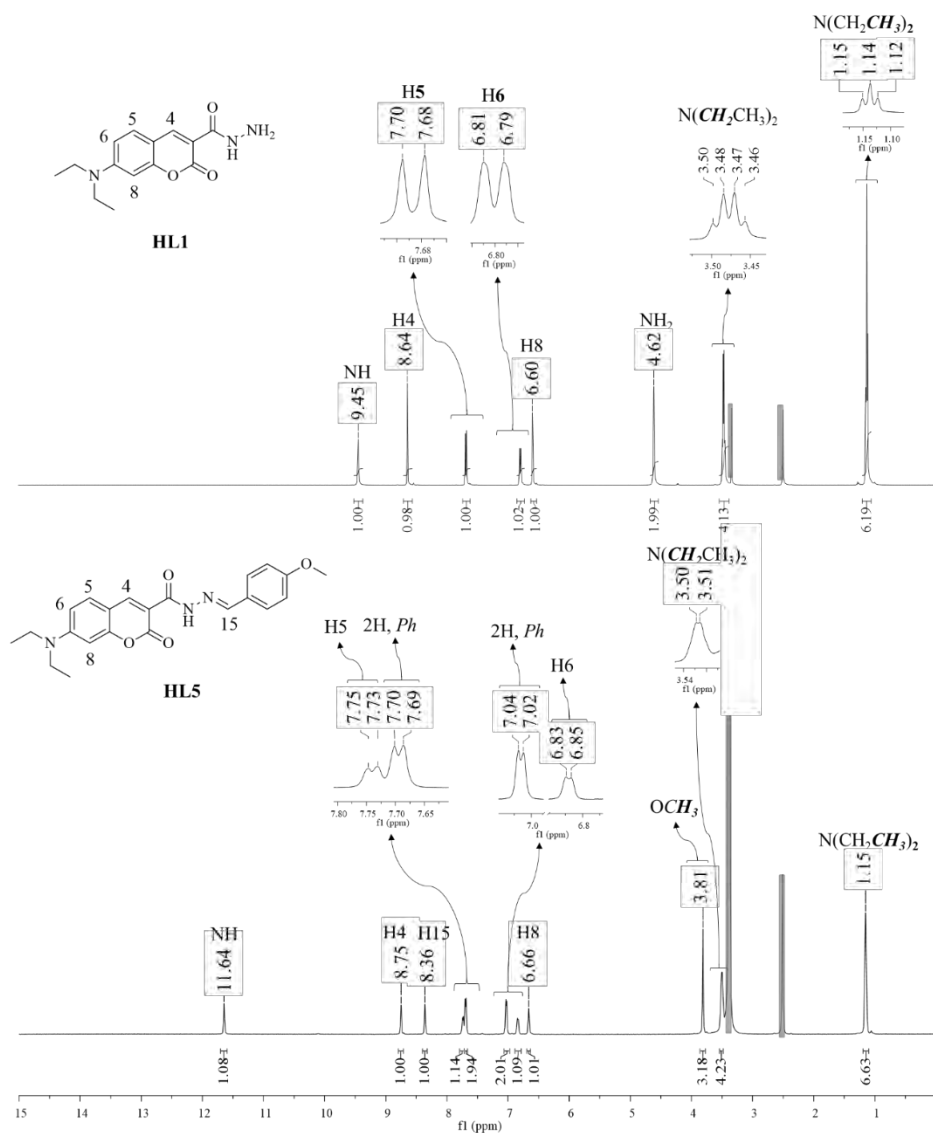
- *Ressonância Magnética Nuclear (RMN)*

Os ligantes **HL1-5** foram analisados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  através de experimentos uni e bidimensionais em  $\text{CDCl}_3$  e/ou  $\text{DMSO-d}_6$ . A **Figura 1.6** apresenta a numeração utilizada para a atribuição dos sinais dos espectros.



**Figura 1.6:** Sistema de numeração utilizado para a atribuição de sinais nos espectros de RMN.

Os ligantes **HL2-5** apresentam perfis bastante semelhantes em seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$ . A **Figura 1.7** mostra os espectros de **HL1** e **HL5**, para comparação, que confirmam a formação do híbrido.



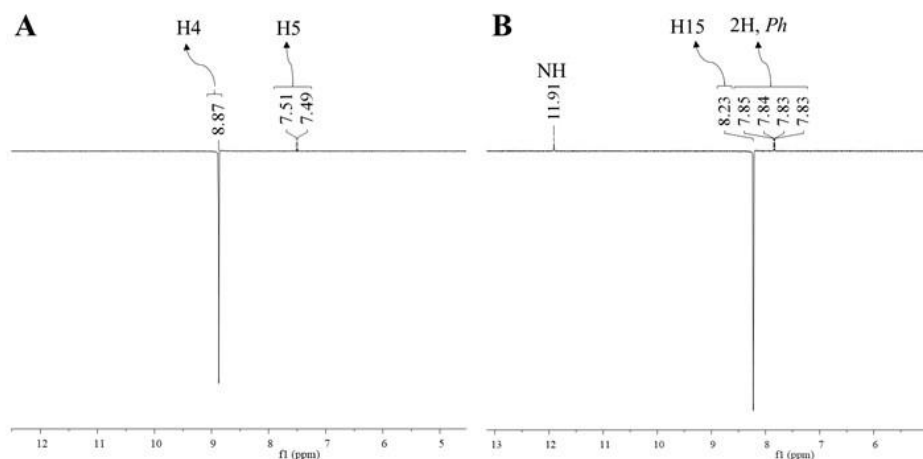
**Figura 1.7:** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-d}_6$  (500 MHz) de **HL1** e **HL5**, entre 0 e 15 ppm.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **HL1** em DMSO apresenta um singlete em  $\delta$  4,62 ( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  4,15) com integração para dois hidrogênios, característicos da presença do grupo  $\text{NH}_2$ <sup>37</sup>. Este sinal, não é observado nos espectros de **HL2-5**, e os picos de NH são encontrados na faixa característica, sendo atribuídos a um singlete em  $\delta$  9,74 para **HL1** e entre  $\delta$  11,64 e 11,94 para **HL2-5**<sup>28,37</sup>. Além disso, observa-se nos espectro de **HL2-5** a presença de um singlete agudo na faixa de  $\delta$  8,18-8,36 atribuído a H15, próton imínico característico da formação dos híbridos cumarina-*N*-acilidrazona<sup>14</sup>. Já o sinal de H4, o hidrogênio mais desblindado do anel cumarínico, é visto como um singlete em torno de  $\delta$  8,80<sup>28</sup>. Os demais hidrogênios aromáticos do anel da cumarina foram atribuídos com base nos acoplamentos observados no COSY (**Tabela 1.3** e espectros em anexo). O sinal referente a H5, por volta de  $\delta$  7,49 aparece na forma de um dubleto, que acopla com H6. Os sinais de H6 e H8 são encontrados em frequência mais baixa dentre todos os hidrogênios aromáticos, na região de  $\delta$  6,53-6,84, como um dubleto ou um duplo dubleto e um singlete ou um dubleto, respectivamente<sup>28,50</sup>.

Os espectros de **HL2-5** apresentam ainda sinais referentes ao anel fenila centrados entre  $\delta$  7,70-7,83 e  $\delta$  7,03-7,55, integrando, no geral, dois átomos de hidrogênio cada. Somente para **HL2**, derivado do benzaldeído, o sinal encontrado em  $\delta$  7,43 apresenta integração para três hidrogênios. A presença de um quarteto na faixa de  $\delta$  3,47 e um triplete em  $\delta$  1,27 integrando, respectivamente, quatro e seis hidrogênios foi associado aos grupos  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$  presentes no substituinte dietilamino do anel da cumarina<sup>18,51</sup>. Um singlete em  $\delta$  3,81 no espectro de **HL5** foi atribuído ao  $\text{CH}_3$  do substituinte metoxila.

As atribuições dadas aos hidrogênios H4 e H15 foram confirmadas através de RMN unidimensional NOEDIFF (**Figura 1.8**) e bidimensional NOESY (**Figura 1.9**), que foram obtidos para **HL2**. Núcleos de  $^1\text{H}$  que interagem entre si, não estando necessariamente acoplados, e a uma distância espacial de aproximadamente 5Å um do outro, resultam em picos cruzados que fornecem informações particularmente adequadas para o estudo de configuração molecular<sup>42</sup>.

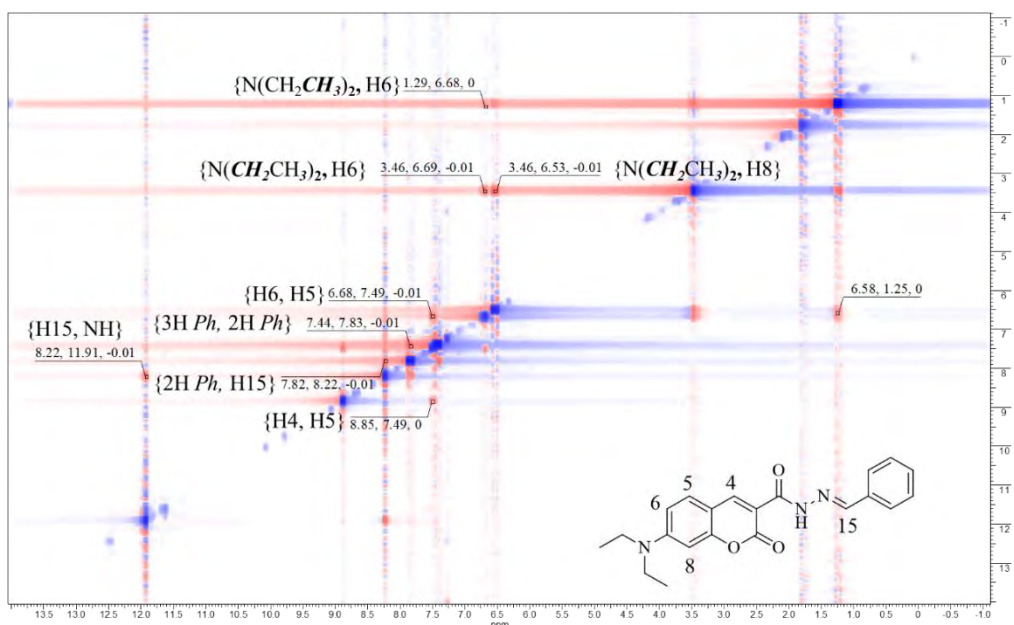
Ao se irradiar o núcleo de  $^1\text{H}$  em  $\delta$  8,87 (H4) observa-se uma interação com o sinal vizinho, referente ao hidrogênio H5 da cumarina (**Figura 1.8A**). Já o sinal em  $\delta$  8,22 (H15) é capaz de interagir espacialmente com o núcleo de  $^1\text{H}$  da ligação N-H ( $\delta$  11,91) além dos sinais de dois hidrogênios aromáticos da fenila mais próximos de H15, em *orto* (**Figura 1.8B**). A partir destes dados é possível afirmar que os singletos em  $\delta$  8,22 e  $\delta$  8,87 correspondem aos hidrogênios H15 e H4, respectivamente.



**Figura 1.8:** Espectros de NOEDIFF ( $\text{CDCl}_3$ ) com irradiação para os sinais em  $\delta$  8,87 (**A**) e  $\delta$  8,23 (**B**) para **HL2**.

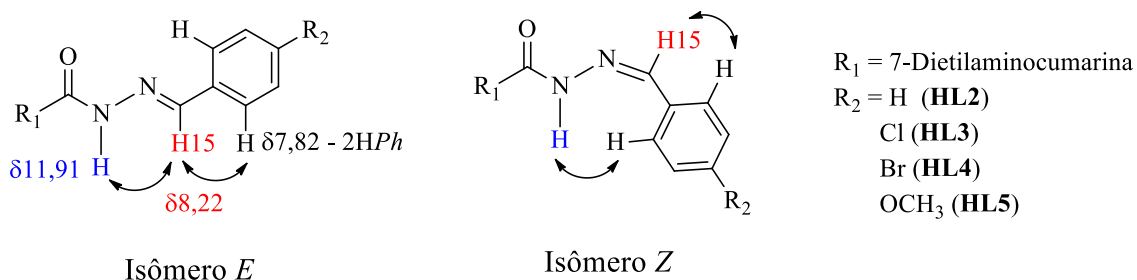
Através do experimento de NOESY (**Figura 1.9**), pôde-se confirmar a correta atribuição de H4 e H15 feita através de NOEDIFF. O sinal em  $\delta$  8,22, associado a H15 mostrou-se acoplado a um sinal referente a dois hidrogênios de fenila em  $\delta$  7,82 e ao sinal de NH ( $\delta$  11,91). Além disso, observa-se também o acoplamento entre os sinais dos hidrogênios do anel fenila em  $\delta$  7,82 (2H) e  $\delta$  7,44 (3H). Já o pico em  $\delta$  8,85, atribuído a H4, acopla com o sinal de H5 ( $\delta$  7,49). Comprovando-se esta atribuição também é observado a interação de H6 ( $\delta$  6,69) com H5 ( $\delta$  7,49) e acoplamentos de longa distância entre H6 e os sinais referentes ao grupamento  $N(CH_2CH_3)_2$ .

Uma outra conclusão a partir da análise do NOESY (**Figura 1.9**) está relacionada à conformação dos híbridos obtidos. Devido à observação da interação espacial entre H15 e N–H bem como H15 e os hidrogênios aromáticos, foi possível dizer que estes compostos possuem configuração relativa *E*, uma vez que esta seria a única orientação a permitir estas interações de forma concomitante.



**Figura 1.9:** Espectros de NOESY ( $CDCl_3$ ) para **HL2**.

Como mostrado na **Figura 1.10**, pela organização espacial do isômero *E*, um acoplamento entre H15 e NH bem como H15 e os hidrogênios em *orto* presentes no anel fenila são possíveis, uma vez que todos estes hidrogênios se encontram em uma mesma direção. Já para o isômero *Z*, devido a rotação em torno da ligação  $C=N$ , o hidrogênio H15 se encontraria em posição contrária ao hidrogênio NH, o que impediria a ocorrência deste acoplamento. Dessa forma, para o composto em *Z*, seria observada a interação espacial dos hidrogênios *Ph* em *orto* com H15 e NH enquanto para a estrutura em *E* o hidrogênio H15 acopla com os hidrogênios aromáticos em *orto* e NH. As atribuições de todos os hidrogênios dos compostos **HL1-5**, bem como os dados obtidos nos espectros de COSY para os acoplamentos  $^1H \times ^1H$  estão apresentados na **Tabela 1.3**.



**Figura 1.10:** Estrutura dos possíveis isômeros para **HL2-5**.

Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **HL1-5** os sinais referentes aos carbonos presentes na estrutura da 7-dietilamino-cumarina são encontrados nas regiões esperadas<sup>28</sup>. Observam-se os picos mais deslocados devido ao efeito retirador do O, entre  $\delta$  162-159 ppm, sendo atribuídos aos carbonos das carbonilas da hidrazida/*N*-acilidrazona (C14) e da lactona (C2), respectivamente como reportado em literatura<sup>14,28</sup>. Já os picos na faixa de  $\delta$  159-152 e  $\delta$  108 foram associados aos carbonos quaternários presentes nos anéis da cumarina, bem como C4, C5, C6 e C8, aos sinais em torno de  $\delta$  148,  $\delta$  131,  $\delta$  110 e  $\delta$  96. Todos os picos estão em acordo com estruturas já descritas<sup>48,50</sup> e aqueles referentes aos carbonos do tipo C-H apresentam ainda, acoplamento no espectro de HSQC com os seus respectivos átomos de hidrogênios H4, H5, H6 e H8.

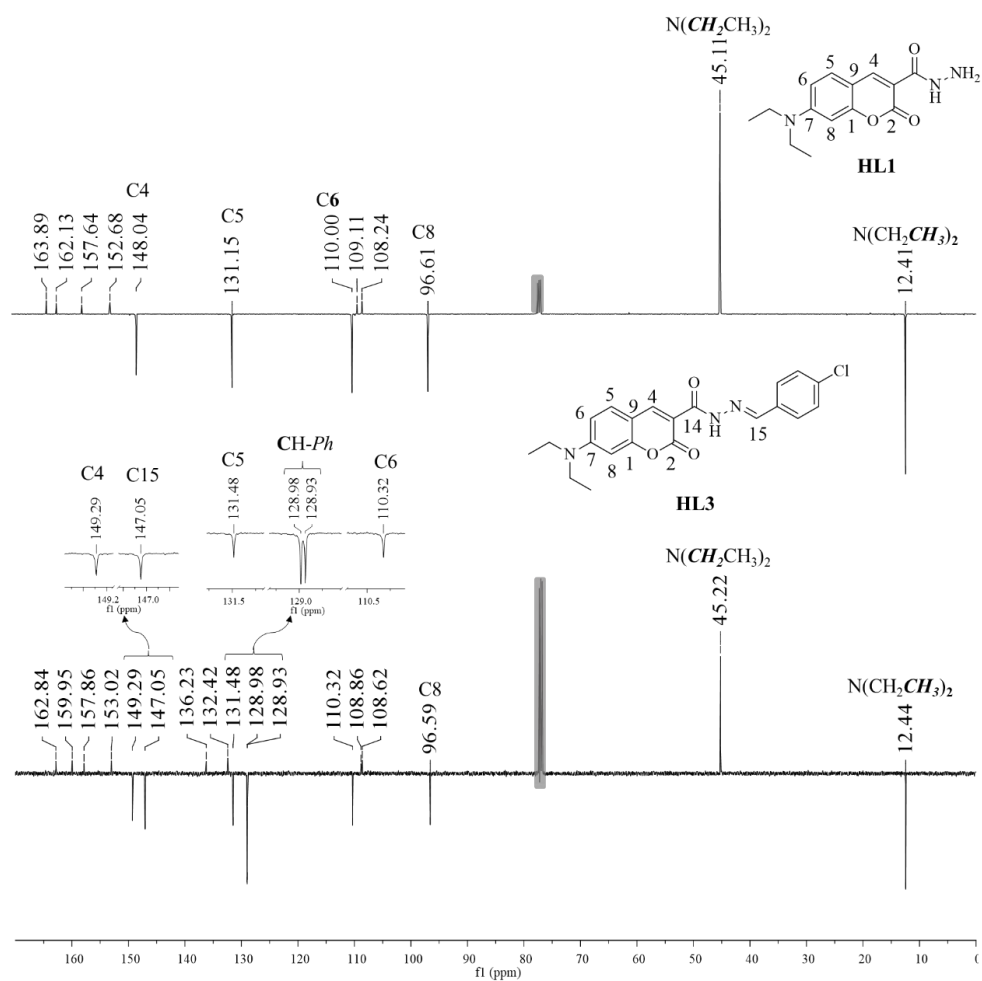
Após a formação dos híbridos, foi observado um novo sinal entre  $\delta$  148,6 e 147,0 no espectro de **HL2-5**, no espectro de **HL1**. Os espectros de compostos similares contêm sinais nesta mesma região do carbono do grupamento imínico ( $\text{NHN}=\text{C}$  - C15)<sup>27</sup>. Além disso, novos picos na região característica de carbonos aromáticos (*CHPh*) corroboram com a presença dos grupamentos fenila oriundos dos aldeídos de partida<sup>28</sup>.

No espectro do composto **HL5**, um pico em  $\delta$  55,7 está de acordo com a presença do grupamento  $\text{OCH}_3$  *p*-substituído<sup>28</sup>. Todos os compostos apresentaram, em seus espectros, sinais nas regiões de  $\delta$  45 e  $\delta$  12 referentes aos carbonos alifáticos  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$  do substituinte dietilamino, respectivamente. Estes deslocamentos estão de acordo com os dados reportados para compostos derivados da 7-dietilamino-cumarina<sup>51</sup>. Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **HL1** e do seu derivado **HL3**, em  $\text{CDCl}_3$ , estão mostrados na **Figura 1.11**, para comparação.



**Tabela 1.3:** Dados obtidos nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e COSY para **HL2-4** em  $\text{CDCl}_3$  e **HL1** e **HL5** em  $\text{DMSO-d}_6$ . Dados obtidos a 500 MHz.

	<b>HL1</b>	<b>HL2</b>	<b>HL3</b>	<b>HL4</b>	<b>HL5</b>
	<b><math>\delta</math> (ppm)</b>				
NH <sub>2</sub>	4,62 (s)	–	–	–	–
NH	9,45 (s)	11,90 (s)	11,93 (s)	11,94 (s)	11,64 (s)
H4	8,64 (s)	8,87 (s)	8,86 (s)	8,86 (s)	8,75 (s)
H15	–	8,23 (s)	8,19 (s)	8,18 (s)	8,36 (s)
H5	7,69 (d)	7,49 (d)	7,49 (d)	7,49 (d)	7,74 (d)
H6	6,80 (d)	6,70 (dd)	6,70 (dd)	6,70 (dd)	6,84 (d)
H8	6,60 (s)	6,54 (s)	6,53 (d)	6,53 (d)	6,66 (s)
N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3,47 (q)	3,49 (q)	3,49 (q)	3,49 (q)	3,50 (q)
N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1,15 (t)	1,27 (t)	1,27 (t)	1,27 (t)	1,15(s)
<i>HPh</i>	–	7,86 a 7,82 (m) 7,44 a 7,41 (d)	7,77 (d) 7,39 (d)	7,70 (d) 7,55 (d)	7,69 (d) 7,03 (d)
OCH <sub>3</sub>	–	–	–	–	3,81 (s)
	<b>COSY (<math>^1\text{H}</math> x <math>^1\text{H}</math>)</b>				
	9,45/4,62 (NH/ NH <sub>2</sub> )	7,83/7,43 ( <i>Ph/Ph</i> )	7,77/7,39 ( <i>Ph/Ph</i> )	7,70/7,55 ( <i>Ph/Ph</i> )	7,69/7,03 ( <i>Ph/Ph</i> )
	7,69/6,80 (H5/H6)	7,49/6,70 (H5/H6)	7,49/6,70 (H5/H6)	7,49/6,70 (H5/H6)	7,74/ 6,84 (H5/H6)
	3,47/1,26 (CH <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> )	3,49/1,27 (CH <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> )	3,49/1,27 (CH <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> )	3,49/1,27 (CH <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> )	3,50/1,15 (CH <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> )



**Figura 1.11:** Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ -DEPT-Q em  $\text{CDCl}_3$  (125 MHz) de **HL1** e **HL3** mostrando os deslocamentos e as atribuições para cada composto.

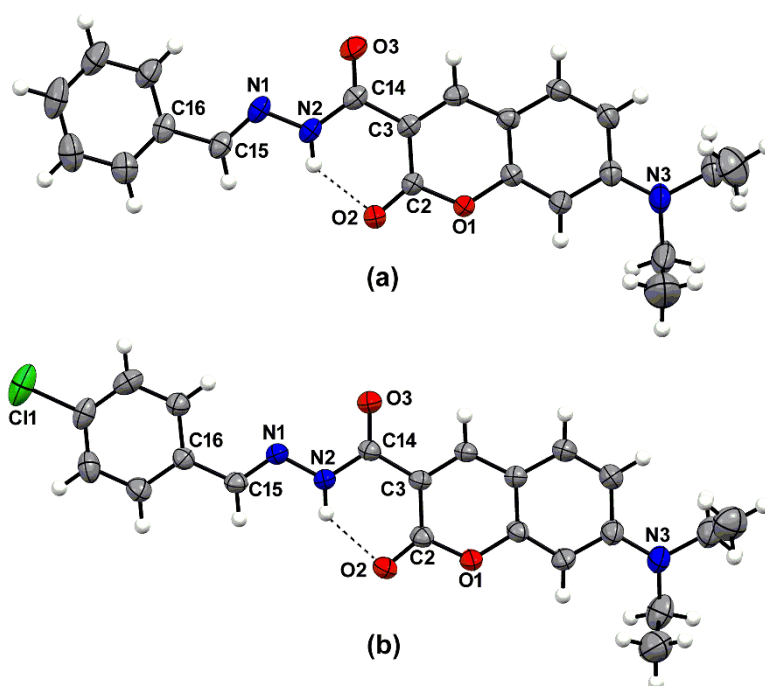
Os valores dos deslocamentos químicos, suas atribuições e os acoplamentos carbono –hidrogênio para o composto **HL1** e seus derivados são apresentados na **Tabela 1.4**.

**Tabela 1.1:** Dados obtidos nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ -DEPT-Q e HSQC dos compostos **HL2-4** em  $\text{CDCl}_3$  e **HL1** e **HL5** em  $\text{DMSO-d}_6$ . Dados obtidos a 125 MHz.

	HL1	HL2	HL3	HL4	HL5
$\delta$ (ppm)					
$\text{C}=\text{O}$ (C14/C2)	162,1/161,7	162,9/159,9	162,8/159,9	162,8/159,9	162,0/ 161,3
$\text{C}$ ( <i>cumarina</i> )	157,5/152,8 109,3/108,0	157,9/153,0 109,1/108,7	157,8/153,0 108,8/108,6	157,8/153,0 108,8/108,6	159,2/157,8 109,0/108,3
$\text{C4}$	147,6	149,3	149,2	149,2	148,8
$\text{C15}$	–	148,6	147,0	147,1	148,6
$\text{C5}$	131,9	131,5	131,4	131,4	132,2
$\text{C6}$	110,5	110,4	110,3	110,3	110,8
$\text{C8}$	96,3	96,7	96,5	96,5	96,4
$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	44,7	45,3	45,2	45,2	44,8
$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	12,7	12,5	12,4	12,4	12,8
$\text{CPh}$	–	133,9	136,2/132,4	132,8/124,6	153,2/127,2
$\text{CHPh}$	–	130,4/128,7/128,0	129,0/128,9	131,8/129,1	129,3/114,8
$\text{OCH}_3$	–	–	–	–	55,7
$\text{HSQC} (^1\text{H} \times ^{13}\text{C})$					
		8,84/149,3 (H4/C4)	8,88/149,4 (H4/C4)	8,84/148,5 (H4/C4)	8,75/148,8 (H4/C4)
		8,23/148,6 (H15/C15)	8,19/147,1 (H15/C15)	8,17/147,1 (H15/C15)	8,36/148,8 (H15/C15)
8,62/147,6 (H4/C4)		7,49/131,5 (H5/C5)	7,50/131,5 (H5/C5)	7,55/131,9 (CH-Ph)	7,74/132,2 (H5/C5)
7,67/131,9 (H5/C5)		7,41/130,4 (CH-Ph)	7,77/129,0 (CH-Ph)	7,49/131,5 (H5/C5)	7,69/129,5 (CH-Ph)
6,78/110,5 (H6/C6)		7,42/128,7 (CH-Ph)	7,40/128,9 (CH-Ph)	7,70/129,2 (CH-Ph)	7,03/114,8 (CH-Ph)
6,58/96,2 (H8/C8)		7,83/128,0 (CH-Ph)	6,70/110,3 (H6/C6)	6,69/110,3 (H6/C6)	6,87/110,8 (H6/C6)
3,45/45,4 ( $\text{CH}_2$ )		6,70/110,4 (H6/C6)	6,54/96,5 (H8/C8)	6,53/96,5 (H8/C8)	6,67/96,3 (H8/C8)
1,11/12,6 ( $\text{CH}_3$ )		6,54/96,7 (H8/C8)	3,48/45,2 ( $\text{CH}_2$ )	3,49/45,0 ( $\text{CH}_2$ )	3,81/55,7 ( $\text{OCH}_3$ )
		3,47/45,3 ( $\text{CH}_2$ )	1,26/12,4 ( $\text{CH}_3$ )	1,26/12,1 ( $\text{CH}_3$ )	3,50/44,89 ( $\text{CH}_2$ )
		1,26/12,5 ( $\text{CH}_3$ )			1,15/12,79 ( $\text{CH}_3$ )

- *Análises por difração de raios X de monocristal (DRX) de HL2 e HL3*

Monocristais de **HL2** e **HL3** foram obtidos por evaporação lenta de soluções etanólicas dos respectivos ligantes, mantidas em geladeira. As unidades assimétricas destes derivados encontram-se representadas na **Figura 1.12**. Os dados de refinamento dos cristais de **HL2** e **HL3** estão disponíveis no anexo (**Tabela A1**), bem como os de comprimento e ângulos de ligações, ângulos de torção e ligações de hidrogênio (**Tabela A2-A5**).



**Figura 1.12:** Unidades assimétricas de **HL2** (a) e **HL3** (b) com elipsóides térmicos traçados no nível de probabilidade de 40%. Códigos por cor: cinza (carbono), vermelho (oxigênio), azul (nitrogênio) e verde (cloro). Os átomos de hidrogênio são representados como esferas brancas. Linhas tracejadas mostram as interações intramoleculares N–H···O. Para melhorar a visualização, parte da desordem do grupo N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> em **HL3** foi omitida.

O derivado **HL2** cristaliza em um sistema monoclinico com grupo de espaço  $P2_1/c$ , parâmetros de célula unitária  $a = 6,8951(3) \text{ \AA}$ ,  $b = 18,9363(8) \text{ \AA}$ ,  $c = 14,0267(6) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 90,644(2)^\circ$  e  $\gamma = 90^\circ$ , e volume igual a  $1831,32(14) \text{ \AA}^3$ . Já **HL3** mostra-se cristalizado em sistema triclinico, com grupo de espaço  $P-1$ , parâmetros de célula unitária  $a = 8,2259(8) \text{ \AA}$ ,  $b = 9,1228(8) \text{ \AA}$ ,  $c = 13,7765(13) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 81,039(3)^\circ$ ,  $\beta = 74,601(3)^\circ$  e  $\gamma = 82,260(3)^\circ$ , e volume igual a  $979,82(16) \text{ \AA}^3$ . As unidades assimétricas de **HL2** e **HL3** contêm uma molécula independente do ligante híbrido contendo os núcleos *N*-acilidrazona e cumarina. As estruturas moleculares são similares, exceto pelos substituintes na posição *para* do anel fenila, sendo para **HL2** um átomo de hidrogênio e **HL3** um átomo de cloro. Os principais dados de comprimento, bem como ângulos diedros, estão mostrados na **Tabela 1.5**.

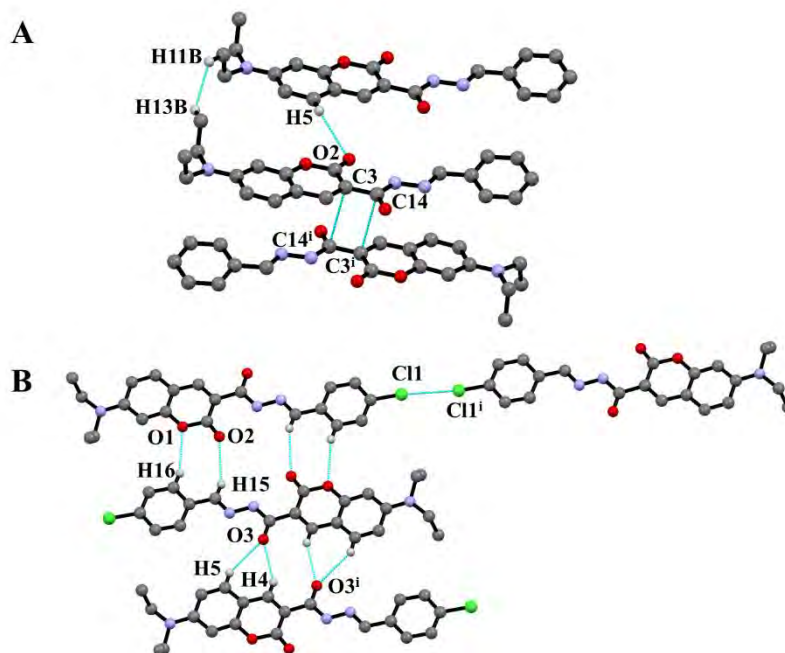
**Tabela 1.5:** Principais comprimentos, ângulos de ligação e torção dos ligantes **HL2** e **HL3** obtidos por DRX.

	<i>Comprimento de ligação [Å]</i>					
	<b>N1–N2</b>	<b>N2–C14</b>	<b>N1=C15</b>	<b>O2=C2</b>	<b>O3=C14</b>	<b>O1–C2</b>
<b>HL2</b>	1,375 (2)	1,351 (2)	1,270 (2)	1,214 (2)	1,222 (2)	1,375 (2)
<b>HL3</b>	1,370 (3)	1,354 (3)	1,270 (3)	1,222 (3)	1,219 (3)	1,381 (3)
	<i>Ângulo diedro [°]</i>					
	<b>N1=C15–C16–C17</b>	<b>N2–N1=C15–C16</b>		<b>O2=C2–C3–C14</b>		
<b>HL2</b>	11,9 (3)	-179,62 (15)		1,6 (3)		
<b>HL3</b>	2,9 (4)	-179,60 (2)		-1,1 (1)		

Os comprimentos das ligações N1–N2, N2–C14 e O1–C2, em torno de 1,35 Å caracterizam uma ligação simples entre os átomos. Já as ligações N1=C15, O2=C2 e O3=C14, apresentam comprimento mais curto, entre 1,21 e 1,27 Å, evidenciando um caráter de ligação dupla. Os valores observados estão de acordo com outros híbridos similares anteriormente descritos<sup>27</sup>, além de confirmarem a obtenção dos derivados em sua forma ceto, uma vez que a possibilidade de hidrazonas exibirem equilíbrio ceto-enólico foi reportada em literatura<sup>18</sup>.

Em relação à isomeria *E/Z*, tem-se que a presença do substituinte fenila da hidrazona duplamente ligado ao N1, com o ângulo de torção N2–N1=C15–C16 próximo a 180°, está de acordo com resultados de compostos similares obtidos em sua forma geométrica *E*<sup>27,52</sup>. A estabilização da conformação de **HL2** e **HL3** se dá através de ligações de hidrogênio intramoleculares envolvendo o fragmento N2–H2...O2 (**Figura 1.12**), como observado por Saeed et al.<sup>49</sup>. Além disto, a presença desta ligação de hidrogênio está de acordo com os deslocamentos observados para a carbonila do anel lactônico nos espectros no infravermelho previamente discutidos.

Devido à deslocalização eletrônica entre os núcleos *N*-acilidrazona e cumarina, ambas as unidades são consideradas planas, com ângulos de torção no fragmento O2=C2–C3–C14 de 1,6 (3)° para **HL2** e -1,1 (1)° para **HL3**. Estruturas de núcleos cumarínicos bem como de seus derivados funcionalizados com grupamento *N*-acilidrazona ou similares, são essencialmente planares<sup>18,53</sup>. A estabilização da estrutura cristalina destes derivados ocorre através de ligações intermoleculares fracas entre duas moléculas vizinhas. Para **HL2**, interações de hidrogênio C<sub>sp2</sub>–H...O entre os núcleos cumarínicos bem como entre os substituintes dietilamino são observadas (**Figura 1.13A**). **HL2** apresenta, ainda, interações intermoleculares do tipo π–π envolvendo o carbono C3 do anel lactônico e carbono carbonílico da hidrazona, sendo a distância C<sub>sp2</sub>...C<sub>sp2</sub> de 3,28 (2) Å, de acordo com dados reportados em literatura<sup>54</sup>.



**Figura 1.13:** Detalhes do empacotamento cristalino de **HL2** (A) e **HL3** (B). Códigos por cor: cinza (carbono), vermelho (oxigênio), azul (nitrogênio) e verde (cloro). Os átomos de hidrogênio são representados como esferas brancas. Linhas tracejadas mostram as interações intermoleculares. Para melhorar a visualização, alguns hidrogênios e parte da desordem do grupo  $N(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$  foram omitidos.

O empacotamento cristalino de **HL3** é também estabilizado por ligações de hidrogênio  $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}\cdots\text{O}$  porém, envolvendo o anel fenila e o anel cumarínico vizinho, o que não foi observado para **HL2** (Figura 1.13B). Uma maior planaridade observada para **HL3**, onde o ângulo diedro entre o anel fenila substituído e o grupo hidrazona [ $\text{N1}=\text{C15}-\text{C16}-\text{C17}$ ] é alterado de  $11,9 (3)^\circ$  em **HL2** para  $-2,9 (4)^\circ$  em **HL3**, pode estar relacionada ao estabelecimento da interação entre os dois anéis. Para o derivado clorado há ainda uma interação  $\text{Cl}(1)\cdots\text{Cl}(1)^i$  ( $i = -x, -y, -z$ ), com distância de  $3,276 (2) \text{ \AA}$  e ângulo  $\text{C19}-\text{Cl}(1)\cdots\text{Cl}(1)^i$  de  $163,8 (1)^\circ$ . Esses parâmetros geométricos estão de acordo com os resultados encontrados em artigos publicados para estruturas similares<sup>55,56</sup>.

- *Espectroscopia na Região do Ultravioleta Visível (UV-Vis)*

Os espectros de absorção na região do UV-Vis dos compostos **HL1-5** foram medidos em DMF, à temperatura ambiente. Visando observar a estabilidade dos compostos para análises biológicas posteriores, em um meio que pode simular, em parte, o meio biológico, os espectros no UV-Vis foram também realizados em tampão fostato (pH 7,4) e em mesma condição de temperatura. Os valores de  $\epsilon$  das absorções exibidas pelos compostos são mostrados na Tabela 1.6 e foram determinados a partir da lei de Lambert-Beer, por regressão linear.

**Tabela 1.6:** Comprimentos de onda (nm) e valores de  $\epsilon$  ( $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ) dos compostos **HL1-5**. Condições experimentais: DMF e tampão fosfato (pH 7,4), temperatura ambiente.

	DMF		Tampão fosfato		Atribuição
	$\lambda_{\text{máx}}$	$\epsilon$	$\lambda_{\text{máx}}$	$\epsilon$	
<b>HL1</b>	415	79584	426	41779	$\pi-\pi^*$
<b>HL2</b>	430	75294	440	102943	
<b>HL3</b>	431	82624	440	77450	
<b>HL4</b>	431	83894	441	74200	
<b>HL5</b>	430	78434	441	70325	

O espectro no UV-Vis de **HL1** em DMF apresenta uma banda intensa, na região do azul, em 415 nm. Já os derivados **HL2-5** apresentaram uma única banda na região de 430 nm no mesmo solvente, estando de acordo com o descrito para derivados de 7-dietilaminocumarina<sup>55,57</sup>. Transições do tipo  $\pi-\pi^*$  de compostos híbridos cumarina-*N*-acilhidrazona são observados na região de 350 a 357 nm<sup>28</sup>. Apesar de os valores observados estarem acima do que é comumente descrito para estas transições, a presença dessas bandas foi, mesmo assim, atribuída às transições  $\pi-\pi^*$  uma vez que, segundo Zhang et al., a presença do substituinte dietilamino na posição 7 do anel cumarínico desloca os valores desta transição para a região do vermelho<sup>58</sup>. Após a formação dos híbridos, foi observado um deslocamento batocrômico de 415 nm em **HL1** para a região de 430 nm em **HL2-5**. Segundo Pereira et al.,<sup>28</sup> a inserção de um grupamento fenólico à estrutura de cumarinas similares leva a uma extensão da conjugação, alterando os valores das bandas de absorção para maior comprimento de onda.

Comparando-se os valores obtidos em DMF e tampão, é observado um deslocamento das bandas de **HL1-5** para região de maior comprimento de onda (426 a 441 nm), contudo mantém-se o mesmo comportamento apresentado em DMF. Compostos derivados de hidrazonas mostraram uma dependência entre valores de absorção das bandas e a polaridade do solvente onde um deslocamento batocrômico era observado em solventes mais polares<sup>59</sup>. Este fenômeno, conhecido como solvatochromismo pode explicar a variação dos valores de  $\lambda$  máximo observados nos espectros de **HL1-5**, em DMF e água (tampão).

- *Voltametria Cíclica (VC)*

Os processos eletroquímicos de **HL1-5** foram investigados por voltametria cíclica em DMF e os valores dos processos redox *vs* Fc/Fc<sup>+</sup> e *vs* Ag/Ag<sup>+</sup> são apresentados na **Tabela 1.7**.

Os voltamogramas cíclicos dos ligantes **HL1-4** apresentam um pico irreversível na região catódica (I<sub>c</sub>) entre -2,06 a -1,91 V *vs* Fc/Fc<sup>+</sup>. Por outro lado, observa-se pela **Figura 1.14D** que **HL5** exibe uma onda catódica adicional (I<sub>c</sub>) em -1,71 V *vs* Fc/Fc<sup>+</sup>. Voltamogramas cíclicos de híbridos cumarinas-piridina mostram dois picos de redução, variando de -1,57 a -2,13 V *vs* Ag/Ag<sup>+</sup>, que correspondem a duas transferências eletrônicas consecutivas do grupo carbonila endocíclico do anel da cumarina<sup>60</sup>. Por outro lado, compostos análogos exibiram um pico catódico irreversível em torno de -1,8 V *vs* Fc/Fc<sup>+</sup> atribuído à redução do grupo C=O da porção *N*-acilhidrazona<sup>61</sup>. Em outros trabalhos, picos catódicos na região de -1,75 a -1,38 V *vs* Fc/Fc<sup>+</sup> para derivados de hidrazonas, foram atribuídos à redução da ligação C=N, presente no grupo imínico<sup>62,63</sup>. Em nosso caso, acredita-se que o pico catódico de redução (I<sub>c</sub>) em torno de -1,9 V *vs*

Fc/Fc<sup>+</sup> esteja relacionado à redução de carbonila, pois um processo na mesma região é observado para **HL1**, que não apresenta ligação C=N.

**Tabela 1.7:** Dados eletroquímicos para os compostos **HL1-5**. Condições experimentais: DMF seco, à temperatura ambiente, concentração = 1 x 10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup>, velocidade = 100 mV s<sup>-1</sup>, ET = carbono vítreo, EA = platina, ER = Ag/Ag<sup>+</sup>, eletrólito suporte = PTBA a 0,1 mol L<sup>-1</sup> e referência interna = ferroceno.

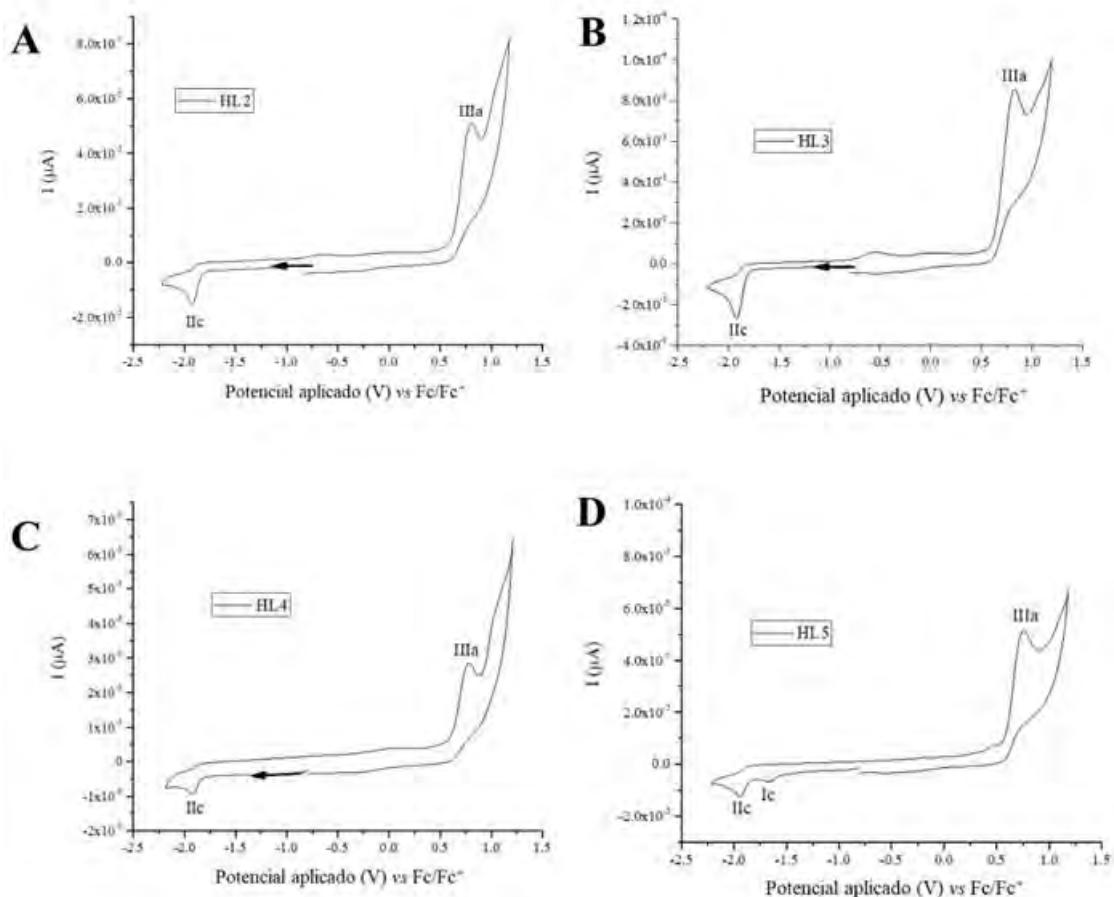
	Potenciais redox vs Fc/Fc <sup>+</sup> (V)					Potenciais redox vs Ag/Ag <sup>+</sup> (V)				
	Ic	IIc	Ia	IIa	IIIa	Ic	IIc	Ia	IIa	IIIa
<b>HL1</b>	–	-2,06	0,27	0,49	0,77	–	-1,65	0,69	0,91	1,19
<b>HL2</b>	–	-1,95	–	–	0,80	–	-1,53	–	–	1,23
<b>HL3</b>	–	-1,91	–	–	0,81	–	-1,50	–	–	1,22
<b>HL4</b>	–	-1,92	–	–	0,78	–	-1,53	–	–	1,16
<b>HL5</b>	-1,71	-1,97	–	–	0,80	-1,29	-1,53	–	–	1,22

a: processo anódico

c: processo catódico

Analisando-se a região anódica, **HL1** apresenta três picos de oxidação Ia, IIa e IIIa em +0,27, +0,49 e +0,77 vs Fc/Fc<sup>+</sup> (**Figura A2**, anexo), no entanto para os derivados **HL2-5**, somente o processo de oxidação IIIa é claramente observado (~ +0,8V vs Fc/Fc<sup>+</sup>). Compostos derivados de *N*-acilidrazonas apresentam picos anódicos entre +0,84 e +1,35 vs Fc/Fc<sup>+</sup>.<sup>64</sup> Por outro lado, uma onda anódica irreversível em torno de +0,80 V vs Fc/Fc<sup>+</sup> foi associada ao núcleo cumarínico presente na estrutura de um derivado híbrido de naftoquinona<sup>65</sup>. Sendo assim, as respostas oxidativas apresentadas por **HL1-5** poderiam estar relacionadas a processos de oxidação referentes, tanto ao grupo hidrazida/hidrazona, quanto ao núcleo cumarínico, presentes na molécula.





**Figura 1.14:** Voltamogramas cíclicos vs  $\text{Fc}/\text{Fc}^+$  em DMF a  $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  com  $V = 100 \text{ mV s}^{-1}$  para **HL2-5**. As demais condições experimentais estão descritas na **Tabela 1.7**.

#### 1.4. CONCLUSÕES

A metodologia reacional utilizada na síntese dos quatro derivados híbridos inéditos do tipo cumarina-*N*-acilidrazona (**HL2-5**) mostrou-se satisfatória e reprodutível, levando à obtenção dos compostos em sua forma pura, com bons rendimentos e com as estruturas esperadas, sendo confirmadas por todas técnicas de caracterização utilizadas. A similaridade entre as análises espectroscópicas e analíticas de **HL2-5** indicaram que todos os ligantes possuem a mesma configuração.

## 1.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - PEREIRA, T. M.; FRANCO, D. P.; VITÓRIO, F.; KUMMERLE, A. E. Coumarin Compounds in Medicinal Chemistry: Some Important Examples from the Last Years. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 124-148, 2018.
- 2 - MATOS, M. J.; SANTANA, L.; URIARTE, E.; ABREU, O. A.; MOLINA, E.; YORDI, E. G. Coumarins—an important class of phytochemicals. IN: RAO, V.; RAO, L. (Ed.) **Phytochemicals-Isolation, Characterisation and Role in Human Health**, p. 113-140, BoD—Books on Demand, 2015.
- 3 - TALAPATRA S.K., TALAPATRA B. **Chemistry of Plant Natural Products**. Springer, Berlin, Heidelberg, 2015.
- 4 - VENUGOPALA, K. N.; RASHMI, V.; ODHAV, B. Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, v. 2013, p. 1-14, 2013.
- 5 - BOSE, S. D.; RUDRADAS, A. P.; HARI BABU, M. The indium(III) chloride-catalyzed von Pechmann reaction: A simple and effective procedure for the synthesis of 4-substituted coumarins. **Tetrahedron Letters** v. 43, n. 50, p. 9195-9197, 2002.
- 6 - BORGES, F.; ROLEIRA, F.; MILHAZES, N.; SANTANA, L.; URIARTE, E. Simple Coumarins and Analogues in Medicinal Chemistry: Occurrence, Synthesis and Biological Activity. **Current Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 8, p. 887-916, 2005.
- 7 - JONES, G. **Organic Reactions**. v. 15, p.204-599, 1967.
- 8 - MEDINA, F. G.; MARRERO, J. G.; MACÍAS-ALONSO M.; GONZALES, M. C.; CÓRDOVA-GUERRERO, I.; GARCIA, A. G. T.; OSEGUEDA-ROBLES, S. Coumarin heretocyclic derivative: chemical synthesis and biological activity. **Natural Product Reports**, v. 32, p. 1472-1507, 2015.
- 9 - JAIN, P. K., JOSHI, H. Coumarin: Chemical and pharmacological profile. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 2, n. 6, p. 236-240, 2012.
- 10 - CUNHA, S.; IUNES, C. E. M.; OLIVEIRA, C. C.; SANTANA, L. L. B. Síntese de ácidos cumarino-3-carboxílicos e sua aplicação na síntese total da aiapina, cumarina e umbeliferona. **Química Nova**, v. 38, n. 8, p. 1125-1131, 2015.
- 11 - SHAVETA, S. M.; PALWINDER, S. Hybrid molecules: The privileged scaffolds for various pharmaceuticals. **European Journal of Medicinal Chemistry**, n.124, p.500-536, 2016.
- 12 - SANDHU, S.; BANSAL, Y.; SILAKARI, O.; BANSAL, G. Coumarin hybrids as novel therapeutic agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry** v. 22, n. 15, p. 3806-3814, 2014.

- 13 - EMAMI, S.; DADASHPOUR, S. Current developments of coumarin-based anti-cancer agents in medicinal chemistry. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 102, p. 611-630, 2015.
- 14 - ANGELOVA, V. T.; VALCHEVA, V.; PENCHEVA, T.; VOYNIKOV, Y.; VASSILEV, N.; MIHAYLOVA, R. Synthesis, antimycobacterial activity and docking study of 2-aryl-[1]benzopyrano[4,3-c]pyrazol-4(1H)-one derivatives and related hydrazide-hydrazones. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters** v. 27, n. 13, p. 2996-3002, 2017.
- 15 - NASR, T.; BONDOCK, S.; RASHED, H. M.; FAYAD, W.; YOUNS, M. SAKR, T. M. Novel hydrazide-hydrazone and amide substituted coumarin derivatives: Synthesis, cytotoxicity screening, microarray, radiolabeling and in vivo pharmacokinetic studies. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 151, p. 723-739, 2018.
- 16 - SUGIURA, M.; KOBAYASHI, S. N-acylhydrazones as versatile electrophiles for the synthesis of nitrogen-containing compounds. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 44, n. 33, p.5176-5186, 2005.
- 17 - WAGNER, B. D. The use of coumarins as environmentally-sensitive fluorescent probes of heterogeneous inclusion systems. **Molecules**, v. 14, n.1, p. 210-237, 2009.
- 18 - WANG, K.; MA, L.; LIU, G.; CAO, D.; GUAN, R.; LIU, Z. Two fluorescence turn-on coumarin Schiff's base chemosensors for cyanide anions. **Dyes and Pigments** v. 126, p. 104-109, 2016.
- 19 - HE, G.; LIU, X.; XU, J.; JI, L.; YANG, L.; FAN, A.; WANG, S.; WANG, Q. Synthesis and application of a highly selective copper ions fluorescent probe based on the coumarin group. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 190, p. 116-120, 2018.
- 20 - YOU, Q. H.; LEE, A. W. M.; CHAN, W. H.; ZHU, X. M.; LEUNG, K. C. F. A coumarin-based fluorescent probe for recognition of Cu<sup>2+</sup> and fast detection of histidine in hard-to-transfect cells by a sensing ensemble approach. **Chemical Communications**, v. 50, p. 6207-6210, 2014.
- 21 - WU, J. S.; LIU, W. M.; ZHUANG, X. Q.; WANG, F.; WANG, P. F.; TAO, S. L.; ZHANG, X. H.; WU, S. K.; LEE, S. T. Fluorescence turn on of coumarin derivatives by metal cations: a new signaling mechanism based on C=N isomerization. **Organic Letters**, v. 9, n.1, p. 33-36, 2007.
- 22 - HALLI, M. B.; SUMATHI, R. B.; KINNI, M. Synthesis, spectroscopic characterization and biological evaluation studies of Schiff's base derived from naphthofuran-2-carbohydrazide with 8-formyl-7-hydroxy-4-methyl coumarin and its metal complexes. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 99, p. 46-56, 2012.
- 23 - ALI, R.; MARELLA, A.; ALAM, T.; NAZ, R.; AKHTER, M.; SHAQUIQUZZAMAN, M.; SAHA, R.; TANWAR, O.; ALAM, M.; HOODA, J. Review

of biological activities of hydrazones. **Indonesian Journal of Pharmacology**, v. 23, p. 193-202, 2012.

24 - PADMINI, K., PREETHI, P. J., DIVYA, M., ROHINI, P., LOHITA, M., SWETHA, K., KALADAR, P. A Review on Biological Importance of Hydrazones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 4, p. 43-58, 2013.

25 - CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms**. Norwell: Springer Science Business Media, LLC, 2007.

26 - ISENMANN, A. F. **Princípios da Síntese Orgânica**. Timóteo, MG: Edição do Autor, 2ª edição, 962 páginas, 2013.

27 - ANGELOVA, V. T.; VALCHEVA, V.; VASSILEV, N. G.; BUYUKLIEV, R.; MOMEKOV, G.; DIMITROV, I.; SASO, L.; DJUKIC, M.; SHIVACHE, B. Antimycobacterial activity of novel hydrazide-hydrazone derivatives with 2H-chromene and coumarin scaffold. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters** v. 27, p. 223-227, 2017.

28 - PEREIRA, T. M., VITÓRIO, F., AMARAL, R. C., ZANONI, K. P. S., IHA, N. Y. M. E KUMMERLE, A. E. Microwave-assisted synthesis and photophysical studies of novel fluorescent N-acylhydrazone and semicarbazone-7-OH-coumarin dyes. **New Journal of Chemistry**, v. 40, n. 10, p. 8846-8854, 2016.

29 - NASR, T.; BONDOCK, S.; YOUNS, M. Anticancer activity of new coumarin substituted hydrazide-hydrazone derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 76, p. 539-548, 2014.

30 - GAGNE, R. R.; KOVAL, C. A.; LISENSKY, G. C. Ferrocene as an Internal Standard for Electrochemical Measurements. **Inorganic Chemistry**, v. 19, n. 9, p. 2854-2855, 1980.

31 - Bruker APEX v2016.1-0 or v2017.3-0, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2007.

32 - SAINT v8.37A or v8.38A, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2013

33 - G.M. Sheldrick. SADABS, Program for Empirical Absorption Correction of Area Detector Data University of Göttingen, Germany, 1996.

34 - SHELDRIK, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry**, v. 71, n. Md, p. 3-8, 2015.

35 - MACRAE, C. F.; BRUNO, I. J.; CHISHOLM, J. A.; EDGINGTON, P. R.; MCCABE, P.; PIDCOCK, E.; RODRIGUEZ-MONGE, L.; TAYLOR, R.; VAN DE STREEK, J.; WOOD, P. A. Mercury CSD 2.0 - New features for the visualization and investigation of crystal structures. **Journal of Applied Crystallography**, v. 41, n. 2, p. 466-470, 2008.

- 36 - HUANG, K.; LIU, M.; WANG, X.; CAO, D.; GAO, F.; ZHOU, K.; WANG, W.; ZENG, W. Cascade reaction and FRET-based fluorescent probe for the colorimetric and ratiometric signaling of hydrogen sulfide. **Tetrahedron Letters** v. 56, n. 24, p. 3769-3773, 2015.
- 37 - LONG L, WU Y, WANG L, GONG A, HU F, ZHANG C. A fluorescent probe for hypochlorite based on the modulation of the unique rotation of the N-N single bond in acetohydrazide. **Chemical Communications**, v. 51, n. 52, p. 10435-10438, 2015.
- 38 - VEKARIYA, R. H.; PATEL, K. D.; RAJANI, D. P.; RAJANI, S. D.; PATEL, H. D. A one pot, three component synthesis of coumarin hybrid thiosemicarbazone derivatives and their antimicrobial evolution. **Journal of the Association of Arab Universities for Basic and Applied Sciences** v. 23, p. 10-19, 2017.
- 39 - COSTA, F. N.; DA SILVA, T. F.; SILVA, E. M. B.; BARROSO, R. C. R.; BRAZ, D.; BARREIRO, E. J.; LIMA, L. M.; PUNZO, F.; FERREIRA, F. F. Structural feature evolution-from fluids to the solid phase-and crystal morphology study of LASSBio 1601: A cyclohexyl-N-acylhydrazone derivative. **RSC Advances** v. 5, n. 50, p. 39889-39898, 2015.
- 40 - MORI, A.; SUZUKI, T.; SUNATSUKI, Y.; KOBAYASHI, A.; KATO, M.; KOJIMA, M.; NAKAJIMA, K. Linkage and geometrical isomers of dichloridobis (triphenylphosphine) ruthenium(II) complexes with quinoline-2-carbaldehyde (pyridine-2-carbonyl) hydrazone: Their molecular structures and electrochemical and spectroscopic properties. **European Journal of Inorganic Chemistry** n. 1, p. 186-197, 2014.
- 41 - LENZI, E.; FAVER, L. O. B.; TANAKA, A. S.; SILVA, M. B.; FILHO, E. A. V.; GIMENES, M. J. G. **Química Geral Experimental**. Rio de Janeiro: Freitas Bastos Editora, 2004.
- 42 - PAVIA, D.L., LAMPMAN, G.M., KRIZ, G.S., VYVYAN, J.R. **Introdução à Espectroscopia** – Tradução da 4ª edição norte americana, Cengage Learning, 2010.
- 43 - KENDUR, U.; CHIMMALAGI, G. H.; PATIL, S. M.; GUDASI, K. B.; FRAMPTON, C. S.; MANGANAVAR, C. V.; MUCHCHANDI, I. S. Mononuclear late first row transition metal complexes of ONO donor hydrazone ligand: Synthesis, characterization, crystallographic insight, in vivo and in vitro anti-inflammatory activity. **Journal of Molecular Structure** v. 1153, p. 299-310, 2018.
- 44 - SAEED, A.; ARSHAD, M. I.; BOLTE, M.; FANTONI, A. C.; ESPINOZA, Z. Y. D.; ERBEN, M. F. On the roles of close shell interactions in the structure of acyl-substituted hydrazones: An experimental and theoretical approach. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy** v. 157, p. 138-145, 2016.
- 45 - KAMATH, P. R.; SUNIL, D.; AJEES, A. A.; PAI, K. S. R.; BISWAS, S. European Journal of Medicinal Chemistry benzohydrazide as a probable Bcl-2 / Bcl-xL inhibitor with apoptotic and anti-metastatic potential. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 120, p. 134-147, 2016.

- 46 - ELSHEMY, H. A. H.; ZAKI, M. A. Design and synthesis of new coumarin hybrids and insight into their mode of antiproliferative action. **Bioorganic and Medicinal Chemistry** v. 25, n. 3, p. 1066-1075, 2017.
- 47 - BEENA, T.; SUDHA, L.; NATARAJ, A.; BALACHANDRAN, V.; KANNAN, D.; PONNUSWAMY, M. N. Synthesis, spectroscopic, dielectric, molecular docking and DFT studies of (3*E*)-3-(4-methylbenzylidene)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-one: An anticancer agent. **Chemistry Central Journal** v. 11, n. 1, p. 1-19, 2017.
- 48 - XU, R.; YE, Y.; ZHAO, W. **Introduction to Natural Products Chemistry**. CRC Press, 381 páginas, 2011.
- 49 - SAEED, A.; ASHRAF, S.; FLÖRKE, U.; ESPINOZA, Z. Y. D.; ERBEN, M. F.; PÉREZ, H. Supramolecular self-assembly of a coumarine-based acylthiourea synthon directed by  $\pi$ -stacking interactions: Crystal structure and Hirshfeld surface analysis. **Journal of Molecular Structure** v. 1111, p. 76-83, 2016.
- 50 - VITÓRIO, F.; MOREIRA, T. P.; CASTRO, R. N.; GUEDES, G. P.; GRAEBINAB, C. S.; KUMMERLE, A. E. Synthesis and mechanism of novel fluorescent coumarin–dihydropyrimidinone dyads obtained by the Biginelli multicomponent reaction. **New Journal of Chemistry**, v. 39, n. 3, p. 2323-2332, 2015.
- 51 - LONG, L.; WU, Y.; WANG, L.; GONG, A.; HU, R.; ZHANG, C. Complete suppression of the fluorophore fluorescence by combined effect of multiple fluorescence quenching groups: A fluorescent sensor for Cu<sup>2+</sup> with zero background signals. **Analytica Chimica Acta** v. 908, p. 1-7, 2016.
- 52 - BISPO, M. L. F.; ALCANTARA, C. C.; WARDELL, S. M. S. V.; DE SOUZA, M. V. N.; WARDELL, J. L. Variations in the intermolecular interactions in (E) benzaldehyde 7-chloro-1-methyl-4*H*-quinolinyl-4-ylidene-hydrazone and seven halo derivatives. **Zeitschrift für Kristallographie - Crystalline Materials** v. 231, n. 4, p. 219-235, 2016.
- 53 - WU, Q.; MA, L.; XU, Y.; CAO, D.; GUAN, R.; LIU, Z.; YU, X. Two coumarin formhydrazone compounds as chemosensors for copper ions. **Inorganic Chemistry Communications** v. 69, p. 7-9, 2016.
- 54 - JANIÁK, C. A critical account on  $\pi$ -stacking in metal complexes with aromatic nitrogen-containing ligands. **Dalton Transactions**, v.21, p.3885-3896, 2000.
- 55 - WANG, K.; LIU, Z.; GUAN, R.; CAO, D.; CHEN, H.; SHAN, Y. Coumarin benzothiazole derivatives as chemosensors for cyanide anions. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy** v. 144, p. 235-242, 2015.
- 56 - DESIRAJU, G. R.; PARTHASARATHY, R. The nature of halogen...halogen interactions: are short halogen contacts due to specific attractive forces or due to close packing of nonspherical atoms? **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, p.8725-8726, 1989.

- 57 - MA, L.; XU, Y.; WANG, K.; ZHOU, C.; CAO, D.; SHAN, Y.; WU, Q. Synthesis and recognition properties for copper ions and cyanide anions of two coumarin hydrazide compounds. **Inorganic Chemistry Communications** v. 58, p. 24-26, 2015.
- 58 - ZHANG, H.; YU, T.; ZHAO, Y.; FAN, D.; CHEN, L.; QIU, Y.; QIAN, L.; ZHANG, K.; YANG, C., Crystal structure and photoluminescence of 7-(N,N'-diethylamino)-coumarin-3-carboxylic acid. **Spectrochimica Acta Part A**, v.69, p.1136-1139, 2008.
- 59 - SACHDEVA, T.; BISHNOI, S.; MILTON, M. D. Multi-Stimuli Response Displaying Novel Phenothiazine-Based Non-Planar D- $\pi$ -A Hydrazones: Synthesis, Characterization, Photophysical and Thermal studies. **Chemistry Select** v. 2, n. 34, p. 11307-11313, 2017.
- 60 - NUÑEZ-VERGARA, L. J., PARDO-JIMÉNEZ, V., BARRIENTOS, C., OLEA-AZAR, C. A., ENCINA, P. A. N., SQUELLA, J. A., Dihydropyridine-fused and pyridine-fused coumarins: Reduction on a glassy carbon electrode in dimethylformamide. **Electrochimica Acta**, v.85, p.336-344, 2012.
- 61 - AREAS, E. S., BRONSATO, B. J. S., PEREIRA, T. M., GUEDES, G. P., MIRANDA, F. DA S., KUMMERLE, A. E., CRUZ, A. G. B. E NEVES, A. P., Novel CoIII complexes containing fluorescent coumarin-*N*-acylhydrazone hybrid ligands: synthesis, crystal structures, solution studies and DFT calculations. **Spectrochimica Acta Part A**, v.187, p.130-142, 2017.
- 62 - PATOLE, J.; SANDBHOR, U.; PADHYE, S.; DEOBAGKAR, D. N.; ANSON, C. E.; POWELL, A. Structural chemistry and in vitro antitubercular activity of acetylpyridine benzoyl hydrazone and its copper complex against *Mycobacterium smegmatis*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 13, n. 1, p. 51-55, 2003.
- 63 - TOLEDANO-MAGANA, Y., MELENDREZ-LUEVANO, R., NAVARRO-OLIVARRIA, M., GARCÍA-RAMOS, J. C., FLORES-ALAMO, M., ORTIZ-FRADE, L., CABRERA-VIVAS, B. M. Synthesis, characterization and evaluation of the substituent effect on the amoebicide activity of new hydrazone derivatives. **MedChemComm**, v. 5, n. 7, p. 989-996, 2014.
- 64 - DUARTE, C. D.; TRIBUTINO, J. L. M.; LACERDA, D. I.; MARTINS, M. V.; ALEXANDRE-MOREIRA, M. S.; DUTRA, F.; BECHARA, E. J. H.; DE-PAULA, F. S.; GOULART, M. O. F.; FERREIRA, J.; CALIXTO, J. B.; NUNES, M. P.; BERTHO, A. L.; MIRANDA, A. L. P.; BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. Synthesis, pharmacological evaluation and electrochemical studies of novel 6-nitro-3,4-methylenedioxyphenyl-*N*-acylhydrazone derivatives: Discovery of LASSBio-881, a new ligand of cannabinoid receptors. **Bioorganic and Medicinal Chemistry** v. 15, n. 6, p. 2421-2433, 2007.
- 65 - MIRANDA, F. S.; RONCONI, C. M.; SOUSA, M. O. B.; SILVEIRA, G. Q.; VARGAS, M. D. 6-aminocoumarin-naphthoquinone conjugates: design, synthesis, photophysical and electrochemical properties and DFT calculations. **Journal of Brazilian Chemistry Society**. v.25, p.133-142, 2014.

*Capítulo II: Obtenção de complexos  
do tipo Ru(II)-Cl-DMSO*

---

---



## RESUMO

Este capítulo se inicia com uma revisão de literatura sobre a obtenção dos complexos precursores *cis*- e *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>], seguido das principais metodologias de síntese para seus derivados do tipo Ru(II)-Cl-DMSO. Também são discutidos os mecanismos de substituição em complexos octaédricos de Ru(II), além das reações de hidrólise e isomerização desta classe de compostos. Em seguida, é descrita a síntese de quatro complexos inéditos do tipo *trans-cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>2</sub>(HLn)] (**C2-5**), derivados dos híbridos de cumarina-*N*-acilidrazona **HL2-5** descritos no Capítulo 1. Além dos complexos **C2-5**, é descrita a formação do complexo **C1**, oriundo da hidrólise dos ligantes utilizados (**HL2-5**) na presença de Ru(II). Os procedimentos reacionais, bem como caracterizações por análise elementar (CNH), IV, RMN (1D e 2D) de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, UV-Vis e a descrição das estruturas dos complexos **C2-5** determinadas por DRX de monocristal, são discutidas no texto. Dados de voltametria cíclica também são apresentados.

## ABSTRACT

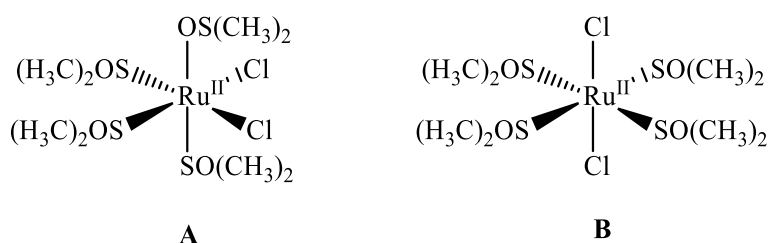
Initially, this chapter presents a literature review addressing the reaction of the *cis*- and *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] precursors, followed by the main synthetic methodologies for their Ru(II)-Cl-DMSO derivatives. The substitution mechanisms of octahedral Ru(II) complexes are also discussed, besides the hydrolysis reactions and isomerization of this class of compounds. In addition, we report the synthesis of four novel Ru(II) complexes of the type *trans-cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>2</sub>(HLn)] (**C2-5**), derived from the coumarin-*N*-acylhydrazone hybrids **HL2-5** described in Chapter 1. The formation of complex **C1** is also described, as the result of partial hydrolysis of the ligands in the presence of Ru(II). Reaction procedures as well as characterization methods, such as elemental analysis, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C-NMR (1D and 2D) and UV-Vis spectroscopy and the description of the structures of **C2-5**, determined by single crystal XRD analyses are also discussed. Cyclic voltammetry data are also presented.

## 2.1. INTRODUÇÃO

O rutênio, metal de transição pertencente ao Grupo 8 da tabela periódica, está situado na segunda série de transição (5º período) e se destaca pela capacidade de formar complexos metálicos que podem assumir variados estados de oxidação, que vão de -2 a +8 (exceto -1), permitindo que esse metal apresente uma química diversificada.<sup>1</sup> Os estados de oxidação mais comuns são +2, +3 e +4, e seus complexos podem apresentar ainda números de coordenação indo de 4 a 7, bem como variadas geometrias<sup>2</sup>.

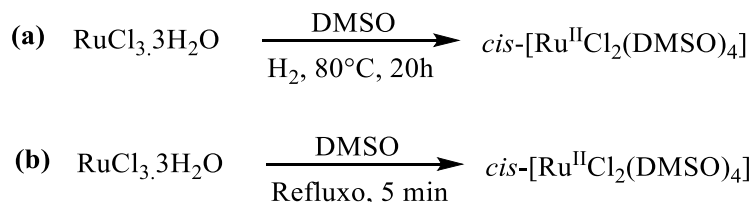
Devido à sua vasta aplicabilidade, indo da área de química de materiais à biológica, complexos de rutênio têm sido amplamente descritos e, em relação às atividades farmacológicas, têm se destacado por suas propriedades antitumorais<sup>3,4</sup>. Complexos do tipo Ru-Cl-DMSO têm chamado a atenção devido às suas propriedades biológicas e catalíticas, sendo sua maior conquista na área medicinal como agentes anticâncer<sup>1</sup>. Os compostos Na[*trans*-Ru<sup>III</sup>(DMSO)(Im)Cl<sub>4</sub>] (NAMI) e seu sal imidazólio ImH[*trans*-Ru<sup>III</sup>(DMSO)(Im)Cl<sub>4</sub>] NAMI-A, foram os primeiros compostos de rutênio a entrar em testes de fase clínica<sup>1</sup>.

Os primeiros relatos de síntese de compostos do tipo Ru(II)-Cl-DMSO datam da década de 70, com a obtenção do complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] (**Figura 2.1A**) e de sua estrutura cristalina<sup>5,6,7</sup>. Anos depois<sup>8</sup>, a síntese e a estrutura do derivado *trans* (**Figura 2.1B**) foram elucidadas.



**Figura 2.1:** *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] (**A**) e *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] (**B**)

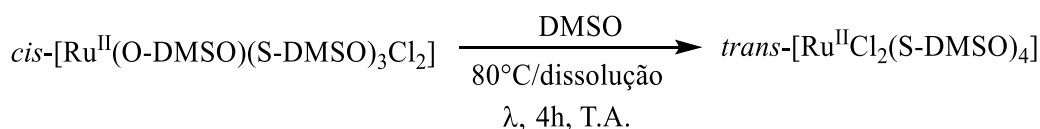
O primeiro artigo, publicado em 1971, mostra a síntese do isômero *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] partindo do precursor RuCl<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O, em DMSO, atmosfera de hidrogênio, a 80°C por 20 h (**Esquema 2.1a**) onde, visto que o tempo de redução do Ru(III) a Ru(II) em DMSO à temperatura ambiente era da ordem de dias, a presença de um catalisador como o hidrogênio se fazia necessária<sup>5</sup>. Já em 1973<sup>6</sup>, uma rota sintética mais rápida foi descrita partindo-se do mesmo precursor, em DMSO como solvente e mantendo a mistura reacional sob refluxo por 5 min (**Esquema 2.1b**).



**Esquema 2.1:** Metodologias descritas na década de 70 para a síntese do composto *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>].

Nestes artigos os autores já consideravam, devido aos estiramentos Ru–O e Ru–S observados no infravermelho, a coexistência de moléculas de DMSO coordenadas, tanto

pelo átomo de enxofre (S-DMSO), quanto oxigênio (O-DMSO). Inicialmente, em ambos os casos, acreditava-se, baseado nas características espectrais dos compostos, que se tratava do isômero com os átomos de cloro em posição *trans* ou de uma mistura de isômeros. Em 1975<sup>7</sup>, com a elucidação da estrutura cristalina, foi possível afirmar a isomeria do composto obtido corrigindo sua descrição como forma *cis* e não *trans*. Uma estrutura com configuração geométrica octaédrica distorcida em torno do átomo de Ru(II) foi descrita. O metal se encontra coordenado a duas moléculas S-DMSO e dois átomos de cloro em posição *cis* no plano basal da estrutura e com a uma molécula O-DMSO e outra S-DMSO nas posições axiais completando a esfera de coordenação. Já a síntese e a estrutura cristalina do *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>], descrita em 1988<sup>8</sup>, foi realizada partindo-se da solubilização do isômero *cis* em DMSO a 80 °C seguindo-se de irradiação da solução por 4 h à temperatura ambiente (**Esquema 2.2**). Para este complexo, a estrutura octaédrica distorcida é mantida, porém, as posições axiais são preenchidas pelos átomos de cloro em posições *trans* e as posições equatoriais por quatro moléculas de DMSO coordenadas via enxofre.



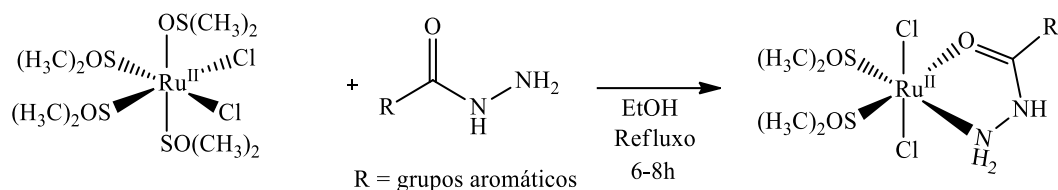
**Esquema 2.2:** Metodologia de síntese do composto *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>].

O composto *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] apresenta uma estabilidade termodinâmica maior que seu isômero *trans*<sup>9</sup>. Ligações Ru–S maiores para o isômero *trans* associadas à influência *trans* do S, a grande competição entre os ligantes DMSO *trans* pela retrodoação π, além da repulsão estérica no plano da estrutura, são descritos como possíveis motivos para essa diferença de estabilidade. Além destes fatores, o isômero *cis* apresenta, tanto no plano axial (S-Ru-O) quanto no plano equatorial (S-Ru-Cl), moléculas de caráter receptor (DMSO-S: π-receptor) e doador (DMSO-O: σ-doador e Cl: π-doador) coordenadas de maneiras opostas, originando interações cooperativas que contribuem para fortalecer as ligações e estabilização da estrutura uma vez que, duas moléculas de caráter receptor em posições opostas geraria a competição pelos elétrons π do íon metálico e, conseqüentemente, enfraquecimento das ligações e uma estrutura menos estável<sup>8</sup>. O íon Ru(II), de caráter mole, prefere a coordenação via átomo de enxofre, em que as propriedades π aceptoras dos sulfóxidos estabilizam a ligação Ru(II)–S através da retrodoação π dos orbitais preenchidos do metal para os orbitais vazios do enxofre<sup>10</sup>. Para uma maior estabilidade das ligações, é preferida a manutenção do sulfóxido (receptor-π) em posição *trans* ao cloreto (doador-π) e, como a presença de duas moléculas de caráter receptor-π (S-DMSO) geraria competição pelos elétrons π do íon metálico, torna-se mais favorável a coordenação do último DMSO via O-DMSO, um ligante com características σ-doadoras<sup>11</sup>. A configuração geométrica, que confere a presença de ligações lábeis, bem como a grande estabilidade à oxidação, fazem do composto *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] um excelente material de partida para a síntese de novos complexos do tipo Ru(II)-Cl-DMSO<sup>8,11</sup>.

### 2.1.1. Síntese de derivados do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] do tipo [RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>2</sub>(HL)]

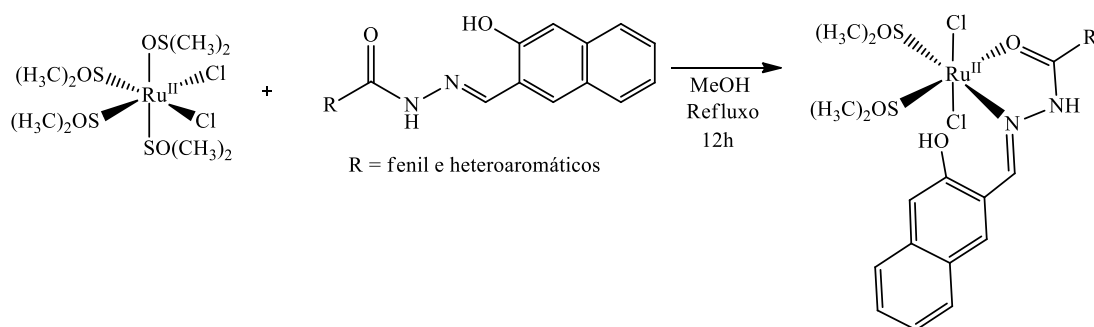
Dentre os derivados do precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>], destacam-se os complexos do tipo [RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>2</sub>(HL)], produtos da substituição de dois ligantes DMSO do precursor, por um ligante bidentado HL, normalmente contendo grupos *N,O*-

doadores, pelos quais o rutênio possui grande afinidade<sup>12</sup>. As reações de derivados de hidrazidas heterocíclicas ácidas sob refluxo na presença do precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>], em etanol, por 6-8 h, levaram à formação dos complexos com as estruturas mostradas no **Esquema 2.3**<sup>13</sup>.



**Esquema 2.3:** Síntese de novos complexos Ru(II)-Cl-DMSO-hidrazida.

Complexos do tipo *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>2</sub>(HL)], contendo ligantes HL do tipo hidrazona também têm sido obtidos. Algesan e colaboradores<sup>14,15</sup> descreveram a síntese deste tipo de complexos através da adição de uma solução metanólica quente do ligante sobre o precursor, seguido de refluxo, por 12 h (**Esquema 2.4**).



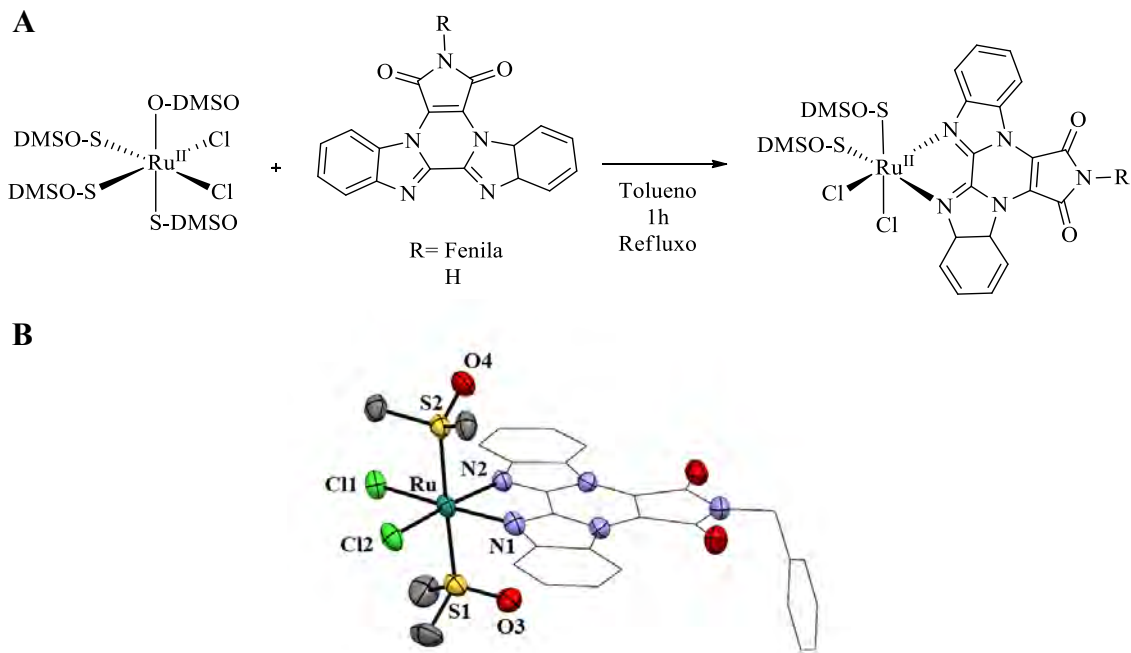
**Esquema 2.4:** Rota sintética para complexos *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>2</sub>(HL)], onde HL são ligantes derivados de hidrazonas.

Complexos Ru(II)-Cl-DMSO contendo quelatos ON/SN derivados de semicarbazonas, tiosemicarbazonas e hidrazonas foram reportadas por Mahalingan e colaboradores,<sup>16,17,18</sup> através das reações de *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] com os respectivos ligantes, sob refluxo, em etanol, por 4-8 h. Os complexos foram obtidos na forma cristalina, onde a estrutura mostra o ligante neutro, coordenado de forma bidentada ao Ru(II), que tem sua esfera de coordenação completa por dois íons cloretos em posição *trans* e duas moléculas de DMSO-S, em uma geometria octaédrica.

Curiosamente, os derivados de Ru(II)-Cl-DMSO apresentados possuem algumas características que se repetem ao longo dos compostos sintetizados. Uma dessas características é a presença de moléculas de DMSO coordenadas somente via enxofre. Devido à labilidade da molécula de DMSO coordenada através do átomo de oxigênio, reporta-se que esta é a primeira a se dissociar quando em presença de solvente. Contudo, para a substituição das outras moléculas coordenadas, condições como refluxo e presença de ligantes se fazem necessárias<sup>11</sup>.

Outro aspecto observado é a presença dos ligantes de entrada em posição *trans* às moléculas de DMSO. Compostos dialquilsulfóxidos apresentam um efeito *trans* maior que grupos cloreto e brometo e, com isso, ligantes *trans* ao DMSO são mais facilmente substituídos, justificando essa observação<sup>11</sup>. Alguns exemplos que ilustram os dois aspectos citados para estes derivados são mostrados abaixo.

Como observado, os complexos *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>2</sub>(HL)] são obtidos facilmente a partir do precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] na presença do ligante neutro HL, em refluxo, normalmente em EtOH ou MeOH. Nesses casos, foi observada a mudança de dos ligantes cloreto de *cis* no precursor para *trans* nos complexos resultantes. Contudo, nos caso das reações de derivados bisbenzoimidazólicos e *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] em tolueno<sup>19</sup>, observou-se a manutenção da isomeria *cis* dos ligantes cloro na formação do complexo do tipo *cis*(Cl),*cis*(DMSO) (**Esquema 2.5A**). Os autores descrevem ainda que, após cristalização em clorofórmio, uma mudança de isomeria é observada para o complexo com R = fenila, obtendo-se uma estrutura cristalina com os DMSO em posição *trans* e com os cloretos sendo mantidos em *cis* (**Esquema 2.5B**).

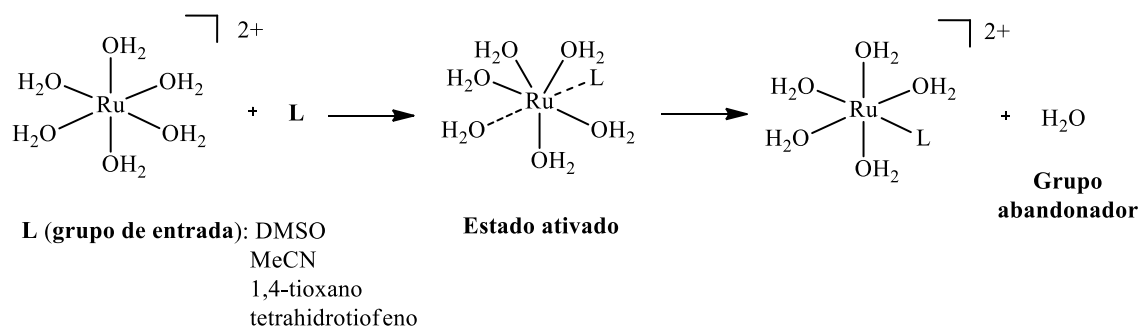


**Esquema 2.5:** Rota sintética para complexos *cis-cis*[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>2</sub>(N-N)<sub>2</sub>] (N-N = bisimidazóis), obtidos em tolueno sob refluxo (**A**). Estrutura cristalina do derivado *cis*(Cl),*trans*(DMSO) após cristalização em clorofórmio do complexos *cis* (**B**).

### 2.1.2. Mecanismos de substituição de ligantes em complexos octaédricos de Ru

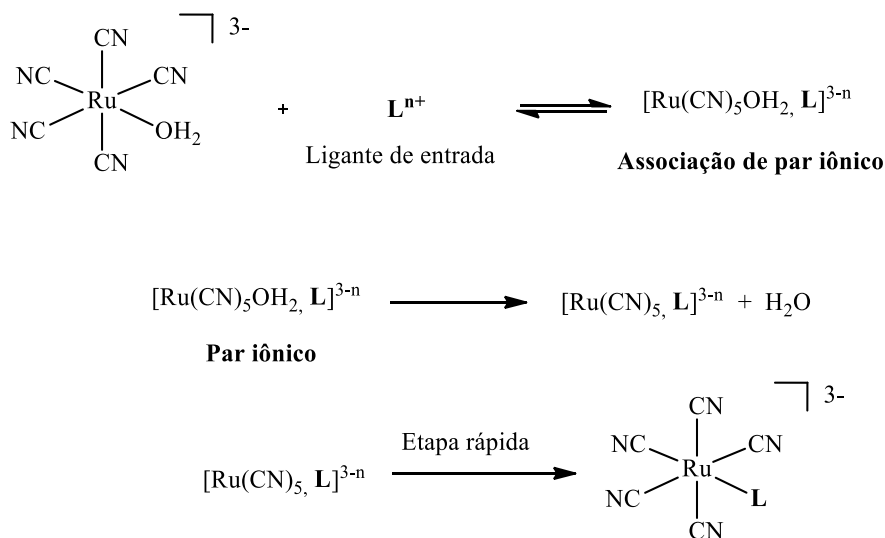
A substituição de ligantes, que é um passo importante nas reações de complexação, tem sido objeto de extensos estudos mecanísticos e cinéticos. Segundo Langford e Gray, as reações de substituição podem acontecer através de mecanismo dissociativo, associativo ou intertroca, onde a ordem de entrada e saída dos ligantes, a formação ou não de intermediário e seu número de coordenação caracteriza cada processo<sup>20</sup>. Seguindo essa definição, os mecanismos estequiométricos de substituição em compostos octaédricos de Ru(II) vêm sendo descritos, geralmente, como sendo do tipo intertroca dissociativa<sup>21</sup>. Para este mecanismo, a formação de ligações entre o metal e o grupo de entrada ocorre concomitante com a clivagem da ligação entre o metal e o grupo de saída, sem a formação de um intermediário, mas com a presença de um estado de transição<sup>22</sup>.

A semelhança entre as constantes de velocidade observadas nas reações de complexação entre [Ru(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>2+</sup> e uma série de ligantes monodentados indica um mecanismo de intertroca dissociativa<sup>23</sup> (**Esquema 2.6**).



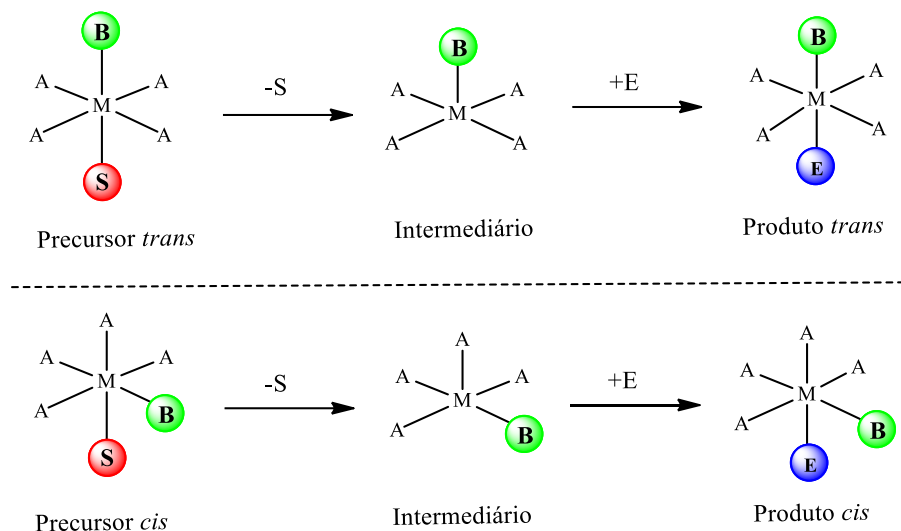
**Esquema 2.6:** Mecanismo de substituição proposto para aquacomplexos de Ru(II)

Hoddenbagh e colaboradores<sup>24</sup>, ao estudarem a cinética das reações de substituição do íon pentacianorutenato(II) por ligantes do tipo heterociclos nitrogenados, descreveram que esta reação ocorria através de um mecanismo dissociativo com formação de par iônico. Os autores observaram que a saída da molécula de água é precedida por uma associação dos pares iônicos (**Esquema 2.7**), e que por essa razão as variações das constantes cinéticas de complexação se mostravam dependentes do tamanho e da carga do ligante de entrada, o que é esperado para este tipo de mecanismo<sup>24</sup>.



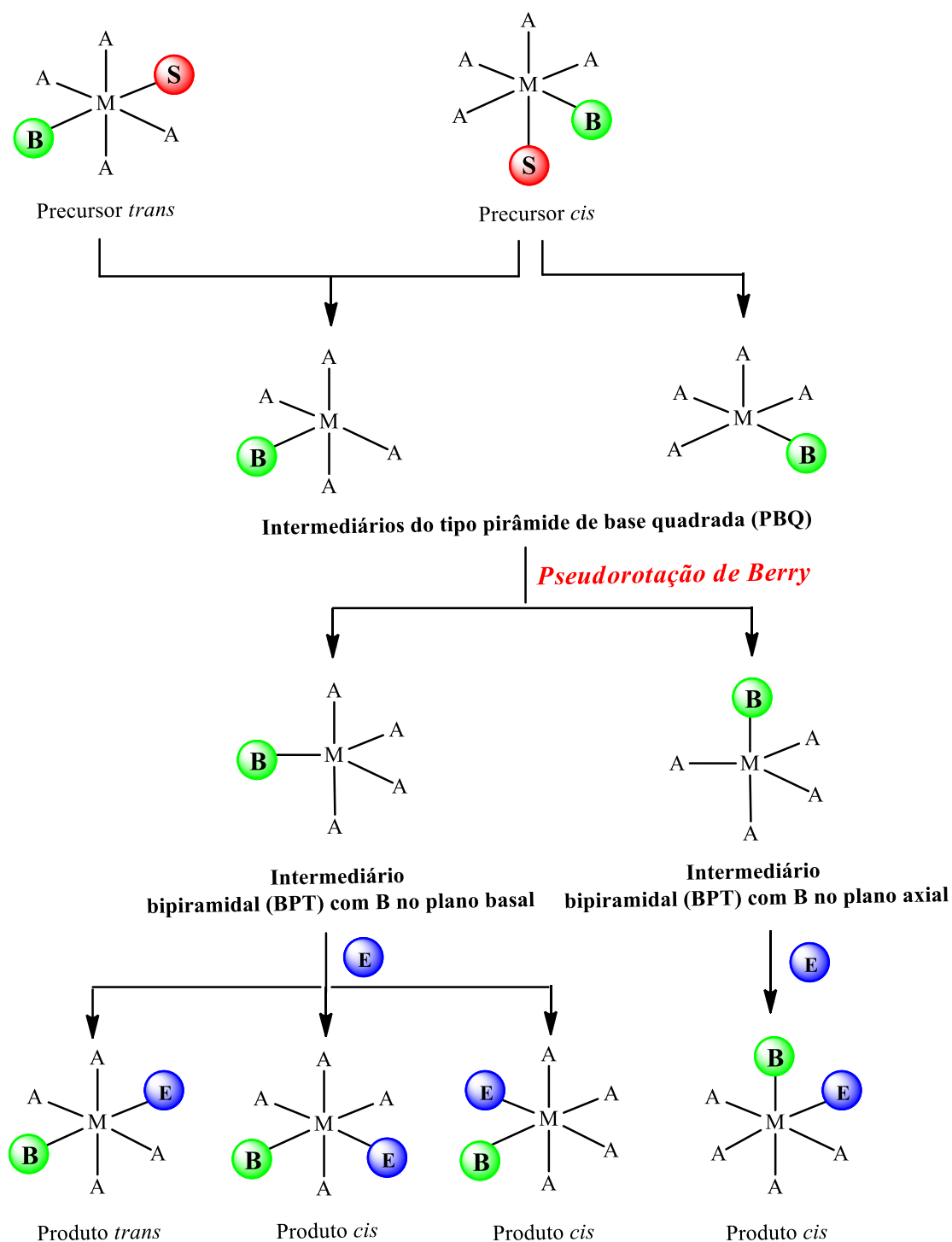
**Esquema 2.7:** Mecanismo de substituição proposto para derivados de  $[\text{Ru}(\text{CN})_6]^{3-}$ .

Nos mecanismos dissociativos o tipo de intermediário formado pode influenciar a isomeria do complexo final<sup>25</sup>. Os processos dissociativos em complexos octaédricos hexacoordenados levam à formação de dois possíveis intermediários pentacoordenados, cujo arranjo dos ligantes pode ser do tipo bipirâmide trigonal ou pirâmide tetragonal. Para intermediários do tipo pirâmide tetragonal, o ligante de entrada assume a posição vacante deixada pelo ligante de saída, o que confere uma manutenção da isomeria da molécula do precursor (**Figura 2.2**)<sup>21</sup>.



**Figura 2.2:** Substituição em complexos octaédricos em que os intermediários assumem geometria pirâmide tetragonal. E = ligante de entrada, S = ligante de saída, B = ligante *cis* ou *trans*.

Devido a formação de intermediários pentacoordenados, mudanças estruturais nos compostos finais, se dão a partir da ocorrência da pseudorotação de Berry (**Figura 2.3**)<sup>22</sup>. Em solução, complexos de número de coordenação 5, são altamente fluxionais, favorecendo a interconversão entre as estruturas bipirâmide trigonal (BPT) e pirâmide de base quadrada (PQB). Em um “ciclo” deste mecanismo, a molécula passa, movendo dois ligantes axiais, de uma estrutura BPT para posição basal de uma estrutura PBQ e, assim, uma alteração na isomeria *cis-trans* dos complexos pode ocorrer<sup>22</sup>. Com o movimento de dois outros ligantes da base, a estrutura PBQ é convertida em uma BPT e o ciclo recomeça. Se a dissociação do grupo de saída formar um intermediário trigonal-bipiramidal com B no plano basal, existem três localizações possíveis para a adição de E, todas no plano trigonal<sup>21</sup>. Duas destas resultam em produtos *cis* e uma em um produto *trans* (**Figura 2.3**). Estas possibilidades são observadas para derivados de precursores *cis* e *trans*. Precursores *cis* podem ainda apresentar um intermediário onde, através de um rearranjo, B seja movido para uma das posições axiais onde, após a entrada de E, todos os produtos mantem a isomeria *cis*, uma vez que as possibilidades de entrada do ligante seriam as mesmas, no plano basal da molécula<sup>21</sup> (**Figura 2.3**).

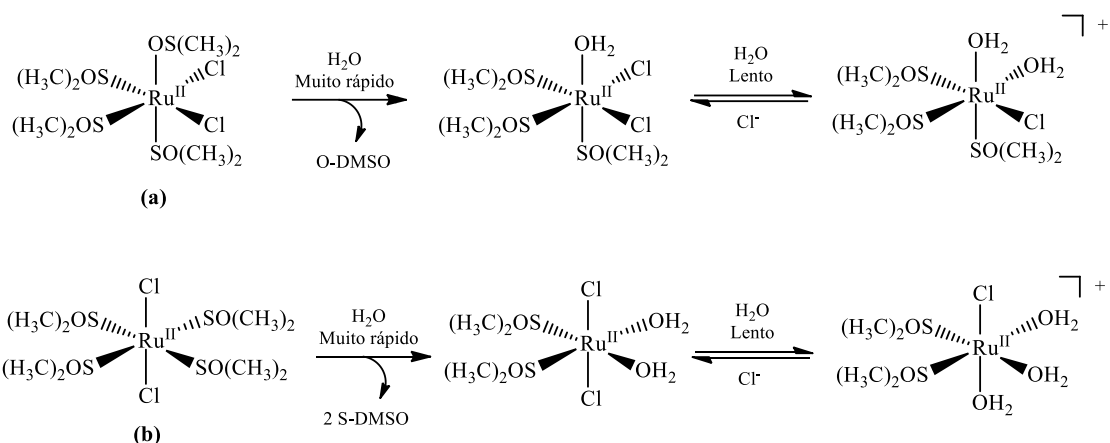


**Figura 2.3:** Mudanças estereoquímicas observadas para reações onde os intermediários formados assumem uma geometria do tipo bipirâmide trigonal.

### 2.1.3. Estudos de hidrólise e isomerização de compostos *cis/trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>]

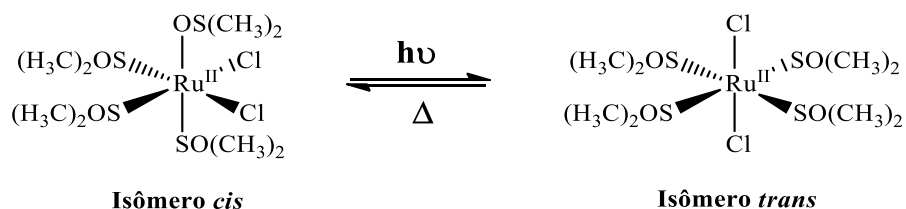
Os precursores *cis* e *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] foram estudados em solução aquosa. É descrita a formação de aquacomplexos de Ru(II) a partir da dissolução destes isômeros em meio aquoso, através da substituição de moléculas de DMSO, bem como íons cloreto<sup>8</sup>. O **Esquema 2.8** mostra o comportamento químico destes compostos em água.





**Esquema 2.8:** Comportamento químico dos compostos *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] **(a)** e *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] **(b)** em meio aquoso.

Um estudo do comportamento destes mesmos precursores em solução de DMSO sob irradiação também foi realizado<sup>8</sup>. Para o isômero *cis*, ocorre a saída rápida de um DMSO coordenado via oxigênio, que é o ligante mais lábil do complexo. A segunda substituição se dá pela saída do cloro *trans* ao S-DMSO, de forma lenta, devido ao maior efeito *trans* do S-DMSO do que do cloro. Por outro lado, no isômero *trans* é observada a liberação rápida de duas moléculas de DMSO, também devido ao seu maior efeito *trans*. Como há quatro DMSO coordenados, dois deles *trans* são labilizados e substituídos. Em seguida, ocorre a dissociação lenta de um íon cloreto, formando uma espécie catiônica<sup>8</sup>. Mantendo-se uma solução em clorofórmio do isômero *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] exposta à luz do sol resultou na formação do isômero *trans*, indicando que o processo de isomerização seria induzido pela luz<sup>8</sup>. O mesmo resultado foi observado ao se irradiar uma solução em DMSO do precursor *cis*. Por outro lado, a mudança geométrica do isômero *trans* para o *cis* se dá através de um processo de termoisomerização lenta<sup>8</sup> (**Esquema 2.9**).

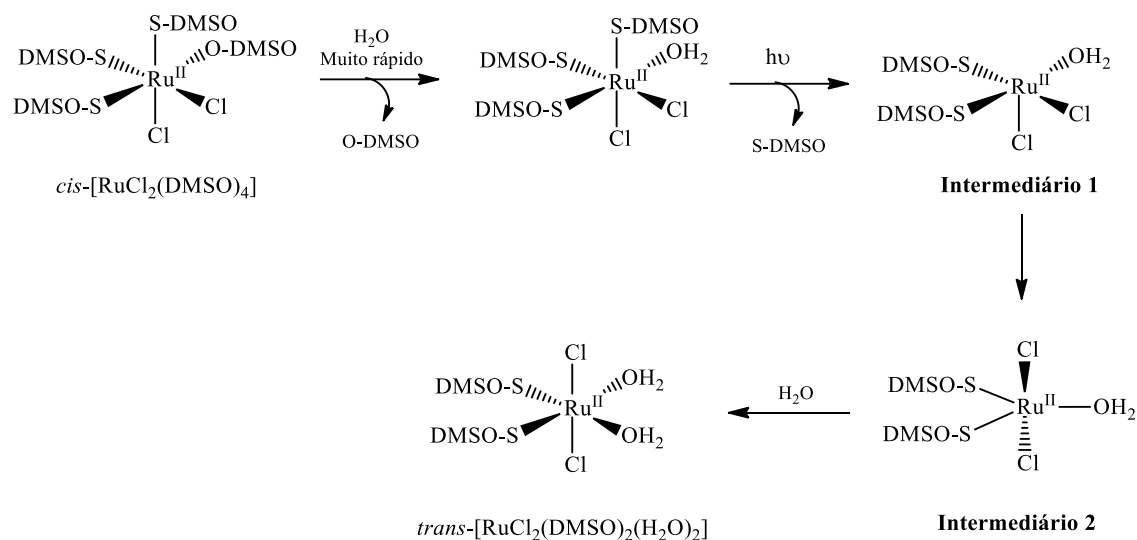


**Esquema 2.9:** Fotoisomerização e isomerização térmica para *cis/trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] em DMSO.

Outros ensaios fotoquímicos foram realizados em acetonitrila e água para avaliar o comportamento dos compostos *cis* e *trans* [RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] após irradiação com luz UVA (313 e 365 nm) e/ou visível (400–600 nm). Em ambos os solventes somente o composto *cis* apresentou mudança para a conformação *trans*<sup>26</sup>. Em acetonitrila sem irradiação, dois ligantes DMSO no isômero *trans* e um DMSO no isômero *cis* foram imediatamente substituídos por moléculas do solvente. Ambos os produtos, após irradiação por 15 min, deram origem a compostos intermediários culminando na formação do composto *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>] devido à irradiação prolongada (30-45 min)<sup>26</sup>. Já em água sem irradiação, foi observada, a formação dos produtos de hidrólise *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] e *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)], derivados dos precursores

*cis* e *trans*, respectivamente. Após curta irradiação, somente o complexo *cis* apresentou mudança isomérica, além da incorporação de uma segunda molécula de água em sua estrutura, formando *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>26</sup>.

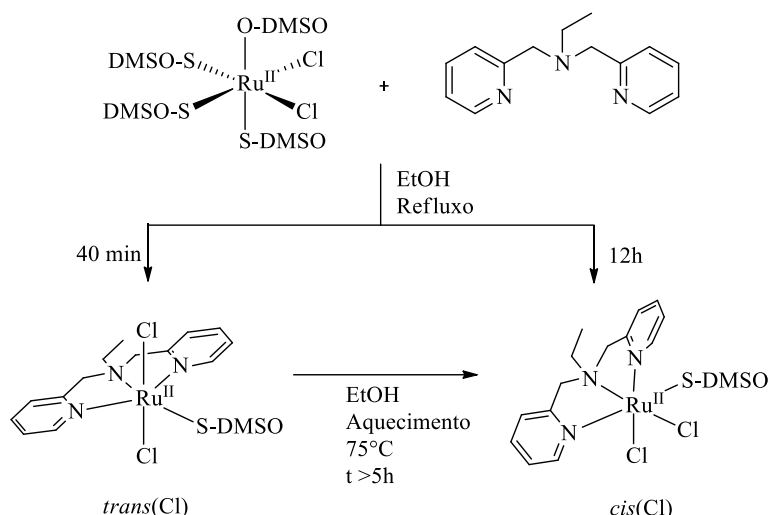
Visando a proposição de um mecanismo para a fotoisomerização, um estudo mais detalhado foi realizado<sup>27</sup> através da irradiação de soluções de *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] em água utilizando técnicas como fotólise no estado estacionário e com pulso de laser (**Esquema 2.10**).



**Esquema 2.10:** Mecanismo de aquação e rearranjo proposto para a formação do composto *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(S-DMSO)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] a partir do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] em água.

Após a substituição do ligante mais lábil do complexo (O-DMSO) por água, é proposto que a irradiação é capaz de remover o S-DMSO *trans* ao cloro, com a formação de um intermediário de número de coordenação 5, com geometria pirâmide tetragonal (intermediário 1). Um rearranjo onde o cloreto presente na base do complexo, sai do plano da molécula e vai para posição axial, gera um intermediário bipirâmide com os átomos de cloro em *trans*. Em seguida, a esfera de coordenação seria completa com outra molécula de água *trans* ao S-DMSO.

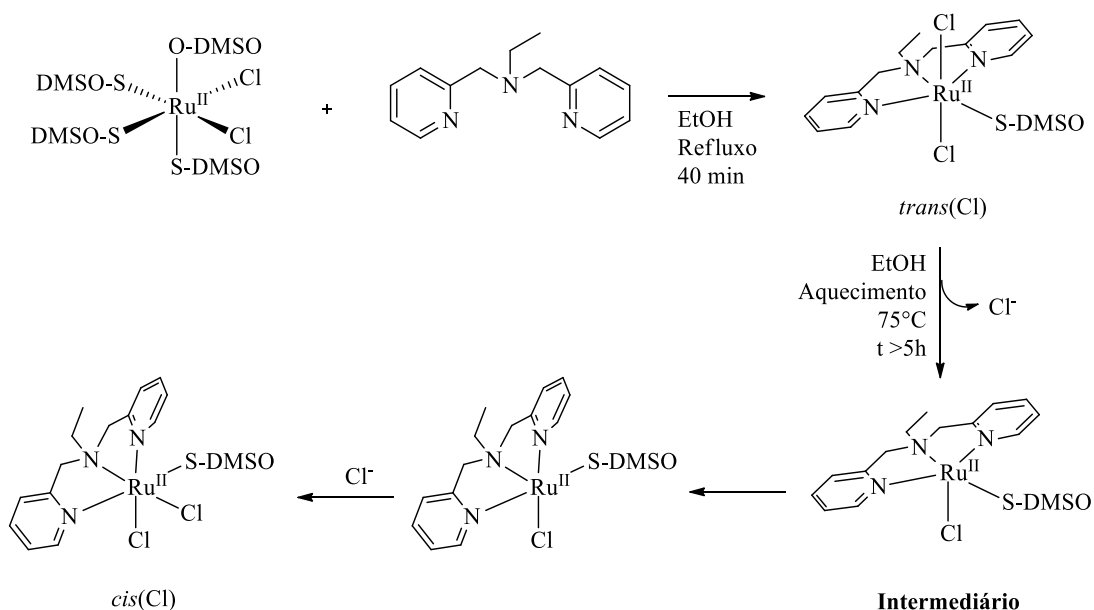
Como mostrado, mecanismos que descrevam a isomerização *cis/trans* de compostos [RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] vêm sendo reportados através do acompanhamento do comportamento destes em solução sob irradiação. Contudo, poucos trabalhos foram encontrados onde se estudam este mesmo efeito em outras condições como, por exemplo, presença na de ligantes orgânicos e ausência de irradiação. Um exemplo é a síntese de compostos do tipo Ru(II)-Cl-DMSO derivados do ligante *N,N*-bis-(2-piridilmetil)etilamina (bpea)<sup>28</sup> mostrada no **Esquema 2.11**.



**Esquema 2.11:** Rota sintética para complexos Ru(II)-Cl-DMSO derivados da bpea.

Uma solução contendo quantidades equivalentes do ligante e do precursor  $cis\text{-}[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$  em etanol, foi refluxada por 40 min e no produto obtido observaram-se os cloretos em posição *trans*. Porém, quando a mesma reação era mantida sob refluxo por 12 h o isômero *cis* era obtido. Outra forma de obtenção do composto *cis* descrita pelos autores foi através do aquecimento de uma solução do derivado em *trans* em EtOH por 5 h. Segundo os autores, após 40 min, a reação leva a formação do produto cinético  $trans,mer\text{-}[\text{Ru}^{\text{II}}\text{Cl}_2(\text{bpea})(\text{DMSO})]$ . Já após um refluxo de 12 h, o isômero termodinâmico  $cis,trans\text{-}[\text{Ru}^{\text{II}}\text{Cl}_2(\text{bpea})(\text{DMSO})]$ , é gerado. Além da isomerização *cis/trans* dos ligantes cloro, uma alteração na posição do ligante de *mer* para *fac* é observada. Devido à sua flexibilidade, o ligante bpea pode assumir modos de coordenação facial e meridional em complexos octaédricos, característica na qual o mecanismo de isomerização mostrado no **Esquema 2.12** é baseado.

Após a formação do isômero  $trans(\text{Cl}),mer(\text{bpea})$ , ocorre a dissociação de um ligante cloro gerando um intermediário pentacoordenado com um espaço de coordenação vacante. Em seguida, há um rearranjo do ligante bpea para uma configuração *fac*. Por último, o íon cloreto se liga novamente em uma posição *trans* ao nitrogênio do bpea, gerando o produto  $cis(\text{Cl}),fac(\text{bpea})$  final<sup>28</sup>.



**Esquema 2.12:** Mecanismo de isomerização para os complexos Ru(II)-Cl-DMSO derivados da bpea.

## 2.2. MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.2.1. Materiais e métodos de caracterização

Os solventes metanol, etanol, DMSO, diclorometano, hexano e acetato de etila (Aldrich) bem como acetonitrila (Vetec) e DMF seco (anhydrosolv – TEDIA), e o reagente  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (Aldrich), foram usados sem tratamento prévio. O tampão fosfato (10 mM,  $0,025 \text{ mol L}^{-1}$  de NaCl), pH 7,4, utilizado nas análises de UV-Vis, foi preparado a partir de 0,006 mol de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (Aldrich) e 0,0018 mol de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (Aldrich), contendo NaCl (Vetec) para correção da força iônica a  $0,05 \text{ mol L}^{-1}$ , em um balão de 250 mL.

A metodologia e aparelhagem utilizadas para as análises dos complexos por ponto de fusão, espectroscopia na região do infravermelho, ultravioleta visível, ressonância magnética nuclear (RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, DEPT-Q, HSQC para **C1-5** e NOESY para **C4**) e voltametria cíclica, foram as mesmas descritas no Capítulo 1 para os ligantes **HL1-5**. Análise elementar de CHN dos complexos **C1-5** foi realizada utilizando um microanalisador Perkin-Elmer CHN 2400 na Central Analítica de Microanálise, Instituto de Química da Universidade de São Paulo (USP), Brasil. Dados de difração de raios X de monocristais para os complexos **C2-5** foram coletados e tratados da mesma forma como descrito para os ligantes no Capítulo 1. Os complexos **C3-5** foram analisados à temperatura ambiente e o complexo **C2**, à 150 K. Os átomos de hidrogênio foram tratados utilizando uma mistura de refinamentos independentes e restritos. Os monocristais para os complexos **C3-5** foram obtidos a partir da evaporação lenta das respectivas soluções-mãe. Para **C2**, monocristais foram obtidos de uma solução 1:2 MeOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

### 2.2.2. Síntese dos complexos do tipo Ru(II)-Cl-DMSO

#### 2.2.2.1. Síntese do Precursor *cis*-[ $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$ ]

A síntese do precursor *cis*-[ $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$ ] foi feita de acordo com o procedimento descrito em literatura<sup>6</sup> e é mostrada no Esquema 2.13.



Preparou-se uma suspensão contendo 50 mg dos respectivos ligantes **HL2-5** em um balão de fundo redondo contendo 25 mL de etanol, que foi levado à agitação. Em um béquer, adicionaram-se 1,2 equivalentes de *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] em 25 mL de etanol e a solução foi vertida sobre a suspensão de **HL2-5** contida no balão. A mistura reacional foi mantida sob refluxo e agitação por 8 h. O volume de solvente foi reduzido à metade por rotaevaporação e a solução final, mantida na geladeira para a evaporação lenta do solvente, onde se obteve um sólido amarelo (**C1**) e cristais vermelhos (**C2-5**). A suspensão contendo o sólido amarelo foi retirada com uma pipeta e separada dos cristais, e em seguida centrifugada. O sobrenadante foi retirado e o sólido amarelo foi lavado com clorofórmio. Os cristais vermelhos foram lavados com etanol. Os produtos foram mantidos em dessecador sob vácuo.

*trans*-dicloro-*cis*-bis(dimetilsulfóxido)-[7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromona-3-carboidrazida] rutênio (II) (**C1**): **Rendimento:** 24 mg (32%). **p.f.:** > 300 °C. **Análise elementar (CHN):** Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>RuS<sub>2</sub>·0.25CHCl<sub>3</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: **C:** 34,12%; **H:** 4,75%; **N:** 6,54%. Encontrado: **C:** 34,20%; **H:** 4,87%; **N:** 6,32%. **IV (ATR,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3343 ( $\nu_{\text{ass}}\text{N-H} + \nu_{\text{s}}\text{N-H}/\text{NH}_2$ ), 3288 ( $\nu\text{NH}$ ), 1694 ( $\nu\text{C=O}$  hidrazida), 1622 ( $\nu\text{C=O}$  lactona), 1595 ( $\nu\text{C=C}$  anel aromático). **RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):** 10,61 (s, 1H, NH); 8,89 (s, 1H, H4); 7,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, H5); 7,48 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, H6); 6,67 (s, 1H, H8); 3,53 (q, *J* = 6,5 Hz, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3,35 (s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S=O + H<sub>2</sub>O); 3,23 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S=O); 1,16 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):** 169,1; 160,9; 158,2; 154,0; 149,5 (C4); 132,9 (C5); 111,3 (C6); 108,2; 104,4; 96,5 (C8); 45,8 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S=O); 45,0 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 12,8 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **UV-Vis -  $\lambda/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ):** [DMF]: 431 (79584) [Tampão fosfato (pH = 7,4)]: 445 (53021).

*trans*-dicloro-*cis*-bis(dimetilsulfóxido)-[(*Z*)-*N'*-benzilideno-7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromona-3-carboidrazida]rutênio (II) (**C2**): Partindo-se 80 mg (0,16 mmol) de *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>]. **Rendimento:** 20 mg (21%). **p.f.:** > 300 °C. **Análise elementar (CHN):** Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>RuS<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O: **C:** 42,31%; **H:** 4,97%; **N:** 5,92%. Encontrado: **C:** 42,21%; **H:** 4,89%; **N:** 5,87%. **IV (ATR,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3465 ( $\nu\text{NH}$ ), 1694 ( $\nu\text{C=O}$  hidrazida +  $\nu\text{C=N}$ ), 1615 ( $\nu\text{C=O}$  lactona), 1593 ( $\nu\text{C=C}$  anel aromático). **RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 13,37 (s, 1H, NH); 9,79 (s, 1H, H4); 8,63 (s, 1H, H15); 7,75 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, *Ph*); 7,64-7,54 (m, 3H, *Ph*); 7,50 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, H5); 6,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, H6); 6,48 (s, 1H, H8); 3,58 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S=O); 3,56 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S=O); 3,52 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 166,2; 161,5; 158,3; 157,8 (C4); 154,2; 148,8 (C15); 132,1 (C5); 131,8 (CH-*Ph*); 129,6; 129,4 (CH-*Ph*); 128,8 (CH-*Ph*); 111,1 (C6); 108,4; 104,1; 96,8 (C8); 45,9 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S=O); 45,6 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S=O); 45,4 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 12,4 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **UV-Vis -  $\lambda/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ):** [DMF]: 418 (37292) [Tampão fosfato (pH = 7,4)]: 437 (40943)

*trans*-dicloro-*cis*-bis(dimetilsulfóxido)-[(*Z*)-*N'*-4-clorobenzilideno-7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromona-3-carboidrazida]rutênio (II) (**C3**): Partindo-se de 73 mg (0,15 mmol) de *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>]. **Rendimento:** 26 mg (28%). **p.f.:** > 300 °C. **Análise elementar (CHN):** Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>RuS<sub>2</sub>: **C:** 41,35%; **H:** 4,44%; **N:** 5,79%. Encontrado: **C:** 41,18%; **H:** 4,61%; **N:** 5,78%. **IV (ATR,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3451 ( $\nu\text{NH}$ ), 1688 ( $\nu\text{C=O}$  hidrazida +  $\nu\text{C=N}$ ), 1615 ( $\nu\text{C=O}$  lactona), 1585 ( $\nu\text{C=C}$  anel aromático). **RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** 13,36 (s, 1H, NH); 9,74 (s, 1H, H4); 8,63 (s, 1H, H15); 7,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, *Ph*); 7,58 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, *Ph*); 7,50 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, H5);

6,74 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, H6); 6,50 (s, 1H, H8); 3,57 (s, 6H,  $(CH_3)_2S=O$ ); 3,54 (s, 6H,  $(CH_3)_2S=O$ ); 3,52-3,49 (m, 4H,  $N(CH_2CH_3)_2$ ); 1,30 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6H,  $N(CH_2CH_3)_2$ ). **RMN de  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ , ppm):** 166,3; 161,7; 158,3; 156,2 (C4); 154,3; 148,9 (C15); 138,0; 132,1 (C5); 130,3 (CH-Ph); 129,8 (CH-Ph); 127,9; 111,2 (C6); 108,5; 103,9; 96,9 (C8); 45,9 ( $(CH_3)_2S=O$ ); 45,6 ( $(CH_3)_2S=O$ ); 45,5 ( $N(CH_2CH_3)_2$ ); 12,4 ( $N(CH_2CH_3)_2$ ). **UV-Vis -  $\lambda/nm$  ( $\epsilon/L mol^{-1} cm^{-1}$ ):** [DMF]: 418 (42354) [Tampão fosfato (pH = 7,4)]: 439 (40442).

*trans*-dicloro-*cis*-bis(dimetilsulfóxido)-[(*Z*)-*N'*-4-bromobenzilideno-7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromona-3-carboidrazida]rutênio (II) (C4): Partindo-se de 66 mg (0,13 mmol) de *cis*- $[RuCl_2(DMSO)_4]$ . **Rendimento:** 26mg (30%). **p.f.:** > 300 °C. **Análise elementar (CHN):** Calculado para  $C_{25}H_{32}BrCl_2N_3O_5RuS_2 \cdot H_2O$ : **C:** 38,08%; **H:** 4,35%; **N:** 5,33% Encontrado: **C:** 38,74%; **H:** 4,50%; **N:** 5,13%. **IR (ATR,  $v_{max}/cm^{-1}$ ):** 3454 (vNH), 1683 (vC=O hidrazida + vC=N), 1615 (vC=O lactona), 1595 (vC=C anel aromático). **RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ , ppm):** 13,36 (s, 1H, NH); 9,73 (s, 1H, H4); 8,63 (s, 1H, H15); 7,75 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H, Ph); 7,65 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H, Ph); 7,50 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, H5); 6,74 (dd,  $J = 9,0; 2,3$  Hz, 1H, H6); 6,49 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H, H8); 3,57 (s, 6H,  $(CH_3)_2S=O$ ); 3,54 (s, 6H,  $(CH_3)_2S=O$ ); 3,52-3,49 (m, 4H,  $N(CH_2CH_3)_2$ ); 1,30 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6H,  $N(CH_2CH_3)_2$ ). **RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ , ppm):** 166,3; 161,7; 158,3; 156,3 (C4); 148,9 (C15); 132,8 (C5); 132,2 (CH-Ph); 130,4 (CH-Ph); 128,4; 111,2 (C6); 108,5; 96,9 (C8); 45,9 ( $(CH_3)_2S=O$ ); 45,6 ( $(CH_3)_2S=O$ ); 45,5 ( $N(CH_2CH_3)_2$ ); 12,4 ( $N(CH_2CH_3)_2$ ). **UV-Vis -  $\lambda/nm$  ( $\epsilon/L mol^{-1} cm^{-1}$ ):** [DMF]: 419 (41269) [Tampão fosfato (pH = 7,4)]: 439 (39697).

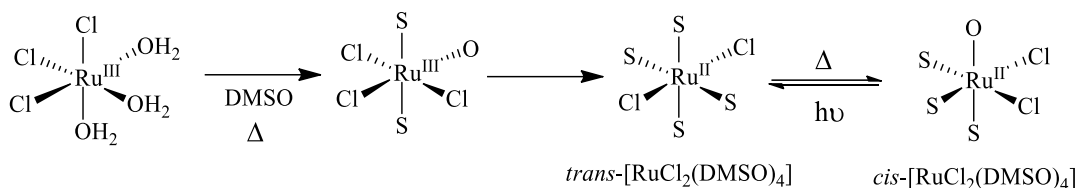
*trans*-dicloro-*cis*-bis(dimetilsulfóxido)-[(*Z*)-*N'*-4-metoxibenzilideno-7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromona-3-carboidrazida]rutênio (II) (C5): Partindo-se de 74 mg (0,15 mmol) de *cis*- $[RuCl_2(DMSO)_4]$ . **Rendimento:** 25 mg (27%). **p.f.:** > 300 °C. **Análise elementar (CHN):** Calculado para  $C_{26}H_{35}Cl_2N_3O_6RuS_2 \cdot H_2O$ : **C:** 42,22%; **H:** 5,04%; **N:** 5,68% Encontrado: **C:** 42,05%; **H:** 4,96%; **N:** 5,62 %. **IV (ATR,  $v_{max}/cm^{-1}$ ):** 3451 (vNH), 1688 (vC=O hidrazida + vC=N), 1615 (vC=O lactona), 1585 (vC=C anel aromático). **RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ , ppm):** 13,17 (s, 1H, NH); 9,39 (s, 1H, H4); 9,03 (s, 1H, H15); 7,84 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H, H5); 7,79 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H, Ph); 7,21 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H, Ph); 6,96 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H, H6); 6,68 (s, 1H, H8); 3,91 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 3,56 (q,  $J = 6,9$  Hz, 4H,  $N(CH_2CH_3)_2$ ); 3,44 (s, 6H,  $(CH_3)_2S=O$ ); 3,34 (s, 2 $CH_3$  ( $(CH_3)_2S=O + H_2O$ )); 1,17 (t,  $J = 6,9$  Hz, 6H,  $N(CH_2CH_3)_2$ ). **RMN de  $^{13}C$  (125 MHz,  $DMSO-d_6$ , ppm):** 166,8; 162,3; 161,6; 158,4; 155,0 (C4); 154,5; 149,8 (C15); 133,2 (C5); 131,6 (CH-Ph); 122,2; 115,6 (CH-Ph); 111,8 (C6); 108,8; 103,4; 96,6 (C8); 56,1 ( $OCH_3$ ); 45,7 ( $(CH_3)_2S=O$ ); 45,2 ( $(CH_3)_2S=O$ ); 45,1 ( $N(CH_2CH_3)_2$ ); 12,8 ( $N(CH_2CH_3)_2$ ). **UV-Vis -  $\lambda/nm$  ( $\epsilon/L mol^{-1} cm^{-1}$ ):** [DMF]: 418 (43659) [Tampão fosfato (pH = 7,4)]: 440 (32718).

## 2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 2.3.1. Síntese dos complexos *trans-cis*- $[RuCl_2(DMSO)_2(HL1-5)]$ (C1-5)

A primeira etapa da síntese dos complexos Ru(II)-Cl-DMSO contendo os ligantes híbridos do tipo cumarina-*N*-acilhidrazona se dá através da preparação do precursor de Ru(II) pela redução do  $RuCl_3 \cdot 3H_2O$  sob refluxo em DMSO onde ocorre a substituição das moléculas de água por três moléculas coordenadas do tipo S-DMSO e uma O-DMSO (Esquema 2.14). Após recristalização em acetona e lavagem com acetona e éter para retirar os materiais que não reagiram, *cis*- $[RuCl_2(DMSO)_4]$  é obtido puro como um sólido

amarelo. De acordo com dados previamente descritos, algumas outras estruturas podem ser obtidas a partir desta mesma reação (**Esquema 2.15**), contudo, por ser o composto termodinamicamente mais estável, o complexo *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] prevalece de forma majoritária<sup>29</sup>.



**Esquema 2.15:** Síntese do composto *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] e possíveis intermediários.

A obtenção dos complexos **C2-5** se dá através da reação entre soluções etanólicas equimolares do ligante e do precursor sob refluxo (**Esquema 2.14**), seguindo metodologia descrita em literatura<sup>13,14</sup>. A suspensão inicial amarela dá origem a uma solução marrom após aproximadamente 30 min. Segundo dados da literatura<sup>13,14</sup>, compostos similares Ru(II)-Cl-DMSO-hidrazona são obtidos com uma coloração marrom. A análise de CCF (hexano:acetato de etila 70/30) indicou o consumo total do ligante após 4 h de reação. **C2-5** foram obtidos como cristais de cor marrom, a partir da evaporação lenta da solução-mãe (**Esquema 2.14**). **C2-5** foram obtidos pela substituição de duas moléculas de DMSO pelo ligante, coordenado de forma bidentada. Observou-se, também, a mudança dos cloretos da configuração *cis* para *trans*, o que está de acordo com estruturas análogas já reportadas<sup>13,30</sup>.

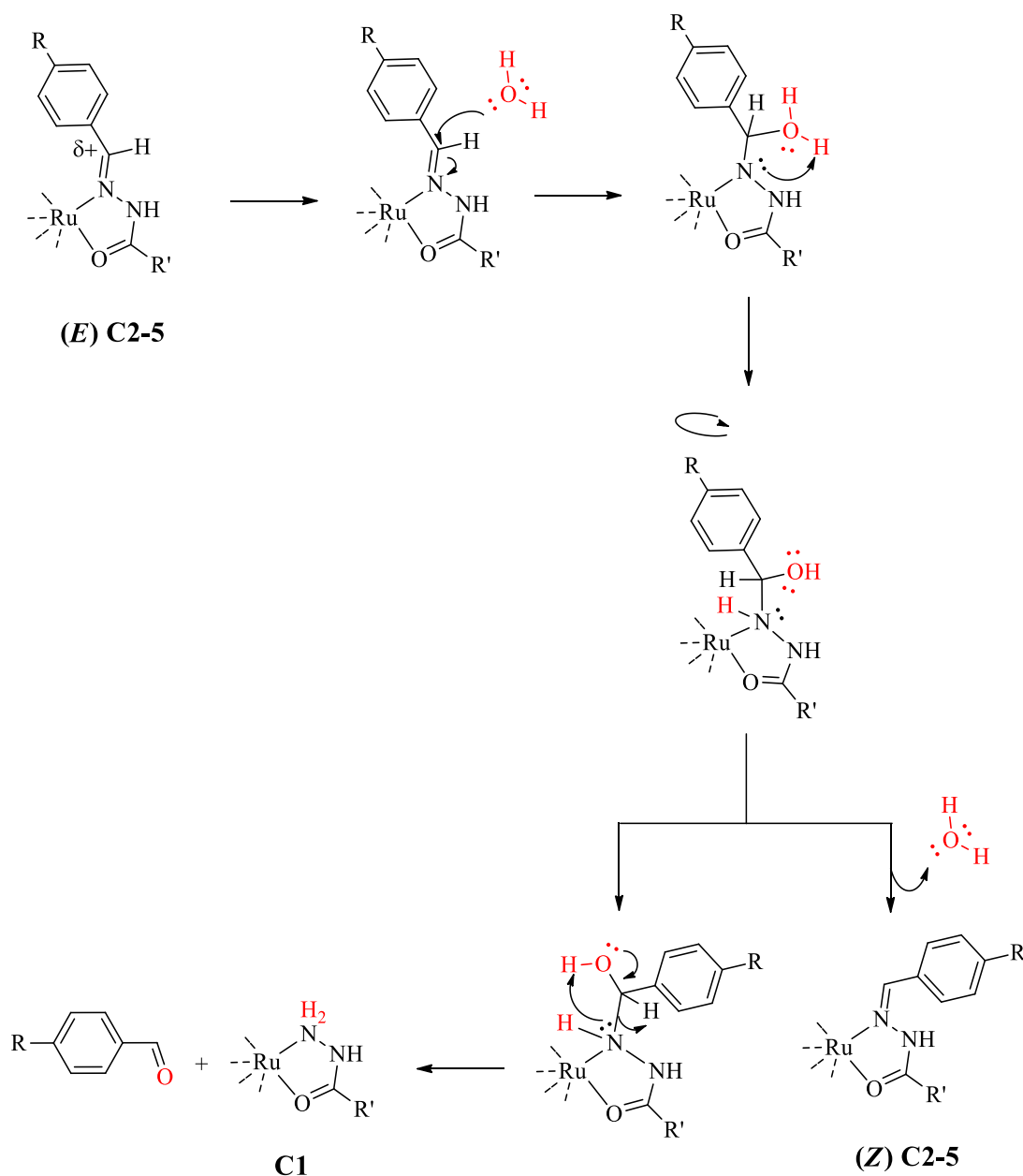
Outra alteração percebida através da análise das estruturas de DRX dos complexos **C2-5**, foi a mudança de isomeria dos ligantes de sua forma *E* para *Z* nos complexos. A isomeria conformacional *E*→*Z* em hidrazonas pode ser induzido através de irradiação (fotoisomerização), temperatura (termoisomerização), pH ou ainda via coordenação a metais de transição<sup>31</sup>.

Concomitantemente, durante o isolamento dos complexos **C2-5**, um sólido amarelo foi obtido, filtrado, lavado com clorofórmio e identificado como **C1**, um complexo oriundo da hidrólise do ligante. Com relação à formação de **C1**, tem sido relatado na literatura que o precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] é capaz de promover a hidrólise de ligações duplas de carbono imínico de derivados de compostos como semicarbazonas, salicilaldeídos e bases de Schiff<sup>30,32</sup>. Baseando-se nos trabalhos já descritos, uma proposta mecanística de hidrólise via Ru(II) e isomerização de hidrazona está mostrada no **Esquema 2.16**.

A coordenação do rutênio ao nitrogênio imínico gera uma polarização da ligação C=N uma vez que diminui sua densidade eletrônica, tornando o carbono mais suscetível ao ataque nucleofílico da água. Um amino-álcool instável é formado, favorecendo a rotação do anel fenila e a mudança da conformação do ligante de (*E*) para (*Z*) bem como da quebra a ligação C-N, com conseqüente formação de **C1** e liberação do aldeído correspondente.

Uma outra proposta para a isomerização do ligantes pode ser considerada, onde estes vão da sua forma *E* para *Z* independente do processo de hidrólise, ou seja, primeiro os ligantes sofrem o processo de isomerização desencadeado via aquecimento, por exemplo, e posterior complexação e formação de **C1-5**. Contudo, para uma correta atribuição dos mecanismos envolvidos nesta reação, estudos mais aprofundados se fazem necessários.





**Esquema 2.16:** Mecanismo de hidrólise para formação de **C1** bem como isomerização *E/Z* nos ligantes **HL2-5**. Para facilitar a visualização, os demais ligantes foram omitidos da esfera de coordenação.

### 2.3.1. Caracterização estrutural dos complexos C1-5

Os complexos foram analisados por análise elementar de CHN e os resultados encontram-se na **Tabela 2.1**, confirmando a pureza dos sólidos. Os compostos formados se apresentam na estequiometria 1:1 (M:L) contendo dois átomos de cloro e duas moléculas de DMSO completando a esfera de coordenação. Nos casos de alguns complexos, moléculas de solvente estão presentes na rede cristalina. Os valores exatos do ponto de fusão de **C1-5** não foram determinados, já que os complexos sofrem fusão acima de 300°C, temperatura máxima do aparelho utilizado para a medição.

**Tabela 2.1:** Dados de análise elementar CHN para os complexos **C1-5**.

	Teórico	Experimental	Erro	Fórmula
<b>C1</b>	C: 34,12% H: 4,75% N: 6,54%	C: 34,20% H: 4,87% N: 6,32%	C: 0,2% H: 2% N: 3%	$C_{18}H_{29}Cl_2N_3O_5RuS_2 \cdot 0.25CHCl_3 \cdot 0.5H_2O$
<b>C2</b>	C: 42,31% H: 4,97% N: 5,92%	C: 42,21% H: 4,89% N: 5,87%	C: 0,2% H: 2% N: 0,8%	$C_{25}H_{33}Cl_2N_3O_5RuS_2 \cdot H_2O$
<b>C3</b>	C: 41,35% H: 4,44% N: 5,79%	C: 41,18% H: 4,61% N: 5,78%	C: 0,4% H: 3,8% N: 0,2%	$C_{25}H_{32}Cl_3N_3O_5RuS_2$
<b>C4</b>	C: 38,08% H: 4,35% N: 5,33%	C: 38,74% H: 4,50% N: 5,13%	C: 1,7% H: 3,4% N: 3,7%	$C_{25}H_{32}BrCl_2N_3O_5RuS_2 \cdot H_2O$
<b>C5</b>	C: 42,22% H: 5,04% N: 5,68%	C: 42,05% H: 4,96% N: 5,62%	C: 0,4% H: 1,6% N: 1,0%	$C_{26}H_{35}Cl_2N_3O_6RuS_2 \cdot H_2O$

- *Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV)*

Os complexos **C1-5** foram analisados por espectroscopia no IV e as principais bandas estão mostradas na **Tabela 2.2**. Os espectros no IV dos complexos de Ru(II) exibiram alterações características quando comparados aos respectivos ligantes. Duas bandas referentes às deformações axiais assimétrica e simétrica do grupo  $NH_2$  em **HL1** ( $3369$  e  $3345\text{ cm}^{-1}$ ) apresentaram-se no espectro de **C1** como uma única banda em  $3343\text{ cm}^{-1}$ , indicando que o metal se encontra coordenado ao nitrogênio do grupo  $NH_2$ <sup>13</sup>. Já **C2-5** não exibem essa absorção pois não possuem este grupamento. Estiramentos de  $\nu(NH)$  entre  $3288$ - $3465\text{ cm}^{-1}$  nos espectros dos complexos **C1-5** confirmam que os ligantes estão coordenados neutros e em sua forma ceto, como esperado<sup>15</sup>.

**Tabela 2.2:** Principais bandas no infravermelho ( $\text{cm}^{-1}$ , ATR) observadas nos espectros de **C1-5**.

	$\nu(NH_2)$	$\nu(NH)$	$\nu(C=O)_{\text{hydr.}}$	$\nu(C=N)$	$\nu(C=O)_{\text{lactona}}$
<b>C1</b>	3343	3288	1694	–	1622
<b>C2</b>	–	3465	1694	1595	1615
<b>C3</b>	–	3451	1688	1593	1615
<b>C4</b>	–	3454	1683	1585	1615
<b>C5</b>	–	3451	1688	1595	1615

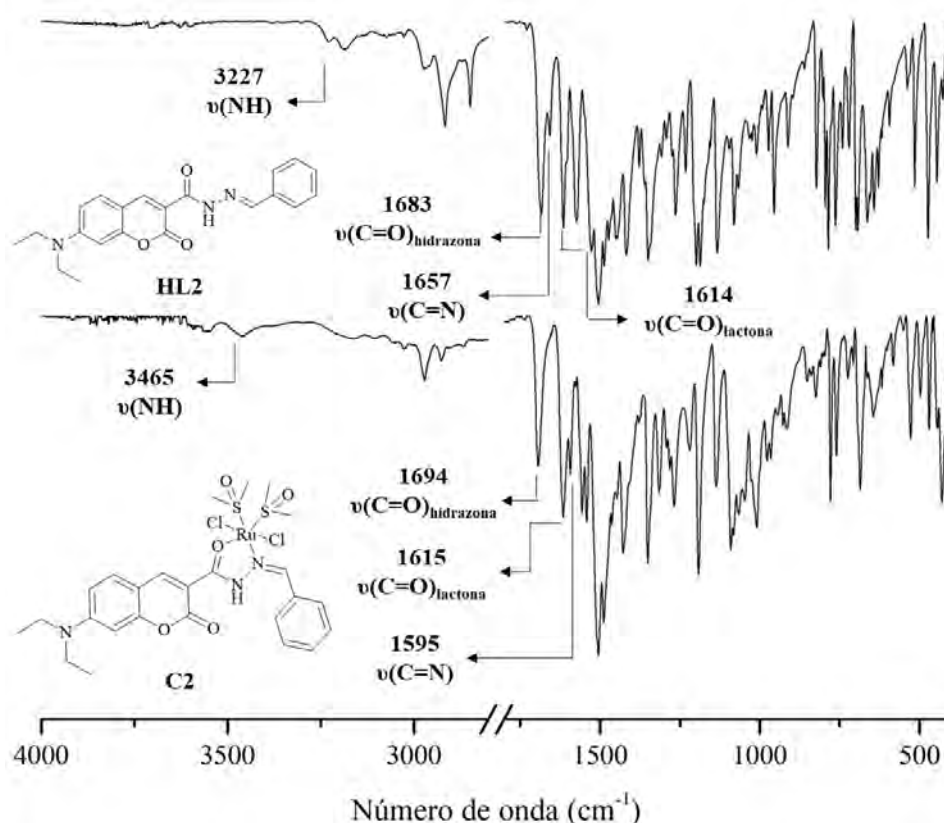
hydr.: hidrazida para **C1** e hidrazona para **C2-5**.

Algumas variações foram observadas para as bandas referentes à carbonila do grupo *N*-acilidrazona após a complexação. O espectro do complexo **C1** mostrou uma banda deslocada para  $1694\text{ cm}^{-1}$  quando comparada com a mesma banda presente em seu respectivo ligante ( $1690\text{ cm}^{-1}$ ). Já para **C2-5** foi observado um pequeno deslocamento para valores menores de  $1694$ ,  $1688$ ,  $1683$  e  $1688\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. Em relação às deformações axiais  $C=N$  da hidrazona, houve um decréscimo significativo nos valores das bandas, da região de  $1660\text{ cm}^{-1}$  em **HL2-5**, para regiões características em torno de

1590  $\text{cm}^{-1}$  em **C2-5**, alteração esperada para a complexação através do nitrogênio da hidrazona e o enfraquecimento da ligação  $\text{C}=\text{N}$ <sup>15</sup>.

Deformações axiais referentes à carbonila da lactona (~ 1612  $\text{cm}^{-1}$  em **HL1-5**) apresentaram pouco ou nenhum deslocamento nos complexos, caracterizando a não participação do oxigênio deste grupo na ligação com o metal<sup>33</sup>. Autores que utilizam ligantes com grupos carbonílicos similares coordenados a  $\text{Eu(III)}$  reportam um deslocamento de 42  $\text{cm}^{-1}$  para esta banda após sua coordenação, indo da região de 1710  $\text{cm}^{-1}$  no ligante para 1688  $\text{cm}^{-1}$  nos complexos<sup>34</sup>. O espectro no infravermelho do ligante **HL2** comparado ao do seu complexo **C2** está mostrado na **Figura 2.4**.

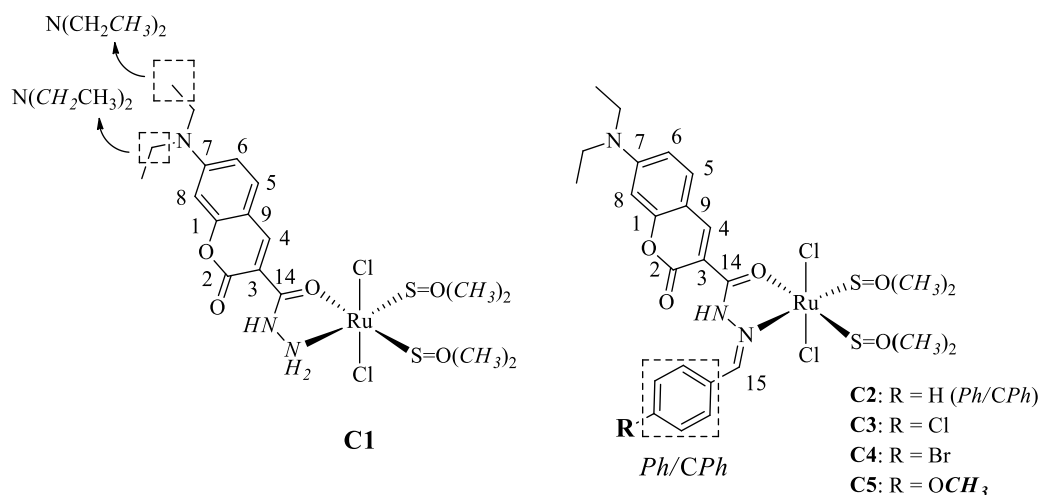
As modificações observadas são consistentes com a coordenação bidentada do ligante através do oxigênio de carbonila e do nitrogênio azometino, estando de acordo com dados reportados para complexos similares de  $\text{Ru(II)-Cl-DMSO}$ <sup>16,17,35</sup>. A presença de um estiramento em torno de 1100  $\text{cm}^{-1}$  no espectro de **C1-5** foi atribuído ao estiramento  $\nu\text{S}=\text{O}$  de DMSO coordenado via S. A ausência da banda em 921  $\text{cm}^{-1}$ , característica de  $\nu(\text{SO})(\text{O-DMSO})$ , corrobora a substituição de um DMSO coordenado via oxigênio na esfera de coordenação dos complexos de  $\text{Ru(II)}$ <sup>18</sup>.



**Figura 2.4:** Espectros no infravermelho dos compostos **HL2** e **C2**. A região de 2800 a 1800  $\text{cm}^{-1}$  foi omitida por não conter estiramentos.

- *Ressonância Magnética Nuclear (RMN)*

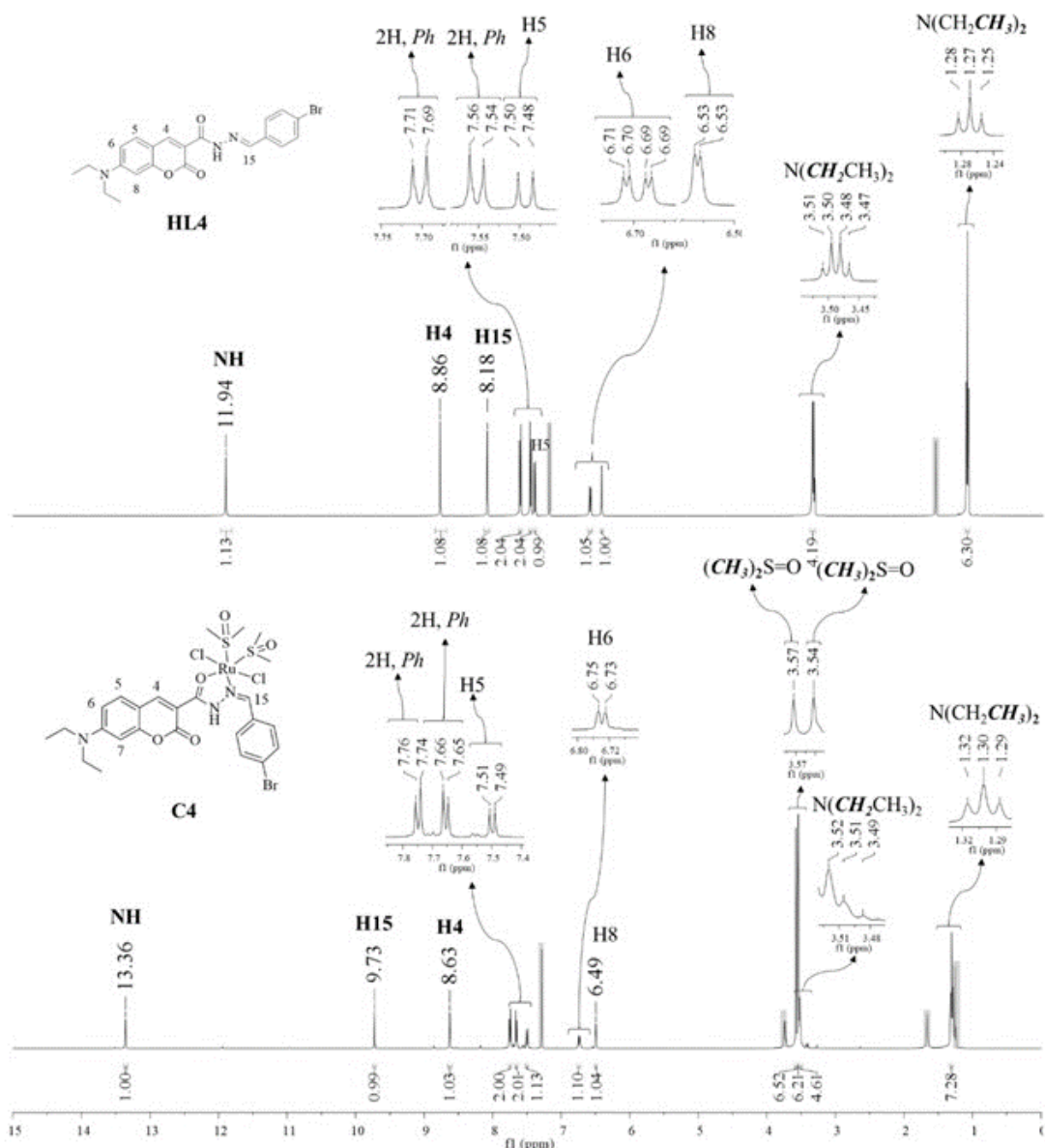
De maneira análoga aos seus respectivos ligantes (Capítulo 1) os complexos **C1-5** foram analisados através de experimentos 1D e 2D de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  e/ou  $\text{DMSO-d}_6$ , e seus espectros encontram-se no anexo. A **Figura 2.5** apresenta a numeração utilizada para a atribuição dos sinais nos espectros.



**Figura 2.5:** Numeração para a atribuição de sinais nos espectros de RMN.

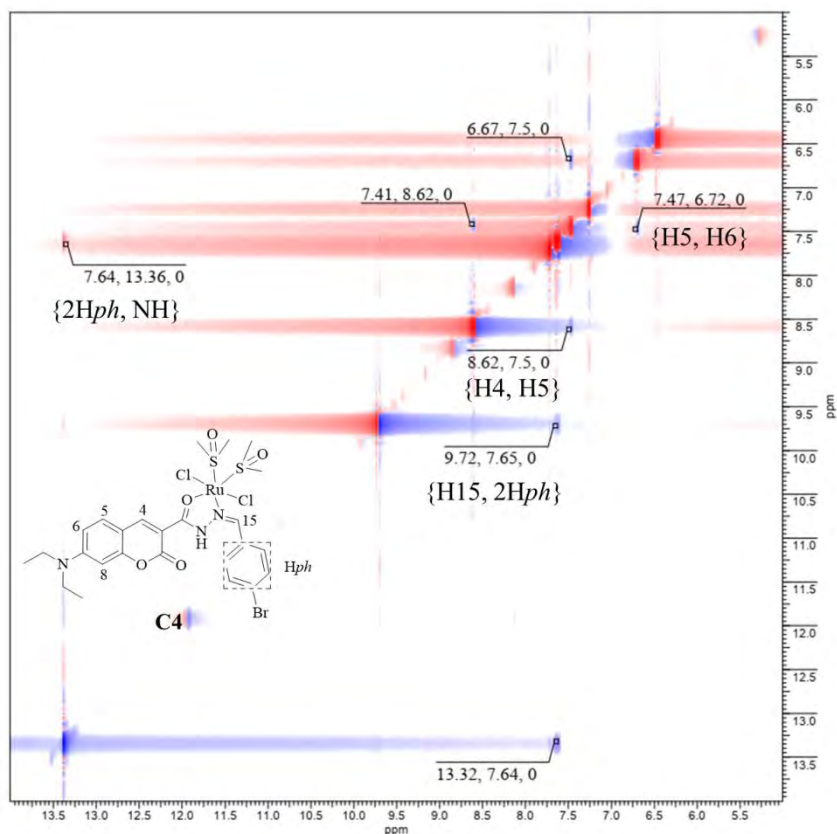
A formação do complexo **C1** (**Figura A37**, anexo) foi evidenciada pelas modificações características quando comparadas ao espectro de **HL1** (**Figura 1.7**). O singlete referente aos hidrogênios NH<sub>2</sub> foi fortemente desprotegido após coordenação, movendo-se de  $\delta$  4,15 para  $\delta$  7,48. De maneira similar, o sinal relacionado a NH foi deslocado de  $\delta$  9,45 para  $\delta$  10,61, indicando a complexação. O mesmo comportamento foi observado na literatura para compostos análogos<sup>13,18</sup>. H4, que é o hidrogênio da cumarina mais afetado pela coordenação, foi desblindado de  $\delta$  8,64 para  $\delta$  8,89. Já os outros hidrogênios da porção 7-Et<sub>2</sub>N-cumarina não foram afetados de forma relevante. Este comportamento é característico de complexos metálicos contendo derivados de cumarina similares<sup>36</sup>. Dois singletos em torno de  $\delta$  3,23 e  $\delta$  3,34, atribuídos por experimentos de HSQC, confirmam a presença de dois DMSO-S. A ausência do pico em  $\delta$  2,70, presente no precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>], confirma a perda do DMSO ligado pelo O no complexo **C1**<sup>16</sup>.

Os complexos **C2-5** exibiram espectros de RMN de <sup>1</sup>H muito semelhantes e apresentam algumas modificações com relação aos ligantes de origem, o que confirma a complexação. A **Figura 2.6** ilustra a comparação entre os espectros de **HL4** e **C4**. Comparando **C4** com seu respectivo ligante, observa-se um deslocamento apreciável do próton do NH para região de frequência mais alta, condizente com a coordenação através deste grupo. Os hidrogênios aromáticos da cumarina (H5, H6 e H8), do anel fenílico (*Ph*), e os sinais da dietilamina (*CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>) foram encontrados nas regiões características, sem deslocamentos apreciáveis. Deslocamentos químicos semelhantes foram descritos na literatura para complexos de Co(III)-*N*-acilidrazona<sup>36</sup>. Já os sinais relacionados ao DMSO ligado pelo S foram encontrados nas mesmas regiões observadas para **C1**, confirmando a presença destes ligantes nos complexos.



**Figura 2.6:** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  de **HL4** (500 MHz) e **C4** (400 MHz), entre 0 e 15 ppm.

Os deslocamentos químicos destes sinais foram confirmados através dos espectros bidimensionais de COSY e HSQC. Assim como feito para os ligantes, a atribuição dos hidrogênios H15 e H4 foi feita através de experimentos de NOESY, que mostra interações espaciais entre os hidrogênios. O complexo **C4** foi selecionado e analisado (**Figura 2.7**). O singlete em  $\delta$  8,63 apresentou um acoplamento com H5 ( $\delta$  7,5), que por sua vez já mostrava, através do COSY, uma interação com o sinal de H6 ( $\delta$  6,72). Portanto, o sinal em  $\delta$  8,62 foi atribuído ao hidrogênio H4 que se mostrou pouco deslocado para região de frequência baixa, indo de  $\delta$  8,8 em **HL2-5** para  $\delta$  8,6 em **C2-5**. Considerando-se o efeito de desblindagem da carbonila que afeta o sinal de H4, uma possível diminuição ou supressão deste após a interação com o metal poderia justificar blindagem deste sinal na maioria dos complexos. A interação do Ru com o ligante levaria a uma retrodoação alterando o sistema eletrônico da molécula e favorecendo uma blindagem deste sinal<sup>37</sup>.



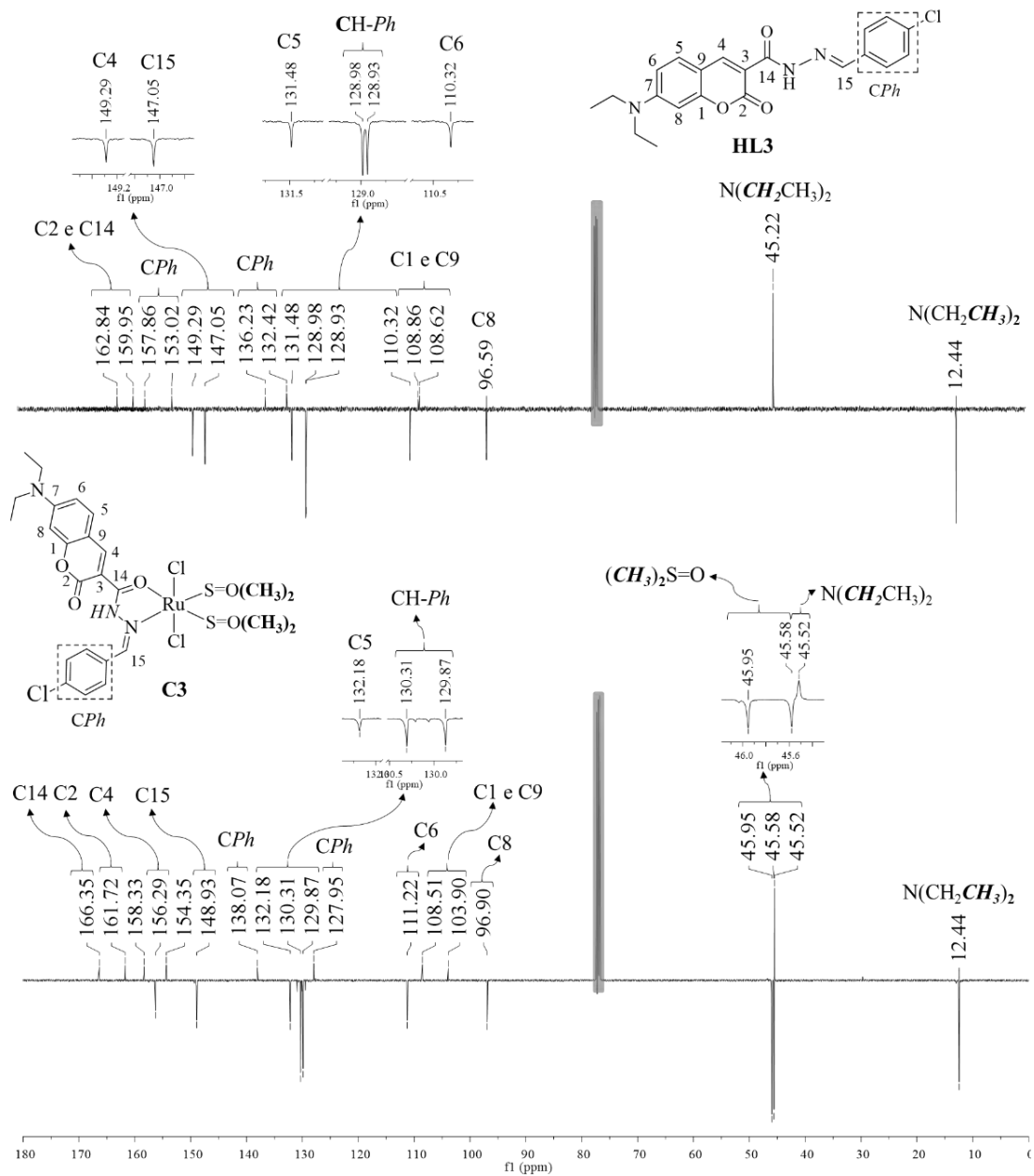
**Figura 2.7:** Espectro de NOESY em  $\text{CDCl}_3$  para **C4** (de 14 a 5 ppm).

Da mesma maneira, o sinal na região de  $\delta$  9,72 foi assinalado a H15, mostrando-se acoplado com o sinal em  $\delta$  7,64 (2H, *Ph*) que, por sua vez, apresenta uma interação com o singlete referente ao NH ( $\delta$  13,36). H15 apresentou-se desblindado com relação ao ligante, variando da região de  $\delta$  8,2 para  $\delta$  9,6 nos complexos. Em complexos de rutênio com ligantes similares, o sinal correspondente ao hidrogênio azometino (como H15) é deslocado para frequências mais altas devido à participação do nitrogênio na complexação com o íon metálico<sup>38</sup>. A análise de NOESY também revelou que o complexo se encontra em sua forma isomérica *Z*, uma vez que o acoplamento entre os hidrogênios NH e *Ph* só é possível para este isômero. Os valores dos deslocamentos químicos de RMN de  $^1\text{H}$ , suas atribuições e os acoplamentos hidrogênio-hidrogênio para **C1-5** são apresentados na **Tabela 2.3**.

Os complexos também foram analisados por RMN de  $^{13}\text{C}$ . Os espectros de **HL3** e **C3** são mostrados na **Figura 2.8**. Para os complexos, observa-se um deslocamento nos sinais referentes às carbonilas C2 e C14 após a coordenação. Valores na faixa de  $\delta$  162,9-162,0 (C14) bem como  $\delta$  161,7-159,9 (C2) obtidos para os ligantes apresentam-se deslocados para região entre  $\delta$  169,1-166,2 e  $\delta$  162,3-160,9. Complexos de Ru(II)-Cl-DMSO contendo ligantes hidrazonas apresentam picos referentes às carbonilas da hidrazona na região de  $\delta$  167<sup>15</sup>.

Sinais referentes aos carbonos C-H (C4 e C15) apresentaram deslocamentos em relação aos ligantes, similares aos seus hidrogênios correspondentes. C4 se apresenta ligeiramente mais desblindado em **C1** e blindado em **C2-5**. Já o sinal referente a C15 mostra-se deslocado da região de  $\delta$  147 nos ligantes para  $\delta$  156 nos complexos. Os picos referentes aos demais sinais de carbono se encontraram em valores similares aos apresentados pelos ligantes. O surgimento de singletos na faixa de  $\delta$  45,9-45,2 nos

espectros dos complexos está de acordo com valores obtidos para os sinais do grupamento metila em moléculas de DMSO coordenados e confirmam, junto aos deslocamentos, a formação dos complexos esperados<sup>39</sup>. A **Tabela 2.4** mostra os dados de RMN de <sup>13</sup>C-DEPT-Q e HSQC obtidos para **C1-5**.



**Figura 2.8:** Espectros de RMN de <sup>13</sup>C-DEPT-Q em CDCl<sub>3</sub> (125 MHz) de **HL3** e **C3**.

**Tabela 0.3:** Dados obtidos nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e COSY para **C2-4** em  $\text{CDCl}_3$  e **C1** e **C5** em  $\text{DMSO-d}_6$ . Dados a 400 MHz para **C4** e 500 MHz para os demais complexos.

	<b>C1</b>	<b>C2</b>	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>C5</b>
	$\delta$ (ppm)				
$\text{NH}_2$	7,48 (s)	–	–	–	–
NH	10,61 (s)	13,37 (s)	13,36 (s)	13,36 (s)	13,17 (s)
H4	8,89 (s)	8,63 (s)	8,63 (s)	8,63 (s)	9,03 (s)
H15	–	9,79 (s)	9,74 (s)	9,73 (s)	9,39 (s)
H5	7,80 (d)	7,50 (d)	7,50 (d)	7,50 (d)	7,84 (d)
H6	6,91 (d)	6,74 (d)	6,74 (d)	6,74 (dd)	6,96 (d)
H8	6,67 (s)	6,48 (s)	6,50 (s)	6,49 (d)	6,68 (s)
$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	3,53 (q)	3,52 (q)	3,52-3,49 (m)	3,52-3,49 (m)	3,56 (q)
$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	1,16 (t)	1,30 (t)	1,30 (t)	1,30 (t)	1,17 (t)
$(\text{CH}_3)_2\text{S}=\text{O}$	3,35(s)/3,23(s)	3,58 (s)/3,56 (s)	3,54 (s)/3,57 (s)	3,54 (s)/3,57 (s)	3,34 (s)/3,44 (s)
<i>Ph</i>	–	7,64-7,54 (m)/7,75 (d)	7,58 (d)/7,73 (d)	7,65 (d)/7,75 (d)	7,21 (d)/7,79 (d)
$\text{OCH}_3$	–	–	–	–	3,91 (s)
	<b>COSY (<math>^1\text{H} \times ^1\text{H}</math>)</b>				
	7,80/6,91 (H5/H6)	7,77/7,59 ( <i>Ph/Ph</i> )	7,73/7,58 ( <i>Ph/Ph</i> )	7,74/7,63 ( <i>Ph/Ph</i> )	7,78/7,22 ( <i>Ph/Ph</i> )
	3,53/1,16 ( $\text{CH}_2/\text{CH}_3$ )	7,50/6,74 (H5/H6)	7,50/6,74 (H5/H6)	7,50/6,74 (H5/H6)	7,83/ 6,94 (H5/H6)
		3,52/1,30 ( $\text{CH}_2/\text{CH}_3$ )	3,51/1,29 ( $\text{CH}_2/\text{CH}_3$ )	3,51/1,29 ( $\text{CH}_2/\text{CH}_3$ )	3,55/1,17 ( $\text{CH}_2/\text{CH}_3$ )

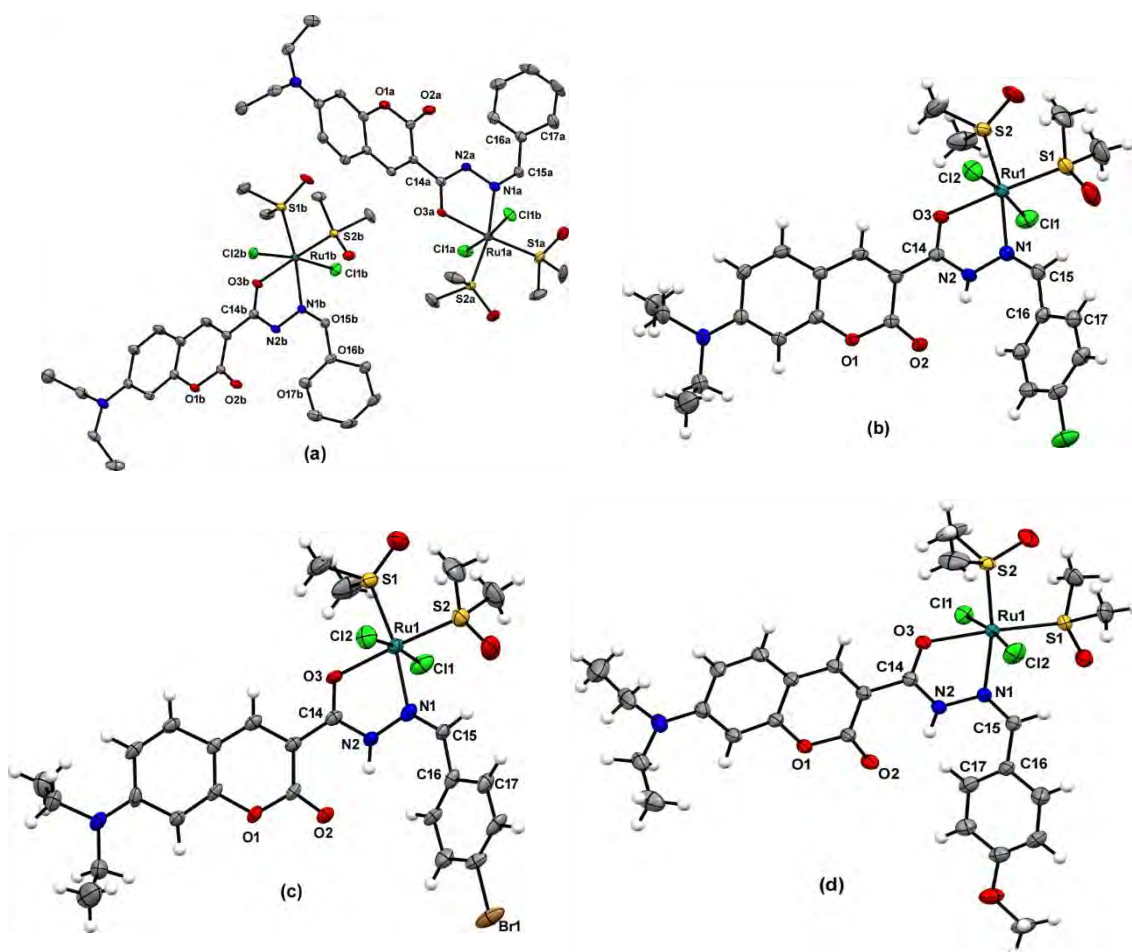


**Tabela 0.4:** Dados obtidos nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ -DEPT-Q e HSQC dos compostos C2-4 em  $\text{CDCl}_3$  e C1 e C5 em  $\text{DMSO-d}_6$ . Dados a 100 MHz para C4 e 125 MHz para os demais complexos.

	C1	C2	C3	C4	C5
	$\delta$ (ppm)				
C=O (C14/C2)	169,1/160,9	166,2/161,5	166,3/161,7	166,3/161,7	166,8/162,3
C (cumarina)	158,2/154,0	158,3/154,2	158,3/154,3	158,3	161,6/158,4
	108,2/104,4	108,4/ 104,1	108,5/103,9	108,5	108,8/103,4
C4	149,5	148,8	148,9	148,9	149,8
C15	–	157,8	156,2	156,3	155,0
C5	132,9	132,1	132,1	132,8	133,2
C6	111,3	111,1	111,2	111,2	111,8
C8	96,5	96,8	96,9	96,9	96,6
$(\text{CH}_3)_2\text{S=O}$	45,8	45,9/45,6	45,9/45,6	45,9/45,6	45,7/45,2
$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	45,0	45,4	45,5	45,5	45,1
$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	12,8	12,4	12,4	12,4	12,8
C-Ph	–	129,6	138,0/127,9	128,4	154,5/122,2
CH-Ph	–	131,8/129,4/128,8	130,3/129,8	132,2/130,4	131,6/115,6
$\text{OCH}_3$	–	–	–	–	56,1
HSQC ( $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ )					
		9,76/157,7 (H15/C15)			9,39/155,0 (H15/C15)
		8,62/149,0 (H4/C4)	9,71/156,2 (H15/C15)	9,71/156,0 (H15/C15)	9,03/149,9 (H4/C4)
8,89/149,4 (H4/C4)		7,48/132,1 (H5/C5)	8,64/148,9 (H4/C4)	8,61/148,8 (H4/C4)	7,84/133,1 (H5/C5)
7,79/132,8 (H5/C5)		7,59/132,1 (CH-Ph)	7,51/132,2 (H5/C5)	7,73/132,8 (CH-Ph)	7,79/131,6 (CH-Ph)
6,90/111,2 (H6/C6)		7,60/129,5 (CH-Ph)	7,73/130,3 (CH-Ph)	7,48/132,0 (H5/C5)	7,22/115,6 (CH-Ph)
6,66/96,4 (H8/C8)		7,76/128,9 (CH-Ph)	7,59/129,7 (CH-Ph)	7,65/130,2 (CH-Ph)	6,96/111,7 (H6/C6)
3,34/45,7 [ $(\text{CH}_3)_2\text{S=O}$ ]		6,72/111,1 (H6/C6)	6,75/111,3 (H6/C6)	6,72/111,2 (H6/C6)	6,67/96,6 (H8/C8)
3,24/45,9 [ $(\text{CH}_3)_2\text{S=O}$ ]		6,47/96,8 (H8/C8)	6,51/97,1 (H8/C8)	6,48/96,9 (H8/C8)	3,90/56,0 ( $\text{OCH}_3$ )
3,52/44,9 ( $\text{CH}_2$ )		3,56/45,8 [ $(\text{CH}_3)_2\text{S=O}$ ]	3,57/45,9 [ $(\text{CH}_3)_2\text{S=O}$ ]	3,55/45,8 [ $(\text{CH}_3)_2\text{S=O}$ ]	3,43/45,6 [ $(\text{CH}_3)_2\text{S=O}$ ]
1,15/12,6 ( $\text{CH}_3$ )		3,58/45,5 [ $(\text{CH}_3)_2\text{S=O}$ ]	3,54/45,5 [ $(\text{CH}_3)_2\text{S=O}$ ]	3,60/45,7 [ $(\text{CH}_3)_2\text{S=O}$ ]	3,34/45,0 [ $(\text{CH}_3)_2\text{S=O}$ ]
		3,50/45,3 ( $\text{CH}_2$ )	3,51/45,5 ( $\text{CH}_2$ )	3,54/45,6 ( $\text{CH}_2$ )	3,55/44,9 ( $\text{CH}_2$ )
		1,27/12,2 ( $\text{CH}_3$ )	1,29/12,2 ( $\text{CH}_3$ )	1,26/12,3 ( $\text{CH}_3$ )	1,17/12,6 ( $\text{CH}_3$ )

- *Análises por difração de raios X de monocristais (DRX) de C2-5*

Monocristais dos complexos **C2-5** foram obtidos a partir da evaporação lenta das soluções-mãe de **C3-5**, ou de uma mistura de uma solução 1:2 de MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, no caso de **C2**. O complexo **C2** cristalizou no grupo espacial triclínico *P*-1, enquanto **C3-5** cristalizaram em grupos monoclinicos *P*<sub>2</sub>/c (**C3** e **C4**) ou *P*<sub>2</sub>/n (**C5**). Dados completos de refinamento e das estruturas cristalinas estão disponíveis no anexo (**Tabela A1**). As unidades assimétricas de **C2-5** estão representadas na **Figura 2.9**.



**Figura 2.9:** Unidade assimétrica de **C2** (a), **C3** (b), **C4** (b) e **C5** (d) com elipsóides térmicos traçados no nível de probabilidade de 40% e átomos de hidrogênio representados como esferas. Códigos por cor: cinza (carbono), vermelho (oxigênio), azul (nitrogênio), amarelo (enxofre), laranja (bromo), verde escuro (rutênio) e verde claro (cloro). Os átomos de hidrogênio são representados como esferas brancas. Solventes de cristalização foram omitidos para facilitar a visualização.

A unidade assimétrica de **C2** contém duas moléculas cristalograficamente independentes, denominadas A e B, além de uma molécula de água e uma de diclorometano como solventes de cristalização. Já nas unidades de **C3-5**, observam-se uma molécula do complexo bem como uma molécula de etanol (**C3** e **C4**) e uma de água (**C5**) na rede cristalina.

As estruturas moleculares de todos os complexos são similares, exceto pelos substituintes presentes no anel fenila *p*-substituído (R = H, Cl, Br e OCH<sub>3</sub> para **C2-5**, respectivamente). Todos os complexos são caracterizados como espécies mononucleares

neutras, nas quais o átomo de rutênio(II) se encontra em um ambiente octaédrico distorcido. A presença de diferentes substituintes não afetou a geometria dos complexos formados e nem o modo de coordenação dos ligantes.

O ligante híbrido derivado de cumarina se apresenta coordenado pelos átomos O3 e N1 da porção *N*-acilidrazona, formando um anel quelato de cinco membros. O plano equatorial da molécula é preenchido por duas moléculas de DMSO ligados através do átomo de S. Dois átomos de cloro nas posições axiais completam a esfera de coordenação, gerando complexos de Ru(II) neutros. Esses dados confirmam que **HL2-5** se coordenaram protonados, estando de acordo com as análises de RMN e IV. Dados de comprimento, ângulos de ligação e diedros essenciais para a discussão das estruturas estão mostrados na **Tabela 2.5**.

Apesar das diferenças, as distâncias de ligação envolvendo o íon metálico e os átomos doadores são muito semelhantes nos complexos **C2-5**, e o substituinte não parece induzir efeitos eletrônicos significativos. Os comprimentos de ligação Ru–N (2,09-2,12 Å), Ru–S (2,22-2,25 Å), Ru–Cl (2,37-2,40 Å) e Ru–O (2,11 Å) são típicos quando comparados com outros complexos de Ru(II)<sup>18,40,41</sup>. As distâncias das ligações C2–O2 (1,22 Å) e C2–O1 (1,36 Å) caracterizam, respectivamente, ligações duplas e simples entre carbono e oxigênio e não apresentaram alterações após coordenação. Contudo, apesar da manutenção do caráter  $\pi$  da ligação O3–C14, um aumento nessa ligação foi observado após interação com metal, apresentando uma distância intermediária entre uma ligação simples e uma dupla, a 1,25 Å. Este comprimento confirma a coordenação de O3 com o Ru(II), levando a um enfraquecimento da ligação C=O.

De maneira análoga foi observado um leve aumento das ligações N1=C15 e N1–N2 após a coordenação, indo da região de 1,27 e 1,37 Å nos ligantes para 1,28 e 1,39 Å nos complexos preservando, porém, o caráter  $\pi$  e  $\sigma$  destas ligações. Um encurtamento da ligação N2–C14 com a manutenção do caráter  $\sigma$ , também foi observado. Os ângulos de ligação, apresentando desvios daqueles referentes a um octaedro perfeito, corroboram com a descrição de uma estrutura octaédrica distorcida. Os ângulos do quelato NO (O3–Ru1–N1) estão entre 77,50 e 78,70°, sendo comparáveis com quelatos similares<sup>16</sup>.

A principal característica estrutural nos complexos **C2-5** está relacionada com a mudança do arranjo geométrico do ligante que se apresenta coordenado na configuração *Z*. Uma diminuição no ângulo diedro N2–N1=C15–C16 de aproximadamente 179° nos ligantes em *E* para 1° em **C2-5** os híbridos na forma *Z* foi observada. Nesse sentido, é conhecido que compostos contendo em sua estrutura a porção *N*-acilidrazona podem sofrer isomerização *E/Z* por coordenação a um íon metálico<sup>42,43</sup>. Um exemplo é dado pela reação onde a formação de um complexo entre um híbrido do tipo hidrazona-quinolona e o precursor [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] propiciam o processo de interconversão *E/Z*, provavelmente induzido interação com o rutênio<sup>43</sup>.

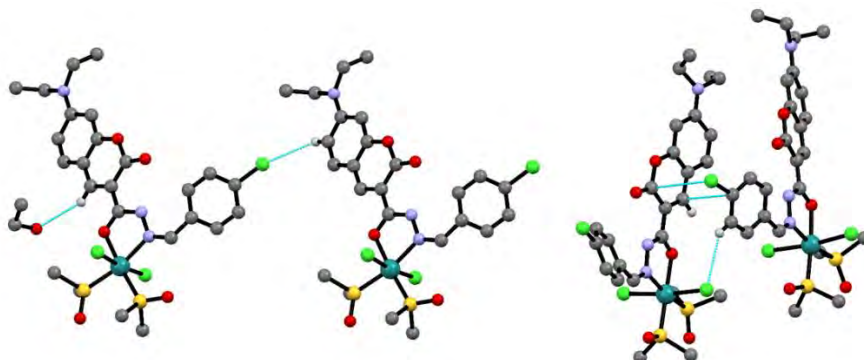
Após a coordenação, há também a perda da planaridade entre o anel *R*-fênica e a porção *N*-acilidrazona. Em **HL2** e **HL3** os ângulos de torção N1=C15–C16–C17 são menores quando comparados aos complexos **C2-5**, sendo que a maior torção é apresentada pelos compostos **C2** e **C5**, substituídos com hidrogênio e metoxila (56° e 45°), enquanto que para **C3** e **C4** este ângulo é de 24°. Compostos híbridos do tipo quinolona-hidrazona apresentaram alterações similares de planaridade<sup>43</sup>.

**Tabela 2.5:** Principais comprimentos de ligação bem como ângulos de ligação e torção de C2-5 obtidos por DRX.

<i>Átomos</i>	<i>Comprimento de ligação [Å]</i>				<i>Átomos</i>	<i>Comprimento de ligação [Å]</i>			
	<i>*C2</i>	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>C5</i>		<i>*C2</i>	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>C5</i>
Ru(1)-O(3)	2,111(3)	2,108(2)	2,112(6)	2,111(18)	N(2)-N(1)	1,393(5)	1,381(4)	1,407(10)	1,389(3)
Ru(1)-N(1)	2,124(4)	2,116(3)	2,096(6)	2,111(2)	N(2)-C(14)	1,345(6)	1,344(4)	1,374(9)	1,342(3)
Ru(1)-S(1)	2,221(12)	2,231(10)	2,253(2)	2,232(7)	N(1)-C(15)	1,284(5)	1,286(4)	1,280(8)	1,288(3)
Ru(1)-S(2)	2,247(11)	2,252(9)	2,239(2)	2,241(7)	O(2)-C(2)	1,221(5)	1,219(4)	1,221(8)	1,214(3)
Ru(1)-Cl(1)	2,404(12)	2,403(10)	2,397(2)	2,379(7)	O(3)-C(14)	1,251(5)	1,250(4)	1,253(8)	1,251(3)
Ru(1)-Cl(2)	2,378(12)	2,396(10)	2,402(2)	2,406(8)	O(1)-C(2)	1,375(5)	1,368(4)	1,363(9)	1,373(3)
<i>Átomos</i>	<i>Ângulo de ligação [°]</i>				<i>Átomos</i>	<i>Ângulo de ligação [°]</i>			
	<i>*C2</i>	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>C5</i>		<i>*C2</i>	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>C5</i>
S(1)-Ru(1)-S(2)	92,65(4)	93,63(4)	93,53(8)	93,06(3)	N(1)-Ru(1)-Cl(1)	87,37(10)	86,38(8)	86,33(17)	87,16(7)
S(1)-Ru(1)-Cl(2)	91,23(4)	89,69(4)	94,71(8)	93,81(3)	O(3)-Ru(1)-Cl(2)	88,00(9)	87,53(7)	87,88(15)	88,01(6)
S(2)-Ru(1)-Cl(2)	93,17(4)	94,63(4)	89,58(9)	91,37(3)	O(3)-Ru(1)-Cl(1)	87,31(9)	88,04(7)	87,98(15)	86,92(6)
S(1)-Ru(1)-Cl(1)	93,05(4)	94,38(4)	90,70(8)	90,89(3)	O(3)-Ru(1)-N(1)	77,53(12)	77,50(9)	78,70(2)	77,58(7)
S(2)-Ru(1)-Cl(1)	92,51(4)	90,69(3)	94,20(9)	93,33(3)	O(3)-Ru(1)-S(1)	175,16(8)	175,38(6)	175,59(14)	175,18(5)
O(3)-Ru(1)-S(2)	91,44(8)	90,28(6)	90,27(13)	91,36(5)	N(1)-Ru(1)-S(2)	168,92(10)	167,51(8)	168,69(19)	168,89(6)
N(1)-Ru(1)-S(1)	98,40(10)	98,69(8)	97,57(19)	98,03(6)	Cl(2)-Ru(1)-Cl(1)	172,69 (4)	173,09(4)	173,20(9)	173,17(3)
N(1)-Ru(1)-Cl(2)	86,18(10)	87,48(8)	87,57(17)	87,27(7)					
<i>Átomos</i>	<i>Ângulo diedro [°]</i>				<i>Átomos</i>	<i>Ângulo diedro [°]</i>			
	<i>*C2</i>	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>C5</i>		<i>*C2</i>	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>C5</i>
N(1)=C(15)-C(16)-C(17)	148,27(5)	-156,1(4)	-156,2(8)	-143,4(4)	N(2)-N(1)=C(15)-C(16)	-0,1 (7)	-0,5 (6)	1 (1)	1,8 (4)

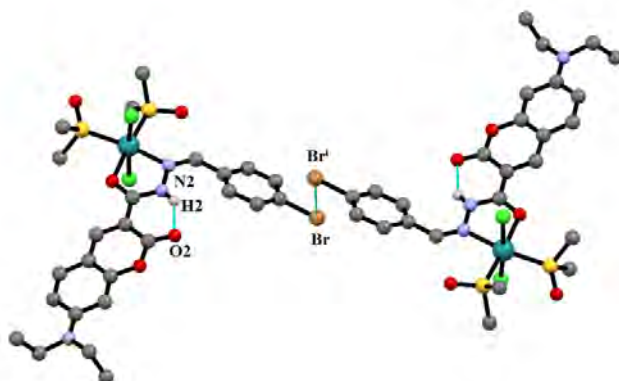
\*Devido à unidade assimétrica de C2 conter duas moléculas cristalográficas independentes, denominadas A e B, todos os valores mostrados na tabela são a média para as duas moléculas.

O empacotamento cristalino de **C2-5** é mantido estável através de uma rede de ligações de hidrogênio (anexo, **Tabelas A9, A13, A17 e A21**) e interações fracas entre unidades da molécula principal dos complexos, bem como entre estas estruturas e as moléculas dos solventes de cristalização. Um exemplo é mostrado na **Figura 2.10**, para o complexo **C3**.



**Figura 2.10:** Detalhes do empacotamento cristalino de **C3**. Códigos por cor: cinza (carbono), vermelho (oxigênio), azul (nitrogênio), amarelo (enxofre), verde escuro (rutênio) e verde (cloro). Alguns átomos de hidrogênio (esferas brancas) foram omitidos para facilitar a visualização. Linhas tracejadas mostram as interações intermoleculares.

A interação  $\text{Cl}(1) \cdots \text{Cl}(1)'$  vista para **HL3** não foi mantida para seu derivado **C3** (**Figura 2.10**). O complexo **C4** apresentou uma interação do tipo  $\text{Br}(1) \cdots \text{Br}(1)^i$  ( $i = -x, -y, -z$ ), como mostrado na **Figura 2.10**, com distância intermolecular de 3.616 (1) Å que estão em concordância com parâmetros geométricos já relatados<sup>44</sup>. A **Figura 2.11** mostra também que a ligação de hidrogênio intramolecular envolvendo a hidrazona (N2-H2) e o grupo carbonila da cumarina (C2-O2), presente em **HL2** e **HL3** é mantida nas estruturas dos complexos **C2-5**.



**Figura 2.11:** Detalhes do empacotamento cristalino de **C4**. Códigos por cor: cinza (carbono), vermelho (oxigênio), azul (nitrogênio), laranja (bromo), amarelo (enxofre), laranja (bromo), verde escuro (rutênio) e verde (cloro). Os átomos de hidrogênio são representados como esferas brancas. Linhas tracejadas mostram as interações intermoleculares.

- *Espectroscopia na Região do Ultravioleta Visível (UV-Vis)*

Inicialmente, espectros de absorção na região do UV-Vis para **C2** foram realizados em DMSO e apresentaram uma mudança no perfil, indicando que havia liberação do ligante **HL2** em solução e que o complexo não se mantinha estável, o que foi confirmado pela análise de RMN da solução (**Anexo, Figura A41**). Visando simular o meio biológico, os espectros de UV-Vis foram obtidos em tampão fosfato (pH 7,4) no qual, as soluções estoque dos compostos foram preparadas através de dissolução em DMSO e, em seguida, diluídas em tampão, e medidas em seguida. Além disso, a estabilidade dos complexos foi observada através do monitoramento da solução mais concentrada de cada composto em tampão por 24 h (**Anexo, Figura A70**). Medidas em DMF também foram realizadas. Em ambos os casos, a obtenção dos espectros foi feita a temperatura ambiente. A **Tabela 2.6** reúne os dados de absorção máxima, bem como os valores de  $\epsilon$  que foram determinados a partir da lei de Lambert-Beer.

**Tabela 2.6:** Comprimentos de onda (nm) e valores de  $\epsilon$  ( $L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) para os compostos **C1-5**. Condições experimentais: DMF e tampão fosfato (pH 7,4) a temperatura ambiente.

	DMF		Tampão fosfato		Atribuição
	$\lambda_{\text{máx}}$	$\epsilon$	$\lambda_{\text{máx}}$	$\epsilon$	
<b>C1</b>	431	79584	445	53021	
<b>C2</b>	418	37292	437	40943	$\pi-\pi^*$
<b>C3</b>	418	42354	439	40442	$\epsilon/\text{ou}$
<b>C4</b>	419	41269	439	39697	$d\pi(\text{Ru})\rightarrow\pi^*(\text{L})$
<b>C5</b>	418	43659	440	32718	

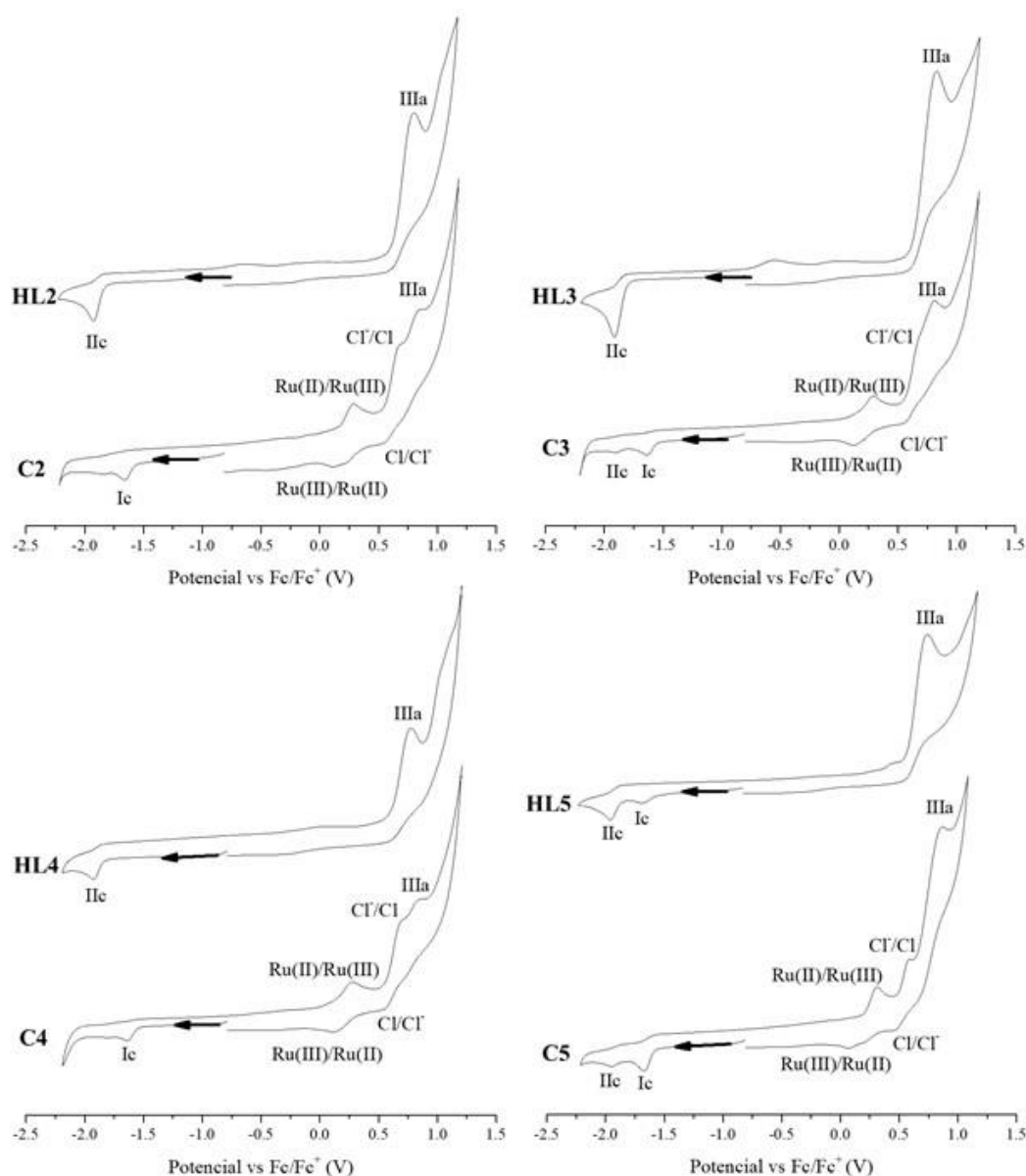
Um deslocamento batocrômico é observado para as absorções de **HL1** após a formação de **C1** em ambos solventes, indo de 415 para 431 nm em DMF e 426 para 445 nm no tampão. Já para **C2-5** um deslocamento hipsocrômico mais pronunciado é observado em DMF, indo da região de 430 nm (**HL1-5**) para 418 nm. Já em tampão as absorções apresentaram um deslocamento pouco significativo, se mantendo na região de 440 nm para os ligantes e complexos. Uma possível explicação para a alteração nos espectros dos complexos em DMF pode ser associada à capacidade coordenante do solvente que estaria substituindo algum outro ligante na esfera de coordenação, gerando um deslocamento no espectro.

Para compostos de Co(III) coordenados a híbridos semelhantes, cálculos de DFT mostraram que a absorção acima de 400 nm está relacionada às transições  $\pi-\pi^*$  envolvendo o sistema cumarina-*N*-acilidrazona<sup>36</sup>. No entanto, nos compostos octaédricos análogos do tipo Ru(II)-Cl-DMSO-hidrazona, absorções acima de 300 nm foram designadas como transferências de carga do tipo metal ligante  $d\pi(\text{Ru})\rightarrow\pi^*(\text{L})$ <sup>15,18</sup>. Em nosso caso, ambas as atribuições parecem plausíveis, fazendo-se necessários estudos teóricos para uma atribuição mais refinada. Bandas de transição do tipo d-d centradas no íon Ru(II) não foram observadas para **C1-5**, mesmo em altas concentrações.

- *Voltametria Cíclica (VC)*

Os complexos **C1-5** foram investigados por voltametria cíclica em DMF. A **Figura 2.12** mostra, os voltamogramas de **HL2-5** e **C2-5**, para comparação. Os complexos apresentam processos eletroquímicos similares dos ligantes. Para **C1-5**, o processo de redução em torno de -1,9 V (IIC) presente nos ligantes, foi diminuído em

intensidade ou suprimido, o que pode indicar que IIc está associado à redução da carbonila coordenada presente no grupamento hidrazona<sup>36</sup>. Com a coordenação, o processo Ic em torno de -1,65 V vs Fc/Fc<sup>+</sup>, associado à redução da carbonila endocíclica do anel cumarínico<sup>45</sup> nos voltamogramas dos ligantes, encontra-se também presente no voltamograma de todos os complexos. A interação com o íon metálico pode, de algum modo, favorecer a redução desta carbonila não coordenada e a visualização deste pico, que só se foi observado no voltamograma do ligante **HL5**. Em relação aos processos de oxidação, após a complexação as ondas anódicas não foram alteradas no voltamograma de **C1-5** quando comparadas a **HL1-5**. Um processo semelhante, em torno de +1,2 V vs NHE, foi descrito para a *N*-acilidrazonas coordenadas e atribuído à porção hidrazona do ligante<sup>46</sup>.



**Figura 2.12:** Voltamogramas cíclicos vs Fc/Fc<sup>+</sup> em DMF a  $1 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup> com  $V = 100$  mV s<sup>-1</sup> dos compostos **HL2-5** e **C2-5**.

Além dos processos referentes aos ligantes, novas ondas redox foram observados nos voltamogramas dos complexos. Um par *quasi*-reversível com  $E_{1/2}$  em torno de +0,20

V vs Fc/Fc<sup>+</sup> foi atribuído ao processo redox do par Ru(III)/Ru(II), baseado nos valores descritos para complexos análogos do tipo Ru (II)-DMSO-hidrazona<sup>16</sup>. Para **C1 (Figura A36, em anexo)** uma onda irreversível em +0,44 V vs Fc/Fc<sup>+</sup> foi atribuída ao processo Ru(II)→Ru(III). A literatura relata casos de complexos similares onde, devido à vida curta das espécies reduzidas, apenas o pico de oxidação é observado<sup>13,16</sup>. Além destes processos, os voltamogramas dos complexos apresentam dois novos processos em aproximadamente +0,55 e +0,68 vs Fc/Fc<sup>+</sup> que foram atribuídos à oxidação e posterior redução de íons cloreto que se dissociaram estando, estes valores, de acordo com os compostos Ru(II) similares<sup>17</sup>. Todos os valores dos processos redox vs Fc/Fc<sup>+</sup> e vs Ag/Ag<sup>+</sup> observados para **C1-5** são mostrados na **Tabela 2.7**.



**Tabela 2.7:** Dados eletroquímicos obtidos para os compostos **C1-5**. Condições experimentais: DMF seco, à temperatura ambiente, concentração =  $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ , velocidade =  $100 \text{ mV s}^{-1}$ , ET = carbono vítreo, EA = platina, ER = Ag/Ag<sup>+</sup>, eletrólito suporte = PTBA a  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  e referência interna = ferroceno.

Potenciais redox vs Fc/Fc <sup>+</sup> (V)											
	Ic	IIc	Ia	IIa	IIIa	Ru(III)/Ru(II)	Ru(II)/Ru(III)	E <sub>1/2</sub> Ru(III)/Ru(II)(ΔE <sub>p</sub> )	Cl <sup>-</sup> /Cl <sup>-</sup>	Cl <sup>-</sup> /Cl	E <sub>1/2</sub> Cl <sup>-</sup> /Cl(ΔE <sub>p</sub> )
<b>C1*</b>	-1,84	–	0,30	0,52	0,75	–	0,44	–	–	–	–
<b>C2</b>	-1,65	–	–	–	0,83	0,12	0,27	0,19 (0,15)	0,54	0,68	0,61 (0,14)
<b>C3</b>	-1,63	-1,90	–	–	0,80	0,11	0,29	0,20 (0,18)	0,54	0,68	0,61 (0,14)
<b>C4</b>	-1,64	–	–	–	0,85	0,13	0,27	0,25 (0,14)	0,55	0,69	0,62 (0,14)
<b>C5</b>	-1,66	-1,94	–	–	0,86	0,07	0,31	0,19 (0,24)	0,47	0,58	0,52 (0,11)
Potenciais redox vs Ag/Ag <sup>+</sup> (V)											
<b>C1*</b>	-1,43	–	0,72	0,93	1,17	–	0,85	–	–	–	–
<b>C2</b>	-1,23	–	–	–	1,25	0,54	0,69	0,61 (0,15)	0,95	1,09	1,02 (0,14)
<b>C3</b>	-1,23	-1,50	–	–	1,21	0,52	0,70	0,61 (0,18)	0,94	1,09	1,01 (0,14)
<b>C4</b>	-1,25	-	–	–	1,24	0,52	0,66	0,59 (0,14)	0,94	1,09	1,01 (0,14)
<b>C5</b>	-1,25	-1,52	–	–	1,27	0,48	0,72	0,60 (0,24)	0,88	0,99	0,93 (0,11)

a: processo anódico

c: processo catódico

\***C1** possui um pico anódico adicional de +0,91V vs Fc/Fc<sup>+</sup> e +1,33V vs Ag/Ag<sup>+</sup> que não pôde ser precisamente atribuído, embora essa onda seja encontrada em regiões similares às encontradas para o processo Cl<sup>-</sup>/Cl, observados na VC dos compostos **C2-5**.

## 2.4. CONCLUSÕES

Uma metodologia reacional reproduzida da literatura e empregada na obtenção de compostos Ru(II)-Cl-DMSO contendo ligantes do tipo hidrazona se mostrou satisfatória na obtenção de quatro novos complexos (**C2-5**) do tipo Ru(II)-Cl-DMSO. Contudo, o uso desta metodologia levou também à obtenção do complexo hidrolisado **C1**, associado à quebra parcial do ligante durante as reações de complexação, sendo promovida pelo metal. Dessa forma, apesar de conseguirmos **C2-5** com as estruturas esperadas, uma otimização da metodologia faz-se necessária para que o processo de hidrólise seja minimizado e os rendimentos melhorados.

## 2.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BULLOCK, J. L.; CELESTINE, M. J.; HOLDER, A. A. Solving some of the world's problems with ruthenium complexes: their role in imaging and biomedical applications. In: KEELER, G. P. **Ruthenium: Synthesis, Physicochemical Properties and Applications**. New York: Nova Science Publishers Inc. 2014.
- 2 - LAWRENCE, M. A. W.; BULLOCK, J. L.; HOLDER, A. A. Basic Coordination Chemistry of Ruthenium. In: HOLDER, A.A.; LILGE, L.; BROWNE, W.R.; LAWRENCE, M.A.W.; BULLOCK, J.L. **Ruthenium Complexes: Photochemical and Biomedical Applications**. Weinheim: Wiley-VCH. 2016.
- 3 - MISHRA, L.; MISHRA, A. K. An Introduction to Ruthenium Chemistry. In: **Ruthenium Chemistry**. New York:Pan Stanford Publishing Pte. Ltd. 2018.
- 4 - ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J. Ruthenium in medicine: Current clinical uses and future prospects. **Platinum Metals Review**, v. 45, p. 62-69, 2001.
- 5 - JAMES, B. R.; OCHIAI, E.; REMPEL, G. L. Ruthenium (II) halide dimethylsulphoxide complexes from hydrogenation reactions. **Inorganic and Nuclear Chemistry Letters**, v.7, p. 781-784, 1971.
- 6 - EVANS, P.; SPENCER, A.; WILKINSON, G. Dichlorotetrakis(dimethyl sulphoxide)ruthenium(II) and its use as a source material for some new ruthenium(II) complexes. **Journal of the Chemical Society - Dalton Transactions**, v. 2, p. 2480-2483, 1975.
- 7 - MERCER, A.; TROTTER, J. Crystal and molecular structure of dichlorotetrakis(dimethyl sulphoxide)-ruthenium(II). **Journal of the Chemical Society - Dalton Transactions**, v. 23, p. 204-209, 1973.
- 8 - ALESSIO, E.; MESTRONI, G.; NARDIN, G.; ATTIA, W. M.; CALLIGARIS, M.; SAVA, G.; ZORZET, S. cis- and trans -dihalotetrakis(dimethyl sulfoxide)ruthenium(II) complexes (RuX<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>; X = Cl, Br): Synthesis, structure, and antitumor activity. **Inorganic Chemistry**, v. 27, p.4099-4106, 1988.
- 9 - ALESSIO, E. Synthesis and Reactivity of Ru-, Os-, Rh-, and Ir-Halide–Sulfoxide Complexes. **Chemical Reviews**, v. 104, p. 4203-4242, 2004.
- 10 - PANINA, N. S.; CALLIGARIS, M. Density functional study of linkage isomerism in dimethyl sulfoxide Ru(III) and Rh(III) complexes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 334, p. 165-171, 2002.
- 11 - SILVA, D. O.; TOMA, H. E. Propriedades e importância dos sulfóxidos de rutênio. **Química Nova**, v. 16, p.40-48, 1993.
- 12 - SAVA, G.; PACOR, S.; BREGNANT, S.; CESCHIA, S. Metal complexes of ruthenium: antineoplastic properties and perspectives. **Anti Cancer Drugs**, v.1, p. 99-108, 1991.

- 13 - MAHALINGAM, V.; CHITRAPRIYA, N.; ZELLER, M., NATARAJAN, K. Ru(II)-Cl-DMSO complexes containing aromatic and heterocyclic acid hydrazides: Structure, electrochemistry and biological activity. **Polyhedron**, v. 28, n. 8, p. 1532-1540, 2009.
- 14 - ALAGESAN, M.; BHUVANESHB, N. S. P.; DHARMARAJ, N. An investigation on new ruthenium(II) hydrazone complexes as anticancer agents and their interaction with biomolecules. **Dalton Transactions**, v. 43, p. 6087-6099, 2014.
- 15 - ALAGESAN, M.; SATHYADEVI, P.; KRISHNAMOORTHY, P.; BHUVANESHB, N. S. P.; DHARMARAJ, N. DMSO containing ruthenium(II) hydrazone complexes: in vitro evaluation of biomolecular interaction and anticancer activity. **Dalton Transactions**, v. 43, p. 15829-15840, 2014
- 16 - MAHALINGAM, V.; CHITRAPRIYA, N.; FRONCZEK, F. R.; NATARAJAN, K. New Ru(II)-Cl-DMSO complexes with heterocyclic hydrazone ligands towards cancer chemotherapy. **Polyhedron** v. 27, n. 7, p. 1917-1924, 2008.
- 17 - MAHALINGAM, V.; CHITRAPRIYA, N.; FRONCZEK, F. R.; NATARAJAN, K. Dimethyl sulfoxide ruthenium(II) complexes of thiosemicarbazones and semicarbazone: Synthesis, characterization and biological studies. **Polyhedron**, v. 27, n. 7, p. 2743-2750, 2008.
- 18 - MAHALINGAM, V.; CHITRAPRIYA, N.; FRONCZEK, F. R.; NATARAJAN, K. New Ru(II)-DMSO complexes of ON/SN chelates: Synthesis, behavior of Schiff bases towards hydrolytic cleavage of C=N bond, electrochemistry and biological activities. **Polyhedron**, v. 29, p. 3363-3371, 2010.
- 19 - ZHANG, L.; CARROLL, P.; MEGGERS, E. Ruthenium complexes as protein kinase inhibitors. **Organic Letters**, v. 6, n. 4, p. 521-523, 2004.
- 20 - DUNAND, F. A.; HELM, L., MERBACH, A. E. Solvent exchange on metal ions. In: HUBBARD, C. D.; ELDIK, R. **Advances in Inorganic Chemistry**, v. 54, Elsevier Science:USA, 2003.
- 21 - MIESSLER, G. L.; TARR, D. A. **Inorganic Chemistry**, 4.ed. Londres:Editora Pearson, 2011.
- 22 - HOUSECROFT, C. E., SHARPE, A. G. **Inorganic Chemistry**, 3.ed., EUA:Prentice Hall, 2007.
- 23 - AEBISCHER, N.; LAURENCZY, G.; LUDI, A.; MERBACH'LF, A. E. Monocomplex formation reactions of hexaaquaruthenium(II): A mechanistic study **Inorganic Chemistry**, v.32, n.13, p. 2810-2814, 1993.
- 24 - HODDENBAGH, J. M. A.; MACARTNEY, D. H. Kinetics and mechanism of the substitution reactions of the pentacyanoaquaoruthenate(II) ion with nitrogen heterocycles in aquos media. **Inorganic Chemistry**, v. 25, p. 380-383, 1986.
- 25 - BASOLO, F.; PEARSON, R.G. **Mechanisms of inorganic reactions: a study of metal complexes in solution**. New York:John Wiley and Sons, 1958.

26 - BRINDELL, M.; STOCHEL, G.; BERTOLASI, V.; BOARETTO, R.; SOSTERO, S. Photochemistry of trans- and cis-[RuCl<sub>2</sub>(dmsO)<sub>4</sub>] in aqueous and nonaqueous solutions. **European Journal of Inorganic Chemistry**, p. 2353-2359, 2007.

27 - MATVEEVA, S. G.; SHUSHAKOV, A. A.; POZDNYAKOV, I. P.; GRIVIN, V. P.; PLYUSNIN, V. F.; VASILCHENKO, D. B.; ZADESENETS, A. V.; MELNIKOV, A. A.; CHEKALIND, S. V.; GLEBOV, E. M. A. cis, fac-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)] complex exhibits ultrafast photochemical aquation/rearrangement. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 17, p. 1222-1228, 2018.

28 - MOLA, J.; ROMERO, I.; RODRÍGUEZ, M.; BOZOGLIAN, F.; POATER, A.; SOLA, M.; PARELLA, T.; BENET-BUCHHOLZ, J.; FONTRODONA, X.; LLOBET, A. Mechanistic insights into the chemistry of Ru(II) complexes containing Cl and DMSO ligands. **Inorganic Chemistry**, v. 46, p. 10707-10716, 2007.

29 - ALESSIO, E.; BALDUCCI, G.; CALLIGARIS, M.; COSTA, G.; ATTIA, W. M.; MESTRONI, G. Synthesis, molecular structure, and chemical behavior of hydrogen trans-bis(dimethylsulfoxide)tetrachlororuthenate(III) and mer-trichlorotriss(dimethylsulfoxide)ruthenium (III): The first fully characterized chloride-dimethyl sulfoxide-ruthenium(III) complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 30, p. 609-618, 1991.

30 - VIEITES, M.; BUCCINO, P.; OTERO, L.; GONZALEZ, M.; PIRO, O. E.; DELGADO, R. S.; SANTANNA, C. M.; BARREIRO, R. E.; CERECETTO, J. H.; GAMBINO, D. Chemo-selective hydrolysis of the iminic moiety in salicylaldehyde semicarbazone promoted by ruthenium. **Inorganica Chimica Acta**, v. 358, n. 11, p. 3065-3074, 2005.

31 - SU, X.; APRAHAMIAN, I. Hydrazone-based switches, metallo-assemblies and sensors. **Chemical Society Reviews**, v.43, p.1963-1981, 2014.

32 - SUKANYA, D.; EVANS, M. R.; ZELLER, M.; NATARAJAN, K. Hydrolytic cleavage of Schiff bases by [RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>]. **Polyhedron**, v. 26, p. 4314-4320, 2006.

33 - HALLI, M.B.; SUMATHI, R.B.; KINNI, M. Synthesis, spectroscopic characterization and biological evaluation studies of Schiff's base derived from naphthofuran-2-carbohydrazide with 8-formyl-7-hydroxy-4-methyl coumarin and its metal complexes. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 99, p. 46-56, 2012.

34 - YAN, D.; LIL, D.; CHENG, G.; YANG, Z.; SHI, L.; GUO, D. Synthesis, characterization and properties of novel coumarin derivatives and their europium complexes. **Journal of Fluorescence**, v. 25, p.849-859, 2015.

35 - OTERO, L.; AGUIRRE, G.; BOIANI, L.; DENICOLA, A.; RIGOL, C.; OLEA-AZAR, C.; MAYA, J.D.; MORELLO, A.; GONZÁLEZ, M.; GAMBINO, D.; CERECETTO, H. Nitrofurylsemicarbazone rhenium and ruthenium complexes as anti-trypanosomal agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, p. 1231-1239, 2006.

36 - AREAS, E. S.; BRONSATO, B. J. DA S.; PEREIRA, T. M.; GUEDES, G. P.; MIRANDA, F. DA S.; KÜMMERLE, A. E.; DA CRUZ, A. G. B.; NEVES, A. P. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 187, p. 130-142, 2017.

- 37 - SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRILL, T. C. **Spectrometric Identification of organic compounds**. 7 ed. Nova Iorque: John Wiley e Sons Inc., 2005.
- 38 - MOHANRAJ, M.; AYYANNAN, G.; RAJA, G.; JAYABALAKRISHNAN, C. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 158, p. 164-173, 2016.
- 39 - SENS, C.; RODRIGUEZ, M.; ROMERO, I.; LLOBET, A. Synthesis, structure, and spectroscopic, photochemical, redox, and catalytic properties of ruthenium(II) isomeric complexes containing dimethyl sulfoxide, chloro, and the dinucleating bis(2-pyridyl)pyrazole ligands. **Inorganic Chemistry**, v. 42, p. 2040-2048, 2003.
- 40 - RAMACHANDRAN, R.; PRAKASH, G.; VISWANATHAMURTHI, P.; MALECKI, J. G. Ruthenium(II) complexes containing phosphino hydrazone/thiosemicarbazone ligand: An efficient catalyst for regioselective N-alkylation of amine via borrowing hydrogen methodology **Inorganica Chimica Acta**, v. 477, p. 122-129, 2018.
- 41 - KAUR, J.; DAMLE, M.; MANDE, H.; GHALSASI, P.; KONDEDESHMUKH, R.; BANDYOPADHYAY, P.; CHIKATE, R. Ruthenium(II) complexes of aroylhydrazones: structural, electrochemical and electrostatic interactions with DNA. **Journal of Coordination Chemistry**, n. 70, p.1667-1682, 2017.
- 42 - RAY, D.; FOY, J. T.; HUGHES, R. P.; APRAHAMIAN, I. A switching cascade of hydrazone-based rotary switches through coordination-coupled proton relays. **Nature Chemistry**. v. 4, p. 757-762, 2012.
- 43 - MORI, A.; SUZUKI, T.; SUNATSUKI, Y.; KOBAYASHI, A.; KATO, M.; KOJIMA, M.; NAKAJIMA, K. Linkage and geometrical isomers of dichloridobis(triphenylphosphine)ruthenium(II) complexes with quinoline-2-carbaldehyde (pyridine-2-carbonyl)-hydrazone: their molecular structures and electrochemical and spectroscopic properties **European Journal of Inorganic Chemistry** v. 1, p. 186-197, 2014.
- 44 - DESIRAJU, G. R.; PARTHASARATHY, R. The nature of halogen-halogen interactions: are short halogen contacts due to specific attractive forces or due to close packing of nonspherical atoms? **Journal of the American Chemical Society** v. 111, p. 8725-8726, 1989.
- 45 - NUÑEZ-VERGARA, L. J.; PARDO-JIMÉNEZ, V., BARRIENTOS, C., OLEA-AZAR, C. A., ENCINA, P. A. N., SQUELLA, J. A., Dihydropyridine-fused and pyridine-fused coumarins: Reduction on a glassy carbon electrode in dimethylformamide, **Electrochimica Acta**, v. 85, p. 336-344, 2012.
- 46 - GARCIA, C. V., PARRILHA, G. L., RODRIGUES, B. L., BARBEIRA, P. J. S., CLARKE, R. M., T., BERALDO, H., Cobalt(III) Complexes with 2-acetylpyridine-derived Schiff bases: studies investigating ligand release upon reduction, **Polyhedron**, v. 124, p.86-95, 2017.

*Capítulo III: Obtenção de complexos  
do tipo Ru(II)-bipy*

---

---

## RESUMO

Este capítulo contém uma revisão bibliográfica descrevendo metodologias de síntese para compostos Ru(II)-polipiridinas, já mostrados em literatura, com destaque para aqueles contendo bipyridina (bipy). A síntese de três complexos inéditos do tipo  $[\text{Ru}(\text{bipy})_2(\text{HLn})]\text{PF}_6$  (**C6-8**) contendo ligantes híbridos cumarina- $\beta$ -cetoéster (**HL6-8**) bem como as caracterizações por análise elementar (CHN), espectros no IV, de RMN (1D e 2D) de  $^1\text{H}$  e no UV-Vis, foram discutidos no contexto dos dados da literatura. Além disso, a estrutura cristalina do complexo **C7** é apresentada e discutida. Finalmente, as características eletroquímicas dos compostos estudados através de análise por voltametria cíclica são discutidas.

## ABSTRACT

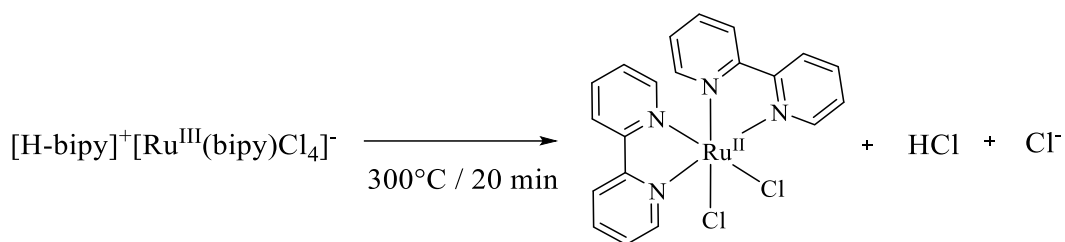
This chapter shows a literature review describing synthesis methodologies for Ru(II)-polypyridines, compounds already shown in the literature, with emphasis on those containing bipyridine (bipy). Synthesis of three novel  $[\text{Ru}(\text{bipy})_2(\text{HLn})]\text{PF}_6$  (**C6-8**) complexes containing coumarin- $\beta$ -ketoester (**HL6-8**) hybrid ligands as well as characterizations by elemental analyses (CNH), IR spectral,  $^1\text{H}$  NMR (1D and 2D), UV-Vis, has been compared with the literature data. In addition, the crystalline structure of the **C7** complex is presented and discussed. Finally, the electrochemical characteristics of the studies compounds are discussed.



### 3.1. INTRODUÇÃO

Um grande número de complexos de Ru(II) contendo ligantes N-heterocíclicos vem sendo estudados devido às suas atividades biológicas reconhecidas, como antitumoral e antimicrobiana, além de propriedades fotofísicas, óticas, catalíticas e eletrônicas<sup>1</sup>. Compostos N-heterocíclicos possuem a capacidade de estabilizar metais em baixo estado de oxidação. A presença de orbitais  $\pi$ -antiligante vazios, que podem receber elétrons do metal, e de um par de elétrons que possibilita a formação de ligações  $\sigma$ , torna estes compostos adequados à retrodoação<sup>2</sup>. Dentre os N-heterocíclicos, a 2,2'-bipiridina, vem se destacando na síntese de complexos de Ru(II).

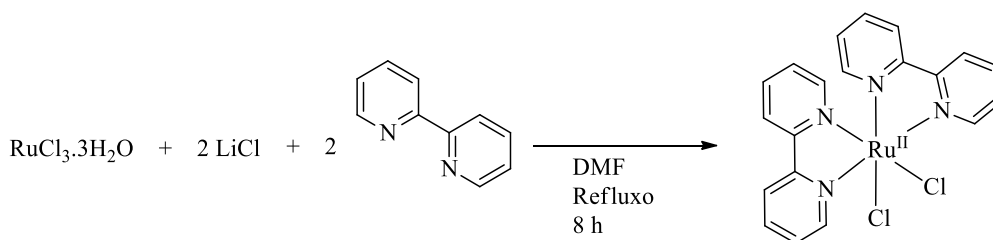
Desde a descoberta das propriedades fotoquímicas do complexo  $[\text{Ru}(\text{bipy})_3]^{2+}$ , há quase 30 anos, o interesse em descobrir novas aplicações e propriedades de sistemas similares através do uso de diferentes ligantes, vem aumentando<sup>3</sup>. Para a síntese de complexos de Ru(II) contendo bipy e outros ligantes pode-se empregar, como precursor, o bis quelato *cis*- $[\text{Ru}(\text{bipy})_2\text{Cl}_2]$ . Em 1963, Dwyer e colaboradores<sup>4</sup>, descreveram um método para a obtenção deste complexo, através da pirólise do sal  $[\text{bipy-H}][\text{Ru}(\text{bipy})\text{Cl}_4]$  entre 250-300°C (**Esquema 3.1**). Com o aquecimento do sal, cloreto de hidrogênio e íons cloreto são liberados e o metal reduzido a seu estado bivalente. Com isso, as moléculas de bipiridina se coordenavam ao metal formando o complexo neutro  $[\text{Ru}(\text{bipy})_2\text{Cl}_2]$ .



**Esquema 3.1:** Metodologia de síntese do complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{bipy})_2\text{Cl}_2]$ , através de pirólise.

Os autores sugeriram ainda que, em relação à possibilidade de obtenção de dois isômeros (*cis* e *trans*), o composto obtido estaria em configuração *cis*. Segundo eles a configuração *trans* não seria favorecida visto que, duas moléculas de bipiridina coordenadas em um mesmo plano, sofreriam um impedimento estéreo devido à interação de repulsão entre os hidrogênios presentes na molécula<sup>4</sup>.

A rota mais utilizada para a síntese do complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{bipy})_2\text{Cl}_2]$  foi descrita em 1978<sup>5</sup>, e envolve a reação entre 1 equivalente de  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  e 2 equivalentes de bipiridina na presença de cloreto de lítio, em DMF, sob refluxo, por 8 h (**Esquema 3.2**).

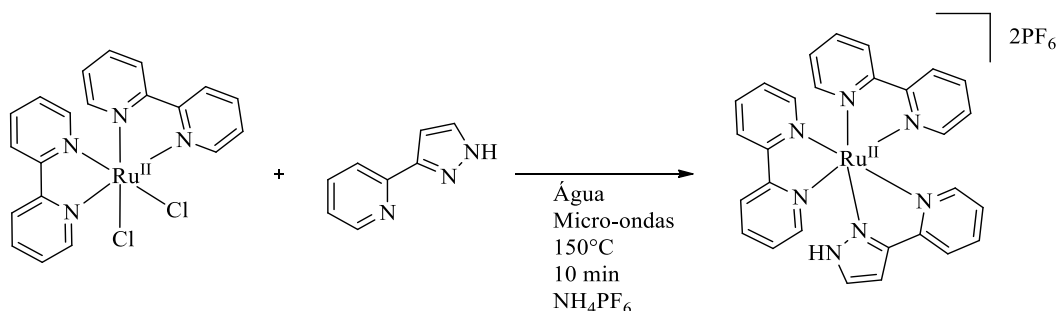


**Esquema 3.2:** Metodologia de síntese do precursor *cis*- $[\text{Ru}(\text{bipy})_2\text{Cl}_2]$

Contudo, um novo método partindo do precursor *cis*-[Ru(DMSO)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>] e bipyridina na proporção 1:2, em clorofórmio, assistido por micro-ondas à 150 °C, diminui o tempo reacional de 8 h para 1 h, quando comparado com a metodologia convencional<sup>6</sup>. No complexo *cis*-[Ru(bipy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] os átomos de cloro são facilmente substituíveis, enquanto as moléculas de bipyridina estão firmemente queladas e não podem ser trocadas<sup>4</sup>. Devido à estabilidade da 2,2'-bipyridina, bem como a labilidade dos ligantes cloro, este composto tem sido muito utilizado no preparo de outros complexos do tipo [Ru(bipy)<sub>2</sub>L<sub>2</sub>]<sup>+n</sup>, onde L são ligantes monodentados, ou ainda [Ru(bipy)<sub>2</sub>L]<sup>+n</sup>, onde L são ligantes bidentados, como derivados polipiridínicos, hidrazonas, tiosemicarbazonas, β-dicetonas, entre outros<sup>7-11</sup>.

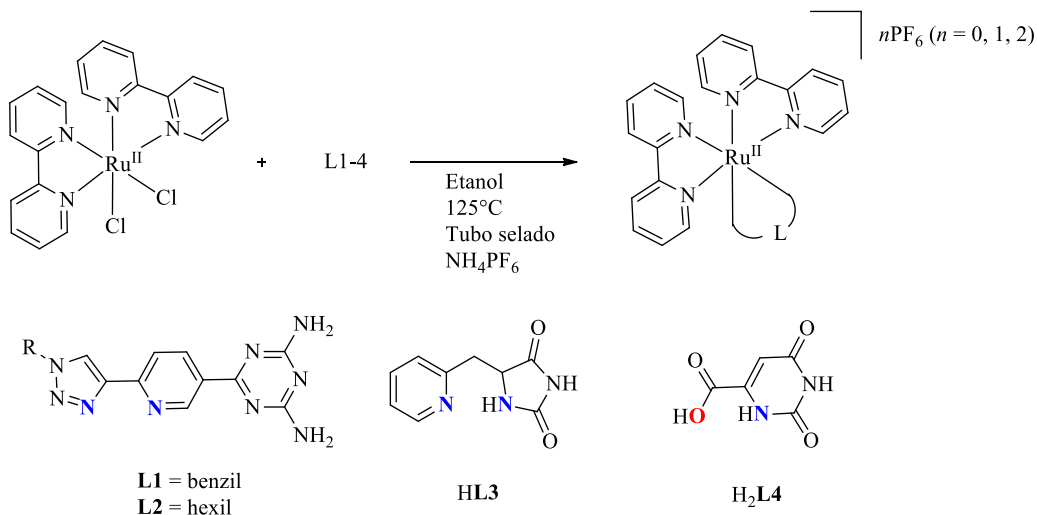
### 3.1.1. Síntese de complexos do tipo Ru(II)-bipy derivados do precursor *cis*-[Ru(bipy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]

Inúmeros complexos partindo-se do precursor *cis*-[Ru(bipy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] são descritos na literatura. As reações normalmente ocorrem com substituição dos cloretos pelo ligante de entrada L, dando origem a complexos carregados ou neutros, dependendo da carga de L. A síntese do complexo derivado do *cis*-[Ru(bipy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] contendo o ligante 3-(2-piridil)pirazol(pypzH) em água foi assistida por micro-ondas, à 150 °C por 10 min, seguida da adição de NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (**Esquema 3.3**)<sup>6</sup>. No produto final observa-se que os ligantes cloro foram substituídos pelo ligante pirazol, coordenado de forma bidentada e protonado.



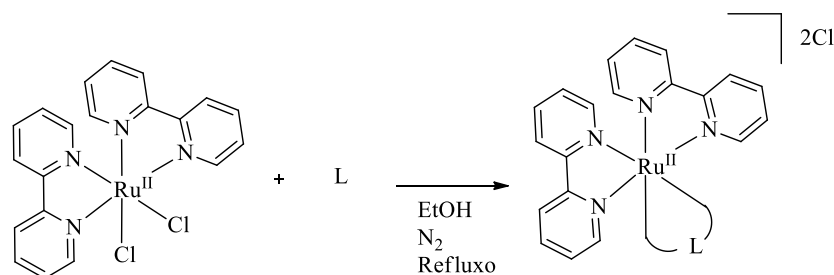
**Esquema 3.3:** Síntese do complexo [Ru(bipy)<sub>2</sub>(pypzH)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>

Complexos do tipo [Ru(bipy)<sub>2</sub>(L1-4)](PF<sub>6</sub>)<sub>n</sub> contendo ligantes piridil substituídos foram sintetizados através de uma mistura do precursor e DO ligante em etanol em tubo selado, a 125 °C com posterior adição de NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (**Esquema 3.4**)<sup>12</sup>. Os ligantes substituem os íons cloretos na esfera de coordenação.

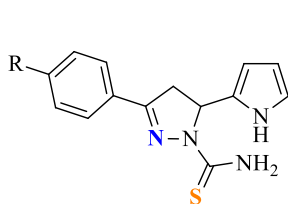


**Esquema 3.4:** Síntese dos complexos  $[\text{Ru}(\text{bipy})_2(\text{L1-4})](\text{PF}_6)_n$

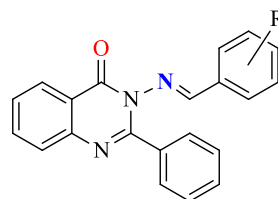
As sínteses de diversos complexos do tipo Ru-bipy contendo como ligantes derivados de hidrazonas, tiosemicarbazonas e quinolonas foram descritas na literatura<sup>7-10</sup>. Uma mesma rota sintética foi explorada para a obtenção dos compostos onde uma solução etanólica do ligante era vertida sobre uma solução do precursor *cis*- $[\text{Ru}(\text{bipy})_2\text{Cl}_2]$  e a solução reacional mantida sob refluxo e atmosfera de nitrogênio até o fim do tempo de reação (**Esquema 3.5**). Todas as reações culminaram na formação de complexos de Ru(II) do tipo  $[\text{Ru}(\text{bipy})_2(\text{L})]\text{Cl}_2$ , em que os ligantes se coordenaram de forma bidentada via átomos de enxofre e nitrogênio ou oxigênio e nitrogênio, formando um anel quelato de cinco membros.



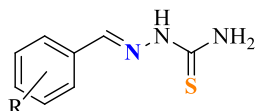
**LIGANTES (L):**



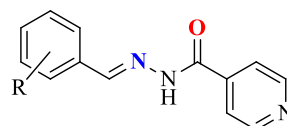
R = F, OH, CF<sub>3</sub>



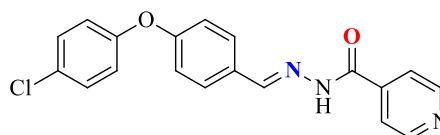
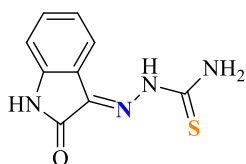
R = 4-NO<sub>2</sub>; 4-CH<sub>3</sub>; 4-OH; 4-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  
3,4-di-OCH<sub>3</sub>; 3-OCH<sub>3</sub>-4-OH;



R = 2-OCH<sub>3</sub>; 2-Cl; 2-F; 2-CH<sub>3</sub>;  
4-F; 4-Cl; 4-OMe; 4-NO<sub>2</sub>;  
2,4-NO<sub>2</sub>; 3,4,5-OCH<sub>3</sub>.

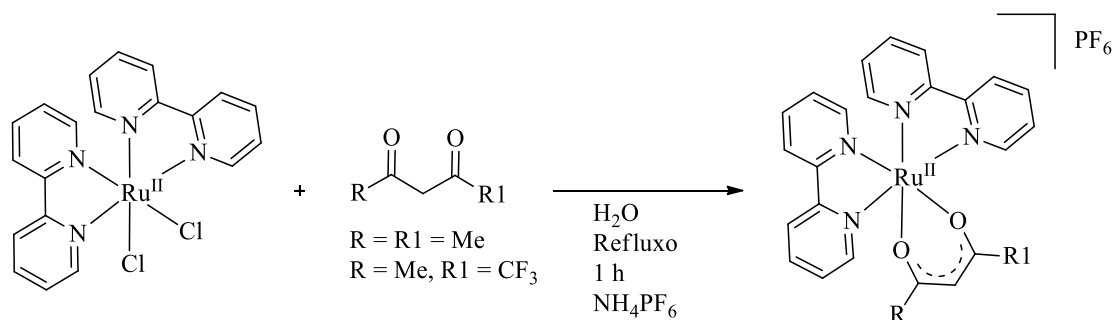


R = 2-OCH<sub>3</sub>; 2-CH<sub>3</sub>; 4-F; 4-Cl; 2,4-di-NO<sub>2</sub>



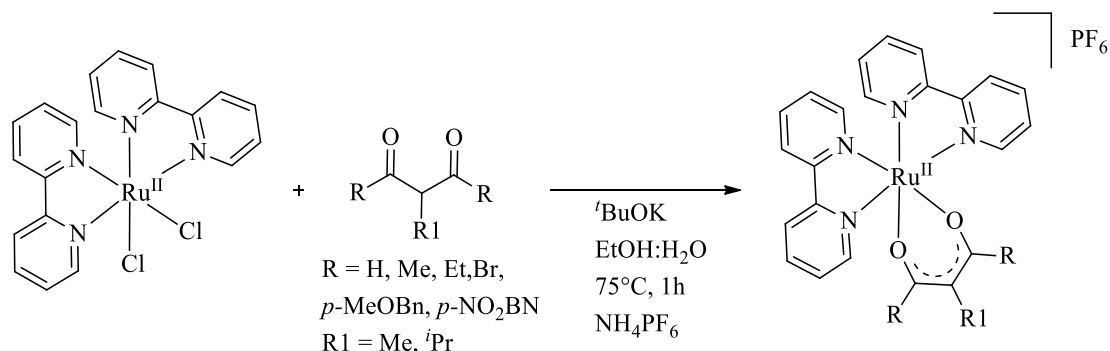
**Esquema 3.5:** Metodologia de síntese e ligantes utilizados na obtenção de complexos do tipo [Ru(bipy)<sub>2</sub>(L)]Cl<sub>2</sub>. Os átomos coloridos indicam os pontos de coordenação de cada ligante.

Outra classe de ligantes também utilizada na formação de complexos Ru(II)-bipy são as β-dicetonas e seus derivados. As reações de complexação utilizando o precursor *cis*-[Ru(bipy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] e os pré-ligantes acetilacetona (acacH) e trifluoroacetilacetona (tfacacH), em água, sob refluxo por 1 h, originaram os complexos [Ru(bipy)<sub>2</sub>(O,O)]PF<sub>6</sub>, que precipitaram após a adição de NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (**Esquema 3.6**)<sup>13</sup>.



**Esquema 3.6:** Síntese dos complexos do tipo  $[\text{Ru}(\text{bipy})_2(\text{O},\text{O})]\text{PF}_6$  derivados dos ligantes acac e tfacac.

Em alguns casos, a utilização de base favorece a formação do ligante desprotonado. Ao repetir a reação acima para a obtenção do  $[\text{Ru}(\text{bipy})_2(\text{acac})]\text{PF}_6$ , houve um aumento do rendimento de 50 para 80% após a utilização de uma base forte como o *tert*-butóxido de potássio ( ${}^t\text{BuOK}$ )<sup>11</sup>. O **Esquema 3.7** mostra, através da utilização de  ${}^t\text{BuOK}$ , a síntese de derivados de  $\beta$ -dicetonas proposta em uma mistura de EtOH:H<sub>2</sub>O degasada sob refluxo, por 1 h, com a troca do contra-íon pelo ânion  $\text{PF}_6^-$ <sup>14</sup>.



**Esquema 3.7:** Síntese dos complexos do tipo  $[\text{Ru}(\text{bipy})_2(\text{O},\text{O})]\text{PF}_6$  derivados de outras  $\beta$ -dicetonas.

Como observado, complexos do tipo Ru(II)-bipy contendo ligantes bidentados neutros ou carregados, podem ser sintetizados através do precursor *cis*- $[\text{Ru}(\text{bipy})_2\text{Cl}_2]$ , na presença do ligante em solvente prótico, sob refluxo ou utilizando micro-ondas. Em alguns casos, a troca do contra-íon é necessária para favorecer o isolamento do produto.

## 3.2. MATERIAIS E MÉTODOS

### 3.2.1. Materiais e métodos de caracterização

Os solventes metanol, dimetilsulfóxido, etanol, diclorometano, hexano, acetato de etila (Aldrich), bem como acetonitrila (Vetec) e DMF seco (anhydrosolv – TEDIA), e os reagentes cloreto de lítio (LiCl), 2,2'-bipiridina (bipy) e  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (Aldrich), foram usados sem tratamento prévio. O tampão fosfato utilizado nas análises de UV-Vis foi preparado de maneira similar ao descrito nos capítulos anteriores.

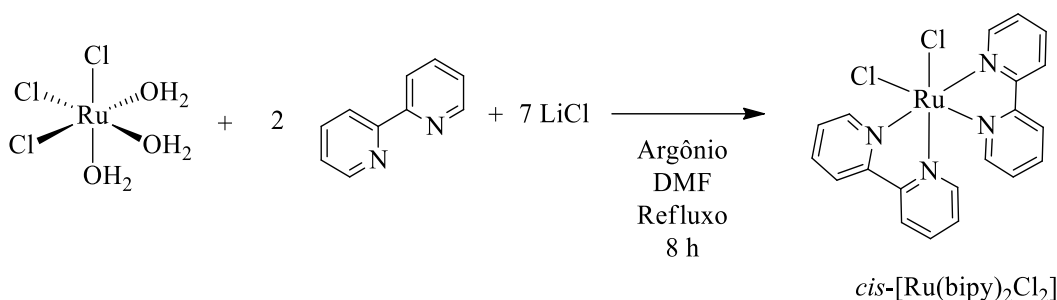
A metodologia e aparelhagem utilizadas para as caracterizações analíticas, espectroscópicas e voltametria cíclica dos compostos, foram as mesmas descritas nos **Capítulos I e II**. Monocristais do complexo **C7** foram obtidos a partir da recristalização do sólido em etanol e os dados de difração de raios X foram coletados a temperatura ambiente e tratados como descrito para os ligantes no **Capítulo I**. Os átomos de

hidrogênio foram tratados utilizando uma mistura de refinamentos independentes e restritos.

### 3.2.2. Síntese dos complexos do tipo Ru(II)-bipy

#### 3.2.2.1. Síntese do Precursor *cis*-[Ru(bipy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]

A síntese do precursor *cis*-[Ru(bipy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] foi feita de acordo com o procedimento modificado descrito em literatura<sup>15</sup> (**Esquema 3.8**).



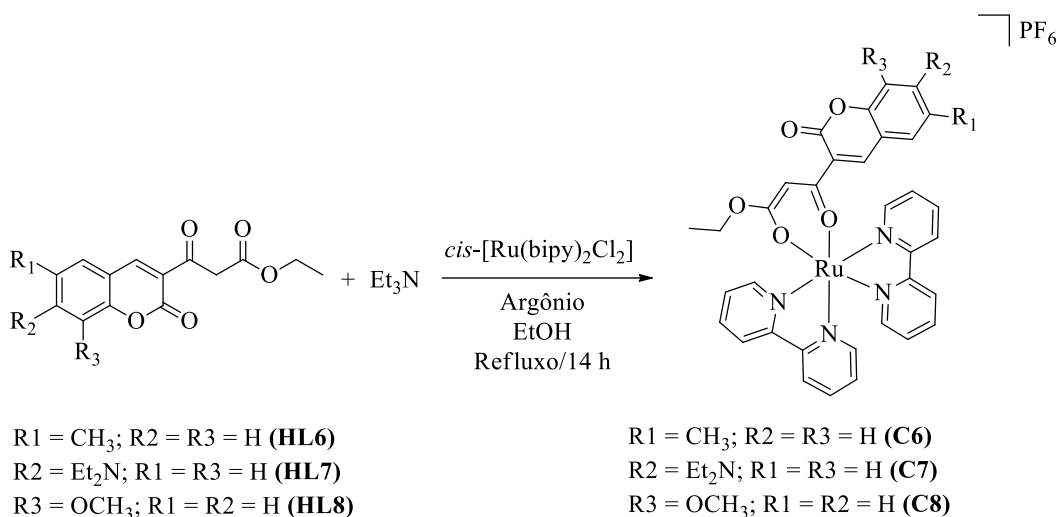
**Esquema 3.8:** Síntese do precursor *cis*-[Ru(bipy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]

RuCl<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O (300 mg; 1,15 mmol) e LiCl (340 mg; 8,03 mmol) foram adicionados a um balão de duas bocas acoplado a um condensador e todo o sistema foi degasado com argônio. Dimetilformamida destilada e degaseada (5 mL) foi adicionada ao balão e a solução foi mantida em agitação por 5 min. Em seguida, uma solução degasada contendo 2,2'-bipiridina (358 mg; 2,29 mmol) em 5 mL de DMF foi adicionada ao balão e a reação, mantida em refluxo por 8 h. Após atingir a temperatura ambiente, 100 mL de acetona foram adicionados à solução que foi armazenada à 0 °C por 12 h. O sólido roxo obtido foi filtrado, lavado com água e éter etílico e seco sob vácuo.

**Rendimento:** 358 mg (64%). **p.f.:** acima de 360°C. **Solubilidade:** Solúvel em dimetilsulfóxido, dimetilformamida. Pouco solúvel em clorofórmio, diclorometano e etanol. **IV (ATR,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ):** 1602 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1565/1492/1463/1446 ( $\nu_{\text{C=C}}$ ).

#### 3.2.2.2. Síntese dos complexos do tipo *cis*-[Ru(bipy)<sub>2</sub>(L6-8)] (C6-8)

O procedimento de síntese para os complexos a partir do precursor *cis*-[Ru(bpy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] foi estabelecido através de modificações de metodologias descritas por Lee et al.,<sup>14</sup> e Gosh et al.,<sup>16</sup>. Os ligantes **HL6-8** foram sintetizados pelos estudantes de Doutorado Felipe Vitório e Henrique Jefferson de Arruda, no Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal (LaDMol-QM – IQ/UFRJ), seguindo metodologia descrita na literatura<sup>29</sup> e cedidos para as reações de complexação. O **Esquema 3.9** mostra a rota de síntese geral para os complexos **C6-8**.



**Esquema 3.9:** Síntese dos complexos do tipo  $[Ru(bipy)_2(L6-8)]PF_6$  (**C6-8**).

Em um balão de duas bocas, adicionou-se 50 mg do precursor  $cis-[Ru(bipy)_2Cl_2]$ . Em seguida este balão foi acoplado a um condensador, o sistema foi fechado, recoberto para ficar ao abrigo da luz e degaseado com argônio. Com ajuda de agulha e seringa, 5 mL de EtOH previamente degaseado foram adicionados ao balão, iniciando-se a agitação e o aquecimento. Uma solução do respectivo ligante (1 eq.) contendo 1 equivalente de  $Et_3N$  em 10 mL de EtOH foi preparada, degaseada e adicionada ao balão contendo o precursor. O sistema foi mantido fechado, ao abrigo de luz, sob agitação, refluxo e atmosfera de argônio por 14 h. Após o final da reação, a solução teve seu volume reduzido para 5 mL e adicionou-se 1 mL de uma solução aquosa de  $NaPF_6$  (1,2 equivalentes), resultando na formação de um precipitado que foi isolado por centrifugação, lavado com água, seco em dessecador e purificado através de recristalização em etanol.

Hexafluorofosfato de  $cis$ -bis(2,2'-bipiridil)-[3-(6-(metil)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-oxoetilpropanoato]-rutênio (II) (**C6**): Partindo-se de 28 mg (0,10 mmol) de **HL6**, 14  $\mu$ L (0,10 mmol) de  $Et_3N$  e 21 mg de  $NaPF_6$  (0,12 mmol). **Rendimento:** 53 mg (62%). **p.f.:** > 300 °C. **Análise elementar (CHN):** Calculado para  $C_{35}H_{29}N_4O_5RuPF_6$ : **C:** 50,55%; **H:** 3,51%; **N:** 6,74%. Encontrado: **C:** 50,35%; **H:** 3,60%; **N:** 6,63%. **IV (ATR,  $\nu_{max}/cm^{-1}$ ):** 1726 ( $\nu_{C=O}$  lactona), 1612 ( $\nu_{C-O}$   $\beta$ -dicetonato +  $\nu_{C=C}$ ); 1587/1567 ( $\nu_{C=N} + \nu_{C=C}$ ), 831 ( $\nu_{P-F}$ ). **RMN de  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ , ppm):** 9,07 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H, *Bipy*); 8,84 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H, *Bipy*); 8,45 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, *Bipy*); 8,41 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, *Bipy*); 8,30 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H, *Bipy*); 8,08 (d,  $J = 5,2$  Hz, 2H, *Bipy*); 7,82 (s, 1H, H4); 7,80 – 7,73 (m, 4H, *Bipy*); 7,68 – 7,61 (m, 2H, *Bipy*); 7,32 – 7,27 (m, 2H,  $CDCl_3$  + H5 + H7); 7,19 – 7,12 (m, 3H, *Bipy* + H8); 5,91 (s, 1H, H11); 3,94 – 3,84 (m, 1H,  $OCH_2CH_3$ ); 3,84 – 3,71 (m, 1H,  $OCH_2CH_3$ ); 2,36 (s, 3H,  $CH_3$ ); 1,05 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $OCH_2CH_3$ ). **RMN de  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ , ppm):** 175,7; 171,1; 159,4; 159,2; 159,0; 158,0; 157,7; 153,4 (C4); 153,2 ( $CH_{bipy}$  ou C5 ou C7); 151,9; 151,2 ( $CH_{bipy}$ ); 150,1 ( $CH_{bipy}$ ); 142,5 (C4); 136,5 ( $CH_{bipy}$ ); 135,0/134,9 ( $CH_{bipy}$  ou C5 ou C7); 134,3; 133,5/128,7 ( $CH_{bipy}$ ); 126,5/126,2 ( $CH_{bipy}$ ); 126,2; 125,6 ( $CH_{bipy}$  ou C8); 123,1 ( $CH_{bipy}$ ); 122,8 ( $CH_{bipy}$ ); 122,6 ( $CH_{bipy}$ ); 118,5; 115,8 ( $CH_{bipy}$  ou C8); 86,3 (C11); 60,9 ( $OCH_2CH_3$ ); 20,6 ( $CH_3$ ); 14,1 ( $OCH_2CH_3$ ). **UV-Vis -  $\lambda/nm$  ( $\epsilon/L mol^{-1} cm^{-1}$ ):** [DMF]: 294 (69.407), 355 (25276), 507 (11772) [Tampão fosfato (pH = 7,4)]: 289 (35287), 340 (11376), 492 (5629).

Hexafluorofosfato de *cis*-bis(2,2'-bipiridil)-[3-(7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-3-oxoetilpropanoato]-rutênio (II) (**C7**): Partindo-se de 34 mg (0,10 mmol) de **HL7**, 14  $\mu$ L (0,10 mmol) de Et<sub>3</sub>N e 21 mg de NaPF<sub>6</sub> (0,12 mmol). **Rendimento**: 52 mg (57%). **p.f.**: > 300 °C. **Análise elementar (CHN)**: Calculado para C<sub>38</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>RuPF<sub>6</sub>: **C**: 51,35%; **H**: 4,08%; **N**: 7,88% Encontrado: **C**: 51,20%; **H**: 4,01%; **N**: 7,68%. **IV (ATR,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ )**: 1702 ( $\nu\text{C=O}$  lactona), 1612 ( $\nu\text{C-O}$   $\beta$ -dicetonato +  $\nu\text{C=C}$ ); 1594/1567 ( $\nu\text{C=N}+\nu\text{C=C}$ ), 840 ( $\nu\text{P-F}$ ). **RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)**: 8,94 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H, *Bipy*); 8,82 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H, *Bipy*); 8,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, *Bipy*); 8,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, *Bipy*); 8,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, *Bipy*); 8,55 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, *Bipy*); 8,10 (q, *J* = 8,1 Hz, 2H, *Bipy*); 7,84 (d, *J* = 11,7; 5,5 Hz, 2H, *Bipy*); 7,79 (s, 1H, H4); 7,71 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, *Bipy*); 7,60 (dd, *J* = 11,7; 5,5 Hz, 2H, *Bipy*); 7,20 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, H5), 7,16 (dd, *J* = 11,7; 5,5 Hz, 2H, *Bipy*); 6,52 (d, *J* = 9,0 Hz; 1H, H6); 6,39 (s, 1H, H8); 6,13 (s, 1H, H11); 3,89 – 3,81 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,80 – 3,72 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,40 (q, *J* = 7,0 Hz, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,03 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **UV-Vis -  $\lambda/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ )**: [DMF]: 292 (29993), 424 (20325), 512 (6056). **[Tampão fosfato (pH = 7,4)]**: 289 (69957), 424 (44526)

Hexafluorofosfato de *cis*-bis(2,2'-bipiridil)-[3-(8-(metoxi)-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-3-oxoetilpropanoato]-rutênio (II) (**C8**): Partindo-se de 30 mg (0,10 mmol) de **HL8**, 14  $\mu$ L (0,10 mmol) de Et<sub>3</sub>N e 21 mg de NaPF<sub>6</sub> (0,12 mmol). **Rendimento**: 55 mg (63%). **p.f.**: > 300 °C. **Análise elementar (CHN)**: Calculado para C<sub>35</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>RuPF<sub>6</sub>: **C**: 49,59%; **H**: 3,45%; **N**: 6,61% Encontrado: **C**: 49,47%; **H**: 3,42%; **N**: 6,43%. **IV (ATR,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ )**: 1720 ( $\nu\text{C=O}$  lactona), 1607 ( $\nu\text{C-O}$   $\beta$ -dicetonato +  $\nu\text{C=C}$ ); 1579/1561 ( $\nu\text{C=N}+\nu\text{C=C}$ ), 838 ( $\nu\text{P-F}$ ). **RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)**: 9,06 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H, *Bipy*); 8,83 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H, *Bipy*); 8,47 – 8,41 (m, 1H, *Bipy*); 8,33 – 8,27 (m, 2H, *Bipy*); 8,07 (dd, *J* = 13,8; 8,1 Hz, 2H, *Bipy*); 7,79 – 7,70 (m, 4H, *Bipy* + H5 + H7); 7,63 (dd, *J* = 13,8; 8,1 Hz, 2H, *Bipy*); 7,14 (dd, *J* = 13,8; 8,1 Hz, 3H, *Bipy* + H6); 7,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, *Bipy*); 5,93 (s, 1H, H11); 3,94 – 3,84 (m, 4H, 1H do grupo OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> + 3H do grupo OCH<sub>3</sub>); 3,82 – 3,73 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,04 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **UV-Vis -  $\lambda/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ )**: 292 (38904), 337 (12045), 503 (5777) [DMF]: [Tampão fosfato (pH = 7,4)]: 288 (30214), 336 sh (6333), 487 (4532)

### 3.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

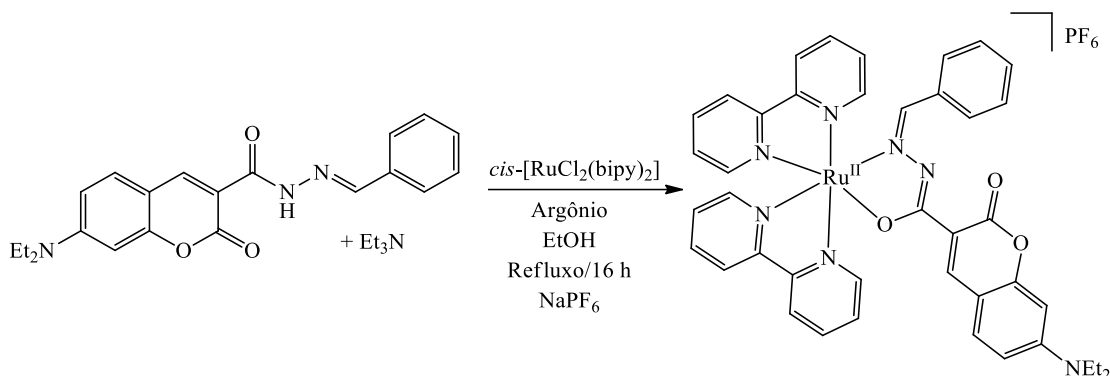
#### 3.3.1. Síntese dos complexos [Ru(bipy)<sub>2</sub>(L6-8)]PF<sub>6</sub> (C6-8)

A síntese dos complexos do tipo [Ru(bipy)<sub>2</sub>(HL)]PF<sub>6</sub> envolveu o uso do precursor *cis*-[Ru(bipy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (**Esquema 3.8**). Partindo-se do sal RuCl<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O, uma redução do íon metálico, seguida da substituição de três moléculas de água e de um cloreto por duas moléculas de bipyridina levaram à obtenção do precursor *cis*-[Ru(bipy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]. Após a adição do sal de Ru(III), o cloreto de lítio foi adicionado antes da bipyridina, visando assegurar a manutenção dos cloretos na estrutura e evitando a formação do complexo substituído com três bipyridinas, [Ru(bipy)<sub>3</sub>]<sup>n+</sup>. Mesmo adotando esta ordem de adição, este complexo foi formado em pequenas quantidades, sendo necessária a lavagem do sólido final com água. É necessário o uso de atmosfera inerte nesta metodologia, para garantir a formação do complexo de Ru(II).

A partir deste precursor, tentou-se sintetizar complexos do tipo [Ru(bipy)<sub>2</sub>(HLn)]PF<sub>6</sub> onde HL são os ligantes híbridos cumarina-*N*-acilidrazona descritos no **Capítulo 1 (HL2-5)**. As reações se deram através de metodologias adaptadas da literatura<sup>14,16</sup> e a primeira tentativa de síntese foi realizada com o derivado **HL2** na



presença de Et<sub>3</sub>N e do precursor, que foram refluxados sob atmosfera inerte. O **Esquema 3.10** mostra a rota de síntese testada para este complexo.



**Esquema 3.10:** Tentativa de síntese do complexo [Ru(bipy)<sub>2</sub>(HL2)]PF<sub>6</sub>.

Após evaporação de parte da solução e adição de NaPF<sub>6</sub>, o sólido isolado foi analisado por CCD (hexano:acetato de etila - 70:30) onde foi observado um novo produto retido na base da placa, provavelmente referente ao complexo, além do ligante e do precursor metálico. Tentativas de purificação através de recristalização e coluna foram realizadas, porém análises de RMN e IV dos produtos finais não resultaram no complexo desejado em sua forma pura. Devido à possibilidade de hidrólise do ligante ao interagir com o Ru(II), sub produtos também podem ter sido formados no meio, o que dificultou a separação. Sendo assim, ligantes mais estáveis contendo o núcleo cumarínico e uma porção β-cetoéster foram utilizados (**HL6-8**) para a obtenção dos derivados Ru(II)-bipy. Os complexos **C6-8** foram sintetizados utilizando a mesma metodologia descrita anteriormente (**Esquema 3.9**). O precursor foi adicionado ao sistema reacional, seguindo do solvente e de uma suspensão do ligante desprotonado com Et<sub>3</sub>N. A reação foi mantida sob atmosfera de argônio para evitar a oxidação do Ru(II) a Ru(III).

Após a redução do volume reacional, foi adicionada uma solução aquosa de NaPF<sub>6</sub> à solução-mãe para facilitar a precipitação dos complexos pela troca do contra-íon cloreto pelo hexafluorofosfato. Na tentativa de obter o complexo puro, a maioria das purificações para compostos similares descritos em literatura<sup>17-19</sup> são realizadas por cromatografia em coluna utilizando alumina. Portanto, uma purificação através de coluna de alumina utilizando como eluente hexano:acetato (70:30) foi realizada, contudo, só se mostrou eficiente para **C7**. Então, na busca de outros métodos de purificação, foi possível obter todos os complexos purificados através de recristalização com etanol a quente.

### 3.3.2. Caracterização estrutural

Os complexos **C6-8** foram submetidos à análise elementar de CHN e os resultados confirmaram a pureza dos sólidos obtidos (**Tabela 3.1**). Foi possível observar que os compostos formados se apresentam na estequiometria 1:1 (M:L) contendo uma molécula do ligante e duas de bipyridina na esfera de coordenação além de uma unidade de PF<sub>6</sub><sup>-</sup>.

As análises dos pontos de fusão dos complexos **C6-8** foram realizadas, porém devido ao aparelho utilizado não registrar temperaturas acima de 300°C, não foi possível determinar os valores exatos.

**Tabela 3.1:** Dados de análise elementar de CHN para os complexos **C6-8**.

	Teórico	Experimental	Erro	Fórmula
<b>C6</b>	<b>C:</b> 50,55%	<b>C:</b> 50,35%	<b>C:</b> 0,3%	$C_{35}H_{29}N_4O_5RuPF_6$
	<b>H:</b> 3,51%	<b>H:</b> 3,60%	<b>H:</b> 2,5%	
	<b>N:</b> 6,74%	<b>N:</b> 6,63%	<b>N:</b> 1,6%	
<b>C7</b>	<b>C:</b> 51,35%	<b>C:</b> 51,20%	<b>C:</b> 0,2%	$C_{38}H_{36}N_5O_5RuPF_6$
	<b>H:</b> 4,08%	<b>H:</b> 4,01%	<b>H:</b> 1,7%	
	<b>N:</b> 7,88%	<b>N:</b> 7,68%	<b>N:</b> 2,5%	
<b>C8</b>	<b>C:</b> 49,59%	<b>C:</b> 49,47%	<b>C:</b> 0,2%	$C_{35}H_{29}N_4O_6RuPF_6$
	<b>H:</b> 3,45%	<b>H:</b> 3,42%	<b>H:</b> 0,8%	
	<b>N:</b> 6,61%	<b>N:</b> 6,43 %	<b>N:</b> 2,7%	

- *Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV)*

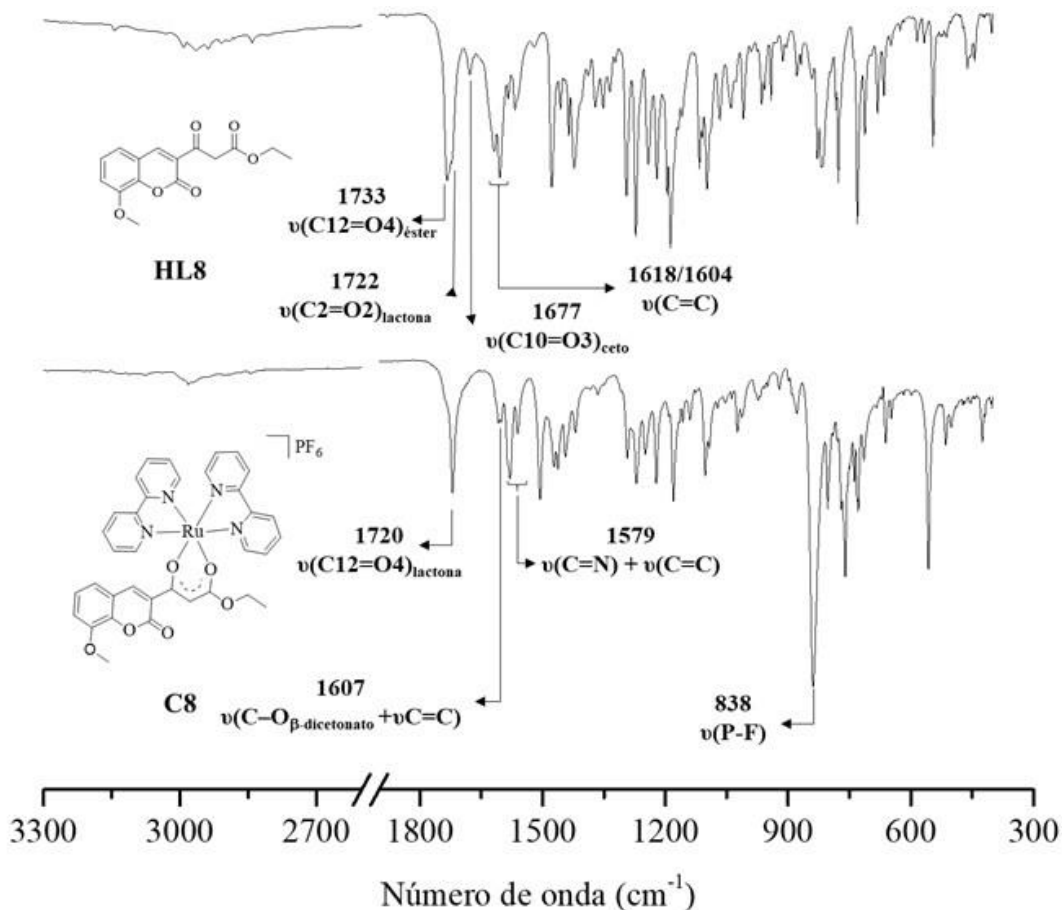
Os ligantes **HL6-8** e seus respectivos complexos **C6-8** foram analisados por espectroscopia no IV e suas principais bandas estão mostradas na **Tabela 3.2**. Os espectros dos ligantes **HL6-8** apresentam três bandas características associadas às carbonilas, sendo os estiramentos entre 1741-1733  $cm^{-1}$  atribuídos ao  $\nu(C12=O4)$  do éster, de 1729 a 1711  $cm^{-1}$  referentes à  $\nu(C2=O2)$  da lactona e entre 1677-1644  $cm^{-1}$  à  $\nu(C10=O3)$  do grupamento ceto<sup>22-23</sup>. A adição de trietilamina aos ligantes leva à abstração de um próton ligado ao carbono  $\alpha$  da porção  $\beta$ -cetoéster e, conseqüentemente, à formação do íon  $\beta$ -dicetonato que se mantém após a complexação. Neste caso, como as carbonilas perdem seu caráter de dupla ligação, foi observado o desaparecimento das bandas de  $C12=O4$  do éster e  $C10=O3$  do grupamento ceto nos espectros dos complexos. A presença do íon  $\beta$ -dicetonato em **C6-8** foi indicada por uma banda na região de 1610  $cm^{-1}$  ( $\nu C-O_{\beta}$ -dicetonato +  $\nu C=C$ ) baseando-se em dados descritos na literatura para compostos em que metais se encontram coordenados a grupos similares<sup>17,24-26</sup>. Uma banda entre 1702 e 1726  $cm^{-1}$ , nos complexos, foi atribuída a carbonila da lactona que, por não participar da interação com o metal, apresentou deslocamento pouco significativo, quando comparadas aos respectivos ligantes.

**Tabela 3.2:** Principais bandas nos espectros de IV ( $cm^{-1}$ , ATR) dos compostos **HL6-8** e **C6-8**.

	<b>HL6</b>	<b>C6</b>	<b>HL7</b>	<b>C7</b>	<b>HL8</b>	<b>C8</b>
$\nu(C12=O4)_{\text{éster}}$	1738	–	1741	–	1733	–
$\nu(C2=O2)_{\text{lactona}}$	1729	1726	1711	1702	1722	1720
$\nu(C10=O3)_{\text{ceto}}$	1644	–	1659	–	1677	–
$\nu(C=C)$	1612	–	1610	–	1618	–
	1589	–	1566	–	1604	–
$\nu(C-O_{\beta}\text{-dicetonato} + \nu C=C)$	–	1612	–	1612	–	1607
	–	1587	–	1594	–	1579
$\nu(C=N + \nu C=C)$	–	1567	–	1567	–	1561
	–	831	–	840	–	838

Os espectros dos complexos apresentam ainda bandas características às ligações  $C=C$  e  $C=N$  presentes na bipyridina coordenada na região de 1561 a 1594  $cm^{-1}$ . Dados reportados em literatura mostram a absorções referentes a estes estiramentos na faixa de 1610 a 1400  $cm^{-1}$ . Uma nova banda intensa em torno de 840  $cm^{-1}$  de  $\nu(P-F)$  foi associada

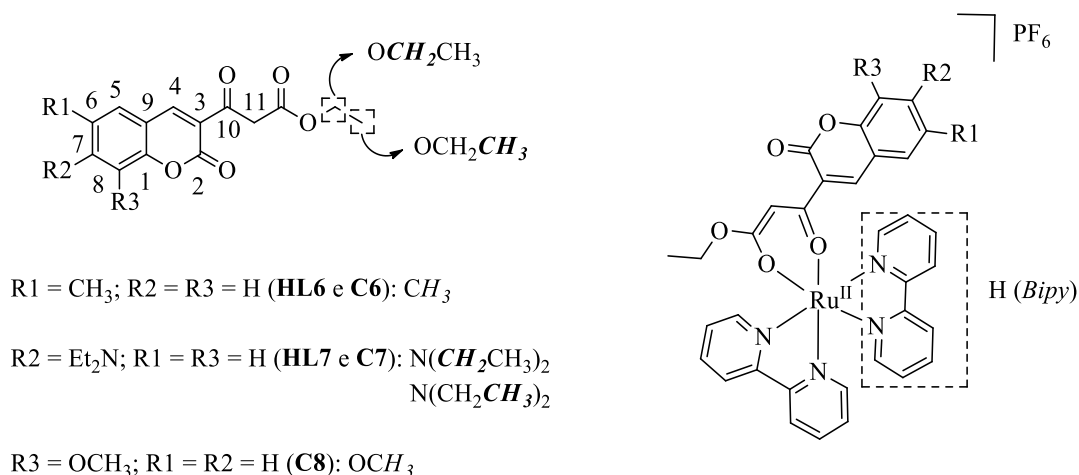
a presença do contra-íon  $\text{PF}_6^-$ , como mostrado em espectros de compostos similares já publicados<sup>11,17</sup>. A presença da banda referente a um contra-íon configura a formação de um complexo carregado, como indicado pelos dados de análise elementar. Os espectros no infravermelho do ligante **HL8** e do seu complexos **C8** encontram-se na **Figura 3.1**.



**Figura 3.1:** Espectros no infravermelho dos compostos **HL8** e **C8**. A região de 2600 a 1900  $\text{cm}^{-1}$  foi omitida por não conter bandas de absorção.

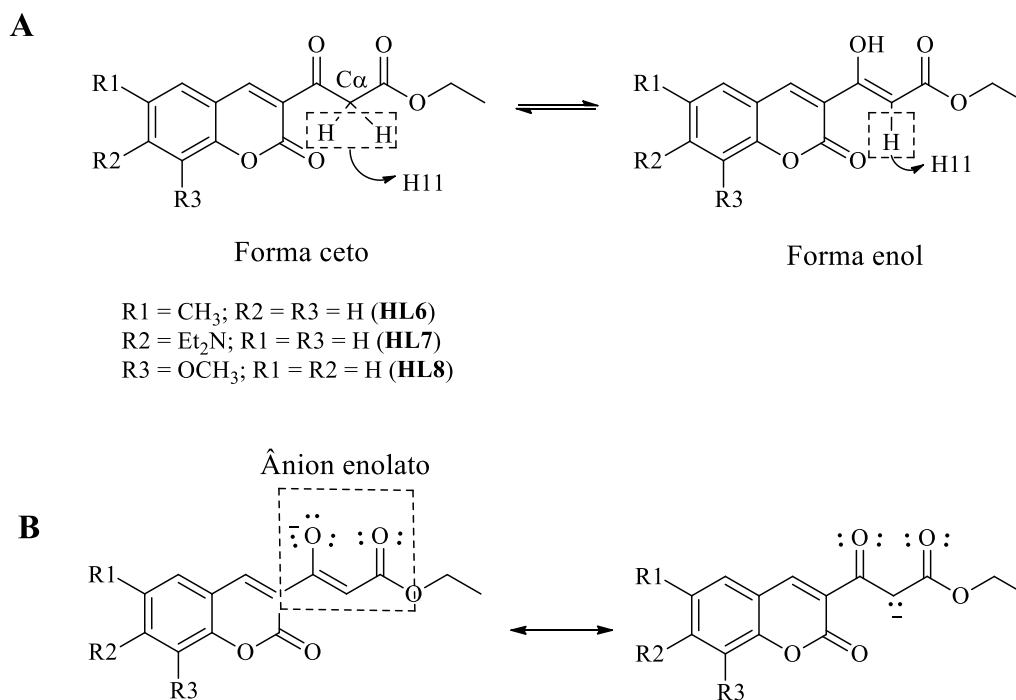
- *Ressonância Magnética Nuclear (RMN)*

Experimentos 1D e 2D de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  foram realizados para **HL6-8** e **C6-8**. A **Figura 3.2** apresenta a numeração utilizada para a atribuição dos sinais nos espectros. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos ligantes **HL6-8** apresentam perfis semelhantes e os hidrogênios das estruturas se encontram em mesma região que as observadas para compostos similares<sup>29</sup>. Contudo, uma duplicação nos sinais de H4, H5, H6, H7 e H8, bem como dos substituintes, foi observado nos espectros de **HL6** e **HL8**, devido à coexistência dos ligantes nas formas ceto e enol.



**Figura 3.2:** Numeração empregada na atribuição de sinais nos espectros de RMN de **HL6-8** e **C6-8**.

Compostos contendo porções como  $\beta$ -cetoéster que exibem pelo menos um hidrogênio  $\alpha$ , podem apresentar tautomeria ceto-enólica, diferindo somente pela posição do átomo de hidrogênio<sup>20,30,31</sup> (**Figura 3.3A**).



**Figura 3.3:** Tautomeria ceto-enólica (A). Enolato formado após desprotonação (B).

**HL6** e **HL8** apresentaram ainda dois singletos referentes a H11 sendo um integrando para 1H e outro para 2H. Soma-se a isso o fato de o espectro de **HL8** apresentar um pico em  $\delta$  12,6, região característica de grupo hidroxila<sup>20</sup>. Estas observações indicam que os ligantes **HL6** e **HL8**, em solução, se apresentam como uma mistura das suas formas ceto (H11  $\sim$   $\delta$  4,14; 2H) e enol (H11  $\sim$   $\delta$  6,70; 1H)<sup>20</sup>. Já o composto **HL7** prevalece na forma ceto (H11 =  $\delta$  4,09; 2H)<sup>29</sup>. Além disso, devido à acidez destes hidrogênios, eles podem ser facilmente abstraídos por uma base, acarretando na formação do íon enolato

(Figura 3.3B). Com a desprotonação um íon estável é gerado, favorecendo a formação de complexos<sup>32</sup>.

Após a complexação, os espectros dos complexos derivados de **HL6** e **HL8** apresentaram sinais únicos referentes às porções do ligante, confirmando a coordenação através do ânion enolato. O pico referente a H11 foi deslocado da região de  $\delta$  4,1 nos ligantes para aproximadamente  $\delta$  6,0 nos complexos e com integração para 1 hidrogênio, o que evidenciou também que os ligantes se coordenaram de forma desprotonada. O consequente efeito de desproteção gerado sobre os hidrogênios próximos ao ponto de coordenação devido a interação com o metal justificam o deslocamento de H11 que, em complexos contendo ligantes similares<sup>14,33</sup>, se encontram na região de  $\delta$  5,39. A Figura 3.4 mostra os espectros de **HL7** e **C7**.

Dentre os hidrogênios presentes no núcleo cumarínico, aquele que apresentou deslocamento mais apreciável foi H4, de  $\delta$  8,49-8,59 em **HL6-8** para  $\delta$  7,79-7,76 nos complexos. O efeito anisotrópico causado pela presença das bipyridinas explica a proteção destes sinais<sup>34</sup>. Os demais hidrogênios do núcleo cumarínico, incluindo aqueles referentes aos substituintes  $CH_3$ ,  $N(CH_2CH_3)_2$  e  $OCH_3$ , também se mostraram mais blindados quando comparados aos ligantes porém com pequenas modificações após a complexação.

Para **HL6-8** o grupo  $OCH_2CH_3$  aparece no espectro como um quarteto ( $CH_2$ ) na região de  $\delta$  4,15 e como um tripleto ( $CH_3$ ) entre  $\delta$  1,27-1,36. Após a coordenação os sinais do grupo  $CH_2$  foram observados como dois multipletos integrando para 1 hidrogênio cada, em  $\delta$  3,80. Dois grupos ligados ao mesmo carbono e não equivalentes são conhecidos como diastereotópicos e, quando estes grupos são hidrogênios, frequentemente se separam um do outro, isto é, apresentam sinais diferentes no espectro de RMN de  $^1H$ <sup>34</sup>. Comportamentos similares foram descritos para outros complexos de Ru(II)-bipy onde o ligante apresenta grupos metileno<sup>35,36</sup>. Já o sinal do metila se manteve como um tripleto em  $\delta$  1,03. Os hidrogênios das bipyridinas foram atribuídos aos sinais entre  $\delta$  9,07 e 7,05, de acordo com dados previamente descritos em literatura<sup>8</sup> e com os espectros de COSY dos ligantes e dos complexos (**Anexo**). Os valores dos deslocamentos químicos de RMN de  $^1H$  e as atribuições para **HL6-8** e **C6-8** são apresentados na Tabela 3.3.

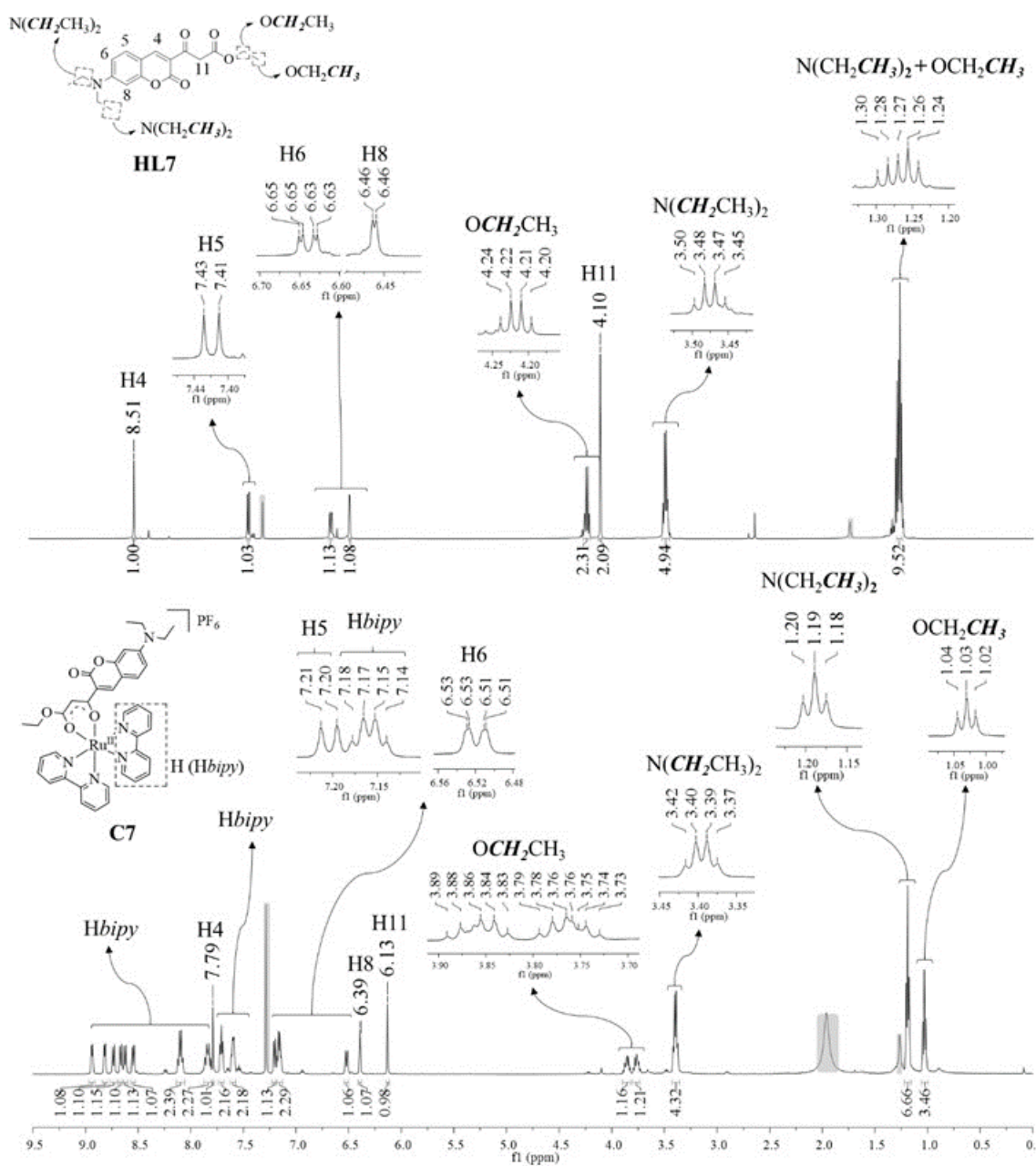


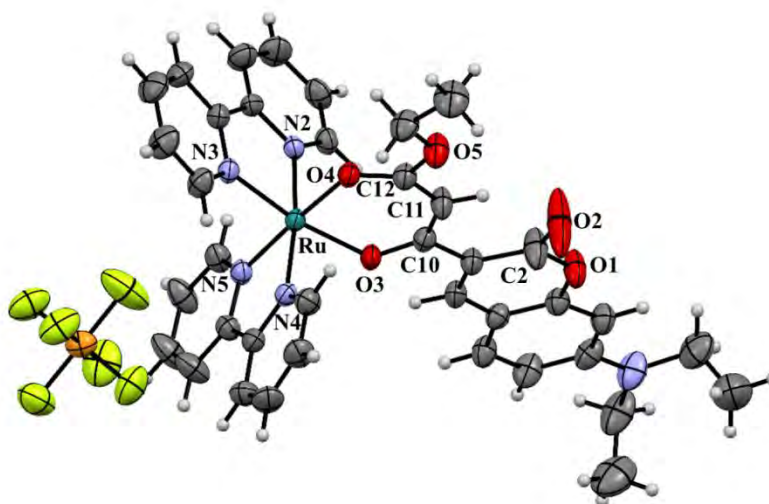
Figura 3.4: Espectros de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> (500 MHz) de HL7 e C7, entre 0 e 9,5 ppm.

**Tabela 0.1:** Dados obtidos nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  para **HL6-8** e **C6-8** em  $\text{CDCl}_3$ . Dados obtidos a 500 MHz para todos os compostos.

	<b>HL6</b>	<b>C6</b>	<b>HL7</b>	<b>C7</b>	<b>HL8</b>	<b>C8</b>
	$\delta$ (ppm)					
OH	–	–	–	–	12,62 (s, 1H)	–
H4	8,57 (s) 8,49 (s)	7,82 (s)	8,50 (s)	7,79 (s)	8,59 (s) 8,52 (s)	7,86 (s)
H5	7,46 (m)	7,32-7,27 (m)	7,42 (d)	7,20 (d)		7,79-7,70 (m)
H6	–	–	6,64 (dd)	6,52 (d)	7,34-7,13 (m)	7,14 (dd)
H7	7,46 (m)	7,32-7,27 (m)	–	–		7,79-7,70 (m)
H8	7,27 (m)	7,19-7,12 (m)	6,46 (d)	6,39 (s)	–	–
H11	6,69 (s, 1H) 4,14 (s, 2H)	5,91 (s, 1H)	4,09 (s, 2H)	6,13 (s, 1H)	6,71 (s, 1H) 4,15 (s, 2H)	5,93 (s, 1H)
$\text{OCH}_2\text{CH}_3$	4,29 (q) 4,23 (q)	3,94-3,84 (m, 1H) 3,84-3,71 (m, 1H)	4,22 (q)	3,89-3,81 (m, 1H) 3,80-3,72 (m, 1H)	4,29 (q) 4,22 (q)	3,94-3,84 (m, 1H) 3,82- 3,73 (m, 1H)
$\text{OCH}_2\text{CH}_3$	1,36 (t) 1,29 (t)	1,05 (t)	1,27 (dt)	1,03 (t)	1,35 (t) 1,29 (t)	1,04 (t)
<i>Bipy</i>	–	9,07 (d), 8,84 (d) 8,45 (d), 8,41 (d) 8,30 (t), 8,08 (d) 7,80-7,73 (m), 7,68-7,61 (m) 7,19-7,12 (m)	–	8,94 (d), 8,82 (d) 8,73 (d), 8,66 (d) 8,62 (d), 8,55 (d) 8,10 (q), 7,84 (d) 7,71 (t), 7,60 (dd) 7,16 (dd),	–	9,06 (d), 8,83 (d) 8,47-8,41 (m) 8,33-8,27 (m) 8,07 (dd) 7,79-7,70 (m) 7,63 (dd), 7,14 (dd) 7,05 (d)
$\text{CH}_3$	2,45 (s) 2,44 (s)	2,36 (s)	–	–	–	–
$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	–	–	3,48 (q)	3,40 (q)	–	–
$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	–	–	1,27 (dt)	1,19 (t)	–	–
$\text{OCH}_3$	–	–	–	–	4,00 (s)	3,94-3,84 (m)

- *Análises por difração de raios X (DRX) de C7*

Monocristais do complexo **C7** foram obtidos a partir da recristalização do sólido em etanol. Dados completos de refinamento e da estrutura cristalina estão disponíveis no anexo (**Tabela A1**). A unidade assimétrica de **C7** está representada na **Figura 3.5**.



**Figura 3.5:** Unidade assimétrica de **C7** com elipsóides térmicas traçadas no nível de probabilidade de 40% e átomos de hidrogênio representados como esferas. Códigos por cor: cinza (carbono), vermelho (oxigênio), azul (nitrogênio), amarelo (fósforo) e laranja (flúor). Os átomos de hidrogênio são representados como esferas brancas.

O complexo **C7** cristaliza no grupo de espaço monoclinico  $C2/c$  com parâmetros de célula unitária  $a = 28,3360(12)$  Å,  $b = 10,5670(3)$  Å,  $c = 18,3872(10)$  Å,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 105,963(2)^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$  e volume igual a  $3484,2(3)$  Å<sup>3</sup>. A unidade assimétrica de **C7** contém uma molécula do complexo bem como um íon de  $PF_6^-$  na rede cristalina, confirmando a presença do contra-íon e que o ligante coordenou em sua forma desprotonada. A estrutura molecular do complexo é caracterizada como espécies mononucleares carregadas positivamente e o contra-íon negativo fechando o balanço de carga da estrutura. O átomo de rutênio(II) se encontra em um ambiente octaédrico distorcido e o ligante híbrido derivado de cumarina se apresenta coordenado pelos átomos O3 e O4 da porção  $\beta$ -cetoéster, formando um anel quelato de seis membros. A esfera de coordenação da molécula é preenchida por duas moléculas de bipyridina ligadas através dos átomos de nitrogênio.

As distâncias de ligação Ru–N (2,02-2,05 Å) e Ru–O (2,08 e 2,09 Å) são comparáveis as de complexos similares,<sup>17,26,27</sup> onde o íon de rutênio se encontra no estado de oxidação +2. Dados de distância e ângulos de ligação para **C7** estão mostrados na **Tabela 3.4**.

Comparando com ligantes similares, a ligação C2–O2 (1,19 Å) exibe valor característico de ligações duplas enquanto as ligações O1–C1, O1–C2 e O5–C12 mostram comprimento esperado<sup>37</sup> para ligações simples, de 1,34 e 1,37 Å. As distâncias das ligações O3–C10 e O4–C12, relacionadas aos oxigênios diretamente coordenados ao rutênio, apresentaram valores intermediários entre ligações duplas e simples, estando em torno de 1,26 Å e de acordo com dados já reportados<sup>27</sup>. A formação do grupo enolato resultante da desprotonação do ligante e sua manutenção após a interação com o metal leva a um enfraquecimento da ligação C=O. Consequentemente há um aumento da

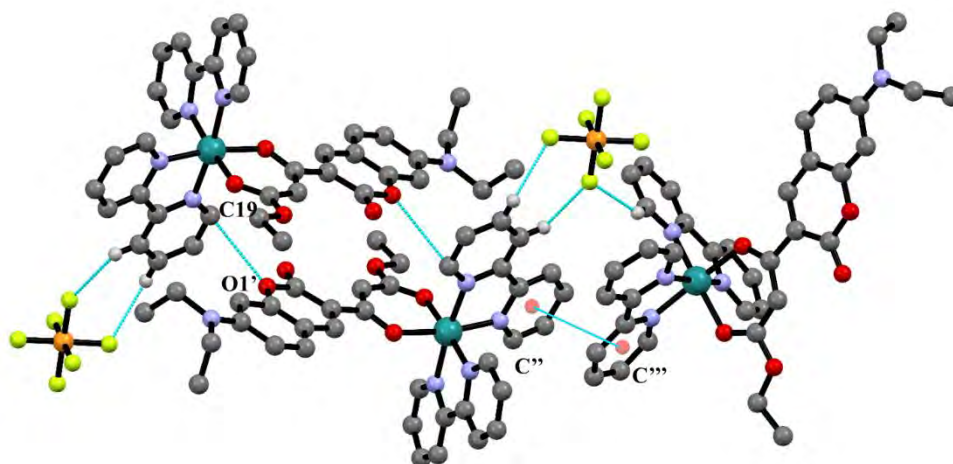


distância entre os átomos de carbono e oxigênio onde está ligação deixa de ser puramente dupla e adquire um caráter intermediário, ou seja, ocorre uma diminuição no seu caráter  $\pi$ . Os ângulos de coordenação corroboram com a descrição feita para compostos semelhantes com geometria octaédrica distorcida<sup>38</sup>. Os ângulos entre as ligações N–Ru–N, com valores de 79,48 a 96,85° para N(3)–Ru(1)–N(2), N(3)–Ru(1)–N(4), N(3)–Ru(1)–N(5), N(5)–Ru(1)–N(4) e N(5)–Ru(1)–N(2) bem como em torno de 173° para N(2)–Ru(1)–N(4), estão de acordo com dados obtidos para compostos contendo a porção Ru(II)-bipy<sup>38,39</sup>.

**Tabela 3.4:** Principais distâncias e ângulos de ligação de **C7** obtidos por DRX.

<i>Átomos</i>	<i>Distância de ligação [Å]</i>	<i>Átomos</i>	<i>Distância de ligação [Å]</i>
Ru(1)–N(3)	2,028(2)	O(4)–C(12)	1,244(4)
Ru(1)–N(5)	2,029(3)	O(3)–C(10)	1,289(4)
Ru(1)–N(2)	2,048(2)	O(2)–C(2)	1,194(5)
Ru(1)–N(4)	2,054(2)	O(1)–C(1)	1,364(4)
Ru(1)–O(4)	2,085(2)	O(1)–C(2)	1,377(4)
Ru(1)–O(3)	2,093(19)	O(5)–C(12)	1,341(4)
<i>Átomos</i>	<i>Ângulo de ligação [°]</i>	<i>Átomos</i>	<i>Ângulo de ligação [°]</i>
N(2)–Ru(1)–O(3)	92,41(8)	N(5)–Ru(1)–N(4)	79,48(10)
N(2)–Ru(1)–O(4)	92,13(9)	N(5)–Ru(1)–O(3)	89,56(9)
N(3)–Ru(1)–N(2)	79,50(9)	N(5)–Ru(1)–N(2)	94,95(10)
N(3)–Ru(1)–N(4)	96,85(9)	O(4)–Ru(1)–O(3)	92,05(8)
N(3)–Ru(1)–N(5)	96,28(10)		
N(3)–Ru(1)–O(4)	83,14(9)	N(2)–Ru(1)–N(4)	173,04(9)
N(4)–Ru(1)–O(3)	91,72(8)	N(5)–Ru(1)–O(4)	172,66(9)
N(4)–Ru(1)–O(4)	93,31(9)	N(3)–Ru(1)–O(3)	170,38(9)

A estabilidade do empacotamento cristalino de **C7** se dá através de uma rede de interações entre unidades do íon complexo e deste com as moléculas do contra-íon (**Figura 3.6**). Interações intermoleculares do tipo  $\pi$ – $\pi$  *stacking* entre anéis da biperidina de duas moléculas no empacotamento são observadas para **C7**, onde a distância entre os centróides C''–C''' calculados para os átomos C24–C25–C26–C27–C28–N3 é de 3,627 Å (**Figura 3.6**). Sistemas contendo N-heterocíclis com interações do tipo centróide-centróide entre os fragmentos de biperidina apresentam distâncias entre 3,4 e 3,8 Å<sup>40</sup>. Além disso, interações curtas C<sub>sp2</sub>–H···O entre C19 da biperidina e o oxigênio (O1) do núcleo cumarínico são observadas. Interações curtas do tipo C–H···F com valores em torno de 2,5 Å estão de acordo com dados obtidos para estruturas similares<sup>41</sup>.



**Figura 3.6:** Detalhes do empacotamento cristalino de **C7**. Códigos por cor: cinza (carbono), vermelho (oxigênio), azul (nitrogênio), amarelo (fósforo) e laranja (flúor). Alguns átomos de hidrogênio (esferas brancas) foram omitidos para facilitar a visualização. As linhas tracejadas mostram as interações intermoleculares.

- *Espectroscopia na Região do Ultravioleta Visível (UV-Vis)*

Espectros de absorção na região do UV-Vis dos compostos **HL6-8** e **C6-8** foram medidos nas mesmas condições utilizadas nos capítulos anteriores (DMF, tampão fostato - pH 7,4; à 20 °C). A **Tabela 3.5** reúne os dados de absorção máxima bem como os valores de  $\epsilon$  que foram determinados a partir da lei de Lambert-Beer, por regressão linear e as atribuições das bandas.

**Tabela 3.5:** Comprimentos de onda (nm) e valores de  $\epsilon$  ( $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ) para **HL6-8** e **C6-8**. Condições experimentais: DMF e tampão fostato (pH 7,4), a 20 °C.

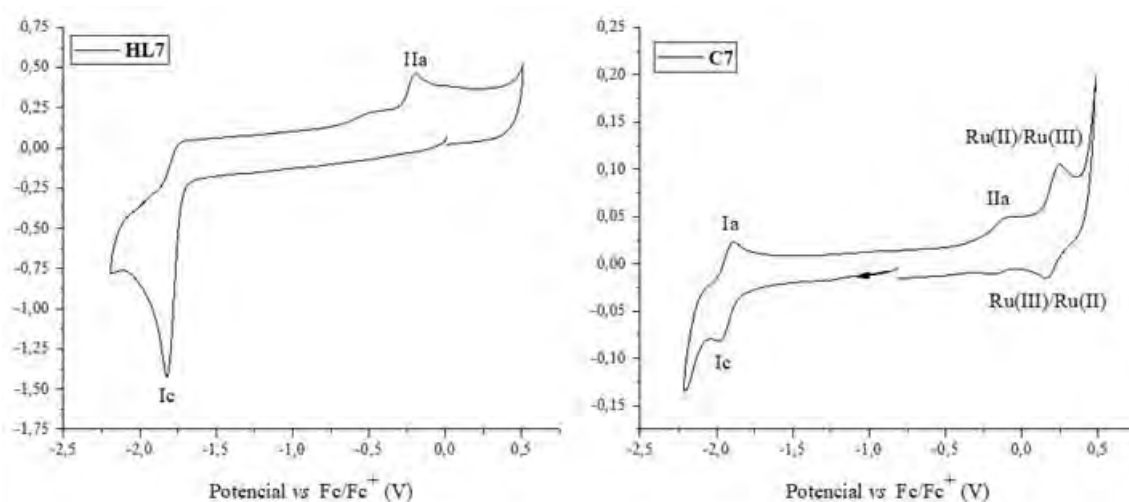
	DMF		Atribuição	Tampão fosfato		Atribuição
	$\lambda_{\text{máx}}$	$\epsilon$		$\lambda_{\text{máx}}$	$\epsilon$	
<b>HL6</b>	287	12907	$\pi-\pi^*$ cumarina	293	10867	$\pi-\pi^*$ cumarina
	307	10218		363 (sh)	5110	
	362	7663				
<b>C6</b>	294	69407	$\pi-\pi^*$ bipy	289	35287	$\pi-\pi^*$ bipy
	355	25276	$\pi-\pi^*$ cumarina	340	11376	$\pi-\pi^*$ cumarina
	507	11772	$d\pi(\text{Ru}) \rightarrow \pi^*(\text{L})$	492	5629	$d\pi(\text{Ru}) \rightarrow \pi^*(\text{L})$
<b>HL7</b>	439	38314	$\pi-\pi^*$ cumarina	451	35029	$\pi-\pi^*$ cumarina
<b>C7</b>	292	29993	$\pi-\pi^*$ bipy	289	69957	$\pi-\pi^*$ bipy
	424	20325	$\pi-\pi^*$ cumarina	424	44526	$\pi-\pi^*$ cumarina
	512	6056	$d\pi(\text{Ru}) \rightarrow \pi^*(\text{L})$			
<b>HL8</b>	323	14099	$\pi-\pi^*$ cumarina	317	12229	$\pi-\pi^*$ cumarina
	377 (sh)	4837				
<b>C8</b>	292	38904	$\pi-\pi^*$ bipy	288	30214	$\pi-\pi^*$ bipy
	337	12045	$\pi-\pi^*$ cumarina	336 (sh)	6333	$\pi-\pi^*$ cumarina
	503	5777	$d\pi(\text{Ru}) \rightarrow \pi^*(\text{L})$	487	4532	$d\pi(\text{Ru}) \rightarrow \pi^*(\text{L})$

sh (*shoulder*) = ombro

Os espectros eletrônicos dos ligantes **HL6-8** apresentam bandas de variadas formas entre 287 e 439 nm (DMF) e 293 e 451 (tampão). Estes valores estão de acordo com dados descritos na literatura para transições do tipo  $\pi-\pi^*$  centradas no anel cumarínico<sup>42-44</sup>. Em relação aos complexos, bandas por volta de 292 e 294 nm em DMF e 288 e 289 nm em tampão foram atribuídas, como reportado na literatura para compostos do tipo Ru(II)-bipy, a transições do tipo  $\pi-\pi^*$  centradas na bipyridina<sup>45,46</sup>. As absorções referentes aos ligantes foram deslocadas, se apresentando como uma única banda na região de 340 nm nos complexos **C6** e **C8** bem como em 424 nm para **C7**, indicando a ocorrência da complexação. Bandas de menor intensidade por volta de 500 nm em DMF e 490 nm em tampão foram associadas a TCML  $d(\pi)Ru \rightarrow \pi^*(L)$  onde L pode ser tanto **HL6-8** quanto bipyridina. Absorções entre 511 e 521 nm em complexos de Ru(II)-bipy contendo  $\beta$ -dicetonas foram relacionadas a TCML tanto entre o metal e a bipyridina quanto ao Ru(II) e o íon  $\beta$ -dicetonato<sup>14,46</sup>.

- *Voltametria Cíclica (VC)*

Os ligantes **HL6-8** bem como seus complexos (**C6-8**) foram analisados por voltametria cíclica. A **Figura 3.7** mostra os voltamogramas de **HL7** e **C7**, para comparação. Os demais voltamogramas encontram-se no anexo.



**Figura 3.7:** Voltamogramas cíclicos de **HL7** e **C7**, em DMF a  $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  com  $V = 100 \text{ mV s}^{-1}$  vs  $\text{Fc/Fc}^+$ .

Como descrito no **Capítulo I**, compostos contendo o núcleo cumarínico apresentam picos catódicos entre -1,57 e -2,13 V vs  $\text{Ag/Ag}^+$  associados à redução da carbonila, bem como ondas anódicas em torno de +0,8V vs  $\text{Fc/Fc}^+$  associadas a oxidação da porção cumarínica<sup>47</sup>. Além disso, compostos contendo grupos  $\beta$ -dicetônicos apresentaram valores entre -1,04 V a -2,14 V vs  $\text{Fc/Fc}^+$  referentes à redução da carbonila do grupo ceto<sup>48</sup>. Sendo assim a onda catódica Ic, presente nos ligantes, pode ser atribuída à redução das carbonilas presentes, tanto na porção da cumarina, quanto no grupamento  $\beta$ -cetoéster. Após a coordenação, os picos catódicos Ic entre -1,54 e -1,82V vs  $\text{Fc/Fc}^+$  nos ligantes apresentaram deslocamentos de até 0,2 V nos complexos, podendo sugerir que alguma porção associada a esta redução também esteja envolvida na interação com o metal. Complexos contendo ligantes bipyridina apresentam duas reduções *quasi-*

reversíveis com  $E_{1/2}$  entre -1,50 e -1,75 V vs Ag/Ag<sup>+</sup> e separação de picos entre 49 e 127 mV atribuídas à adição de elétrons aos orbitais  $\pi^*$  da bipyridina<sup>39</sup>. Logo, o processo Ic observado nos complexos também pode ser referente a redução da bipyridina, sendo o pico anódico (Ia) observado para **C7** (-1,53 V vs Ag/Ag<sup>+</sup>) referente à volta de Ic. Curiosamente, para **C6** e **C8**, a onda anódica Ia não foi observada. Nos ligantes, a onda anódica IIa foi associada à oxidação da porção cumarínica. Após a complexação o pico IIa apresentado em todos os complexos são similares aos apresentados pelos ligantes.

Novas ondas nos voltamogramas dos complexos com valores de  $E_{1/2}$  de +0,24 V, +0,20 V e +0,33 V vs Fc/Fc<sup>+</sup> foram atribuídas aos processos *quasi*-reversíveis referente ao par redox Ru(III)/Ru(II). Complexos do tipo Ru(II)-bipy contendo ligantes  $\beta$ -dicetonas apresentaram valores de  $E_{1/2}$  para processos redox centrados no rutênio entre +0,29-0,12 V vs Fc/Fc<sup>+</sup> e +0,12-0,90 V vs Ag<sup>+</sup> além de uma separação de pico entre 59 e 95 mV<sup>14,39,49</sup>. Os valores dos processos redox vs Fc/Fc<sup>+</sup> e vs Ag/Ag<sup>+</sup> são mostrados na **Tabela 3.6**.

**Tabela 3.6:** Dados eletroquímicos obtidos para **HL6-8** e **C6-8**. Condições experimentais: DMF seco, temperatura ambiente, concentração =  $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ ,  $V = 100 \text{ mV s}^{-1}$ , ET = carbono vítreo, EA = platina, ER = Ag/Ag<sup>+</sup>, eletrólito suporte = PTBA a  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  e referência interna = ferroceno.

Potenciais redox vs Fc/Fc <sup>+</sup> (V)								
	Ic	Ia	$E_{1/2}$ Ia/Ic( $\Delta E_p$ )	Iic	Iia	Ru(II)/Ru(III)	Ru(III)/Ru(II)	$E_{1/2}$ Ru(III)/Ru(II)( $\Delta E_p$ )
<b>HL6</b>	-1,54	–	–	-1,67	-0,15	–	–	–
<b>C6</b>	-1,88	–	–	–	-0,20	0,30	0,18	0,24 (0,11)
<b>HL7</b>	-1,82	–	–	–	-0,20	–	–	–
<b>C7</b>	-1,94	-1,88	-1,91 (0,06)	–	-0,09	0,24	0,16	0,20 (0,09)
<b>HL8</b>	-1,82	–	–	–	0,07	–	–	–
<b>C8</b>	-1,98	–	–	–	-0,16	0,40	0,27	0,33 (0,12)
Potenciais redox vs Ag/Ag <sup>+</sup> (V)								
	Ic	Ia	$E_{1/2}$ Ia/Ic( $\Delta E_p$ )	Iic	Iia	Ru(II)/Ru(III)	Ru(III)/Ru(II)	$E_{1/2}$ Ru(III)/Ru(II)( $\Delta E_p$ )
<b>HL6</b>	-1,05	–	–	-1,18	0,34	–	–	–
<b>C6</b>	-1,44	–	–	–	0,24	0,75	0,63	0,69 (0,11)
<b>HL7</b>	-1,43	–	–	–	0,19	–	–	–
<b>C7</b>	-1,53	-1,47	-1,50 (0,06)	–	0,31	0,66	0,57	0,61 (0,09)
<b>HL8</b>	-1,43	–	–	–	0,46	–	–	–
<b>C8</b>	-1,56	–	–	–	0,24	0,81	0,69	0,75 (0,12)

a: processo anódico.

c: processo catódico.

### 3.4. CONCLUSÕES

Ao utilizarmos a metodologia de síntese proposta para a obtenção dos complexos do tipo  $[\text{Ru}(\text{bipy})_2(\text{HL})]\text{PF}_6$ , observamos que a utilização de ligantes mais estáveis que os híbridos cumarina-*N*-acilidrazona fazia-se necessário e, com isso, ligantes estáveis do tipo cumarina- $\beta$ -cetoéster, foram empregados e a metodologia se mostrou satisfatória. Contudo, somente após recristalização em etanol a quente, os três complexos  $[\text{Ru}(\text{bipy})_2(\text{HL}_n)]\text{PF}_6$  (**C6-8**) foram obtidos puros. Todos os complexos exibem a mesma estrutura, o que foi confirmado pela similaridade entre os dados espectroscópicos, como RMN de  $^1\text{H}$ , IV e UV-Vis.

### 3.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - LI, X., GORLE, A. K., SUNDARANEEDI, M. K., KEENE, F. R., COLLINS, J. G. Kinetically-inert polypyridylruthenium (II) complexes as therapeutic agents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 375, p. 434-458, 2018.
- 2 - SEDDON, E. A. **The Chemistry of Ruthenium**. New York: Elsevier, 1984.
- 3 - MEDE, T., JÄGER, M., SCHUBERT, U. S. "Chemistry-on-the-complex": functional Ru<sup>II</sup>polypyridyl-type sensitizers as divergent building blocks. **Chemical Society Reviews**, v. 47, n.20, p.7577-7627, 2018.
- 4 - DWYER, F. P., GOODWIN, H. A., GYARFAS, E. C. Mono-and Bis-(2, 2'-bipyridine) and (1, 10-Phenanthroline) Chelates of Ruthenium and Osmium. I. Monochelates of Bivalent, Tervalent, and Quadrivalent Ruthenium. **Australian Journal of Chemistry**, v.16, n.1, p. 42-50, 1963.
- 5 - SULLIVAN, B. P., SALMON, D. J., MEYER, T. J. Mixed phosphine 2, 2'-bipyridine complexes of ruthenium. **Inorganic Chemistry**, v. 17, n. 12, p. 3334-3341, 1978.
- 6 - MERILLAS, B., CUÉLLAR, E., DIEZ-VARGA, A., ASENSIO-BARTOLOMÉ, M., GARCÍA-HERBOSA, G., TORROBA, T., VILLAFAÑE, F. Whole microwave syntheses of pyridylpyrazole and of Re and Ru luminescent pyridylpyrazole complexes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 484, p. 1-7, 2019.
- 7 - THOTA, S., VALLALA, S., YERRA, R., RODRIGUES, D. A., RAGHAVENDRA, N. M., BARREIRO, E. J. Synthesis, characterization, DNA binding, DNA cleavage, protein binding and cytotoxic activities of Ru (II) complexes. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 82, p. 663-670, 2016.
- 8 - THOTA, S., VALLALA, S., YERRA, R., BARREIRO, E. J. Design, synthesis, characterization, cytotoxic and structure activity relationships of novel Ru (II) complexes. **Chinese Chemical Letters**, v. 26, n. 6, p. 721-726, 2015.
- 9 - KARKI, S. S., THOTA, S., DARJ, S. Y., BALZARINI, J., DE CLERCQ, E. Synthesis, anticancer, and cytotoxic activities of some mononuclear Ru (II) compounds. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 21, p. 6632-6641, 2007.
- 10 - THOTA, S., IMRAN, M., UDUGULA, M., KARKI, S. S., KANJARLA, N., YERRA, R., DE CLERCQ, E. Synthesis, spectroscopic characterization, antineoplastic, in vitro-cytotoxic, and antibacterial activities of mononuclear ruthenium (II) complexes. **Journal of Coordination Chemistry**, v.65, n. 5, p. 823-839, 2012.
- 11 - MUNERY, S., JAUD, J., BONVOISIN, J. Synthesis and characterization of bis (bipyridine) ruthenium (II) complexes with bromo or protected ethynyl  $\beta$ -diketonato ligands. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 11, n. 9, p. 975-977, 2008.
- 12 - MCKAY, A. P., MAPLEY, J. I., GORDON, K. C., MCMORRAN, D. A. Ru (II) and Ir (III) complexes containing ADA and DAD triple hydrogen bonding motifs: Potential tectons for the assembly of functional materials. **Chemistry—An Asian Journal**, v. 14, n. 8, p. 1194-1203, 2019.

13 - AL-KUBAISI, A. H., AL-MADFA, H. A. Ruthenium (II) and (III) bipyridine complexes and their catalytic oxidation properties for organic compounds. **Polyhedron**, v. 16, n. 17, p. 3039-3045, 1997.

14 - LEE, Y.Y.; WALKER, B.D.; GOODING, J.J.; MESSERLE, A.B. Ruthenium(II) complexes containing functionalised  $\beta$ -diketonate ligands: developing a ferrocene mimic for biosensing applications. **Dalton Transactions**, v. 43, n.33, p. 12734-12742, 2014.

15 - ZHANG, L. Y.; HOU, Y. J.; PAN, M.; CHEN, L.; ZHU, Y. X. S.; YIN, Y.; SHAO, G.; SU, C. Y. Near-infrared (NIR) emitting Nd/Yb(III) complexes sensitized by MLCT states of Ru(II)/Ir(III) metalloligands in the visible light region. **Dalton Transactions**, v. 44, n. 34, p. 15212-15219, 2015.

16 - GHOSH, B.; NASKAR, S.; NASKAR, S.; ESPINOSA, A.; HAU, S. C. K.; MAK, T. C. W.; SEKIYA, R.; KURODA, R.; KUMAR, S. Heteroleptic Ru(II) complexes containing aroyl hydrazone and DFT studies. **Polyhedron** v. 72, p. 115-121, 2014.

17 - MISHRA, L., YADAW, A. K., BHATTACHARYA, S., DUBEY, S. K. Mixed-ligand Ru (II) complexes with 2, 2'-bipyridine and aryldiazo- $\beta$ -diketonato auxiliary ligands: Synthesis, physico-chemical study and antitumour properties. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 99, n.5, p.1113-1118, 2005.

18 - HUANG, H. L., LI, Z. Z., LIANG, Z. H., YAO, J. H., LIU, Y. J. Synthesis, cellular uptake, apoptosis, cytotoxicity, cell cycle arrest, interaction with DNA and antioxidant activity of ruthenium (II) complexes. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n.8, p.3282-3290, 2011.

19 - THOTA, S., IMRAN, M., UDUGULA, M., KARKI, S. S., KANJARLA, N., YERRA, R., DE CLERCQ, E. Synthesis, spectroscopic characterization, antineoplastic, in vitro-cytotoxic, and antibacterial activities of mononuclear ruthenium (II) complexes. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 65, n.5, p.823-839, 2005.

20 - CHANG, M. Q., GAO, F., LI, Y., GAO, W. T. (2013). Synthesis and keto-enol tautomerism of ethyl 4-oxo-3, 4-dihydro-1H-pyrano [3, 4-b] quinoline-3-carboxylate. **Chemical Papers**, v. 67, n. 4, p. 437-443, 2013.

21 - SHEIKH, J., JUNEJA, H., INGLE, V., ALI, P., HADDA, T. B. Synthesis and in vitro biology of Co (II), Ni (II), Cu (II) and Zinc (II) complexes of functionalized beta-diketone bearing energy buried potential antibacterial and antiviral O, O pharmacophore sites. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 17, n.3, p.269-276, 2013.

22 - XU, R.; YE, Y.; ZHAO, W. **Introduction to Natural Products Chemistry**. CRC Press, 381 páginas, 2011.

23 - KOPYLOVICH, M. N., NUNES, A. C., MAHMUDOV, K. T., HAUKKA, M., MAC LEOD, T. C., MARTINS, L. M., POMBEIRO, A. J. Complexes of copper (II) with 3-(ortho-substituted phenylhydrazo) pentane-2, 4-diones: Syntheses, properties and catalytic activity for cyclohexane oxidation. **Dalton Transactions**, v. 40, n. 12, p. 2822-2836, 2011.



24 - SLOOP, J. C., BUMGARDNER, C. L., WASHINGTON, G., LOEHLE, W. D., SANKAR, S. S., & LEWIS, A. B. Keto-enol and enol-enol tautomerism in trifluoromethyl- $\beta$ -diketones. **Journal of fluorine chemistry**, v. 127, n. 6, p. 780-786, 2006.

25 - NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds: Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry**, 6 Edição, John Wiley & Sons, Inc.:New Jersey, 2009.

26 - NONGBRI, S. L., DAS, B., RAO, K. M. Arene ruthenium  $\beta$ -diketonato triazolato derivatives: Synthesis and spectral studies ( $\beta$ -diketones: 1-phenyl-3-methyl-4-benzoyl pyrazol-5-one, acetylacetonate derivatives). **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 694, n. 24, p. 3881-3891, 2009.

27 - URŠIČ, M., LIPEC, T., MEDEN, A., TUREL, I. Synthesis and structural evaluation of organo-ruthenium complexes with  $\beta$ -diketonates. **Molecules**, v. 22, n. 2, p. 326-, 2017.

28 - DE SOUSA, A. P., ELLENA, J., GONDIM, A. C., LOPES, L. G., SOUSA, E. H., DE VASCONCELOS, M. A., HOLANDA, A. K. Antimicrobial activity of cis-[Ru (bpy) 2 (L)(L')]  $n^+$  complexes, where L= 4-(4-chlorobenzoyl) pyridine or 4-(benzoyl) pyridine and L'= Cl<sup>-</sup> or CO. **Polyhedron**, v. 144, p. 88-94, 2018.

29 - VITÓRIO, F.; MOREIRA, T. P.; CASTRO, R. N.; GUEDES, G. P.; GRAEBINAB, C. S.; KUMMERLE, A. E. Synthesis and mechanism of novel fluorescent coumarin-dihydropyrimidinone dyads obtained by the Biginelli multicomponent reaction. **New Journal of Chemistry**, v. 39, n. 3, p. 2323-2332, 2015.

30 - ADENIYI, A. A., CONRADIE, J. The stability, kinetics and inter-fragment electron communication of the tautomers of twelve selected  $\beta$ -diketone molecules: A computational study. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 85, p.25-39, 2018.

31 - BELOVA, N. V., SLIZNEV, V. V., OBERHAMMER, H., GIRICHEV, G. V. Tautomeric and conformational properties of  $\beta$ -diketones. **Journal of Molecular Structure**, v. 978, n.1-3, p. 282-293, 2010.

32 - ZABICKY, J. **The Chemistry of Metal Enolates**, 2 Edição, 1250 páginas, John Wiley & Sons, 2009.

33 - VIALA, C., BONVOISIN, J. Synthesis and characterization of  $\beta$ -diketonato ruthenium (II) complexes with two 4-bromo or protected 4-ethynyl-2, 2'-bipyridine ligands. **Inorganica Chimica Acta**, v. 363, n. 7, p. 1409-1414, 2010.

34 - PAVIA, D.L., LAMPMAN, G.M., KRIZ, G.S., VYVYAN, J.R. **Introdução à Espectroscopia** – Tradução da 4ª edição norte americana, Cengage Learning, 2010.

35 - DIECK, H., KOLLVITZ, W. Ruthenium complexes with diazadienes. Part II Syntheses and NMR spectroscopic characterization of [Ru(bipy)2(diazadiene)]<sup>2+</sup> complexes. **Transition Metal Chemistry**, v. 7, n.3, p. 154-157, 1982.

36 - DOWNARD, A. J., HONEY, G. E., STEEL, P. J. Synthesis, spectroscopy, and electrochemistry of ruthenium (II) complexes of 6-(N-pyrazolyl)-and 6-(N-pyrazolylmethyl)-

2, 2'-bipyridines: new tridentate ligands. **Inorganic Chemistry**, v. 30, n. 19, p. 3733-3737, 1991.

37 - ANGELOVA, V. T.; VALCHEVA, V.; VASSILEV, N. G.; BUYUKLIEV, R.; MOMEKOV, G.; DIMITROV, I.; SASO, L.; DJUKIC, M.; SHIVACHE, B. Antimycobacterial activity of novel hydrazide-hydrazone derivatives with 2H-chromene and coumarin scaffold. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters** v. 27, p. 223-227, 2017.

38 - JI, Z., HUANG, S. D., GUADALUPE, A. R. (2000). Synthesis, X-ray structures, spectroscopic and electrochemical properties of ruthenium (II) complexes containing 2, 2'-bipyrimidine. **Inorganica Chimica Acta**, v. 305, n. 2, p. 127-134, 2000.

39 - GHOSH, B., NASKAR, S., NASKAR, S., ESPINOSA, A., HAU, S. C., MAK, T. C., CHATTOPADHYAY, S. K. Heteroleptic Ru (II) complexes containing aroyl hydrazone and 2, 2'-bipyridyl: Synthesis, X-ray crystal structures, electrochemical and DFT studies. **Polyhedron**, v. 72, n. 115-121, 2014.

40 - JANIAK, C. A critical account on  $\pi$ - $\pi$  stacking in metal complexes with aromatic nitrogen-containing ligands. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, v. 21, p. 3885-3896, 2000.

41 - PRAJAPATI, R., YADAV, V. K., DUBEY, S. K., DURHAM, B., MISHRA, L. Reactivity of metal (ZnII, RuII)-2, 2'-bipyridyl with some bifunctional ligands. **Indian Journal of Chemistry A**, v. 47, n.12, p.1780-1786, 2008.

42 - PEREIRA, T. M., VITÓRIO, F., AMARAL, R. C., ZANONI, K. P. S., IHA, N. Y. M. E KUMMERLE, A. E. Microwave-assisted synthesis and photophysical studies of novel fluorescent N-acylhydrazone and semicarbazone-7-OH-coumarin dyes. **New Journal of Chemistry**, v. 40, n. 10, p. 8846-8854, 2016.

43 - ZHANG, H.; YU, T.; ZHAO, Y.; FAN, D.; CHEN, L.; QIU, Y.; QIAN, L.; ZHANG, K.; YANG, C., Crystal structure and photoluminescence of 7-(N,N'-diethylamino)-coumarin-3-carboxylic acid. **Spectrochimica Acta Part A**, v.69, p.1136-1139, 2008.

44 - STAMBOLIYSKA, B., JANEVSKA, V., SHIVACHEV, B., NIKOLOVA, R. P., STOJKOVIC, G., MIKHOVA, B., POPOVSKI, E. Experimental and theoretical investigation of the structure and nucleophilic properties of 4-aminocoumarin. **Arkivoc**, v. 10, n. 10, p. 62-76, 2010.

45 - LI, M. J., WONG, K. M. C., YI, C., YAM, V. W. W. New Ruthenium (II) Complexes Functionalized with Coumarin Derivatives: Synthesis, Energy-Transfer-Based Sensing of Esterase, Cytotoxicity, and Imaging Studies. **Chemistry—A European Journal**, v.18, n. 28, p. 8724-8730, 2012.

46 - MUNERY, S., JAUD, J., BONVOISIN, J. Synthesis and characterization of bis (bipyridine) ruthenium (II) complexes with bromo or protected ethynyl  $\beta$ -diketonato ligands. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 11, n. 9, p. 975-977, 2008.

47 - NUÑEZ-VERGARA, L. J., PARDO-JIMÉNEZ, V., BARRIENTOS, C., OLEA-AZAR, C. A., ENCINA, P. A. N., SQUELLA, J. A., Dihydropyridine-fused and pyridine-fused

coumarins: Reduction on a glassy carbon electrode in dimethylformamide. **Electrochimica Acta**, v.85, p.336-344, 2012.

48 - KUHN, A., VON ESCHWEGE, K. G., CONRADIE, J. Electrochemical and density functional theory modeled reduction of enolized 1, 3-diketones. **Electrochimica Acta**, v. 56, n. 17, p. 6211-6218, 2011.

49 - AL-KUBAISI, A. H., AL-MADFA, H. A. Ruthenium (II) and (III) bipyridine complexes and their catalytic oxidation properties for organic compounds. **Polyhedron**, v. 16, n. 17, p. 3039-3045, 1997.

*Capítulo IV: Atividade citotóxica  
e antibacteriana de híbridos de  
cumarina e complexos de rutênio*

---

## RESUMO

O Capítulo IV aborda uma visão geral do câncer e de infecções bacterianas, bem como as atividades antitumorais e antibacterianas de derivados de cumarina e de complexos de rutênio, com destaque para os complexos do tipo Ru(II)-Cl-DMSO e Ru(II)-polipiridinas. Também é descrita a análise e a discussão da atividade citotóxica dos ligantes **HL1-8** e dos complexos **C1-8** contra as células tumorais 4T1 (carcinoma mamário murino) e B16-F10 (melanoma murino metastático), e a linhagem de célula não-tumoral BHK-21 (rim de hamster), além da comparação com resultados de estruturas similares descritas na literatura. Adicionalmente, os compostos também foram testados frente a cepas de bactérias gram positivas e gram negativas, e os resultados obtidos são discutidos e comparados com dados previamente reportados.

## ABSTRACT

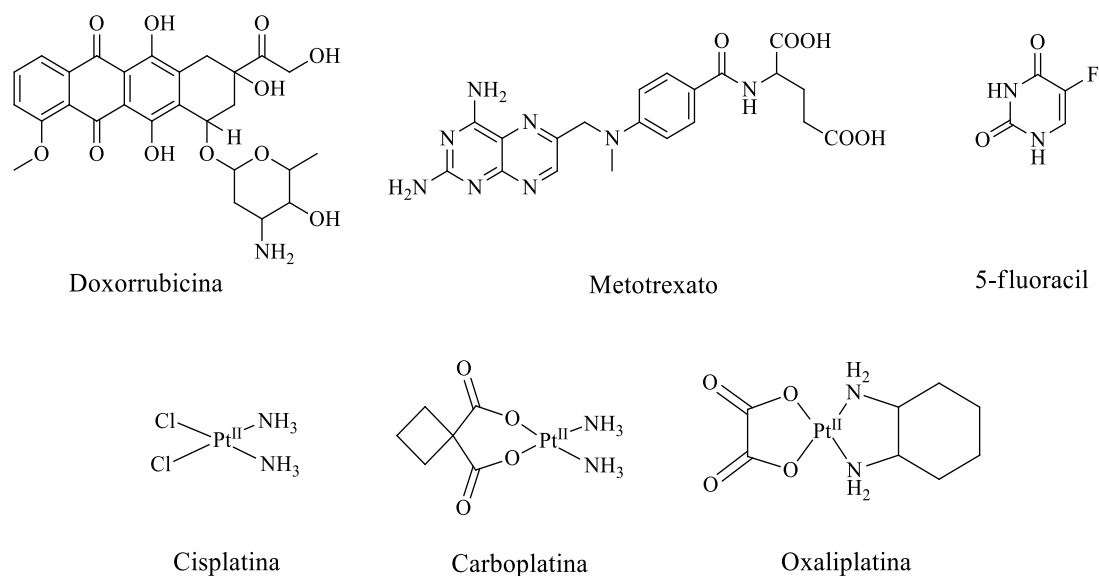
Chapter IV starts with an overview of cancer and bacterial infections as well as the antitumor and antibacterial properties of coumarin derivatives and ruthenium complexes, especially those of the classes Ru(II)-Cl-DMSO and Ru(II)-polypyridines. Next, it is reported the cytotoxic activity of the ligands HL1-8 and the complexes C1-8 against 4T1 (murine mammary carcinoma) and B16-F10 (murine melanoma metastatic) tumor cells, and the non-tumor cell line BHK-21 (hamster kidney), in addition to the comparison with results of similar structures described in the literature. The compounds were also tested against gram-positive and gram-negative bacterial strains, and the obtained results are discussed and compared with previously reported data.

## 4.1. INTRODUÇÃO

### 4.1.2. Câncer

Câncer, tumores malignos ou neoplasias, são termos utilizados para descrever um grupo de doenças que se caracterizam pelo crescimento anormal de células, além de seus limites, que podem invadir partes adjacentes e/ou se espalhar para outros órgãos podendo afetar diversas partes do corpo<sup>1</sup>. Esta doença ocorre devido às mutações nos genes que alteram as funções celulares, afetando o ciclo celular e levando à proliferação anormal das células. Compostos químicos, vírus, bactérias, radiação e hábitos nocivos à saúde como tabagismo, são alguns fatores com capacidade de levar à formação de mutações genéticas e células cancerosas<sup>2</sup>.

O câncer é a segunda principal causa de morte no mundo e estima-se que tenha ocorrido 18,1 milhões de novos casos e 9,6 milhões de mortes em 2018<sup>1,3</sup>. O tratamento de tumores se dá por diversas metodologias como a radioterapia, remoção cirúrgica, terapia fotodinâmica, vacinas que podem atuar tanto como uma intervenção profilática como terapêutica bem como a quimioterapia, o método mais utilizado<sup>4,5,6</sup>. Quimioterapia é um método de tratamento que utiliza substâncias químicas na cura de uma doença ou para impedir a sua progressão, especialmente para combater o câncer<sup>7</sup> Como exemplo, a **Figura 4.1** mostra alguns compostos utilizados como agentes antitumorais<sup>5,8</sup>.



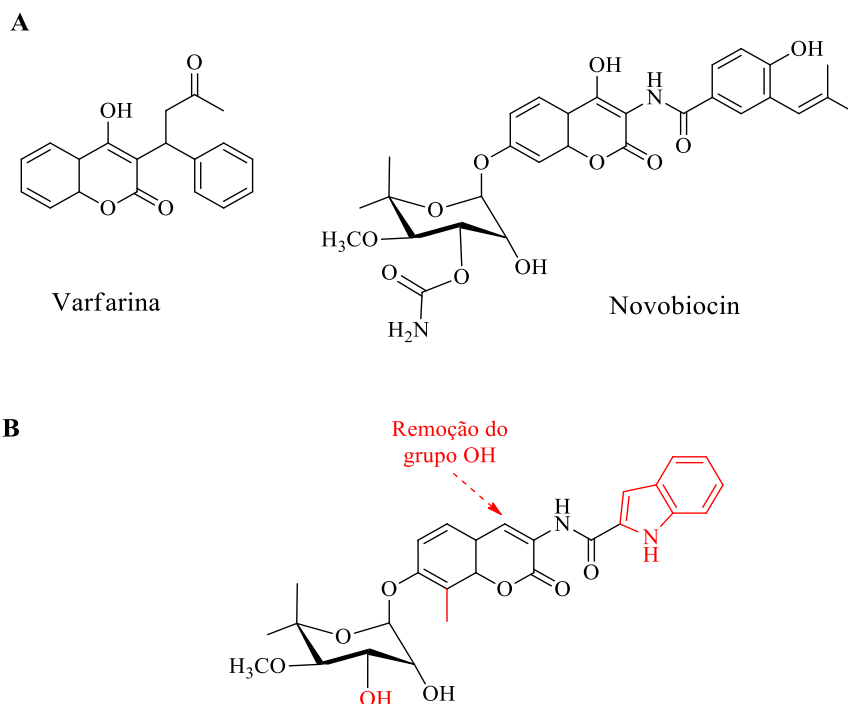
**Figura 4.1:** Estruturas químicas de agentes antitumorais com aplicação clínica.

Embora muitos avanços tenham sido alcançados no tratamento do câncer, os fármacos atualmente utilizados ainda apresentam diversas limitações, de modo que a busca e o aprimoramento dos agentes antitumorais ainda são uma necessidade<sup>9,10</sup>.

Pesquisando os termos “*anticancer agents*” ou “*antitumor agents*” na base de dados ScienceDirect e refinando utilizando como filtro 2019, em torno de 7 mil trabalhos, dentre revisões e pesquisas são encontrados<sup>11</sup>. Nesta pesquisa, algumas classes de compostos orgânicos como derivados de quinolina, pirimidinas, tetrazóis, antraquinonas, pirazóis, tiosemicarbazonas e cumarinas são abordadas. Além disso, metais como platina, ouro, rutênio, irídio, cobre, níquel e cobalto são explorados para a síntese de compostos de coordenação com atividade anticâncer. Deste modo, neste trabalho, serão enfatizados compostos híbridos da classe das cumarinas e complexos de Ru(II).

#### 4.1.2. Atividade antitumoral de derivados de cumarina

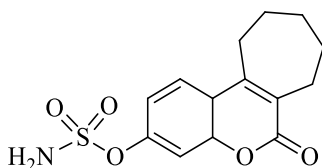
Como já discutido no **Capítulo I**, cumarinas estão presentes em diversas espécies de plantas, com atividades biológicas importantes, como atividade antitumoral, antifúngica, anti-inflamatória, antibacteriana entre outras<sup>12</sup>. Em relação à atividade antitumoral vários exemplos de estruturas e mecanismos de ação são descritos na literatura<sup>13</sup>. A varfarina e o novobiocin são compostos cumarínicos utilizados comercialmente como agentes anticoagulantes e antimicrobianos (**Figura 4.2A**) contudo, estes compostos e seus derivados também se mostraram ativos quando tiveram sua atividade antitumoral testada<sup>14</sup>. Por exemplo, o Novobiocin quando testado frente a linhagem tumoral de câncer de mama MCF-7, exibiu um valor de IC<sub>50</sub> de aproximadamente 700 µM enquanto seus análogos tiveram a citotoxicidade consideravelmente aumentada<sup>15,16</sup>. O composto mais ativo (**Figura 4.2B**) apresentou valor de IC<sub>50</sub> frente a MCF-7 de 0,57 µM e sua atividade mais pronunciada foi para linhagem HCT-116 (câncer de cólon) com IC<sub>50</sub> de 0,17 µM<sup>16</sup>. O mecanismo de ação foi associado à capacidade de inibição da proteína HSP90 que faz parte da classe de proteínas do choque térmico (HSP – *heat shock protein*), altamente expressas em células cancerígenas e podem promover a formação de metástases em tumores, bloquear a apoptose ou promover resistência a drogas anticâncer<sup>16,17</sup>.



**Figura 4.2:** Compostos cumarínicos comercializados como anticoagulante e antimicrobiano com potencial atividade antitumoral (**A**). Derivado mais ativo do Novobiocin. As modificações estruturais estão destacadas em vermelho (**B**)<sup>16</sup>.

Outro derivado contendo o núcleo cumarínico foi desenvolvido como potencial agente antitumoral. O Irosustat (**Figura 4.3**) é aplicado em terapia endócrina oral de doenças do tipo hormônio dependente e já se encontra em testes clínicos de fase II para câncer de mama e endometrial, bem como fase I para câncer de próstata<sup>18</sup>. Em relação ao seu mecanismo de ação sabe-se que este composto age como um inibidor da sulfatase

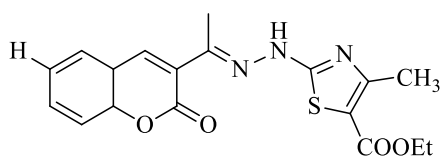
esteroide, enzima que atua na síntese de estrogênio que é essencial para o crescimento das células tumorais<sup>18,19</sup>.



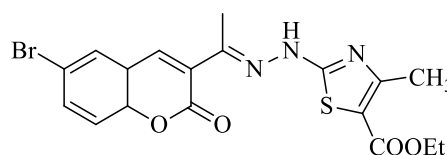
Irosustat

**Figura 4.3:** Estrutura do Irosustat

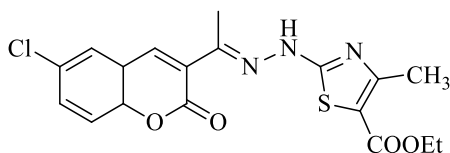
Alguns híbridos de cumarina-tiazol apresentaram excelente atividade citotóxica, sendo maior ou equivalente à referência doxorrubicina ( $IC_{50} = 1,10 \mu M$ ) e os compostos mais ativos e seus valores de  $IC_{50}$  são mostrados na **Figura 4.4**<sup>20</sup>. O mecanismo de ação desta classe foi investigado através de análises feitas com o composto 1 que demonstrou capacidade de inibir a enzima CDK2, uma quinase envolvida nos processos celulares de divisão, proliferação, apoptose e transcrição de gene. Foi observada a inibição do ciclo celular na fase G1, coibindo a síntese de DNA, bem como a indução da apoptose, através da ativação das caspases 3 e 9, além do aumento das proteínas 21 e 27 que causam a supressão de tumores.



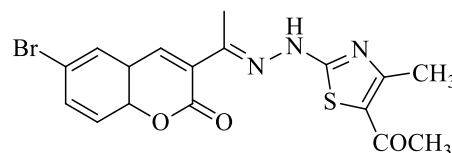
(1) -  $IC_{50} = 0,0596 \mu M$



(2) -  $IC_{50} = 0,0091 \mu M$



(3) -  $IC_{50} = 0,0236 \mu M$



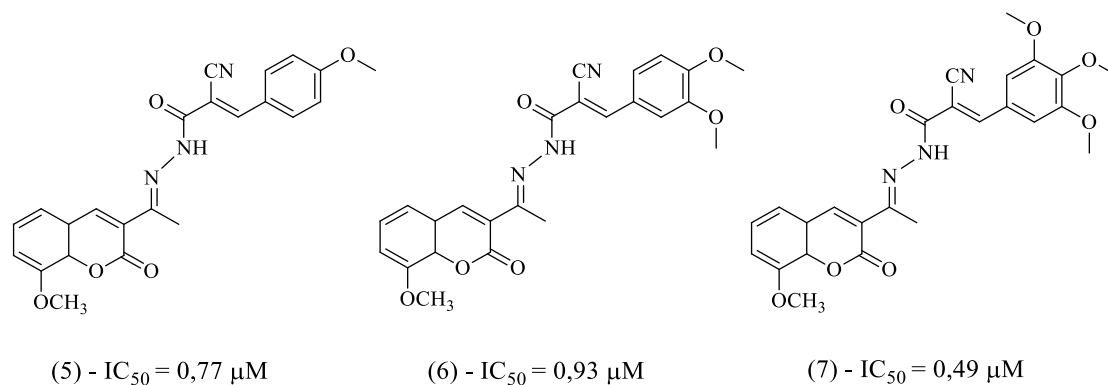
(4) -  $IC_{50} = 0,0654 \mu M$

**Figura 4.4:** Cumarina-tiazóis e seus valores de inibição frente a células de câncer cervical HeLa.<sup>20</sup>

Além das cumarinas, compostos contendo as porções hidrazida, hidrazona e seus derivados podem exibir atividade antitumoral de forma significativa<sup>21,22</sup>. Sendo assim, a síntese de estruturas contendo estes dois núcleos torna-se interessante para a obtenção de potenciais agentes antitumorais. Cumarinas contendo a porção acroilidrazida foram testadas frente a células de leucemia (K562), de câncer de fígado (HepG2) e normal (WI-38), demonstrando atividade citotóxica significativa contra ambas as linhagens tumorais, sendo comparáveis aos controles positivos, além de exibir fraca atividade contra WI-38, indicando seletividade para as células tumorais<sup>23</sup>. Os derivados mais ativos foram os compostos 5 e 6 (**Figura 4.5**) que obtiveram melhores valores de  $IC_{50}$  frente a HepG2, e

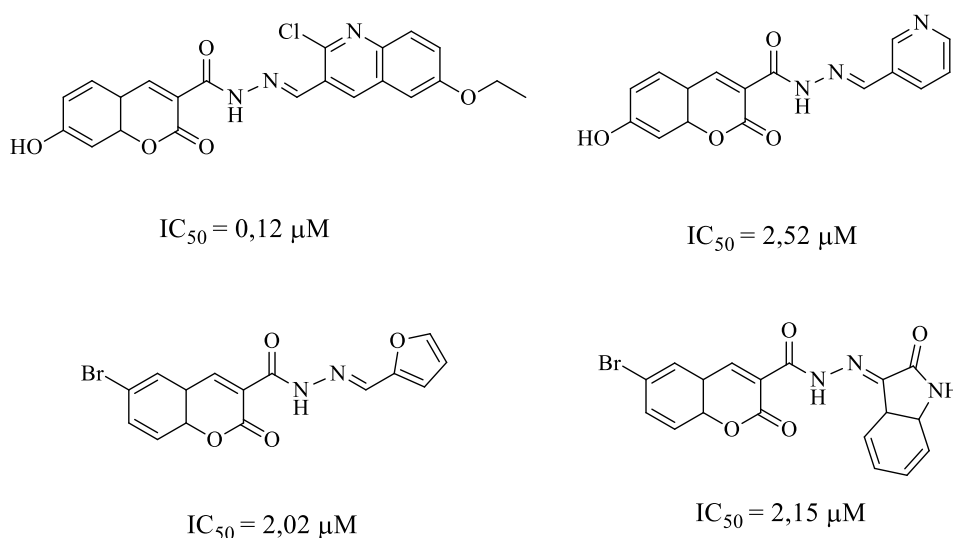


o derivado 7 frente a K562, todos abaixo de 1  $\mu\text{M}$ . Como o composto 7 foi o mais ativo, diversas análises foram feitas para elucidar seu possível mecanismo de ação. A análise do ciclo celular mostrou ativação de sinais apoptóticos, como consequência da parada na fase G2/M. A ativação da apoptose pode se dar através da capacidade que os compostos apresentaram de aumentar a expressão das caspases 3 e 9, bem como regular o nível de expressão das proteínas Bcl-2 (proteína antiapoptótica) e Bax (proteína próapoptótica) de forma negativa e positiva, respectivamente<sup>23</sup>.



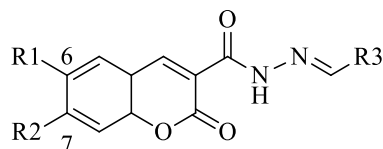
**Figura 4.5:** Cumarina-acroilidrazida e seus valores de inibição frente a células de câncer de fígado HepG2 (5 e 6) e leucemia K562 (7)<sup>23</sup>.

Cumarinas contendo núcleo hidrazida/hidrazona foram testadas quanto à sua capacidade de inibir o crescimento celular frente às linhagens de carcinomas pancreático (Panc-1), hepatocelular (HepG2) e leucemia linfoblástica (CCFR) apresentando boa seletividade frente às células tumorais, além de atividades comparáveis a referência doxorrubicina<sup>24,25</sup>. De maneira geral, os híbridos apresentaram maior citotoxicidade contra Panc-1. A **Figura 4.6** mostra os compostos mais ativos com os respectivos valores de  $\text{IC}_{50}$ . A capacidade de induzir apoptose foi confirmada através da ativação ou inibição de enzimas e genes envolvidos nesse mecanismo apresentada pelos compostos sintetizados.



**Figura 4.6:** Híbridos cumarina-hidrazida/hidrazona e valores de inibição frente a células de carcinoma pancreático Panc-1.<sup>24,25</sup>

Devido à quantidade significativa de compostos obtidos, foi possível delinear uma relação estrutura-atividade entre as moléculas (**Figura 4.7**)<sup>24,25</sup>. Os compostos mais ativos foram aqueles que apresentaram um átomo de bromo na posição 6 do anel da cumarina, enquanto a presença de um grupo NO<sub>2</sub> nesta mesma posição ou um grupo OH na posição 7 confere a menor atividade dentre os compostos.



De maneira geral:

Quando R1 = Br e R2 = H: Melhor atividade antitumoral

Quando R1 = H/NO<sub>2</sub> e R2 = OH/H: Atividade antitumoral fraca

**Figura 4.7:** Esquema geral da relação estrutura-atividade de algumas cumarinas-hidrazida/hidrazonas.

#### 4.1.3. Atividade antitumoral de complexos de rutênio

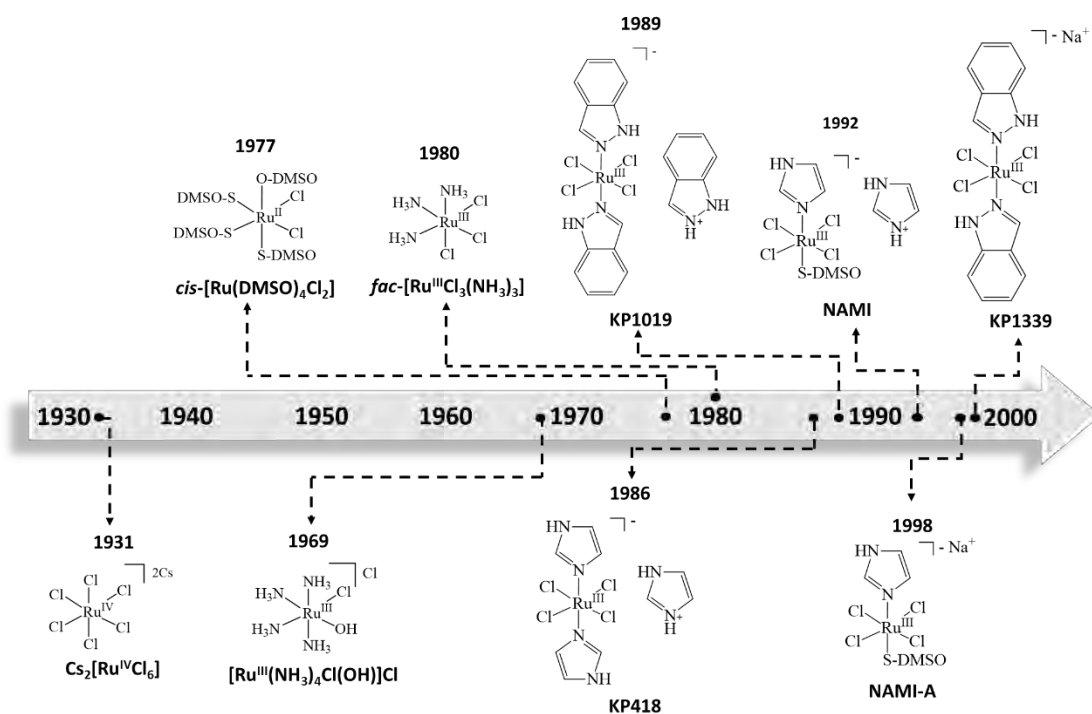
O início dos estudos sobre a atividade antitumoral de complexos de rutênio deu-se possivelmente em 1931, quando Collier e Krauss descreveram, em um experimento com diversos sais metálicos, que o composto Cs<sub>2</sub>[Ru<sup>IV</sup>Cl<sub>6</sub>] hidratado exibiu propriedades antitumorais significativas *in vivo* contra tumor de Erlich implantado em ratos<sup>26,27</sup> (**Figura 4.8**). Em 1965, quatro anos antes da famosa publicação sobre a cisplatina, Rosenberg observou que o composto [Ru<sup>III</sup>(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl(OH)]Cl foi capaz de estimular o crescimento de filamentos em bactérias *E. coli*, no entanto não se mostrou tóxico frente a células bacterianas<sup>28</sup>. A partir destes resultados e devido à similaridade estrutural com a cisplatina, relatada como um agente antitumoral em 1969, o complexo [Ru<sup>III</sup>(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl(OH)]Cl foi utilizado como ponto de partida para o desenvolvimento de uma classe de compostos simples de Ru(III)-cloro-amina, tais como *fac*-[Ru<sup>III</sup>Cl<sub>3</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] e *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]Cl<sup>26,28,29</sup>.

Apesar de em 1976 o complexo *fac*-[Ru<sup>III</sup>Cl<sub>3</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] ter se mostrado capaz de alterar o crescimento de filamentos em células bacterianas, foi somente em 1980, através do trabalho realizado por Clark e colaboradores, que a atividade antitumoral deste composto foi relatada, se mostrando eficaz contra diversos tipos de tumores<sup>30,31</sup>. Contudo, devido à baixa solubilidade em água, foi considerado impróprio para avaliação clínica<sup>30,31</sup>. Nesta mesma época, as propriedades antitumorais de complexos do tipo Ru-Cl-DMSO foram investigadas. Estes estudos foram motivados, em alguns casos, pela similaridade com a cisplatina (complexo neutro com dois ligantes cloreto em *cis*) e acreditando que o DMSO facilitasse a difusão do complexo através da membrana celular<sup>29</sup>. O primeiro estudo realizado com o composto [RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] em 1975, relatou sua capacidade de estimular o crescimento filamentosos em *E. coli*, de maneira similar à cisplatina<sup>32</sup>. Em 1977 o composto *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] teve sua atividade antitumoral descrita frente ao tumor ascítico de Erlich, tendo mostrado um resultado melhor ou igual ao da cisplatina<sup>33</sup>. Já em 1984, este complexo reduziu significativamente

o crescimento de tumores pulmonar, mamário e melanoma primários, além de ser menos tóxico e apresentar uma atividade mais pronunciada que a cisplatina<sup>34</sup>. Ao comparar a resposta biológica dos isômeros *cis* e *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>], observou-se que o composto *trans* foi 20 vezes mais ativo contra a metástase do que o *cis* frente ao tumor metastático de pulmão<sup>35,36</sup>. Ambos os derivados possuem a capacidade de interagir com o DNA, sendo o *trans* mais efetivo, além de inibir também a síntese de RNA, o que pode explicar sua atividade mais pronunciada.

Mesmo com todas as atividades anteriormente descritas para complexos de rutênio, Alessio e colaboradores consideram o ano de 1986 como sendo aquele em que ocorreu a verdadeira descoberta dos compostos anticancerígenos de rutênio. Nesta época, complexos aniônicos com maior número de ligantes haleto foram desenvolvidos por Keppler, a fim de melhorar sua solubilidade em água, e testados quanto à sua capacidade antitumoral<sup>29</sup>. O complexo aniônico *trans*-bis-imidazolotetraclororutenato(III) de imidazol, descrito como KP418, apresentou atividade antiproliferativa contra leucemia P388 e melanoma B16 em camundongos, porém, apesar dos bons resultados, efeitos colaterais foram observados<sup>38</sup>. Em 1989, o composto IndazolH[*trans*-RuCl<sub>4</sub>(Indazol)<sub>2</sub>] (KP1019) foi desenvolvido por Kepler e colaboradores e testado frente a algumas linhagens tumorais *in vivo*, demonstrando alta citotoxicidade contra tumores primários, e particularmente, atividade superior ao 5-fluorouracil, medicamento padrão usado para o tratamento do câncer colorretal resistente à cisplatina<sup>39</sup>. Além disso, foi relatado que o KP1019 apresentava menos efeitos colaterais quando comparado com o KP418<sup>29</sup>. Contudo, o KP1019 apresentou uma baixa solubilidade, levando a projeção do seu sal de sódio em 1999, o NKP1339, com propriedades antitumorais mais pronunciadas devido à melhor solubilidade em água<sup>40</sup>.

Também nos anos 90, ao trabalhar com complexos do tipo Ru(II)-Cl-DMSO, Alessio e colaboradores isolaram precursores cujas as moléculas de S-DMSO poderiam ser facilmente substituídas por ligantes N-doadores, como azóis, culminando assim no preparo de uma série de complexos incluindo o Na[*trans*-RuCl<sub>4</sub>(DMSO-S)(imidazol)] (NAMI)<sup>41</sup>. Apesar da sua boa atividade e baixa toxicidade, o NAMI foi, mais tarde, substituído por um derivado mais estável, o ImidazolH[*trans*-RuCl<sub>4</sub>(DMSO-S)(imidazol)] (NAMI-A)<sup>42,43,44</sup>. NAMI-A mostrou pouca atividade contra um painel de 60 linhagens de tumores primários estabelecido pelo Instituto Nacional do Câncer para triagem de drogas anticâncer *in vitro*, sendo considerado menos ativo que o KP1019<sup>41,45</sup>. Mesmo não apresentando atividade biológica *in vitro*, o NAMI-A se mostrou ativo *in vivo* contra carcinoma de pulmão, melanoma B16 e carcinoma mamário, possuindo efeitos antimetastáticos não apresentados pela cisplatina<sup>26</sup>. Uma linha do tempo, mostrando alguns dos complexos de rutênio responsáveis pelo início da utilização deste metal em drogas com potencial atividade antitumoral encontra-se na **Figura 4.8**.



**Figura 4.8:** Linha do tempo mostrando os primeiros complexos de rutênio avaliados quanto a atividade antitumoral (Adaptada da literatura<sup>23</sup>).

O NAMI-A foi o primeiro derivado de rutênio a ir para testes clínicos, passando pela fase I, que é um estudo de dosagem, e pela fase II que tem como objetivo estabelecer a eficácia do candidato a fármaco contra tumores selecionados, tendo sido declarado, nesta fase, como efetivo, porém de forma insuficiente para o uso medicinal<sup>26,29,40</sup>. Os complexos KP1019 e NKP1339 também entraram em testes clínicos<sup>46,47</sup> e, apesar de boa resposta nos testes de fase I, o KP1019 entrou em fase II, mas os testes foram descontinuados devido à sua baixa solubilidade em água, que não permitiu atingir a dose exigida pelos testes<sup>40,48,49</sup>. Já para o NKP1339, os ensaios clínicos de fase II como agente único e de fase I como agente combinado estavam em andamento em 2014<sup>40</sup>.

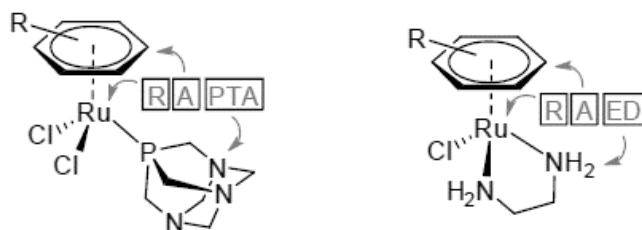
Grande parte dos compostos antitumorais baseados em metais exibem alta afinidade pelo DNA e por proteínas. Modificações causadas ao DNA pelo NAMI-A e KP1019 mostraram que os compostos têm a capacidade de interagir com o DNA, porém de maneira menos efetiva e causando menos dano que a cisplatina<sup>52</sup>. Estudos *in vitro*, em que CT-DNA foi diretamente exposto a quantidades equimolares de NAMI-A e cisplatina, mostraram que o número de complexos Ru-DNA e Pt-DNA eram equivalentes, contudo, quando estas análises eram realizadas em DNA celular, a quantidade destes complexos para o NAMI-A era menor que para a cisplatina<sup>53</sup>. Além disso, as avaliações do DNA de glóbulos brancos extraídos de pacientes tratados com o NAMI-A revelaram que nenhum aduto Ru-GG e -AG foi detectado, mesmo nas doses mais altas aplicadas<sup>54</sup>. Finalmente, analisando alguns dos resultados descritos em estudos de interação *in vitro* e *in vivo* é possível observar que o DNA não é o alvo principal destes complexos, que atuam por um mecanismo diferente da clássica ligação cruzada intrafito GG e AG da cisplatina<sup>29</sup>.

Sendo assim, a atividade antitumoral destes compostos pode também estar relacionada à interação com diferentes componentes celulares e moléculas essenciais para a sobrevivência da célula<sup>54,55</sup>. Neste sentido, estudos mostraram que tanto o NAMI-A quanto o KP1019 interagem com estruturas, como a albumina sérica humana e a transferrina, duas proteínas abundantes no plasma sanguíneo que participam do transporte de diversos compostos no organismo, necessários ao desenvolvimento celular<sup>56,57,58</sup>. A

transferrina pode transportar o fármaco de Ru para a célula tumoral por endocitose em uma abordagem do tipo “cavalo de Tróia”<sup>40, 58</sup>. Esse mecanismo, que é mediado por um receptor, descreve uma entrega seletiva do complexo na célula tumoral através dos receptores de transferrina, onde a liberação do complexo no meio intracelular se dá devido a um ambiente com menor pH que o extracelular<sup>40,59</sup>. Já a albumina se acumula no tecido tumoral devido ao efeito de permeabilidade e retenção, permitindo que as macromoléculas penetrem nos tumores através de vasos sanguíneos com vazamento em torno do tumor e sejam retidos devido à má drenagem linfática<sup>58</sup>. O NAMI-A e KP1019/KP1339 se ligam à albumina sérica humana através da coordenação do metal a resíduos de histidina presentes na proteína<sup>60</sup>. Para o KP1019 esta interação ocorre através da ligação do átomo de rutênio aos resíduos de histidina 146 e 242, ambos localizados dentro núcleos hidrofóbicos da albumina, após a dissociação da porção indazólica do complexo<sup>61</sup>.

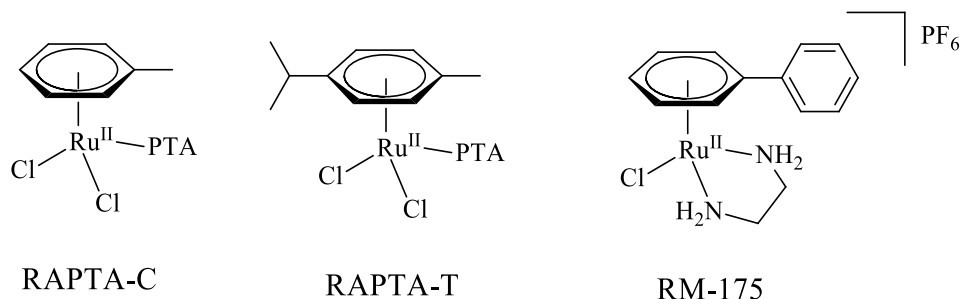
A concentração do composto antitumoral na célula é diretamente influenciada pela captação celular<sup>62</sup>. Estudos mostraram que o NAMI-A possui uma capacidade de acumulação menor que a cisplatina em quatro linhagens de células tumorais humanas<sup>63</sup>. A distribuição intracelular do KP1019 e do NAMI-A foi estudada em células de carcinoma ovariano, através de técnica de fracionamento subcelular, que separa o citosol da fração particulada (contendo, por exemplo, mitocôndrias e lisossomas), o núcleo e o citoesqueleto<sup>64</sup>. De todas as porções estudadas, ambos os compostos de rutênio foram encontrados em maior quantidade na fração particulada. Os níveis absolutos de metal na porção referente ao citoesqueleto revelaram uma quantidade maior de NAMI-A em comparação ao KP1019, estando de acordo com as propriedades antimetastáticas do NAMI-A, uma vez que o citoesqueleto desempenha um papel importante na motilidade das células cancerígenas e na capacidade de invadir os tecidos. Já o KP1019 foi o composto encontrado em maior quantidade nas mitocôndrias, o que faz sentido uma vez que foi relatado que a apoptose em células cancerígenas tratadas com KP1019 pode ser desencadeada através da via mitocondrial. Devido às propriedades antitumorais inerentes ao rutênio, tanto a classe Ru-Cl-DMSO, que já possui o NAMI-A como um excelente representante, quanto outras classes como Ru-areno e Ru-polipiridínicos, vêm sendo investigadas quanto seu potencial citotóxico e mecanismo de ação<sup>60</sup>.

Compostos da classe Ru-areno são caracterizados por um ligante  $\eta^6$ -areno coordenado facialmente ao centro metálico, sendo a estrutura descrita como uma estrutura de "banqueta de piano", com o ligante areno sendo o assento da banqueta e ocupando três pontos de coordenação em torno do centro pseudo-octaédrico de Ru(II)<sup>66</sup>. Nestes complexos o íon metálico representa a parte hidrofílica enquanto o ligante areno, a parte hidrofóbica, caracterizando-os assim como compostos anfífilos, fato este que é importante para aplicações terapêuticas<sup>65,66</sup>. Duas famílias, RAPTA (pta = 1,3,5-triaza-7-fosfatriciclo-[3.3.1.1]decano) e a família RAED (ed = etilenodiamina) (**Figura 4.9**), são descritas dentre os compostos do tipo Ru-areno<sup>67</sup>.



**Figura 4.9:** Estrutura genérica dos compostos RAPTA e RAED<sup>67</sup>.

O primeiro relato da atividade citotóxica de um complexo do tipo rutênio-areno foi data de 1992, contudo, os primeiros protótipos só foram avaliados quanto às suas propriedades antitumorais em 2001<sup>68</sup>. Alguns exemplos dos primeiros compostos Ru-areno sintetizados pelos grupos de Dyson e Sandler são mostrados na **Figura 4.10**.

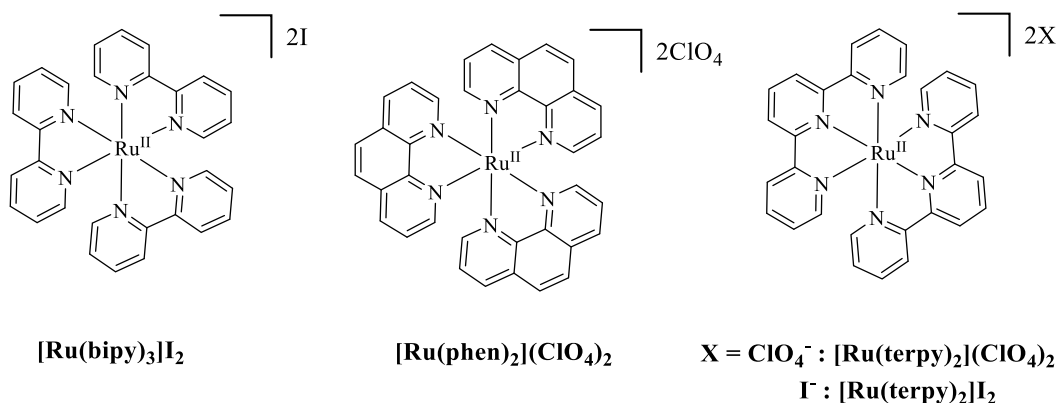


**Figura 4.10:** Compostos Ru(II)- $\eta^6$ -areno contendo ligantes PTA (RAPTA-C e RAPTA-T) e etilenodiamina (RM-175)<sup>71</sup>.

O composto RAPTA-C teve sua citotoxicidade avaliada em diversos modelos apresentando atividade *in vivo* frente às linhagens antitumorais A2780 (carcinoma de ovário) e LS174T (adenocarcinoma colorretal), além de atividade antiangiogênica<sup>69,70</sup>. Tanto os compostos RAPTA-C e RAPTA-T quanto o RM-175 são capazes de inibir a metástase em câncer de pulmão<sup>71</sup>. A ativação dessa classe de complexos se dá através da hidrólise da ligação Ru-Cl, que é favorecida no interior da célula, devido à baixa concentração de íons cloreto, o que torna estes compostos hábeis a interagir com estruturas celulares como, por exemplo, o DNA através do N7 da guanina<sup>60</sup>. Alguns compostos do tipo RAPTA, após a hidrólise, demonstram capacidade de interagir com proteínas como a catepsina B, que atua em diversos estágios da progressão do câncer<sup>72</sup>.

A classe de complexos polipiridínicos de rutênio é também bastante explorada e se caracteriza pela presença de compostos heteroaromáticos planos com capacidade de intercalação no DNA, como a bipyridina, a fenantrolina e a terpiridina, o que explica porque estes complexos têm sido testados como drogas antitumorais<sup>68,73</sup>. A capacidade de se ligar a ácidos nucleicos faz com que estes complexos possam ser usados para regular as vias celulares além de induzir apoptose de células tumorais de várias formas, como por exemplo, através da inibição da telomerase, DNA topoisomerase, proteína quinase, assim por diante<sup>74</sup>.

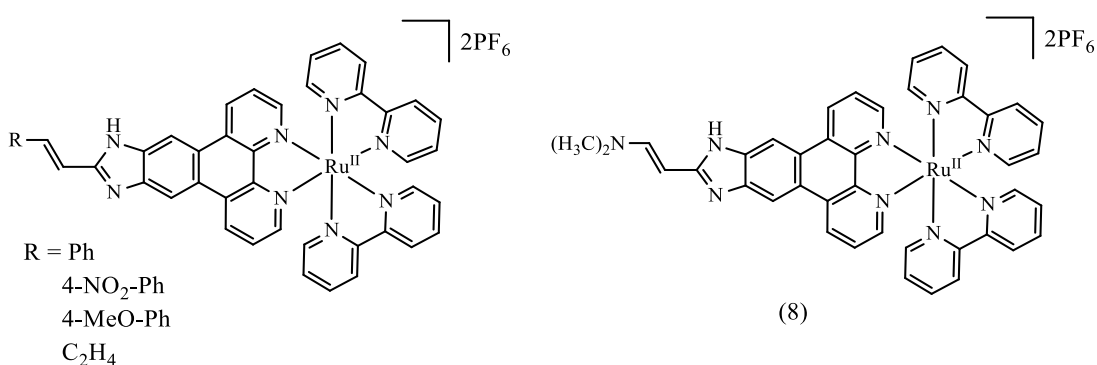
Estudos realizados pelo químico australiano Francis Dwyer e seus colaboradores, delinearam de forma inicial as propriedades biológicas de alguns complexos polipiridínicos de rutênio em relação, por exemplo, à toxicidade, inibição enzimática e atividade antibacteriana<sup>75</sup>. Através dos dados de dose letal mínima foi possível delinear o grau de toxicidade dos complexos Ru-polipiridínicos testados (**Figura 4.11**) onde aqueles contendo a terpiridina foram os mais tóxicos, apresentando toxicidade em doses acima de 3 mg/kg seguidos pelos derivados de bipyridina (entre 15,7 e 16,8 mg/kg) e fenantrolina (>18,4 mg/kg). Além disso, os testes de inibição enzimática mostraram que todos os compostos são potentes inibidores da enzima acetilcolinesterase, com destaque para o derivado levogiro de bipyridina que apresentou 90% de inibição<sup>76</sup>.



**Figura 4.11:** Complexos Ru-polipiridínicos estudados por Dwyer e colaboradores<sup>75,76</sup>.

Os trabalhos iniciais realizados por Dwyer favoreceram o desenho de outros complexos Ru-polipiridínicos com a finalidade de observar outras atividades ou ainda obter compostos mais ativos do que os apresentados pelo autor<sup>75</sup>. Com isso, artigos de revisão atuais têm mostrado diversos estudos referentes a estes complexos para aplicação como agente antitumorais em terapias convencionais como a quimioterapia, fotossensibilizadores em terapia fotodinâmica, além de seu uso como teranósticos, uma combinação entre terapia e diagnóstico<sup>77,78,79</sup>.

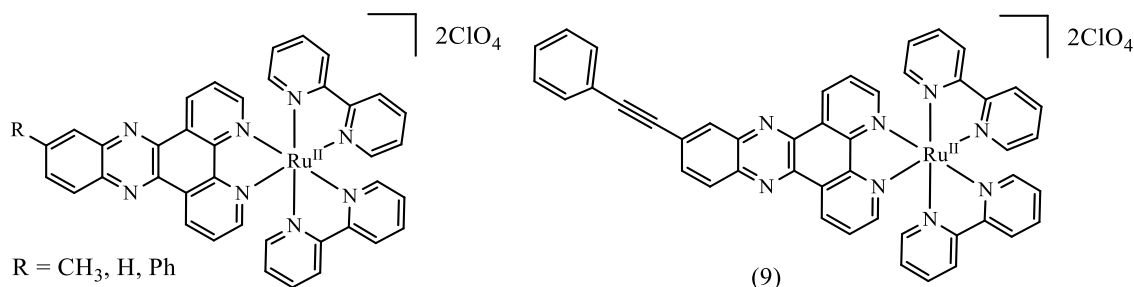
Complexos polipiridínicos de Ru(II) contendo derivados do pip (2-fenilimidazo[4,5-f]-1,10-fenantrolina) (**Figura 4.12**) foram testados frente às linhagens tumorais humanas HeLa (câncer cervical), HCT116 (câncer de colo), MDA-MB-231 (câncer de mama), A375 (melanoma) além de célula normal CCD-841-CON (epitélio do colo)<sup>80</sup>. O composto 8 apresentou a maior atividade antiproliferativa, com valores de IC<sub>50</sub> de 9,69 μM frente à linhagem HCT116. Segundo os autores, apesar de apresentarem capacidade antitumoral moderada (IC<sub>50</sub> entre 9,69 e 62,21 μM) e serem menos ativos que o controle, os resultados obtidos para estes complexos sugerem que estes apresentam um bom potencial para serem aplicados como drogas antitumorais uma vez que foram menos tóxicos à linhagem de célula normal (IC<sub>50</sub> > 196,3 μM).



**Figura 4.12:** Estrutura geral dos complexos Ru(II)-bipy contendo ligantes derivados da 2-fenilimidazo[4,5-f]-1,10-fenantrolina (pip)<sup>80</sup>.

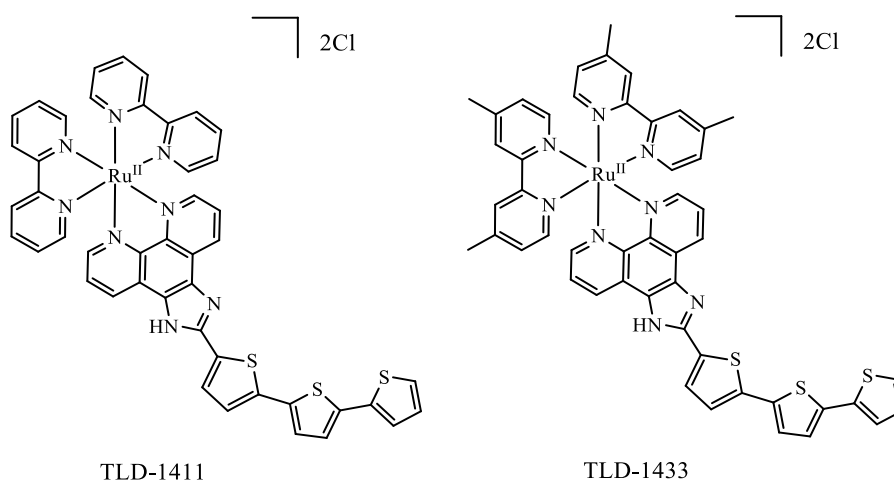
Outro exemplo são complexos Ru(II)-polipiridínicos coordenados a derivados de fenazina (**Figura 4.13**) que foram avaliados frente a linhagens celulares tumorais e não tumorais além de ter sua capacidade de inibição do fator de crescimento vascular (*Vascular endothelial growth factor* – VEGF)<sup>81</sup>. Os resultados indicaram que o composto

9 apresentou melhor valor de IC<sub>50</sub> contra a linhagem de câncer de mama triplo-negativo MDA-MB-231 (17,2 nM) sendo mais efetivo que a cisplatina (20 μM) e, por este motivo, testes adicionais *in vitro* e *in vivo* foram realizados. O derivado 9 demonstrou a capacidade de suprimir metástase, *in vitro* e *in vivo*, para a linhagem MDA-MB-231 além da angiogênese, através da inibição do VEGF.



**Figura 4.13:** Estruturas de complexos Ru(II)-bipy contendo ligantes derivados de fenazina<sup>81</sup>.

Complexos polipiridínicos de Ru(II) também vêm sendo estudados quanto à sua aplicação para TFD. Como exemplo, complexos derivados de  $\alpha$ -oligotiofenos são mostrados na **Figura 4.14**. O TLD-1433 foi o primeiro complexo polipiridínico de Ru(II) a entrar em testes clínicos para TFD e se encontra em fase I. Seu mecanismo de ação se baseia na produção de espécies reativas de oxigênio, que destroem as mitocôndrias e induzem a apoptose celular<sup>82</sup>.

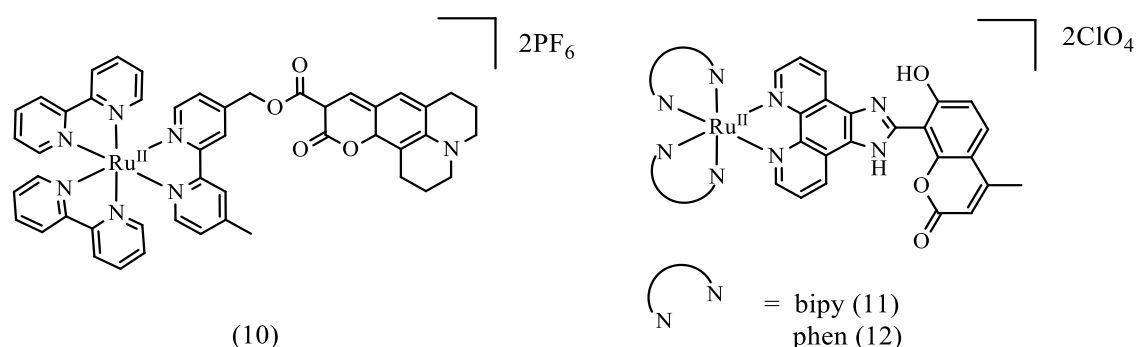


**Figura 4.14:** Estruturas químicas do TLD-1411 e TLD-1433.<sup>82</sup>

Estudos *in vitro* demonstraram que ambos os compostos apresentam capacidade de interação com DNA e de geração de oxigênio singlete<sup>83,84</sup>. Estes derivados também foram testados quanto à sua capacidade de diminuir a viabilidade celular sendo que, na presença de luz exibiram uma atividade significativa. Para os dois casos os resultados foram satisfatórios, contudo o composto TLD-1433 se mostrou menos tóxico o que fez com que fosse escolhido para ser testes *in vivo*, mostrando redução significativa da massa tumoral. Além disso, os resultados demonstraram um alto percentual de sobrevivência das cobaias após o tratamento, bem como a não reincidência do tumor<sup>85</sup>.

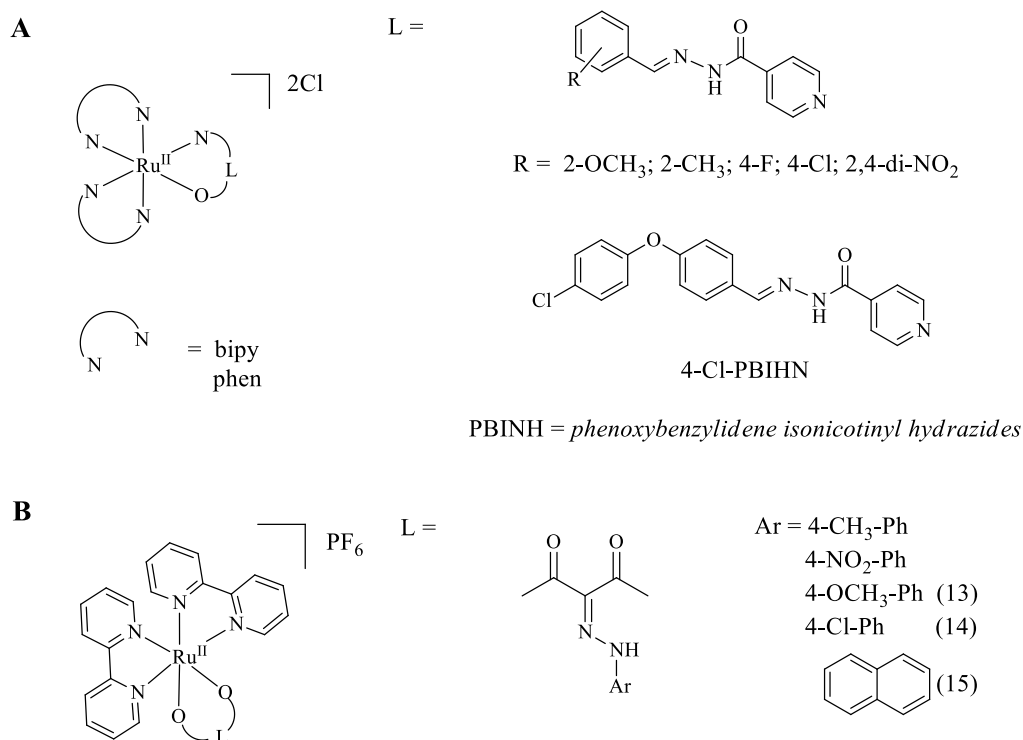


Alguns relatos de complexos Ru(II)-polipiridínicos contendo ligantes funcionalizados com grupos cumarínicos com possível aplicação em oncologia foram encontrados em nossa busca na literatura<sup>86,87,88</sup>. O complexo 10 (**Figura 4.15**) teve sua toxicidade avaliada frente a células tumorais de fígado (HepG2), apresentando uma ligeira atividade<sup>88</sup>. Em sua forma íntegra, este complexo apresenta irradiação na região do vermelho e, ao ser colocado em contato com enzimas do tipo esterase, sofre uma quebra, liberando o ligante que irradia no azul. Ao avaliarem as células HepG2 tratadas com este composto por microscopia confocal, foi observado que as células mortas ou os detritos celulares mostravam uma irradiação na faixa do vermelho. Já as células vivas, irradiavam no azul. Segundo os autores, este resultado já era esperado uma vez que a enzima esterase, presente no meio intracelular de hepatócitos, leva à hidrólise do complexo, que é ativo em sua forma intacta<sup>88</sup>. Já para os compostos 11 e 12 (**Figura 4.15**), a interação bem como a capacidade de clivagem do DNA foram avaliados<sup>86</sup>. Os resultados de viscosidade e titulação se complementam mostrando que ambos os complexos interagem de forma efetiva com o DNA, provavelmente de modo intercalativo, envolvendo interações de empilhamento entre os grupos aromáticos dos ligantes e os pares de bases do DNA, com o composto 12 apresentando uma afinidade de ligação mais forte devido à diferença entre sua área plana e hidrofobicidade dos ligantes auxiliares. Sob irradiação, ambos os compostos foram capazes de clivar o DNA<sup>86</sup>.



**Figura 4.15:** Composto Ru(II)-polipiridínicos contendo ligantes funcionalizados com estruturas cumarínicas<sup>86,88</sup>.

Derivados de Ru(II)-bipy contendo ligantes do tipo tiosemicarbazonas, hidrazonas e  $\beta$ -dicetonato também são descritos em literatura<sup>89,90,91</sup>. Complexos polipiridínicos contendo ligantes do tipo hidrazona (**Figura 4.16A**) tiveram suas atividades antiproliferativas avaliadas, apresentando valores de IC<sub>50</sub> (entre 0,90 e 7,40  $\mu$ M) frente a células tumorais humanas de leucemia linfóide aguda de células T (Molt 4/C8 e CEM), leucemia mielóide aguda (HL60), células de hepatoma (BEL7402) e leucemia linfóide murina (L1210) além de apresentarem citotoxicidade menor ou comparável à da cisplatina<sup>89,90</sup>. Já os complexos Ru(II)-bipy e Ru(II)-phen contendo o ligante contendo o grupo hidrazona 4-Cl-PBIHN (**Figura 4.16A**), foram avaliados quanto à interação com DNA e albumina. Ambos os complexos demonstraram a capacidade tanto de interagir com a albumina quanto de interagir fortemente com o DNA de modo intercalativo<sup>90</sup>.

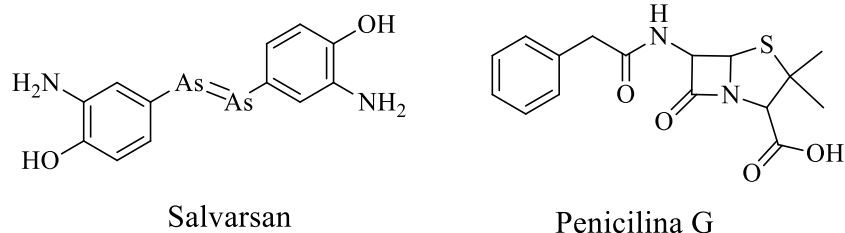


**Figura 4.16:** Estrutura química dos complexos do tipo  $[\text{Ru}(\text{bipy})_2\text{L}]\text{Cl}_2$  onde  $L =$  hidrazonas (**A**) e  $[\text{Ru}(\text{bipy})_2\text{L}]\text{PF}_6$  onde  $L = \beta$ -dicetonas (**B**).<sup>89,90,91</sup>

Compostos do tipo Ru(II)-bipy-arildiazo- $\beta$ -cetonato e seus respectivos ligantes (**Figura 4.16B**) foram avaliados frente às linhagens tumorais KB (nasofarínge), A549 (pulmão), IA9 (ovário), HCT8 (ileocecal), MCF7 (mama), PC3 (próstata), U87-MG (glioblastoma), SK-Mel-2 (melanoma)<sup>91</sup>. Os ligantes livres se mostraram inativos na maioria dos casos não sabendo se a precipitação destes no meio de cultura pode ter contribuído para a atividade exibida. No entanto, após a complexação, as atividades aumentaram significativamente em quase todos os casos, sendo os compostos 13, 14 e 15 os mais ativos e os melhores valores de  $\text{ED}_{50}$  (quantidade de droga que produz uma resposta terapêutica ou efeito desejado em 50% dos indivíduos), em torno de 3,5  $\mu\text{g/mL}$ , observado para o composto 15 contra KB e IA9. Análise de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto 13 foi realizada na presença de CT-DNA, revelando alterações no espectro que indicam interações entre essas duas espécies<sup>91</sup>.

#### 4.1.5. Infecções bacterianas

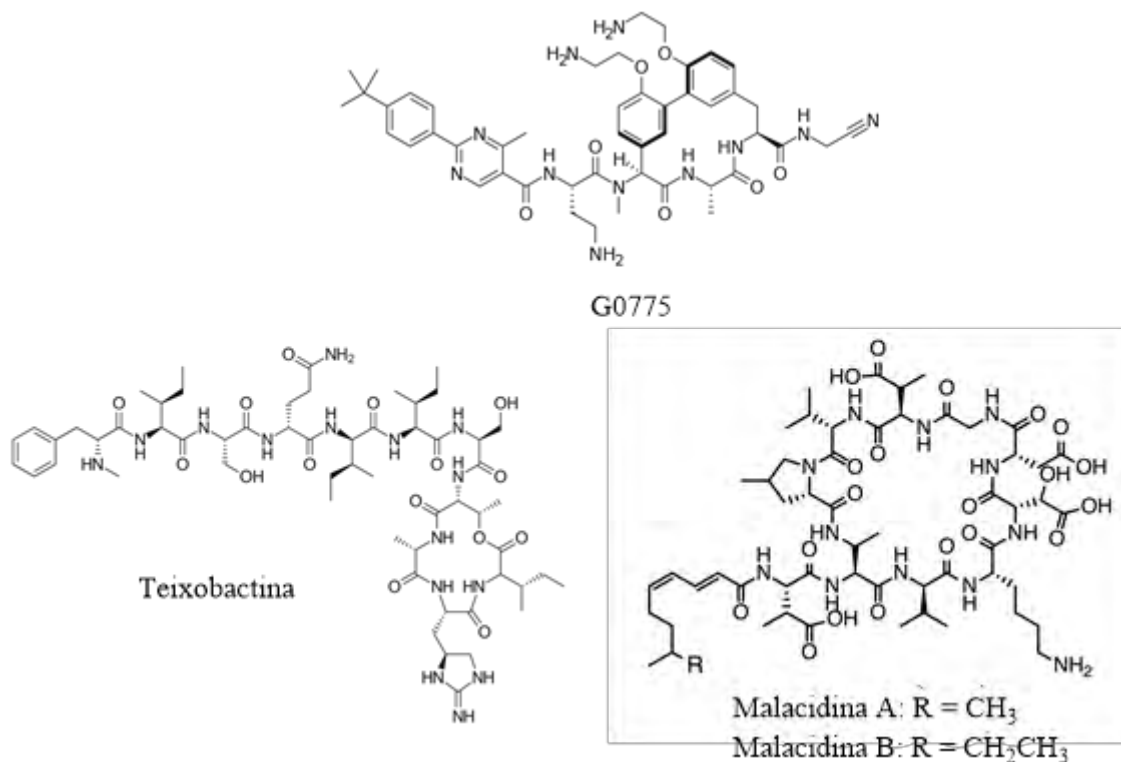
Bactérias são microrganismos presentes no organismo, porém algumas, por ter aptidão para originar doenças no hospedeiro, são denominadas bactérias patogênicas sendo responsáveis por causar as infecções ou doenças bacterianas<sup>92</sup>. Os fármacos utilizados para o combate a infecções bacterianas são denominados antibióticos, e tiveram suas atividades iniciais descritas por Paul Ehrlich em meados 1910 através da utilização do Salvarsan para tratamento da sífilis e de Alexander Fleming pela descoberta da penicilina em 1928 (**Figura 4.17**)<sup>93</sup>.



**Figura 4.17:** Estrutura química do Salvarsan e da Penicilina G.

O desenvolvimento de fármacos para o combate às infecções bacterianas revolucionou o tratamento médico, ocasionando a redução drástica da mortalidade causada por doenças microbianas<sup>94</sup>. Porém, o uso indiscriminado de antibióticos fez com que as bactérias se tornassem resistentes, ou seja, desenvolvessem defesas relativas aos agentes antibacterianos através de mecanismos variados e que se proliferam através de transferência genética<sup>95</sup>. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) altos níveis de resistência bacteriana estão ocorrendo em todo o mundo, podendo levar a uma era pós-antibióticos em que as infecções mais comuns e os pequenos ferimentos, tratáveis há décadas, podem voltar a matar<sup>96</sup>. Poucos recursos têm sido investidos pela indústria farmacêutica, instituições científicas, agências globais ou os governos nacionais suficientes para estimular a descoberta de novas gerações de antibióticos<sup>97</sup>. Um plano de ação global foi criado para assegurar o uso de medicamentos eficazes e seguros através de estratégias como, por exemplo, estimular o investimento em novos medicamentos<sup>98</sup>.

Nos últimos anos, três novos compostos orgânicos com potencial atividade antimicrobiana (**Figura 4.18**) foram descobertos sendo alguns deles, como a teixobactina, já utilizada como protótipo na tentativa de sintetizar novos derivados mais potentes<sup>99</sup>. A teixobactina e as malacidinas exibiram potente atividade antibacteriana contra cepas gram-positivas resistentes a antibióticos usados clinicamente, incluindo o antibiótico de última escolha, vancomicina<sup>100,101</sup>. Já o G0775, uma otimização das arilomicinas - uma classe de produtos naturais com atividade fraca e espectro limitado, demonstrou atividade considerável contra cepas gram-negativas multirresistentes<sup>102</sup>.



**Figura 4.18:** Estrutura química do G0775, da teixobactina e das malacidinas.

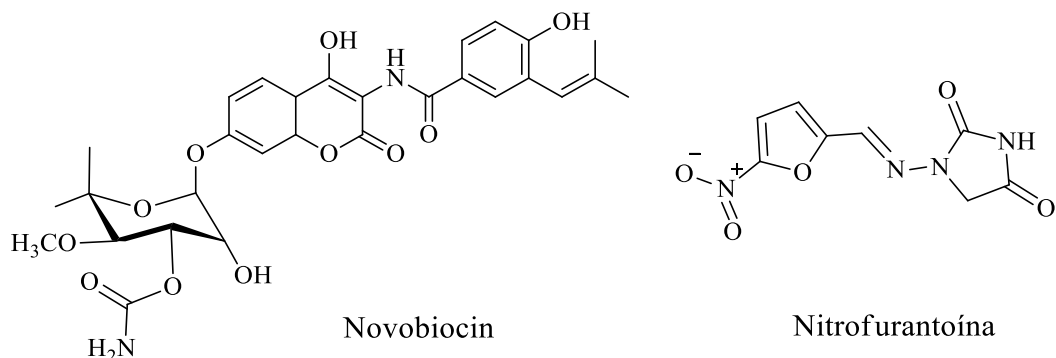
Os agentes antimicrobianos podem ser classificados de acordo com seu mecanismo de ação em: 1) inibidores da síntese da parede celular onde os compostos podem, por exemplo, mimetizar componentes necessários à formação da rede polimérica, dificultando a síntese da cadeia polipeptídica; 2) inibidores da síntese de proteínas através da ligação ao ribossomo bacteriano, responsável pela síntese proteica; 3) desestabilização da membrana da célula bacteriana onde a interação dos antimicrobianos com componentes da membrana promove o aumento da permeabilidade e a liberação dos componentes celulares, levando à morte celular bacteriana; 4) interferência na síntese de ácido nucleico através da inibição de enzimas, como DNA-girase e a topoisomerase IV bacterianas; 5) inibição da síntese de folato uma vez que diversas espécies de bactérias são impermeáveis a estes compostos que desempenham a função de cofatores essenciais às enzimas, que atuam na síntese de purinas, pirimidinas, aminoácidos e timidinas, e, portanto, não conseguem captá-los do meio externo<sup>95,103</sup>.

Dentro da química bioinorgânica, uma série de metais vêm sendo estudados e, no caso do rutênio, um maior interesse nestes compostos surgiu nas últimas duas décadas<sup>103</sup>.

#### 4.1.6. Atividade antibacteriana de derivados de cumarina

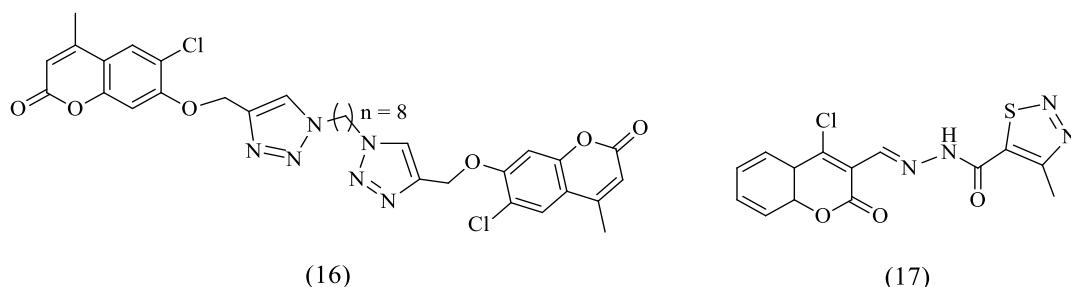
Como já mencionado no Capítulo I, moléculas contendo tanto o núcleo cumarínico quanto os núcleos hidrazida/hidrazona e seus derivados atraem muita atenção, devido à ampla gama de efeitos farmacológicos, incluindo atividade antibacteriana<sup>104,105</sup>. Novobiocin, um antibiótico que contém esqueleto de cumarina, se mostrou ativo contra *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) e seu mecanismo de ação se dá através da inibição da replicação do DNA<sup>106</sup>. Já um derivado de *N*-acilidrazona, a nitrofurantoína, é indicado para uso em infecções do trato urinário e atua danificando o

DNA bacteriano através da formação de intermediários reativos devido à sua redução por nitrofurano redutases<sup>21</sup>. A **Figura 4.19** mostra a estrutura química destes compostos.



**Figura 4.19:** Estruturas químicas do novobiocin e da nitrofurantoína<sup>21,106</sup>.

Dímeros de cumarina-triazol contendo diferentes espaçadores alquil se mostraram ativos contra bactérias gram-positivas e gram-negativas sendo que, o composto 16 (**Figura 4.20**) apresentou MIC de 3,12  $\mu\text{M}$  frente às cepas *B. subtilis*, *S. aureus* e *E. coli*, MIC de 6,25  $\mu\text{M}$  frente *P. vulgaris* e MIC de 1,56  $\mu\text{M}$  contra *M. tuberculosis*<sup>107</sup>. Segundo os autores, grandes espaçadores alquil (5-8 carbonos) bem como cloreto na posição 6 do anel cumarínico desempenham um papel importante na atividade destes compostos<sup>107</sup>. Já híbridos de cumarina-hidrazona foram testados para *M. tuberculosis* e os compostos mais efetivos foram aqueles com os substituintes 5-(4-metil-1,2,3-tiadiazol) e 4-fluorofenil na hidrazona<sup>108</sup>. O composto 17, mais ativo, apresentou um MIC de 0,67  $\mu\text{M}$  sendo mais eficiente que o medicamento controle isoniazida (MIC = 1,45  $\mu\text{M}$ ) (**Figura 4.20**).



**Figura 4.20:** Híbridos de cumarina com atividade antibacteriana<sup>107,108</sup>.

#### 4.1.7. Atividade antibacteriana de complexos de Ru(II)

O emprego de compostos à base de metais como agentes antimicrobianos não é um conceito novo e até precede a aplicação de antibióticos clássicos, tendo seu início com Paul Ehrlich e o desenvolvimento do composto organoarsênico comercializado como Salvarsan<sup>109</sup> (**Figura 4.17**). Desde o advento dos complexos  $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$ ,  $[\text{Ru}(\text{phen}-4\text{CH}_3)_3]^{2+}$  e  $[\text{Ru}(\text{phen}-4\text{CH}_3)_2(\text{acac})]^+$ , os primeiros complexos de rutênio que apresentaram atividade antimicrobiana, diversas novas classes começaram a ser estudadas<sup>110</sup>. Apesar de complexos do tipo Ru(II)-Cl-DMSO coordenados a quelatos ON/SN de ligantes como tiosemicarbazonas, carbazonas, hidrazonas e bases de Schiff, apresentarem atividade contra bactérias gram-positivas e gram-negativas<sup>112-114</sup>, poucos



estreptomicina ( $0,06 \text{ mmol L}^{-1}$ ) em atmosfera úmida e 5 % (v/v) de  $\text{CO}_2$ . As células foram recolhidas da garrafa após serem lavadas com tampão PBS/EDTA pH 7,4 e desprendidas da superfície da garrafa de cultivo com solução de tripsina 0,02 % (v/v). A tripsina foi inativada com adição de 1,5 mL de meio de cultura (10% FBS).

Para determinação da viabilidade celular foi feita a distribuição das células em meio de cultura RPMI 1640, adicionado de soro fetal bovino (FBS) 10% v/v, em densidades de  $0,5 \times 10^3$  (BHK-21),  $1,5 \times 10^3$  (B16F10) e  $2,0 \times 10^3$  (4T1) células/poço/100  $\mu\text{L}$  em placas de 96 poços e foram devidamente incubadas a  $37^\circ\text{C}$  em atmosfera úmida a 5% de  $\text{CO}_2$  por 24 h para total aderência. Nos poços das placas contendo as células aderidas, foram distribuídos 100  $\mu\text{L}$  de concentrações decrescentes (100 a  $1,0 \mu\text{M}$ ) do composto a ser testado previamente preparadas, em quadruplicatas. Para controle negativo foram utilizados 100  $\mu\text{L}$  de meio de cultura suplementado com 10% de FBS.

Após exposição por 72 h aos compostos em questão, as células foram incubadas com MTT (5  $\mu\text{g}/10 \mu\text{L/poço}$ ) por 4 h. Em seguida, o sobrenadante foi removido por aspiração e 100  $\mu\text{L}$  de DMSO/poço foram adicionados. A concentração máxima de DMSO utilizada foi de 1%. A viabilidade celular foi determinada pela medida da absorbância em 570 nm em espectrofotômetro de microplacas, sendo proporcional à concentração de sais de formazan – produto da redução mitocondrial do MTT nas células viáveis.<sup>118</sup>

#### 4.2.2. Atividade antibacteriana

A atividade antibacteriana dos compostos foi realizada no Laboratório Imunoquímica e Glicobiologia (LIG, Departamento de Biologia – UFV, MG) sob supervisão do Professor Dr. Leandro Licursi de Oliveira.

**Análise preliminar da atividade antibacteriana por difusão em ágar-gel:** Os compostos **HL1-8**, **C1-8**, *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$  e *cis*- $[\text{Ru}(\text{bipy})_2\text{Cl}_2]$  foram inicialmente testados frente a cepas certificadas de *Staphylococcus aureus* (ATCC 33591), *Bacillus cereus* (ATCC 14579), *Listeria innocua* (ATCC 7644), *Citrobacter freundii* (ATCC 8090), *Enterobacter sakazakii* (ATCC 29004), *Escherichia coli* (ATCC 29214), *Moraxella catarrhalis* (ATCC 25238), *Proteus vulgaris* (ATCC 13315), *Salmonella enterica* (ATCC 14028) e *Shigella flexneri* (ATCC 12022). Uma solução de 200  $\text{mmol L}^{-1}$  de cada composto foi preparada em uma mistura de DMSO:água estéril (25/75). Um inóculo de cada bactéria foi adicionado em ágar Luria Bertani (LB) onde, após gelificado, foram feitos poços de 3 mm e adicionados uma alíquota de 10  $\mu\text{L}$  das soluções estoque de cada composto. A confirmação e avaliação da atividade antimicrobiana foi analisada através da medida do diâmetro de zona de inibição.

**Concentração inibitória mínima (Minimum inhibitory concentration - MIC) por turbidez usando o método de microdiluição em meio de cultura:** Os valores de MIC foram obtidos seguindo procedimento previamente descrito<sup>119</sup> para os compostos ativos no teste preliminar frente as cepas de bactérias que se mostraram sensíveis. Soluções estoque dos compostos ( $1 \text{ mg mL}^{-1}$ ) em DMSO:água estéril (25/75) foram preparadas e diluídas para triagem ( $1000 - 0,9 \mu\text{g mL}^{-1}$ ). Os microrganismos foram repicados em 3,0 mL de meio LB a  $37^\circ\text{C}$  sob agitação. Após crescimento (D.O.: 0,08 – 0,1), 150  $\mu\text{L}$  do meio contendo a bactéria foram adicionados a cada poço de uma placa de microtitulação estéril de 96 poços com 10  $\mu\text{L}$  de cada substância testada em concentrações específicas e essas placas foram incubadas a  $31^\circ\text{C}$  por 24 h. O controle negativo foi feito utilizando 10  $\mu\text{L}$  de DMSO:água estéril (25/75) + 150  $\mu\text{L}$  de meio LB contendo bactéria. Os valores de

MIC foram obtidos usando um espectrômetro ELISA e as amostras lidas a 600 nm. A CIM foi considerada a menor concentração capaz de inibir a multiplicação bacteriana, verificada por meio da turbidez da cultura comparada a dos controles. O experimento foi realizado em duplicata.

**Concentração bactericida mínima (*Minimum bactericidal concentration* - MBC) por turbidez usando o método de microdiluição em meio de cultura:** A MBC foi determinada segundo Dzutam e colaboradores<sup>120</sup>. Após a determinação do MIC foram tomados 50 µL de cada poço da placa de microtitulação onde não houve multiplicação bacteriana e foram transferidos para uma nova placa, com auxílio de micropipeta. Cada poço da nova placa também recebeu 150 µL de meio LB. A placa foi incubada a 37 °C por 24 h. Após incubação, a placa foi lida em aparelho espectrofotômetro (600 nm). Foi considerada a CBM a menor concentração onde não houve multiplicação bacteriana, verificada por meio da turbidez da cultura comparada aos controles. O experimento foi realizado em triplicata.

### 4.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

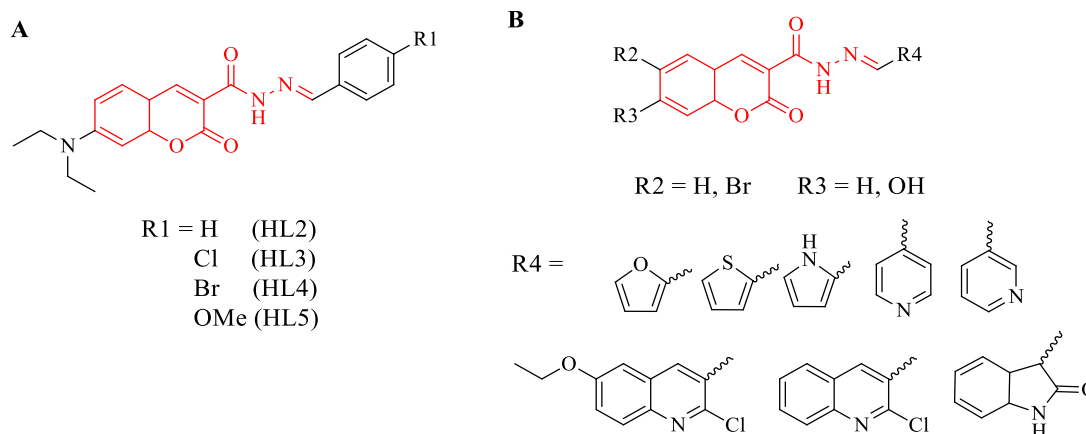
#### 4.3.1. Atividade citotóxica

As atividades citotóxicas dos ligantes **HL1-8**, dos complexos **C1-8**, dos precursores metálicos e da cisplatina foram testadas frente às células tumorais 4T1 (carcinoma mamário murino) e B16-F10 (melanoma murino metastático) e também contra a linhagem celular não tumoral BHK-21 (célula não tumoral de rim de hamster). Os dados de IC<sub>50</sub> calculados a partir das curvas de sobrevivência, obtidas após 72 h de exposição ao fármaco, estão mostrados na **Tabela 4.1**.

Dentre os ligantes **HL1-5**, o precursor **HL1** foi o mais efetivo contra a linhagem B16-F10 (IC<sub>50</sub> = 10,6 ± 1,1 µM), porém foi inativo contra 4T1. Comparando-se somente os híbridos cumarina-*N*-acilhidrazona (**HL2-5**), o derivado não substituído **HL2** (R = Ph) foi inativo contra ambas as células cancerígenas. Por outro lado, todos os derivados *p*-fenil substituídos (**HL3-5**, R = Cl, Br e OCH<sub>3</sub>, respectivamente) exibiram atividade citotóxica, sendo o *p*-Br (**HL4**) o composto mais ativo, exibindo IC<sub>50</sub> = 16,1 ± 1,4 e 11,9 ± 1,9 µM para 4T1 e B16-F10, respectivamente. Vários exemplos de derivados de hidrazida/hidrazona com o anel da cumarina substituído na posição C-3 foram relatados em literatura exibindo atividades antiproliferativas relevantes<sup>24,25</sup>.

Uma série de compostos apresentada por Nashr e colaboradores, muito similares a **HL2-5** (**Figura 4.22**)<sup>24,25</sup>, foi investigada. Estes híbridos apresentam anéis variados ligados à N=C, diferentes do anel fenila substituído em **HL2-5**. Esta modificação foi responsável por afetar a atividade antitumoral, com valores de IC<sub>50</sub> variando de 9 a 40 µM sendo, em alguns casos, melhores do que os valores observados para **HL2-5** (11,9 a 50,4 µM)<sup>24</sup>. No entanto, a mudança estrutural que causou a melhoria mais notável da atividade foi a presença do Br na posição 6 do anel cumarínico, atingindo valores de IC<sub>50</sub> na faixa de 2 e 5 µM para algumas linhagens de células<sup>24,25</sup>. Quando avaliados frente a linhagens celulares normais estes compostos apresentaram boa seletividade, apresentando valores de IC<sub>50</sub> maiores que 50 µM<sup>24</sup>.





**Figura 4.22:** Estrutura de **HL2-5** (A) e seus análogos mais potentes descritos na literatura<sup>24,25</sup> (B). A porção comum às estruturas está destacada em vermelho.

Com relação aos resultados de citotoxicidade contra células não-tumorais (BHK-21), curiosamente, **HL2-5** foram mais tóxicos para as células saudáveis do que para tumorais. Em contrapartida, **HL1** foi o composto menos tóxico contra células normais ( $IC_{50} = 62,0 \pm 9,0 \mu\text{M}$ ) e o mais citotóxico contra B16-F10 ( $IC_{50} = 10,6 \pm 1,1 \mu\text{M}$ ), com um índice seletivo de 5,8. Assim, a presença da porção *N*-acilidrazona parece levar a compostos mais tóxicos para células não-tumorais, em comparação com **HL1**.

**Tabela 4.1:** Atividade citotóxica dos compostos frente a células tumorais e não-tumorais.

COMPOSTOS	$IC_{50}$ ( $\mu\text{M} \pm {}^a\text{DP}$ ) medido após 72 h				
	Células tumorais			Células não-tumorais	
	4T1	<sup>b</sup> IS	B16-F10	IS	BHK-21
<b>HL1</b>	>100	<sup>c</sup> ND	$10,6 \pm 1,1$	5,8	$62,0 \pm 9,0$
<b>HL2</b>	>100	ND	>100	ND	$40,1 \pm 5,0$
<b>HL3</b>	$16,2 \pm 1,7$	1,1	$14,7 \pm 1,6$	1,2	$18,9 \pm 2,1$
<b>HL4</b>	$16,1 \pm 1,4$	0,4	$11,9 \pm 1,9$	0,6	$7,5 \pm 0,2$
<b>HL5</b>	$17,8 \pm 4,0$	1,3	$50,4 \pm 7,6$	0,4	$24,4 \pm 0,5$
<b>HL6</b>	>100	ND	>100	ND	>100
<b>HL7</b>	>100	ND	>100	ND	>100
<b>HL8</b>	>100	ND	>100	ND	>100
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ]	>100	ND	>100	ND	>100
<b>C1</b>	>100	ND	>100	ND	>100
<b>C2</b>	$27,0 \pm 1,5$	0,9	$58,1 \pm 3,2$	0,4	$26,8 \pm 2,3$
<b>C3</b>	$17,7 \pm 2,5$	1,5	$31,8 \pm 0,7$	0,8	$27,6 \pm 1,8$
<b>C4</b>	$43,5 \pm 4,1$	1,4	$47,3 \pm 1,9$	1,3	$62,3 \pm 1,1$
<b>C5</b>	$97,8 \pm 1,1$	0,8	$83,9 \pm 6,4$	1,0	$85,4 \pm 4,3$
<i>cis</i> -[Ru(bipy) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]	>100	ND	>100	ND	>100
<b>C6</b>	$2,5 \pm 0,1$	1,4	$4,9 \pm 0,4$	0,7	$3,5 \pm 0,2$
<b>C7</b>	$2,0 \pm 0,1$	1,1	$2,7 \pm 0,2$	0,8	$2,2 \pm 0,1$
<b>C8</b>	$12,8 \pm 1,0$	1,0	$3,3 \pm 0,4$	4,0	$13,4 \pm 0,3$
<b>Cisplatina</b>	$6,0 \pm 1,0$	1,4	$6,2 \pm 2,0$	1,3	$8,4 \pm 1,9$

<sup>a</sup>DP - Desvio padrão de dois experimentos independentes em quadruplicata. <sup>b</sup>IS - Índice de seletividade: relação entre o  $IC_{50}$  obtido do experimento em células normais *versus* células tumorais. <sup>c</sup>ND - não determinado.

Ainda para esta série de análogos a **HL2-5**, o aumento da atividade antitumoral para os derivados de bromo foi atribuído a um maior valor de lipofilicidade calculado<sup>24</sup>.

No caso das *N*-acilidrazonas **HL2-5**, a presença de bromo no anel fenila em **HL4** também conduziu ao aumento da citotoxicidade para a linhagem celular B16-F10. Calculando-se os valores teóricos de ClogP<sup>1</sup> e LogP (**Tabela 4.2**) para os ligantes, através do programa Chemdraw e via web service SwissADME, foi possível fazer uma estimativa da lipofilicidade dos compostos, observando-se um aumento desta, na ordem dos substituintes: H < OCH<sub>3</sub> < Cl < Br (ClogP = 3,66 < 3,67 < 4,37 < 4,52), que pode estar associado com suas atividades observadas.

**Tabela 4.2:** Valores de CLogP e LogP calculados para os compostos.

	ChemDraw		SwissADME		ChemDraw		SwissADME
	CLogP	LogP	LogPo/w*		CLogP	LogP	LogPo/w*
<b>HL1</b>	1,39	1,31	1,49	<b>C1</b>	0,45	NC	1,17
<b>HL2</b>	3,66	3,98	3,52	<b>C2</b>	3,49	NC	2,87
<b>HL3</b>	4,37	4,54	4,04	<b>C3</b>	4,21	NC	3,35
<b>HL4</b>	4,52	4,81	4,03	<b>C4</b>	4,36	NC	3,41
<b>HL5</b>	3,67	3,85	3,50	<b>C5</b>	3,41	NC	2,82
<b>HL6</b>	1,91	1,94	2,33	<b>C6</b>	10,23	NC	NC
<b>HL7</b>	2,38	2,93	2,72	<b>C7</b>	11,46	NC	NC
<b>HL8</b>	1,29	1,53	2,03	<b>C8</b>	10,06	NC	NC
				<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ]	-3,36	NC	0,94
				<i>cis</i> -[Ru(bipy) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]	6,16	NC	2,69

NC = não calculado

\*Média de cinco valores calculados por métodos diferentes

No caso dos complexos Ru(II)-Cl-DMSO, observamos que **C2-5** apresentaram citotoxicidade moderada a baixa contra as linhagens celulares testadas. Inesperadamente, a potência dos compostos diminuiu com a complexação, com exceção do **C2** que apresentou maior atividade que **HL2**. No entanto, apesar da atividade moderada observada, a avaliação do *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] revelou que este precursor não apresentou citotoxicidade neste modelo, demonstrando que as atividades são provenientes dos complexos finais **C2-5**.

Resultados similares para complexos de Ru(II) do tipo *cis,cis,trans*-[RuL(DMSO)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] (L = nitrofurilsemicarbazona) demonstraram que a complexação não melhorou a citotoxicidade<sup>122</sup>. Os autores atribuíram a fraca atividade dos complexos às suas propriedades lipofílicas inadequadas, já que os complexos eram de 10 a 100 vezes mais hidrofílicos que os ligantes. Para os complexos Ru(II)-cumarina-*N*-acilidrazona **C2-5**, os valores de ClogP calculados (**Tabela 4.2**) também mostraram que a lipofilicidade diminuiu com a coordenação, no entanto estudos adicionais seriam necessários para explicar suas atividades mais baixas, já que outros fatores podem estar envolvidos. Para **C1**, a ausência de atividade foi relacionada à sua baixa solubilidade, que foi observada durante a realização dos ensaios.

Para os híbridos de cumarina-β-cetoéster **HL6-8** e o precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(bipy)<sub>2</sub>], não foram observadas atividades citotóxicas frente às linhagens celulares estudadas. Já os complexos **C6-8** apresentaram alta citotoxicidade contra ambas as células (2 μM < IC<sub>50</sub> < 13 μM), indicando que a coordenação é crucial para a atividade. Acredita-se também que a estrutura carregada dos complexos finais e suas elevadas lipofilicidades são importantes para a atividade, visto que o precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(bipy)<sub>2</sub>], que é neutro,

<sup>1</sup> ClogP: Valor do coeficiente de partição previsto pelo método de propriedade da BioByte Corporation - Pomona College.

possui lipofilicidade calculada menor (ClogP = 6,16) do que as observadas para os complexos carregados **C6-8** (ClogP aprox. 10-11).

Ao se comparar **C6-8**, observou-se que **C7** (que contém o substituinte Et<sub>2</sub>N) foi o complexo mais ativo contra ambas as células, com valor de IC<sub>50</sub> de 2,0 µM frente à linhagem 4T1 e de 2,7 µM frente à linhagem B16-F10, porém não se mostrou seletivo a linhagens tumorais uma vez que o valor de IC<sub>50</sub> frente a linhagem celular normal foi de 2,2 µM. Por outro lado, o complexo **C8** foi o mais seletivo de todos (BHK 21: IC<sub>50</sub> = 13,4 µM) além de apresentar alta atividade contra B16F10 (IC<sub>50</sub> = 3,3 µM). Comparando com a cisplatina, todos os complexos exibiram maior citotoxicidade, com exceção de **C8** frente a 4T1. Mais uma vez, nesse caso, a lipofilicidade parece estar influenciando na atividade, já que **C7** foi o complexo com maior valor de ClogP calculado e também foi o complexo mais ativo.

Na literatura, complexos do tipo Ru(II)-bipy contendo ligantes tiosemicarbazonas e hidrazonas apresentaram boa atividade citotóxica na faixa de 0,32 a 6,8 µM, se mostrando mais ativos que seus respectivos ligantes, sendo equivalentes à cisplatina. Alguns destes derivados apresentaram capacidade de interação com a albumina sérica bovina, bem como interação e clivagem de DNA, enquanto outros induziram apoptose nas linhagens celulares susceptíveis<sup>89,90</sup>. Para os complexos **C6-8**, os estudos de interação com DNA por técnicas de viscosidade de UV-Vis encontram-se em andamento.

Ao se comparar a atividade de todos os ligantes, foi possível observar que, apesar de ambas as classes possuírem o anel cumarínico, os β-cetoéteres (**HL6-8**) não apresentaram atividade frente às linhagens estudadas enquanto que aqueles com a porção *N*-acilidrazona (**HL2-5**) mostraram-se ativos. Desta maneira podemos dizer que, para estas classes de compostos, a presença da cumarina não deve ser responsável pela atividade citotóxica e sim a porção hidrazona. Além disso, ao analisarmos os valores de CLogP e Log P para **HL6-8**, observamos que estes híbridos possuem uma baixa lipofilicidade, o que pode também justificar a ausência de atividade.

Para as duas séries de complexos de Ru(II) obtidas, uma comparação entre as atividades exibidas se torna inviável, uma vez que, não somente a carga dos complexos e os ligantes auxiliares foram alterados mas, também, as estruturas dos híbridos cumarínicos. Contudo, tem sido descrito que complexos metálicos carregados positivamente podem ter sua interação com alvos celulares facilitada uma vez que muitas estruturas biológicas são carregadas negativamente, como DNA e RNA, vários tipos de fosfolípidios e algumas regiões de proteínas<sup>103</sup>. Assim, a presença de carga e das bipyridinas nos complexos [Ru(bipy)<sub>2</sub>L]PF<sub>6</sub>, além de uma maior lipofilicidade (**Tabela 4.2**), podem justificar a boa atividade apresentada por estes compostos. Os resultados também vão de encontro a dados já reportados para complexos do tipo Ru(II)-Cl-DMSO, similares a **C2-5**, que também não exibiram atividade citotóxica relevante<sup>111-113</sup>.

#### 4.3.2. Atividade antibacteriana

Os ligantes **HL1-8**, os complexos **C1-8** e os precursores metálicos foram inicialmente testados contra estirpes gram-positivas e gram-negativas por teste de difusão em ágar a 200 µM para avaliar o seu potencial antibacteriano (**Tabela 4.3**). Nesta concentração, os derivados de cumarina-*N*-acilidrazona **HL2-5** e o complexo **C1** foram insolúveis no meio de cultura e, assim, suas propriedades antimicrobianas não puderam ser avaliadas. O precursor *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] foi solúvel, mas não mostrou atividade frente às cepas estudadas. Por outro lado, **HL1** e **C2-5** foram solúveis e apresentaram as seguintes atividades: **HL1** foi seletivo contra duas cepas bacterianas gram-negativas: *E. coli* e *M. catarrhalis* e os complexos **C2-5** foram seletivos frente a três microrganismos

gram-positivos: *S. aureus*, *B. cereus* e *L. innocua*. Para os ligantes cumarina- $\beta$ -cetoésteres, os complexos Ru(II)-bipy e o precursor metálico foi observado que somente os complexos apresentaram halo de inibição frente a três cepas de bactérias gram-positivas: *L. monocytogenes* e *S. aureus*. Deste modo é possível dizer que, como observado no teste citotóxico, a complexação foi importante para a geração da atividade antimicrobiana nos derivados Ru(II)-bipy.

Entre os complexos do tipo Ru(II)-Cl-DMSO, aqueles contendo os substituintes Cl e Br (**C3** e **C4**) foram os compostos mais ativos. As cepas de bactérias mais sensíveis foram *S. aureus* e *L. innocua* e o complexo mais ativo foi **C4** (R = Br) em *S. aureus* com valor de MIC de 40,5  $\mu$ M e índice de seletividade de 1,6. Apesar dos valores de MIC para **C3** e **C4**, nenhum dos complexos foi tão ativo quanto os antibióticos de controle, o que também foi observado para outros complexos de Ru(II)-Cl-DMSO-hidrazona<sup>111,112</sup>.

Já para os complexos Ru(II)-bipy, **C6** e **C7** exibiram os melhores valores de MIC, em torno de 2  $\mu$ M contra ambas as bactérias. Já **C8** também se mostrou ativo frente ambas as estirpes, com o mesmo valor de MIC (9,22  $\mu$ M). Todos os complexos do tipo Ru(II)-bipy-cumarina testados foram mais ativos que os antibióticos utilizados como controle, no entanto, segundo o teste de citotoxicidade mostrou, estes complexos também foram bastante tóxicos contra células humanas saudáveis. Complexos do tipo Ru(II)-bipy reportados na literatura contendo como ligantes quinazolininas e tiosemicarbazonas apresentaram atividade preliminar frente a cepas de bactérias *Staphylococcus aureus*, *Vibrio cholera* e *Shigella flexneri*<sup>122</sup>. Já derivados de clotrimazol do tipo Ru(II)-bipy-trifenilfosfina apresentaram valores de MIC em torno de 10  $\mu$ M frente a *Mycobacterium tuberculosis*<sup>123</sup>. Devido aos valores de MIC consideravelmente baixos para **C6-8**, o teste de MBC foi realizado. Comparando os valores de MIC e MBC (**Tabela 4.4**), os complexos **C6-C8** foram classificados como bactericidas, uma vez que agentes antibacterianos são assim denominados quando a relação entre os valores de MBC e MIC é menor que 4<sup>124</sup>.

Como inicialmente discutido no teste citotóxico, tem sido proposto na literatura que a atividade antimicrobiana de complexos à base de Ru(II) pode estar relacionada à lipofilicidade e à carga do complexo<sup>103,110,125</sup>. Isso poderia explicar porque os complexos Ru(II)-bipy foram mais citotóxicos que os complexos Ru(II)-Cl-DMSO, já que os primeiros são carregados e, por isso, podem apresentar maior caráter anfifílico. Contudo é importante destacar que além da lipofilicidade e da carga, outros elementos influenciam a potência antimicrobiana desses compostos, como a interação com ácidos nucleicos, proteínas e membranas, além da geração de espécies reativas de oxigênio<sup>103</sup>.

Bactérias gram-positivas possuem uma parede celular cuja estrutura é relativamente simples, composta por várias camadas de peptidoglicano ligada umas as outras por ligações cruzadas formando uma rede rígida e forte, enquanto as gram-negativas possuem uma quantidade menor de peptidoglicano e, conseqüentemente, uma parede celular menos espessa e forte, porém sua estrutura é mais complexa devido à existência de uma membrana externa de lipoproteínas, polissacarídeos e fosfolipídios<sup>93</sup>. Os complexos de rutênio(II) analisados apresentaram toxicidade frente a bactérias gram positivas, estando condizente com as características descritas para a atividade antibacteriana de derivados de rutênio, em geral, uma vez que a presença de uma membrana adicional nas espécies gram negativas, dificulta a penetração do composto no interior da célula<sup>103</sup>. O composto **C8** foi o mais seletivo dentre os compostos ativos quando comparamos seus valores de MIC aos valores de IC<sub>50</sub> em células normais, porém com um valor de índice de seletividade ainda pouco expressivo (SI = 1,5). Os resultados observados no teste de difusão são mostrados na **Tabela 4.3** e os valores de MIC e MBC para os compostos ativos são mostrados na **Tabela 4.4**.

**Tabela 4.3:** Halo de inibição de crescimento (mm) para os compostos testados a 200 mM.

COMPOSTOS		HL1	HL2	HL3	HL4	HL5	HL6	HL7	HL8	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
Gram negativa	<i>E. coli</i>	9	-	-	-	-	I	I	I	-	I	I	I	I	I	I	I
	<i>M. catarrhalis</i>	8	-	-	-	-	I	I	I	-	I	I	I	I	I	I	I
Gram positiva	<i>S. aureus</i>	I	-	-	-	-	I	I	I	-	7	9	9	6	12	7	11
	<i>B. cereus</i>	I	-	-	-	-	I	I	I	-	7	9	19	6	I	I	I
	<i>L. monocytogens</i>	I	-	-	-	-	I	I	I	-	I	I	I	I	12	8	12
	<i>L. innocua</i>	I	-	-	-	-	I	I	I	-	10	9	10	8	I	I	I

- Insolúvel em meio de cultura na concentração utilizada. Propriedades antimicrobianas não foram determinadas. *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] e *cis*-[RuCl<sub>2</sub>(bipy)<sub>2</sub>]: inativos.

**Tabela 4.4:** Valores de MIC para todos os compostos ativos comparados aos padrões relatados em literatura. Valores de MBC para C6, C7 e C8 estão mostrados entre parênteses. Todos os dados são apresentados em µM.

COMPOSTOS		HL1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	Norfloxacino	Amoxicillina	Ampicilina
Gram negativa	<i>E. coli</i>	>100	-	-	-	-	-	-	-	1,8 <sup>A</sup>	-	-
	<i>M. catarrhalis</i>	>100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 <sup>B</sup>
Gram positiva	<i>S. aureus</i>	-	>100	86,0	40,5	>100	2,35 (4,70)	2,20 (4,40)	9,22 (9,22)	15,6 <sup>A</sup>	13,6 <sup>A</sup>	-
	<i>B. cereus</i>	-	>100	>100	>100	>100	-	-	-	1,9 <sup>C</sup>	-	-
	<i>L. innocua</i>	-	>100	86,0	81,1	>100	-	-	-	-	-	2 <sup>D</sup>
	<i>L. monocytogens</i>	-	-	-	-	-	2,35 (4,70)	2,20 (4,40)	9,22 (18,43)	12,5 <sup>E</sup>	-	-

- Não testado uma vez que não foi ativo no teste preliminar ou dados não encontrados no caso dos antibióticos controle.

<sup>A</sup>: ref. 120. <sup>B</sup>: ref. 127. <sup>C</sup>: ref. 128. <sup>D</sup>: ref. 129. <sup>E</sup>: ref.130. I: Inativo.

#### 4.4. CONCLUSÕES

Avaliando-se os resultados apresentados pelos ligantes (**HL2-8**) em ambos os testes, onde somente os híbridos cumarina-*N*-acilidrazonas (**HL2-5**) apresentaram atividades citotóxicas ou antibacterianas, concluiu-se que a presença do grupo cumarínico não deve ser o responsável pela atividade apresentada pelos ligantes, e sim o fragmento *N*-acilidrazona/hidrazida. A maior lipofilicidade calculada para **HL2-5** comparado com **HL6-8** também levou à conclusão de que este fator esteja atrelado às atividades biológicas avaliadas, onde o ligante contendo Br como substituinte apresentou a maior atividade entre os demais, sendo também o mais lipofílico.

Para os complexos, como não foi possível obter os derivados Ru(II)-bipy-cumarina-*N*-acilidrazonas, não pôde ser verificada a influência das cumarinas nas atividades das classes Ru(II)-Cl-DMSO e Ru(II)-bipy. Entre os complexos sintetizados **C2-5** e **C6-8**, a diferença estrutural entre as cumarinas gera um maior número de variáveis a serem avaliadas, tornando inviável a comparação entre as respostas citotóxicas e antibacterianas destes compostos. Contudo, os resultados obtidos foram condizentes com os resultados da literatura, onde os complexos do tipo Ru(II)-Cl-DMSO são, em geral, menos ativos que os derivados do tipo Ru(II)-bipy.

Na classe Ru(II)-Cl-DMSO, a complexação da cumarina-*N*-acilidrazona leva a uma diminuição considerável da atividade, que parece estar ligada em parte à diminuição da lipofilicidade com a complexação.

A inatividade dos ligantes livres cumarina- $\beta$ -cetoéster (**HL6-8**) e do precursor *cis*-[Ru(bipy)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] não se repetiu para os complexos [Ru(HL6-8)(bipy)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>, concluindo que as estruturas finais dos complexos **C6-8** foram importantes para as atividades observadas. O aumento expressivo da lipofilicidade dos complexos **C6-8** quando comparados com os ligantes livres (CLogP: 1,29-2,93 para **HL6-8** e 10,06-11,46 para **C6-8**), além da presença de carga em **C6-8** levou à correlação destes parâmetros com as atividades citotóxica e antibacteriana encontradas.

#### 4.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - WHO - World Health Organization. What is câncer? Disponível em: <https://www.who.int/cancer/en/>. Acessado em: Novembro de 2018.
- 2 - HASSANPOUR, S. H.; DEHGHANI, M. Review of cancer from perspective of molecular. **Journal of Cancer Research and Practice**, v. 4, n. 4, p. 127-129, 2017.
- 3 - International Agency for Research on Cancer (IARC). Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million câncer deaths in 2018. Disponível em: [https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263\\_E.pdf](https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_E.pdf). Acessado em: Novembro de 2018.
- 4 - DeMARIA, P. J.; BILUSIC, M. Cancer Vaccines. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 33, n. 2, p. 199-214, 2019.
- 5 - ALAM, A.; FAROOQ, U.; SINGH, R.; DUBEY, V. P.; KUMAR, S.; KUMARI, R.; NAIK, K. K.; TRIPATHI, B. D.; DHAR, K. L. Chemotherapy Treatment and Strategy Schemes: A Review. **Open Access Journal of Toxicology**, v. 2, n. 5, p. 1-5, 2018.
- 6 - HUANG, C. Y., JU, D. T., CHANG, C. F., REDDY, P. M., VELMURUGAN, B. K. A review on the effects of current chemotherapy drugs and natural agents in treating non-small cell lung cancer. **Biomedicine**, v. 7, n. 4, p.12-23, 2017.
- 7 - Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer (INCA). Quimioterapia Orientações aos pacientes. 2ed, Rio de Janeiro, RJ, 2010.
- 8 - 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.
- 9 - KERRU, N., SINGH, P., KOORBANALLY, N., RAJ, R., KUMAR, V. Recent advances (2015–2016) in anticancer hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 142, p. 179-212, 2017.
- 10 - LIANG, J. X., ZHONG, H. J., YANG, G., VELLAISAMY, K., MA, D. L., LEUNG, C. H. LIANG, Jia-Xin et al. Recent development of transition metal complexes with in vivo antitumor activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 177, p. 276-286, 2017.
- 11 - Science Direct. <https://www.sciencedirect.com/>. Acessado em 20/03/2019.
- 12 - PEREIRA, T. M.; FRANCO, D. P.; VITÓRIO, F.; KUMMERLE, A. E. Coumarin Compounds in Medicinal Chemistry: Some Important Examples from the Last Years. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 124-148, 2018.
- 13 - THAKUR, A.; SINGLA, R.; JAITAK, V. Coumarins as anticancer agents: A review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 101, p. 476-495, 2015.

- 14 - RIVEIRO, M. E., DE KIMPE, N., MOGLIONI, A., VAZQUEZ, R., MONCZOR, F., SHAYO, C., DAVIO, C. Coumarins: old compounds with novel promising therapeutic perspectives. **Current Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 13, p. 1325-1338, 2010.
- 15 - AUDISIO, D., METHY-GONNOT, D., RADANYI, C., RENOIR, J. M., DENIS, S., SAUVAGE, F., ALAMI, M. Synthesis and antiproliferative activity of novobiocin analogues as potential hsp90 inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 83, p. 498-507, 2014.
- 16 - BURLISON, J. A., AVILA, C., VIELHAUER, G., LUBBERS, D. J., HOLZBEIERLEIN, J., BLAGG, B. S. Development of novobiocin analogues that manifest anti-proliferative activity against several cancer cell lines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 6, p. 2130-2137, 2008.
- 17 - WU, J.; LIU, T.; RIOS, Z.; MEI, Q.; LIN, X.; CAO, S. Heat Shock Proteins and Cancer. **Trends in Pharmacological Science**, v. 38, n. 3, p. 226-256, 2017.
- 18 - GANESHAPILLAI, D., WOO, L. L., THOMAS, M. P., PUROHIT, A., POTTER, B. V. C-3-and C-4-Substituted Bicyclic Coumarin Sulfamates as Potent Steroid Sulfatase Inhibitors. **ACS omega**, v. 3, n. 9, p. 10748-10772, 2018.
- 19 - PALMIERI, C., STEIN, R. C., LIU, X., HUDSON, E., NICHOLAS, H., SASANO, H., REED, S. IRIS study: a phase II study of the steroid sulfatase inhibitor Irosustat when added to an aromatase inhibitor in ER-positive breast cancer patients. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 165, n. 2, p. 343-353, 2017.
- 20 - EL-KARIM, S. S. A., SYAM, Y. M., EL KERDAWY, A. M., ABDELGHANY, T. M. New thiazol-hydrazono-coumarin hybrids targeting human cervical cancer cells: Synthesis, CDK2 inhibition, QSAR and molecular docking studies. **Bioorganic Chemistry**, v. 86, p. 80-96, 2019.
- 21 - THOTA, S., RODRIGUES, D. A., PINHEIRO, P. D. S. M., LIMA, L. M., FRAGA, C. A., BARREIRO, E. J. N-Acylhydrazones as drugs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 28, p. 2797-2806, 2018.
- 22 - ROLLAS, S.; KÜÇÜKGÜZEL, S. Biological activities of hydrazone derivatives. **Molecules**, v. 12, n. 8, p. 1910-1939, 2007.
- 23 - ELSHEMY, H. A. H.; ZAKI, M. A. Design and synthesis of new coumarin hybrids and insight into their mode of antiproliferative action. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 3, p. 1066-1075, 2017.
- 24 - NASR, T.; BONDOCK, S.; RASHED, H. M.; FAYAD, W.; YOUNS, M. SAKR, T. M. Novel hydrazide-hydrazone and amide substituted coumarin derivatives: Synthesis, cytotoxicity screening, microarray, radiolabeling and in vivo pharmacokinetic studies. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 151, p. 723-739, 2018.
- 25 - NASR, T.; BONDOCK, S.; YOUNS, M. Anticancer activity of new coumarin substituted hydrazide-hydrazone derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 76, p. 539-548, 2014.



- 26 - MEIER-MENCHES, S. M., GERNER, C., BERGER, W., HARTINGER, C. G., KEPPLER, B. K. Structure–activity relationships for ruthenium and osmium anticancer agents–towards clinical development. **Chemical Society Reviews**, v. 47, n. 3, p. 909-928, 2018.
- 27 - COLLIER, W. A.; KRAUSS, F.; Zur experimentellen Therapie der Tumoren. **Zeitschrift für Krebsforschung**, v. 34, p. 526-530, 1931.
- 28 - ROSENBERG, B., VAN CAMP, L., KRIGAS, T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. **Nature**, v. 205, n. 4972, p. 698-699, 1965.
- 29 - ALESSIO, E; MESSORI, L. The Deceptively Similar Ruthenium (III) Drug Candidates KP1019 and NAMI-A Have Different Actions. What Did We Learn in the Past 30 Years? In: **Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents**, v. 18, p. 141, 2018.
- 30 - BRATSOS, I., JEDNER, S., GIANFERRARA, T., ALESSIO, E. Ruthenium anticancer compounds: challenges and expectations. **CHIMIA - International Journal for Chemistry**, v. 61, n. 11, p. 692-697, 2007.
- 31 - CLARKE, M. J.; ZHU, F.; FRASCA, D. R. Non-platinum chemotherapeutic metallopharmaceuticals. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 9, p. 2511-2534, 1999.
- 32 - MONTI-BRAGADIN, C., RAMANI, L., SAMER, L., MESTRONI, G., ZASSINOVICH, G. Effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) and related transition metal complexes on *Escherichia coli*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 7, n. 6, p. 825-827, 1975.
- 33 - GIRALDI, T., SAVA, G., BERTOLI, G., MESTRONI, G., ZASSINOVICH, G. Antitumor action of two rhodium and ruthenium complexes in comparison with cis-diamminedichloroplatinum (II). **Cancer Research**, v. 37, n. 8 Part 1, p. 2662-2666, 1977.
- 34 - SAVA, G., ZORZET, S., GIRALDI, T., MESTRONI, G., ZASSINOVICH, G. Antineoplastic activity and toxicity of an organometallic complex of ruthenium (II) in comparison with cis-PDD in mice bearing solid malignant neoplasms. **European Journal of Cancer and Clinical Oncology**, v. 20, n. 6, p. 841-847, 1984.
- 35 - ALESSIO, E., BALDUCCI, G., CALLIGARIS, M., COSTA, G., ATTIA, W. M., MESTRONI, G. Synthesis, molecular structure, and chemical behavior of hydrogen trans-bis (dimethyl sulfoxide) tetrachlororuthenate (III) and mer-trichlorotris (dimethyl sulfoxide) ruthenium (III): the first fully characterized chloride-dimethyl sulfoxide-ruthenium (III) complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 30, n. 4, p. 609-618, 1991.
- 36 - SAVA, G., PACOR, S., ZORZET, S., ALESSIO, E., MESTRONI, G. Antitumour properties of dimethylsulphoxide ruthenium (II) complexes in the Lewis lung carcinoma system. **Pharmacological Research**, v. 21, n. 5, p. 617-628, 1989.
- 37 - BRABEC, V.; KASPARKOVA, J. Ruthenium coordination compounds of biological and biomedical significance. DNA binding agents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 376, p. 75-94, 2018.

- 38 - KEPPLER, B. K.; RUPP, W. Antitumor activity of imidazolium-bisimidazole-tetrachlororuthenate (III). **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 111, n. 2, p. 166-168, 1986.
- 39 - KEPPLER, B. K., HENN, M., JUHL, U. M., BERGER, M. R., NIEBL, R., WAGNER, F. E. New ruthenium complexes for the treatment of cancer. In: **Ruthenium and Other Non-Platinum Metal Complexes in Cancer Chemotherapy**. Springer, Berlin, Heidelberg, p. 41-69, 1989.
- 40 - TRONDL, R.; HEFFETER, P.; KOWOL, C. R.; JAKUPEC, M. A.; BERGER, W.; KEPPLER, B. K. NKP-1339, the first ruthenium-based anticancer drug on the edge to clinical application. **Chemical Science**, v. 5, n. 8, p. 2925-2932, 2014.
- 41 - ALESSIO, E. Thirty years of the drug candidate NAMI-A and the myths in the field of ruthenium anticancer compounds: a personal perspective. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2017, n. 12, p. 1549-1560, 2017.
- 42 - Gagliardi, R., Sava, G., Pacor, S., Mestroni, G., Alessio, E. Antimetastatic action and toxicity on healthy tissues of Na [trans-RuCl<sub>4</sub> (DMSO) Im] in the mouse. **Clinical & Experimental Metastasis**, v. 12, n. 2, p. 93-100, 1994.
- 43 - SAVA, G., CAPOZZI, I., CLERICI, K., GAGLIARDI, G., ALESSIO, E., MESTRONI, G. Pharmacological control of lung metastases of solid tumours by a novel ruthenium complex. **Clinical & Experimental Metastasis**, v. 16, n. 4, p. 371-379, 1998.
- 44 - COCCHIETTO, M; SAVA, G. Blood Concentration and Toxicity of the Antimetastasis Agent NAMI-A Following Repeated Intravenous Treatment in Mice. **Pharmacology & Toxicology**, v. 87, n. 5, p. 193-197, 2000.
- 45 - PILLOZZI, S., GASPAROLI, L., STEFANINI, M., RISTORI, M., D'AMICO, M., ALESSIO, E., MESSORI, L. NAMI-A is highly cytotoxic toward leukaemia cell lines: evidence of inhibition of KCa 3.1 channels. **Dalton Transactions**, v. 43, n. 32, p. 12150-12155, 2014.
- 46 - LIN, K., ZHAO, Z., BO, H., HAO, X., WANG, J. Applications of Ruthenium Complex in Tumor Diagnosis and Therapy. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 1323-1333, 2018.
- 47 - HARTINGER, C. G., JAKUPEC, M. A., ZORBAS-SEIFRIED, S., GROESSL, M., EGGER, A., BERGER, W., KEPPLER, B. K. KP1019, a new redox-active anticancer agent—Preclinical development and results of a clinical phase I study in tumor patients. **Chemistry & Biodiversity**, v. 5, n. 10, p. 2140-2155, 2008.
- 48 - HEFFETER, P., RIABTSEVA, A., SENKIV, Y., KOWOL, C. R., KÖRNER, W., JUNGWITH, U., STOIKA, R. Nanoformulation improves activity of the (pre) clinical anticancer ruthenium complex KP1019. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 10, n. 5, p. 877-884, 2014.
- 49 - GOLLA, U., SWAGATIKA, S., CHAUHAN, S., TOMAR, R. S. A systematic assessment of chemical, genetic, and epigenetic factors influencing the activity of anticancer drug KP1019 (FFC14A). **Oncotarget**, v. 8, n. 58, p. 98426-98454, 2017.

50 - THOMPSON, D. S., WEISS, G. J., JONES, S. F., BURRIS, H. A., RAMANATHAN, R. K., INFANTE, J. R., VON HOFF. NKP-1339: Maximum tolerated dose defined for first-in-human GRP78 targeted agent. **Journal of Clinical Oncology**, n. 15, p.3033-3033, 2012.

51 - MALINA, J., NOVAKOVA, O., KEPPLER, B. K., ALESSIO, E., BRABEC, V. Biophysical analysis of natural, double-helical DNA modified by anticancer heterocyclic complexes of ruthenium (III) in cell-free media. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 6, n. 4, p. 435-445, 2001.

52 - SAVA G. Ruthenium compounds in cancer therapy. In: **Metal compounds in cancer therapy**, p. 65-91, Chapman and Hall London , 1994.

53 - RADEMAKER-LAKHAI, J. M., VAN DEN BONGARD, D., PLUIM, D., BEIJNEN, J. H., SCHELLENS, J. H. A phase I and pharmacological study with imidazolium-trans-DMSO-imidazole-tetrachlororuthenate, a novel ruthenium anticancer agent. **Clinical Cancer Research**, v. 10, n. 11, p. 3717-3727, 2004.

54 - BERGAMO, A.; SAVA, G. Ruthenium complexes can target determinants of tumour malignancy. **Dalton Transactions**, n. 13, p. 1267-1272, 2007.

55 - BERGAMO, A., GAIDDON, C., SCHELLENS, J. H. M., BEIJNEN, J. H., SAVA, G. Approaching tumour therapy beyond platinum drugs: status of the art and perspectives of ruthenium drug candidates. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 106, n. 1, p. 90-99, 2012.

56 - BRINDELL, M., STAWOSKA, I., SUPEL, J., SKOCZOWSKI, A., STOCHEL, G., VAN ELDIK, R. The reduction of (ImH)[trans-Ru III Cl<sub>4</sub> (dmsO)(Im)] under physiological conditions: preferential reaction of the reduced complex with human serum albumin. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 13, n. 6, p. 909-918, 2008.

57 - GROESSL, M., REISNER, E., HARTINGER, C. G., EICHINGER, R., SEMENOVA, O., TIMERBAEV, A. R., KEPPLER, B. K. Structure– activity relationships for NAMI-A-type complexes (HL)[trans-RuCl<sub>4</sub>L (S-dmsO) ruthenate (III)](L= imidazole, indazole, 1, 2, 4-triazole, 4-amino-1, 2, 4-triazole, and 1-methyl-1, 2, 4-triazole): Aquation, redox properties, protein binding, and antiproliferative activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 50, n. 9, p. 2185-2193, 2007.

58 - SULYOK, M., HANN, S., HARTINGER, C. G., KEPPLER, B. K., STINGEDER, G., KOELLENSPERGER, G. Two dimensional separation schemes for investigation of the interaction of an anticancer ruthenium (III) compound with plasma proteins. **Journal of Analytical Atomic Spectrometry**, v. 20, n. 9, p. 856-863, 2005.

59 - KEPPLER, B. K. **Metal Complexes in Cancer Chemotherapy**. VCH, Weinheim, Germany, 1993.

60 - PAL, M.; NANDI, U.; MUKHERJEE, D. Detailed account on activation mechanisms of ruthenium coordination complexes and their role as antineoplastic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 150, p. 419-445, 2018.

- 61 - BIJELIC, A., THEINER, S., KEPPLER, B. K., ROMPEL, A. X-ray structure analysis of indazolium trans-[tetrachlorobis (1-H-indazole) ruthenate (III)](KP1019) bound to human serum albumin reveals two ruthenium binding sites and provides insights into the drug binding mechanism. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, n. 12, p. 5894-5903, 2016.
- 62 - KAPITZA, S., PONGRATZ, M., JAKUPEC, M. A., HEFFETER, P., BERGER, W., LACKINGER, L., MARIAN, B. Heterocyclic complexes of ruthenium (III) induce apoptosis in colorectal carcinoma cells. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 131, n. 2, p. 101-110, 2005.
- 63 - PIEPER, T., BORSKY, K., KEPPLER, B. K. Non-platinum antitumor compounds. In: **Metallopharmaceuticals I**. Springer, Berlin, Heidelberg, 1999. p. 171-199.
- 64 - GROESSL, M., ZAVA, O., DYSON, P. J. Cellular uptake and subcellular distribution of ruthenium-based metallodrugs under clinical investigation versus cisplatin. **Metallomics**, v. 3, n. 6, p. 591-599, 2011.
- 65 - ANG, W. H., CASINI, A., SAVA, G., DYSON, P. J. Organometallic ruthenium-based antitumor compounds with novel modes of action. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 696, n. 5, p. 989-998, 2011.
- 66 - NAZAROV, A. A., HARTINGER, C. G., DYSON, P. J. Opening the lid on piano-stool complexes: an account of ruthenium (II)-arene complexes with medicinal applications. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 751, p. 251-260, 2014.
- 67 - MURRAY, B. S., BABAK, M. V., HARTINGER, C. G., DYSON, P. J. The development of RAPTA compounds for the treatment of tumors. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 306, p. 86-114, 2016.
- 68 - MEDICI, S., PEANA, M., NURCHI, V. M., LACHOWICZ, J. I., CRISPONI, G., ZORODDU, M. A. Noble metals in medicine: Latest advances. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 284, p. 329-350, 2015.
- 69 - NOWAK-SLIWINSKA, P., VAN BEIJNUM, J. R., CASINI, A., NAZAROV, A. A., WAGNIERES, G., VAN DEN BERGH, H., GRIFFIOEN, A. W. Organometallic ruthenium (II) arene compounds with antiangiogenic activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 11, p. 3895-3902, 2011.
- 70 - WEISS, A., BERNDSEN, R. H., DUBOIS, M., MÜLLER, C., SCHIBLI, R., GRIFFIOEN, A. W., NOWAK-SLIWINSKA, P. In vivo anti-tumor activity of the organometallic ruthenium (II)-arene complex [Ru ( $\eta$  6-p-cymene) Cl<sub>2</sub> (pta)](RAPTA-C) in human ovarian and colorectal carcinomas. **Chemical Science**, v. 5, n. 12, p. 4742-4748, 2014.
- 71 - THOTA, S., RODRIGUES, D. A., CRANS, D. C., BARREIRO, E. J. Ru (II) compounds: next-generation anticancer metallotherapeutics? **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 61, n. 14, p. 5805-5821, 2018.
- 72 - LAZAREVIĆ, T., RILAK, A., BUGARČIĆ, Ž. D. Platinum, palladium, gold and ruthenium complexes as anticancer agents: Current clinical uses, cytotoxicity studies and future perspectives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 142, p. 8-31, 2017.

- 73 - GILL, M. R.; THOMAS, J. A. Ruthenium (II) polypyridyl complexes and DNA-from structural probes to cellular imaging and therapeutics. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 8, p. 3179-3192, 2012.
- 74 - YANG, Y.; LIAO, G.; FU, C. Recent Advances on Octahedral Polypyridyl Ruthenium (II) Complexes as Antimicrobial Agents. **Polymers**, v. 10, n. 6, p. 650-662, 2018.
- 75 - KILAH, N. L.; MEGGERS, E. Sixty Years Young: The Diverse Biological Activities of Metal Polypyridyl Complexes Pioneered by Francis P. Dwyer. **Australian Journal of Chemistry**, v. 65, n. 9, p. 1325-1332, 2012.
- 76 - DWYER, F. P., GYARFAS, E. C., ROGERS, W. P., KOCH, J. H. Biological activity of complex ions. **Nature**, v. 170, n. 4318, p. 190-191, 1952.
- 77 - KENNY, R. G.; MARMION, C. J. Toward Multi-Targeted Platinum and Ruthenium Drugs-A New Paradigm in Cancer Drug Treatment Regimens? **Chemical reviews**, v. 119, n. 2, p. 1058-1137, 2019.
- 78 - QIU, K., CHEN, Y., REES, T. W., JI, L., CHAO, H. Organelle-targeting metal complexes: From molecular design to bio-applications. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 378, p. 66-86, 2019.
- 79 - KO, C. N., LI, G., LEUNG, C. H., MA, D. L. Dual function luminescent transition metal complexes for cancer theranostics: The combination of diagnosis and therapy. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 381, p. 79-103, 2019.
- 80 - MA, G. L., BI, X. D., GAO, F., FENG, Z., ZHAO, D. C., LIN, F. J., ZHANG, H. Novel polypyridyl ruthenium complexes acting as high affinity DNA intercalators, potent transcription inhibitors and antitumor reagents. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 185, p. 1-9, 2018.
- 81 - ZHAO, X., LI, L., YU, G., ZHANG, S., LI, Y., WU, Q., MEI, W. Nucleus-enriched Ruthenium Polypyridine Complex Acts as a Potent Inhibitor to Suppress Triple-negative Breast Cancer Metastasis In vivo. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 17, p. 21-30, 2019.
- 82 - MONRO, S., COLÓN, K. L., YIN, H., ROQUE, J., KONDA, P., GUJAR, S., MCFARLAND, S. A. Transition metal complexes and photodynamic therapy from a tumor-centered approach: Challenges, opportunities, and highlights from the development of TLD1433. **Chemical Reviews**, v. 119, n. 2, p. 797-828, 2019.
- 83 - JAKUBASZEK, M., GOUD, B., FERRARI, S., GASSER, G. Mechanisms of action of Ru (II) polypyridyl complexes in living cells upon light irradiation. **Chemical Communications**, v. 54, n. 93, p. 13040-13059, 2018.
- 84 - FONG, J., KASIMOVA, K., ARENAS, Y., KASPLER, P., LAZIC, S., MANDEL, A., LILGE, L. A novel class of ruthenium-based photosensitizers effectively kills in vitro cancer cells and in vivo tumors. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 14, n. 11, p. 2014-2023, 2015.

85 - SHI, G., MONRO, S., HENNIGAR, R., COLPITTS, J., FONG, J., KASIMOVA, K. MANDEL, A. Ru (II) dyads derived from  $\alpha$ -oligothiophenes: A new class of potent and versatile photosensitizers for PDT. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 282, p. 127-138, 2015.

86 - LIU, X. W., SHEN, Y. M., LI, Z. X., ZHONG, X., CHEN, Y. D., ZHANG, S. B. Study on DNA binding behavior and light switch effect of new coumarin-derived Ru (II) complexes. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 149, p. 150-156, 2015.

87 - HARA, D., KOMATSU, H., SON, A., NISHIMOTO, S. I., TANABE, K. Water-soluble phosphorescent ruthenium complex with a fluorescent coumarin unit for ratiometric sensing of oxygen levels in living cells. **Bioconjugate Chemistry**, v. 26, n. 4, p. 645-649, 2015.

88 - LI, M. J., WONG, K. M. C., YI, C., YAM, V. W. W. New Ruthenium (II) Complexes Functionalized with Coumarin Derivatives: Synthesis, Energy-Transfer-Based Sensing of Esterase, Cytotoxicity, and Imaging Studies. **Chemistry—A European Journal**, v. 18, n. 28, p. 8724-8730, 2012.

89 - THOTA, S., VALLALA, S., YERRA, R., BARREIRO, E. J. Design, synthesis, characterization, cytotoxic and structure activity relationships of novel Ru (II) complexes. **Chinese Chemical Letters**, v. 26, n. 6, p. 721-726, 2015.

90 - THOTA, S., VALLALA, S., YERRA, R., RODRIGUES, D. A., RAGHAVENDRA, N. M., BARREIRO, E. J. Synthesis, characterization, DNA binding, DNA cleavage, protein binding and cytotoxic activities of Ru (II) complexes. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 82, p. 663-670, 2016.

91 - MISHRA, L., YADAW, A. K., BHATTACHARYA, S., DUBEY, S. K. Mixed-ligand Ru (II) complexes with 2, 2'-bipyridine and aryldiazo- $\beta$ -diketonato auxiliary ligands: Synthesis, physico-chemical study and antitumour properties. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 99, n. 5, p. 1113-1118, 2005.

92 - TORTORA, G. J., FUNKE, B. R., CASE, C. L., JOHNSON, T. R. **Microbiology: An introduction**. San Francisco, CA: Benjamin Cummings, 2004.

93 - YILMAZ, Ç.; ÖZCENGİZ, G. Antibiotics: pharmacokinetics, toxicity, resistance and multidrug efflux pumps. **Biochemical Pharmacology**, v. 133, p. 43-62, 2017.

94 - SILVEIRA, G. P., NOME, F., GESSER, J. C., TERENCE, M. M. S. H. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 844, 2006.

95 - KAPOOR, G.; SAIGAL, S.; ELONGAVAN, A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. **Journal of Anaesthesiology and Clinical Pharmacology**, v. 33, n. 3, p. 300-305, 2017.

96 - World Health Organization – WHO. **Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance**. World Health Organization, 2014. Disponível em: <https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>

97 - REGIEL-FUTYRA, A., DĄBROWSKI, J. M., MAZURYK, O., ŚPIEWAK, K., KYZIOŁ, A., PUCELIK, B., STOCHEL, G. Bioinorganic antimicrobial strategies in the resistance era. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 351, p. 76-117, 2017.

98 - World Health Organization – WHO. **Global Action Plan on Antimicrobial Resistance**. World Health Organization, 2015. Disponível em: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>

99 - JAD, Y. E., ACOSTA, G. A., NAICKER, T., RAMTAHAL, M., EL-FAHAM, A., GOVENDER, T. ALBERICIO, F. Synthesis and biological evaluation of a teixobactin analogue. **Organic Letters**, v. 17, n. 24, p. 6182-6185, 2015.

100 - HOVER, B. M., KIM, S. H., KATZ, M., CHARLOP-POWERS, Z., OWEN, J. G., TERNEI, M. A., PERLIN, D. S. Culture-independent discovery of the malacidins as calcium-dependent antibiotics with activity against multidrug-resistant Gram-positive pathogens. **Nature Microbiology**, v. 3, n. 4, p. 415-422, 2018.

101 - LING, L. L., SCHNEIDER, T., PEOPLES, A. J., SPOERING, A. L., ENGELS, I., CONLON, B. P., JONES, M. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. **Nature**, v. 517, n. 7535, p. 455-459, 2015.

102 - SMITH, P. A., KOEHLER, M. F., GIRGIS, H. S., YAN, D., CHEN, Y., CHEN, Y., MURRAY, J. Optimized arylomycins are a new class of Gram-negative antibiotics. **Nature**, v. 561, n. 7722, p. 189-194, 2018.

103 - LI, F.; COLLINS, J. G.; KEENE, F. R. Ruthenium complexes as antimicrobial agents. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 8, p. 2529-2542, 2015.

104 - PEREIRA, T. M.; FRANCO, D. P.; VITÓRIO, F.; KUMMERLE, A. E. Coumarin Compounds in Medicinal Chemistry: Some Important Examples from the Last Years. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 124-148, 2018.

105 - ALI, R.; MARELLA, A.; ALAM, T.; NAZ, R.; AKHTER, M.; SHAQUIQUZZAMAN, M.; SAHA, R.; TANWAR, O.; ALAM, M.; HOODA, J. Review of biological activities of hydrazones. **Indonesian Journal of Pharmacology**, v. 23, p. 193-202, 2012.

106 - SANDHU, S.; BANSAL, Y.; SILAKARI, O.; BANSAL, G. Coumarin hybrids as novel therapeutic agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry** v. 22, n. 15, p. 3806-3814, 2014.

107 - ASHOK, D., GUNDU, S., AAMATE, V. K., DEVULAPALLY, M. G., BATHINI, R., MANGA, V. Dimers of coumarin-1, 2, 3-triazole hybrids bearing alkyl spacer: design, microwave-assisted synthesis, molecular docking and evaluation as antimycobacterial and antimicrobial agents. **Journal of Molecular Structure**, v. 1157, p. 312-321, 2018.

108 - ANGELOVA, V. T.; VALCHEVA, V.; VASSILEV, N. G.; BUYUKLIEV, R.; MOMEKOV, G.; DIMITROV, I.; SASO, L.; DJUKIC, M.; SHIVACHE, B. Antimycobacterial activity of novel hydrazide-hydrazone derivatives with 2H-chromene and coumarin scaffold. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters** v. 27, p. 223-227, 2017.

- 109 - AMINOV, R. I. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. **Frontiers in Microbiology**, v. 1, p. 1-7, 2010.
- 110 - SOUTHAM, H. M., BUTLER, J. A., CHAPMAN, J. A., POOLE, R. K. The microbiology of ruthenium complexes. In: **Advances in Microbial Physiology**. p. 1-96, Elsevier Ltd., 1 ed., 2017.
- 111 - MAHALINGAM, V.; CHITRAPRIYA, N.; FRONCZEK, F. R.; NATARAJAN, K. New Ru(II)-Cl-DMSO complexes with heterocyclic hydrazone ligands towards cancer chemotherapy. **Polyhedron** v. 27, n. 7, p. 1917-1924, 2008.
- 112 - MAHALINGAM, V.; CHITRAPRIYA, N.; FRONCZEK, F. R.; NATARAJAN, K. Dimethyl sulfoxide ruthenium(II) complexes of thiosemicarbazones and semicarbazone: Synthesis, characterization and biological studies. **Polyhedron**, v. 27, n. 7, p. 2743-2750, 2008.
- 113 - MAHALINGAM, V.; CHITRAPRIYA, N.; FRONCZEK, F. R.; NATARAJAN, K. New Ru(II)-DMSO complexes of ON/SN chelates: Synthesis, behavior of Schiff bases towards hydrolytic cleavage of C=N bond, electrochemistry and biological activities. **Polyhedron**, v. 29, p. 3363-3371, 2010.
- 114 - DWYER, F. P., REID, I. K., SHULMAN, A., LAYCOCK, G. M., DIXSON, S. The biological actions of 1, 10-phenanthroline and 2, 2'-bipyridine hydrochlorides, quaternary salts and metal chelates and related compounds: 1. Bacteriostatic action on selected gram-positive, gram-negative and acid-fast bacteria. **Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science**, v. 47, n. 2, p. 203-218, 1969.
- 115 - BOLHUIS, A., HAND, L., MARSHALL, J. E., RICHARDS, A. D., RODGER, A., ALDRICH-WRIGHT, J. Antimicrobial activity of ruthenium-based intercalators. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, n. 4, p. 313-317, 2011.
- 116 - ARENAS, Y., MONRO, S., SHI, G., MANDEL, A., MCFARLAND, S., LILGE, L. Photodynamic inactivation of Staphylococcus aureus and methicillin-resistant Staphylococcus aureus with Ru (II)-based type I/type II photosensitizers. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 10, n. 4, p. 615-625, 2013.
- 117 - CHAVES, J. D. S.; TUNES, L. G.; DE J. FRANCO, C. H.; FRANCISCO, T. M.; CORRÊA, C. C.; MURTA, S. M. F.; DE ALMEIDA, M. V. Novel gold(I) complexes with 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione and phosphine as potential anticancer and antileishmanial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 127, p. 727-739, 2017
- 118 - MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods** v. 65, n. 2, p. 55-63, 1983.
- 119 - SANTOS, A. F. S; SOUZA, M. C. DE; DINIZ, R.; MAIA, J. R. S. Novel zinc (II) derivatives of phenol schiff bases: synthesis , characterization , crystal structure and antimicrobial activity. **The Journal of Engineering and Exact Sciences** v. 4, p. 19-27, 2018.
- 120 - DZOTAM, J. K.; TOUANI, F. K.; KUETE, V. Antibacterial and antibioticmodifying activities of three food plants (*Xanthosoma mafaffa* Lam., *Moringa*



*oleifera* (L.) Schott and *Passiflora edulis* Sims) against multidrug-resistant (MDR) Gram-negative bacteria. **Complementary and Alternative Medicine**, v. 16, n. 1, p. 9-15, 2016.

121 - CABRERA, E., CERECETTO, H., GONZÁLEZ, M., GAMBINO, D., NOBLIA, P., OTERO, L., DE CERÁIN, A. L. Ruthenium (II) nitrofurylsemicarbazone complexes: new DNA binding agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 39, n. 4, p. 377-382, 2004.

122 - THOTA, S., IMRAN, M., UDUGULA, M., KARKI, S. S., KANJARLA, N., YERRA, R., DE CLERCQ, E. Synthesis, spectroscopic characterization, antineoplastic, in vitro-cytotoxic, and antibacterial activities of mononuclear ruthenium (II) complexes. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 65, n. 5, p. 823-839, 2012.

123 - COLINA-VEGAS, L., DUTRA, J. L., VILLARREAL, W., NETO, J. H. D. A., COMINETTI, M. R., PAVAN, F., BATISTA, A. A. Ru (II)/clotrimazole/diphenylphosphine/bipyridine complexes: Interaction with DNA, BSA and biological potential against tumor cell lines and *Mycobacterium tuberculosis*. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 162, p. 135-145, 2016.

124 - FRENCH, G. L. Bactericidal agents in the treatment of MRSA infections—the potential role of daptomycin. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 58, n. 6, p. 1107-1117, 2006.

125 - LI, F., MULYANA, Y., FETERL, M., WARNER, J. M., COLLINS, J. G., KEENE, F. R. The antimicrobial activity of inert oligonuclear polypyridylruthenium (II) complexes against pathogenic bacteria, including MRSA. **Dalton Transactions**, v. 40, n. 18, p. 5032-5038, 2011.

126 - ACQUAVIVA, R., MENICHINI, F., RAGUSA, S., GENOVESE, C., AMODEO, A., TUNDIS, R., IAUK, L. Antimicrobial and antioxidant properties of *Betula aetnensis* Rafin.(Betulaceae) leaves extract. **Natural Product Research**, v. 27, n. 4-5, p. 475-479, 2013.

127 - FADLI, M., SAAD, A., SAYADI, S., CHEVALIER, J., MEZRIOUI, N. E., PAGÈS, J. M., HASSANI, L. Antibacterial activity of *Thymus maroccanus* and *Thymus broussonetii* essential oils against nosocomial infection–bacteria and their synergistic potential with antibiotics. **Phytomedicine**, v. 19, n. 5, p. 464-471, 2012.

128 - MORENO, L. Z., PAIXÃO, R., GOBBI, D. D., RAIMUNDO, D. C., FERREIRA, T. P., MORENO, A. M., MATTÉ, M. H. Characterization of antibiotic resistance in *Listeria* spp. isolated from slaughterhouse environments, pork and human infections. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 8, p. 416-423, 2014.

129 - AARESTRUP, F. M., KNÖCHEL, S., HASMAN, H. Antimicrobial susceptibility of *Listeria monocytogenes* from food products. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 4, n. 2, p. 216-221, 2007.

## CONCLUSÕES FINAIS

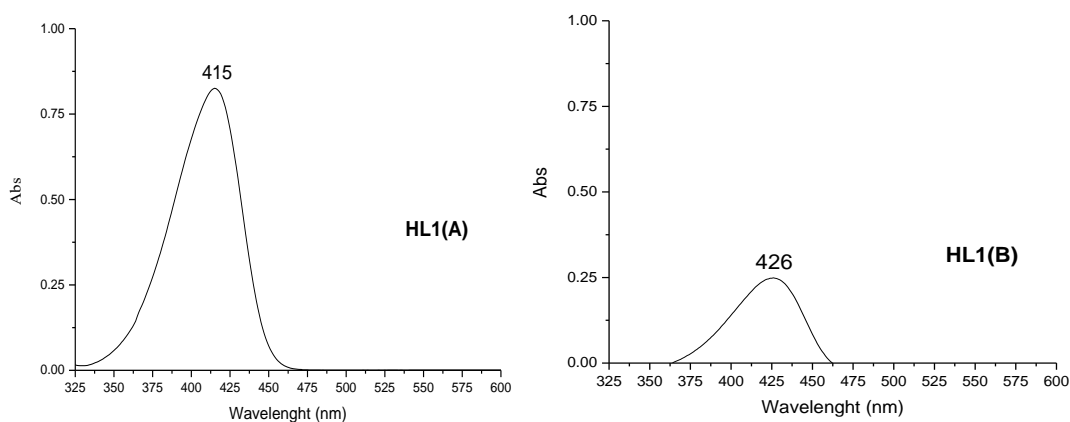
Doze compostos inéditos foram sintetizados e caracterizados neste trabalho sendo quatro ligantes híbridos do tipo cumarina-*N*-acilidrazona (**HL2-5**), cinco complexos do tipo Ru(II)-Cl-DMSO (**C1-5**) contendo **HL2-5** e o precursor destes (**HL1**) como ligantes, e três complexos do tipo Ru(II)-bipy (**C6-8**) derivados de híbridos cumarina- $\beta$ -cetoéster. Dentre as classes inicialmente projetadas para os complexos, somente a série do tipo [Ru(bipy)<sub>2</sub>(L2-5)]PF<sub>6</sub>, contendo os ligantes **HL2-5** não foi obtida. Por outro lado, todas as demais metodologias sintéticas se mostraram satisfatórias e as caracterizações espectroscópicas, analíticas, por voltametria cíclica e de difração de raios X foram convergentes, mostrando que as estruturas obtidas estavam de acordo com o que foi planejado. Durante os experimentos de síntese, relatos descritos em literatura como a hidrólise do grupo imínico após a coordenação ao átomo de rutênio foram observados.

Após sintetizados e caracterizados, todos os compostos e seus precursores foram testados quanto à capacidade citotóxica e antibacteriana e, os resultados observados para cada uma das classes foram ao encontro do que está reportado em literatura. Os bons resultados obtidos para a classe de compostos do tipo Ru(II)-bipy encoraja a continuidade do trabalho, e, como perspectivas futuras tem-se a elucidação do mecanismo de ação através de ensaios como interação com o DNA e geração de oxigênio singlete além do desenvolvimento de novos compostos mais ativos, através de mudanças estruturais nos híbridos cumarínicos, e de complexos carregados de metais como cobre e zinco, utilizando como ligantes alguns dos híbridos de cumarinas mostrados nesse trabalho, além de polipiridinas como ligante auxiliar.

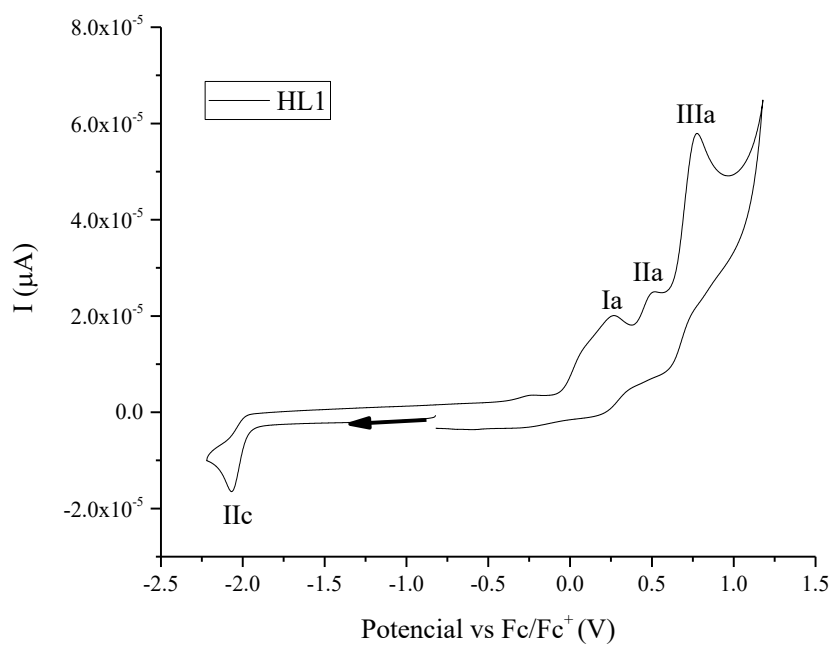
# *ANEXOS*



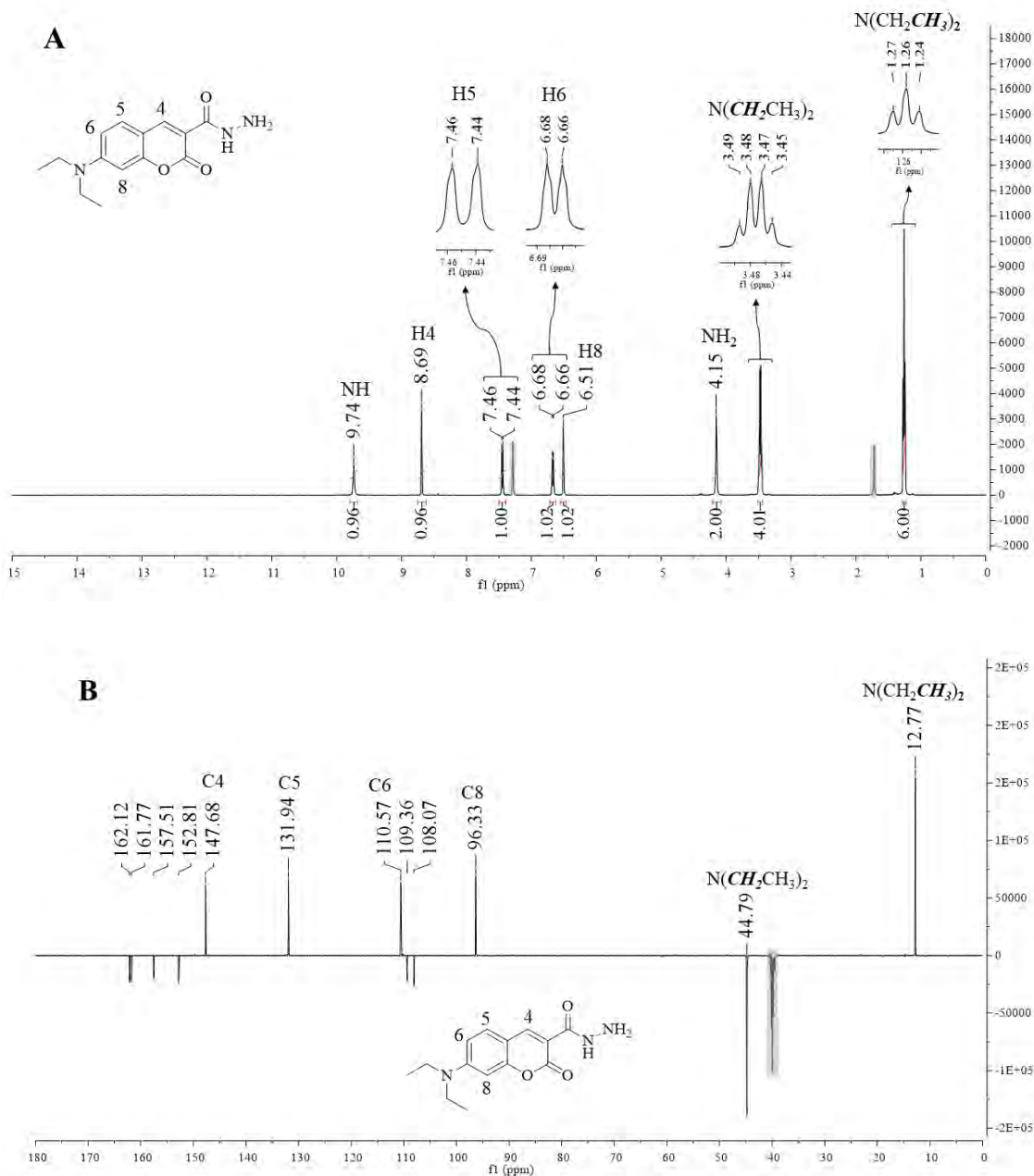
I. 7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromona-3-carboidrazida (**HL1**)

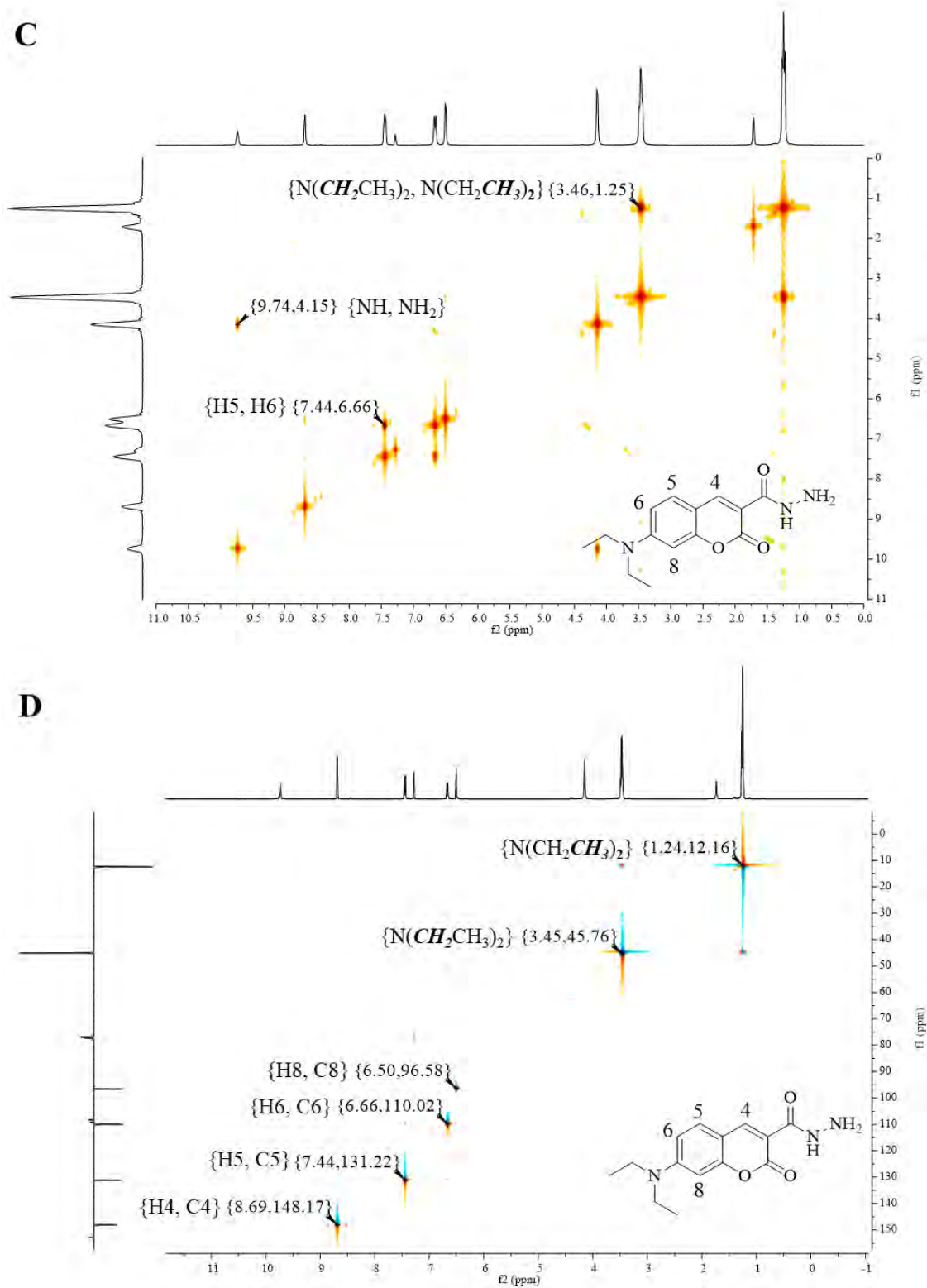


**Figura A1:** Espectros de UV-Vis de **HL1** em: (A) DMF a  $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  e (B) tampão fosfato a  $6 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ .

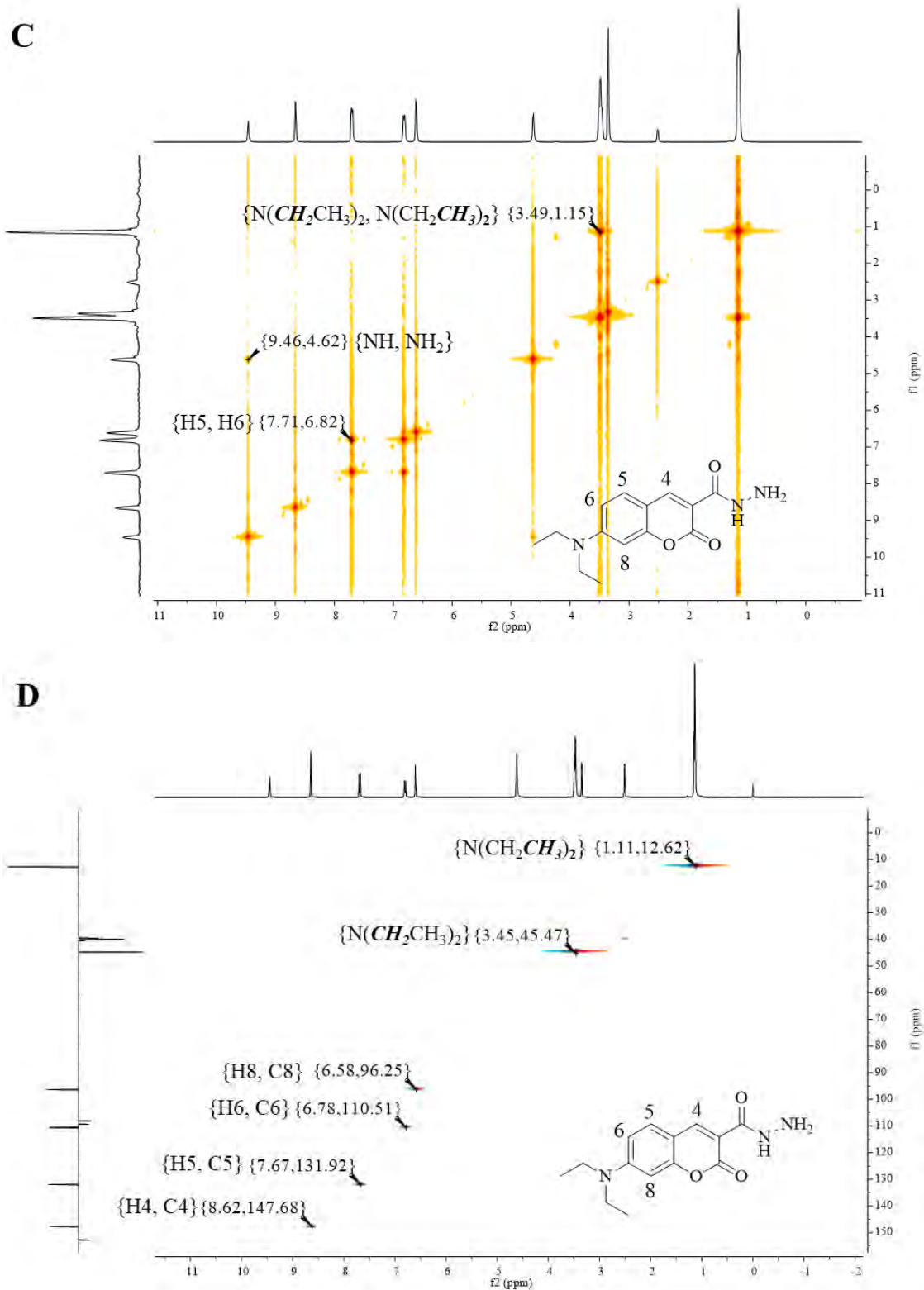


**Figura A2:** Voltamograma cíclico de **HL1** em DMF seco a  $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  em TBAP  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  a  $100 \text{ mV s}^{-1}$ .



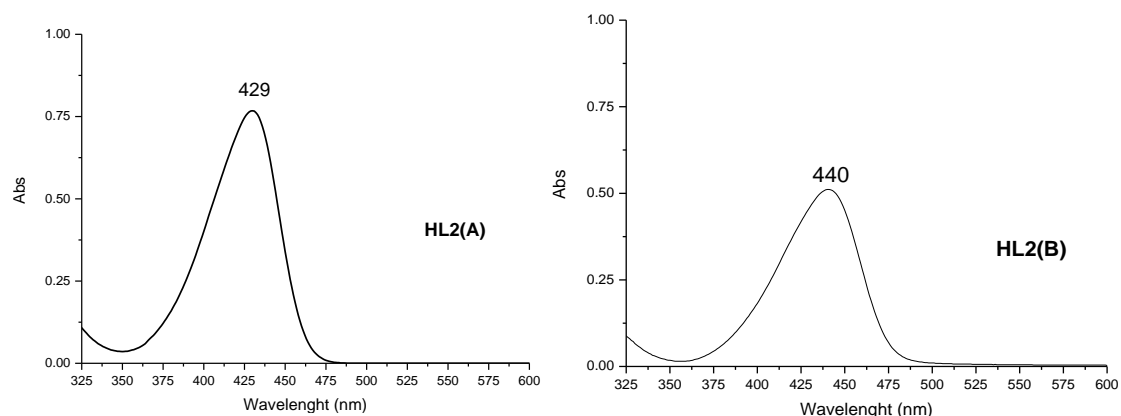


**Figura A4:** Espectros de RMN 2D de HL1 em  $CDCl_3$ . **(C)** COSY e **(D)** HSQC.

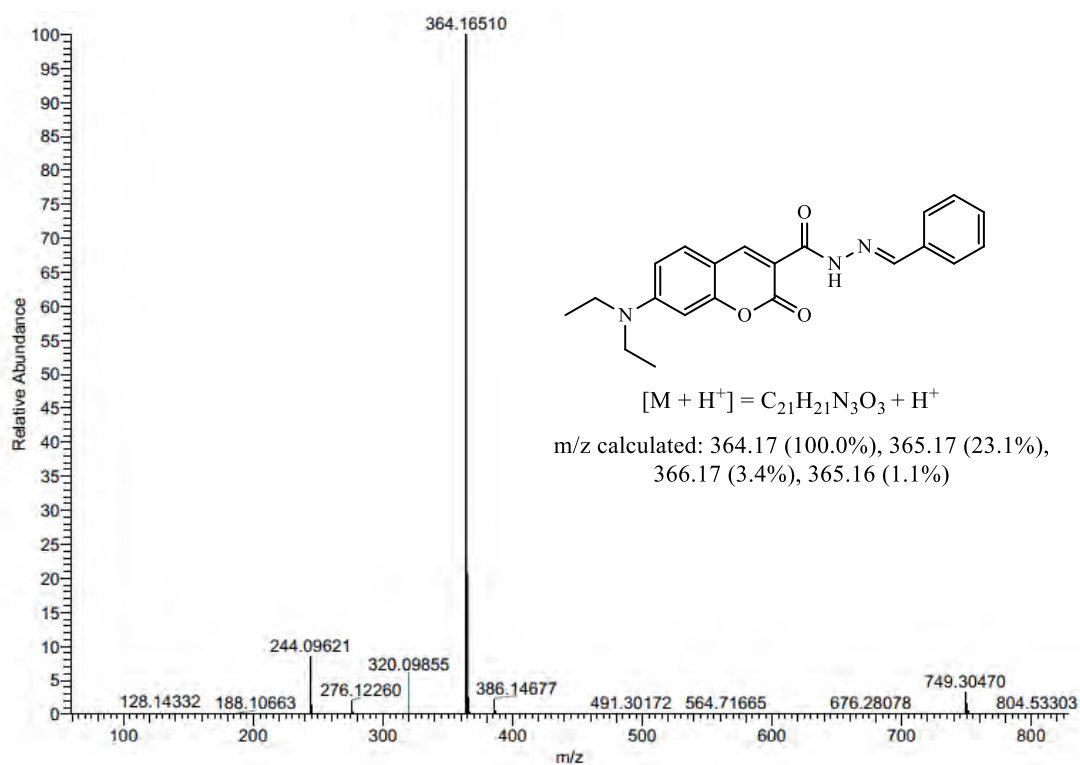


**Figura A5:** Espectros de RMN de HL1 em DMSO- $d_6$ . (C) COSY e (D) HSQC.

II. (*E*)-*N'*-benzilideno-7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromona-3-carboidrazida (**HL2**)

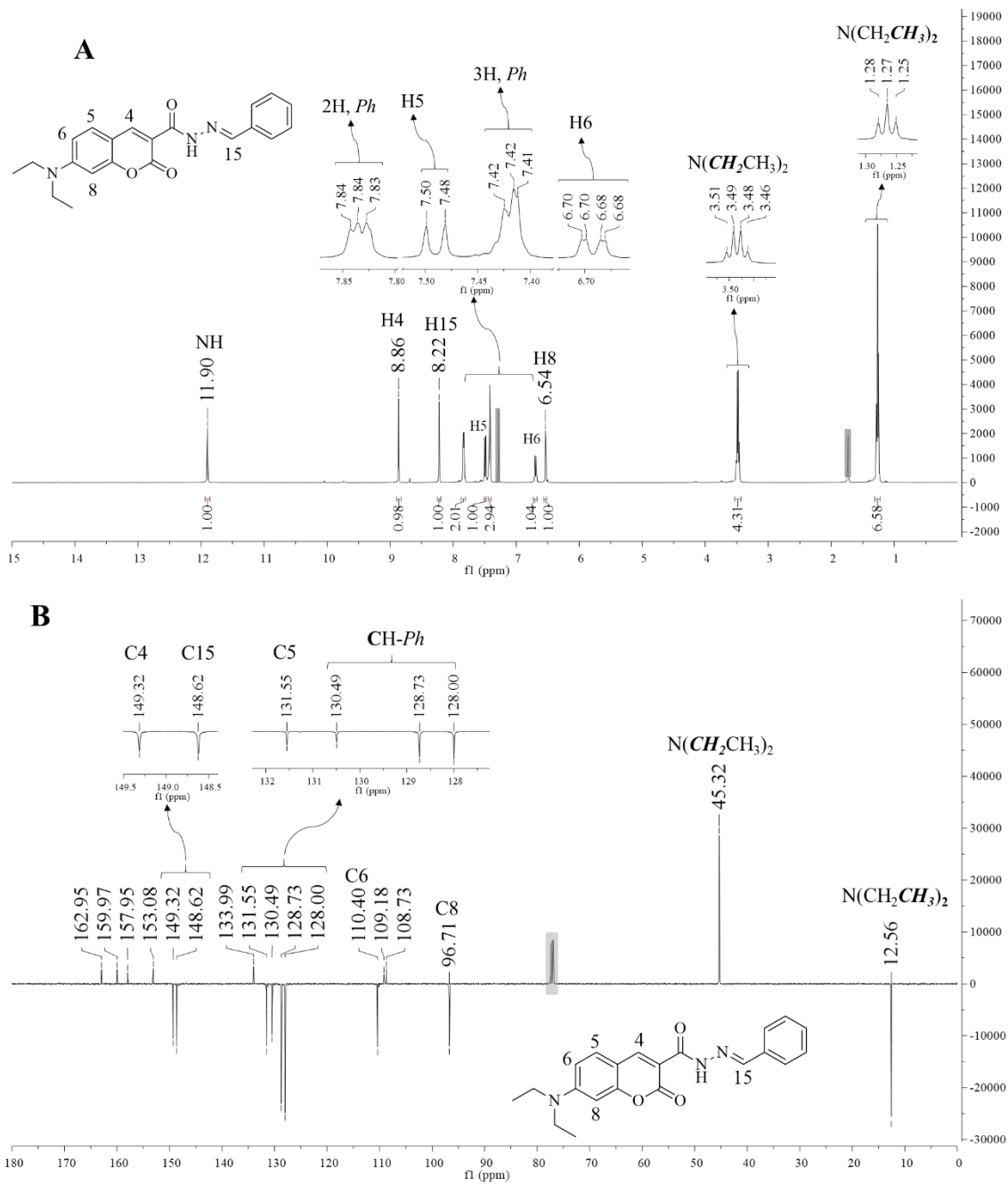


**Figura A6:** Espectros UV-Vis para **HL2** em: (A) DMF a  $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  e (B) tampão fosfato a  $5 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ .

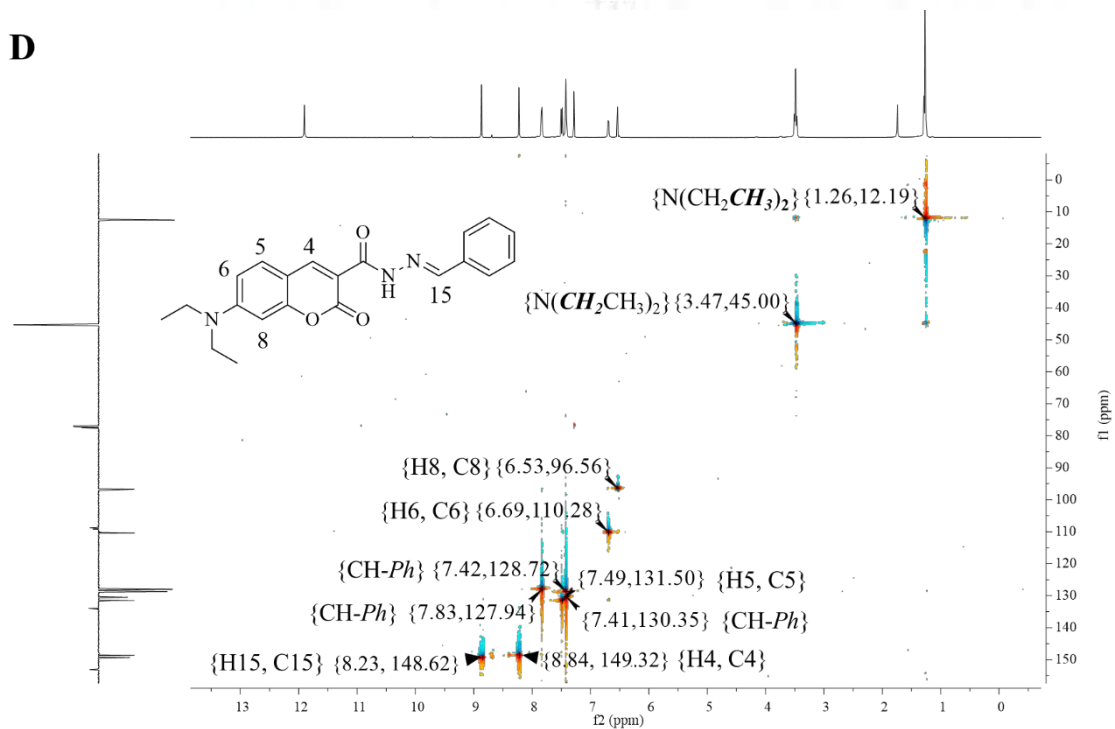
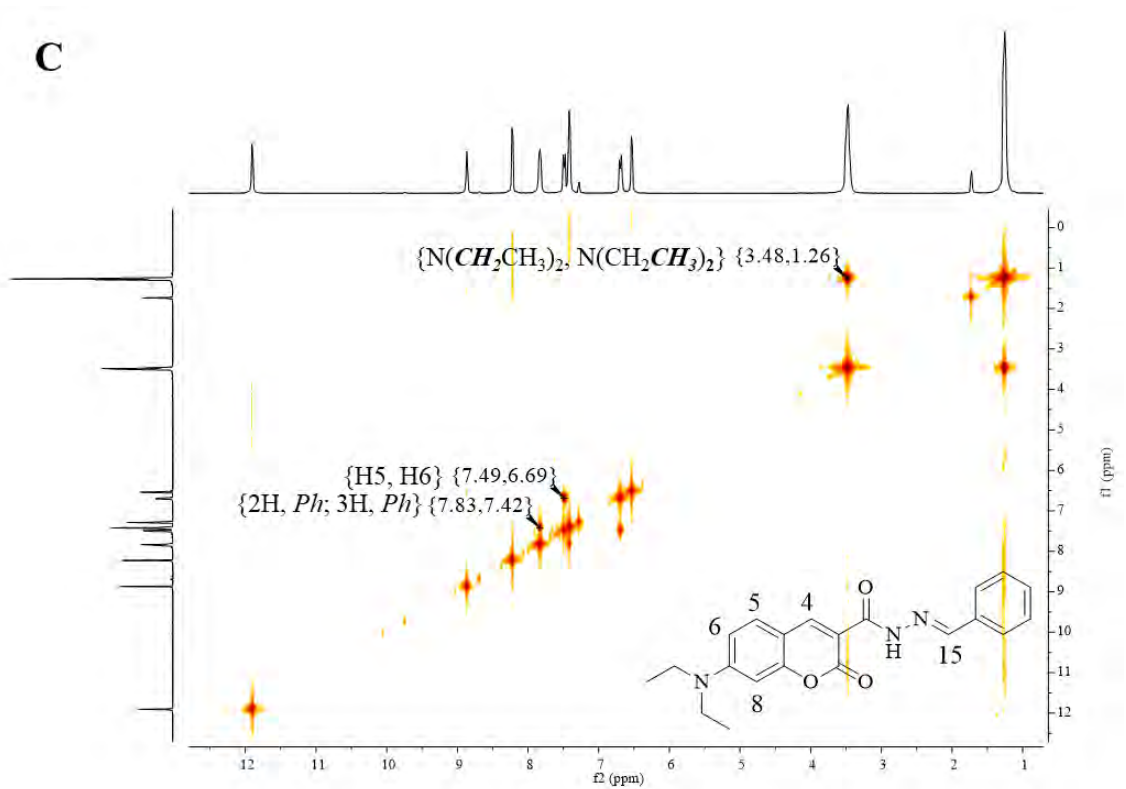


**Figura A7:** Espectro de massas MS/ESI de **HL2**.





**Figura A8:** Espectros de RMN de **HL2** em  $CDCl_3$ . **(A)** RMN de  $^1H$  (500 MHz) e **(B)** DEPTQ (RMN de  $^{13}C$  - 125 MHz).



**Figura A9:** Espectros de RMN 2D de HL2 em  $CDCl_3$ . (C) COSY e (D) HSQC.

III. *(E)*-*N'*-(4-clorobenzilideno)-7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromona-3-carboidrazida (**HL3**)

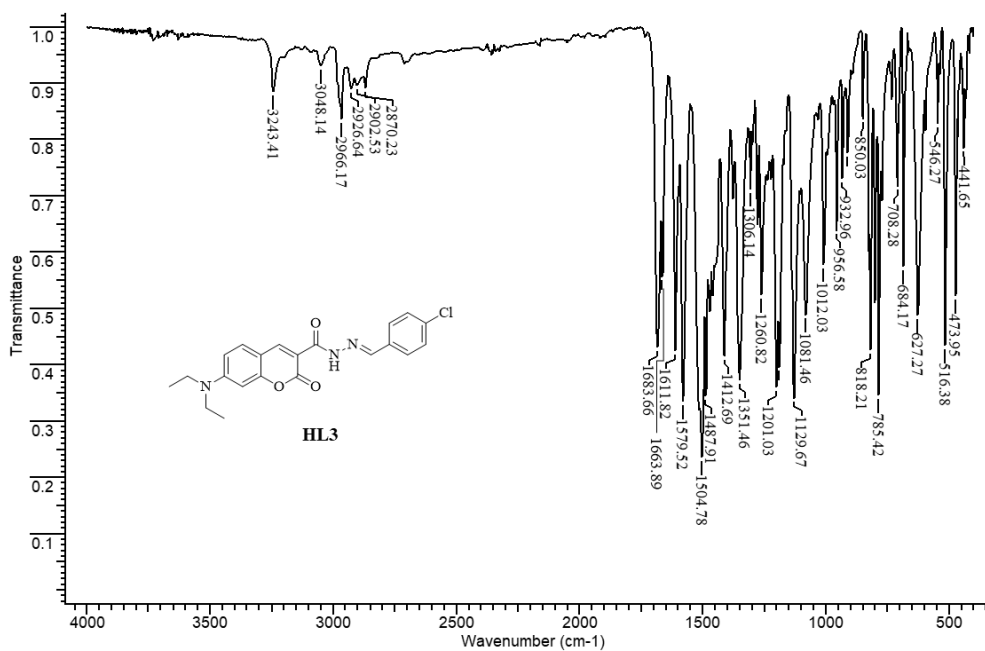


Figura A10: Espectro de IV de HL3.

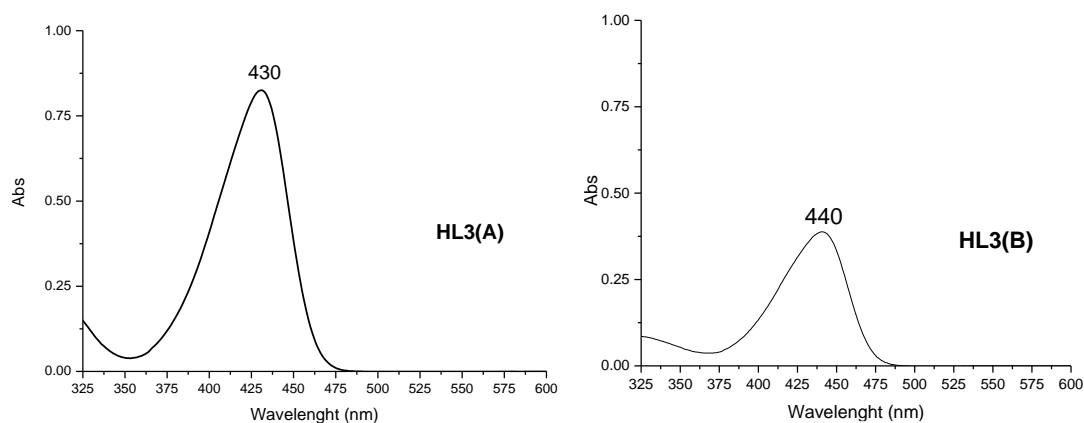
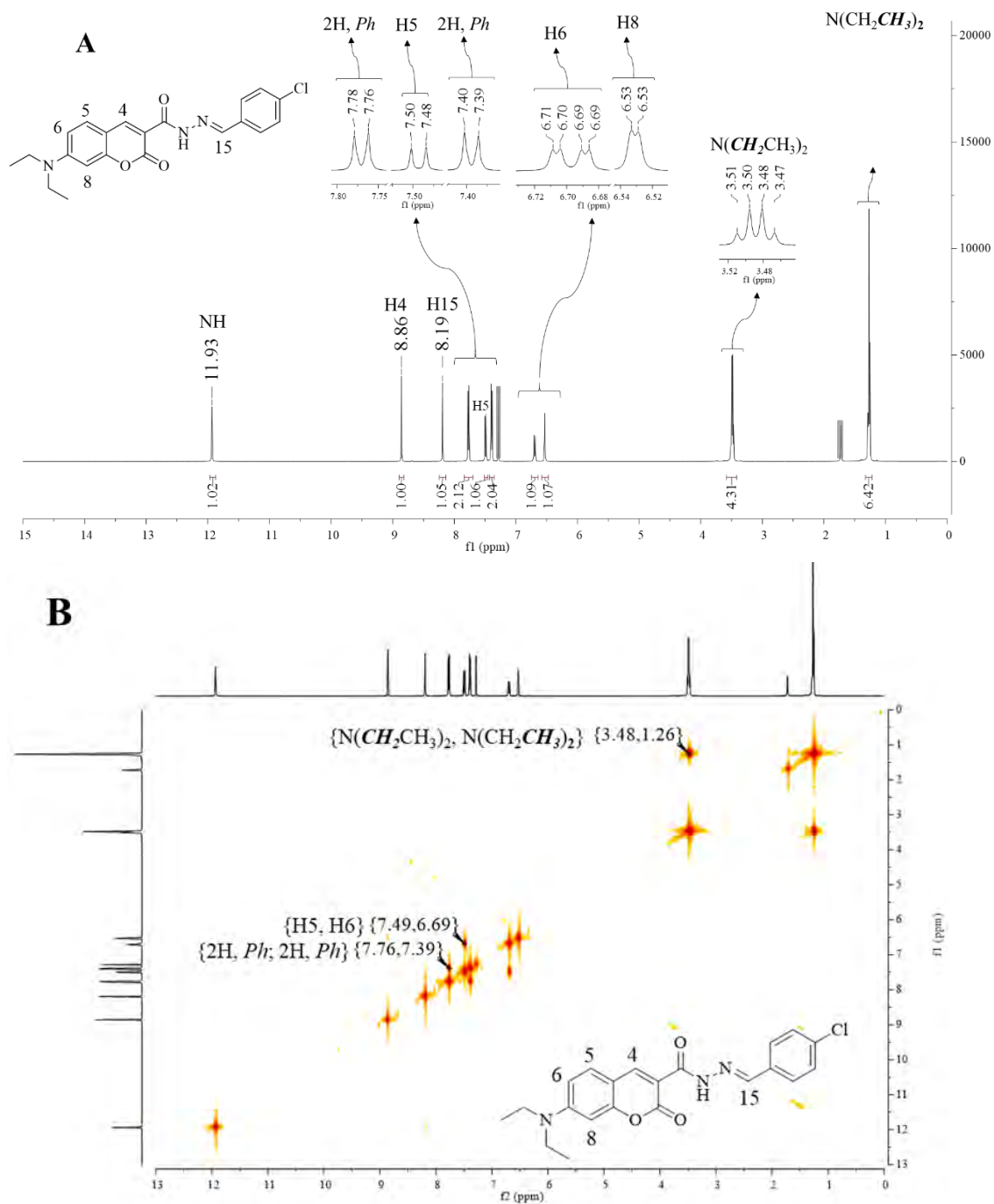
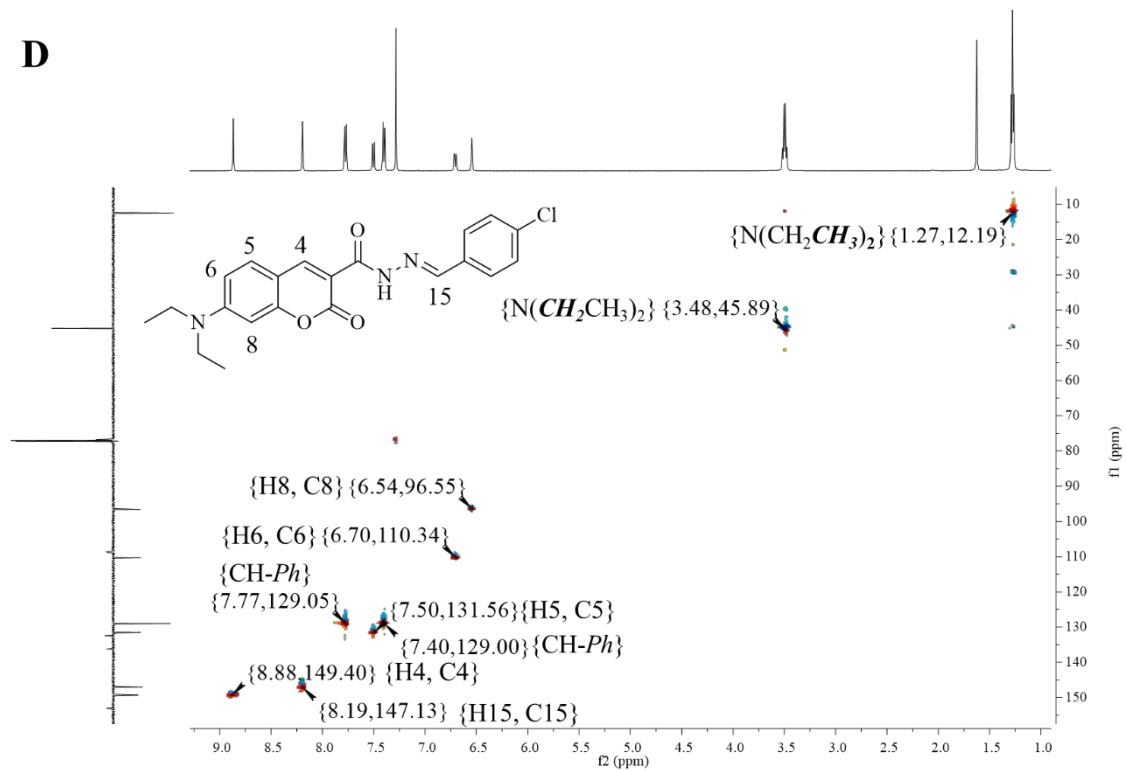


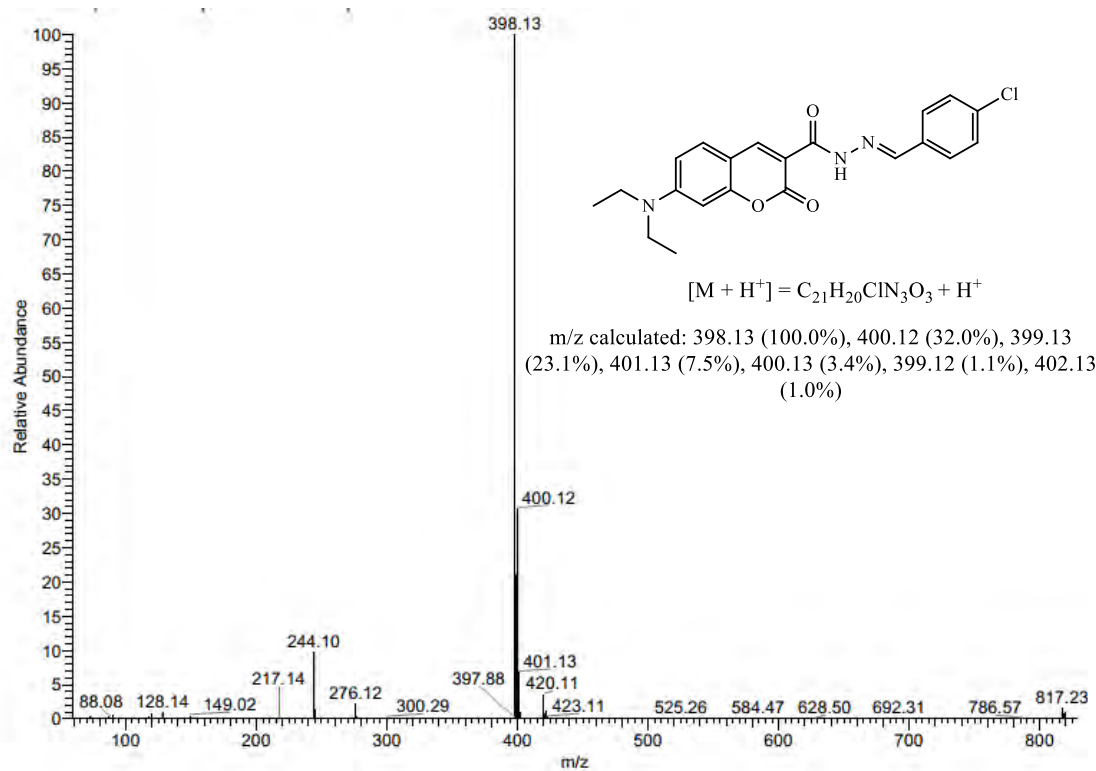
Figura A11: Espectros de UV-Vis de HL3 em: (A) DMF a  $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  e (B) tampão fosfato a  $5 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ .



**Figura A12:** Espectros de RM de **HL3** em  $\text{CDCl}_3$ . **(A)** RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) e **(B)** COSY.



**Figura A13:** Espectro 2D de RMN (HSQC) de **HL3** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura A14:** Espectro de massas MS/ESI de **HL3**.

IV. *(E)*-7-(dietilamino)-*N'*-(4-bromobenzilideno)-2-oxo-2*H*-cromona-3-carboidrazida (**HL4**)

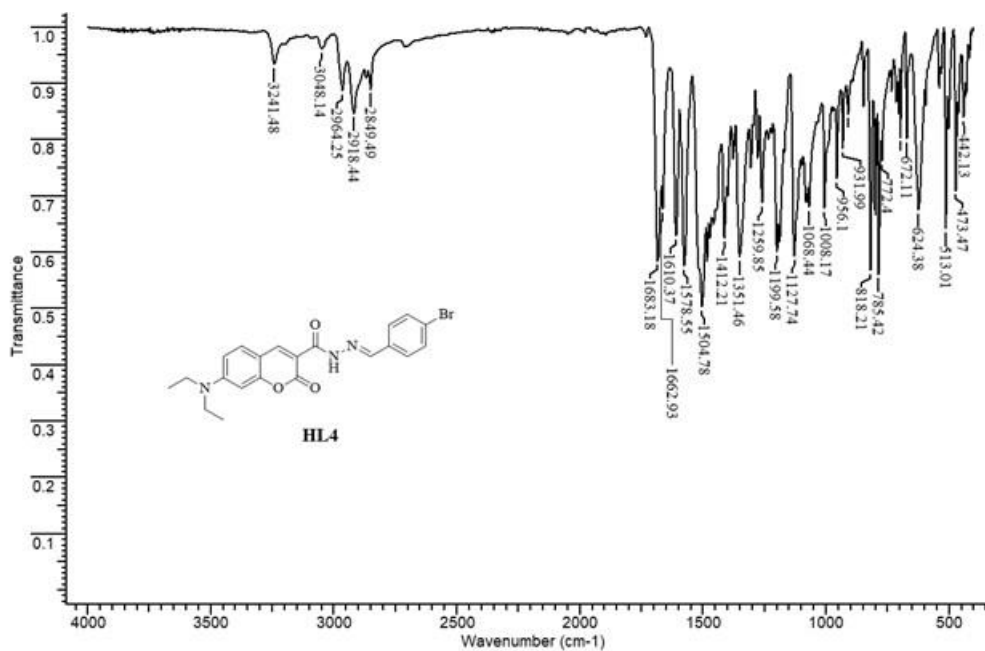


Figura A15: Espectro de IV de **HL4**.

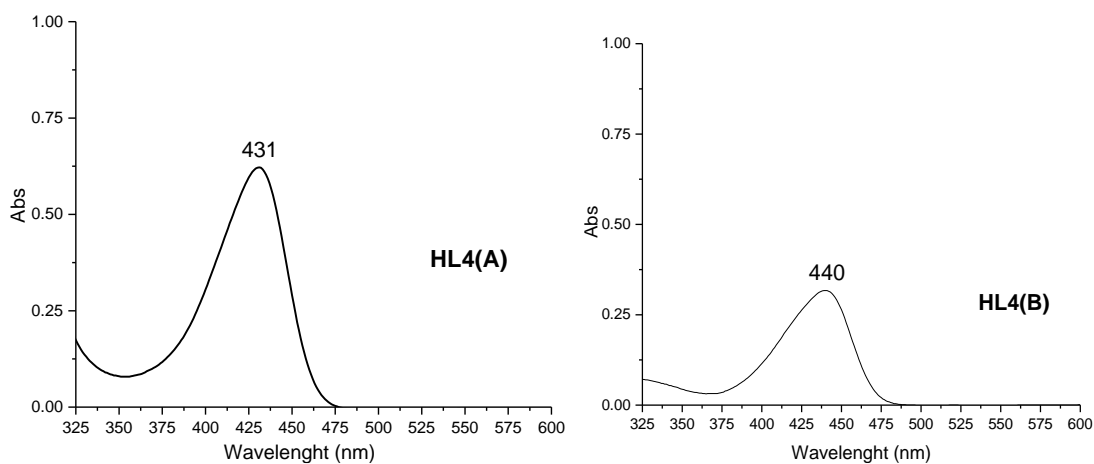


Figura A16: Espectros de UV-Vis de **HL4** em: (A) DMF a  $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  e (B) tampão fósforo a  $5 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ .

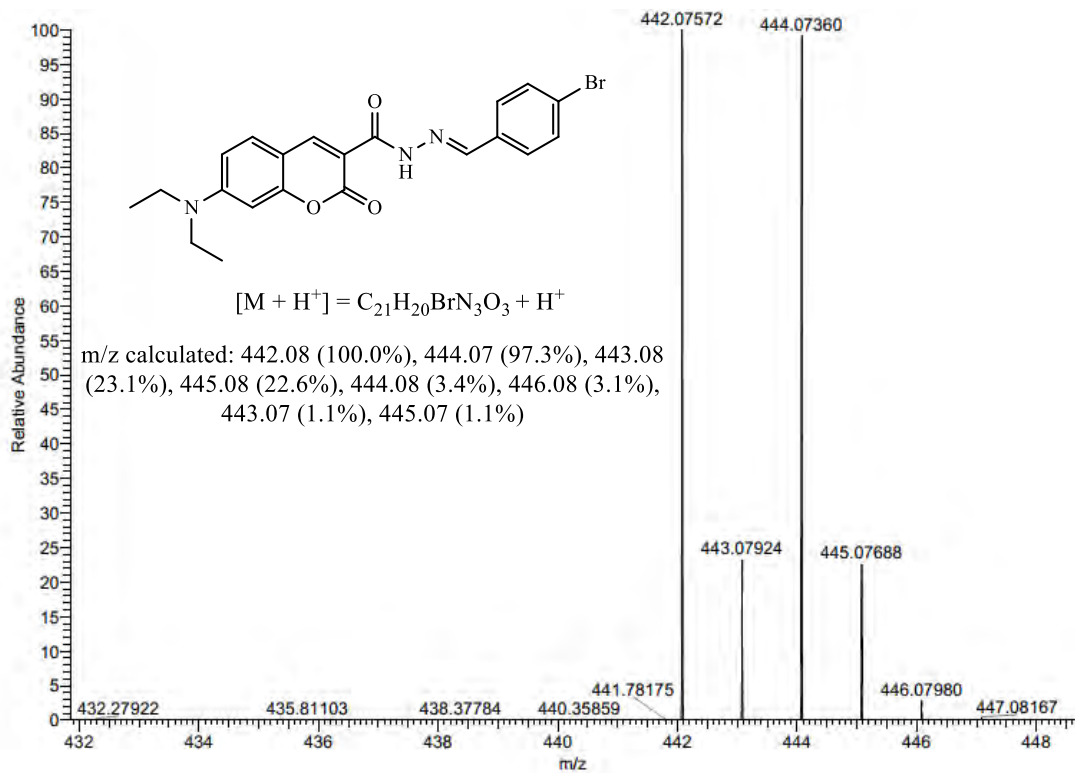


Figura A17: Espectro de massas MS/ESI de HL4.

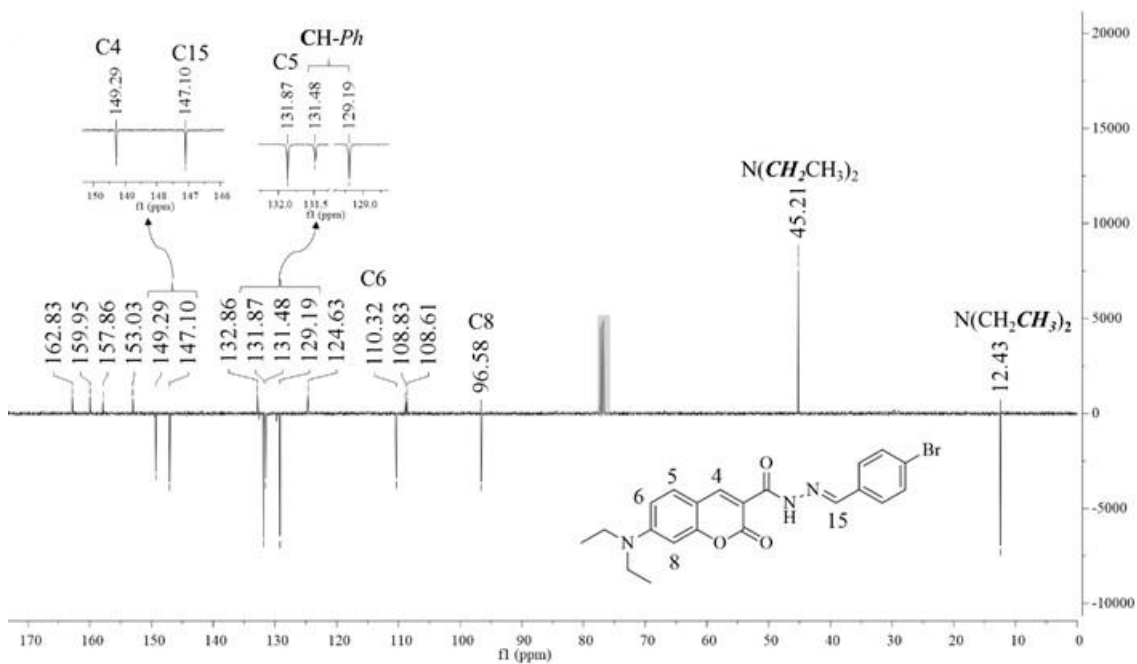
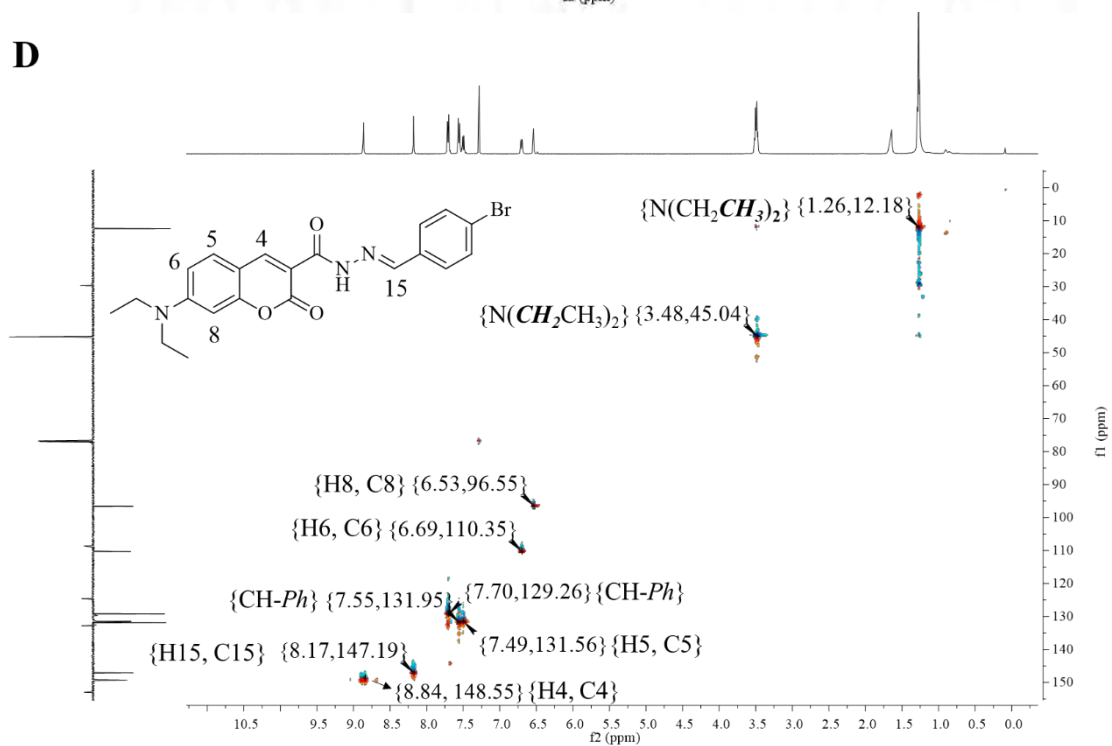
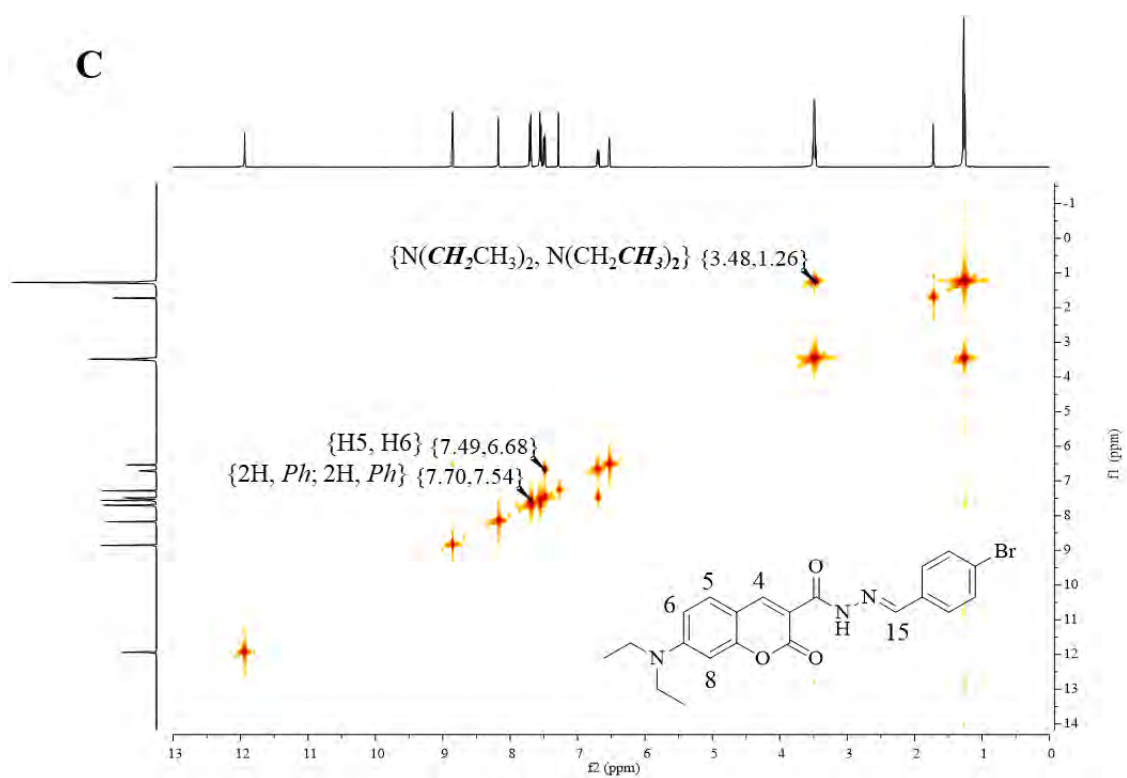


Figura A18: Espectros de RMN DEPTQ (RMN de  $^{13}C$  - 125 MHz) de HL4 em  $CDCl_3$ .



**Figura A19:** Espectros de RMN 2D de **HL4** in  $CDCl_3$ . **(C)** COSY e **(D)** HSQC.



V. *(E)*-(4-metoxibenzilideno)-7-(dietilamino)-*N'*-2-oxo-2*H*-cromona-3-carboidrazida (**HL5**)

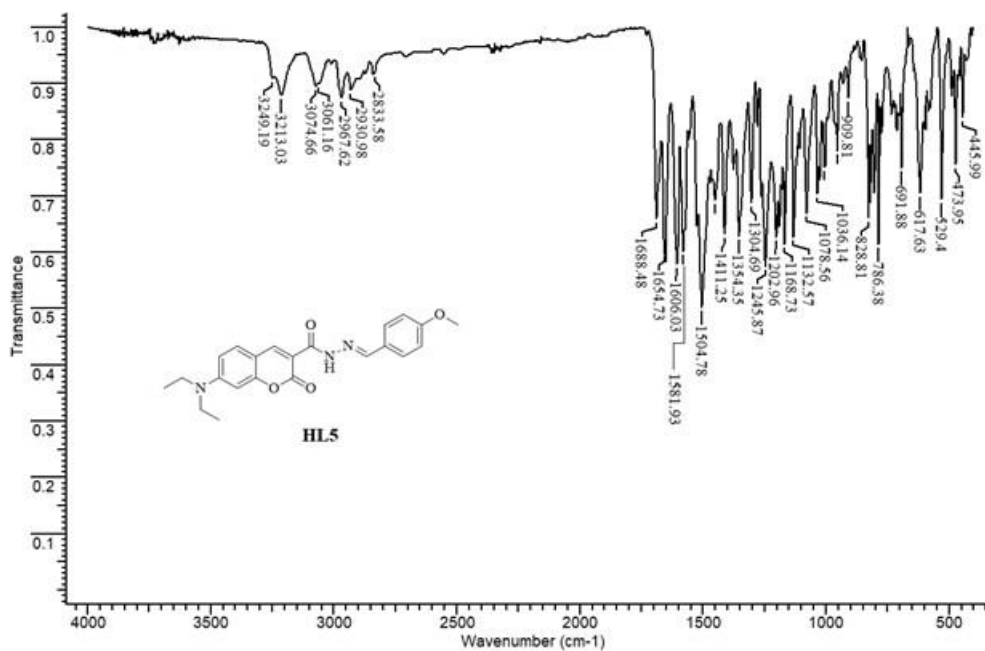


Figura A20: Espectro de IV de **HL5**.

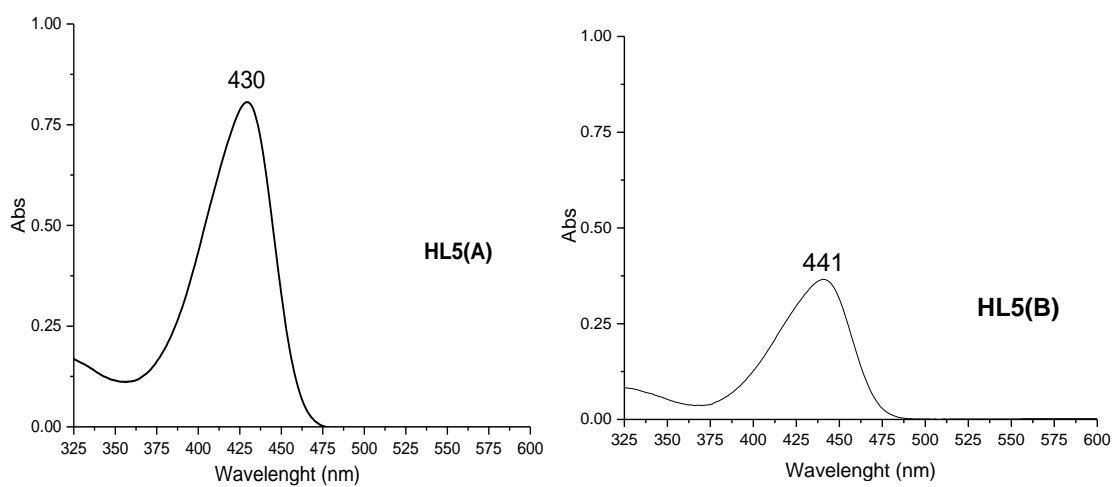


Figura A21: Espectros de UV-Vis de **HL5** em: (A) DMF a  $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  e (B) tampão fosfato a  $5 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ .

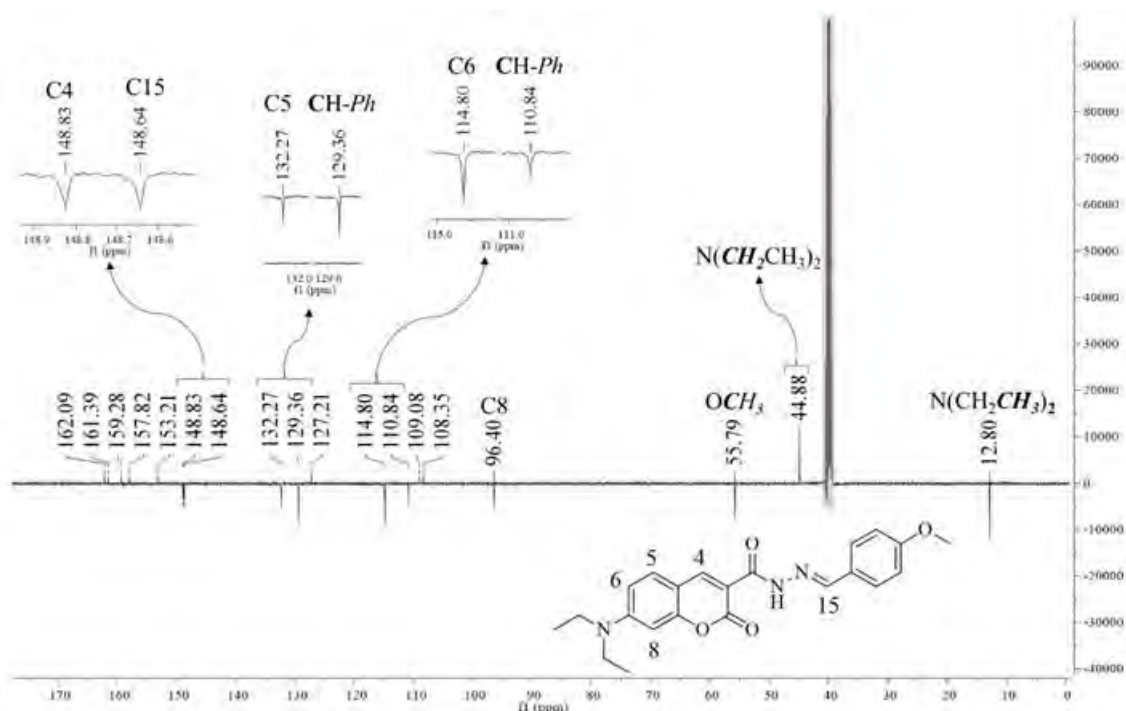


Figura A22: Espectro de RMN 1D de <sup>13</sup>C de HL5 em DMSO-d<sub>6</sub> (125 MHz).

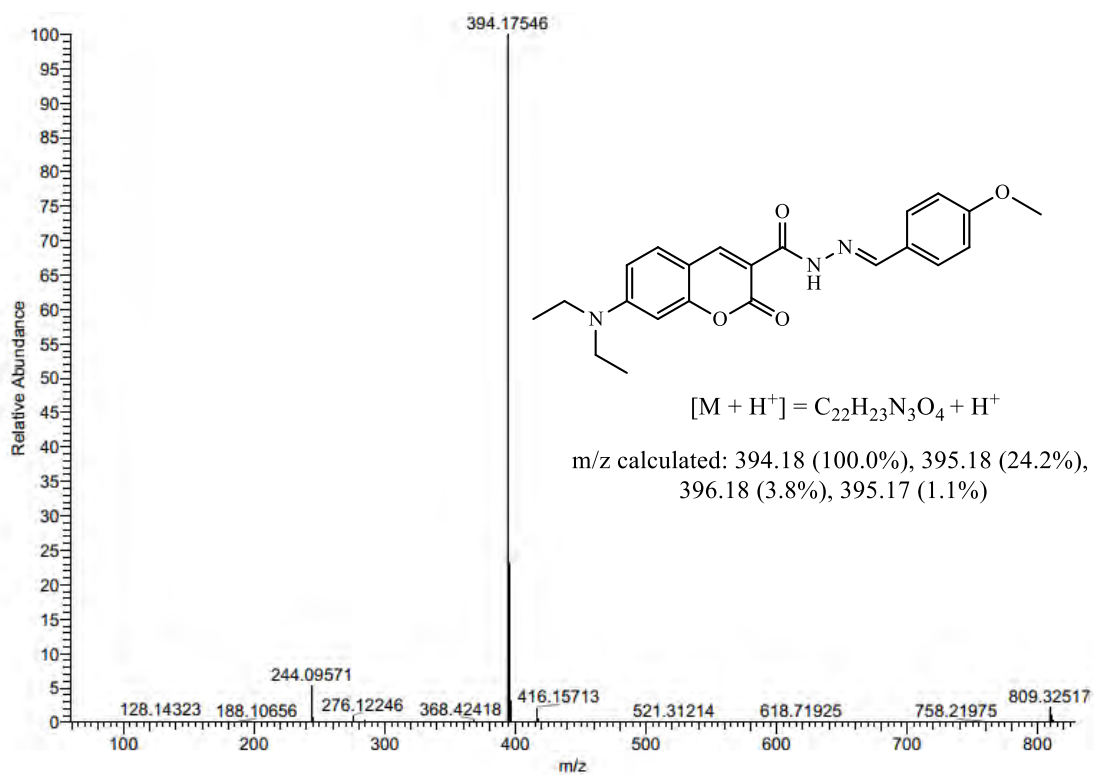
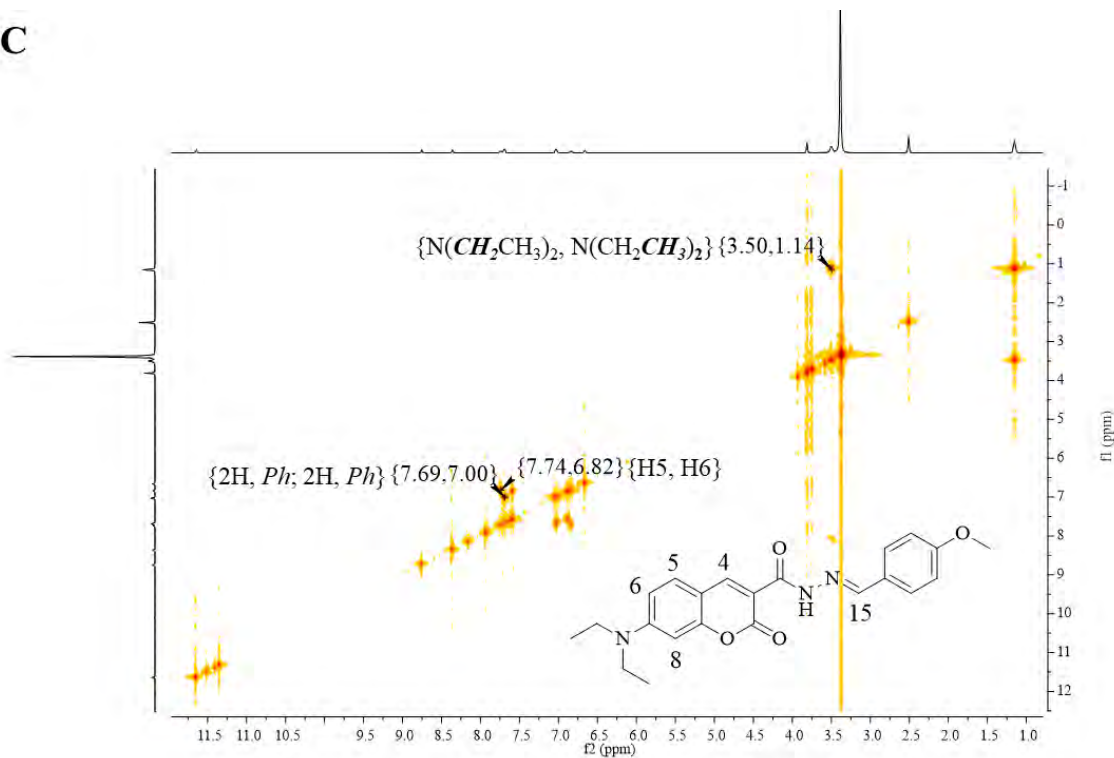
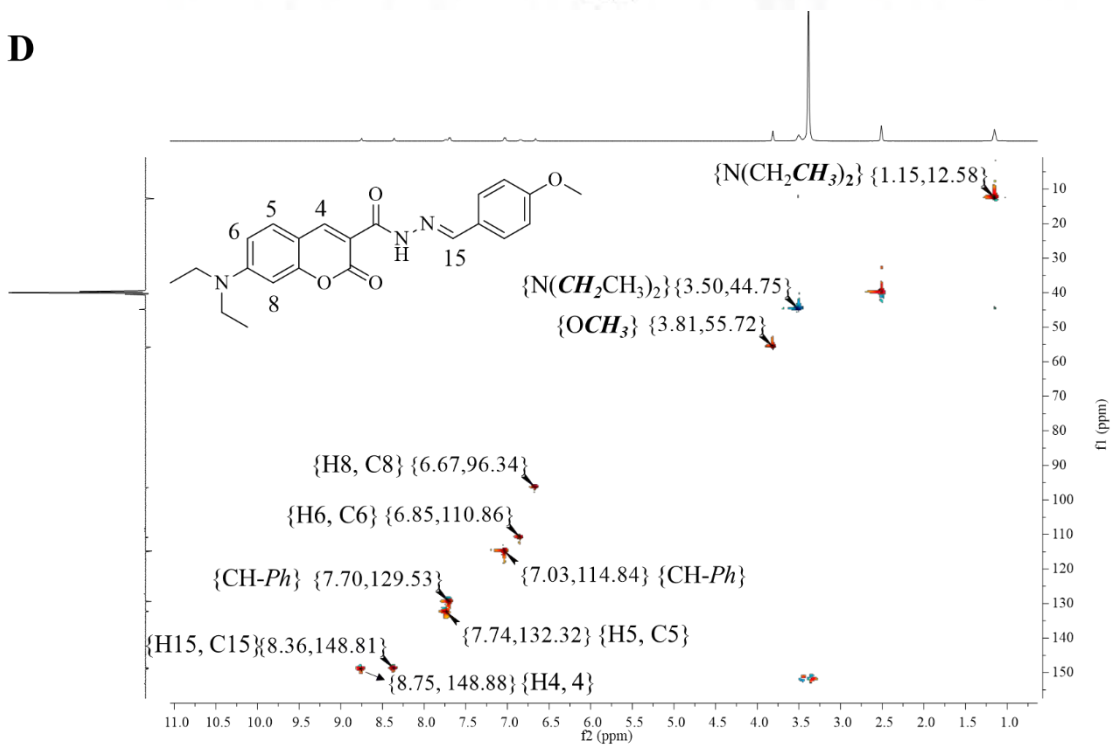


Figura A23: Espectro de massas MS/ESI de HL5.

**C****D**

**Figura A24:** Espectros de RMN 2D de **HL5** em DMSO- $d_6$ . (C) COSY e (D) HSQC.

VI. 3-(6-(metil)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-oxopropanoato de etila (**HL6**)

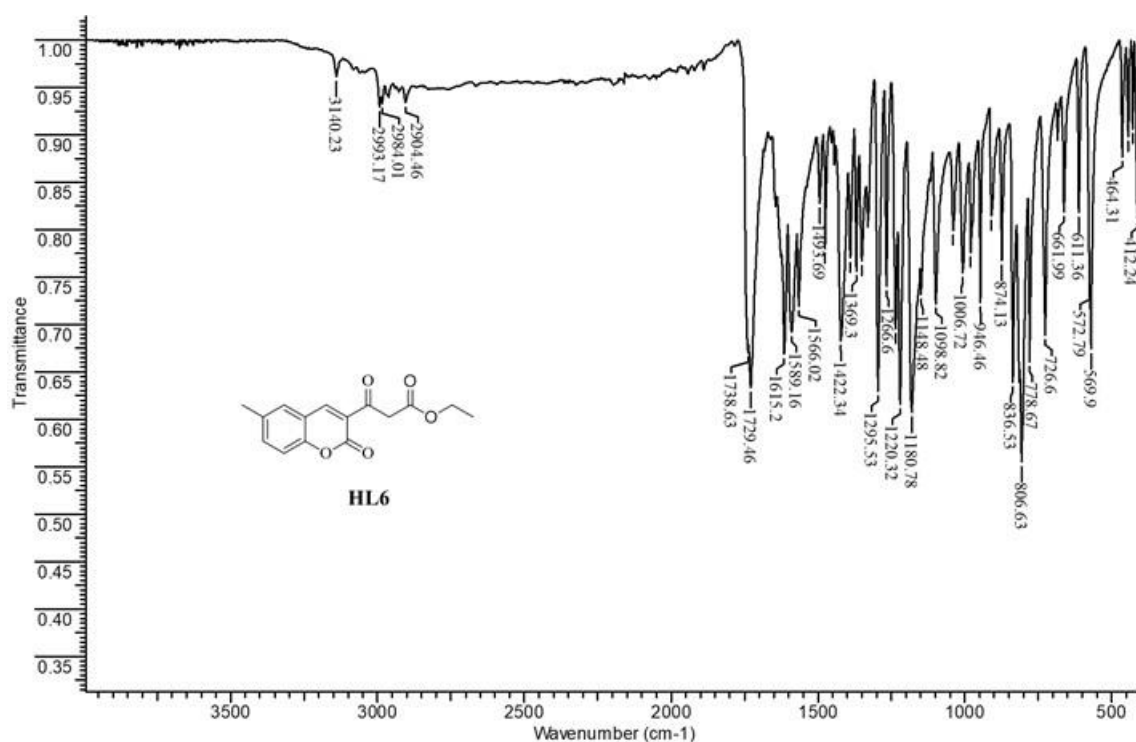


Figura A25: Espectro de IV de HL6.

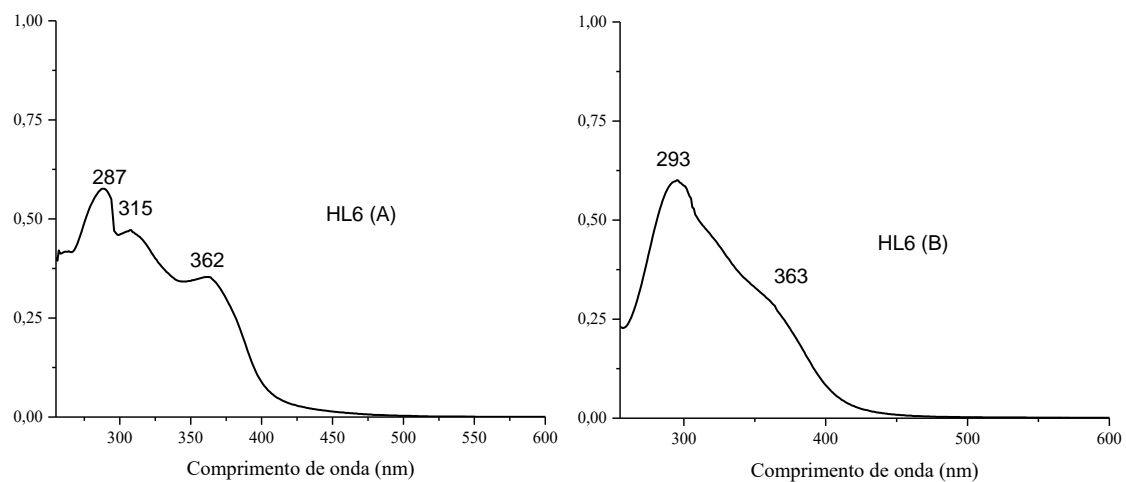
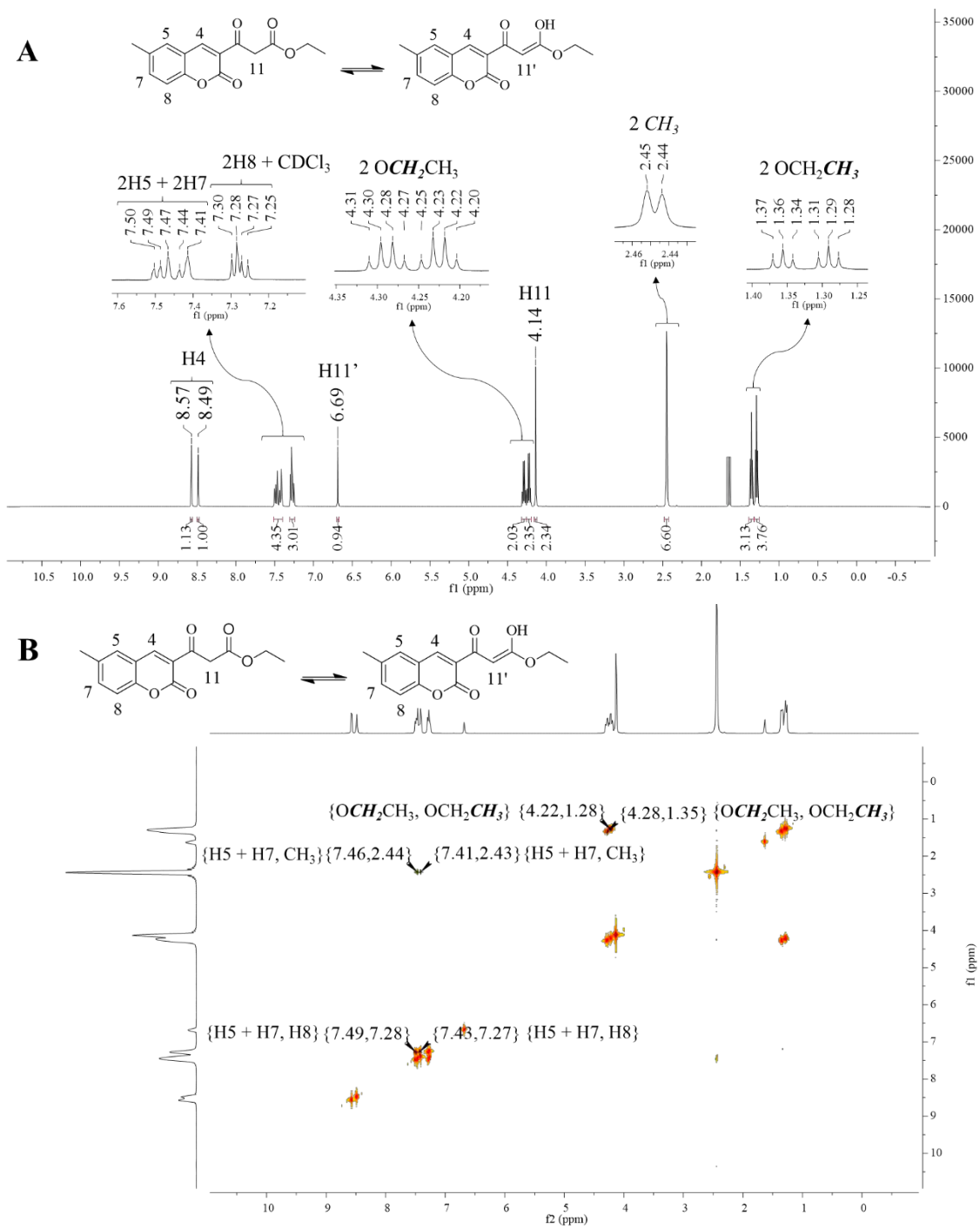
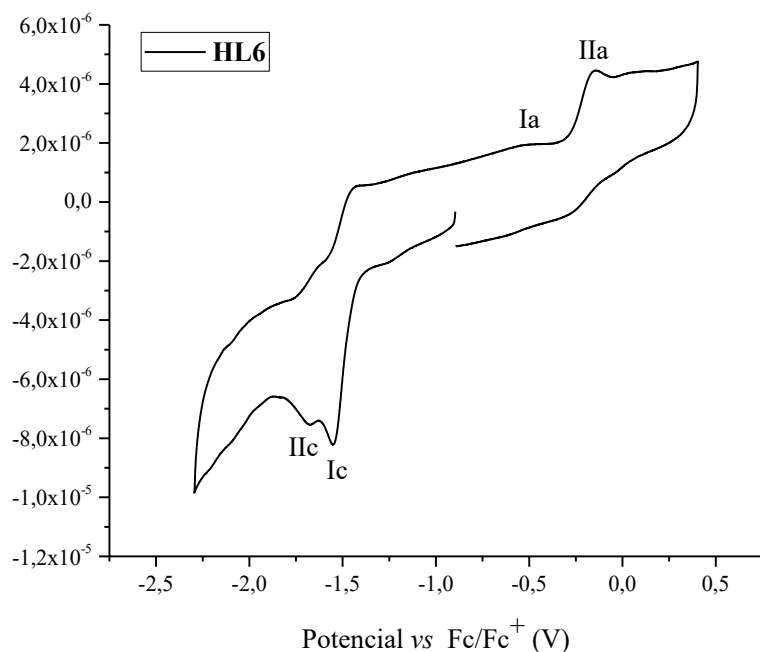


Figura A26: Espectros de UV-Vis de HL6 em: (A) DMF a  $5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  e (B) tampão fosfato a  $5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ .

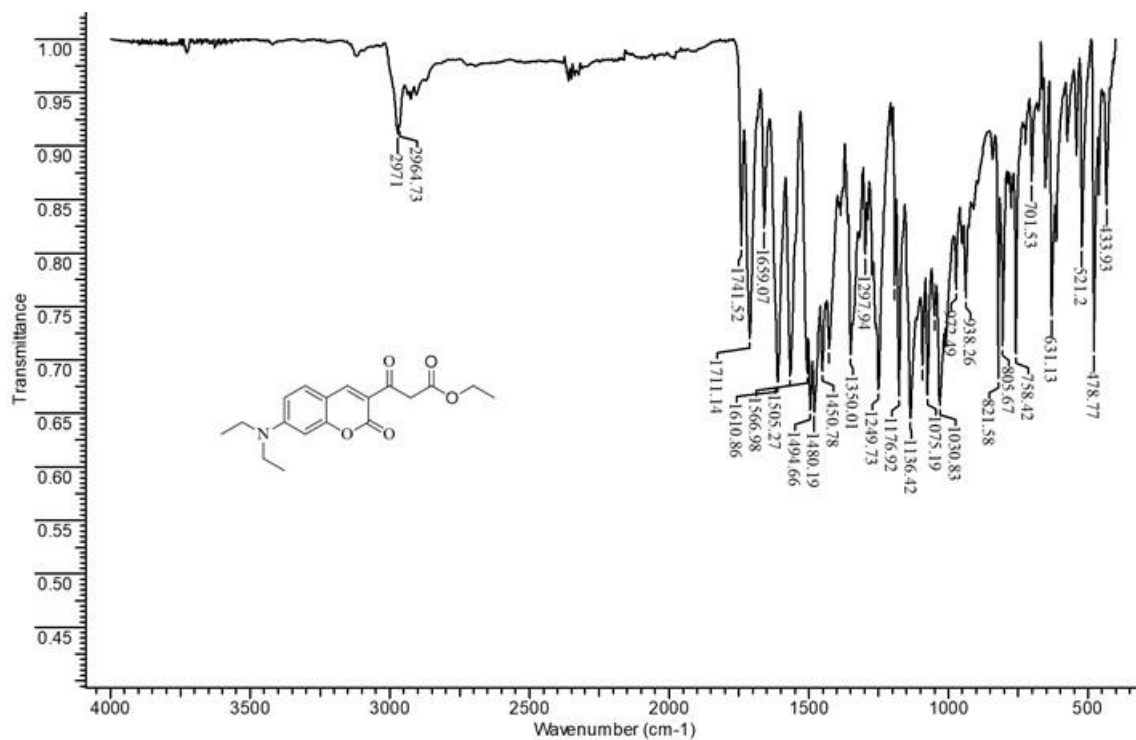


**Figura A27:** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) (A) e COSY (B) de HL6 em  $\text{CDCl}_3$ .

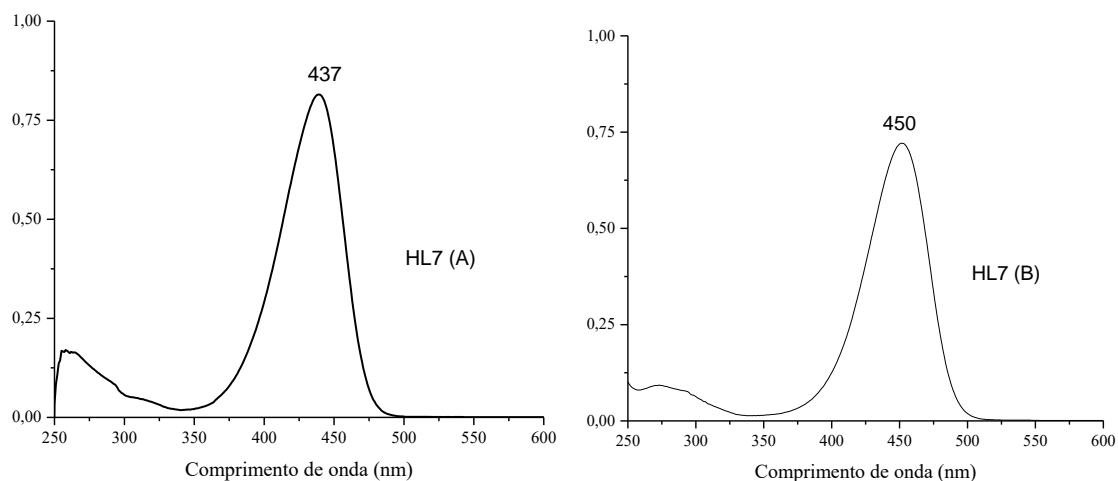


**Figura A28:** Voltamograma cíclico de **HL6** em DMF seco a  $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  em TBAP  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  a  $100 \text{ mV s}^{-1}$ .

VII. 3-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-oxopropanoato de etila (**HL7**)

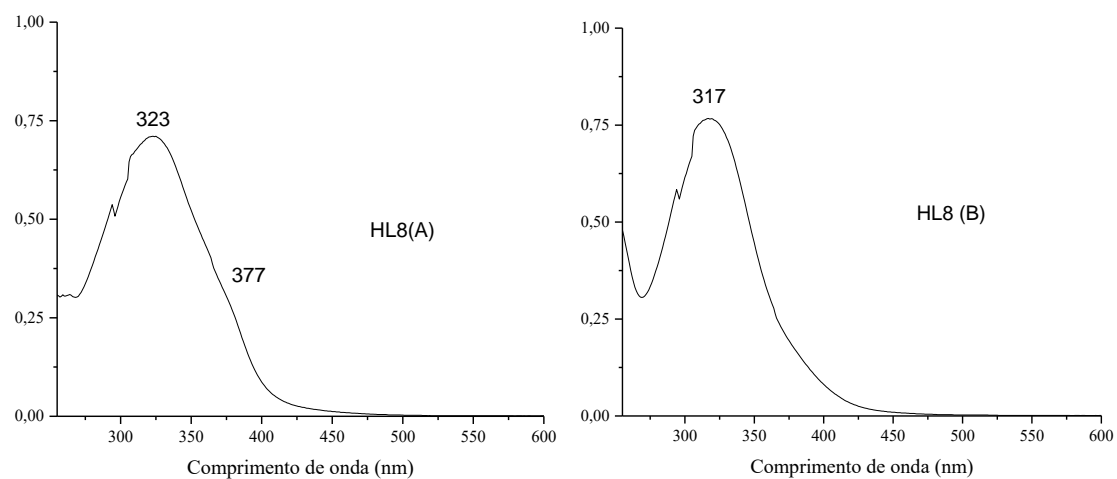


**Figura A29:** Espectro de IV de **HL7**.

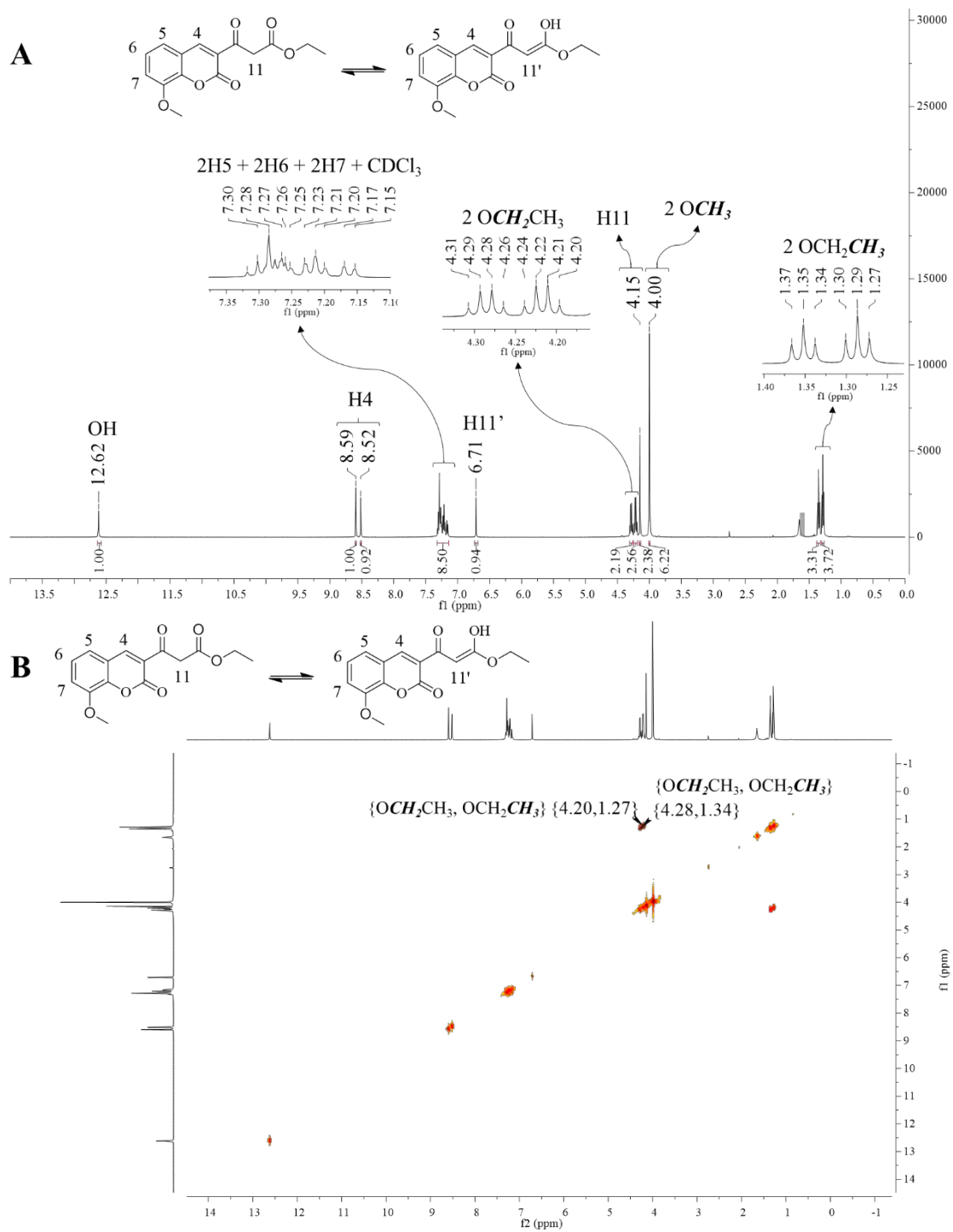


**Figura A30:** Espectros de UV-Vis de **HL7** em: **(A)** DMF a  $2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  e **(B)** tampão fosfato a  $2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ .

VIII. 3-(8-(metoxi)-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-3-oxopropanoato de etila (**HL8**)

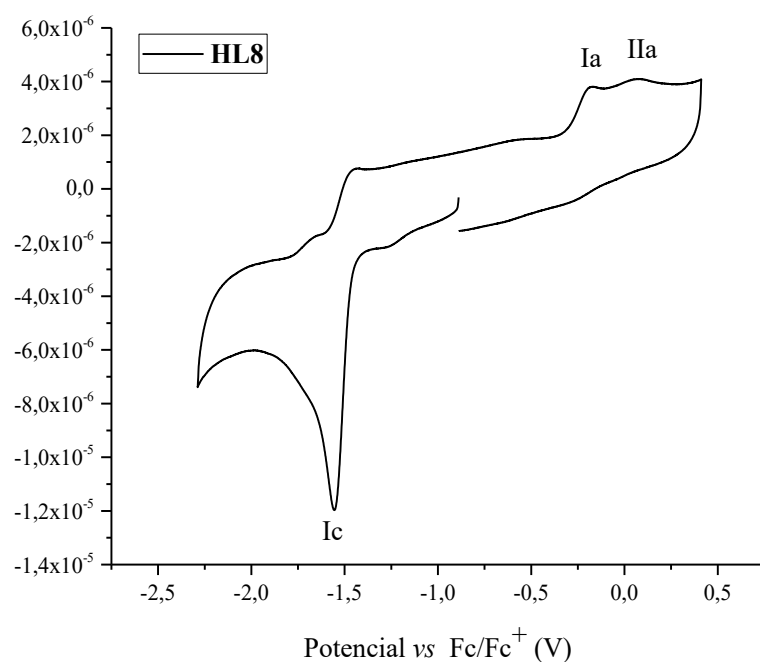


**Figura A31:** Espectros de UV-Vis de **HL8** em: **(A)** DMF a  $5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  e **(B)** tampão fosfato a  $6 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ .



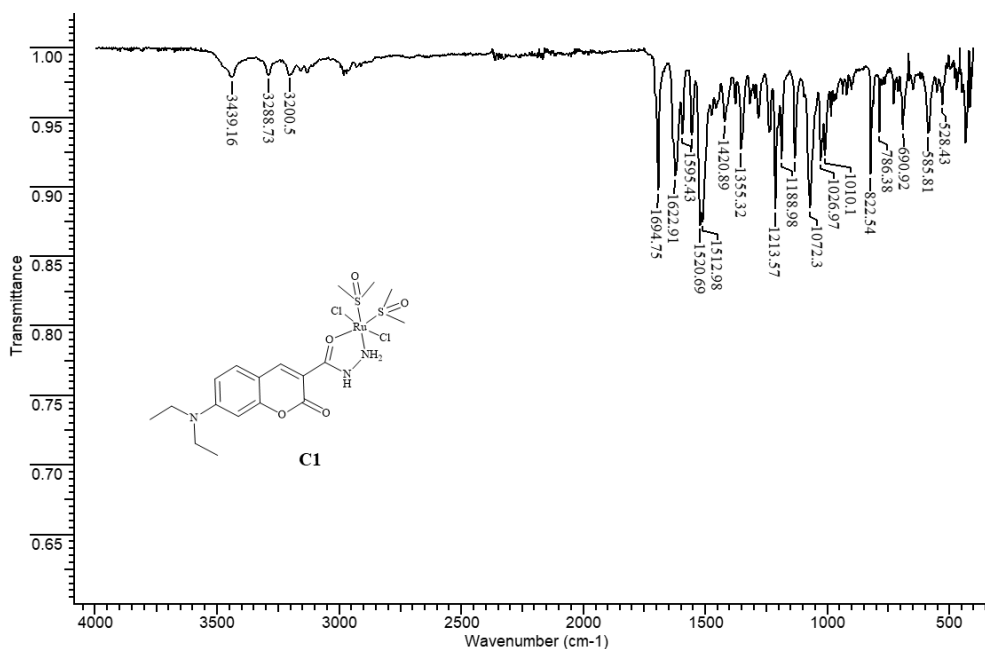
**Figura A32:** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) (A) e COSY (B) de HL8 em  $\text{CDCl}_3$ .



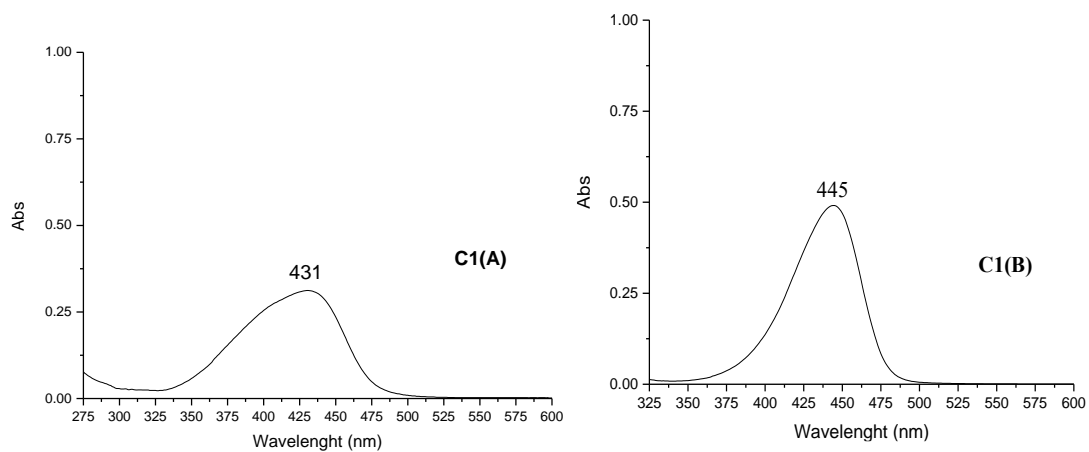


**Figura A33:** Voltamograma cíclico de **HL8** em DMF seco a  $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  em TBAP  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  a  $100 \text{ mV s}^{-1}$ .

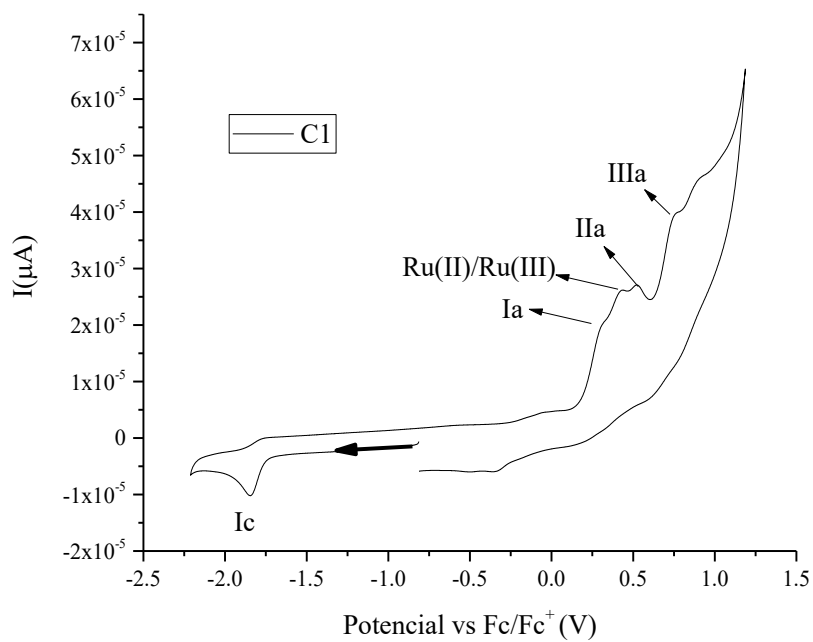
IX. *trans*-dicloro-*cis*-bis(dimetilsulfóxido)-7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromona-3-carboidrazidarutênio (II) (**C1**)



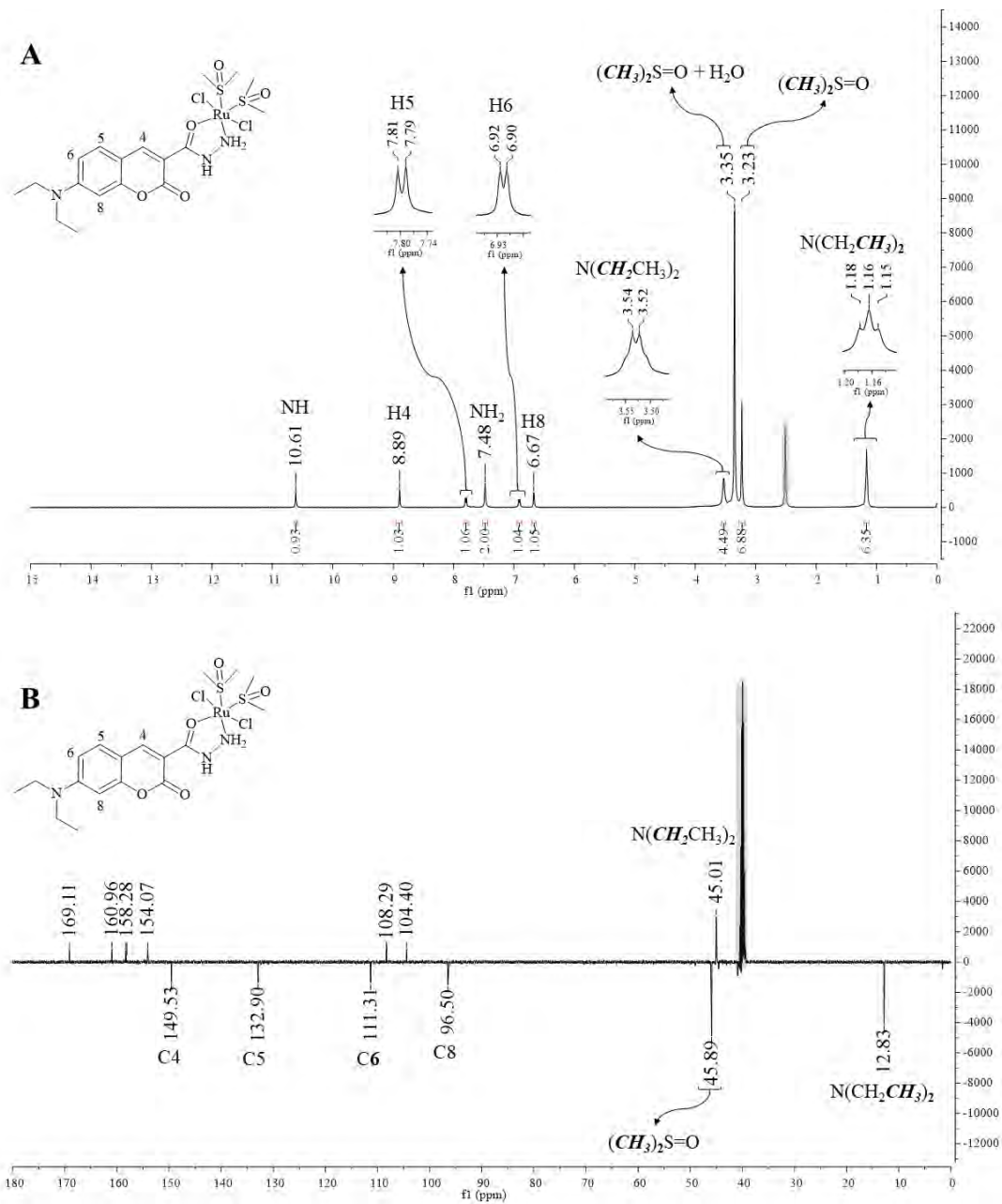
**Figura A34:** Espectro de IV de **C1**.



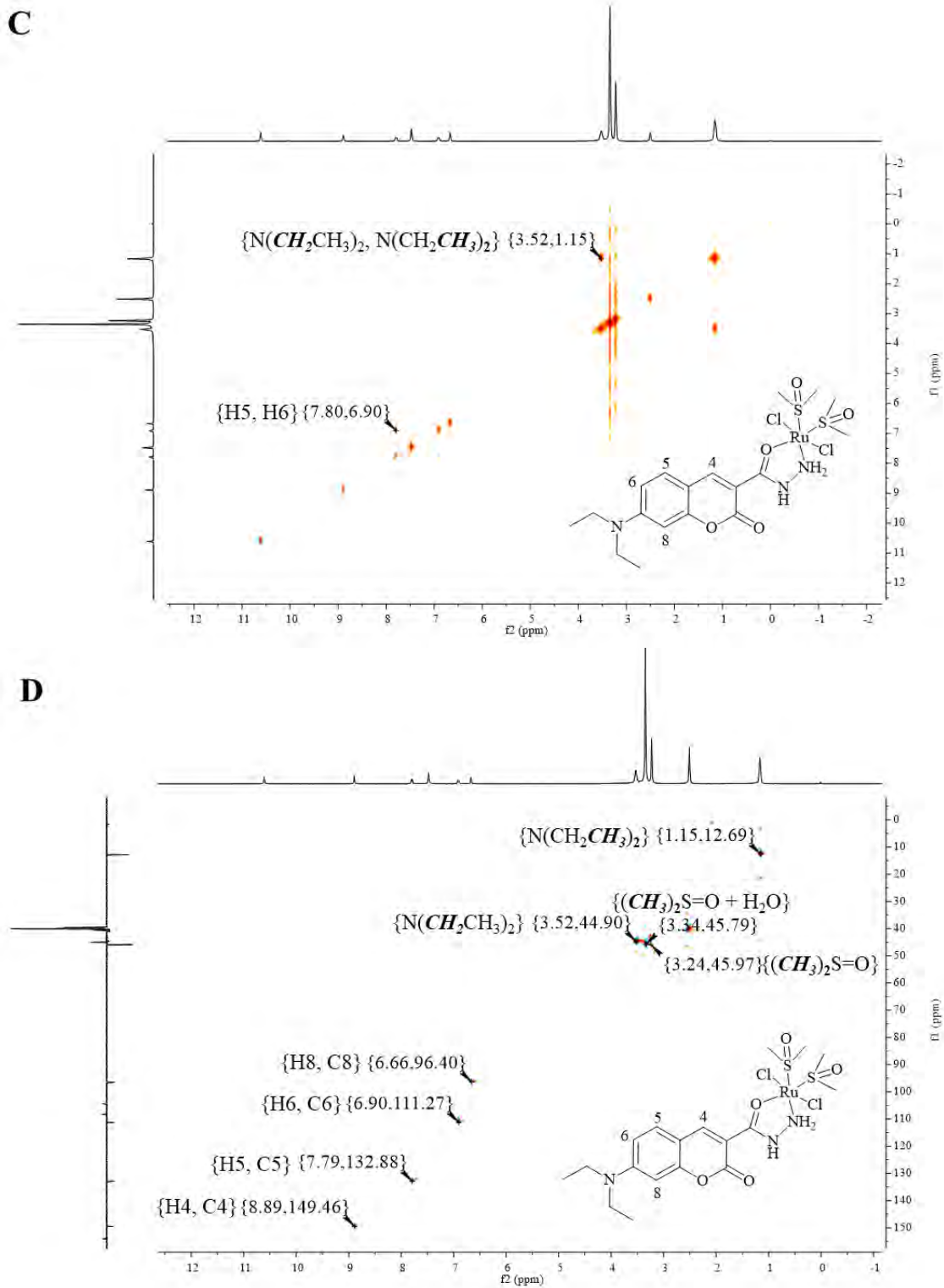
**Figura A35:** Espectros de UV-Vis de **C1** em: **(A)** DMF a  $2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$  e **(B)** tampão fosfato a  $9 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ .



**Figura A36:** Voltamograma cíclico de **C1** em DMF seco a  $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  em TBAP  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  a  $100 \text{ mVs}^{-1}$ .

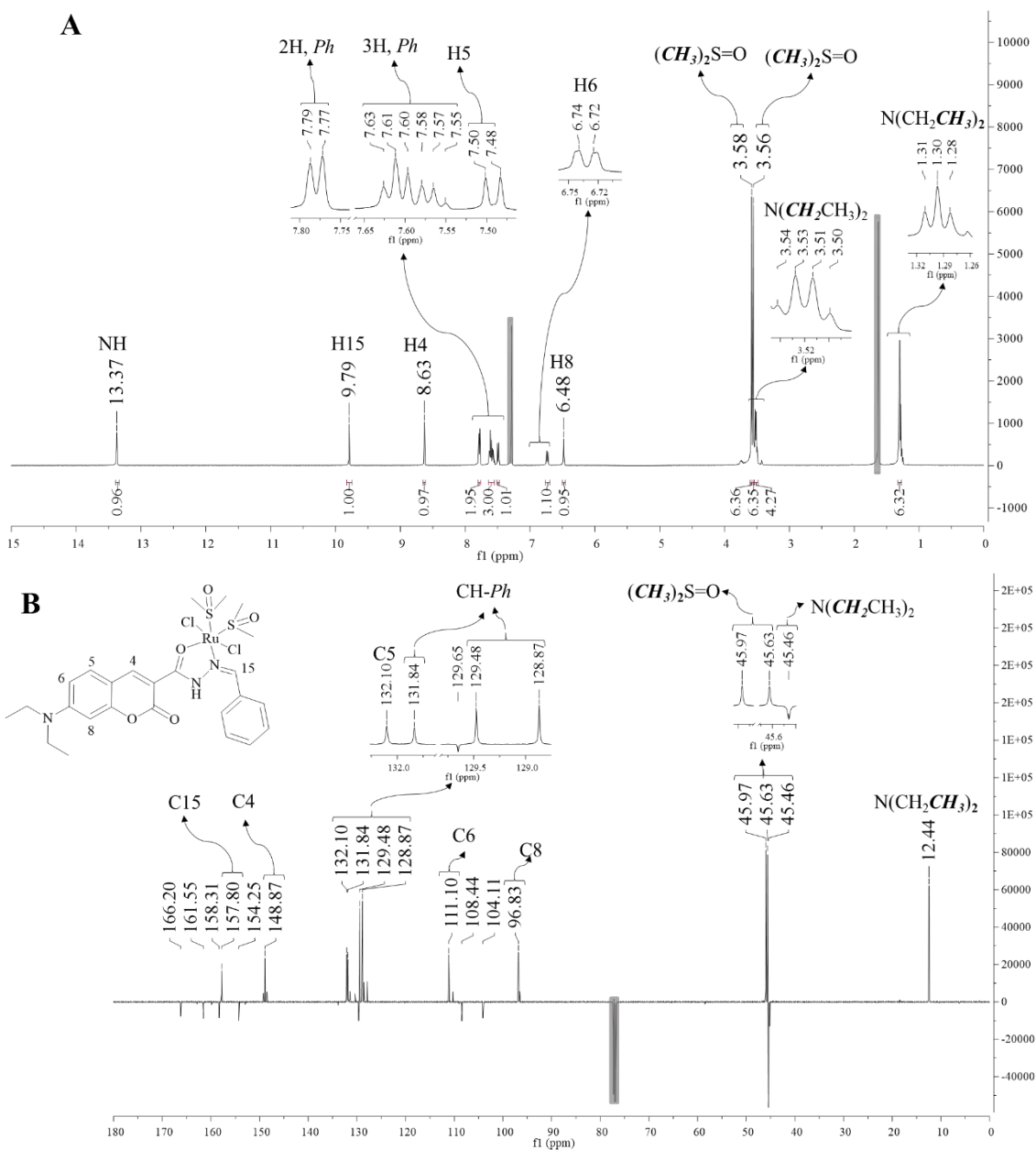


**Figura A37:** Espectros de RMN 1D de C1 em DMSO- $d_6$ . **(A)** RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) e **(B)** DEPTQ (RMN de  $^{13}\text{C}$  - 125 MHz).

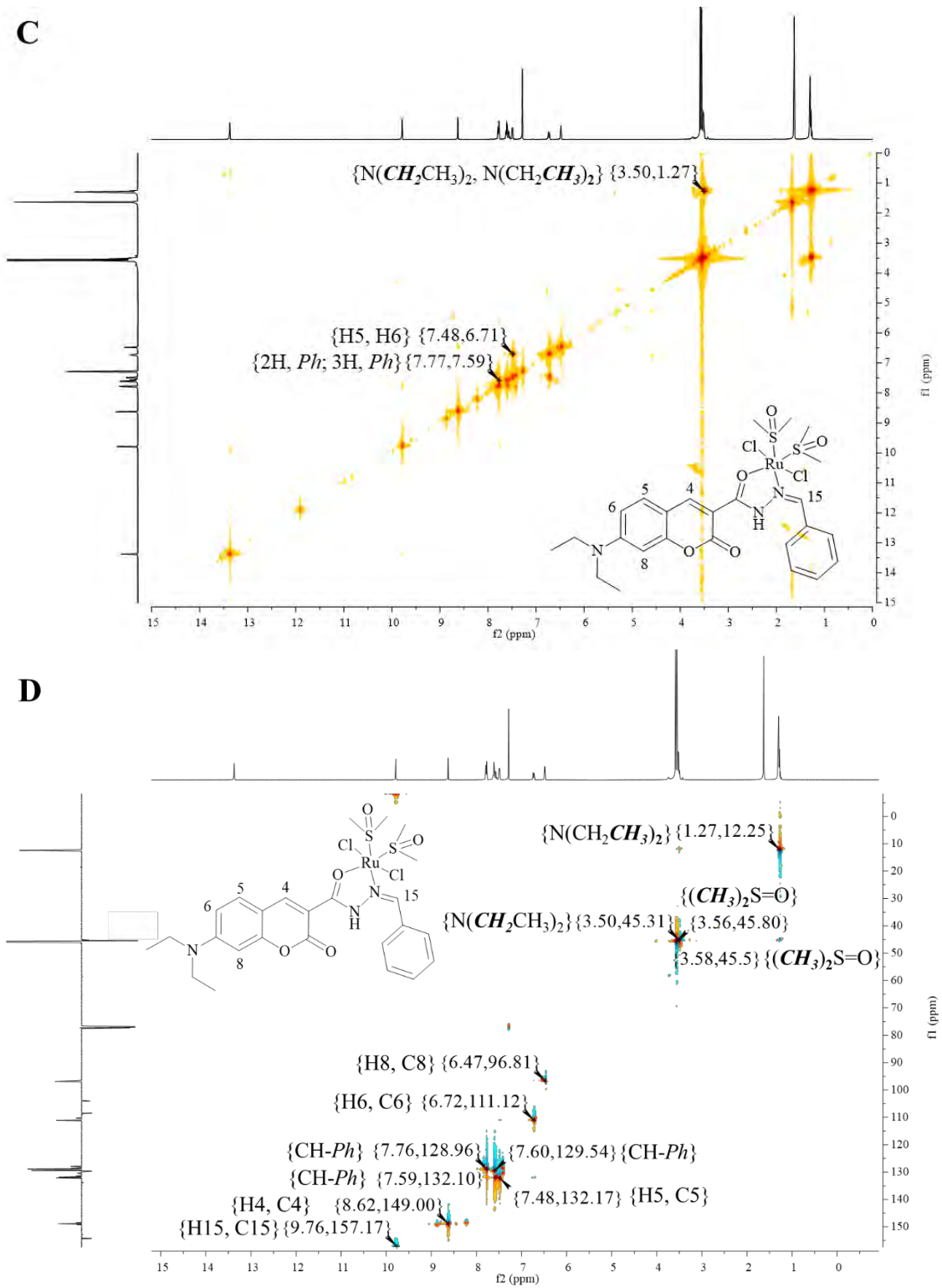


**Figura A38:** Espectros de RMN 2D de C1 em DMSO-d<sub>6</sub>. (C) COSY e (D) HSQC.

X. *trans*-dicloro-*cis*-bis(dimetilsulfóxido)-(*Z*)-*N'*-benzilideno-7-(dietilamino)-2oxo-2*H*-cromona-3-carboidrazidarutênio (II) (**C2**)

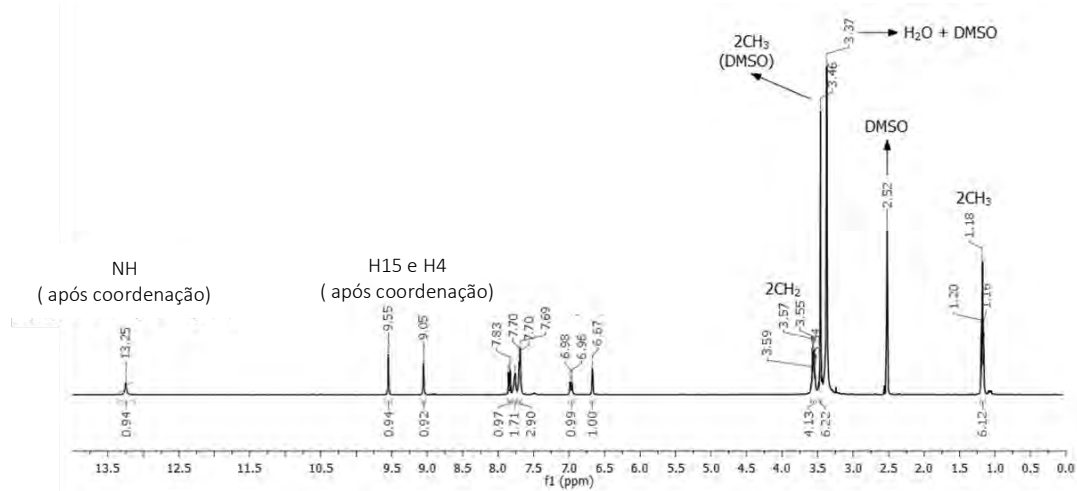


**Figura A39:** Espectros de RMN 1D de **C2** em  $\text{CDCl}_3$ . (A) RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) e (B) DEPTQ (RMN de  $^{13}\text{C}$  - 125 MHz).

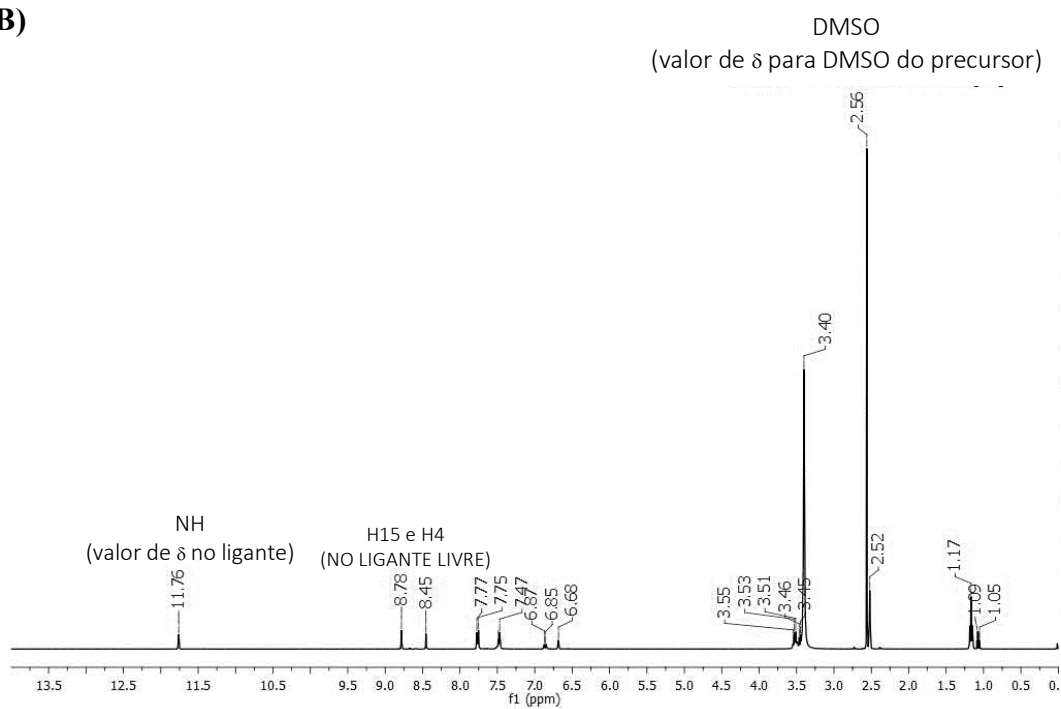


**Figura A40:** Espectros de RMN 2D de **C2** em  $CDCl_3$ . (C) COSY e (D) HSQC.

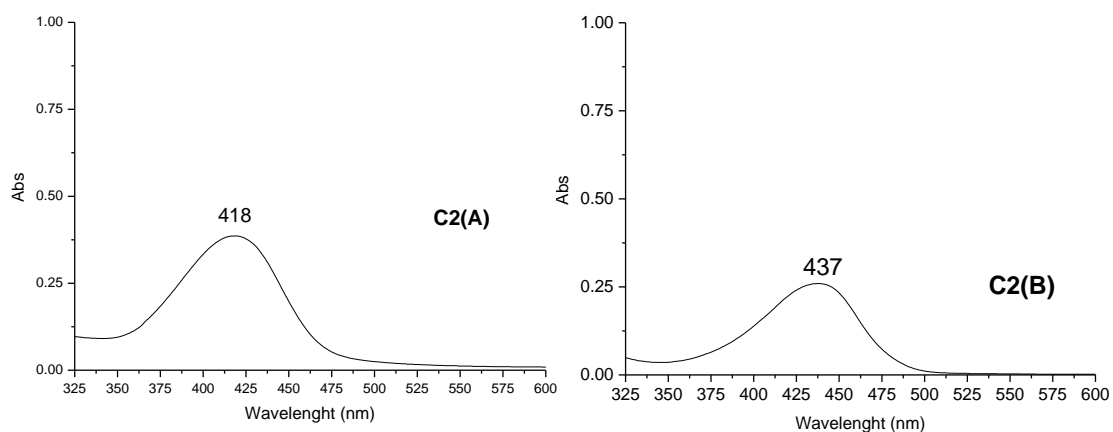
(A)



(B)

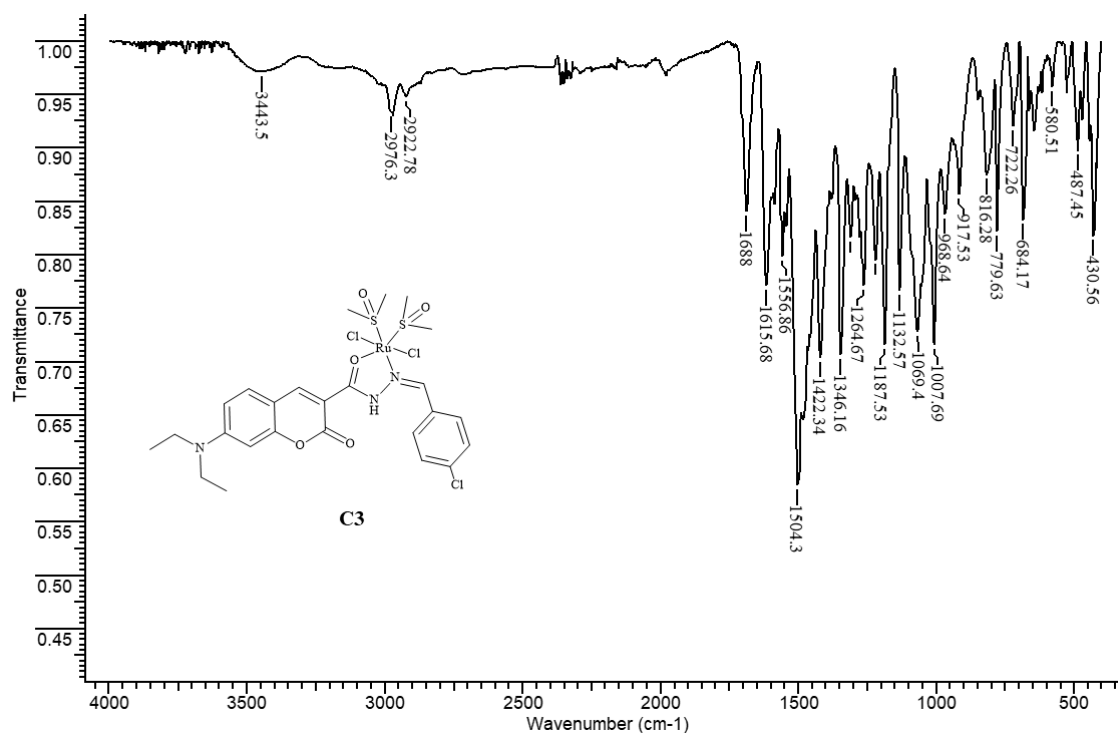


**Figura A41:** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **C2** em DMSO (500 MHz) (A). Espectro obtido, utilizando a mesma solução, após 24 h (B).



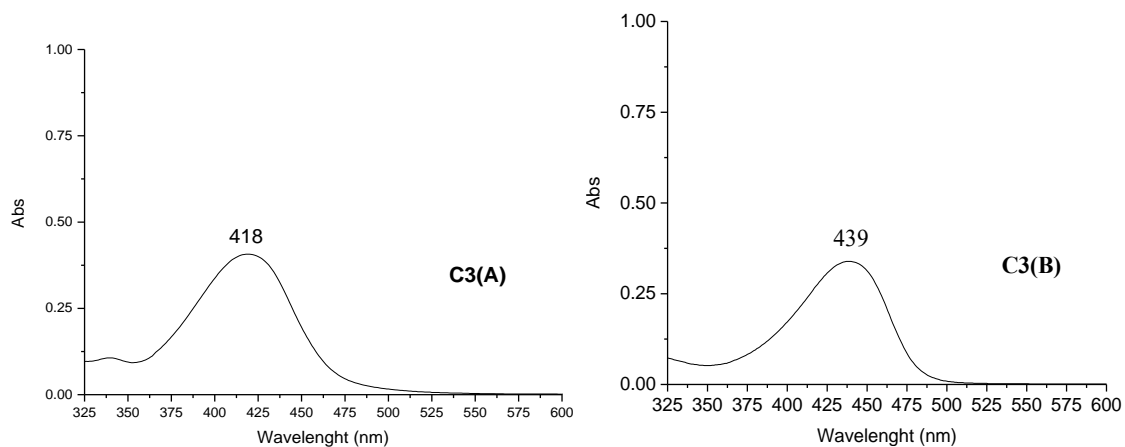
**Figura A42:** Espectros de UV-Vis de **C2** ( $1 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>) em: **(A)** DMF e **(B)** tampão fosfato.

XI. *trans*-dicloro-*cis*-bis(dimetilsulfóxido)-(*Z*)-*N'*-4-clorobenzilideno-7-(dietilamino)-2oxo-2*H*-cromona-3-carboidrazidarutênio (II) (**C3**)

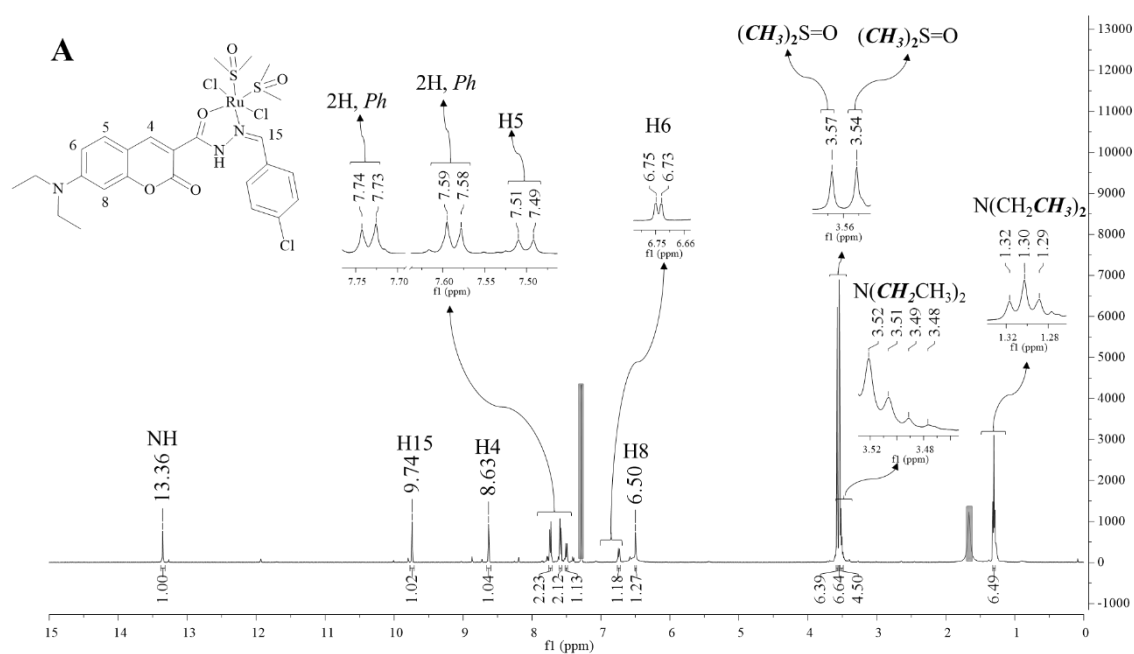


**Figura A43:** Espectro de IV de **C3**.

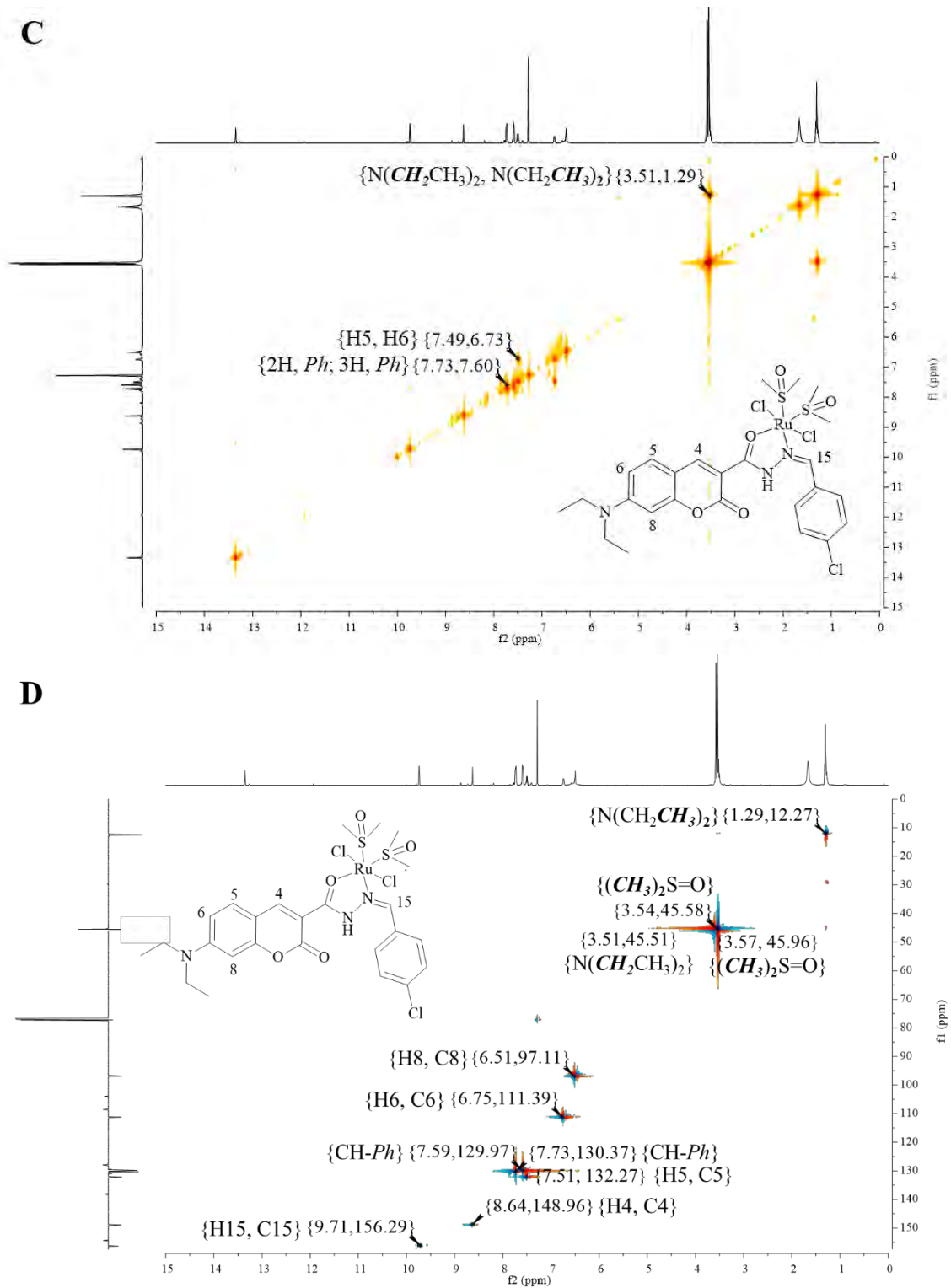




**Figura A44:** Espectros de UV-Vis de **C3** ( $1 \times 10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>) em (A) DMF e (B) tampão fosfato.



**Figura A45:** Espectros de RMN 1D de **C3** em CDCl<sub>3</sub>. (A) RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz) e (B) DEPTQ (RMN de <sup>13</sup>C - 125 MHz).



**Figura A46:** Espectros de RMN 2D de **C3** em  $CDCl_3$ . **(C)** COSY e **(D)** HSQC.

XII. *trans*-dicloro-*cis*-bis(dimetilsulfóxido)-(*Z*)-*N'*-4-bromobenzilideno-7-(dietilamino)-2oxo-2*H*-cromona-3-carboidrazidarutênio (II) (C4)

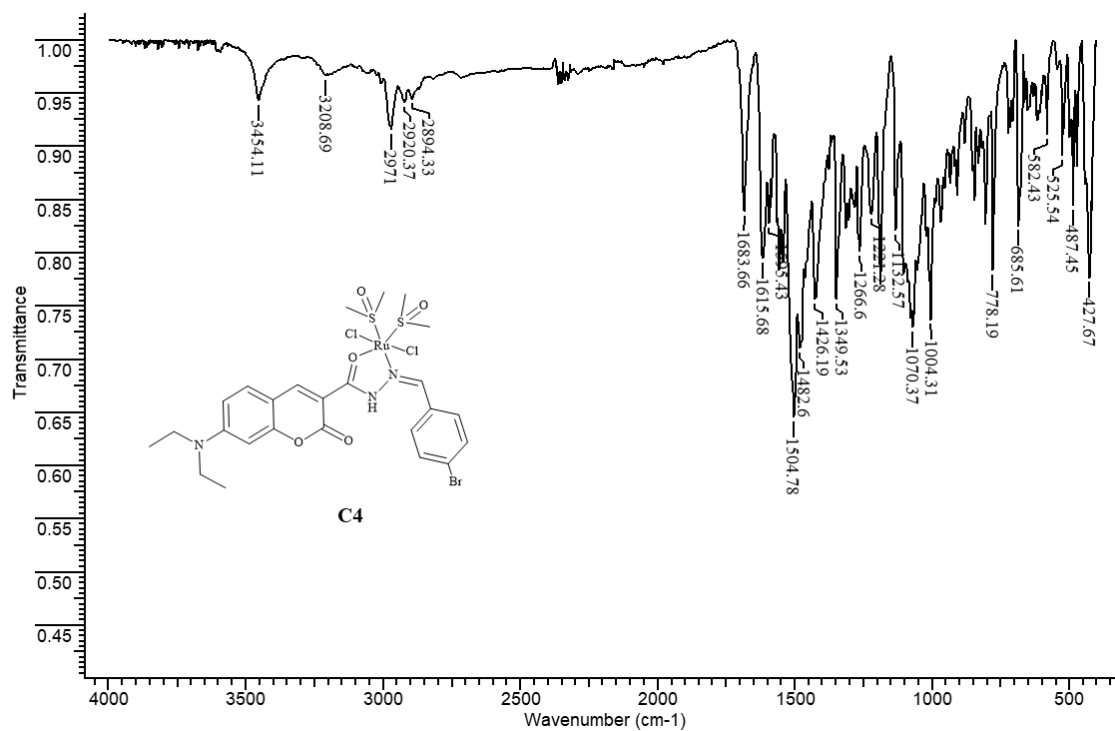


Figura A47: Espectro de IV de C4.

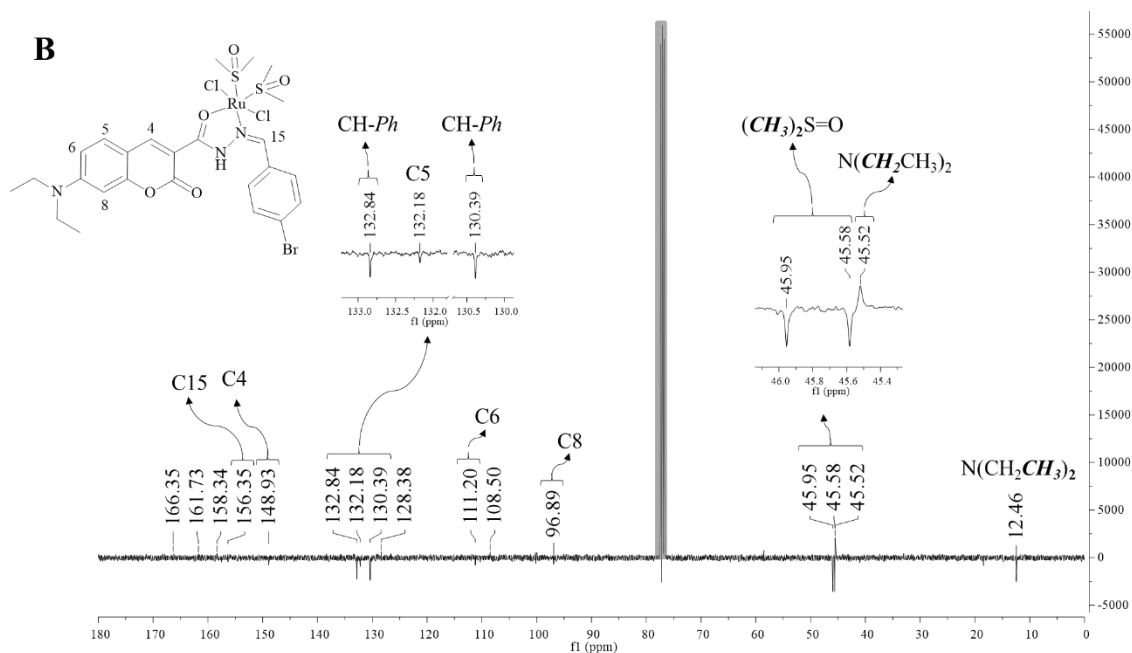
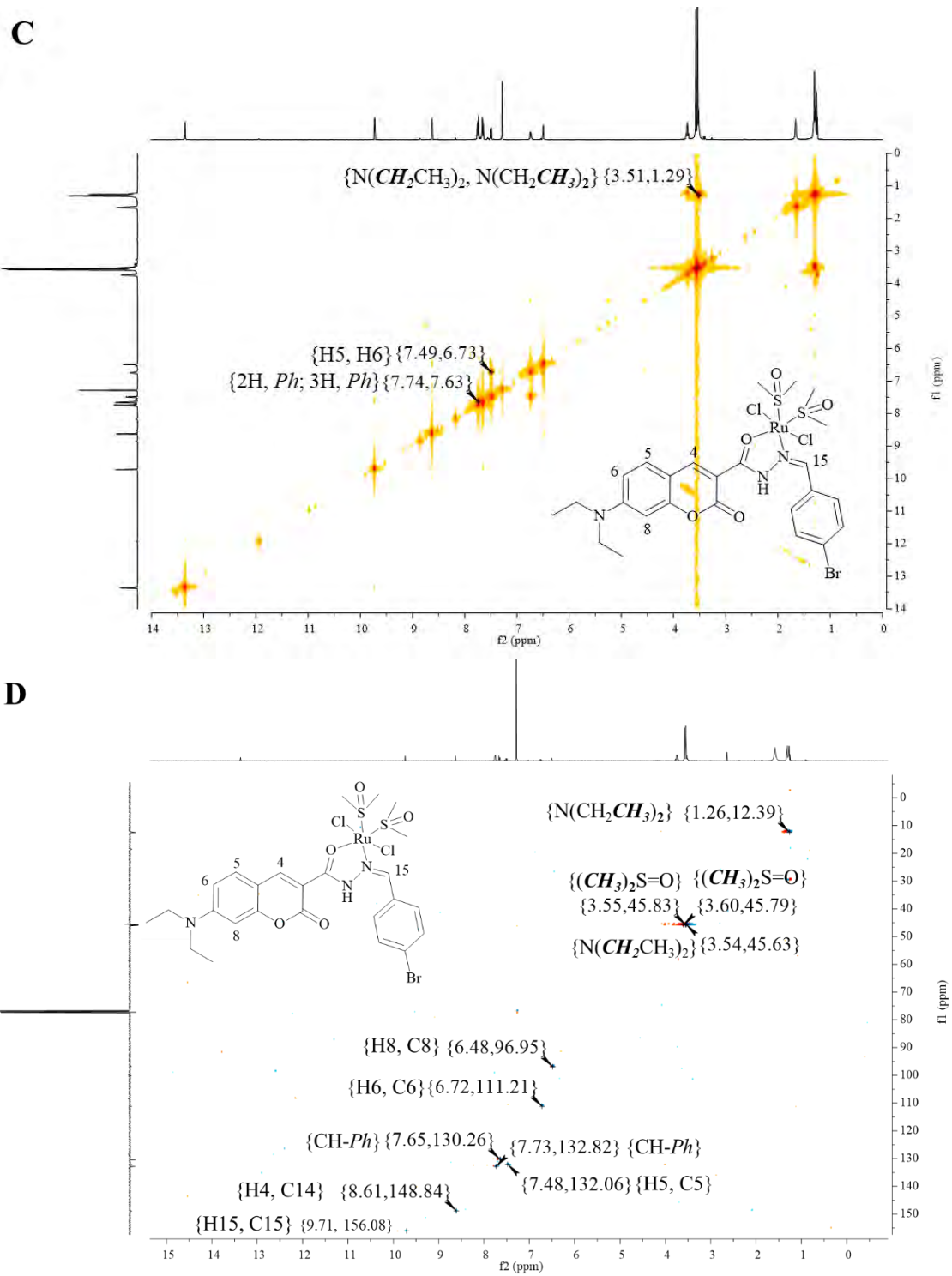
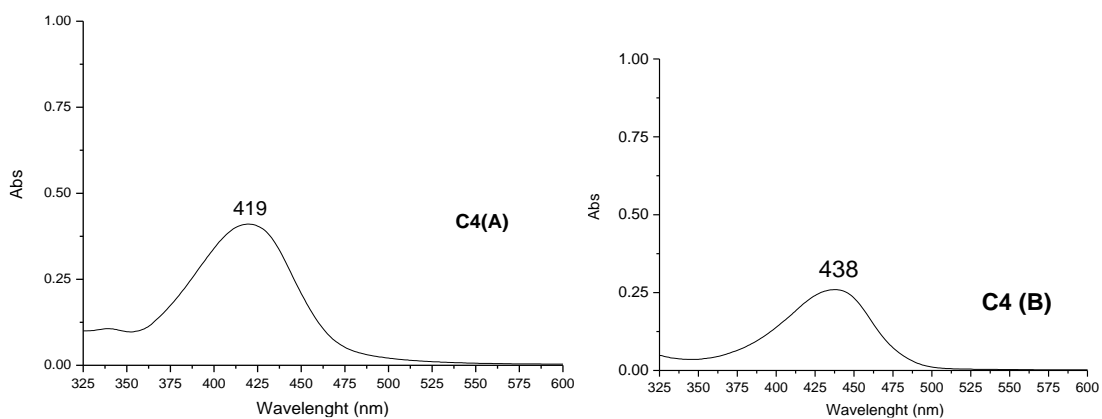


Figura A48: Espectros de RMN 1D de C4 em  $\text{CDCl}_3$ . DEPTQ (RMN de  $^{13}\text{C}$  - 100 MHz).

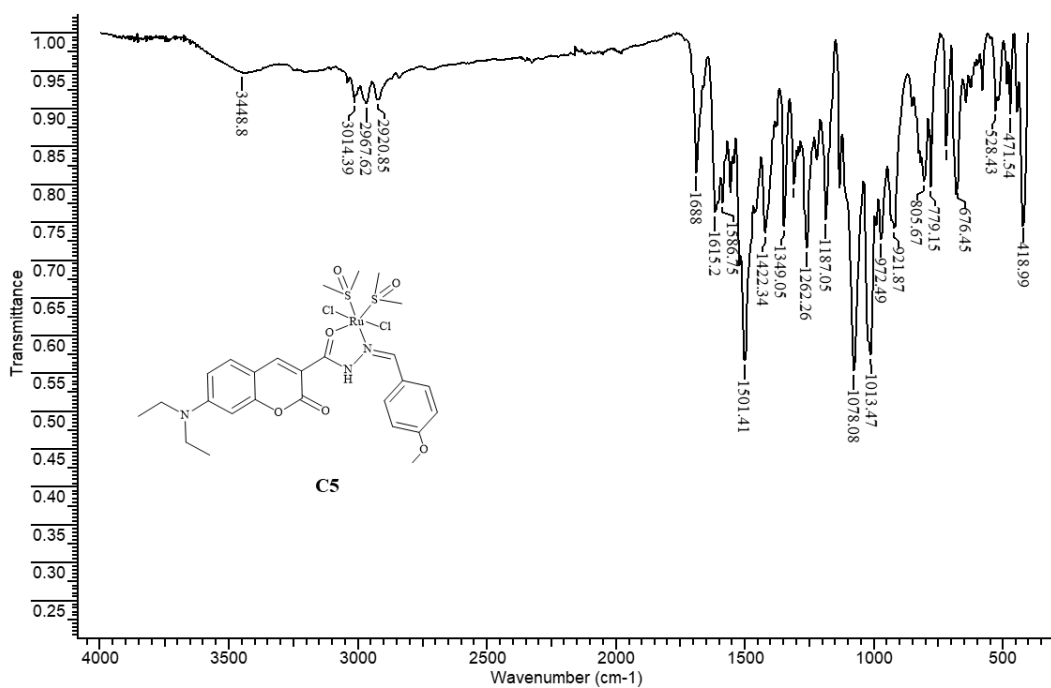


**Figura A49:** Espectros de RMN 2D de **C4** em  $CDCl_3$ . **(C)** COSY e **(D)** HSQC.

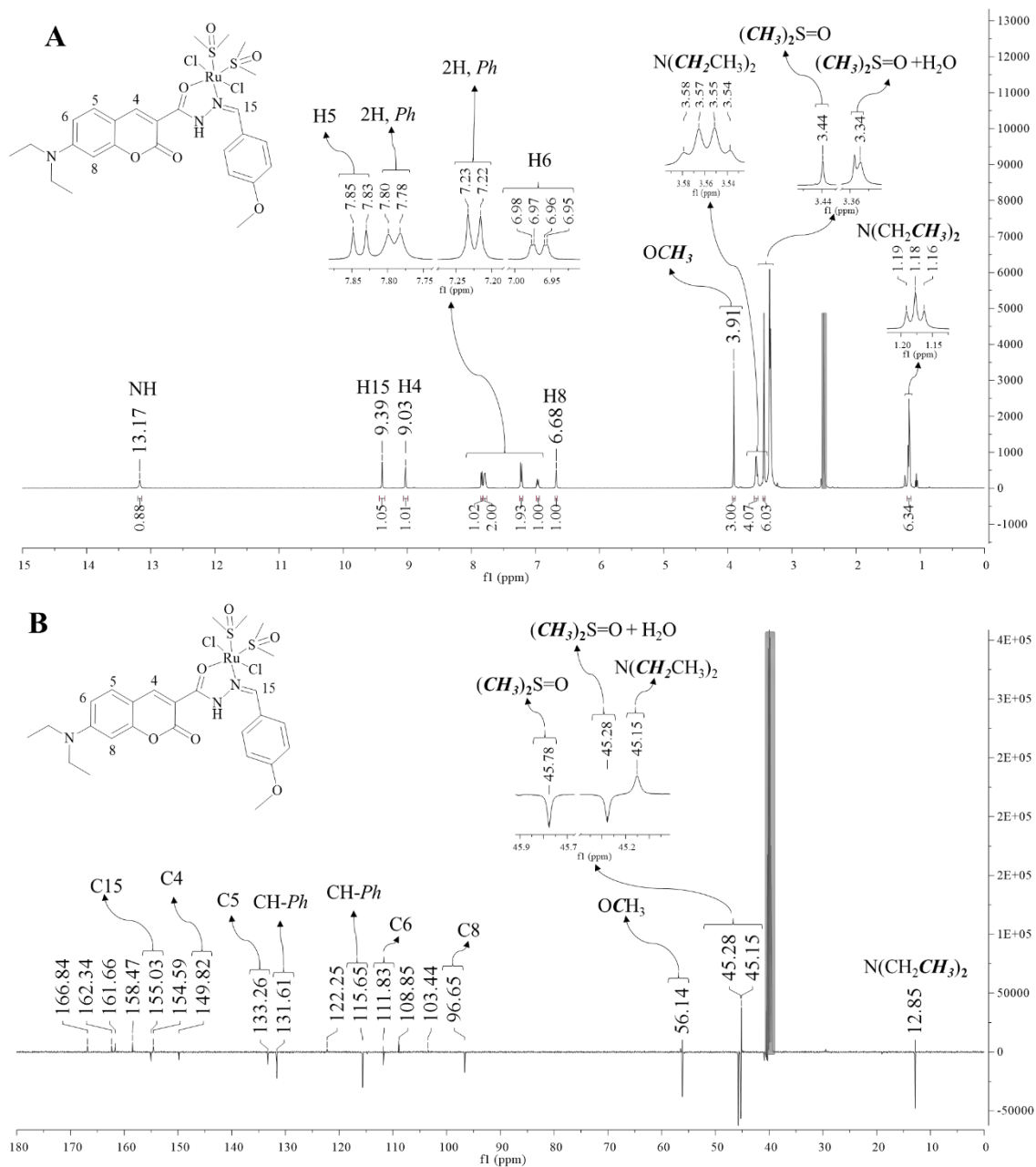


**Figura A50:** Espectros de UV-Vis de **C4** ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) em: **(A)** DMF e **(B)** tampão fosfato.

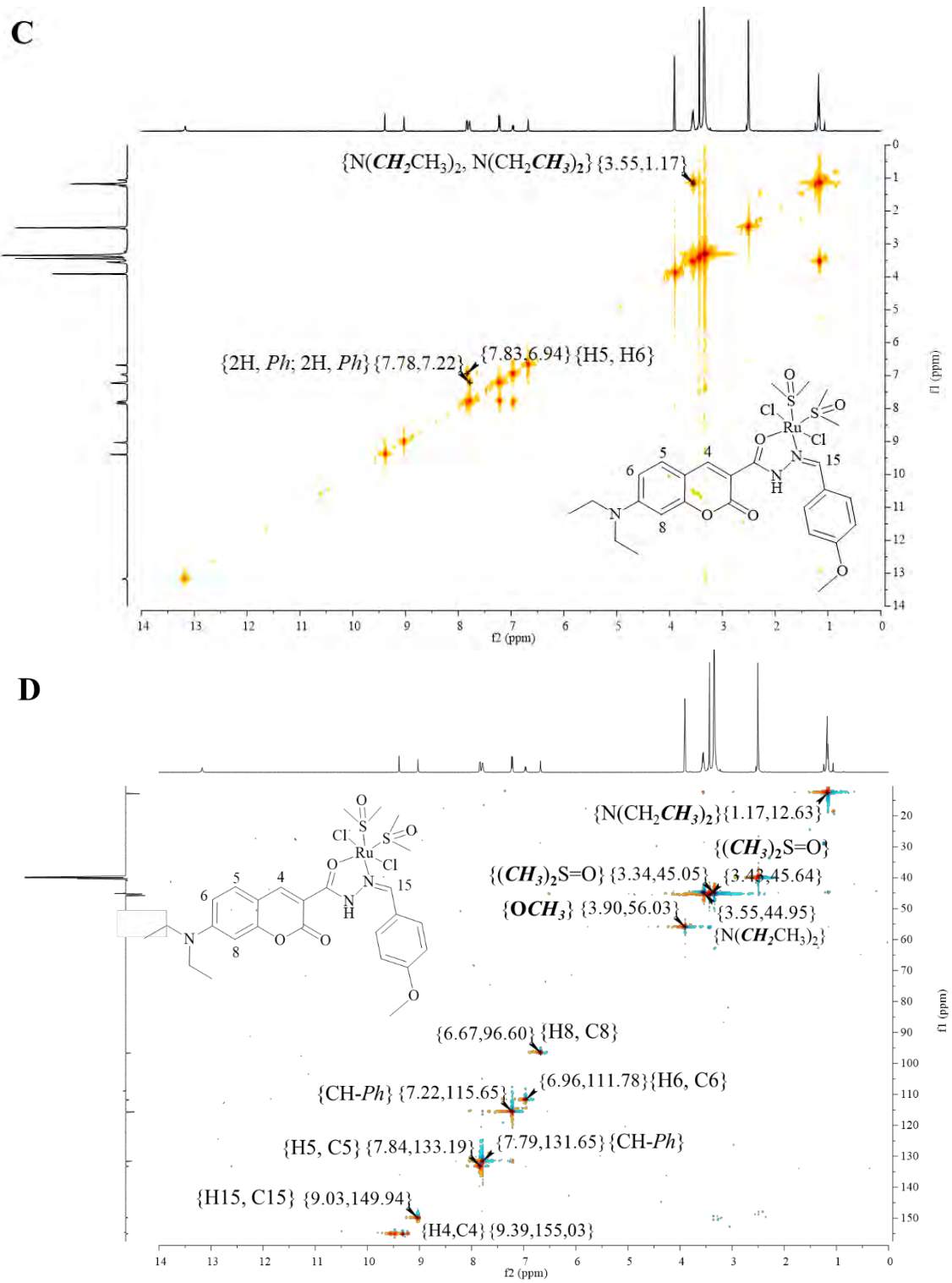
XIII. *trans*-dicloro-*cis*-bis(dimetilsulfóxido)-(*Z*)-*N'*-4-metoxibenzilideno-7-(dietilamino)-2oxo-2*H*-cromona-3-carboidrazidarutênio (II) (**C5**)



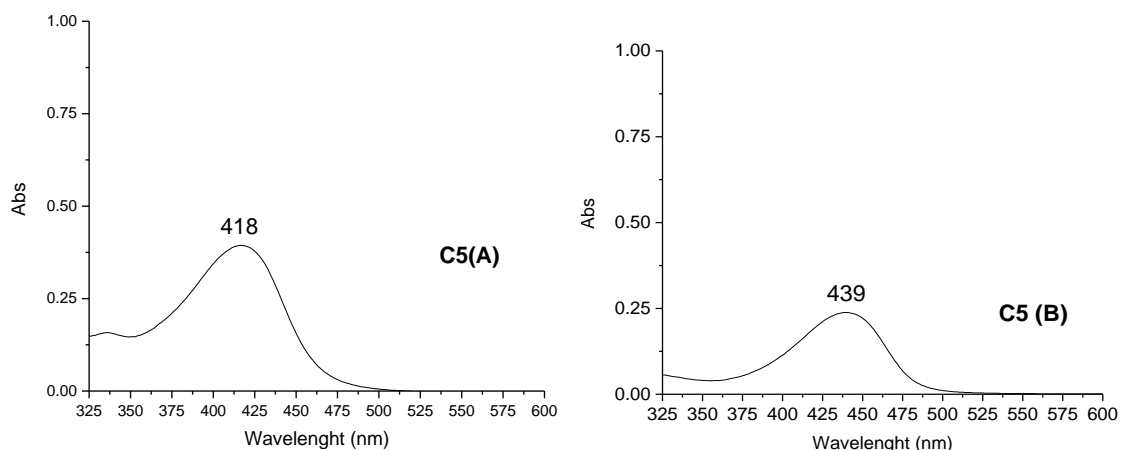
**Figura A51:** Espectro de IV de **C5**.



**Figura A52:** Espectros de RMN 1D de **C5** in DMSO- $d_6$ . (A) RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) e (B) DEPTQ (RMN de  $^{13}\text{C}$  - 125 MHz).

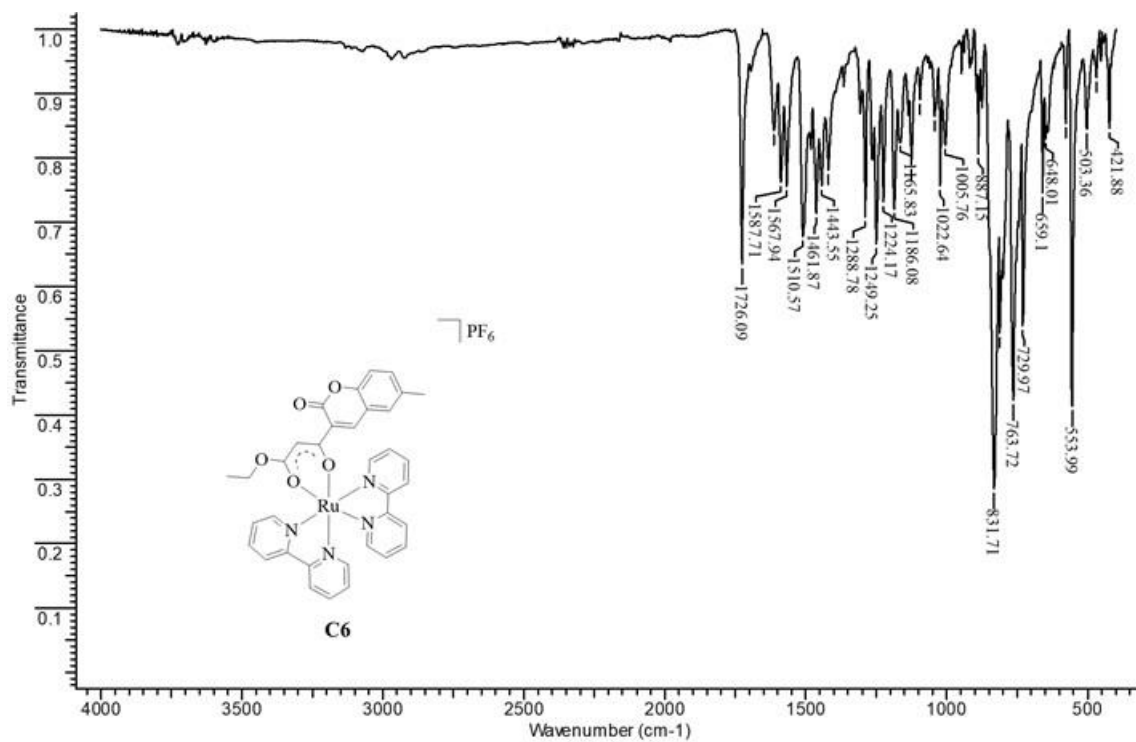


**Figura A53:** Espectros de RMN 2D de C5 em DMSO-d<sub>6</sub>. (C) COSY e (D) HSQC.



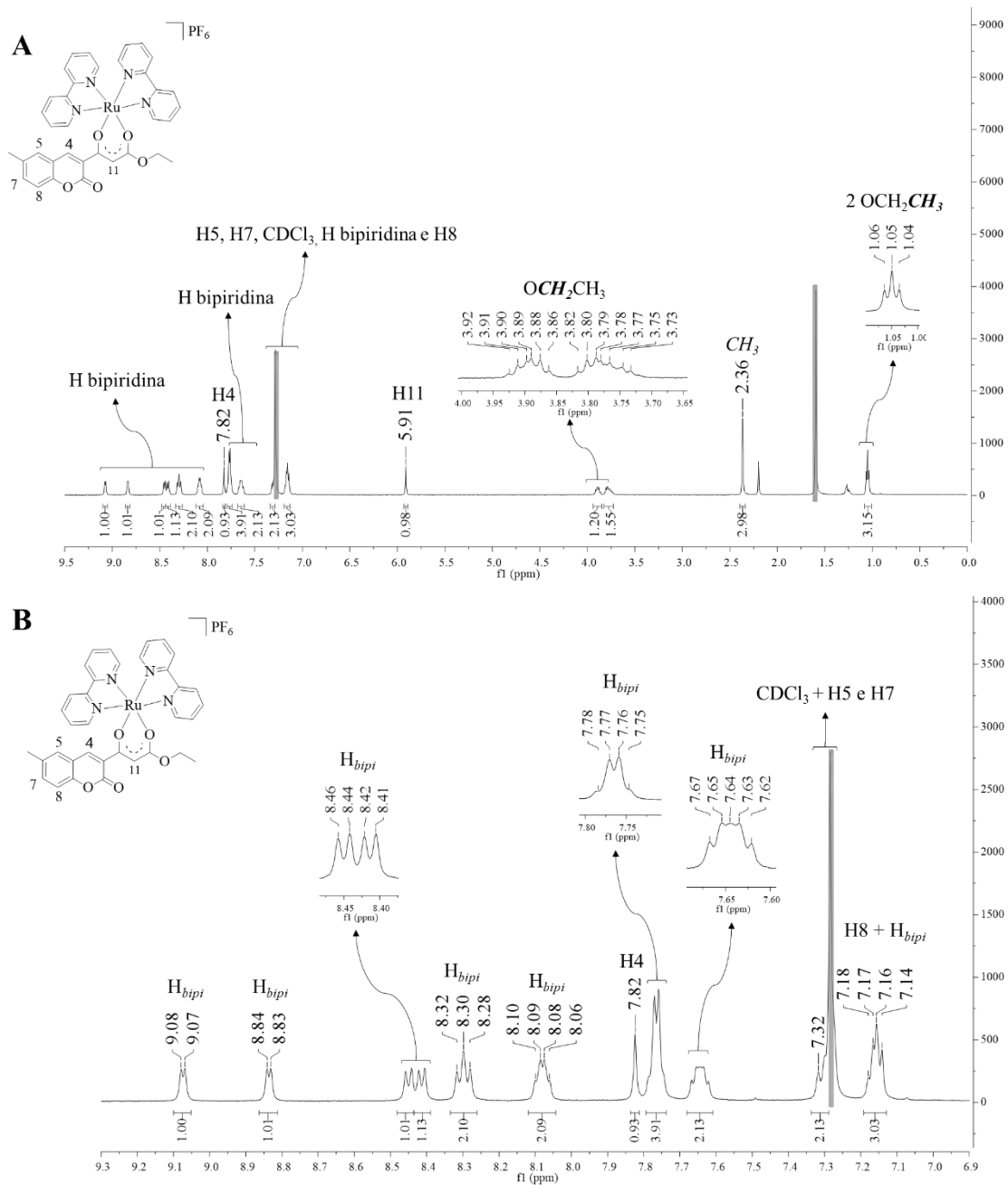
**Figura A54:** Espectros de UV-Vis de **C5** ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) em **(A)** DMF e **(B)** tampão fosfato.

XIV.Hexafluorofosfato de *cis*-bis(2,2'-bipiridil)-[3-(6-(metil)-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-3-oxoetilpropanoato]rutênio (II) (**C6**)

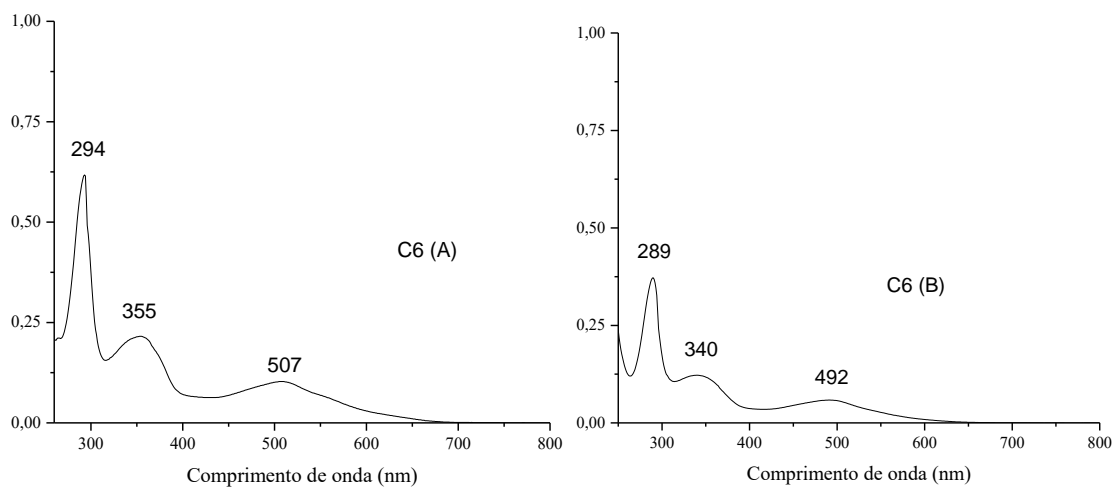


**Figura A55:** Espectro de IV de **C6**.

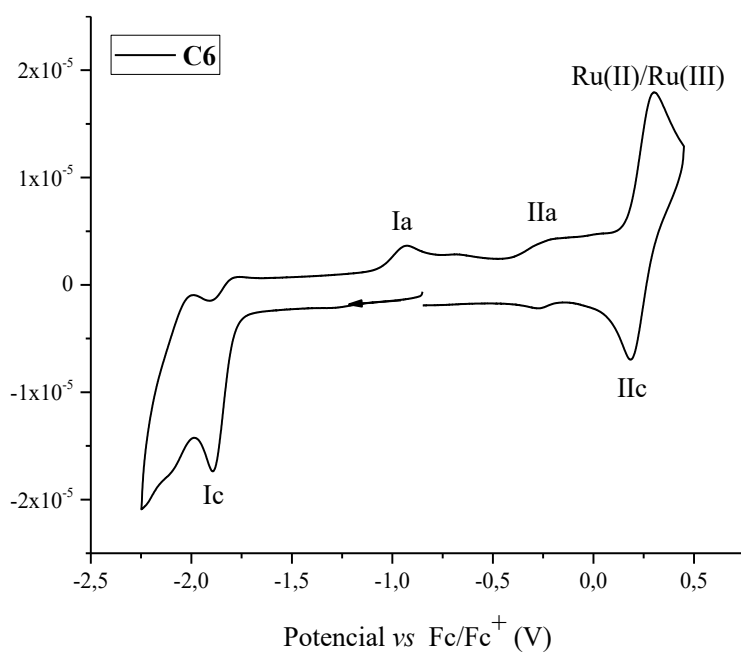








**Figura A58:** Espectros de UV-Vis de **C6** ( $9 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ) em **(A)** DMF e **(B)** tampão fosfato.



**Figura A59:** Voltamograma cíclico de **C6** em DMF seco a  $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  em TBAP  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  a  $100 \text{ mVs}^{-1}$ .

XV. Hexafluorofosfato de *cis*-bis(2,2'-bipiridil)-[3-(7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-3-oxoetilpropanoato]rutênio (II) (**C7**)

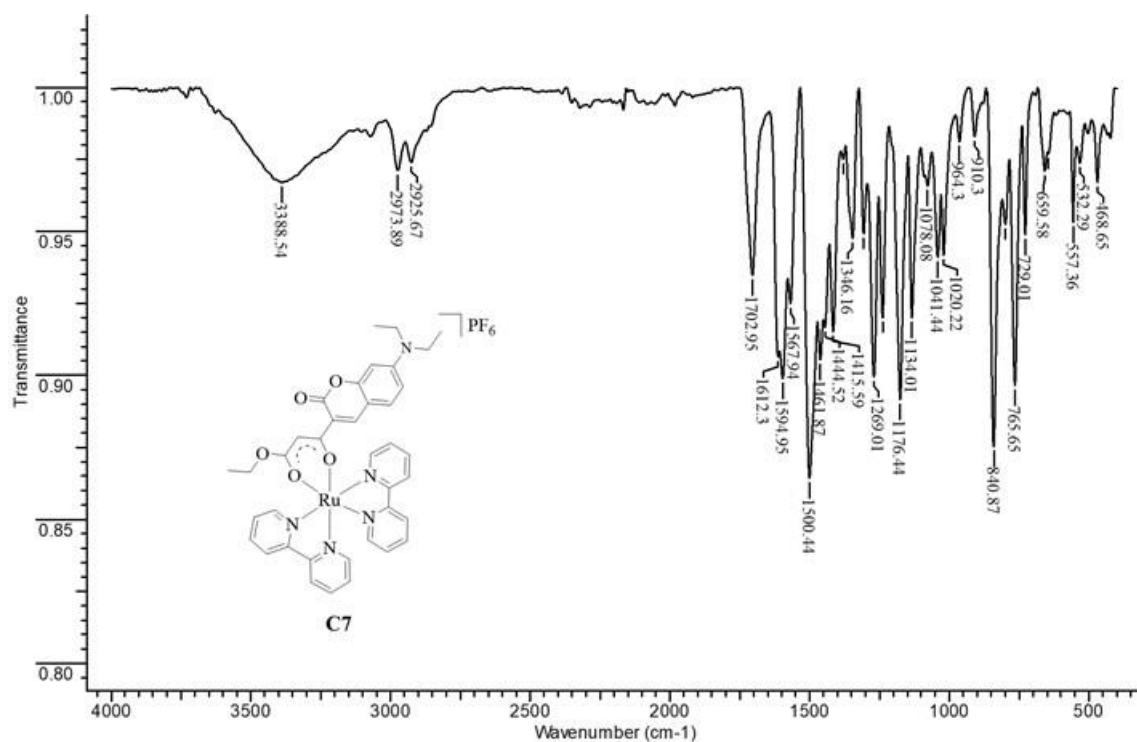


Figura A60: Espectro de IV de **C7**.

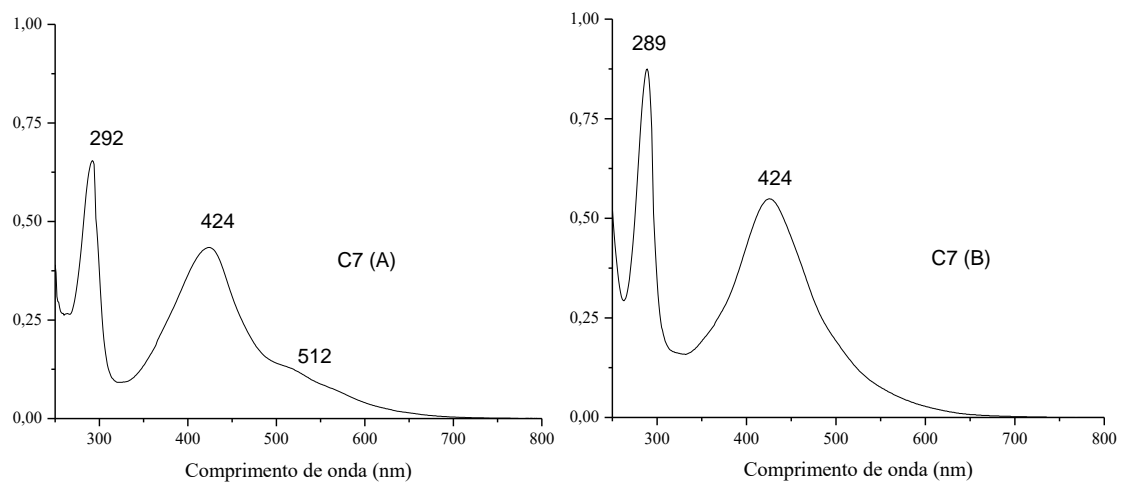
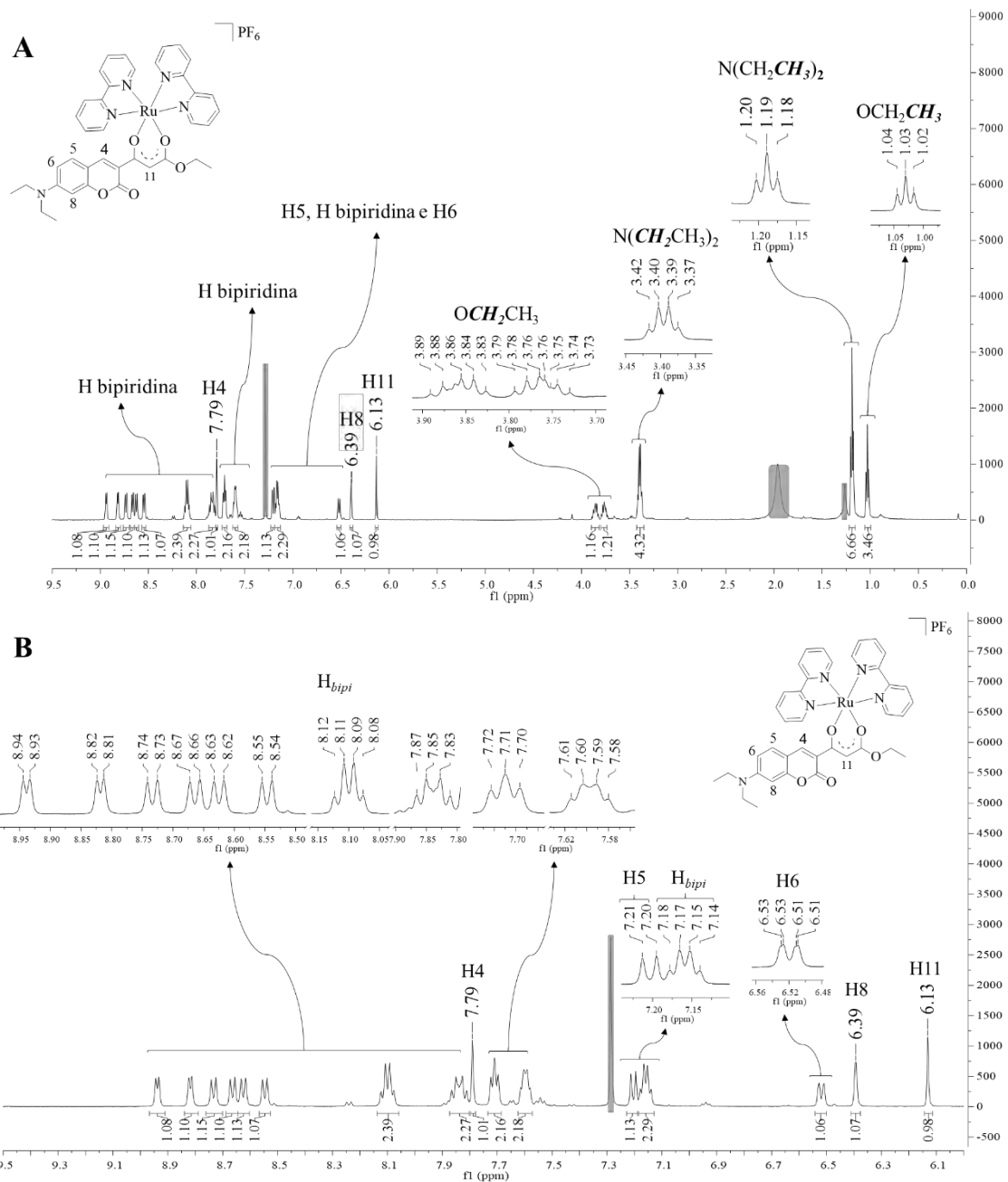
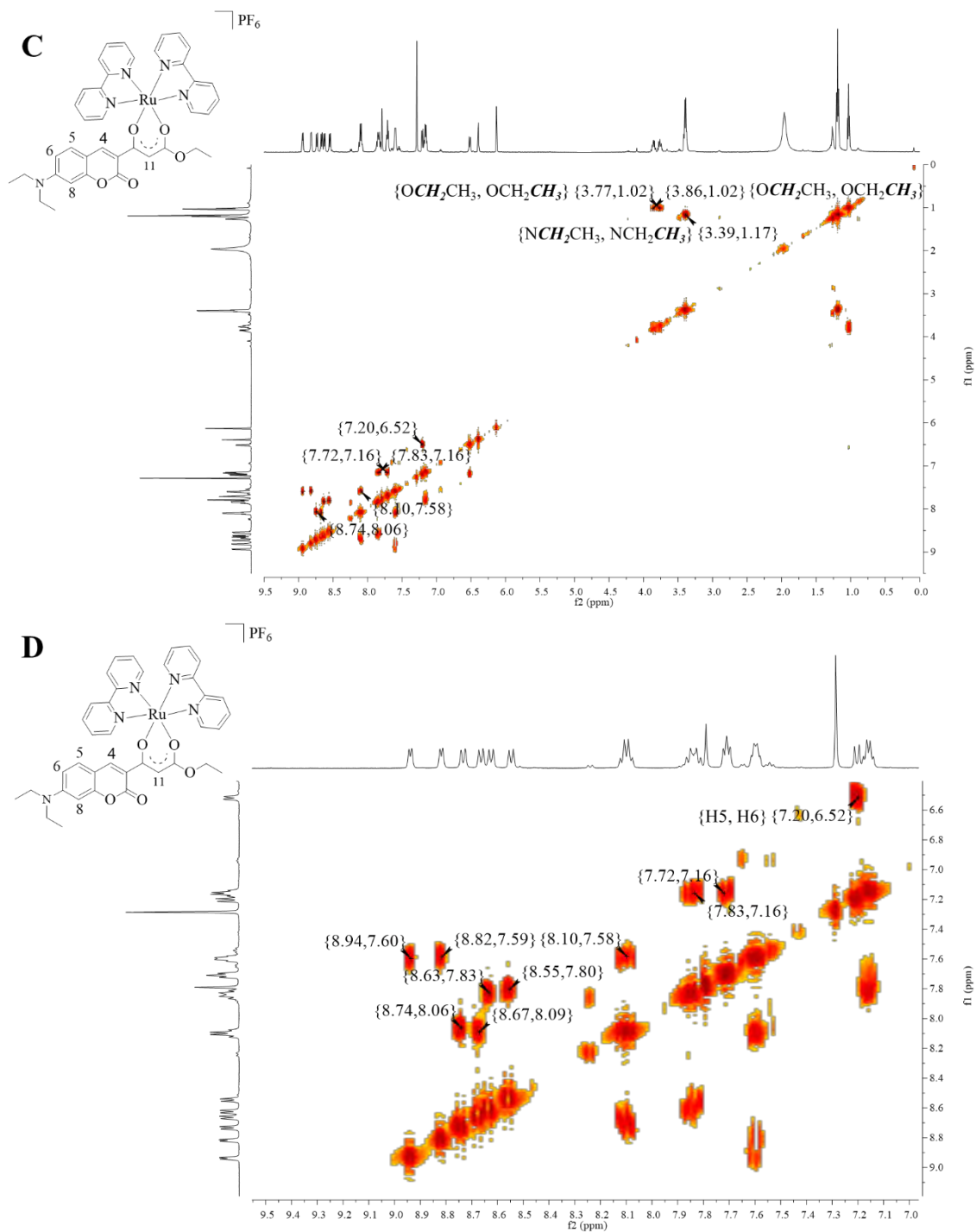


Figura A61: Espectros de UV-Vis de **C7** ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) em (A) DMF e (B) tampão fosfato.

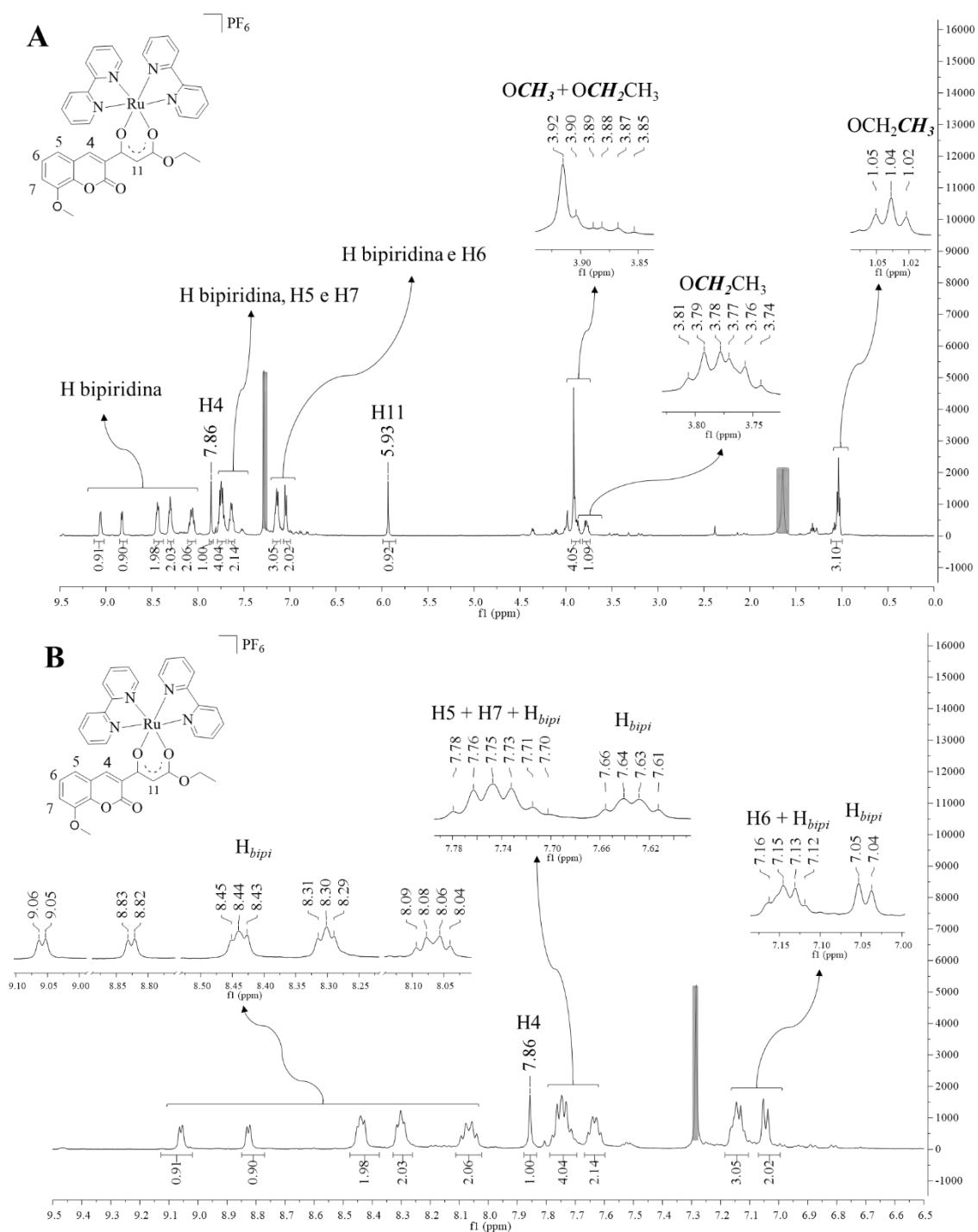


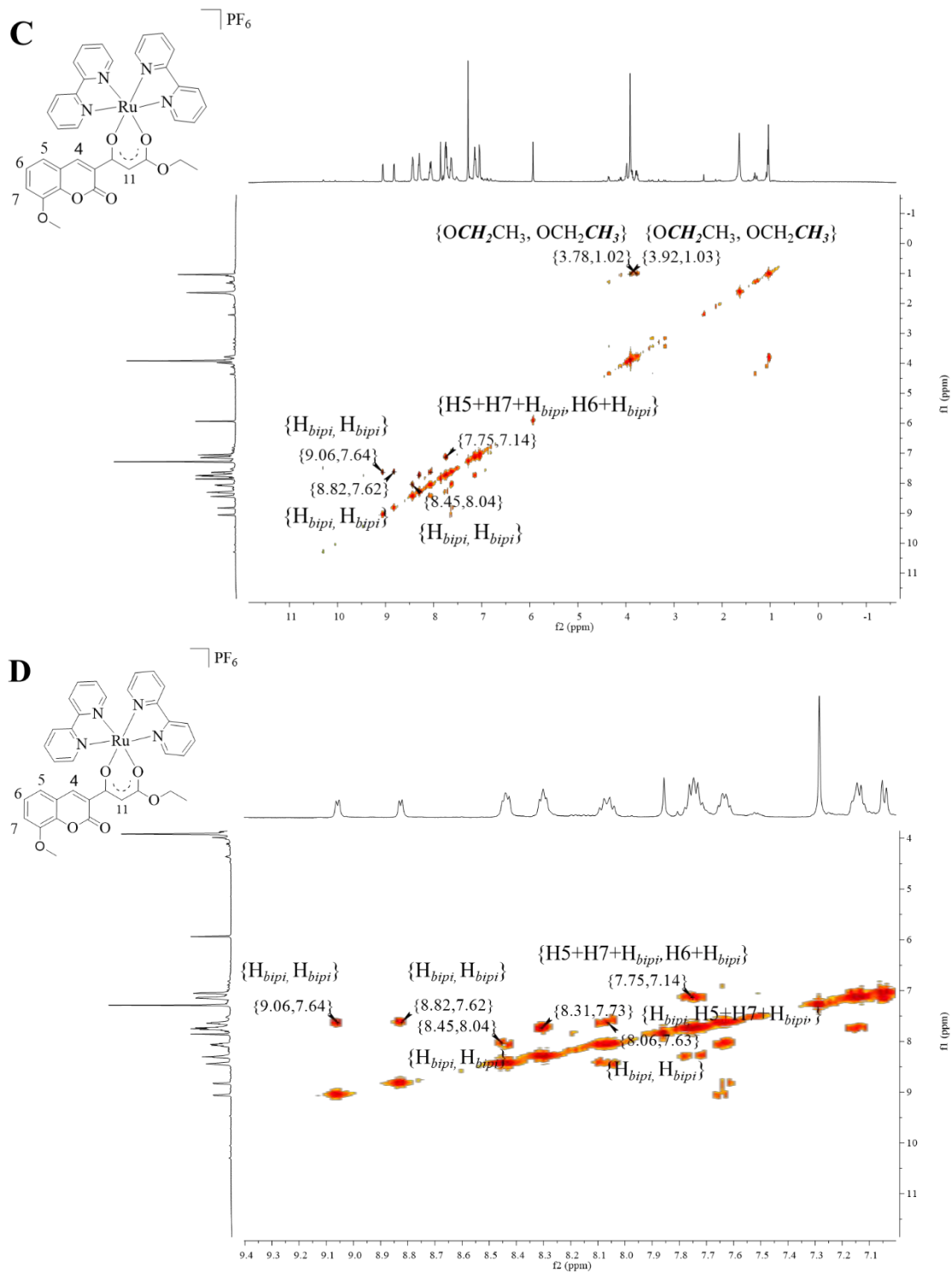
**Figura A62:** Espectros de RMN 1D de C7 em CDCl<sub>3</sub> (500 MHz). (A) RMN de <sup>1</sup>H de 0 a 9,5 ppm e (B) RMN de <sup>1</sup>H região ampliada de 6,0 a 9,5 ppm.



**Figura A63:** Espectros de COSY de **C7** em  $\text{CDCl}_3$ . **(C)** Espectro completo e **(D)** Região ampliada de 6,5 a 9,5 ppm.

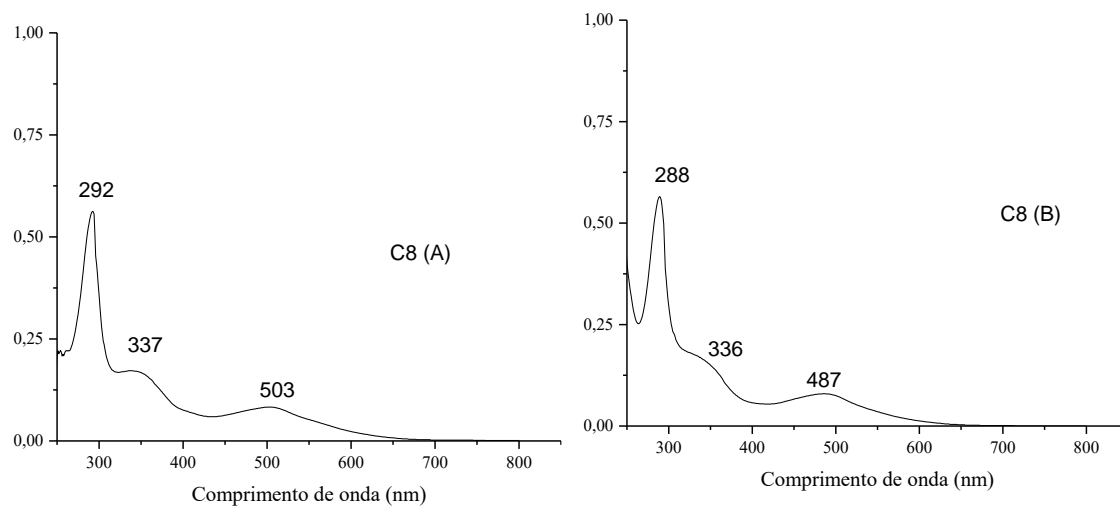
XVI. Hexafluorofosfato de *cis*-bis(2,2'-bipiridil)-[3-(8-(metoxi)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-oxoetilpropanoato]-rutênio (II) (**C8**)



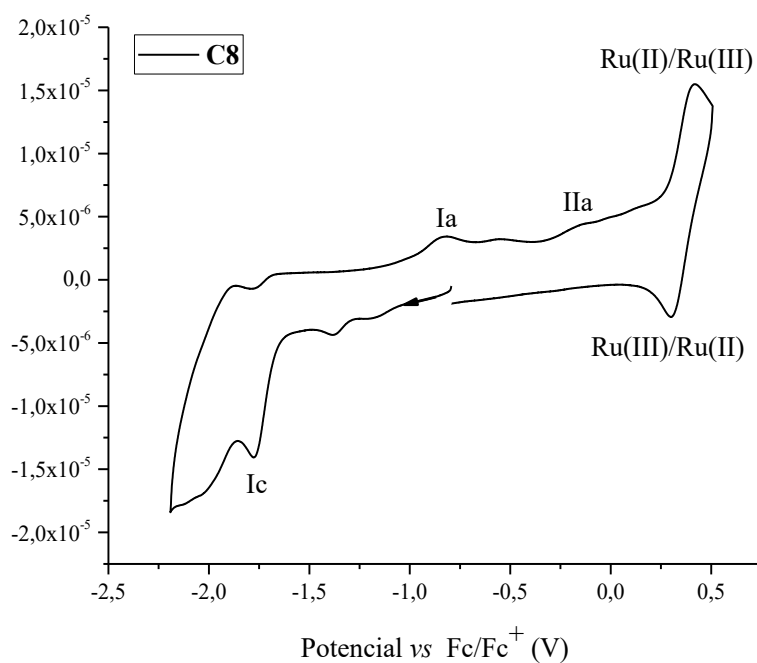


**Figura A65:** Espectros de COSY de **C8** em CDCl<sub>3</sub>. **(C)** Espectro completo e **(D)** Região ampliada de 7,0 a 9,0 ppm.



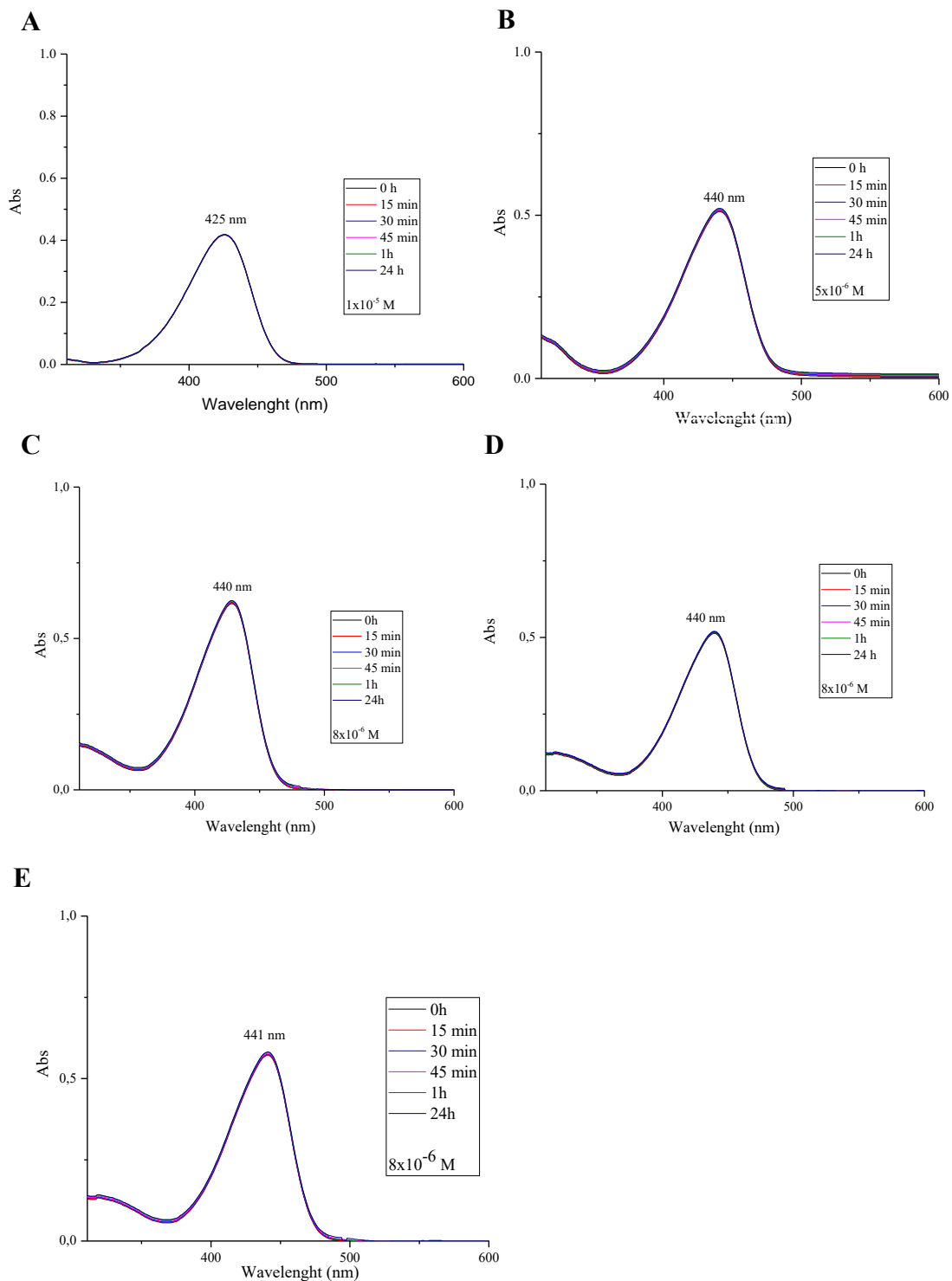


**Figura A66:** Espectros de UV-Vis de **C8** ( $1,5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) em **(A)** DMF e **(B)** tampão fósforo.

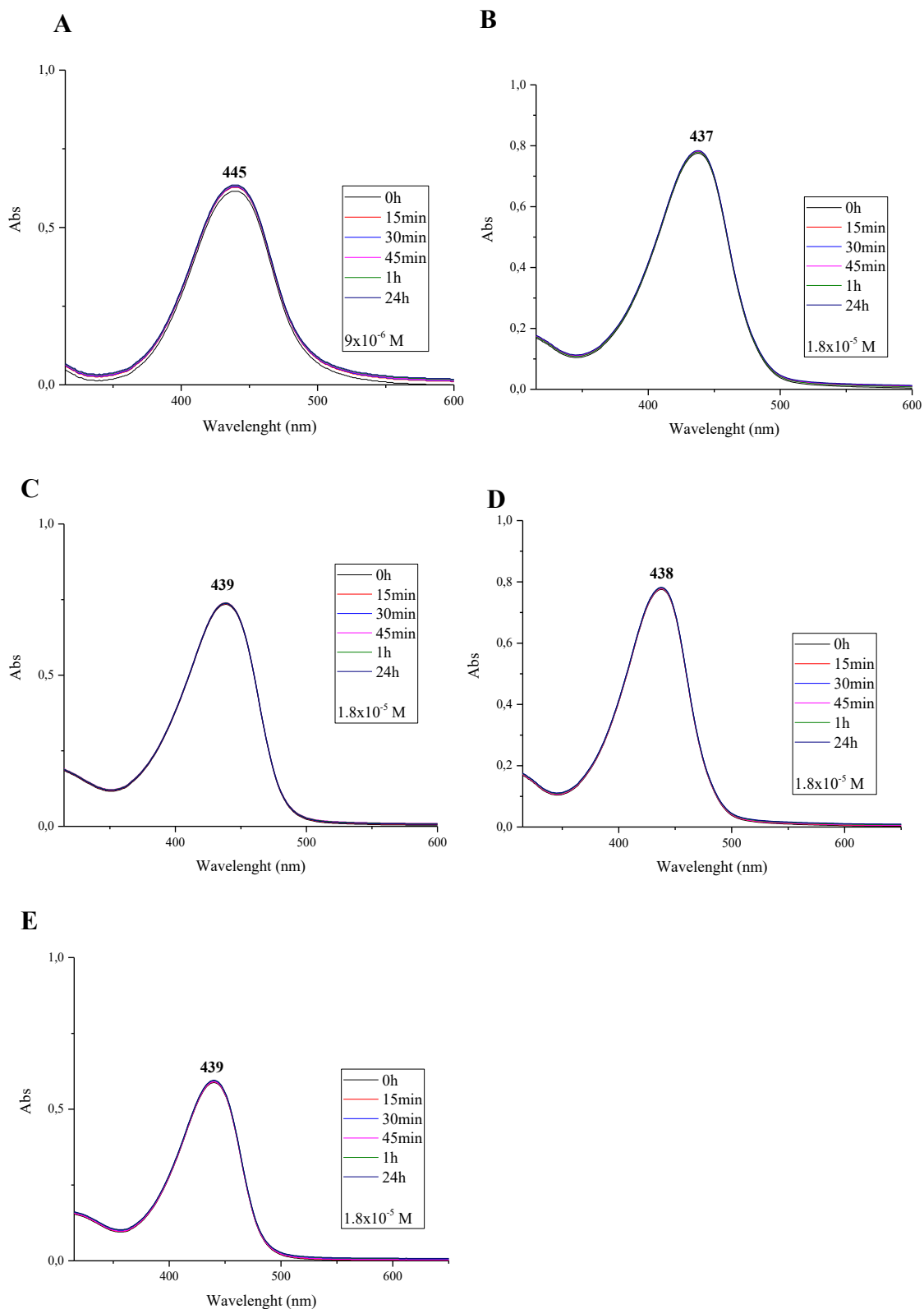


**Figura A67:** Voltamograma cíclico de **C1** em DMF seco a  $1 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  em TBAP  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  a  $100 \text{ mVs}^{-1}$ .

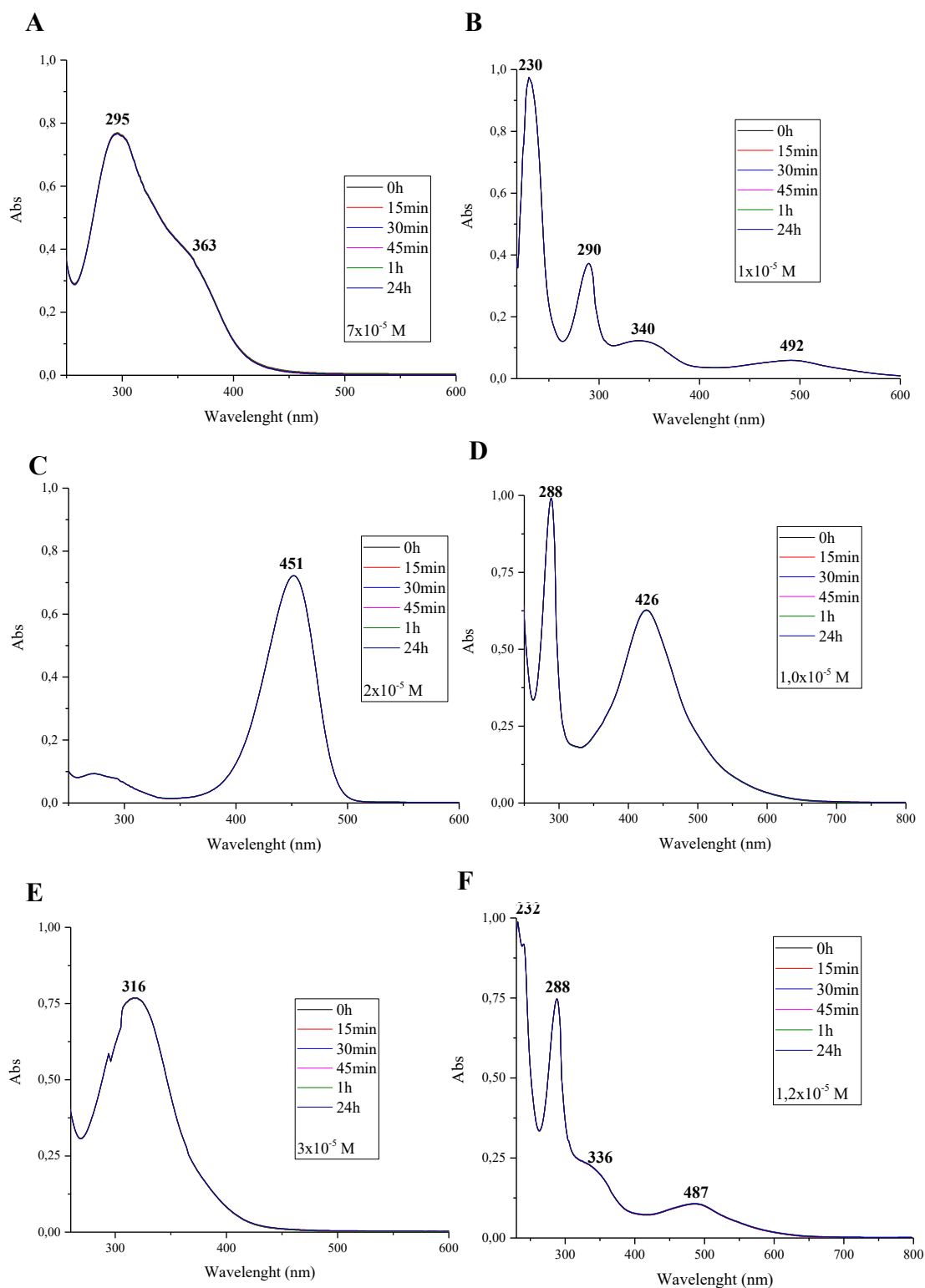
## XVII. Teste de estabilidade



**Figura A68:** Acompanhamento da estabilidade por UV-Vis da solução dos ligantes em tampão fosfato por 24 h. (A) HL1 ( $1,5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) (B) HL2 ( $5 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ) (C) HL3 ( $8 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ) (D) HL4 ( $8 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ) (E) HL5 ( $8 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ )



**Figura A69:** Acompanhamento da estabilidade por UV-Vis da solução dos complexos em tampão fosfato por 24 h. **(A)** C1 ( $9,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ) **(B)** C2 ( $1,8 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) **(C)** C3 ( $1,8 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) **(D)** C4 ( $1,8 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) **(E)** C5 ( $1,8 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ).



**Figura A70:** Acompanhamento da estabilidade por UV-Vis da solução dos ligantes e complexos em tampão fosfato por 24 h. (A) HL6 ( $7,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) (B) C6 ( $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) (C) HL7 ( $2,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) (D) C7 ( $6,8 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ ) (E) HL8 ( $3,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ) (F) C8 ( $1,2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ).

XVIII. Análise por Difração por Raios-X

**Tabela A1:** Parâmetros de refinamento e estrutura cristalina para **HL2**, **HL3**, **C2-5** e **C7**.

	<b>HL2</b>	<b>HL3</b>	<b>C2</b>	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>C5</b>	<b>C7</b>
<b>Fórmula química</b>	$C_{21}H_{21}N_3O_3$	$C_{21}H_{20}ClN_3O_3$	$C_{51}H_{68}Cl_6N_6O_{11}Ru_2S_4$	$C_{27}H_{38}Cl_3N_3O_6RuS_2$	$C_{27}H_{38}BrCl_2N_3O_6RuS_2$	$C_{26}H_{37}Cl_2N_3O_7RuS_2$	$C_{38}H_{36}F_8N_2O_6PRu$
<b>Peso molecular</b>	363.41	397.85	1484.21	772.14	816.60	739.67	900.73
<b>Sistema cristalino</b>	monoclínico	triclínico	triclínico	monoclínico	monoclínico	monoclínico	monoclínico
<b>a/Å</b>	6.8951(3)	8.2259(8)	9.7668(8)	17.3817(7)	17.4495(17)	9.8988(6)	28.3360(12)
<b>b/Å</b>	18.9363(8)	9.1228(8)	15.4659(14)	13.4244(5)	13.4951(11)	15.4731(8)	10.5670(3)
<b>c/Å</b>	14.0267(6)	13.7765(13)	20.927(2)	15.3332(6)	15.4641(14)	21.3210(11)	26.8770(9)
<b><math>\alpha/^\circ</math></b>	90	81.039(3)	94.333(4)	90	90	90	90
<b><math>\beta/^\circ</math></b>	90.644(2)	74.601(3)	99.215(4)	112.637(2)	113.013(4)	101.416(2)	110.5490(10)
<b><math>\gamma/^\circ</math></b>	90	82.260(3)	91.910(4)	90	90	90	90
<b>Volume de célula unitária/Å<sup>3</sup></b>	1831.32(14)	979.82(16)	3108.0(5)	3302.2(2)	3351.7(50)	3201.0(3)	7535.6(5)
<b>Temperatura/K</b>	298(2)	298(2)	150(2)	273(2)	273(2)	273(2)	273(2)
<b>Grupo de espaço</b>	$P2_1/c$	P-1	P-1	$P2_1/c$	$P2_1/c$	$P2_1/n$	C 2/c
<b>Unidades de fórmulas por célula, Z</b>	4	2	2	4	4	4	8
<b>Radiação</b>	MoK $\alpha$	MoK $\alpha$	MoK $\alpha$	MoK $\alpha$	MoK $\alpha$	MoK $\alpha$	MoK $\alpha$
<b>Coefficiente de absorção, mm<sup>-1</sup></b>	0.09	0.22	0.94	0.89	1.99	0.83	0.547
<b>Reflexões coletadas</b>	38570	14748	80679	35110	14024	62013	41132
<b>Reflexões independentes</b>	3377	3459	12869	5823	5917	5585	6637
<b><math>R_{int}</math></b>	0.040	0.047	0.097	0.056	0.099	0.026	0.0521
<b>Valores finais de <math>R_I</math> (<math>I &gt; 2\sigma(I)</math>)</b>	0.052	0.061	0.049	0.035	0.066	0.030	0.0361
<b>Valores finais de <math>wR(F^2)(I &gt; 2\sigma(I))</math></b>	0.133	0.1681	0.112	0.078	0.171	0.073	0.0773
<b>Valores finais de <math>R_I</math> (todos os dados)</b>	0.067	0.107	0.070	0.054	0.125	0.033	0.0522
<b>Valores finais de <math>wR(F^2)</math> (todos os dados)</b>	0.146	0.204	0.123	0.087	0.213	0.076	0.0849
<b>Qualidade de ajuste <math>F^2</math></b>	1.038	1.07	1.02	1.03	1.03	1.08	1.046

**Tabela A2: Comprimento das ligações (Å) para HL2 e HL3**

HL2		HL3	
O(1)-C(2)	1.375(2)	Cl(1)-C(19)	1.730(3)
O(1)-C(1)	1.376(2)	N(1)-C(15)	1.270(3)
O(2)-C(2)	1.214(2)	N(1)-N(2)	1.371(3)
O(3)-C(14)	1.222(2)	N(2)-C(14)	1.353(3)
N(1)-C(15)	1.270(2)	N(2)-H(2)	0.8600
N(1)-N(2)	1.376(2)	N(3)-C(7)	1.364(4)
N(2)-C(14)	1.351(2)	N(3)-C(12A)	1.459(12)
N(2)-H(2)	0.8600	N(3)-C(10)	1.467(4)
N(3)-C(7)	1.357(2)	N(3)-C(12B)	1.507(11)
N(3)-C(10)	1.452(3)	O(2)-C(2)	1.223(3)
N(3)-C(12)	1.468(3)	O(1)-C(2)	1.381(3)
C(19)-C(20)	1.369(4)	O(1)-C(1)	1.382(3)
C(19)-C(18)	1.373(4)	C(9)-C(1)	1.390(4)
C(19)-H(19)	0.9300	C(9)-C(5)	1.405(4)
C(18)-C(17)	1.376(3)	C(9)-C(4)	1.411(4)
C(18)-H(18)	0.9300	C(5)-C(6)	1.361(4)
C(17)-C(16)	1.383(3)	C(5)-H(5)	0.9300
C(17)-H(17)	0.9300	C(19)-C(20)	1.361(5)
C(16)-C(21)	1.381(3)	C(19)-C(18)	1.371(5)
C(16)-C(15)	1.466(2)	C(18)-C(17)	1.385(4)
C(15)-H(15)	0.9300	C(18)-H(18)	0.9300
C(14)-C(3)	1.496(2)	C(17)-C(16)	1.392(4)
C(3)-C(4)	1.359(2)	C(17)-H(17)	0.9300
C(3)-C(2)	1.441(2)	C(16)-C(21)	1.380(4)
C(4)-C(9)	1.404(2)	C(16)-C(15)	1.464(4)
C(4)-H(4)	0.9300	C(15)-H(15)	0.9300
C(9)-C(1)	1.391(2)	C(14)-O(3)	1.219(3)
C(9)-C(5)	1.407(3)	C(14)-C(3)	1.487(4)
C(1)-C(8)	1.368(3)	C(3)-C(4)	1.361(4)
C(8)-C(7)	1.413(3)	C(3)-C(2)	1.439(4)
C(8)-H(8)	0.9300	C(1)-C(8)	1.365(4)
C(7)-C(6)	1.410(3)	C(8)-C(7)	1.402(4)
C(10)-C(11)	1.503(4)	C(8)-H(8)	0.9300
C(10)-H(10A)	0.9700	C(7)-C(6)	1.417(4)
C(10)-H(10B)	0.9700	C(4)-H(4)	0.9300
C(11)-H(11A)	0.9600	C(6)-H(6)	0.9300
C(11)-H(11B)	0.9600	C(21)-C(20)	1.386(4)
C(11)-H(11C)	0.9600	C(21)-H(21)	0.9300
C(13)-C(12)	1.441(5)	C(20)-H(20)	0.9300
C(13)-H(13C)	0.9600	C(10)-C(11)	1.464(6)
C(13)-H(13B)	0.9600	C(10)-H(10B)	0.9700
C(13)-H(13A)	0.9600	C(10)-H(10A)	0.9700
C(12)-H(12B)	0.9700	C(11)-H(11B)	0.9600
C(12)-H(12A)	0.9700	C(11)-H(11C)	0.9600
C(5)-C(6)	1.358(3)	C(11)-H(11A)	0.9600
C(5)-H(5)	0.9300	C(12A)-C(13A)	1.452(17)
C(6)-H(6)	0.9300	C(12A)-H(12A)	0.9700
C(20)-C(21)	1.388(3)	C(12A)-H(12B)	0.9700
C(20)-H(20)	0.9300	C(13A)-H(13A)	0.9600
C(21)-H(21)	0.9300	C(13A)-H(13B)	0.9600
		C(13A)-H(13C)	0.9600
		C(12B)-C(13B)	1.58(2)
		C(12B)-H(12C)	0.9700
		C(12B)-H(12D)	0.9700
		C(13B)-H(13D)	0.9600
		C(13B)-H(13E)	0.9600
		C(13B)-H(13F)	0.9600

**Tabela A3:** Ângulos das ligações (°) para **HL2** e **HL3**

<b>HL2</b>		<b>HL3</b>	
C(7)-N(3)-C(12)	121.80(18)	C(15)-N(1)-N(2)	116.8(2)
C(10)-N(3)-C(12)	115.27(18)	C(14)-N(2)-N(1)	119.0(2)
C(20)-C(19)-C(18)	119.9(2)	C(14)-N(2)-H(2)	120.5
C(20)-C(19)-H(19)	120.1	N(1)-N(2)-H(2)	120.5
C(18)-C(19)-H(19)	120.1	C(7)-N(3)-C(12A)	120.5(4)
C(19)-C(18)-C(17)	120.3(3)	C(7)-N(3)-C(10)	121.8(3)
C(19)-C(18)-H(18)	119.8	C(12A)-N(3)-C(10)	114.3(4)
C(17)-C(18)-H(18)	119.8	C(7)-N(3)-C(12B)	119.6(5)
C(18)-C(17)-C(16)	120.4(2)	C(10)-N(3)-C(12B)	115.6(5)
C(18)-C(17)-H(17)	119.8	C(2)-O(1)-C(1)	123.0(2)
C(16)-C(17)-H(17)	119.8	C(1)-C(9)-C(5)	116.4(3)
C(21)-C(16)-C(17)	119.08(19)	C(1)-C(9)-C(4)	118.6(2)
C(21)-C(16)-C(15)	119.72(19)	C(5)-C(9)-C(4)	125.0(3)
C(17)-C(16)-C(15)	121.19(19)	C(6)-C(5)-C(9)	121.7(3)
N(1)-C(15)-C(16)	120.57(18)	C(6)-C(5)-H(5)	119.2
N(1)-C(15)-H(15)	119.7	C(9)-C(5)-H(5)	119.2
C(16)-C(15)-H(15)	119.7	C(20)-C(19)-C(18)	120.9(3)
O(3)-C(14)-N(2)	123.66(16)	C(20)-C(19)-Cl(1)	119.8(3)
O(3)-C(14)-C(3)	121.10(17)	C(18)-C(19)-Cl(1)	119.3(3)
N(2)-C(14)-C(3)	115.23(15)	C(19)-C(18)-C(17)	120.0(3)
C(4)-C(3)-C(2)	119.14(15)	C(19)-C(18)-H(18)	120.0
C(4)-C(3)-C(14)	118.25(15)	C(17)-C(18)-H(18)	120.0
C(2)-C(3)-C(14)	122.61(16)	C(18)-C(17)-C(16)	119.7(3)
C(3)-C(4)-C(9)	122.26(16)	C(18)-C(17)-H(17)	120.1
C(3)-C(4)-H(4)	118.9	C(16)-C(17)-H(17)	120.1
C(9)-C(4)-H(4)	118.9	C(21)-C(16)-C(17)	119.1(3)
C(1)-C(9)-C(4)	118.44(16)	C(21)-C(16)-C(15)	120.0(3)
C(1)-C(9)-C(5)	116.13(16)	C(17)-C(16)-C(15)	120.9(3)
C(4)-C(9)-C(5)	125.44(16)	N(1)-C(15)-C(16)	120.2(3)
C(8)-C(1)-O(1)	116.82(15)	N(1)-C(15)-H(15)	119.9
C(8)-C(1)-C(9)	123.55(16)	C(16)-C(15)-H(15)	119.9
O(1)-C(1)-C(9)	119.63(15)	O(3)-C(14)-N(2)	122.5(3)
C(1)-C(8)-C(7)	119.80(17)	O(3)-C(14)-C(3)	120.7(2)
C(1)-C(8)-H(8)	120.1	N(2)-C(14)-C(3)	116.7(2)
C(7)-C(8)-H(8)	120.1	C(4)-C(3)-C(2)	119.6(2)
N(3)-C(7)-C(6)	121.48(17)	C(4)-C(3)-C(14)	117.8(2)
N(3)-C(7)-C(8)	121.46(18)	C(2)-C(3)-C(14)	122.6(2)
C(6)-C(7)-C(8)	117.03(17)	O(2)-C(2)-O(1)	114.8(2)
N(3)-C(10)-C(11)	114.7(2)	O(2)-C(2)-C(3)	127.9(3)
N(3)-C(10)-H(10A)	108.6	O(1)-C(2)-C(3)	117.3(2)
C(11)-C(10)-H(10A)	108.6	C(8)-C(1)-O(1)	117.1(2)
N(3)-C(10)-H(10B)	108.6	C(8)-C(1)-C(9)	123.4(3)
C(11)-C(10)-H(10B)	108.6	O(1)-C(1)-C(9)	119.5(2)
H(10A)-C(10)-H(10B)	107.6	C(1)-C(8)-C(7)	119.8(3)
C(10)-C(11)-H(11A)	109.5	C(1)-C(8)-H(8)	120.1
C(10)-C(11)-H(11B)	109.5	C(7)-C(8)-H(8)	120.1
H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5	N(3)-C(7)-C(8)	120.9(3)
C(10)-C(11)-H(11C)	109.5	N(3)-C(7)-C(6)	121.5(3)
H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5	C(8)-C(7)-C(6)	117.7(3)
H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5	C(3)-C(4)-C(9)	122.0(3)
C(12)-C(13)-H(13C)	109.5	C(3)-C(4)-H(4)	119.0
C(12)-C(13)-H(13B)	109.5	C(9)-C(4)-H(4)	119.0
H(13C)-C(13)-H(13B)	109.5	C(5)-C(6)-C(7)	121.0(3)
C(12)-C(13)-H(13A)	109.5	C(5)-C(6)-H(6)	119.5
H(13C)-C(13)-H(13A)	109.5	C(7)-C(6)-H(6)	119.5
H(13B)-C(13)-H(13A)	109.5	C(16)-C(21)-C(20)	120.6(3)
C(13)-C(12)-N(3)	112.3(3)	C(16)-C(21)-H(21)	119.7
C(13)-C(12)-H(12B)	109.1	C(20)-C(21)-H(21)	119.7

N(3)-C(12)-H(12B)	109.1	C(19)-C(20)-C(21)	119.6(3)
C(13)-C(12)-H(12A)	109.1	C(19)-C(20)-H(20)	120.2
N(3)-C(12)-H(12A)	109.1	C(21)-C(20)-H(20)	120.2
H(12B)-C(12)-H(12A)	107.9	C(11)-C(10)-N(3)	111.6(4)
C(6)-C(5)-C(9)	121.69(18)	C(11)-C(10)-H(10B)	109.3
C(6)-C(5)-H(5)	119.2	N(3)-C(10)-H(10B)	109.3
C(9)-C(5)-H(5)	119.2	C(11)-C(10)-H(10A)	109.3
C(5)-C(6)-C(7)	121.78(17)	N(3)-C(10)-H(10A)	109.3
C(5)-C(6)-H(6)	119.1	H(10B)-C(10)-H(10A)	108.0
C(7)-C(6)-H(6)	119.1	C(10)-C(11)-H(11B)	109.5
O(2)-C(2)-O(1)	114.71(15)	C(10)-C(11)-H(11C)	109.5
O(2)-C(2)-C(3)	127.68(16)	H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5
O(1)-C(2)-C(3)	117.60(15)	C(10)-C(11)-H(11A)	109.5
C(19)-C(20)-C(21)	120.2(3)	H(11B)-C(11)-H(11A)	109.5
C(19)-C(20)-H(20)	119.9	H(11C)-C(11)-H(11A)	109.5
C(21)-C(20)-H(20)	119.9	C(13A)-C(12A)-N(3)	103.5(9)
C(16)-C(21)-C(20)	120.1(2)	C(13A)-C(12A)-H(12A)	111.1
C(16)-C(21)-H(21)	119.9	N(3)-C(12A)-H(12A)	111.1
C(20)-C(21)-H(21)	119.9	C(13A)-C(12A)-H(12B)	111.1
		N(3)-C(12A)-H(12B)	111.1
		H(12A)-C(12A)-H(12B)	109.0
		C(12A)-C(13A)-H(13A)	109.5
		C(12A)-C(13A)-H(13B)	109.5
		H(13A)-C(13A)-H(13B)	109.5
		C(12A)-C(13A)-H(13C)	109.5
		H(13A)-C(13A)-H(13C)	109.5
		H(13B)-C(13A)-H(13C)	109.5
		N(3)-C(12B)-C(13B)	110.6(11)
		N(3)-C(12B)-H(12C)	109.5
		C(13B)-C(12B)-H(12C)	109.5
		N(3)-C(12B)-H(12D)	109.5
		C(13B)-C(12B)-H(12D)	109.5
		H(12C)-C(12B)-H(12D)	108.1
		C(12B)-C(13B)-H(13D)	109.5
		C(12B)-C(13B)-H(13E)	109.5
		H(13D)-C(13B)-H(13E)	109.5
		C(12B)-C(13B)-H(13F)	109.5
		H(13D)-C(13B)-H(13F)	109.5
		H(13E)-C(13B)-H(13F)	109.5

**Tabela A4: Ângulos de torção (°) para HL2 e HL3**

HL2		HL3	
C(15)-N(1)-N(2)-C(14)	-175.27(16)	C(15)-N(1)-N(2)-C(14)	178.5(2)
C(20)-C(19)-C(18)-C(17)	0.0(4)	C(1)-C(9)-C(5)-C(6)	0.8(4)
C(19)-C(18)-C(17)-C(16)	0.6(4)	C(4)-C(9)-C(5)-C(6)	-179.0(3)
C(18)-C(17)-C(16)-C(21)	-0.3(3)	C(20)-C(19)-C(18)-C(17)	1.7(5)
C(18)-C(17)-C(16)-C(15)	-179.9(2)	Cl(1)-C(19)-C(18)-C(17)	-179.0(2)
N(2)-N(1)-C(15)-C(16)	-179.59(15)	C(19)-C(18)-C(17)-C(16)	0.4(5)
C(21)-C(16)-C(15)-N(1)	-167.70(18)	C(18)-C(17)-C(16)-C(21)	-1.9(4)
C(17)-C(16)-C(15)-N(1)	11.9(3)	C(18)-C(17)-C(16)-C(15)	177.2(3)
N(1)-N(2)-C(14)-O(3)	-2.8(3)	N(2)-N(1)-C(15)-C(16)	-179.6(2)
N(1)-N(2)-C(14)-C(3)	176.55(14)	C(21)-C(16)-C(15)-N(1)	176.2(3)
O(3)-C(14)-C(3)-C(4)	0.8(3)	C(17)-C(16)-C(15)-N(1)	-3.0(4)
N(2)-C(14)-C(3)-C(4)	-178.58(15)	N(1)-N(2)-C(14)-O(3)	-0.7(4)
O(3)-C(14)-C(3)-C(2)	-179.68(17)	N(1)-N(2)-C(14)-C(3)	178.7(2)
N(2)-C(14)-C(3)-C(2)	1.0(2)	O(3)-C(14)-C(3)-C(4)	3.3(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(9)	-1.6(3)	N(2)-C(14)-C(3)-C(4)	-176.0(2)
C(14)-C(3)-C(4)-C(9)	177.99(15)	O(3)-C(14)-C(3)-C(2)	-178.2(3)
C(3)-C(4)-C(9)-C(1)	0.5(3)	N(2)-C(14)-C(3)-C(2)	2.5(4)



C(3)-C(4)-C(9)-C(5)	-178.93(17)	C(1)-O(1)-C(2)-O(2)	-178.9(2)
C(2)-O(1)-C(1)-C(8)	179.09(17)	C(1)-O(1)-C(2)-C(3)	0.4(4)
C(2)-O(1)-C(1)-C(9)	-0.2(3)	C(4)-C(3)-C(2)-O(2)	177.5(3)
C(4)-C(9)-C(1)-C(8)	-178.85(18)	C(14)-C(3)-C(2)-O(2)	-1.0(5)
C(5)-C(9)-C(1)-C(8)	0.7(3)	C(4)-C(3)-C(2)-O(1)	-1.7(4)
C(4)-C(9)-C(1)-O(1)	0.4(3)	C(14)-C(3)-C(2)-O(1)	179.8(2)
C(5)-C(9)-C(1)-O(1)	179.89(16)	C(2)-O(1)-C(1)-C(8)	-179.6(3)
O(1)-C(1)-C(8)-C(7)	-179.89(17)	C(2)-O(1)-C(1)-C(9)	1.4(4)
C(9)-C(1)-C(8)-C(7)	-0.6(3)	C(5)-C(9)-C(1)-C(8)	-0.6(4)
C(10)-N(3)-C(7)-C(6)	7.4(3)	C(4)-C(9)-C(1)-C(8)	179.2(3)
C(12)-N(3)-C(7)-C(6)	179.4(2)	C(5)-C(9)-C(1)-O(1)	178.4(2)
C(10)-N(3)-C(7)-C(8)	-174.6(2)	C(4)-C(9)-C(1)-O(1)	-1.9(4)
C(12)-N(3)-C(7)-C(8)	-2.5(3)	O(1)-C(1)-C(8)-C(7)	-179.0(3)
C(1)-C(8)-C(7)-N(3)	-177.25(19)	C(9)-C(1)-C(8)-C(7)	0.0(5)
C(1)-C(8)-C(7)-C(6)	0.9(3)	C(12A)-N(3)-C(7)-C(8)	19.5(7)
C(7)-N(3)-C(10)-C(11)	79.7(3)	C(10)-N(3)-C(7)-C(8)	177.8(3)
C(12)-N(3)-C(10)-C(11)	-92.8(3)	C(12B)-N(3)-C(7)-C(8)	-22.4(9)
C(7)-N(3)-C(12)-C(13)	-81.6(3)	C(12A)-N(3)-C(7)-C(6)	-161.2(5)
C(10)-N(3)-C(12)-C(13)	90.9(3)	C(10)-N(3)-C(7)-C(6)	-2.9(5)
C(1)-C(9)-C(5)-C(6)	-1.0(3)	C(12B)-N(3)-C(7)-C(6)	156.8(8)
C(4)-C(9)-C(5)-C(6)	178.45(18)	C(1)-C(8)-C(7)-N(3)	179.7(3)
C(9)-C(5)-C(6)-C(7)	1.4(3)	C(1)-C(8)-C(7)-C(6)	0.4(5)
N(3)-C(7)-C(6)-C(5)	176.9(2)	C(2)-C(3)-C(4)-C(9)	1.2(4)
C(8)-C(7)-C(6)-C(5)	-1.3(3)	C(14)-C(3)-C(4)-C(9)	179.8(2)
C(1)-O(1)-C(2)-O(2)	179.65(16)	C(1)-C(9)-C(4)-C(3)	0.6(4)
C(1)-O(1)-C(2)-C(3)	-0.8(3)	C(5)-C(9)-C(4)-C(3)	-179.7(3)
C(4)-C(3)-C(2)-O(2)	-178.87(19)	C(9)-C(5)-C(6)-C(7)	-0.4(5)
C(14)-C(3)-C(2)-O(2)	1.6(3)	N(3)-C(7)-C(6)-C(5)	-179.5(3)
C(4)-C(3)-C(2)-O(1)	1.7(2)	C(8)-C(7)-C(6)-C(5)	-0.3(5)
C(14)-C(3)-C(2)-O(1)	-177.85(15)	C(17)-C(16)-C(21)-C(20)	1.4(5)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-0.8(4)	C(15)-C(16)-C(21)-C(20)	-177.8(3)
C(17)-C(16)-C(21)-C(20)	-0.5(3)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-2.2(5)
C(15)-C(16)-C(21)-C(20)	179.1(2)	Cl(1)-C(19)-C(20)-C(21)	178.4(2)
C(19)-C(20)-C(21)-C(16)	1.0(4)	C(16)-C(21)-C(20)-C(19)	0.7(5)
		C(7)-N(3)-C(10)-C(11)	86.6(5)
		C(12A)-N(3)-C(10)-C(11)	-113.8(6)
		C(12B)-N(3)-C(10)-C(11)	-73.9(8)
		C(7)-N(3)-C(12A)-C(13A)	-93.4(7)
		C(10)-N(3)-C(12A)-C(13A)	106.7(7)
		C(7)-N(3)-C(12B)-C(13B)	99.1(8)
		C(10)-N(3)-C(12B)-C(13B)	-100.0(8)

**Tabela A5:** Geometria das ligações de hidrogênio (Å, °) para HL2 e HL3

	<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	<i>H</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
<b>HL2</b>	N(2)-H(2)...O(2)	0.86	1.99	2.690(19)	137.3
<b>HL3</b>	N(2)-H(2)...O(2)	0.86	2.04	2.721(3)	134.9
	C(15)-H(15)...O(2) <sup>i</sup>	0.93	2.64	3.446(4)	145

Códigos de simetria: (i)  $-x+2, -y+2, -z+2$

**Tabela A6:** Comprimento das ligações (Å) para C2

Ru(1A)-O(3A)	2.111(3)	Ru(1A)-N(1A)	2.125(4)	Ru(1A)-S(1A)	2.2196(13)
Ru(1A)-S(2A)	2.2496(11)	Ru(1A)-Cl(2A)	2.3810(12)	Ru(1A)-Cl(1A)	2.3963(12)
Ru(1B)-O(3B)	2.111(3)	Ru(1B)-N(1B)	2.123(3)	Ru(1B)-S(2B)	2.2237(11)
Ru(1B)-S(1B)	2.2459(11)	Ru(1B)-Cl(2B)	2.3767(12)	Ru(1B)-Cl(1B)	2.4117(12)
S(1A)-O(4A)	1.487(4)	S(1A)-C(23A)	1.774(6)	S(1A)-C(22A)	1.788(6)
S(1B)-O(4B)	1.481(3)	S(1B)-C(23B)	1.776(5)	S(1B)-C(22B)	1.780(5)
S(2A)-O(5A)	1.474(4)	S(2A)-C(24A)	1.766(6)	S(2A)-C(25A)	1.787(5)
S(2B)-O(5B)	1.493(3)	S(2B)-C(24B)	1.773(5)	S(2B)-C(25B)	1.780(5)
O(1W)-H(1W)	0.75(7)	O(1W)-H(2W)	0.92(7)	O(3A)-C(14A)	1.257(5)

O(1A)-C(2A)	1.374(5)	O(1A)-C(1A)	1.379(5)	O(2A)-C(2A)	1.225(5)
O(3B)-C(14B)	1.245(5)	O(2B)-C(2B)	1.218(5)	O(1B)-C(2B)	1.376(5)
O(1B)-C(1B)	1.383(5)	N(3A)-C(7A)	1.348(6)	N(3A)-C(10A)	1.463(6)
N(3A)-C(12A)	1.475(6)	N(2A)-C(14A)	1.343(6)	N(2A)-N(1A)	1.392(5)
N(2A)-H(2A)	0.8800	N(3B)-C(6B)	1.353(6)	N(3B)-C(10B)	1.456(6)
N(3B)-C(12B)	1.465(6)	N(2B)-C(14B)	1.347(5)	N(2B)-N(1B)	1.394(5)
N(2B)-H(2B)	0.8800	N(1B)-C(15B)	1.283(5)	C(23A)-H(23A)	0.9800
C(23A)-H(23B)	0.9800	C(23A)-H(23C)	0.9800	C(22A)-H(22A)	0.9800
C(22A)-H(22B)	0.9800	C(22A)-H(22C)	0.9800	C(14A)-C(3A)	1.454(6)
C(3A)-C(4A)	1.375(6)	C(3A)-C(2A)	1.441(6)	C(1A)-C(8A)	1.358(6)
C(1A)-C(9A)	1.412(6)	C(9A)-C(4A)	1.389(6)	C(9A)-C(5A)	1.425(6)
C(4A)-H(4A)	0.9500	C(5A)-C(6A)	1.348(7)	C(5A)-H(5A)	0.9500
C(6A)-C(7A)	1.431(6)	C(6A)-H(6A)	0.9500	C(7A)-C(8A)	1.410(6)
C(10A)-C(11A)	1.517(7)	C(10A)-H(10A)	0.9900	C(10A)-H(10B)	0.9900
C(11A)-H(11A)	0.9800	C(11A)-H(11B)	0.9800	C(11A)-H(11C)	0.9800
C(12A)-C(13A)	1.508(8)	C(12A)-H(12A)	0.9900	C(12A)-H(12B)	0.9900
C(13A)-H(13A)	0.9800	C(13A)-H(13B)	0.9800	C(13A)-H(13C)	0.9800
C(8A)-H(8A)	0.9500	N(1A)-C(15A)	1.286(6)	C(15A)-C(16A)	1.473(6)
C(15A)-H(15A)	0.9500	C(16A)-C(17A)	1.389(7)	C(16A)-C(21A)	1.393(7)
C(21A)-C(20A)	1.391(7)	C(21A)-H(21A)	0.9500	C(20A)-C(19A)	1.362(9)
C(20A)-H(20A)	0.9500	C(19A)-C(18A)	1.387(10)	C(19A)-H(19A)	0.9500
C(18A)-C(17A)	1.378(8)	C(18A)-H(18A)	0.9500	C(17A)-H(17A)	0.9500
C(25A)-H(25A)	0.9800	C(25A)-H(25B)	0.9800	C(25A)-H(25C)	0.9800
C(24A)-H(24A)	0.9800	C(24A)-H(24B)	0.9800	C(24A)-H(24C)	0.9800
C(14B)-C(3B)	1.466(6)	C(3B)-C(4B)	1.376(6)	C(3B)-C(2B)	1.440(6)
C(1B)-C(5B)	1.365(6)	C(1B)-C(9B)	1.408(6)	C(5B)-C(6B)	1.416(6)
C(5B)-H(5B)	0.9500	C(6B)-C(7B)	1.439(6)	C(7B)-C(8B)	1.358(6)
C(7B)-H(7B)	0.9500	C(8B)-C(9B)	1.416(6)	C(8B)-H(8B)	0.9500
C(9B)-C(4B)	1.394(6)	C(4B)-H(4B)	0.9500	C(12B)-C(13B)	1.515(8)
C(12B)-H(12C)	0.9900	C(12B)-H(12D)	0.9900	C(13B)-H(13D)	0.9800
C(13B)-H(13E)	0.9800	C(13B)-H(13F)	0.9800	C(10B)-C(38)	1.506(8)
C(10B)-H(10C)	0.9900	C(10B)-H(10D)	0.9900	C(38)-H(38A)	0.9800
C(38)-H(38B)	0.9800	C(38)-H(38C)	0.9800	C(15B)-C(16B)	1.472(6)
C(15B)-H(15B)	0.9500	C(16B)-C(21B)	1.395(7)	C(16B)-C(17B)	1.400(7)
C(17B)-C(18B)	1.397(7)	C(17B)-H(17B)	0.9500	C(18B)-C(19B)	1.373(8)
C(18B)-H(18B)	0.9500	C(19B)-C(20B)	1.373(8)	C(19B)-H(19B)	0.9500
C(20B)-C(21B)	1.380(7)	C(20B)-H(20B)	0.9500	C(21B)-H(21B)	0.9500
C(25B)-H(25D)	0.9800	C(25B)-H(25E)	0.9800	C(25B)-H(25F)	0.9800
C(24B)-H(24D)	0.9800	C(24B)-H(24E)	0.9800	C(24B)-H(24F)	0.9800
C(22B)-H(22D)	0.9800	C(22B)-H(22E)	0.9800	C(22B)-H(22F)	0.9800
C(23B)-H(23D)	0.9800	C(23B)-H(23E)	0.9800	C(23B)-H(23F)	0.9800
Cl(4)-C(1)	1.714(11)	Cl(3)-C(1)	1.610(12)		
C(1)-H(1B)	0.9900	C(1)-H(1A)	0.9900		

**Tabela A7: Ângulos das ligações (°) para C2**

O(3A)-Ru(1A)-N(1A)	77.73(13)	O(3A)-Ru(1A)-S(1A)	175.51(8)
N(1A)-Ru(1A)-S(1A)	98.29(11)	O(3A)-Ru(1A)-S(2A)	90.47(8)
N(1A)-Ru(1A)-S(2A)	168.13(11)	S(1A)-Ru(1A)-S(2A)	93.55(4)
O(3A)-Ru(1A)-Cl(2A)	90.03(9)	N(1A)-Ru(1A)-Cl(2A)	86.02(10)
S(1A)-Ru(1A)-Cl(2A)	91.77(5)	S(2A)-Ru(1A)-Cl(2A)	92.78(4)
O(3A)-Ru(1A)-Cl(1A)	85.89(9)	N(1A)-Ru(1A)-Cl(1A)	87.25(10)
S(1A)-Ru(1A)-Cl(1A)	91.88(5)	S(2A)-Ru(1A)-Cl(1A)	93.24(4)
Cl(2A)-Ru(1A)-Cl(1A)	172.75(5)	O(3B)-Ru(1B)-N(1B)	77.33(12)
O(3B)-Ru(1B)-S(2B)	174.82(8)	N(1B)-Ru(1B)-S(2B)	98.52(9)
O(3B)-Ru(1B)-S(1B)	92.41(8)	N(1B)-Ru(1B)-S(1B)	169.72(9)
S(2B)-Ru(1B)-S(1B)	91.76(4)	O(3B)-Ru(1B)-Cl(2B)	85.97(9)
N(1B)-Ru(1B)-Cl(2B)	86.35(10)	S(2B)-Ru(1B)-Cl(2B)	90.69(4)
S(1B)-Ru(1B)-Cl(2B)	93.56(4)	O(3B)-Ru(1B)-Cl(1B)	88.74(9)
N(1B)-Ru(1B)-Cl(1B)	87.49(10)	S(2B)-Ru(1B)-Cl(1B)	94.22(4)
S(1B)-Ru(1B)-Cl(1B)	91.79(4)	Cl(2B)-Ru(1B)-Cl(1B)	172.63(4)

O(4A)-S(1A)-C(23A)	105.1(3)	O(4A)-S(1A)-C(22A)	106.5(3)
C(23A)-S(1A)-C(22A)	100.1(3)	O(4A)-S(1A)-Ru(1A)	115.73(16)
C(23A)-S(1A)-Ru(1A)	114.4(2)	C(22A)-S(1A)-Ru(1A)	113.4(2)
O(4B)-S(1B)-C(23B)	105.8(3)	O(4B)-S(1B)-C(22B)	106.9(2)
C(23B)-S(1B)-C(22B)	100.0(3)	O(4B)-S(1B)-Ru(1B)	120.10(14)
C(23B)-S(1B)-Ru(1B)	113.81(17)	C(22B)-S(1B)-Ru(1B)	108.28(16)
O(5A)-S(2A)-C(24A)	106.5(3)	O(5A)-S(2A)-C(25A)	105.8(3)
C(24A)-S(2A)-C(25A)	99.2(3)	O(5A)-S(2A)-Ru(1A)	122.11(16)
C(24A)-S(2A)-Ru(1A)	110.0(2)	C(25A)-S(2A)-Ru(1A)	110.67(19)
O(5B)-S(2B)-C(24B)	106.0(2)	O(5B)-S(2B)-C(25B)	105.2(2)
C(24B)-S(2B)-C(25B)	100.4(3)	O(5B)-S(2B)-Ru(1B)	115.98(13)
C(24B)-S(2B)-Ru(1B)	114.49(18)	C(25B)-S(2B)-Ru(1B)	113.17(17)
H(1W)-O(1W)-H(2W)	115(7)	C(14A)-O(3A)-Ru(1A)	113.4(3)
C(2A)-O(1A)-C(1A)	122.7(3)	C(14B)-O(3B)-Ru(1B)	113.5(3)
C(2B)-O(1B)-C(1B)	122.5(3)	C(7A)-N(3A)-C(10A)	121.8(4)
C(7A)-N(3A)-C(12A)	122.6(4)	C(10A)-N(3A)-C(12A)	115.6(4)
C(14A)-N(2A)-N(1A)	118.8(4)	C(14A)-N(2A)-H(2A)	120.6
N(1A)-N(2A)-H(2A)	120.6	C(6B)-N(3B)-C(10B)	121.4(4)
C(6B)-N(3B)-C(12B)	123.2(4)	C(10B)-N(3B)-C(12B)	115.4(4)
C(14B)-N(2B)-N(1B)	117.6(3)	C(14B)-N(2B)-H(2B)	121.2
N(1B)-N(2B)-H(2B)	121.2	C(15B)-N(1B)-N(2B)	119.6(4)
C(15B)-N(1B)-Ru(1B)	131.0(3)	N(2B)-N(1B)-Ru(1B)	109.4(2)
S(1A)-C(23A)-H(23A)	109.5	S(1A)-C(23A)-H(23B)	109.5
H(23A)-C(23A)-H(23B)	109.5	S(1A)-C(23A)-H(23C)	109.5
H(23A)-C(23A)-H(23C)	109.5	H(23B)-C(23A)-H(23C)	109.5
S(1A)-C(22A)-H(22A)	109.5	S(1A)-C(22A)-H(22B)	109.5
H(22A)-C(22A)-H(22B)	109.5	S(1A)-C(22A)-H(22C)	109.5
H(22A)-C(22A)-H(22C)	109.5	H(22B)-C(22A)-H(22C)	109.5
O(3A)-C(14A)-N(2A)	120.6(4)	O(3A)-C(14A)-C(3A)	121.8(4)
N(2A)-C(14A)-C(3A)	117.6(4)	C(4A)-C(3A)-C(2A)	119.3(4)
C(4A)-C(3A)-C(14A)	119.2(4)	C(2A)-C(3A)-C(14A)	121.3(4)
O(2A)-C(2A)-O(1A)	115.5(4)	O(2A)-C(2A)-C(3A)	126.7(4)
O(1A)-C(2A)-C(3A)	117.9(4)	C(8A)-C(1A)-O(1A)	117.0(4)
C(8A)-C(1A)-C(9A)	123.8(4)	O(1A)-C(1A)-C(9A)	119.2(4)
C(4A)-C(9A)-C(1A)	119.0(4)	C(4A)-C(9A)-C(5A)	124.9(4)
C(1A)-C(9A)-C(5A)	116.1(4)	C(3A)-C(4A)-C(9A)	121.7(4)
C(3A)-C(4A)-H(4A)	119.2	C(9A)-C(4A)-H(4A)	119.2
C(6A)-C(5A)-C(9A)	121.4(4)	C(6A)-C(5A)-H(5A)	119.3
C(9A)-C(5A)-H(5A)	119.3	C(5A)-C(6A)-C(7A)	121.3(4)
C(5A)-C(6A)-H(6A)	119.3	C(7A)-C(6A)-H(6A)	119.3
N(3A)-C(7A)-C(8A)	121.2(4)	N(3A)-C(7A)-C(6A)	120.7(4)
C(8A)-C(7A)-C(6A)	118.1(4)	N(3A)-C(10A)-C(11A)	112.7(4)
N(3A)-C(10A)-H(10A)	109.0	C(11A)-C(10A)-H(10A)	109.0
N(3A)-C(10A)-H(10B)	109.0	C(11A)-C(10A)-H(10B)	109.0
H(10A)-C(10A)-H(10B)	107.8	C(10A)-C(11A)-H(11A)	109.5
C(10A)-C(11A)-H(11B)	109.5	H(11A)-C(11A)-H(11B)	109.5
C(10A)-C(11A)-H(11C)	109.5	H(11A)-C(11A)-H(11C)	109.5
H(11B)-C(11A)-H(11C)	109.5	N(3A)-C(12A)-C(13A)	112.4(4)
N(3A)-C(12A)-H(12A)	109.1	C(13A)-C(12A)-H(12A)	109.1
N(3A)-C(12A)-H(12B)	109.1	C(13A)-C(12A)-H(12B)	109.1
H(12A)-C(12A)-H(12B)	107.9	C(12A)-C(13A)-H(13A)	109.5
C(12A)-C(13A)-H(13B)	109.5	H(13A)-C(13A)-H(13B)	109.5
C(12A)-C(13A)-H(13C)	109.5	H(13A)-C(13A)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13A)-H(13C)	109.5	C(1A)-C(8A)-C(7A)	119.3(4)
C(1A)-C(8A)-H(8A)	120.4	C(7A)-C(8A)-H(8A)	120.4
C(15A)-N(1A)-N(2A)	117.8(4)	C(15A)-N(1A)-Ru(1A)	133.2(3)
N(2A)-N(1A)-Ru(1A)	109.0(3)	N(1A)-C(15A)-C(16A)	129.0(4)
N(1A)-C(15A)-H(15A)	115.5	C(16A)-C(15A)-H(15A)	115.5
C(17A)-C(16A)-C(21A)	117.9(5)	C(17A)-C(16A)-C(15A)	116.9(5)
C(21A)-C(16A)-C(15A)	125.2(4)	C(20A)-C(21A)-C(16A)	120.3(5)

C(20A)-C(21A)-H(21A)	119.8	C(16A)-C(21A)-H(21A)	119.8
C(19A)-C(20A)-C(21A)	120.6(5)	C(19A)-C(20A)-H(20A)	119.7
C(21A)-C(20A)-H(20A)	119.7	C(20A)-C(19A)-C(18A)	119.9(5)
C(20A)-C(19A)-H(19A)	120.0	C(18A)-C(19A)-H(19A)	120.0
C(17A)-C(18A)-C(19A)	119.5(6)	C(17A)-C(18A)-H(18A)	120.2
C(19A)-C(18A)-H(18A)	120.2	C(18A)-C(17A)-C(16A)	121.5(6)
C(18A)-C(17A)-H(17A)	119.3	C(16A)-C(17A)-H(17A)	119.3
S(2A)-C(25A)-H(25A)	109.5	S(2A)-C(25A)-H(25B)	109.5
H(25A)-C(25A)-H(25B)	109.5	S(2A)-C(25A)-H(25C)	109.5
H(25A)-C(25A)-H(25C)	109.5	H(25B)-C(25A)-H(25C)	109.5
S(2A)-C(24A)-H(24A)	109.5	S(2A)-C(24A)-H(24B)	109.5
H(24A)-C(24A)-H(24B)	109.5	S(2A)-C(24A)-H(24C)	109.5
H(24A)-C(24A)-H(24C)	109.5	H(24B)-C(24A)-H(24C)	109.5
O(3B)-C(14B)-N(2B)	121.3(4)	O(3B)-C(14B)-C(3B)	120.7(4)
N(2B)-C(14B)-C(3B)	117.9(4)	C(4B)-C(3B)-C(2B)	119.5(4)
C(4B)-C(3B)-C(14B)	119.7(4)	C(2B)-C(3B)-C(14B)	120.8(4)
O(2B)-C(2B)-O(1B)	115.6(4)	O(2B)-C(2B)-C(3B)	126.6(4)
O(1B)-C(2B)-C(3B)	117.8(4)	C(5B)-C(1B)-O(1B)	116.4(4)
C(5B)-C(1B)-C(9B)	123.9(4)	O(1B)-C(1B)-C(9B)	119.7(4)
C(1B)-C(5B)-C(6B)	119.2(4)	C(1B)-C(5B)-H(5B)	120.4
C(6B)-C(5B)-H(5B)	120.4	N(3B)-C(6B)-C(5B)	121.4(4)
N(3B)-C(6B)-C(7B)	120.7(4)	C(5B)-C(6B)-C(7B)	117.9(4)
C(8B)-C(7B)-C(6B)	120.8(4)	C(8B)-C(7B)-H(7B)	119.6
C(6B)-C(7B)-H(7B)	119.6	C(7B)-C(8B)-C(9B)	121.9(4)
C(7B)-C(8B)-H(8B)	119.1	C(9B)-C(8B)-H(8B)	119.1
C(4B)-C(9B)-C(1B)	118.7(4)	C(4B)-C(9B)-C(8B)	125.1(4)
C(1B)-C(9B)-C(8B)	116.2(4)	C(3B)-C(4B)-C(9B)	121.7(4)
C(3B)-C(4B)-H(4B)	119.1	C(9B)-C(4B)-H(4B)	119.1
N(3B)-C(12B)-C(13B)	112.2(4)	N(3B)-C(12B)-H(12C)	109.2
C(13B)-C(12B)-H(12C)	109.2	N(3B)-C(12B)-H(12D)	109.2
C(13B)-C(12B)-H(12D)	109.2	H(12C)-C(12B)-H(12D)	107.9
C(12B)-C(13B)-H(13D)	109.5	C(12B)-C(13B)-H(13E)	109.5
H(13D)-C(13B)-H(13E)	109.5	C(12B)-C(13B)-H(13F)	109.5
H(13D)-C(13B)-H(13F)	109.5	H(13E)-C(13B)-H(13F)	109.5
N(3B)-C(10B)-C(38)	112.4(4)	N(3B)-C(10B)-H(10C)	109.1
C(38)-C(10B)-H(10C)	109.1	N(3B)-C(10B)-H(10D)	109.1
C(38)-C(10B)-H(10D)	109.1	H(10C)-C(10B)-H(10D)	107.9
C(10B)-C(38)-H(38A)	109.5	C(10B)-C(38)-H(38B)	109.5
H(38A)-C(38)-H(38B)	109.5	C(10B)-C(38)-H(38C)	109.5
H(38A)-C(38)-H(38C)	109.5	H(38B)-C(38)-H(38C)	109.5
N(1B)-C(15B)-C(16B)	132.5(4)	N(1B)-C(15B)-H(15B)	113.7
C(16B)-C(15B)-H(15B)	113.7	C(21B)-C(16B)-C(17B)	118.5(4)
C(21B)-C(16B)-C(15B)	115.3(4)	C(17B)-C(16B)-C(15B)	126.1(4)
C(18B)-C(17B)-C(16B)	119.3(5)	C(18B)-C(17B)-H(17B)	120.3
C(16B)-C(17B)-H(17B)	120.3	C(19B)-C(18B)-C(17B)	120.7(5)
C(19B)-C(18B)-H(18B)	119.6	C(17B)-C(18B)-H(18B)	119.6
C(20B)-C(19B)-C(18B)	120.3(5)	C(20B)-C(19B)-H(19B)	119.8
C(18B)-C(19B)-H(19B)	119.8	C(19B)-C(20B)-C(21B)	119.7(5)
C(19B)-C(20B)-H(20B)	120.2	C(21B)-C(20B)-H(20B)	120.2
C(20B)-C(21B)-C(16B)	121.3(5)	C(20B)-C(21B)-H(21B)	119.4
C(16B)-C(21B)-H(21B)	119.4	S(2B)-C(25B)-H(25D)	109.5
S(2B)-C(25B)-H(25E)	109.5	H(25D)-C(25B)-H(25E)	109.5
S(2B)-C(25B)-H(25F)	109.5	H(25D)-C(25B)-H(25F)	109.5
H(25E)-C(25B)-H(25F)	109.5	S(2B)-C(24B)-H(24D)	109.5
S(2B)-C(24B)-H(24E)	109.5	H(24D)-C(24B)-H(24E)	109.5
S(2B)-C(24B)-H(24F)	109.5	H(24D)-C(24B)-H(24F)	109.5
H(24E)-C(24B)-H(24F)	109.5	S(1B)-C(22B)-H(22D)	109.5
S(1B)-C(22B)-H(22E)	109.5	H(22D)-C(22B)-H(22E)	109.5
S(1B)-C(22B)-H(22F)	109.5	H(22D)-C(22B)-H(22F)	109.5
H(22E)-C(22B)-H(22F)	109.5	S(1B)-C(23B)-H(23D)	109.5

S(1B)-C(23B)-H(23E)	109.5	H(23D)-C(23B)-H(23E)	109.5
S(1B)-C(23B)-H(23F)	109.5	H(23D)-C(23B)-H(23F)	109.5
H(23E)-C(23B)-H(23F)	109.5	Cl(3)-C(1)-Cl(4)	116.2(7)
Cl(3)-C(1)-H(1A)	108.2	Cl(4)-C(1)-H(1A)	108.2
Cl(3)-C(1)-H(1B)	108.2	Cl(4)-C(1)-H(1B)	108.2
H(1A)-C(1)-H(1B)	107.4		

**Tabela A8:** Ângulos de torção (°) para C2

C(14B)-N(2B)-N(1B)-C(15B)	-172.0(4)	C(14B)-N(2B)-N(1B)-Ru(1B)	6.7(5)
Ru(1A)-O(3A)-C(14A)-N(2A)	7.6(5)	Ru(1A)-O(3A)-C(14A)-C(3A)	-169.9(3)
N(1A)-N(2A)-C(14A)-O(3A)	-5.0(6)	N(1A)-N(2A)-C(14A)-C(3A)	172.6(4)
O(3A)-C(14A)-C(3A)-C(4A)	12.0(6)	N(2A)-C(14A)-C(3A)-C(4A)	-165.6(4)
O(3A)-C(14A)-C(3A)-C(2A)	-173.1(4)	N(2A)-C(14A)-C(3A)-C(2A)	9.2(6)
C(1A)-O(1A)-C(2A)-O(2A)	-174.3(4)	C(1A)-O(1A)-C(2A)-C(3A)	5.8(6)
C(4A)-C(3A)-C(2A)-O(2A)	177.2(4)	C(14A)-C(3A)-C(2A)-O(2A)	2.4(7)
C(4A)-C(3A)-C(2A)-O(1A)	-2.9(6)	C(14A)-C(3A)-C(2A)-O(1A)	-177.7(4)
C(2A)-O(1A)-C(1A)-C(8A)	175.4(4)	C(2A)-O(1A)-C(1A)-C(9A)	-3.9(6)
C(8A)-C(1A)-C(9A)-C(4A)	179.8(4)	O(1A)-C(1A)-C(9A)-C(4A)	-0.9(6)
C(8A)-C(1A)-C(9A)-C(5A)	-2.1(6)	O(1A)-C(1A)-C(9A)-C(5A)	177.2(4)
C(2A)-C(3A)-C(4A)-C(9A)	-1.8(6)	C(14A)-C(3A)-C(4A)-C(9A)	173.2(4)
C(1A)-C(9A)-C(4A)-C(3A)	3.7(6)	C(5A)-C(9A)-C(4A)-C(3A)	-174.2(4)
C(4A)-C(9A)-C(5A)-C(6A)	177.7(4)	C(1A)-C(9A)-C(5A)-C(6A)	-0.2(6)
C(9A)-C(5A)-C(6A)-C(7A)	2.4(7)	C(10A)-N(3A)-C(7A)-C(8A)	6.8(7)
C(12A)-N(3A)-C(7A)-C(8A)	-174.9(4)	C(10A)-N(3A)-C(7A)-C(6A)	-172.7(4)
C(12A)-N(3A)-C(7A)-C(6A)	5.6(7)	C(5A)-C(6A)-C(7A)-N(3A)	177.1(4)
C(5A)-C(6A)-C(7A)-C(8A)	-2.4(7)	C(7A)-N(3A)-C(10A)-C(11A)	-87.3(6)
C(12A)-N(3A)-C(10A)-C(11A)	94.2(5)	C(7A)-N(3A)-C(12A)-C(13A)	-90.1(6)
C(10A)-N(3A)-C(12A)-C(13A)	88.3(5)	O(1A)-C(1A)-C(8A)-C(7A)	-177.1(4)
C(9A)-C(1A)-C(8A)-C(7A)	2.2(7)	N(3A)-C(7A)-C(8A)-C(1A)	-179.4(4)
C(6A)-C(7A)-C(8A)-C(1A)	0.1(6)	C(14A)-N(2A)-N(1A)-C(15A)	-179.6(4)
C(14A)-N(2A)-N(1A)-Ru(1A)	-0.3(5)	N(2A)-N(1A)-C(15A)-C(16A)	-0.1(7)
Ru(1A)-N(1A)-C(15A)-C(16A)	-179.2(3)	N(1A)-C(15A)-C(16A)-C(17A)	144.4(5)
N(1A)-C(15A)-C(16A)-C(21A)	-36.9(8)	C(17A)-C(16A)-C(21A)-C(20A)	-3.5(7)
C(15A)-C(16A)-C(21A)-C(20A)	177.8(5)	C(16A)-C(21A)-C(20A)-C(19A)	-0.5(8)
C(21A)-C(20A)-C(19A)-C(18A)	3.7(9)	C(20A)-C(19A)-C(18A)-C(17A)	-2.9(10)
C(19A)-C(18A)-C(17A)-C(16A)	-1.2(10)	C(21A)-C(16A)-C(17A)-C(18A)	4.4(9)
C(15A)-C(16A)-C(17A)-C(18A)	-176.8(6)	Ru(1B)-O(3B)-C(14B)-N(2B)	-6.5(5)
Ru(1B)-O(3B)-C(14B)-C(3B)	174.7(3)	N(1B)-N(2B)-C(14B)-O(3B)	-0.3(6)
N(1B)-N(2B)-C(14B)-C(3B)	178.6(4)	O(3B)-C(14B)-C(3B)-C(4B)	5.4(7)
N(2B)-C(14B)-C(3B)-C(4B)	-173.5(4)	O(3B)-C(14B)-C(3B)-C(2B)	-174.1(4)
N(2B)-C(14B)-C(3B)-C(2B)	7.0(7)	C(1B)-O(1B)-C(2B)-O(2B)	178.3(4)
C(1B)-O(1B)-C(2B)-C(3B)	-0.2(6)	C(4B)-C(3B)-C(2B)-O(2B)	-178.0(5)
C(14B)-C(3B)-C(2B)-O(2B)	1.4(8)	C(4B)-C(3B)-C(2B)-O(1B)	0.3(7)
C(14B)-C(3B)-C(2B)-O(1B)	179.8(4)	C(2B)-O(1B)-C(1B)-C(5B)	-179.6(4)
C(2B)-O(1B)-C(1B)-C(9B)	1.0(6)	O(1B)-C(1B)-C(5B)-C(6B)	-178.6(4)
C(9B)-C(1B)-C(5B)-C(6B)	0.8(7)	C(10B)-N(3B)-C(6B)-C(5B)	5.9(7)
C(12B)-N(3B)-C(6B)-C(5B)	-176.7(4)	C(10B)-N(3B)-C(6B)-C(7B)	-173.7(5)
C(12B)-N(3B)-C(6B)-C(7B)	3.7(7)	C(1B)-C(5B)-C(6B)-N(3B)	-179.4(4)
C(1B)-C(5B)-C(6B)-C(7B)	0.2(7)	N(3B)-C(6B)-C(7B)-C(8B)	178.4(5)
C(5B)-C(6B)-C(7B)-C(8B)	-1.2(7)	C(6B)-C(7B)-C(8B)-C(9B)	1.3(8)
C(5B)-C(1B)-C(9B)-C(4B)	178.8(5)	O(1B)-C(1B)-C(9B)-C(4B)	-1.8(7)
C(5B)-C(1B)-C(9B)-C(8B)	-0.7(7)	O(1B)-C(1B)-C(9B)-C(8B)	178.7(4)
C(7B)-C(8B)-C(9B)-C(4B)	-179.8(5)	C(7B)-C(8B)-C(9B)-C(1B)	-0.4(8)
C(2B)-C(3B)-C(4B)-C(9B)	-1.3(7)	C(14B)-C(3B)-C(4B)-C(9B)	179.2(4)
C(1B)-C(9B)-C(4B)-C(3B)	2.0(7)	C(8B)-C(9B)-C(4B)-C(3B)	-178.6(5)
C(6B)-N(3B)-C(12B)-C(13B)	-94.4(6)	C(10B)-N(3B)-C(12B)-C(13B)	83.1(5)
C(6B)-N(3B)-C(10B)-C(38)	-87.8(5)	C(12B)-N(3B)-C(10B)-C(38)	94.6(5)
N(2B)-N(1B)-C(15B)-C(16B)	0.2(8)	Ru(1B)-N(1B)-C(15B)-C(16B)	-178.2(4)
N(1B)-C(15B)-C(16B)-C(21B)	152.1(5)	N(1B)-C(15B)-C(16B)-C(17B)	-32.2(8)
C(21B)-C(16B)-C(17B)-C(18B)	-2.4(7)	C(15B)-C(16B)-C(17B)-C(18B)	-178.0(5)

C(16B)-C(17B)-C(18B)-C(19B)	-1.1(8)	C(17B)-C(18B)-C(19B)-C(20B)	3.2(9)
C(18B)-C(19B)-C(20B)-C(21B)	-1.7(9)	C(19B)-C(20B)-C(21B)-C(16B)	-1.9(9)
C(17B)-C(16B)-C(21B)-C(20B)	4.0(8)	C(15B)-C(16B)-C(21B)-C(20B)	-180.0(5)

**Tabela A9:** Geometria das ligações de hidrogênio (Å, °) para **C2**

<i>D—H···A</i>	<i>D—H</i>	<i>H···A</i>	<i>D···A</i>	<i>D—H···A</i>
C23A—H23A···O5A	0.98	2.49	3.248 (7)	134.1
C23A—H23A···O2Bi	0.98	2.51	3.074 (6)	116.7
C22A—H22A···O5A	0.98	2.40	3.183 (7)	136.1
C22A—H22B···Cl2Bii	0.98	2.69	3.523 (6)	142.8
C6A—H6A···O4B	0.95	2.34	3.172 (5)	145.4
C11A—H11A···Cl2Aiii	0.98	2.83	3.501 (5)	126.3
C12A—H12A···Cl1Aiv	0.99	2.76	3.696 (5)	158.0
C15A—H15A···O4A	0.95	2.13	2.960 (6)	145.0
C25A—H25A···O5Bv	0.98	2.58	3.354 (7)	135.7
C7B—H7B···O5Avi	0.95	2.39	3.324 (6)	166.3
C10B—H10D···Cl2Bvii	0.99	2.79	3.541 (5)	133.1
C15B—H15B···O5B	0.95	2.17	2.988 (5)	142.9
C25B—H25D···S1B	0.98	2.84	3.427 (5)	119.2
C25B—H25D···O4B	0.98	2.49	3.243 (6)	133.5
C24B—H24D···O4B	0.98	2.40	3.177 (6)	135.8
C22B—H22D···O3B	0.98	2.49	3.107 (6)	120.4
C23B—H23D···O4Aviii	0.98	2.42	3.228 (7)	139.0
C1—H1A···Cl1Ai	0.99	2.64	3.516 (9)	147.5
C1—H1B···O4Aix	0.99	2.52	3.314 (10)	137.4
O1W—H1W···O5B	0.75 (7)	2.14 (8)	2.885 (6)	169 (8)
O1W—H2W···Cl1Bx	0.92 (7)	2.46 (7)	3.345 (5)	161 (6)

Códigos de simetria (i)  $-x+1, -y+1, -z+1$ ; (ii)  $x-1, y-1, z$ ; (iii)  $-x, -y+1, -z$ ; (iv)  $-x+1, -y+1, -z$ ; (v)  $x-1, y, z$ ; (vi)  $x, y+1, z$ ; (vii)  $-x+2, -y+2, -z+1$ ; (viii)  $x+1, y+1, z$ ; (ix)  $-x, -y+1, -z+1$ ; (x)  $x+1, y, z$ .

**Tabela A10:** Comprimento das ligações (Å) para **C3**

Ru(1)-O(3)	2.108(2)	Ru(1)-N(1)	2.116(3)	Ru(1)-S(1)	2.2319(10)
Ru(1)-S(2)	2.2525(9)	Ru(1)-Cl(1)	2.3961(10)	Ru(1)-Cl(2)	2.4035(10)
Cl(3)-C(19)	1.738(3)	S(1)-O(4)	1.467(3)	S(1)-C(23)	1.782(5)
S(1)-C(22)	1.791(5)	S(2)-O(5)	1.469(3)	S(2)-C(24)	1.764(5)
S(2)-C(25)	1.771(4)	O(1)-C(2)	1.368(4)	O(1)-C(1)	1.383(4)
O(2)-C(2)	1.219(4)	O(3)-C(14)	1.250(4)	N(1)-C(15)	1.286(4)
N(1)-N(2)	1.381(4)	N(2)-C(14)	1.344(4)	N(2)-H(2)	0.73(3)
C(15)-C(16)	1.463(4)	C(15)-H(1)	0.9300	C(16)-C(21)	1.383(5)
C(16)-C(17)	1.393(5)	C(21)-C(20)	1.381(5)	C(21)-H(21)	0.9300
C(20)-C(19)	1.370(5)	C(20)-H(20)	0.9300	C(19)-C(18)	1.369(5)
C(18)-C(17)	1.371(5)	C(18)-H(18)	0.9300	C(17)-H(17)	0.9300
C(14)-C(3)	1.456(5)	C(3)-C(4)	1.368(4)	C(3)-C(2)	1.445(4)
C(4)-C(9)	1.387(5)	C(4)-H(4)	0.9300	C(9)-C(1)	1.410(4)
C(9)-C(5)	1.414(4)	C(5)-C(6)	1.345(5)	C(5)-H(5)	0.9300
C(6)-C(7)	1.426(5)	C(6)-H(6)	0.9300	C(7)-N(3)	1.349(4)
C(7)-C(8)	1.419(4)	C(8)-C(1)	1.357(5)	C(8)-H(8)	0.9300
N(3)-C(12)	1.469(4)	N(3)-C(10)	1.474(5)	C(12)-C(13)	1.508(6)
C(12)-H(12A)	0.9700	C(12)-H(12B)	0.9700	C(13)-H(13A)	0.9600
C(13)-H(13B)	0.9600	C(13)-H(13C)	0.9600	C(10)-C(11)	1.481(6)
C(10)-H(10A)	0.9700	C(10)-H(10B)	0.9700	C(11)-H(11C)	0.9600
C(11)-H(11A)	0.9600	C(11)-H(11B)	0.9600	C(23)-H(23C)	0.9600
C(23)-H(23A)	0.9600	C(23)-H(23B)	0.9600	C(22)-H(22C)	0.9600
C(22)-H(22A)	0.9600	C(22)-H(22B)	0.9600	C(24)-H(24C)	0.9600
C(24)-H(24B)	0.9600	C(24)-H(24A)	0.9600	C(25)-H(25A)	0.9600
C(25)-H(25B)	0.9600	C(25)-H(25C)	0.9600	C(26)-C(27)	1.402(9)
C(26)-O(6)	1.420(7)	C(26)-H(26B)	0.9700	C(26)-H(26A)	0.9700
C(27)-H(1B1)	0.9600	C(27)-H(1B2)	0.9600	C(27)-H(1B3)	0.9600

**Tabela A11: Ângulos das ligações (°) para C3**

O(3)-Ru(1)-N(1)	77.50(9)	O(3)-Ru(1)-S(1)	175.38(6)
N(1)-Ru(1)-S(1)	98.69(8)	O(3)-Ru(1)-S(2)	90.28(6)
N(1)-Ru(1)-S(2)	167.51(8)	S(1)-Ru(1)-S(2)	93.63(4)
O(3)-Ru(1)-Cl(1)	88.04(7)	N(1)-Ru(1)-Cl(1)	86.38(8)
S(1)-Ru(1)-Cl(1)	94.38(4)	S(2)-Ru(1)-Cl(1)	90.69(3)
O(3)-Ru(1)-Cl(2)	87.53(7)	N(1)-Ru(1)-Cl(2)	87.48(8)
S(1)-Ru(1)-Cl(2)	89.69(4)	S(2)-Ru(1)-Cl(2)	94.63(4)
Cl(1)-Ru(1)-Cl(2)	173.09(4)	O(4)-S(1)-C(23)	106.5(2)
O(4)-S(1)-C(22)	105.1(2)	C(23)-S(1)-C(22)	100.1(3)
O(4)-S(1)-Ru(1)	116.41(13)	C(23)-S(1)-Ru(1)	114.22(19)
C(22)-S(1)-Ru(1)	112.88(17)	O(5)-S(2)-C(24)	106.4(2)
O(5)-S(2)-C(25)	106.4(2)	C(24)-S(2)-C(25)	98.6(3)
O(5)-S(2)-Ru(1)	121.82(13)	C(24)-S(2)-Ru(1)	111.62(16)
C(25)-S(2)-Ru(1)	109.40(15)	C(2)-O(1)-C(1)	122.9(2)
C(14)-O(3)-Ru(1)	113.8(2)	C(15)-N(1)-N(2)	119.5(3)
C(15)-N(1)-Ru(1)	130.9(2)	N(2)-N(1)-Ru(1)	109.53(19)
C(14)-N(2)-N(1)	118.6(3)	C(14)-N(2)-H(2)	118(3)
N(1)-N(2)-H(2)	123(3)	N(1)-C(15)-C(16)	132.5(3)
N(1)-C(15)-H(1)	113.7	C(16)-C(15)-H(1)	113.7
C(21)-C(16)-C(17)	117.8(3)	C(21)-C(16)-C(15)	127.6(3)
C(17)-C(16)-C(15)	114.6(3)	C(20)-C(21)-C(16)	120.6(3)
C(20)-C(21)-H(21)	119.7	C(16)-C(21)-H(21)	119.7
C(19)-C(20)-C(21)	119.6(3)	C(19)-C(20)-H(20)	120.2
C(21)-C(20)-H(20)	120.2	C(18)-C(19)-C(20)	121.4(3)
C(18)-C(19)-Cl(3)	118.7(3)	C(20)-C(19)-Cl(3)	119.9(3)
C(19)-C(18)-C(17)	118.4(3)	C(19)-C(18)-H(18)	120.8
C(17)-C(18)-H(18)	120.8	C(18)-C(17)-C(16)	122.0(4)
C(18)-C(17)-H(17)	119.0	C(16)-C(17)-H(17)	119.0
O(3)-C(14)-N(2)	120.5(3)	O(3)-C(14)-C(3)	120.8(3)
N(2)-C(14)-C(3)	118.7(3)	C(4)-C(3)-C(2)	119.3(3)
C(4)-C(3)-C(14)	119.5(3)	C(2)-C(3)-C(14)	121.1(3)
C(3)-C(4)-C(9)	121.9(3)	C(3)-C(4)-H(4)	119.0
C(9)-C(4)-H(4)	119.0	C(4)-C(9)-C(1)	119.0(3)
C(4)-C(9)-C(5)	125.3(3)	C(1)-C(9)-C(5)	115.7(3)
C(6)-C(5)-C(9)	122.1(3)	C(6)-C(5)-H(5)	118.9
C(9)-C(5)-H(5)	118.9	C(5)-C(6)-C(7)	121.4(3)
C(5)-C(6)-H(6)	119.3	C(7)-C(6)-H(6)	119.3
N(3)-C(7)-C(8)	122.0(3)	N(3)-C(7)-C(6)	120.7(3)
C(8)-C(7)-C(6)	117.3(3)	C(1)-C(8)-C(7)	119.5(3)
C(1)-C(8)-H(8)	120.2	C(7)-C(8)-H(8)	120.2
C(8)-C(1)-O(1)	117.3(3)	C(8)-C(1)-C(9)	123.7(3)
O(1)-C(1)-C(9)	119.0(3)	O(2)-C(2)-O(1)	115.7(3)
O(2)-C(2)-C(3)	126.6(3)	O(1)-C(2)-C(3)	117.7(3)
C(7)-N(3)-C(12)	122.1(3)	C(7)-N(3)-C(10)	122.7(3)
C(12)-N(3)-C(10)	115.1(3)	N(3)-C(12)-C(13)	113.4(4)
N(3)-C(12)-H(12A)	108.9	C(13)-C(12)-H(12A)	108.9
N(3)-C(12)-H(12B)	108.9	C(13)-C(12)-H(12B)	108.9
H(12A)-C(12)-H(12B)	107.7	C(12)-C(13)-H(13A)	109.5
C(12)-C(13)-H(13B)	109.5	H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(12)-C(13)-H(13C)	109.5	H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5	N(3)-C(10)-C(11)	113.0(4)
N(3)-C(10)-H(10A)	109.0	C(11)-C(10)-H(10A)	109.0
N(3)-C(10)-H(10B)	109.0	C(11)-C(10)-H(10B)	109.0
H(10A)-C(10)-H(10B)	107.8	C(10)-C(11)-H(11C)	109.5
C(10)-C(11)-H(11A)	109.5	H(11C)-C(11)-H(11A)	109.5
C(10)-C(11)-H(11B)	109.5	H(11C)-C(11)-H(11B)	109.5
H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5	S(1)-C(23)-H(23C)	109.5

S(1)-C(23)-H(23A)	109.5	H(23C)-C(23)-H(23A)	109.5
S(1)-C(23)-H(23B)	109.5	H(23C)-C(23)-H(23B)	109.5
H(23A)-C(23)-H(23B)	109.5	S(1)-C(22)-H(22C)	109.5
S(1)-C(22)-H(22A)	109.5	H(22C)-C(22)-H(22A)	109.5
S(1)-C(22)-H(22B)	109.5	H(22C)-C(22)-H(22B)	109.5
H(22A)-C(22)-H(22B)	109.5	S(2)-C(24)-H(24C)	109.5
S(2)-C(24)-H(24B)	109.5	H(24C)-C(24)-H(24B)	109.5
S(2)-C(24)-H(24A)	109.5	H(24C)-C(24)-H(24A)	109.5
H(24B)-C(24)-H(24A)	109.5	S(2)-C(25)-H(25A)	109.5
S(2)-C(25)-H(25B)	109.5	H(25A)-C(25)-H(25B)	109.5
S(2)-C(25)-H(25C)	109.5	H(25A)-C(25)-H(25C)	109.5
H(25B)-C(25)-H(25C)	109.5	C(27)-C(26)-O(6)	111.3(6)
C(27)-C(26)-H(26B)	109.4	O(6)-C(26)-H(26B)	109.4
C(27)-C(26)-H(26A)	109.4	O(6)-C(26)-H(26A)	109.4
H(26B)-C(26)-H(26A)	108.0	C(26)-C(27)-H(1B1)	109.5
C(26)-C(27)-H(1B2)	109.5	H(1B1)-C(27)-H(1B2)	109.5
C(26)-C(27)-H(1B3)	109.5	H(1B1)-C(27)-H(1B3)	109.5
H(1B2)-C(27)-H(1B3)	109.5	C(26)-O(6)-H(6A)	109.5

**Tabela A12:** Ângulos de torção (°) para C3

Ru(1)-N(1)-N(2)-C(14)	-1.7(4)	N(2)-N(1)-C(15)-C(16)	-0.6(6)
Ru(1)-N(1)-C(15)-C(16)	179.4(3)	N(1)-C(15)-C(16)-C(21)	25.3(6)
N(1)-C(15)-C(16)-C(17)	-156.1(4)	C(17)-C(16)-C(21)-C(20)	2.5(5)
C(15)-C(16)-C(21)-C(20)	-178.9(3)	C(16)-C(21)-C(20)-C(19)	0.7(5)
C(21)-C(20)-C(19)-C(18)	-3.3(5)	C(21)-C(20)-C(19)-Cl(3)	176.1(3)
C(20)-C(19)-C(18)-C(17)	2.3(6)	Cl(3)-C(19)-C(18)-C(17)	-177.0(3)
C(19)-C(18)-C(17)-C(16)	1.1(6)	C(21)-C(16)-C(17)-C(18)	-3.5(5)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	177.7(3)	Ru(1)-O(3)-C(14)-N(2)	-2.1(4)
Ru(1)-O(3)-C(14)-C(3)	176.6(2)	N(1)-N(2)-C(14)-O(3)	2.7(5)
N(1)-N(2)-C(14)-C(3)	-176.0(3)	O(3)-C(14)-C(3)-C(4)	-9.1(5)
N(2)-C(14)-C(3)-C(4)	169.7(3)	O(3)-C(14)-C(3)-C(2)	173.3(3)
N(2)-C(14)-C(3)-C(2)	-8.0(5)	C(2)-C(3)-C(4)-C(9)	0.2(5)
C(14)-C(3)-C(4)-C(9)	-177.4(3)	C(3)-C(4)-C(9)-C(1)	-2.6(5)
C(3)-C(4)-C(9)-C(5)	175.4(3)	C(4)-C(9)-C(5)-C(6)	-179.4(3)
C(1)-C(9)-C(5)-C(6)	-1.4(5)	C(9)-C(5)-C(6)-C(7)	-2.1(5)
C(5)-C(6)-C(7)-N(3)	-175.8(3)	C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	3.8(5)
N(3)-C(7)-C(8)-C(1)	177.6(3)	C(6)-C(7)-C(8)-C(1)	-1.9(5)
C(7)-C(8)-C(1)-O(1)	177.9(3)	C(7)-C(8)-C(1)-C(9)	-1.7(5)
C(2)-O(1)-C(1)-C(8)	-178.3(3)	C(2)-O(1)-C(1)-C(9)	1.3(4)
C(4)-C(9)-C(1)-C(8)	-178.6(3)	C(5)-C(9)-C(1)-C(8)	3.3(5)
C(4)-C(9)-C(1)-O(1)	1.8(4)	C(5)-C(9)-C(1)-O(1)	-176.3(3)
C(1)-O(1)-C(2)-O(2)	176.4(3)	C(1)-O(1)-C(2)-C(3)	-3.5(4)
C(4)-C(3)-C(2)-O(2)	-177.2(3)	C(14)-C(3)-C(2)-O(2)	0.4(5)
C(4)-C(3)-C(2)-O(1)	2.8(4)	C(14)-C(3)-C(2)-O(1)	-179.6(3)
C(8)-C(7)-N(3)-C(12)	174.1(3)	C(6)-C(7)-N(3)-C(12)	-6.4(5)
C(8)-C(7)-N(3)-C(10)	-9.9(5)	C(6)-C(7)-N(3)-C(10)	169.6(4)
C(7)-N(3)-C(12)-C(13)	87.9(5)	C(10)-N(3)-C(12)-C(13)	-88.3(4)
C(7)-N(3)-C(10)-C(11)	97.4(5)	C(12)-N(3)-C(10)-C(11)	-86.4(5)

**Tabela A13:** Geometria das ligações de hidrogênio (Å, °) para C3

<i>D—H···A</i>	<i>D—H</i>	<i>H···A</i>	<i>D···A</i>	<i>D—H···A</i>
C15—H1···O4	0.93	2.13	2.969 (5)	149.7
C10—H10A···Cl1i	0.97	2.82	3.579 (4)	136.2
C23—H23A···O5	0.96	2.54	3.268 (6)	133.0
C23—H23B···Cl1i	0.96	2.83	3.390 (6)	117.9
C22—H22C···Cl2	0.96	2.78	3.340 (5)	118.1
C22—H22A···O5	0.96	2.40	3.167 (6)	137.1
C25—H25A···O5ii	0.96	2.53	3.433 (5)	157.6



<b>C25—H25C···Cl1</b>	0.96	2.73	3.230 (5)	112.8
<b>O6—H6A···Cl2iii</b>	0.82	2.47	3.263 (4)	161.8
<b>N2—H2···O2</b>	0.73 (3)	2.08 (3)	2.676 (4)	139 (3)

Códigos de simetria (i)  $-x+1, -y+1, -z+1$ ; (ii)  $-x, -y+1, -z+1$ ; (iii)  $x, -y+3/2, z+1/2$ .

**Tabela A14:** Comprimento das ligações (Å) para C4

Ru(1)-N(1)	2.096(6)	Ru(1)-O(3)	2.112(6)	Ru(1)-S(2)	2.239(2)
Ru(1)-S(1)	2.253(2)	Ru(1)-Cl(1)	2.397(2)	Ru(1)-Cl(2)	2.402(2)
Br(1)-C(19)	1.904(7)	S(1)-O(4)	1.470(7)	S(1)-C(22)	1.765(10)
S(1)-C(23)	1.766(10)	S(2)-O(5)	1.485(6)	S(2)-C(24)	1.779(10)
S(2)-C(25)	1.796(11)	O(3)-C(14)	1.253(8)	O(2)-C(2)	1.221(8)
O(1)-C(2)	1.363(9)	O(1)-C(1)	1.393(8)	N(2)-C(14)	1.374(9)
N(2)-N(1)	1.407(10)	N(2)-H(2)	0.872(10)	N(1)-C(15)	1.280(8)
C(15)-C(16)	1.486(10)	C(15)-H(15)	0.9300	C(14)-C(3)	1.457(11)
C(3)-C(4)	1.388(9)	C(3)-C(2)	1.441(10)	C(1)-C(8)	1.381(11)
C(1)-C(9)	1.390(10)	C(9)-C(4)	1.375(11)	C(9)-C(5)	1.439(10)
O(6)-C(26)	1.420(17)	O(6)-H(7)	0.8200	C(5)-C(6)	1.346(12)
C(5)-H(5)	0.9300	C(6)-C(7)	1.416(11)	C(6)-H(6)	0.9300
C(7)-N(3)	1.346(10)	C(7)-C(8)	1.420(10)	N(3)-C(12)	1.461(11)
N(3)-C(10)	1.483(10)	C(12)-C(13)	1.470(14)	C(12)-H(12B)	0.9700
C(12)-H(12A)	0.9700	C(13)-H(13B)	0.9600	C(13)-H(13C)	0.9600
C(13)-H(13A)	0.9600	C(10)-C(11)	1.513(14)	C(10)-H(10A)	0.9700
C(10)-H(10B)	0.9700	C(11)-H(11B)	0.9600	C(11)-H(11A)	0.9600
C(11)-H(11C)	0.9600	C(8)-H(8)	0.9300	C(4)-H(4)	0.9300
C(16)-C(21)	1.364(12)	C(16)-C(17)	1.395(10)	C(17)-C(18)	1.387(11)
C(17)-H(17)	0.9300	C(18)-C(19)	1.348(13)	C(18)-H(18)	0.9300
C(19)-C(20)	1.377(12)	C(20)-C(21)	1.389(11)	C(20)-H(20)	0.9300
C(21)-H(21)	0.9300	C(22)-H(22A)	0.9600	C(22)-H(22B)	0.9600
C(22)-H(22C)	0.9600	C(23)-H(23A)	0.9600	C(23)-H(23B)	0.9600
C(23)-H(23C)	0.9600	C(24)-H(24A)	0.9600	C(24)-H(24B)	0.9600
C(24)-H(24C)	0.9600	C(25)-H(25A)	0.9600	C(25)-H(25B)	0.9600
C(25)-H(25C)	0.9600	C(26)-C(27)	1.368(19)	C(26)-H(26A)	0.9700
C(26)-H(26B)	0.9700	C(27)-H(27A)	0.9600	C(27)-H(27B)	0.9600
C(27)-H(27C)	0.9600				

**Tabela A15:** Ângulos das ligações (°) para C4

N(1)-Ru(1)-O(3)	78.7(2)	N(1)-Ru(1)-S(2)	97.57(19)	O(3)-Ru(1)-S(2)	175.59(14)
N(1)-Ru(1)-S(1)	168.69(19)	O(3)-Ru(1)-S(1)	90.27(13)	S(2)-Ru(1)-S(1)	93.53(8)
N(1)-Ru(1)-Cl(1)	86.33(17)	O(3)-Ru(1)-Cl(1)	87.98(15)	S(2)-Ru(1)-Cl(1)	94.20(9)
S(1)-Ru(1)-Cl(1)	90.70(8)	N(1)-Ru(1)-Cl(2)	87.57(17)	O(3)-Ru(1)-Cl(2)	87.88(15)
S(2)-Ru(1)-Cl(2)	89.58(9)	S(1)-Ru(1)-Cl(2)	94.71(8)	Cl(1)-Ru(1)-Cl(2)	173.20(9)
O(4)-S(1)-C(22)	108.0(5)	O(4)-S(1)-C(23)	105.0(5)	C(22)-S(1)-C(23)	98.9(6)
O(4)-S(1)-Ru(1)	121.6(3)	C(22)-S(1)-Ru(1)	111.5(4)	C(23)-S(1)-Ru(1)	109.2(4)
O(5)-S(2)-C(24)	105.7(5)	O(5)-S(2)-C(25)	105.2(5)	C(24)-S(2)-C(25)	100.8(6)
O(5)-S(2)-Ru(1)	116.0(3)	C(24)-S(2)-Ru(1)	114.3(4)	C(25)-S(2)-Ru(1)	113.2(4)
C(14)-O(3)-Ru(1)	113.5(5)	C(2)-O(1)-C(1)	121.6(6)	C(14)-N(2)-N(1)	117.9(6)
C(14)-N(2)-H(2)	112(6)	N(1)-N(2)-H(2)	129(6)	C(15)-N(1)-N(2)	117.7(6)
C(15)-N(1)-Ru(1)	132.8(6)	N(2)-N(1)-Ru(1)	109.5(4)	N(1)-C(15)-C(16)	132.7(8)
N(1)-C(15)-H(15)	113.6	C(16)-C(15)-H(15)	113.6	O(3)-C(14)-N(2)	120.2(7)
O(3)-C(14)-C(3)	121.4(6)	N(2)-C(14)-C(3)	118.4(7)	C(4)-C(3)-C(2)	118.9(8)
C(4)-C(3)-C(14)	119.3(7)	C(2)-C(3)-C(14)	121.8(6)	O(2)-C(2)-O(1)	115.0(7)
O(2)-C(2)-C(3)	126.4(8)	O(1)-C(2)-C(3)	118.6(6)	C(8)-C(1)-C(9)	123.8(6)
C(8)-C(1)-O(1)	116.5(6)	C(9)-C(1)-O(1)	119.7(7)	C(4)-C(9)-C(1)	119.8(6)
C(4)-C(9)-C(5)	123.9(7)	C(1)-C(9)-C(5)	116.3(7)	C(26)-O(6)-H(7)	109.5
C(6)-C(5)-C(9)	121.0(7)	C(6)-C(5)-H(5)	119.5	C(9)-C(5)-H(5)	119.5
C(5)-C(6)-C(7)	122.0(7)	C(5)-C(6)-H(6)	119.0	C(7)-C(6)-H(6)	119.0
N(3)-C(7)-C(6)	120.8(7)	N(3)-C(7)-C(8)	121.2(7)	C(6)-C(7)-C(8)	118.0(8)
C(7)-N(3)-C(12)	122.6(7)	C(7)-N(3)-C(10)	122.9(7)	C(12)-N(3)-C(10)	114.3(8)
N(3)-C(12)-C(13)	113.1(10)	N(3)-C(12)-H(12B)	109.0	C(13)-C(12)-H(12B)	109.0

N(3)-C(12)-H(12A)	109.0	C(13)-C(12)-H(12A)	109.0	H(12B)-C(12)-H(12A)	107.8
C(12)-C(13)-H(13B)	109.5	C(12)-C(13)-H(13C)	109.5	H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
C(12)-C(13)-H(13A)	109.5	H(13B)-C(13)-H(13A)	109.5	H(13C)-C(13)-H(13A)	109.5
N(3)-C(10)-C(11)	112.6(8)	N(3)-C(10)-H(10A)	109.1	C(11)-C(10)-H(10A)	109.1
N(3)-C(10)-H(10B)	109.1	C(11)-C(10)-H(10B)	109.1	H(10A)-C(10)-H(10B)	107.8
C(10)-C(11)-H(11B)	109.5	C(10)-C(11)-H(11A)	109.5	H(11B)-C(11)-H(11A)	109.5
C(10)-C(11)-H(11C)	109.5	H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5	H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5
C(1)-C(8)-C(7)	118.7(7)	C(1)-C(8)-H(8)	120.7	C(7)-C(8)-H(8)	120.7
C(9)-C(4)-C(3)	121.2(7)	C(9)-C(4)-H(4)	119.4	C(3)-C(4)-H(4)	119.4
C(21)-C(16)-C(17)	118.7(7)	C(21)-C(16)-C(15)	128.1(7)	C(17)-C(16)-C(15)	113.2(8)
C(18)-C(17)-C(16)	120.3(9)	C(18)-C(17)-H(17)	119.8	C(16)-C(17)-H(17)	119.8
C(19)-C(18)-C(17)	119.1(8)	C(19)-C(18)-H(18)	120.4	C(17)-C(18)-H(18)	120.4
C(18)-C(19)-C(20)	122.3(7)	C(18)-C(19)-Br(1)	118.6(6)	C(20)-C(19)-Br(1)	119.1(7)
C(19)-C(20)-C(21)	118.1(9)	C(19)-C(20)-H(20)	121.0	C(21)-C(20)-H(20)	121.0
C(16)-C(21)-C(20)	121.4(8)	C(16)-C(21)-H(21)	119.3	C(20)-C(21)-H(21)	119.3
S(1)-C(22)-H(22A)	109.5	S(1)-C(22)-H(22B)	109.5	H(22A)-C(22)-H(22B)	109.5
S(1)-C(22)-H(22C)	109.5	H(22A)-C(22)-H(22C)	109.5	H(22B)-C(22)-H(22C)	109.5
S(1)-C(23)-H(23A)	109.5	S(1)-C(23)-H(23B)	109.5	H(23A)-C(23)-H(23B)	109.5
S(1)-C(23)-H(23C)	109.5	H(23A)-C(23)-H(23C)	109.5	H(23B)-C(23)-H(23C)	109.5
S(2)-C(24)-H(24A)	109.5	S(2)-C(24)-H(24B)	109.5	H(24A)-C(24)-H(24B)	109.5
S(2)-C(24)-H(24C)	109.5	H(24A)-C(24)-H(24C)	109.5	H(24B)-C(24)-H(24C)	109.5
S(2)-C(25)-H(25A)	109.5	S(2)-C(25)-H(25B)	109.5	H(25A)-C(25)-H(25B)	109.5
S(2)-C(25)-H(25C)	109.5	H(25A)-C(25)-H(25C)	109.5	H(25B)-C(25)-H(25C)	109.5
C(27)-C(26)-O(6)	113.1(16)	C(27)-C(26)-H(26A)	109.0	O(6)-C(26)-H(26A)	109.0
C(27)-C(26)-H(26B)	109.0	O(6)-C(26)-H(26B)	109.0	H(26A)-C(26)-H(26B)	107.8
C(26)-C(27)-H(27A)	109.5	C(26)-C(27)-H(27B)	109.5	H(27A)-C(27)-H(27B)	109.5
C(26)-C(27)-H(27C)	109.5	H(27A)-C(27)-H(27C)	109.5	H(27B)-C(27)-H(27C)	109.5

**Tabela A16: Ângulos de torção (°) para C4**

C(14)-N(2)-N(1)-C(15)	178.5(7)	C(14)-N(2)-N(1)-Ru(1)	0.0(8)
N(2)-N(1)-C(15)-C(16)	0.6(11)	Ru(1)-N(1)-C(15)-C(16)	178.7(6)
Ru(1)-O(3)-C(14)-N(2)	-2.3(9)	Ru(1)-O(3)-C(14)-C(3)	175.4(5)
N(1)-N(2)-C(14)-O(3)	1.6(10)	N(1)-N(2)-C(14)-C(3)	-176.1(6)
O(3)-C(14)-C(3)-C(4)	-9.5(11)	N(2)-C(14)-C(3)-C(4)	168.2(7)
O(3)-C(14)-C(3)-C(2)	172.7(7)	N(2)-C(14)-C(3)-C(2)	-9.7(10)
C(1)-O(1)-C(2)-O(2)	175.9(6)	C(1)-O(1)-C(2)-C(3)	-4.8(9)
C(4)-C(3)-C(2)-O(2)	-176.8(7)	C(14)-C(3)-C(2)-O(2)	1.1(11)
C(4)-C(3)-C(2)-O(1)	4.0(10)	C(14)-C(3)-C(2)-O(1)	-178.2(6)
C(2)-O(1)-C(1)-C(8)	-176.9(6)	C(2)-O(1)-C(1)-C(9)	1.7(9)
C(8)-C(1)-C(9)-C(4)	-179.1(7)	O(1)-C(1)-C(9)-C(4)	2.4(10)
C(8)-C(1)-C(9)-C(5)	2.3(10)	O(1)-C(1)-C(9)-C(5)	-176.2(6)
C(4)-C(9)-C(5)-C(6)	-178.7(7)	C(1)-C(9)-C(5)-C(6)	-0.2(11)
C(9)-C(5)-C(6)-C(7)	-3.6(12)	C(5)-C(6)-C(7)-N(3)	-175.1(8)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	5.2(12)	C(6)-C(7)-N(3)-C(12)	170.6(8)
C(8)-C(7)-N(3)-C(12)	-9.6(13)	C(6)-C(7)-N(3)-C(10)	-4.6(12)
C(8)-C(7)-N(3)-C(10)	175.2(8)	C(7)-N(3)-C(12)-C(13)	98.0(11)
C(10)-N(3)-C(12)-C(13)	-86.5(11)	C(7)-N(3)-C(10)-C(11)	84.4(11)
C(12)-N(3)-C(10)-C(11)	-91.1(11)	C(9)-C(1)-C(8)-C(7)	-0.6(11)
O(1)-C(1)-C(8)-C(7)	177.9(6)	N(3)-C(7)-C(8)-C(1)	177.2(7)
C(6)-C(7)-C(8)-C(1)	-3.0(11)	C(1)-C(9)-C(4)-C(3)	-3.2(11)
C(5)-C(9)-C(4)-C(3)	175.3(7)	C(2)-C(3)-C(4)-C(9)	0.0(11)
C(14)-C(3)-C(4)-C(9)	-177.9(7)	N(1)-C(15)-C(16)-C(21)	25.8(13)
N(1)-C(15)-C(16)-C(17)	-156.2(8)	C(21)-C(16)-C(17)-C(18)	-4.9(12)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	176.9(7)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	3.2(12)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	-0.4(13)	C(17)-C(18)-C(19)-Br(1)	-177.7(6)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-0.7(12)	Br(1)-C(19)-C(20)-C(21)	176.6(6)
C(17)-C(16)-C(21)-C(20)	3.9(11)	C(15)-C(16)-C(21)-C(20)	-178.2(7)
C(19)-C(20)-C(21)-C(16)	-1.2(12)		

**Tabela A17:** Geometria das ligações de hidrogênio (Å, °) para C4

<i>D—H···A</i>	<i>D—H</i>	<i>H···A</i>	<i>D···A</i>	<i>D—H···A</i>
N2—H2···O2	0.87 (1)	1.95 (6)	2.689 (9)	142 (8)
C15—H15···O5	0.93	2.10	2.934 (11)	149
C12—H12B···Cl1i	0.97	2.83	3.589 (9)	136
C23—H23B···O4ii	0.96	2.54	3.440 (11)	156
C24—H24A···O4	0.96	2.55	3.286 (13)	133
C25—H25A···O4	0.96	2.42	3.185 (13)	137

Códigos de simetria (i)  $-x+1, -y+1, -z+1$ ; (ii)  $-x, -y+1, -z+1$ .

**Tabela A18:** Comprimento das ligações (Å) para C5

Ru(1)-N(1)	2.111(2)	Ru(1)-O(3)	2.1113(18)	Ru(1)-S(1)	2.2322(7)
Ru(1)-S(2)	2.2410(7)	Ru(1)-Cl(1)	2.3790(7)	Ru(1)-Cl(2)	2.4063(8)
S(1)-O(4)	1.490(2)	S(1)-C(22)	1.780(3)	S(1)-C(23)	1.781(3)
S(2)-O(5)	1.470(2)	S(2)-C(24)	1.763(4)	S(2)-C(25)	1.765(4)
N(1)-C(15)	1.288(3)	N(1)-N(2)	1.389(3)	O(1)-C(2)	1.373(3)
O(1)-C(1)	1.377(3)	O(2)-C(2)	1.214(3)	O(3)-C(14)	1.251(3)
O(6)-C(19)	1.363(4)	O(6)-C(26)	1.409(4)	N(2)-C(14)	1.342(3)
N(2)-H(2)	0.8600	N(3)-C(7)	1.349(4)	N(3)-C(12)	1.465(4)
N(3)-C(10)	1.471(4)	C(15)-C(16)	1.465(4)	C(15)-H(15)	0.9300
C(16)-C(17)	1.371(4)	C(16)-C(21)	1.415(4)	C(17)-C(18)	1.394(5)
C(17)-H(21)	0.9300	C(18)-C(19)	1.342(5)	C(18)-H(20)	0.9300
C(19)-C(20)	1.390(4)	C(20)-C(21)	1.374(4)	C(20)-H(18)	0.9300
C(21)-H(17)	0.9300	C(26)-H(26A)	0.9600	C(26)-H(26B)	0.9600
C(26)-H(26C)	0.9600	C(14)-C(3)	1.462(4)	C(3)-C(4)	1.371(4)
C(3)-C(2)	1.445(4)	C(1)-C(8)	1.363(4)	C(1)-C(9)	1.409(4)
C(8)-C(7)	1.414(4)	C(8)-H(8)	0.9300	C(7)-C(6)	1.430(4)
C(12)-C(13)	1.482(7)	C(12)-H(12B)	0.9700	C(12)-H(12A)	0.9700
C(13)-H(13C)	0.9600	C(13)-H(13B)	0.9600	C(13)-H(13A)	0.9600
C(10)-C(11)	1.501(5)	C(10)-H(10A)	0.9700	C(10)-H(10B)	0.9700
C(11)-H(11A)	0.9600	C(11)-H(11B)	0.9600	C(11)-H(11C)	0.9600
C(6)-C(5)	1.354(4)	C(6)-H(6)	0.9300	C(5)-C(9)	1.413(4)
C(5)-H(5)	0.9300	C(9)-C(4)	1.396(4)	C(4)-H(4)	0.9300
C(23)-H(23C)	0.9600	C(23)-H(23A)	0.9600	C(23)-H(23B)	0.9600
C(22)-H(22A)	0.9600	C(22)-H(22C)	0.9600	C(22)-H(22B)	0.9600
C(25)-H(25C)	0.9600	C(25)-H(25B)	0.9600	C(25)-H(25A)	0.9600
C(24)-H(24B)	0.9600	C(24)-H(24A)	0.9600	C(24)-H(24C)	0.9600
O(1W)-H(2W)	0.91(2)	O(1W)-H(1W)	0.91(2)		

**Tabela A19:** Ângulos das ligações (°) para C5

N(1)-Ru(1)-O(3)	77.58(7)	N(1)-Ru(1)-S(1)	98.03(6)	O(3)-Ru(1)-S(1)	175.18(5)
N(1)-Ru(1)-S(2)	168.89(6)	O(3)-Ru(1)-S(2)	91.36(5)	S(1)-Ru(1)-S(2)	93.06(3)
N(1)-Ru(1)-Cl(1)	87.16(7)	O(3)-Ru(1)-Cl(1)	86.92(6)	S(1)-Ru(1)-Cl(1)	90.89(3)
S(2)-Ru(1)-Cl(1)	93.33(3)	N(1)-Ru(1)-Cl(2)	87.27(7)	O(3)-Ru(1)-Cl(2)	88.01(6)
S(1)-Ru(1)-Cl(2)	93.81(3)	S(2)-Ru(1)-Cl(2)	91.37(3)	Cl(1)-Ru(1)-Cl(2)	173.17(3)
O(4)-S(1)-C(22)	106.16(16)	O(4)-S(1)-C(23)	104.54(16)	C(22)-S(1)-C(23)	99.78(17)
O(4)-S(1)-Ru(1)	115.95(9)	C(22)-S(1)-Ru(1)	114.70(13)	C(23)-S(1)-Ru(1)	113.99(12)
O(5)-S(2)-C(24)	105.8(2)	O(5)-S(2)-C(25)	105.9(2)	C(24)-S(2)-C(25)	98.7(2)
O(5)-S(2)-Ru(1)	121.06(10)	C(24)-S(2)-Ru(1)	113.02(13)	C(25)-S(2)-Ru(1)	109.79(13)
C(15)-N(1)-N(2)	118.4(2)	C(15)-N(1)-Ru(1)	131.84(19)	N(2)-N(1)-Ru(1)	109.61(15)
C(2)-O(1)-C(1)	122.9(2)	C(14)-O(3)-Ru(1)	113.49(16)	C(19)-O(6)-C(26)	117.9(3)
C(14)-N(2)-N(1)	118.2(2)	C(14)-N(2)-H(2)	120.9	N(1)-N(2)-H(2)	120.9
C(7)-N(3)-C(12)	122.7(3)	C(7)-N(3)-C(10)	121.7(2)	C(12)-N(3)-C(10)	115.4(2)
N(1)-C(15)-C(16)	130.0(3)	N(1)-C(15)-H(15)	115.0	C(16)-C(15)-H(15)	115.0
C(17)-C(16)-C(21)	116.5(3)	C(17)-C(16)-C(15)	118.9(3)	C(21)-C(16)-C(15)	124.3(3)
C(16)-C(17)-C(18)	122.2(3)	C(16)-C(17)-H(21)	118.9	C(18)-C(17)-H(21)	118.9
C(19)-C(18)-C(17)	120.1(3)	C(19)-C(18)-H(20)	119.9	C(17)-C(18)-H(20)	119.9
C(18)-C(19)-O(6)	125.4(3)	C(18)-C(19)-C(20)	119.9(3)	O(6)-C(19)-C(20)	114.8(3)

C(21)-C(20)-C(19)	120.0(3)	C(21)-C(20)-H(18)	120.0	C(19)-C(20)-H(18)	120.0
C(20)-C(21)-C(16)	121.0(3)	C(20)-C(21)-H(17)	119.5	C(16)-C(21)-H(17)	119.5
O(6)-C(26)-H(26A)	109.5	O(6)-C(26)-H(26B)	109.5	H(26A)-C(26)-H(26B)	109.5
O(6)-C(26)-H(26C)	109.5	H(26A)-C(26)-H(26C)	109.5	H(26B)-C(26)-H(26C)	109.5
O(3)-C(14)-N(2)	120.9(2)	O(3)-C(14)-C(3)	121.0(2)	N(2)-C(14)-C(3)	118.1(2)
C(4)-C(3)-C(2)	119.9(2)	C(4)-C(3)-C(14)	119.4(2)	C(2)-C(3)-C(14)	120.7(2)
O(2)-C(2)-O(1)	115.7(2)	O(2)-C(2)-C(3)	127.0(2)	O(1)-C(2)-C(3)	117.4(2)
C(8)-C(1)-O(1)	116.6(2)	C(8)-C(1)-C(9)	123.7(2)	O(1)-C(1)-C(9)	119.7(2)
C(1)-C(8)-C(7)	119.4(2)	C(1)-C(8)-H(8)	120.3	C(7)-C(8)-H(8)	120.3
N(3)-C(7)-C(8)	120.9(3)	N(3)-C(7)-C(6)	121.4(3)	C(8)-C(7)-C(6)	117.7(2)
N(3)-C(12)-C(13)	112.0(4)	N(3)-C(12)-H(12B)	109.2	C(13)-C(12)-H(12B)	109.2
N(3)-C(12)-H(12A)	109.2	C(13)-C(12)-H(12A)	109.2	H(12B)-C(12)-H(12A)	107.9
C(12)-C(13)-H(13C)	109.5	C(12)-C(13)-H(13B)	109.5	H(13C)-C(13)-H(13B)	109.5
C(12)-C(13)-H(13A)	109.5	H(13C)-C(13)-H(13A)	109.5	H(13B)-C(13)-H(13A)	109.5
N(3)-C(10)-C(11)	113.0(3)	N(3)-C(10)-H(10A)	109.0	C(11)-C(10)-H(10A)	109.0
N(3)-C(10)-H(10B)	109.0	C(11)-C(10)-H(10B)	109.0	H(10A)-C(10)-H(10B)	107.8
C(10)-C(11)-H(11A)	109.5	C(10)-C(11)-H(11B)	109.5	H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5
C(10)-C(11)-H(11C)	109.5	H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5	H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5
C(5)-C(6)-C(7)	121.2(3)	C(5)-C(6)-H(6)	119.4	C(7)-C(6)-H(6)	119.4
C(6)-C(5)-C(9)	121.8(3)	C(6)-C(5)-H(5)	119.1	C(9)-C(5)-H(5)	119.1
C(4)-C(9)-C(1)	118.6(2)	C(4)-C(9)-C(5)	125.3(2)	C(1)-C(9)-C(5)	116.1(2)
C(3)-C(4)-C(9)	121.5(2)	C(3)-C(4)-H(4)	119.2	C(9)-C(4)-H(4)	119.2
S(1)-C(23)-H(23C)	109.5	S(1)-C(23)-H(23A)	109.5	H(23C)-C(23)-H(23A)	109.5
S(1)-C(23)-H(23B)	109.5	H(23C)-C(23)-H(23B)	109.5	H(23A)-C(23)-H(23B)	109.5
S(1)-C(22)-H(22A)	109.5	S(1)-C(22)-H(22C)	109.5	H(22A)-C(22)-H(22C)	109.5
S(1)-C(22)-H(22B)	109.5	H(22A)-C(22)-H(22B)	109.5	H(22C)-C(22)-H(22B)	109.5
S(2)-C(25)-H(25C)	109.5	S(2)-C(25)-H(25B)	109.5	H(25C)-C(25)-H(25B)	109.5
S(2)-C(25)-H(25A)	109.5	H(25C)-C(25)-H(25A)	109.5	H(25B)-C(25)-H(25A)	109.5
S(2)-C(24)-H(24B)	109.5	S(2)-C(24)-H(24A)	109.5	H(24B)-C(24)-H(24A)	109.5
S(2)-C(24)-H(24C)	109.5	H(24B)-C(24)-H(24C)	109.5	H(24A)-C(24)-H(24C)	109.5
H(2W)-O(1W)-H(1W)	94(4)				

**Tabela A20: Ângulos de torção (°) para C5**

C(15)-N(1)-N(2)-C(14)	171.2(3)	Ru(1)-N(1)-N(2)-C(14)	-5.2(3)
N(2)-N(1)-C(15)-C(16)	1.8(5)	Ru(1)-N(1)-C(15)-C(16)	177.3(2)
N(1)-C(15)-C(16)-C(17)	-143.4(4)	N(1)-C(15)-C(16)-C(21)	42.6(5)
C(21)-C(16)-C(17)-C(18)	-5.1(5)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-179.6(3)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	2.4(6)	C(17)-C(18)-C(19)-O(6)	-178.4(3)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	2.6(6)	C(26)-O(6)-C(19)-C(18)	2.8(5)
C(26)-O(6)-C(19)-C(20)	-178.2(3)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-4.7(5)
O(6)-C(19)-C(20)-C(21)	176.2(3)	C(19)-C(20)-C(21)-C(16)	1.9(5)
C(17)-C(16)-C(21)-C(20)	2.9(5)	C(15)-C(16)-C(21)-C(20)	177.1(3)
Ru(1)-O(3)-C(14)-N(2)	1.2(3)	Ru(1)-O(3)-C(14)-C(3)	178.8(2)
N(1)-N(2)-C(14)-O(3)	2.9(4)	N(1)-N(2)-C(14)-C(3)	-174.7(2)
O(3)-C(14)-C(3)-C(4)	-3.8(4)	N(2)-C(14)-C(3)-C(4)	173.9(3)
O(3)-C(14)-C(3)-C(2)	178.6(3)	N(2)-C(14)-C(3)-C(2)	-3.7(4)
C(1)-O(1)-C(2)-O(2)	178.2(3)	C(1)-O(1)-C(2)-C(3)	-2.6(4)
C(4)-C(3)-C(2)-O(2)	180.0(3)	C(14)-C(3)-C(2)-O(2)	-2.4(5)
C(4)-C(3)-C(2)-O(1)	0.9(4)	C(14)-C(3)-C(2)-O(1)	178.5(3)
C(2)-O(1)-C(1)-C(8)	-179.3(3)	C(2)-O(1)-C(1)-C(9)	1.5(4)
O(1)-C(1)-C(8)-C(7)	179.8(3)	C(9)-C(1)-C(8)-C(7)	-1.0(5)
C(12)-N(3)-C(7)-C(8)	176.7(3)	C(10)-N(3)-C(7)-C(8)	-8.7(5)
C(12)-N(3)-C(7)-C(6)	-5.1(5)	C(10)-N(3)-C(7)-C(6)	169.5(3)
C(1)-C(8)-C(7)-N(3)	176.7(3)	C(1)-C(8)-C(7)-C(6)	-1.7(4)
C(7)-N(3)-C(12)-C(13)	91.5(4)	C(10)-N(3)-C(12)-C(13)	83.5(4)
C(7)-N(3)-C(10)-C(11)	87.5(4)	C(12)-N(3)-C(10)-C(11)	-97.5(4)
N(3)-C(7)-C(6)-C(5)	-175.2(3)	C(8)-C(7)-C(6)-C(5)	3.1(5)
C(7)-C(6)-C(5)-C(9)	-2.0(5)	C(8)-C(1)-C(9)-C(4)	-177.7(3)
O(1)-C(1)-C(9)-C(4)	1.4(4)	C(8)-C(1)-C(9)-C(5)	2.2(4)

O(1)-C(1)-C(9)-C(5)	178.7(3)	C(6)-C(5)-C(9)-C(4)	179.3(3)
C(6)-C(5)-C(9)-C(1)	-0.6(5)	C(2)-C(3)-C(4)-C(9)	2.0(4)
C(14)-C(3)-C(4)-C(9)	175.7(3)	C(1)-C(9)-C(4)-C(3)	-3.1(4)
C(5)-C(9)-C(4)-C(3)	177.0(3)		

**Tabela A21:** Geometria das ligações de hidrogênio (Å, °) para C5

<i>D—H···A</i>	<i>D—H</i>	<i>H···A</i>	<i>D···A</i>	<i>D—H···A</i>
N2—H2···O2	0.86	1.98	2.653 (3)	134
C15—H15···O4	0.93	2.18	2.977 (4)	143
C10—H10A···Cl1i	0.97	2.80	3.547 (3)	135
C6—H6···O5ii	0.93	2.41	3.324 (4)	166
C23—H23A···O5	0.96	2.45	3.205 (5)	135
C22—H22C···O5	0.96	2.52	3.265 (4)	134
C24—H24A···O4iii	0.96	2.53	3.328 (5)	141
O1W—H2W···O4iii	0.91 (2)	2.06 (3)	2.941 (5)	164 (9)
O1W—H1W···Cl2ii	0.91 (2)	2.72 (7)	3.428 (5)	135 (7)

Códigos de simetria: (i)  $-x+1, -y+1, -z+1$ ; (ii)  $-x+1/2, y+1/2, -z+3/2$ ; (iii)  $-x+3/2, y+1/2, -z+3/2$ .

**Tabela A22:** Comprimento das ligações (Å) para C7

Ru(1)-N(3)	2.028(2)	Ru(1)-N(5)	2.029(3)	Ru(1)-N(2)	2.048(2)
Ru(1)-N(4)	2.054(2)	Ru(1)-O(4)	2.085(2)	Ru(1)-O(3)	2.0930(19)
P(1)-F(4)	1.556(3)	P(1)-F(6)	1.581(2)	P(1)-F(2)	1.581(2)
P(1)-F(5)	1.584(3)	P(1)-F(1)	1.586(2)	P(1)-F(3)	1.594(2)
O(4)-C(12)	1.244(4)	O(3)-C(10)	1.289(4)	N(4)-C(38)	1.343(4)
N(4)-C(34)	1.358(4)	N(5)-C(29)	1.345(4)	N(5)-C(33)	1.367(4)
N(3)-C(28)	1.345(4)	N(3)-C(24)	1.359(4)	N(2)-C(19)	1.340(4)
N(2)-C(23)	1.362(4)	O(5)-C(12)	1.341(4)	O(5)-C(13)	1.429(4)
O(2)-C(2)	1.194(5)	C(10)-C(11)	1.372(4)	C(10)-C(3)	1.501(4)
O(1)-C(1)	1.364(4)	O(1)-C(2)	1.377(4)	C(34)-C(35)	1.383(4)
C(34)-C(33)	1.469(4)	C(33)-C(32)	1.381(5)	C(32)-C(31)	1.367(5)
C(32)-H(32)	0.9300	C(31)-C(30)	1.366(5)	C(31)-H(31)	0.9300
C(30)-C(29)	1.365(5)	C(30)-H(30)	0.9300	C(29)-H(29)	0.9300
C(35)-C(36)	1.370(5)	C(35)-H(35)	0.9300	C(36)-C(37)	1.359(5)
C(36)-H(36)	0.9300	C(37)-C(38)	1.373(5)	C(37)-H(37)	0.9300
C(38)-H(38)	0.9300	C(24)-C(25)	1.391(4)	C(24)-C(23)	1.466(4)
C(25)-C(26)	1.367(5)	C(25)-H(25)	0.9300	C(26)-C(27)	1.368(5)
C(26)-H(26)	0.9300	C(27)-C(28)	1.368(5)	C(27)-H(27)	0.9300
C(28)-H(28)	0.9300	C(23)-C(22)	1.373(4)	C(22)-C(21)	1.369(5)
C(22)-H(22)	0.9300	C(21)-C(20)	1.374(5)	C(21)-H(21)	0.9300
C(20)-C(19)	1.366(4)	C(20)-H(20)	0.9300	C(19)-H(19)	0.9300
C(12)-C(11)	1.400(4)	C(13)-C(14)	1.497(5)	C(13)-H(17A)	0.9700
C(13)-H(17B)	0.9700	C(14)-H(18C)	0.9600	C(14)-H(18A)	0.9600
C(14)-H(18B)	0.9600	C(11)-H(11)	0.9300	C(3)-C(4)	1.354(4)
C(3)-C(2)	1.455(5)	C(4)-C(9)	1.417(4)	C(4)-H(4)	0.9300
C(9)-C(1)	1.383(4)	C(9)-C(5)	1.398(4)	C(5)-C(6)	1.360(5)
C(5)-H(5)	0.9300	C(6)-C(7)	1.420(5)	C(6)-H(6)	0.9300
C(7)-N(1)	1.368(4)	C(7)-C(8)	1.400(5)	C(8)-C(1)	1.373(4)
C(8)-H(8)	0.9300	N(1)-C(15)	1.469(5)	N(1)-C(17)	1.508(6)
C(17)-C(18)	1.464(7)	C(17)-H(17A)	0.9700	C(17)-H(17B)	0.9700
C(18)-H(18B)	0.9600	C(18)-H(18C)	0.9600	C(18)-H(18A)	0.9600
C(15)-C(16)	1.486(7)	C(15)-H(15B)	0.9700	C(15)-H(15A)	0.9700
C(16)-H(16C)	0.9600	C(16)-H(16A)	0.9600	C(16)-H(16B)	0.9600

**Tabela A23:** Ângulos das ligações (°) para C7

N(3)-Ru(1)-N(5)	96.28(10)	N(3)-Ru(1)-N(2)	79.50(9)	N(5)-Ru(1)-N(2)	94.95(10)
N(3)-Ru(1)-N(4)	96.85(9)	N(5)-Ru(1)-N(4)	79.48(10)	N(2)-Ru(1)-N(4)	173.04(9)
N(3)-Ru(1)-O(4)	83.14(9)	N(5)-Ru(1)-O(4)	172.66(9)	N(2)-Ru(1)-O(4)	92.13(9)
N(4)-Ru(1)-O(4)	93.31(9)	N(3)-Ru(1)-O(3)	170.38(9)	N(5)-Ru(1)-O(3)	89.56(9)

N(2)-Ru(1)-O(3)	92.41(8)	N(4)-Ru(1)-O(3)	91.72(8)	O(4)-Ru(1)-O(3)	92.05(8)
F(4)-P(1)-F(6)	91.48(17)	F(4)-P(1)-F(2)	91.11(16)	F(6)-P(1)-F(2)	89.04(13)
F(4)-P(1)-F(5)	178.83(17)	F(6)-P(1)-F(5)	89.35(14)	F(2)-P(1)-F(5)	89.73(15)
F(4)-P(1)-F(1)	90.11(17)	F(6)-P(1)-F(1)	91.12(15)	F(2)-P(1)-F(1)	178.77(17)
F(5)-P(1)-F(1)	89.05(16)	F(4)-P(1)-F(3)	90.57(17)	F(6)-P(1)-F(3)	177.94(16)
F(2)-P(1)-F(3)	90.78(13)	F(5)-P(1)-F(3)	88.60(15)	F(1)-P(1)-F(3)	89.01(14)
C(12)-O(4)-Ru(1)	122.1(2)	C(10)-O(3)-Ru(1)	121.54(19)	C(38)-N(4)-C(34)	117.9(3)
C(38)-N(4)-Ru(1)	127.0(2)	C(34)-N(4)-Ru(1)	115.2(2)	C(29)-N(5)-C(33)	117.2(3)
C(29)-N(5)-Ru(1)	127.1(2)	C(33)-N(5)-Ru(1)	115.7(2)	C(28)-N(3)-C(24)	117.8(3)
C(28)-N(3)-Ru(1)	125.9(2)	C(24)-N(3)-Ru(1)	115.43(19)	C(19)-N(2)-C(23)	117.8(3)
C(19)-N(2)-Ru(1)	126.7(2)	C(23)-N(2)-Ru(1)	115.27(19)	C(12)-O(5)-C(13)	119.2(3)
O(3)-C(10)-C(11)	126.7(3)	O(3)-C(10)-C(3)	114.2(3)	C(11)-C(10)-C(3)	119.0(3)
C(1)-O(1)-C(2)	123.8(3)	N(4)-C(34)-C(35)	121.4(3)	N(4)-C(34)-C(33)	114.8(3)
C(35)-C(34)-C(33)	123.8(3)	N(5)-C(33)-C(32)	121.1(3)	N(5)-C(33)-C(34)	114.7(3)
C(32)-C(33)-C(34)	124.2(3)	C(31)-C(32)-C(33)	119.9(4)	C(31)-C(32)-H(32)	120.1
C(33)-C(32)-H(32)	120.1	C(30)-C(31)-C(32)	119.4(4)	C(30)-C(31)-H(31)	120.3
C(32)-C(31)-H(31)	120.3	C(29)-C(30)-C(31)	118.9(4)	C(29)-C(30)-H(30)	120.6
C(31)-C(30)-H(30)	120.6	N(5)-C(29)-C(30)	123.6(3)	N(5)-C(29)-H(29)	118.2
C(30)-C(29)-H(29)	118.2	C(36)-C(35)-C(34)	119.4(3)	C(36)-C(35)-H(35)	120.3
C(34)-C(35)-H(35)	120.3	C(37)-C(36)-C(35)	119.5(3)	C(37)-C(36)-H(36)	120.2
C(35)-C(36)-H(36)	120.2	C(36)-C(37)-C(38)	119.2(3)	C(36)-C(37)-H(37)	120.4
C(38)-C(37)-H(37)	120.4	N(4)-C(38)-C(37)	122.6(3)	N(4)-C(38)-H(38)	118.7
C(37)-C(38)-H(38)	118.7	N(3)-C(24)-C(25)	121.1(3)	N(3)-C(24)-C(23)	115.1(2)
C(25)-C(24)-C(23)	123.7(3)	C(26)-C(25)-C(24)	119.8(3)	C(26)-C(25)-H(25)	120.1
C(24)-C(25)-H(25)	120.1	C(25)-C(26)-C(27)	119.0(3)	C(25)-C(26)-H(26)	120.5
C(27)-C(26)-H(26)	120.5	C(26)-C(27)-C(28)	119.5(3)	C(26)-C(27)-H(27)	120.2
C(28)-C(27)-H(27)	120.2	N(3)-C(28)-C(27)	122.8(3)	N(3)-C(28)-H(28)	118.6
C(27)-C(28)-H(28)	118.6	N(2)-C(23)-C(22)	121.2(3)	N(2)-C(23)-C(24)	114.1(2)
C(22)-C(23)-C(24)	124.6(3)	C(21)-C(22)-C(23)	119.9(3)	C(21)-C(22)-H(22)	120.1
C(23)-C(22)-H(22)	120.1	C(22)-C(21)-C(20)	119.0(3)	C(22)-C(21)-H(21)	120.5
C(20)-C(21)-H(21)	120.5	C(19)-C(20)-C(21)	118.9(3)	C(19)-C(20)-H(20)	120.5
C(21)-C(20)-H(20)	120.5	N(2)-C(19)-C(20)	123.0(3)	N(2)-C(19)-H(19)	118.5
C(20)-C(19)-H(19)	118.5	O(4)-C(12)-O(5)	118.8(3)	O(4)-C(12)-C(11)	128.2(3)
O(5)-C(12)-C(11)	113.0(3)	O(5)-C(13)-C(14)	106.6(3)	O(5)-C(13)-H(17A)	110.4
C(14)-C(13)-H(17A)	110.4	O(5)-C(13)-H(17B)	110.4	C(14)-C(13)-H(17B)	110.4
H(17A)-C(13)-H(17B)	108.6	C(13)-C(14)-H(18C)	109.5	C(13)-C(14)-H(18A)	109.5
H(18C)-C(14)-H(18A)	109.5	C(13)-C(14)-H(18B)	109.5	H(18C)-C(14)-H(18B)	109.5
H(18A)-C(14)-H(18B)	109.5	C(10)-C(11)-C(12)	128.0(3)	C(10)-C(11)-H(11)	116.0
C(12)-C(11)-H(11)	116.0	C(4)-C(3)-C(2)	117.9(3)	C(4)-C(3)-C(10)	120.1(3)
C(2)-C(3)-C(10)	122.0(3)	C(3)-C(4)-C(9)	123.3(3)	C(3)-C(4)-H(4)	118.3
C(9)-C(4)-H(4)	118.3	C(1)-C(9)-C(5)	115.8(3)	C(1)-C(9)-C(4)	117.9(3)
C(5)-C(9)-C(4)	126.3(3)	C(6)-C(5)-C(9)	121.9(3)	C(6)-C(5)-H(5)	119.0
C(9)-C(5)-H(5)	119.0	C(5)-C(6)-C(7)	121.5(3)	C(5)-C(6)-H(6)	119.2
C(7)-C(6)-H(6)	119.2	N(1)-C(7)-C(8)	121.9(4)	N(1)-C(7)-C(6)	121.1(3)
C(8)-C(7)-C(6)	117.0(3)	C(1)-C(8)-C(7)	119.4(3)	C(1)-C(8)-H(8)	120.3
C(7)-C(8)-H(8)	120.3	O(1)-C(1)-C(8)	116.1(3)	O(1)-C(1)-C(9)	119.6(3)
C(8)-C(1)-C(9)	124.3(3)	O(2)-C(2)-O(1)	114.1(3)	O(2)-C(2)-C(3)	128.6(3)
O(1)-C(2)-C(3)	117.3(3)	C(7)-N(1)-C(15)	121.1(4)	C(7)-N(1)-C(17)	121.2(3)
C(15)-N(1)-C(17)	117.7(3)	C(18)-C(17)-N(1)	111.3(4)	C(18)-C(17)-H(17A)	109.4
N(1)-C(17)-H(17A)	109.4	C(18)-C(17)-H(17B)	109.4	N(1)-C(17)-H(17B)	109.4
H(17A)-C(17)-H(17B)	108.0	C(17)-C(18)-H(18B)	109.5	C(17)-C(18)-H(18C)	109.5
H(18B)-C(18)-H(18C)	109.5	C(17)-C(18)-H(18A)	109.5	H(18B)-C(18)-H(18A)	109.5
H(18C)-C(18)-H(18A)	109.5	N(1)-C(15)-C(16)	114.0(4)	N(1)-C(15)-H(15B)	108.8
C(16)-C(15)-H(15B)	108.8	N(1)-C(15)-H(15A)	108.8	C(16)-C(15)-H(15A)	108.8
H(15B)-C(15)-H(15A)	107.6	C(15)-C(16)-H(16C)	109.5	C(15)-C(16)-H(16A)	109.5
H(16C)-C(16)-H(16A)	109.5	C(15)-C(16)-H(16B)	109.5	H(16C)-C(16)-H(16B)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5				

**Tabela A24:** Ângulos de torção (°) para C7

Ru(1)-O(3)-C(10)-C(11)	12.0(4)	Ru(1)-O(3)-C(10)-C(3)	-168.59(19)
C(38)-N(4)-C(34)-C(35)	-2.0(4)	Ru(1)-N(4)-C(34)-C(35)	178.9(2)
C(38)-N(4)-C(34)-C(33)	176.3(3)	Ru(1)-N(4)-C(34)-C(33)	-2.8(3)
C(29)-N(5)-C(33)-C(32)	0.2(5)	Ru(1)-N(5)-C(33)-C(32)	-178.8(3)
C(29)-N(5)-C(33)-C(34)	-178.9(3)	Ru(1)-N(5)-C(33)-C(34)	2.0(3)
N(4)-C(34)-C(33)-N(5)	0.5(4)	C(35)-C(34)-C(33)-N(5)	178.8(3)
N(4)-C(34)-C(33)-C(32)	-178.6(3)	C(35)-C(34)-C(33)-C(32)	-0.3(5)
N(5)-C(33)-C(32)-C(31)	-0.1(6)	C(34)-C(33)-C(32)-C(31)	178.9(4)
C(33)-C(32)-C(31)-C(30)	-0.4(7)	C(32)-C(31)-C(30)-C(29)	0.9(7)
C(33)-N(5)-C(29)-C(30)	0.3(5)	Ru(1)-N(5)-C(29)-C(30)	179.2(3)
C(31)-C(30)-C(29)-N(5)	-0.9(6)	N(4)-C(34)-C(35)-C(36)	1.4(5)
C(33)-C(34)-C(35)-C(36)	-176.7(3)	C(34)-C(35)-C(36)-C(37)	0.7(6)
C(35)-C(36)-C(37)-C(38)	-2.2(6)	C(34)-N(4)-C(38)-C(37)	0.4(5)
Ru(1)-N(4)-C(38)-C(37)	179.4(2)	C(36)-C(37)-C(38)-N(4)	1.7(5)
C(28)-N(3)-C(24)-C(25)	-0.4(5)	Ru(1)-N(3)-C(24)-C(25)	-170.4(3)
C(28)-N(3)-C(24)-C(23)	177.6(3)	Ru(1)-N(3)-C(24)-C(23)	7.7(3)
N(3)-C(24)-C(25)-C(26)	1.7(5)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-176.2(4)
C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-1.4(6)	C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	-0.2(6)
C(24)-N(3)-C(28)-C(27)	-1.2(5)	Ru(1)-N(3)-C(28)-C(27)	167.6(3)
C(26)-C(27)-C(28)-N(3)	1.5(6)	C(19)-N(2)-C(23)-C(22)	1.0(5)
Ru(1)-N(2)-C(23)-C(22)	-173.8(3)	C(19)-N(2)-C(23)-C(24)	179.9(3)
Ru(1)-N(2)-C(23)-C(24)	5.1(3)	N(3)-C(24)-C(23)-N(2)	-8.4(4)
C(25)-C(24)-C(23)-N(2)	169.6(3)	N(3)-C(24)-C(23)-C(22)	170.4(3)
C(25)-C(24)-C(23)-C(22)	-11.6(5)	N(2)-C(23)-C(22)-C(21)	-0.2(6)
C(24)-C(23)-C(22)-C(21)	-178.9(4)	C(23)-C(22)-C(21)-C(20)	-0.3(6)
C(22)-C(21)-C(20)-C(19)	0.0(6)	C(23)-N(2)-C(19)-C(20)	-1.3(5)
Ru(1)-N(2)-C(19)-C(20)	172.8(3)	C(21)-C(20)-C(19)-N(2)	0.8(5)
Ru(1)-O(4)-C(12)-O(5)	-174.4(2)	Ru(1)-O(4)-C(12)-C(11)	5.8(5)
C(13)-O(5)-C(12)-O(4)	5.0(5)	C(13)-O(5)-C(12)-C(11)	-175.2(3)
C(12)-O(5)-C(13)-C(14)	-178.8(3)	O(3)-C(10)-C(11)-C(12)	-2.3(6)
C(3)-C(10)-C(11)-C(12)	178.3(3)	O(4)-C(12)-C(11)-C(10)	-8.4(6)
O(5)-C(12)-C(11)-C(10)	171.8(3)	O(3)-C(10)-C(3)-C(4)	4.3(4)
C(11)-C(10)-C(3)-C(4)	-176.2(3)	O(3)-C(10)-C(3)-C(2)	-176.2(3)
C(11)-C(10)-C(3)-C(2)	3.3(5)	C(2)-C(3)-C(4)-C(9)	-0.2(5)
C(10)-C(3)-C(4)-C(9)	179.4(3)	C(3)-C(4)-C(9)-C(1)	-2.3(5)
C(3)-C(4)-C(9)-C(5)	177.9(3)	C(1)-C(9)-C(5)-C(6)	-0.3(5)
C(4)-C(9)-C(5)-C(6)	179.4(3)	C(9)-C(5)-C(6)-C(7)	-1.3(6)
C(5)-C(6)-C(7)-N(1)	-177.6(4)	C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	2.0(5)
N(1)-C(7)-C(8)-C(1)	178.3(3)	C(6)-C(7)-C(8)-C(1)	-1.3(5)
C(2)-O(1)-C(1)-C(8)	-178.8(4)	C(2)-O(1)-C(1)-C(9)	0.3(5)
C(7)-C(8)-C(1)-O(1)	178.8(3)	C(7)-C(8)-C(1)-C(9)	-0.3(5)
C(5)-C(9)-C(1)-O(1)	-177.9(3)	C(4)-C(9)-C(1)-O(1)	2.3(5)
C(5)-C(9)-C(1)-C(8)	1.1(5)	C(4)-C(9)-C(1)-C(8)	-178.7(3)
C(1)-O(1)-C(2)-O(2)	176.9(5)	C(1)-O(1)-C(2)-C(3)	-2.8(6)
C(4)-C(3)-C(2)-O(2)	-177.0(6)	C(10)-C(3)-C(2)-O(2)	3.5(8)
C(4)-C(3)-C(2)-O(1)	2.7(6)	C(10)-C(3)-C(2)-O(1)	-176.9(3)
C(8)-C(7)-N(1)-C(15)	173.8(4)	C(6)-C(7)-N(1)-C(15)	-6.6(6)
C(8)-C(7)-N(1)-C(17)	-3.5(6)	C(6)-C(7)-N(1)-C(17)	176.0(4)
C(7)-N(1)-C(17)-C(18)	89.9(5)	C(15)-N(1)-C(17)-C(18)	-87.5(5)
C(7)-N(1)-C(15)-C(16)	-77.3(5)	C(17)-N(1)-C(15)-C(16)	100.1(5)

**Tabela A25:** Geometria das ligações de hidrogênio (Å, °) para C7

<i>D—H...A</i>	<i>D—H</i>	<i>H...A</i>	<i>D...A</i>	<i>D—H...A</i>
C35—H35...F5i	0.93	2.99	3.306(4)	101.4
C38—H38...O4	0.93	2.61	3.149(4)	117.8
C28—H28...F4	0.93	2.51	3.140(4)	125.5

Código de simetria (i) -x+1,-y+2,-z+1