



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro de Tecnologia e Ciências

Instituto de Química

Jessica Cruz de Luca de Almeida

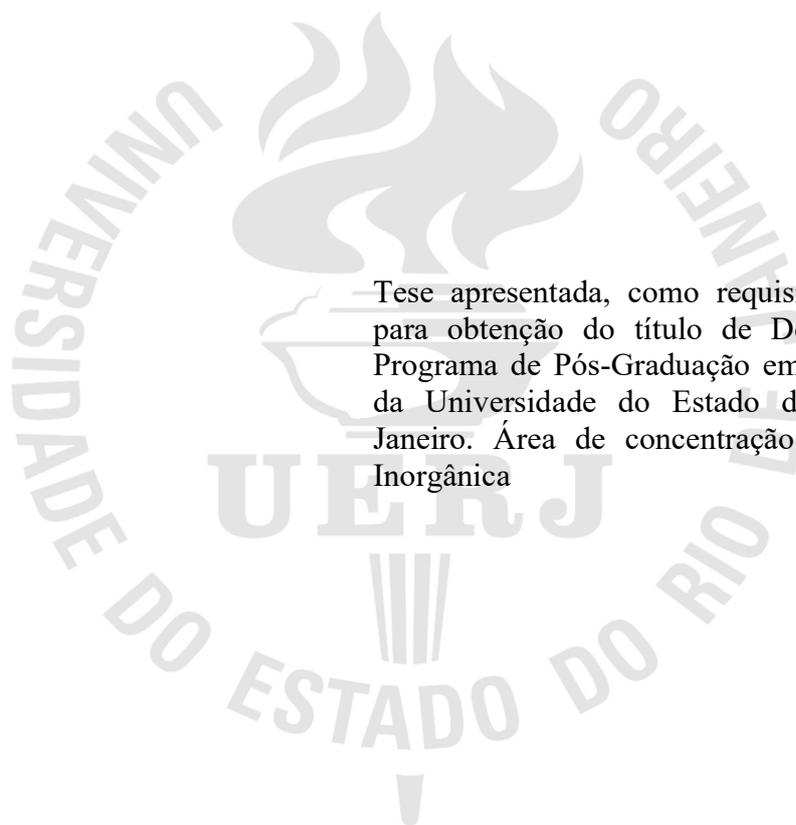
**Síntese de compostos de coordenação de rutênio com ligantes  
bioativos: Busca por novos agentes antitumorais**

Rio de Janeiro

2022

Jessica Cruz de Luca de Almeida

**Síntese de compostos de coordenação de rutênio com ligantes bioativos: Busca por novos agentes antitumorais**



Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora, ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Química Inorgânica

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Josane Alves Lessa

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CTC/Q

A447 Almeida, Jessica Cruz de Luca de

Síntese de compostos de coordenação de rutênio com ligantes bioativos: busca por novos agentes antitumorais. – 2022.  
147 f.

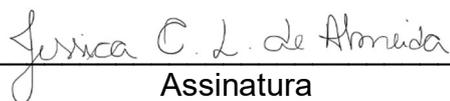
Orientador(a): Josane Alves Lessa

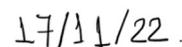
Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro.  
Instituto de Química.

1. Complexos de rutênio – Teses. 2. Tiossemicarbazonas – Teses. 3. Câncer - Teses. I. Lessa, Josane Alves. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Química. III. Título.

CDU 54::615.1

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

  
Assinatura



Data

Jessica Cruz de Luca de Almeida

**Síntese de compostos de coordenação de rutênio com ligantes bioativos: Busca por novos agentes antitumorais**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora, ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Química Inorgânica

Aprovada em 23 de setembro de 2022.

Banca Examinadora:



---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Josane Alves Lessa (Orientador)  
Instituto Federal Fluminense



---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Nakédia Maysa Freitas Carvalho  
Faculdade de Química - UERJ



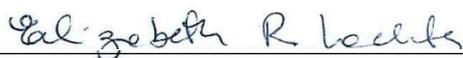
---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Juliana Fonseca de Lima  
Faculdade de Química - UERJ



---

Prof. Dr. José Celestino de Barros Neto  
Universidade Federal do Rio de Janeiro



---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Elizabeth Roditi Lachter  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2022

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a Deus, refúgio e fortaleza, socorro bem presente na angústia.

## AGRADECIMENTOS

A Deus por estar presente em cada detalhe da minha vida.

Ao meu marido e companheiro, Johnny de Almeida, que esteve em toda a minha jornada acadêmica me apoiando e fortalecendo. Você é um alicerce forte em toda a minha caminhada.

À minha mãe e pai que me incentivaram a trilhar o caminho, ela me mantendo de pé através de suas orações e ele com todo suporte financeiro e acadêmico, que me fez acreditar no meu potencial para chegar até aqui.

À minha irmã Alexandra Mello, minha parceira da vida. Você foi ouvido, conforto e muita força.

Ao meu tio Irineu, que esteve presente, mesmo a distância, sempre acreditou em mim e me abraçou com todo carinho em sua casa por 2 anos.

À minha tia Valéria, que sempre acreditou naquela menininha que, por volta dos 5 anos, fazia experiências com perfumes e fermento químico. Você dizia que eu seria química sem que eu soubesse do que isso se tratava.

Aos meus avós, presentes em cada passo. Minha avó Teresa que me criou e me entregou toda a sua doçura e amor. Meus avós Ione e Dalto que nunca desistiram de mim, independente das circunstâncias.

À família como um todo que me fez perseverar continuamente.

À professora Nakédia Carvalho que auxiliou nos momentos mais difíceis do processo de doutoramento.

À professora Juliana de Lima pela compreensão e apoio.

À orientadora deste trabalho, Josane Alves Lessa, pela orientação.

À amiga Renata Paiva, do laboratório para vida. Nossos compartilhamentos sempre foram incríveis.

À amiga Juliana Barcellos, companheira de equipe que me ajudou em momentos que nem eu achava que precisa de ajuda.

Aos colegas de laboratório Gisele, Ana Carolina, Samira, Arianne e Ana Paula que apoiaram toda essa jornada com as conversas e trocas.

Aos amigos Polyana, Marco, Priscilla, Flavio, Diana, Sérgio e Mayara que caminharam comigo, ouviram minhas reclamações e angústias.

Ao meu gatinho Malik, que chegou no final desta jornada, mas trouxe muita alegria e amor no momento de maior estresse.

Ao CAPES por fomentar a pesquisa no cenário nacional e em especial na Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional, meu muito obrigada!

Temos que saber o que fomos, para saber o que seremos.

*Paulo Freire*

## RESUMO

ALMEIDA, J. C. L. *Síntese de compostos de coordenação de rutênio com ligantes bioativos: Busca por novos agentes antitumorais*. 2022. 147 f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

O câncer é a segunda doença mais mortal do mundo. As previsões da Organização Mundial da Saúde para aumento do número de casos nos próximos anos são alarmantes. Os países com maior mortalidade são os de baixa e média renda, portanto são necessários investimentos para diagnósticos mais rápidos e que possibilitem o tratamento precoce, diminuindo assim, o número de óbitos. Os complexos são utilizados como fármacos antitumorais desde a descoberta acidental da cisplatina. A partir disso, muitos outros complexos de platina foram desenvolvidos, mas entre as desvantagens deles está a mielossupressão, resistência adquirida e toxicidade. Os complexos de rutênio têm recebido especial atenção devido a sua baixa toxicidade. Também pode-se perceber através da bibliografia do presente trabalho que muitos complexos de rutênio possuem ação citotóxica maior que a cisplatina, os fazendo bons candidatos por sua ação antiproliferativa. Este estudo focou-se na síntese e caracterização de quatro tiossemicarbazonas derivadas da pirazinamida produzidas e oito complexos de Ru(II) e Ru(III). Os quatro complexos de Ru(II) contendo dimetilsulfóxido (DMSO) foram produzidos a partir do precursor  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ , na relação molar tiossemicarbazona/metal 1:1. Enquanto os complexos de Ru(III) foram obtidos a partir do sal hidratado cloreto de rutênio III na relação ligante/metal 2:1, como sugere a análise elementar das moléculas que são concordantes com as estruturas propostas. As demais caracterizações apontam para obtenção e pureza dos complexos. A análise dos espectros de infravermelho indica que a coordenação do rutênio com os ligantes tiossemicarbazona ocorre através do átomo de enxofre e do nitrogênio azometínico. Para os complexos de Ru(II) sugere-se que o complexo precursor perde dois ligantes DMSO, sendo eles *O*-DMSO, que é mais lábil e coordena-se ao rutênio através do átomo de oxigênio, e um *S*-DMSO, coordenado a partir do enxofre, permanecendo então, dois *S*-DMSO nos complexos propostos. Os complexos de Ru(III) apresentam um cloreto como contra íon, enquanto os complexos de Ru(II) são neutros. A partir das análises de espectrometria de massas pode-se sugerir as massas dos íons dos complexos e o perfil isotópico correspondente a estrutura proposta. Estudos posteriores poderão ser realizados para avaliação das propriedades antiproliferativas dos complexos desenvolvidos.

Palavras-chave: Complexos de rutênio. Tiossemicarbazona. Antitumor.

## ABSTRACT

ALMEIDA, J. C. L. *Synthesis of ruthenium coordination compounds with bioactive ligands: Search for new antitumor agents*. 2022. 147 f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Cancer is the second deadliest disease in the world. The predictions of the World Health Organization for an increase in the number of cases in the coming years are alarming. The countries with the highest mortality are those with low and middle income, then investments are needed for faster diagnoses and that enable early treatment, thus reducing the number of deaths. The complexes have been used as antitumor drugs since the accidental discovery of cisplatin. From this, many other platinum complexes were developed, although among their disadvantages is myelosuppression, acquired resistance and toxicity. Ruthenium complexes have received special attention due to their low toxicity. It can also be seen through the bibliography of the present work that many ruthenium complexes have a greater cytotoxic action than cisplatin, making them good candidates for their antiproliferative action. This study focused on the synthesis and characterization of four pyrazinamide-derived thiosemicarbazones produced and eight Ru(II) and Ru(III) complexes. The four Ru(II) complexes containing dimethylsulfoxide (DMSO) were produced from the precursor  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ , in the molar ratio thiosemicarbazone/metal 1:1. While the Ru(III) complexes were obtained from the hydrated salt of ruthenium chloride III in the ligand/metal ratio 2:1, as suggested by the elemental analysis of the molecules that are in agreement with the proposed structures. The other characterizations point to obtaining and purity of the complexes. The analysis of the infrared spectra indicates that the coordination of ruthenium with the thiosemicarbazone ligands occurs through the sulfur atom and the azomethine nitrogen. For Ru(II) complexes, it is suggested that the precursor complex loses two DMSO ligands, being them O-DMSO, which is more labile and coordinates to ruthenium through the oxygen atom, and an S-DMSO, coordinated to from sulfur, remaining then two S-DMSO in the proposed complexes. Ru(III) complexes have a chloride as counter ion, while Ru(II) complexes are neutral. From the mass spectrometry analyzes it is possible to suggest the masses of the ions of the complexes and the isotopic profile corresponding to the proposed structure. Further studies may be carried out to evaluate the antiproliferative properties of the developed complexes.

Keywords: Ruthenium complexes. Thiosemicarbazone. Antitumor.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura das tiossemicarbazonas e dos complexos sintetizados.....	22
Figura 2 - Estrutura dos fármacos: mecloretamina e actinomicina D .....	26
Figura 3 - Estrutura dos fármacos: 6-mercaptopurina, 6-tioguanina e metotrexato .....	27
Figura 4 - Estrutura dos fármacos: vincristina e vimblastina .....	27
Figura 5 - Estrutura dos fármacos: fluorouracil e citarabina .....	28
Figura 6 - Estrutura das nitrosureias.....	29
Figura 7 - Fármacos de Platina: Cisplatina; Oxaliplatina; Nedaplatina; Carboplatina...	30
Figura 8 - Estrutura do composto desenvolvido por POPOLIN e colaboradores (2017). .....	33
Figura 9 - Estrutura do composto desenvolvido por ROY e colaboradores (2017). .....	34
Figura 10 - Estrutura geral dos compostos desenvolvidos por HONG e colaboradores (2018).....	35
Figura 11 - Estrutura dos compostos desenvolvidos por LENIS e colaboradores (2018). .....	36
Figura 12 - Estrutura geral dos compostos desenvolvidos por MA e colaboradores (2018). .....	37
Figura 13 - Estrutura geral dos compostos desenvolvidos por WANG e colaboradores (2018).....	38
Figura 14 - Estrutura do composto de rutênio desenvolvido por QIN e colaboradores (2019).....	39
Figura 15 - Estrutura do composto de rutênio desenvolvido por BALLESTER e colaboradores (2019) .....	40
Figura 16 - Estrutura dos compostos $[\text{Ru(II)Cl}_2(\text{DMSO})_2(\text{Hapbim})]$ (32) e $[\text{Ru(III)Cl}_3(\text{DMSO})(\text{Hapbim})]$ (33) desenvolvidos por ELSAYED e colaboradores (2020). .....	42
Figura 17 - Estrutura dos complexos $\text{Ru(Lap)(dppm)}_2\text{]PF}_6$ (34) e $[\text{Ru(Law)(dppm)}_2\text{]PF}_6$ (35) desenvolvidos por Oliveira e colaboradores (2021) .....	43
Figura 18 - Estrutura dos complexos (36), (37) e (38) desenvolvidos por Prieto e colaboradores (2021). .....	45
Figura 19 - Complexos de Rutênio em estudo clínico.....	46
Figura 20 - Mecanismo de ação do KP1019.....	47

Figura 21 - Estrutura geral dos compostos desenvolvidos por SAMPATH e colaboradores (2017).....	49
Figura 22 - Estrutura geral dos compostos desenvolvidos por DEVAGI e colaboradores (2017).....	50
Figura 23 - Estrutura dos complexos de rutênio desenvolvido Kalaiarasi e colaboradores (2018).....	51
Figura 24 - Estrutura geral dos compostos desenvolvidos por GATTI e colaboradores (2018).....	52
Figura 25 - Estrutura geral dos compostos desenvolvidos por TAVSAN e colaboradores (2018).....	53
Figura 26 - Estrutura geral dos compostos desenvolvidos por MURALISANKAR e colaboradores (2019). ....	54
Figura 27 - Estrutura dos compostos desenvolvidos por HUANG e colaboradores (2020). ....	56
Figura 28 - Estrutura do complexo produzido por Haribabu e colaboradores (2021)....	57
Figura 29 - Estruturas das tiossemicarbazonas L01-L04 sintetizadas neste trabalho....	68
Figura 30 - Possíveis formas tautoméricas tiol/tiona das tiossemicarbazonas. ....	71
Figura 31 - Espectros vibracionais no infravermelho da tiossemicarbazida e da tiossemicarbazona L01, obtidos em pastilha de KBr (4000– 400 cm <sup>-1</sup> ).....	72
Figura 32 - Espectros vibracionais no infravermelho da 4-metil-3-tiossemicarbazida e da tiossemicarbazona L02, obtidos em pastilha de KBr (4000– 400 cm <sup>-1</sup> ).....	72
Figura 33 - Espectros vibracionais no infravermelho da 4-etil-3-tiossemicarbazida e da tiossemicarbazona L03, obtidos em pastilha de KBr (4000– 400 cm <sup>-1</sup> ).....	73
Figura 34 - Espectros vibracionais no infravermelho da 4-fenil-3-tiossemicarbazida e da tiossemicarbazona L04, obtidos em pastilha de KBr (4000–400 cm <sup>-1</sup> ).....	73
Figura 35 - Numeração utilizada para atribuição dos átomos de hidrogênio e de carbono das tiossemicarbazonas e seus isômeros configuracionais possíveis <i>Z</i> e <i>E</i> . 74	
Figura 36 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de L01, obtido em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	75
Figura 37 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de L02, obtido em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	76
Figura 38 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de L03, obtido em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	76
Figura 39 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de L04, obtido em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	77
Figura 40 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C de L01, obtido em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	78
Figura 41 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C de L02, obtido em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	78
Figura 42 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C de L03, obtido em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	79

Figura 43 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de L04, obtido em $\text{DMSO-}d_6$ .....	79
Figura 44 - Espectros eletrônicos no UV-Visível da tiossemicarbazona L01 em DMF e regressão linear para $\lambda_{\text{máximo}}$ 353 nm, obtida a partir das curvas de diluição contidas no gráfico Absorvância versus $\lambda$ .....	82
Figura 45 - Espectros eletrônicos no UV-Visível da tiossemicarbazona L02 em DMF e regressão linear para $\lambda_{\text{máximo}}$ 353 nm, obtida a partir das curvas de diluição contidas no gráfico Absorvância versus $\lambda$ .....	82
Figura 46 - Espectros eletrônicos no UV-Visível da tiossemicarbazona L03 em DMF e regressão linear para $\lambda_{\text{máximo}}$ 354 nm, obtida a partir das curvas de diluição contidas no gráfico Absorvância versus $\lambda$ .....	83
Figura 47 - Espectros eletrônicos no UV-Visível da tiossemicarbazona L04 em DMF e regressão linear para $\lambda_{\text{máximo}}$ 358 nm, obtida a partir das curvas de diluição contidas no gráfico Absorvância versus $\lambda$ .....	83
Figura 48 - Espectros eletrônicos no UV-Visível da tiossemicarbazona L01 em DMSO e regressão linear para $\lambda_{\text{máximo}}$ 355 nm, obtida a partir das curvas de diluição contidas no gráfico Absorvância versus $\lambda$ .....	84
Figura 49 - Espectros eletrônicos no UV-Visível da tiossemicarbazona L02 em DMSO e regressão linear para $\lambda_{\text{máximo}}$ 355 nm, obtida a partir das curvas de diluição contidas no gráfico Absorvância versus $\lambda$ .....	84
Figura 50 - Espectros eletrônicos no UV-Visível da tiossemicarbazona L03 em DMSO e regressão linear para $\lambda_{\text{máximo}}$ 357 nm, obtida a partir das curvas de diluição contidas no gráfico Absorvância versus $\lambda$ .....	85
Figura 51 - Espectros eletrônicos no UV-Visível da tiossemicarbazona L04 em DMSO e regressão linear para $\lambda_{\text{máximo}}$ 360 nm, obtida a partir das curvas de diluição contidas no gráfico Absorvância versus $\lambda$ .....	85
Figura 52 - Espectro de massas (em metanol) da tiossemicarbazona L01, obtido no modo negativo.....	87
Figura 53 - Espectro de massas (em metanol) da tiossemicarbazona L02, obtido no modo negativo.....	87
Figura 54 - Espectro de massas (em metanol) da tiossemicarbazona L03, obtido no modo negativo.....	88
Figura 55 - Espectro de massas (em metanol) da tiossemicarbazona L04, obtido no modo negativo.....	88
Figura 56 - Estrutura de coordenação do precursor $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ .....	90

Figura 57 - Espectro no infravermelho de $\text{RuCl}_3$ e do $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ , precursor dos complexos do Grupo 2 (C05-C08), obtido em pastilha de KBr (4000 – 400 $\text{cm}^{-1}$ ).....	92
Figura 58 - Espectro no infravermelho do $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ , precursor dos complexos do Grupo 2 (C05-C08), obtido em pastilha de CsI (700–150 $\text{cm}^{-1}$ ) .....	92
Figura 59 - Espectro ESI-MS do precursor $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ , obtido no modo positivo. ....	93
Figura 60 - Estruturas propostas para os complexos de rutênio do Grupo 1 (A) e do Grupo 2 (B).....	95
Figura 61 - Espectro no IV do complexo C01 e de L01, obtidos em pastilha de KBr (4000 – 400 $\text{cm}^{-1}$ ).....	103
Figura 62 - Espectro no IV do complexo C01 e de L01, obtidos em pastilha de CsI (700 – 150 $\text{cm}^{-1}$ ).....	103
Figura 63 - Espectro no IV do complexo C02 e de L02, obtidos em pastilha de KBr (4000 – 400 $\text{cm}^{-1}$ ).....	104
Figura 64 - Espectro no IV do complexo C02 e de L02, obtidos em pastilha de CsI (700 – 150 $\text{cm}^{-1}$ ).....	104
Figura 65 - Espectro no IV do complexo C03 e de L04, obtidos em pastilha de KBr (4000 – 400 $\text{cm}^{-1}$ ).....	105
Figura 66 - Espectro no IV do complexo C03 e de L03, obtidos em pastilha de CsI (700 – 150 $\text{cm}^{-1}$ ).....	105
Figura 67 - Espectro no IV do complexo C04 e de L04, obtidos em pastilha de KBr (4000 – 400 $\text{cm}^{-1}$ ).....	106
Figura 68 - Espectro no IV do complexo C04 e de L04, obtidos em pastilha de CsI (700 – 150 $\text{cm}^{-1}$ ).....	106
Figura 69 - Espectro no IV do complexo C05 e de L01, obtidos em pastilha de KBr (4000 – 400 $\text{cm}^{-1}$ ).....	107
Figura 70 - Espectro no IV do complexo C05, L01 e precursor $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$ , obtidos em pastilha de CsI (700 – 150 $\text{cm}^{-1}$ ).....	107
Figura 71 - Espectro no IV do complexo C06, L02 e precursor $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$ , obtidos em pastilha de KBr (4000 – 400 $\text{cm}^{-1}$ ).....	108
Figura 72 - Espectro no IV do complexo C06, L02 e precursor $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$ , obtidos em pastilha de CsI (700 – 150 $\text{cm}^{-1}$ ).....	108

Figura 73 - Espectro no IV do complexo C07, L03 e precursor $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$ , obtidos em pastilha de KBr ( $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ ).....	109
Figura 74 - Espectro no IV do complexo C07, L03 e precursor $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$ , obtidos em pastilha de CsI ( $700 - 150 \text{ cm}^{-1}$ ).....	109
Figura 75 - Espectro no IV do complexo C08, L04 e precursor $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$ , obtidos em pastilha de KBr ( $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ ).....	110
Figura 76 - Espectro no IV do complexo C08, L04 e precursor $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$ , obtidos em pastilha de CsI ( $700 - 150 \text{ cm}^{-1}$ ).....	110
Figura 77 - Perfil isotópico do átomo de rutênio isolado e com a adição de cloretos..	112
Figura 78 - Espectro ESI-MS do complexo C01, obtido no modo positivo.....	113
Figura 79 - Espectro ESI-MS do complexo C02, obtido no modo positivo.....	114
Figura 80 - Espectro ESI-MS do complexo C03, obtido no modo positivo.....	114
Figura 81 - Espectro ESI-MS do complexo C04, obtido no modo positivo.....	115
Figura 82 - Espectro ESI-MS do complexo C05, obtido no modo positivo.....	115
Figura 83 - Espectro ESI-MS do complexo C06, obtido no modo positivo.....	116
Figura 84 - Espectro ESI-MS do complexo C07, obtido no modo positivo.....	116
Figura 85 - Espectro ESI-MS do complexo C08, obtido no modo positivo.....	117
Figura 86 - Gráficos de TG e DTG do complexo C01 .....	120
Figura 87 - Gráficos de TG e DTG do complexo C02 .....	121
Figura 88 - Gráficos de TG e DTG do complexo C03 .....	122
Figura 89 - Gráficos de TG e DTG do complexo C04 .....	123
Figura 90 - Gráficos de TG e DTG do complexo precursor do grupo 2 .....	124
Figura 91 - Gráficos de TG e DTG do complexo C05 .....	125
Figura 92 - Gráficos de TG e DTG do complexo C06 .....	125
Figura 93 - Gráficos de TG e DTG do complexo C07 .....	127
Figura 94 - Gráficos de TG e DTG do complexo C08 .....	127

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Síntese das tiossemicarbazonas sintetizadas no presente trabalho. ....	64
Esquema 2 - Síntese e estrutura proposta para complexos de rutênio do Grupo 1.....	65
Esquema 3 - Síntese do precursor $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ .....	66
Esquema 4 - Síntese a partir do precursor $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ e estrutura proposta para complexos de rutênio do Grupo 2.....	67
Esquema 5 - Intermediários na síntese das tiossemicarbazonas.....	69
Esquema 6 - Mecanismo geral de eliminação de $\text{NH}_3$ e ciclização de pirazinoformamida tiossemicarbazonas. ....	119

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Incidência de novos casos de câncer no ano de 2020.....	24
Tabela 2 - Valores IC <sub>50</sub> de cinco compostos desenvolvidos por Wang e colaboradores (2018) mais potentes contra três linhagens celulares de tumores humanos estudadas.....	38
Tabela 3 - Valores IC <sub>50</sub> dos sete compostos desenvolvidos por BALLESTER e colaboradores (2019) contra linhagens celulares de tumores humanos estudadas.....	41
Tabela 4 - Valores IC <sub>50</sub> dos dois compostos desenvolvidos por ELSAYED e colaboradores (2020) contra duas linhagens celulares de tumores humanos e uma linhagem de células normais <i>in vitro</i> . ....	42
Tabela 5 - Índices terapêuticos dos estudos <i>in vivo</i> (IC <sub>50</sub> da célula normal/IC <sub>50</sub> da célula cancerígena) do ligante Hapbim e dos complexos desenvolvidos por ELSAYED e colaboradores (2020). ....	42
Tabela 6 - Valores de IC <sub>50</sub> (µM) de complexos de rutênio desenvolvidos por Oliveira e colaboradores (2021) e cisplatina, para linhas celulares tumorais e não tumorais. ....	44
Tabela 7 - Valores de IC <sub>50</sub> (µM) de complexos de rutênio desenvolvidos por Prieto e colaboradores (2021), para linhas celulares humanas. ....	45
Tabela 8 - Valores de IC <sub>50</sub> dos complexos desenvolvidos por Kalaiarasi e colaboradores (2018) para as linhagens tumorais MCF-7 e A549 e sadias HaCaT.....	51
Tabela 9 - Valores de IC <sub>50</sub> dos complexos para as linhagens testadas .....	52
Tabela 10 - Valores de IC <sub>50</sub> dos complexos para as linhagens testadas .....	53
Tabela 11 - Valores de IC <sub>50</sub> dos complexos para as linhagens testadas .....	55
Tabela 12 - Valores de IC <sub>50</sub> do ligante, complexo e cisplatina para as linhagens testadas .....	57
Tabela 13 - Tipo de eletrólito para soluções 10 <sup>-3</sup> mol L <sup>-1</sup> em dimetilformamida.....	60
Tabela 14 - Reagentes utilizados na síntese de cada tiossemicarbazonas. ....	63
Tabela 15 - Características gerais das tiossemicarbazonas L01-L04 e de suas sínteses	70
Tabela 16 - Principais bandas no IV (cm <sup>-1</sup> ) das tiossemicarbazonas L01-L04 .....	71

Tabela 17 - Atribuição (A), número de hidrogênios (N <sup>o</sup> ), deslocamento químico ( $\delta$ ), multiplicidade <sup>a</sup> , constante de acoplamento ( $J$ , Hz) dos sinais de RMN de <sup>1</sup> H de L01, L02, L03 e L04.....	80
Tabela 18 - Atribuições (A) e deslocamentos químicos (ppm) dos sinais de RMN de <sup>13</sup> C de L01, L02, L03 e L04.....	81
Tabela 19 - Bandas <sup>a</sup> observadas nos espectros eletrônicos das tiossemicarbazonas L01-L04 em DMF e DMSO, com seus respectivos valores de $\epsilon^b$ .....	86
Tabela 20 - Dados de ESI-MS para o íon molecular das tiossemicarbazonas L01-L0486	
Tabela 21 - Propriedades e microanálises realizadas para o precursor [RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ].....	90
Tabela 22 - Principais bandas no IV (cm <sup>-1</sup> ) do precursor [RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ].....	91
Tabela 23 - Códigos usados para os compostos de rutênio sintetizados a partir dos ligantes L01-L04.....	94
Tabela 24 - Propriedades e microanálises realizadas para os complexos do Grupo 1 (C01 e C02).....	96
Tabela 25 - Propriedades e microanálises realizadas para os complexos do Grupo 1 (C03 e C04).....	97
Tabela 26 - Propriedades e microanálises realizadas para os complexos do Grupo 2 (C05 e C06).....	98
Tabela 27 - Propriedades e microanálises realizadas para os complexos do Grupo 2 (C07 e C08).....	98
Tabela 28 - Principais bandas no IV (cm <sup>-1</sup> ) dos complexos Grupos 1 e 2.....	102
Tabela 29 - Principais bandas no IV (cm <sup>-1</sup> ) para o DMSO presente nos complexos do Grupo 2.....	102
Tabela 30 - Valores de m/z e atribuições para selecionados sinais observados nos espectros de massas dos complexos de rutênio C01-C08.....	111
Tabela 31 - Porcentagem de água, solvente e/ou ligante DMSO nos complexos a partir da análise elementar.....	118
Tabela 32 - Eventos principais de perda de massa do complexo C01.....	120
Tabela 33 - Eventos principais de perda de massa do complexo C02.....	121
Tabela 34 - Eventos principais de perda de massa do complexo C03.....	122
Tabela 35 - Eventos principais de perda de massa do complexo C04.....	123

Tabela 36 - Eventos principais de perda de massa do complexo precursor do Grupo 2, [RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub> ].....	124
Tabela 37 - Eventos principais de perda de massa do complexo C05.....	125
Tabela 38 - Eventos principais de perda de massa do complexo C06.....	126
Tabela 39 - Eventos principais de perda de massa do complexo C07.....	127
Tabela 40 - Eventos principais de perda de massa do complexo C08.....	128

# SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	19
	<b>OBJETIVO GERAL</b> .....	21
	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	21
1	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	23
1.1	<b>A incidência do câncer e necessidade de novos agentes antitumorais</b> .....	23
1.2	<b>Ação antitumoral reportada para complexos de rutênio</b> .....	32
2	<b>METODOLOGIA EXPERIMENTAL</b> .....	58
2.1	<b>Materiais</b> .....	58
2.1.1	<u>Solventes</u> .....	58
2.1.2	<u>Reagentes</u> .....	58
2.2	<b>Métodos de análise</b> .....	59
2.2.1	<u>Pesagens</u> .....	59
2.2.2	<u>Ponto de fusão</u> .....	59
2.2.3	<u>Análise elementar</u> .....	59
2.2.4	<u>Condutivimetria</u> .....	59
2.2.5	<u>Espectroscopia vibracional no infravermelho (FTIR)</u> .....	60
2.2.6	<u>Espectroscopia eletrônica na região ultravioleta-visível (UV-Vis)</u> .....	60
2.2.7	<u>Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)</u> .....	60
2.2.8	<u>Espectrometria de massas Q-TOF com ionização por spray de elétrons (ESI-Q-TOF)</u> .....	61
2.2.9	<u>Análise termogravimétrica</u> .....	61
2.3	<b>Sínteses</b> .....	62
2.3.1	<u>Tiossemicarbazonas</u> .....	62
2.3.2	<u>Síntese dos complexos de rutênio (II) e (III)</u> .....	64
3	<b>TIOSSEMICARBAZONAS (L01, L02, L03, L04)</b> .....	68
3.1	<b>Caracterização das tiossemicarbazonas (L01-L04)</b> .....	69
3.1.1	<u>Características gerais: massas molares, rendimentos e propriedades físicas</u> .....	69
3.1.2	<u>Espectroscopia no infravermelho (FTIR)</u> .....	70
3.1.3	<u>Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)</u> .....	74
3.1.4	<u>Espectroscopia eletrônica (UV-Vis)</u> .....	81

3.1.5	<u>Espectrometria de massas</u> .....	86
4	<b>COMPLEXOS DE RUTÊNIO(II) E RUTÊNIO(III)</b> .....	89
4.1	<b>Caracterização do precursor [RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>]</b> .....	89
4.1.1	<u>Características gerais: massas molares, rendimentos e propriedades físicas</u> .....	90
4.1.2	<u>Espectroscopia vibracional no infravermelho</u> .....	90
4.1.3	<u>Espectrometria de massas</u> .....	93
4.2	<b>Caracterização dos complexos de rutênio(II) e rutênio(III)</b> .....	94
4.2.1	<u>Características gerais: massas molares, rendimentos e propriedades físicas</u> .....	95
4.2.2	<u>Espectroscopia no infravermelho</u> .....	99
4.2.3	<u>Espectrometria de massas</u> .....	111
4.2.4	<u>Análise termogravimétrica</u> .....	117
	<b>CONCLUSÃO</b> .....	129
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	131
	<b>APÊNDICE - Espectros no infravermelho obtidos por reflectância total atenuada (ATR)</b> .....	141

## INTRODUÇÃO

Por muito tempo a humanidade confrontou a morte através de diferentes doenças infecciosas, violência e acidentes. No início do século XVIII nos Estados Unidos, por exemplo, as principais causas de morte foram pneumonia, tuberculose e gripe. Já no século seguinte o panorama mostrava que as maiores causas de morte eram doenças cardíacas e câncer, situação que persiste até o momento. Os avanços tecnológicos permitiram o desenvolvimento de fármacos modernos que reduziram a mortalidade pelas doenças anteriores, sobretudo as infecciosas. Os primeiros registros da descoberta do câncer datam de 3000 a.C. no Egito. Os registros descrevem tumores e úlceras mamárias removidas por cauterização. No entanto, o uso da palavra “câncer” se deu entre 460-370 a.C. com o médico grego Hipócrates. A origem da palavra refere-se a caranguejo devido as projeções dos tumores. (BRODY, 2014; ACS, 2018)

No Brasil e no mundo o número de mortes por câncer só tem aumentado. Atualmente 1 em cada 6 óbitos acontecem em decorrência desta doença. Em 2018, o número total de casos diagnosticados foi de 18,1 milhões, sendo 9,6 milhões os casos mortais. A previsão para 2040 é que sejam diagnosticados 29,4 milhões de casos de câncer no mundo. (WHO, 2020)

A grande variedade de metais, a diversidade de estrutura, reatividade e coordenação trazem aos complexos metálicos infinita gama de possibilidades de design e desta forma a oportunidade de bioatividade, incluindo a antitumoral. Além da possibilidade de diferentes estados de oxidação, ligantes e isômeros, todas essas combinações podem afetar a atividade biológica, dando aos complexos metálicos propriedades medicinais específicas. E compostos a base de metal são utilizados desde tempos remotos, o trióxido de arsênico, já foi utilizado como antisséptico, contra doenças reumatóides, sífilis e psoríase, por exemplo. Ainda foi um dos compostos sugeridos para tratamento da leucemia durante os séculos XVIII e XIX. Ouro e Cobre foram utilizados por egípcios e chineses no tratamento de sífilis. (KAMATCHI et al., 2012; NDAGI; MHLONGO; SOLIMAN, 2017)

Os primeiros complexos que despertaram interesse no tratamento de câncer foram à base de platina. Na década de 1960, Barnett Rosenberg e Loretta Van Camp verificaram

a inibição da divisão celular de bactérias e posteriormente a redução de tumores sólidos de camundongos pela cisplatina. A aprovação da cisplatina, após testes clínicos, se deu em 1978, quando iniciou o seu uso no tratamento de câncer de testículo e ovário, entre outros. Tal fármaco atingiu grande sucesso, no entanto, entre as suas desvantagens estão a nefrotoxicidade e a neurotoxicidade, que limitou a sua aplicação. Outros complexos de platina foram estudados e sua eficácia contra o câncer comprovada, como carboxiplatina, oxaliplatina e nedaplatina. No entanto, apresentam efetividade muito semelhante a cisplatina. (WONG; GIANDOMENICO, 1999)

As desvantagens significativas dos medicamentos à base de platina despertaram interesse no uso de outros metais de transição para o desenvolvimento de fármacos. Em particular os complexos de rutênio que possuem grande potencial como agentes terapêuticos. Isso porque os compostos de coordenação do rutênio são considerados inertes e possuem velocidade de troca de ligante lenta em água, com cinética na escala de tempo de reprodução celular. São estudados como agentes antimaláricos, antituberculose, antileishmaniose e anticancerígenos. Essa última ação pode ser uma alternativa aos complexos de platina devido aos seus estados de oxidação diferentes em solução fisiológica, sua coordenação octaédrica tanto para Ru(II) como para Ru(III), boa afinidade com ligantes de nitrogênio e enxofre, boa solubilidade em água e sua baixa toxicidade. (LI et al., 2018).

As propriedades químicas e biológicas de um complexo metálico podem ser moduladas utilizando-se um ligante apropriado. Tiosemicarbazonas, por exemplo, são uma classe atrativa de ligantes versáteis, capazes de coordenar a íons metálicos de diferentes formas e como moléculas neutras que coordenam na forma tiona ou como ligantes aniônicos na forma tiolato. (SESMERO, 2016) Além disso, essas moléculas têm se mostrado promissoras na busca de novos fármacos apresentando atividade biológica como antioxidante, antiparasitário, anticonvulsivante, antiviral, antimicrobiana e antitumoral. (PHAN, 2020)

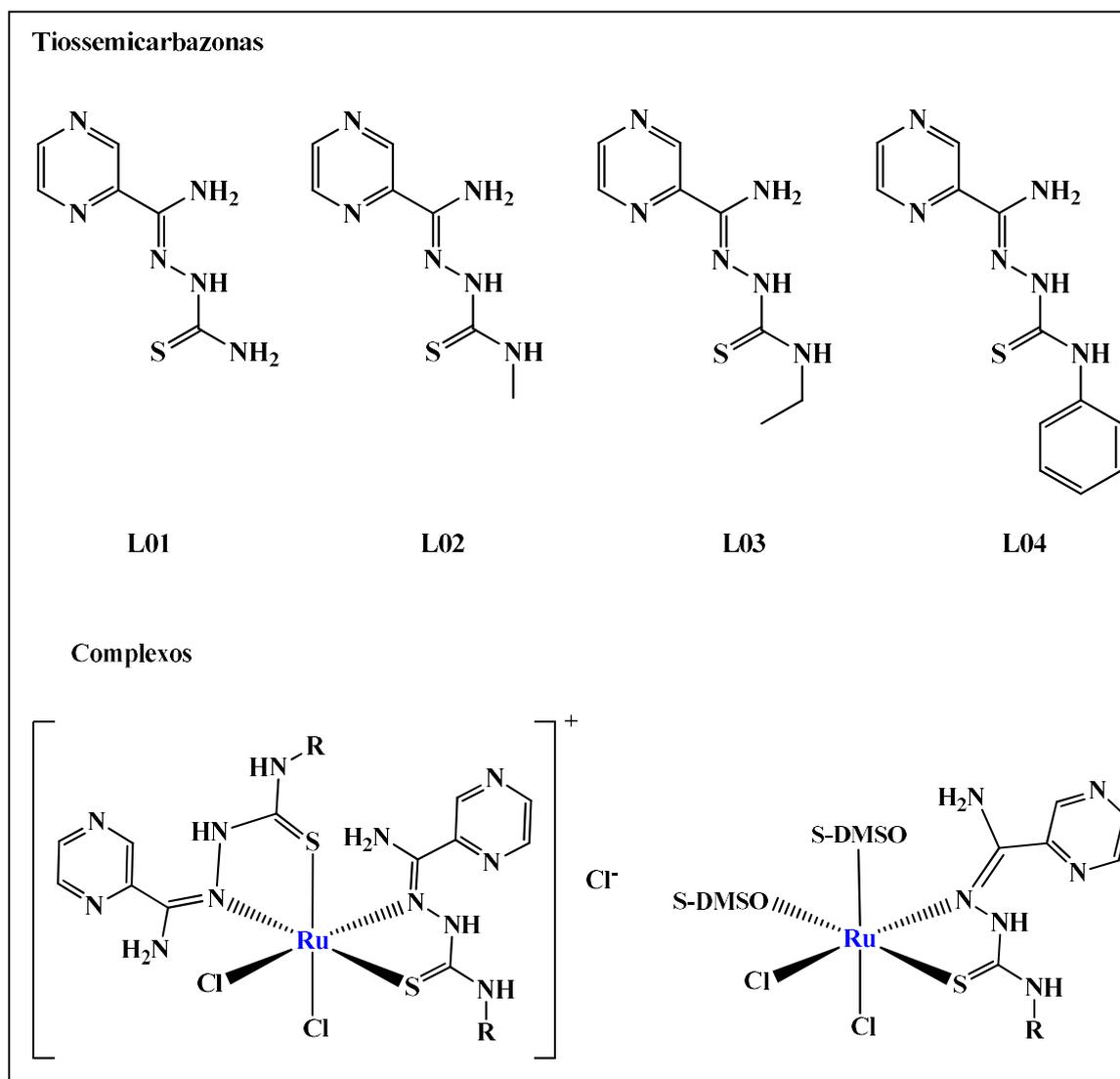
## OBJETIVO GERAL

Desenvolver compostos de rutênio com tiossemicarbazonas que possam constituir modelos na busca de protótipos de fármacos e metalofármacos antitumorais.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar tiossemicarbazonas  $\alpha(N)$ heterocíclicas com grupos substituintes alquil e aril (Figura 1);
- Caracterizar os ligantes tiossemicarbazonas sintetizados através do ponto de fusão, espectroscopia de infravermelho, ressonância magnética nuclear, espectroscopia eletrônica e espectrometria de massas;
- Sintetizar compostos de coordenação de rutênio inéditos utilizando-se tiossemicarbazonas como ligantes na razão 1:2 (metal/ligante) – Grupo 1 (Figura 1);
- Sintetizar compostos de coordenação de rutênio inéditos tendo como ligante tiossemicarbazona e DMSO na razão 1:2:1 (metal/DMSO/tiossemicarbazona) – Grupo 2 (Figura 1)
- Caracterizar os complexos produzidos através do ponto de fusão, análise elementar, condutivimetria, espectroscopia de infravermelho, espectrometria de massas e análise termogravimétrica

Figura 1 - Estrutura das tiossemicarbazonas e dos complexos sintetizados



## 1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 1.1 A incidência do câncer e necessidade de novos agentes antitumorais

O câncer acontece quando o desenvolvimento normal das células (divisão, amadurecimento e morte) é prejudicado, ocorrendo mutação que pode gerar danos aos genes da célula. Assim, inicia-se o crescimento desordenado e descontrolado, como as células cancerosas se multiplicam com velocidade muito superior as células normais, elas agrupam-se originando uma massa chamada de tumor. (INCA, 2006)

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2020) o número de novos casos passou de 18 milhões em 2018, está é a segunda doença maior causadora de morte no mundo é o câncer, sendo responsável por cerca de 9,6 milhões de óbitos nesse ano. Em torno de 70% das mortes acontecem em países de baixa e média renda. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado da doença poderiam diminuir drasticamente o número de mortes. Assim, a menor mortalidade dos países desenvolvidos é explicada pela maior disponibilidade de serviços de tratamento, os quais 90% dos países dizem possuir, enquanto apenas 30% dos países em desenvolvimento dizem ter o serviço. Para evitar a morte de 7,3 milhões de pessoas por câncer até 2030 são necessários investimentos per capita seriam de: US\$ 2,70, em países de baixa renda, US\$ 3,95 em países de média renda, e US\$ 8,15 em de alta renda.

Só no Brasil o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2022) registrou 1,7 milhão de novos casos diagnosticados, sendo a ocorrência de óbitos igual a 225 mil no ano de 2020. A Tabela 1 mostra a incidência estimada conforme a localização primária do tumor para homens e mulheres no Brasil.

Tabela 1 - Incidência de novos casos de câncer no ano de 2020.

Tipos de câncer	Número de casos
Próstata	65840
Mama Feminina	66280
Cólon e Reto	40990
Traqueia, Brônquio e Pulmão	30200
Estômago	21.230
Colo de Útero	16.710
Cavidade Oral	11.200
Sistema Nervoso Central	11.090
Leucemias	10.810
Esôfago	11.390
Linfoma não Hodgkin	12.030
Glândula Tireoide	13.780
Bexiga	10.640
Laringe	7.650
Corpo do Útero	6.540
Pele Melanoma	8.450
Ovário	6.650
Linfoma de Hodgkin	2.640
Outras localizações	90.450
Todas as Neoplasias, exceto Pele não Melanoma	448.440
Pele não Melanoma	176.930
Todas as Neoplasias Malignas	625.370
Total:	1.695.310

Fonte: Adaptado de INCA, 2022.

Apesar de a doença ser conhecida desde a antiguidade, os avanços mais relevantes a respeito do seu tratamento iniciaram em meados do século XX, quando foram desenvolvidas novas metodologias de diagnóstico, cirurgias, radioterapias, terapias direcionadas e fármacos quimioterápicos. Tais avanços ocasionaram a diminuição nas mortes por câncer. (COSTA, 2018)

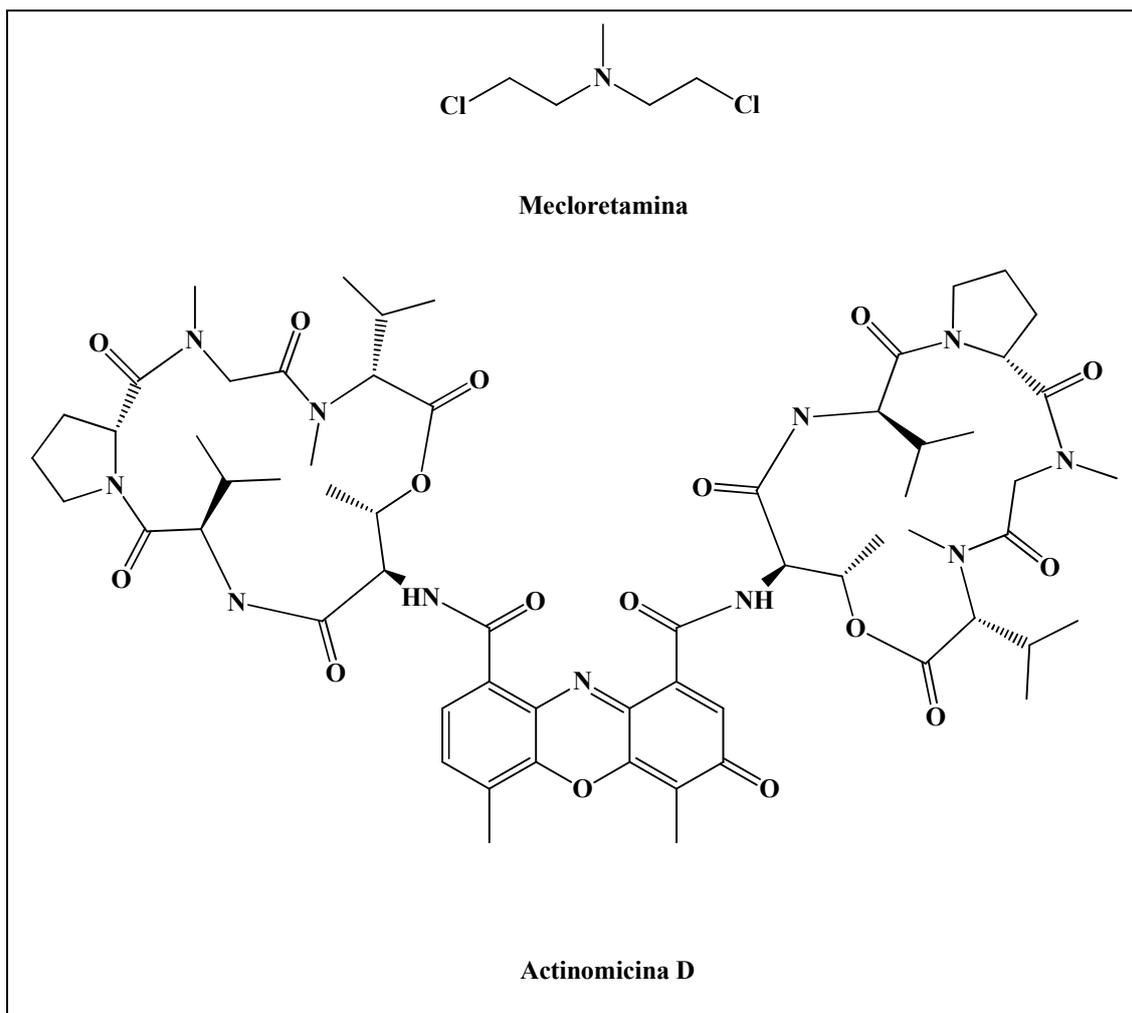
Para o tratamento do câncer as terapias convencionais podem ser utilizadas de forma isolada ou combinada e são elas: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. De acordo com cada caso, o médico definirá qual será a melhor estratégia de ataque à doença.

A quimioterapia é a ministração de medicamentos para a eliminação da doença. É vantajosa em relação à cirurgia e a radioterapia, pois os fármacos podem se espalhar pelo corpo através do sangue e atingir células tumorais em diferentes lugares do corpo. Os fármacos quimioterápicos podem ser classificados como agentes alquilantes, produtos naturais, antimetabólitos e agentes diversos. A combinação de medicamentos é a melhor forma de obter uma resposta duradoura e assertiva. (COSTA, 2018)

Os agentes antimetabólitos atuam impedindo bioquimicamente a síntese de DNA, são eles: análogo do ácido fólico (Metotrexato), antagonistas das pirimidinas (Fluorouracil e Floxuridina), Citarabina (Citosina Arabinosídeo), análogos das purinas (Mercaptopurina, Tioguanina, Pentostatina). Alguns antineoplásicos não específicos interagem com DNA através de ligações cruzadas. Os agentes alquilantes são uma metodologia antineoplásica que tem efeito direto sobre o DNA, são eles: mostardas nitrogenadas, nitrosureias, complexos do tipo cisplatina e carboplatina. (ALMEIDA, 2005)

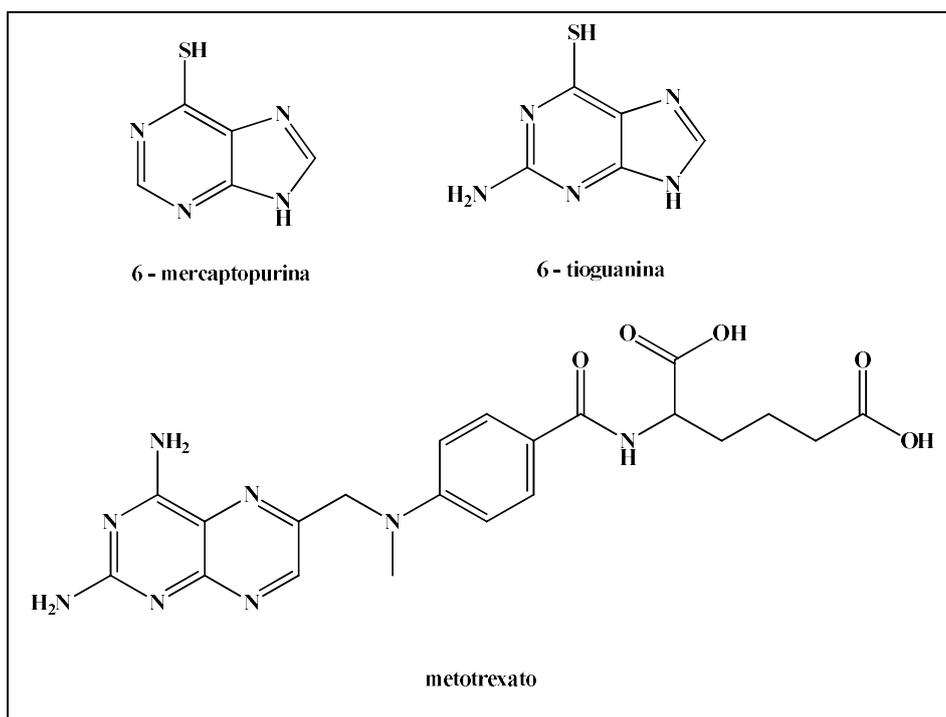
O primeiro fármaco anticarcinogênico moderno foi desenvolvido em 1946, a mecloretamina (Figura 2), pertencente à classe das mostardas nitrogenadas, que foi utilizado para tratar doença de Hodgkin e outros linfomas. Após dois anos produziu remissões temporárias na leucemia infantil. Entre as décadas de 1950 e 1960, na busca de um antibiótico, percebeu-se que a actinomicina D (Figura 2) possuía atividade antitumoral. Também foram descobertas as tiopurinas (6-mercaptopurina e 6-tioguanina, presentes na Figura 3) que foram utilizadas no tratamento de leucemia e como agentes imunossupressores. Em 1958 o metotrexato (Figura 3) foi usado para tratar neoplasia trofoblástica gestacional, este foi o primeiro tumor sólido curado por quimioterapia. No início da década de 1960 foram incorporados os alcaloides de vinca (vincristina e vimblastina, presente na Figura 4), além da pró-carbazina. (MORRISON, 2010)

Figura 2 - Estrutura dos fármacos: mecloretamina e actinomicina D



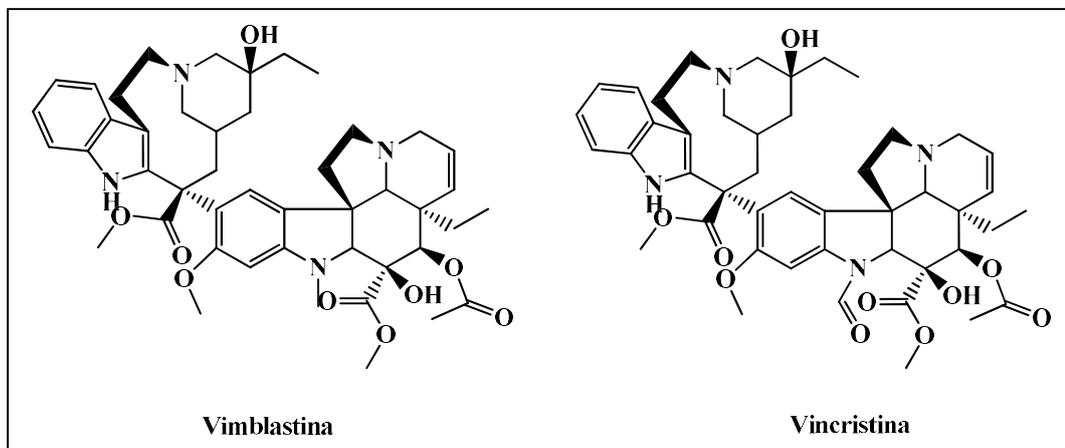
Fonte: MORRISON, 2010 (Adaptado).

Figura 3 - Estrutura dos fármacos: 6-mercaptopurina, 6-tioguanina e metotrexato



Fonte: MORRISON, 2010 (Adaptado).

Figura 4 - Estrutura dos fármacos: vincristina e vimblastina



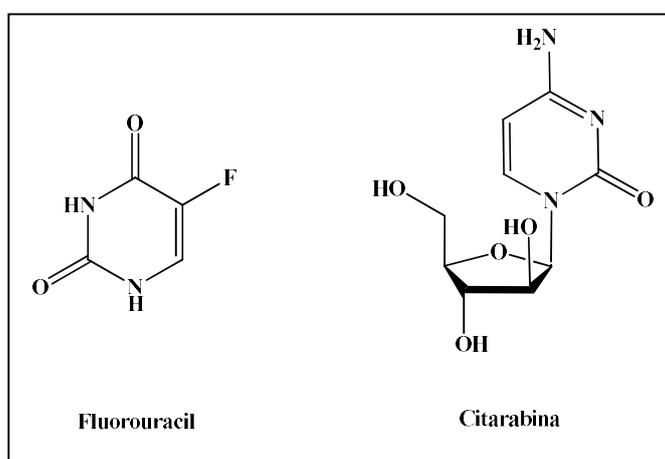
Fonte: MORRISON, 2010 (Adaptado).

O fluorouracil (5-FU, Figura 5) descoberto em 1957, pode ser utilizado no tratamento de diversos tipos de câncer como por exemplo: câncer de reto, cólon, mama, estômago, pâncreas, colo de útero entre outros. O seu mecanismo de ação bloqueia a metilação do ácido desoxiurídílico a ácido timidílico, prejudicando a síntese de DNA e inibindo a formação do RNA. As células cancerígenas são atingidas diretamente já que

possuem uma reprodução acelerada. A limitação de seu uso ocorre devido a sua alta toxicidade com uma pequena margem de segurança. (FIOCRUZ, 2007; ANVISA, 2014)

A citarabina (Figura 5) foi sintetizada em 1959, tem ação sobre as células na fase S do ciclo celular (interfase responsável pelo crescimento e duplicação de DNA), são necessárias concentrações citotóxicas prolongadas em microambientes do câncer para uma atividade eficaz em tumores de mama, pulmão e cerebrais primários. Sendo a quimioterapia ministrada via intratecal (via de administração que consiste na injeção de substâncias no canal raquideano) a citarabina têm efeito citotóxico limitado, já que a sua meia-vida em líquido cefalorraquidiano é curta. (PARTAP et al., 2011)

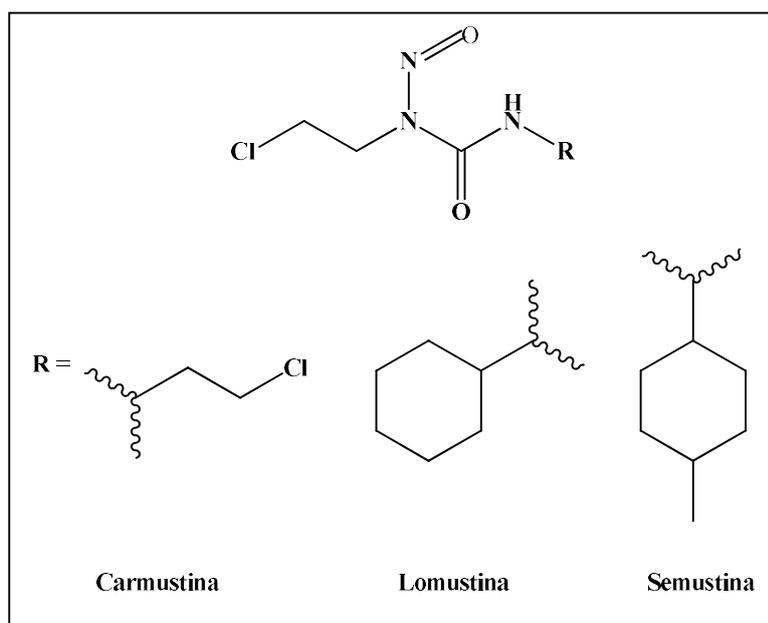
Figura 5 - Estrutura dos fármacos: fluorouracil e citarabina



Fonte: PARTAP et al., 2011 (Adaptado)

As nitrosureias (Figura 6) foram sintetizadas na década de 1960. Atuam alquilando o RNA e inibindo a auto-reparação do DNA, com a vantagem de serem lipossolúveis ultrapassando assim a barreira hematoliquórica (mecanismo fisiológico regulador que impede ou dificulta a passagem de substâncias do sangue para o liquor). Algumas são capazes de atacar células em repouso e em processo de divisão ativa. Uma desvantagem do seu uso é o fato de causar mielossupressão. (RIUL; AGUILLAR, 1999; FERDINANDI; FERREIRA, 2009)

Figura 6 - Estrutura das nitrosureias



Fonte: RIUL; AGUILLAR, 1999 (Adaptado)

A química medicinal devotava-se principalmente aos estudos de compostos orgânicos até o físico Barnett Rosenberg, em 1965, descobrir as propriedades antitumorais da *cis*[(diaminodicloro)platina(II)], também conhecida como cisplatina. (BERALDO, 2005)

Em 1974 iniciaram-se os testes clínicos e em 1978 passou-se a utilizar dos benefícios da cisplatina no tratamento de carcinomas. Seu mecanismo de ação sugere dentre outros que atue através de ligações cruzadas ao DNA, com subsequente apoptose (morte celular programada, possibilita a eliminação de células infectadas ou com anomalias, garante a manutenção de tecidos e órgãos). Este quimioterápico se mostrou altamente eficiente no combate a tumores sólidos, como câncer de testículo, ovário, bexiga, cabeça, pulmão, entre outros. (CEPEDA, 2007; COLUCCIA, 2007; LANCED, 1982)

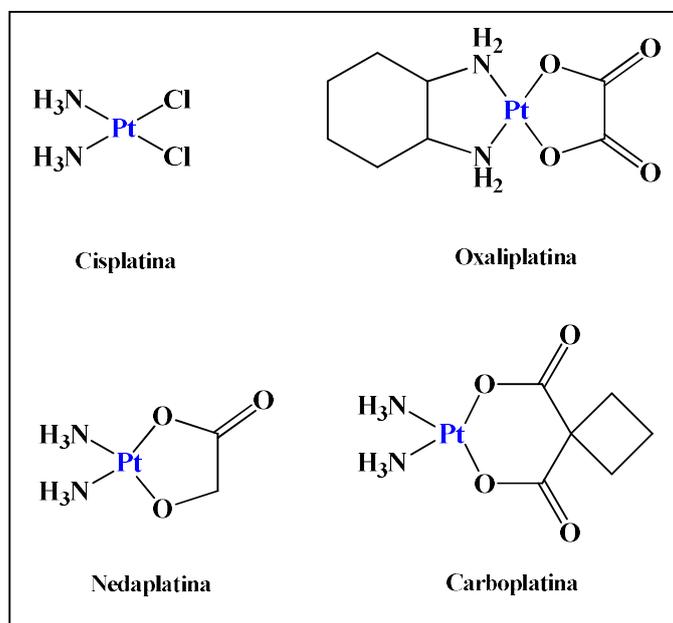
Outros compostos semelhantes a cisplatina também utilizados no combate a células tumorais são carboplatina (cis-diamino-1,1-ciclobutanodicarboxilato-O,O'-platina(II)), oxaliplatina (R,R-diaminociclohexano-oxalato(2-)-O,O'-platina(II)) e nedaplatina (cis-diamino-glicolato(2-)-O,O'-platina(II)) (Figura 7). A carboplatina é um fármaco de platina de segunda geração que possui atividade antitumoral como a cisplatina, no entanto, com efeitos colaterais reduzidos, o que acontece devido à diferente esfera do ligante em torno do centro da platina. A nedaplatina, também um composto de

segunda geração, exibe atividade antitumoral superior à da cisplatina e com menor toxicidade. O fármaco de terceira geração da platina é a oxaliplatina que apresenta atividade em tumores resistentes à cisplatina e à carboplatina, sendo uma alternativa para o tratamento de câncer cólon retal metastático, quando combinado com outros medicamentos. (COLUCCIA, 2007; GALANSKI, 2007)

Apesar de serem efetivos no tratamento do câncer, os compostos de platina possuem efeitos colaterais graves, podendo causar nefrotoxicidade (cisplatina), mielossupressão (carboplatina), neuropatia sensorial (oxaliplatina), além de visão prejudicada, problemas gastrointestinais, zumbido, entre outros. (KATO, 2014).

Além dos medicamentos de platina utilizados atualmente enfrentam uma questão importante a ser analisada que é a resistência adquirida. Assim, torna-se cada dia mais importante a busca por novos fármacos, já que cerca de 40 complexos de platina já foram estudados em ensaios clínicos e milhares na avaliação pré-clínica, será difícil encontrar candidatos promissores entre os compostos de coordenação de platina. (GALANSKI, 2007)

Figura 7 - Fármacos de Platina: Cisplatina; Oxaliplatina; Nedaplatina; Carboplatina



Fonte: COLUCCIA, 2007 (Adaptado).

Com a intenção de diminuir os efeitos colaterais, aumentar a eficiência e diminuir a toxicidade diversos pesquisadores pesquisam novos complexos antitumorais de platina,

enquanto outros preferem se dedicar ao estudo de outros metais com menor toxicidade como rutênio, ouro e cobre. (TRUDU et al., 2015; HONG et al., 2018; QIN et al., 2019)

O rutênio é um metal de transição localizado no grupo 8 da tabela periódica, sua abundância na natureza é baixa, cerca de 0,01 ppm. Apresenta número atômico igual a 44, sua configuração eletrônica é  $[\text{Kr}] 4d^7 5s^1$  e possui sete isótopos: rutênio-96 (5,54%), rutênio-98 (1,86%), rutênio-99 (12,7%), rutênio-100 (12,6%), rutênio-101 (17,1%), rutênio-102 (31,6%) e rutênio-104 (18,6%). É um metal duro, quebradiço, brilhante, resistente à corrosão. Seus estados de oxidação variam entre -2 e +8, sendo os mais comuns +II e +III. O rutênio(II) possui configuração eletrônica  $[\text{Kr}] 4d^6$ , é diamagnético e comumente apresenta a geometria octaédrica. O rutênio (III) apresenta configuração eletrônica  $[\text{Kr}] 4d^5$ , é paramagnético e apresenta geometria octaédrica na maior parte dos casos. (NEVES, 2008; SILVA; GUERRA, 2012; ALVES, 2017)

No estado de oxidação rutênio(II) o íon metálico é de baixo spin e nos seus complexos há predominância de interações do tipo retrodoação, enquanto no rutênio(III) essa interação não é tão significativa e é de baixo spin. (ZWICKEL et al., 1971; MATSUBARA et al., 1976)

Os complexos de rutênio possuem propriedades importantes que os fazem uma boa alternativa em aplicações biológicas, são elas: velocidade de troca de ligante, ampla faixa de estados de oxidação.

A velocidade de troca do ligante é fundamental na atividade de um fármaco, pois poucos metalofármacos chegam ao alvo sem serem modificados. Grande parte interage com proteínas ou compostos doadores S, algumas destas interações são necessárias para impulsionar propriedades terapêuticas. Em condições fisiológicas o rutênio pode alcançar os estados de oxidação II, III e IV e nestes casos o rutênio é hexacoordenado com geometria octaédrica, sendo que os complexos de rutênio(II) são mais inertes do que nos outros estados de oxidação. Isso ocorre pois o Ru(II) tem configuração  $d^6$ , enquanto o Ru(III) tem configuração  $d^5$ , na primeira, a energia de estabilização do campo ligante para complexos octaédrico é máxima. Muitos trabalhos citam a via redutiva como sendo fundamental para a atividade do complexo, o que se fundamenta a partir do ambiente redutor dos tumores, assim, dizem que o Ru(III) precisaria ser mais inerte para se tornar bioativo ao sofrer redução a Ru(II). No entanto, já se sabe que os tumores primários (sólidos) não são os preferenciais de ataque para complexos deste metal. As diferentes condições a que os complexos de rutênio(II) ou (III) são submetidos podem direcionar

para espécies mais ou menos inertes, principalmente analisando a presença ou ausência da albumina de soro humano (HSA) no meio reacional. (ALLARDYCE; DYSON, 2001; NIKOLAOU; SILVA, 2018)

O mecanismo de ação dos complexos de rutênio ainda é desconhecido, no entanto, reporta-se que pode estar ligada a capacidade de ligar-se ao DNA. Os compostos inibiriam a replicação do DNA, que possui atividade mutagênica, se ligariam ao DNA nuclear e reduzindo o RNA de síntese. Desta forma, o estudo dos complexos de rutênio é de grande interesse. (BRABEC et al., 2006)

Os complexos de rutênio(III) também podem ser ativados por redução, quando o Ru(III) é reduzido a Ru(II) e reoxidado no ambiente celular. O que leva a um distúrbio da homeostase redox, levando a geração de espécies reativas de oxigênio. A reação com glutatona (GSH) pode produzir esgotamento de pools intracelulares, o que deixa a célula mais suscetível ao estresse oxidativo endógeno e exógeno. Assim, tanto DNA quanto proteína podem ser responsáveis pela atividade anticâncer dos fármacos de rutênio. (REISNER et al, 2008; JUNGWIRTH, et al., 2011; TRONDL et al., 2014)

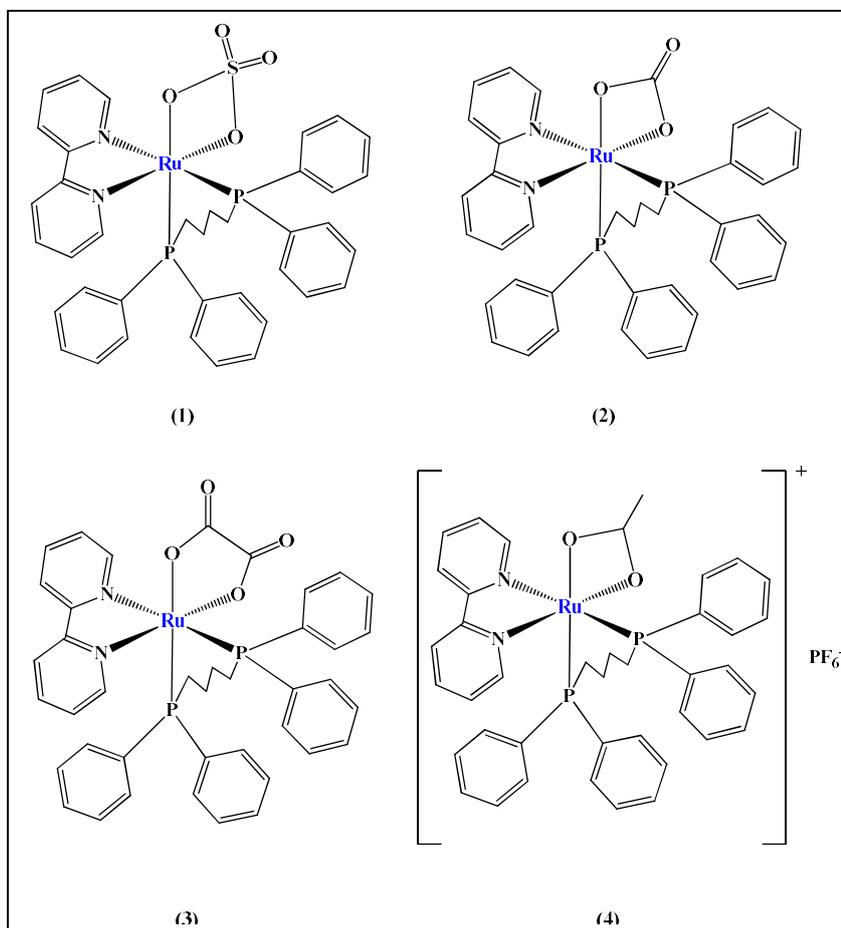
## 1.2 Ação antitumoral reportada para complexos de rutênio

Diversos complexos de rutênio são relatados como eficazes como anticancerígeno em teste *in vitro*, *in vivo* e alguns estão em teste clínico.

Uma elevada taxa de metástase está relacionada ao câncer de mama triplo-negativo, este sub-tipo de câncer de mama é altamente agressivo e possui elevada taxa de metástase, isto, associado ao fato de essas células serem resistentes a múltiplos medicamentos, dificultando o tratamento. Foram desenvolvidos complexos de rutênio(II) com bipyridina visando analisar a sua atividade neste tipo de câncer, através de estudos frente às diversas linhagens de câncer de mama (MDA-MB-231, MCF-7 e MCF-10A), são eles:  $[\text{Ru}(\text{SO}_4)(\text{dppb})(\text{bipy})]$  (1),  $[\text{Ru}(\text{CO}_3)(\text{dppb})(\text{bipy})]$  (2),  $[\text{Ru}(\text{C}_2\text{O}_4)(\text{dppb})(\text{bipy})]$  (3) e  $[\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CO}_2)(\text{dppb})(\text{bipy})]\text{PF}_6$  (4) (Figura 8). O complexo (4) mostrou-se o mais ativo, portanto foram testados os seus efeitos sobre células tumorais de adesão, migração, invasão, na apoptose e nas propriedades de ligação com DNA e albumina de soro humano (HSA). Os estudos revelaram que o complexo foi efetivo inibindo a proliferação, a

adesão, migração e invasão de células MDA-MB-231, inibindo apoptose e secreção de metaloproteinases de matriz (tipo 9). (POPOLIN et al., 2017)

Figura 8 - Estrutura do composto desenvolvido por POPOLIN e colaboradores (2017).

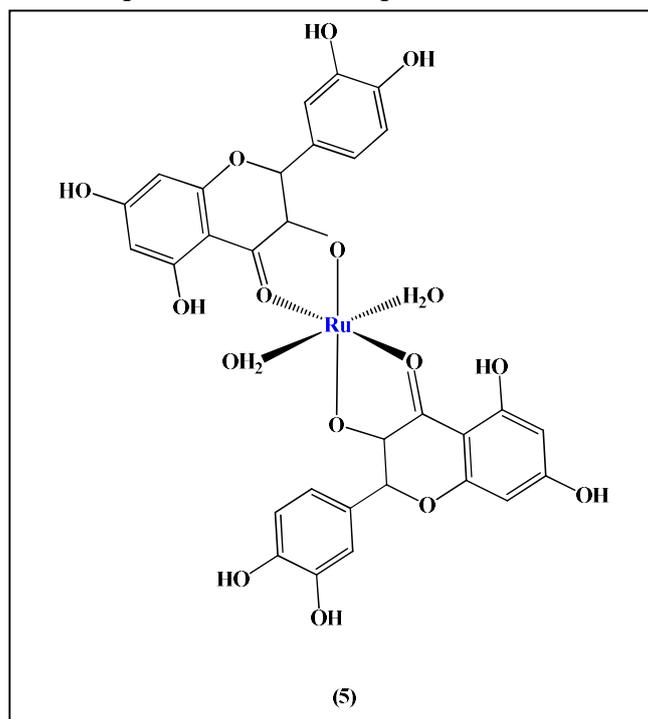


Fonte: POPOLIN et al., 2017 (Adaptado)

Dentre os fitoquímicos mais pesquisados estão os flavonoides, isso devido a sua atividade terapêutica. Assim, foi sintetizado um complexo de rutênio(II) com quercetina (5) para avaliação de atividade antitumoral (Figura 9). Visando o estudo *in vivo*, o câncer de cólon em ratos foi induzido com o uso de dimetil hidrazina e sulfato de sódio dextrano e no estudo *in vitro* foi utilizada a linhagem de células de câncer de cólon humano HTT-29. O estudo *in vitro* mostrou que o complexo promoveu indução de apoptose e fragmentação de DNA. As células tratadas com concentração 100  $\mu\text{molL}^{-1}$  do complexo por 36 h mostraram a maior indução de apoptose e a maior taxa de inibição (57,98%) em 48 h. Enquanto os estudos *in vivo* demonstraram que o composto reduziu a proliferação celular, a multiplicidade de focos de cripta aberrantes (ACF) foi significativamente menor

nos animais tratados com o complexo do que nos animais tratados com dimetil hidrazina. A dose de 200 mg/kg do complexo apresentou inibição mais significativa da formação de focos de cripta aberrantes (número total de ACF = 39) comparado a todos os outros tipos de tratamento (número total de ACF entre 55 e 175). Houve aumento da apoptose em células tumorais (valores do índice de apoptose na presença do complexo 0,10% e para outros tratamentos entre 0,05 e 0,09%). Os ensaios foram feitos com o tempo de incubação de 30 min. (ROY et al., 2018)

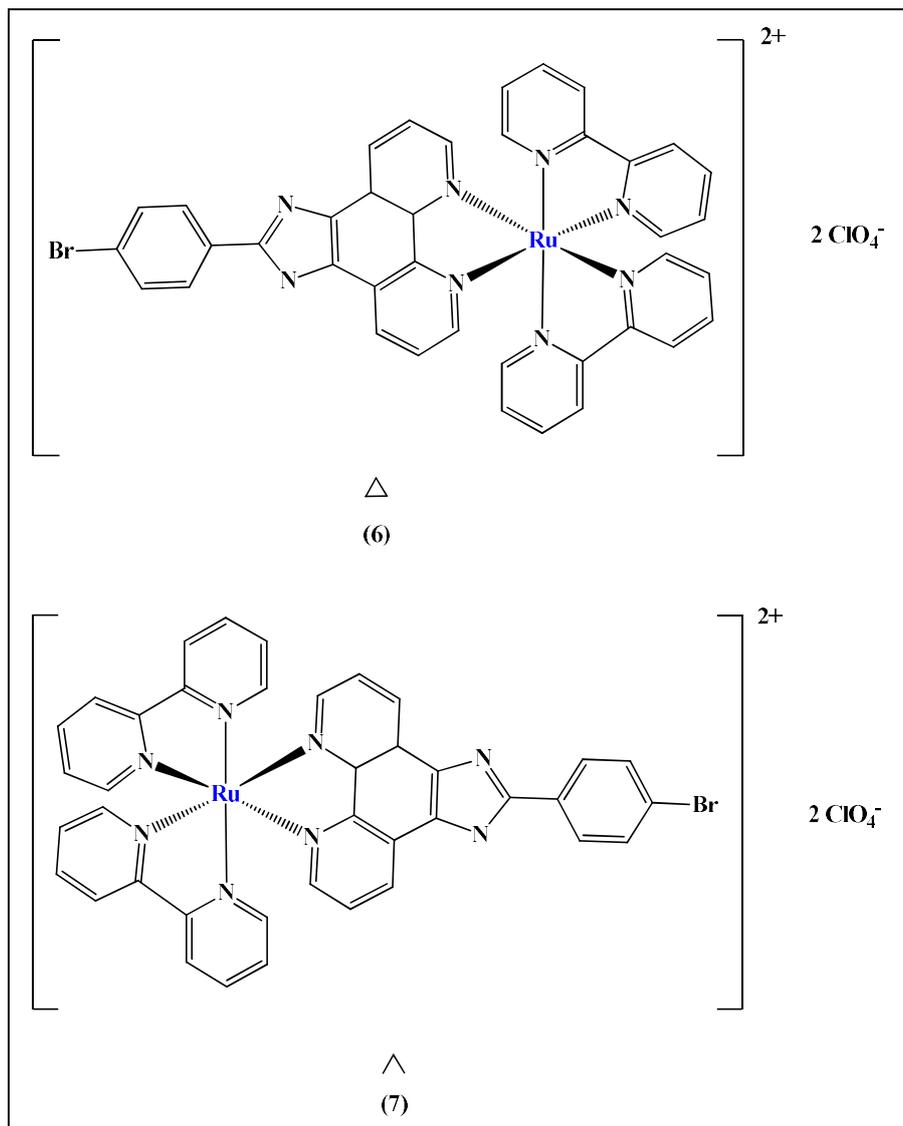
Figura 9 - Estrutura do composto desenvolvido por ROY e colaboradores (2017).



Fonte: ROY et al., 2018 (Adaptado)

Outro estudo buscou comparar enantiômeros de rutênio(II) com bipyridina em relação ao seu comportamento frente a ligação ao DNA, utilizando-se o DNA de timo de bezerro. São eles:  $\Delta$ - e  $\Lambda$ -  $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{PBIP}]^{2+}$  (6) e (7), sendo os ligantes bpy = 2,2'-bipyridina, PBIP = 2-(4-bromofenil)imidazol[4,5-f]1,10-fenantrolina e o contra-íon  $\text{ClO}_4^-$  (Figura 10). Os estudos revelaram que os enantiômeros ligam-se ao DNA de timo de bezerro de modo intercalado, sendo mais intensa a ligação da forma  $\Delta$ . A forma  $\Delta$  provoca maior citotoxicidade nas células HeLa de câncer cervical humano. Assim, concluiu-se que as afinidades de ligação ao DNA podem estar correlacionadas ao mecanismo antitumoral. (HONG et al., 2018)

Figura 10 - Estrutura geral dos compostos desenvolvidos por HONG e colaboradores (2018).

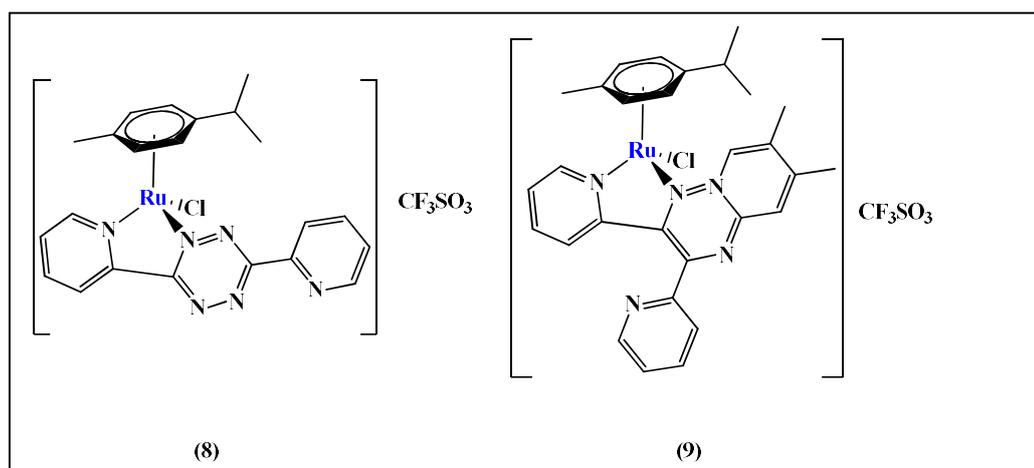


Fonte: HONG et al., 2018 (Adaptado)

Os complexos de rutênio(II) de fórmula geral:  $[\text{Ru}(\rho\text{-cimeno})(\text{LN},\text{N})\text{Cl}][\text{CF}_3\text{SO}_3]$  (L = 3,6-di-2-piridil-1,2,4,5-tetrazina (**8**) 6,7-dimetil-2,3-bis(piridin-2-il)quinoxalina (**9**)) (Figura 11) foram produzidos e sua atividade citotóxica foi avaliada frente a células de carcinoma de ovário (A2780), adenocarcinoma de mama (MCF-7 e MDA-MB-231) e fibroblastos primários normais. O complexo 2 apresentou o menor  $\text{IC}_{50}$  ( $5,02 \mu\text{mol L}^{-1}$  - A2780,  $1,77 \mu\text{mol L}^{-1}$  - MCF-7,  $8,05 \mu\text{mol L}^{-1}$  - MDA-MB-231) quando comparado com o complexo 1 ( $33,30 \mu\text{mol L}^{-1}$  - A2780,  $43,40 \mu\text{mol L}^{-1}$  - MCF-7,  $84,80 \mu\text{mol L}^{-1}$  - MDA-MB-231) e para a linhagem MCF-7 quando comparado a cisplatina ( $1,90 \mu\text{mol L}^{-1}$  - A2780,  $28,00 \mu\text{mol L}^{-1}$  - MCF-7,  $3,40 \mu\text{mol L}^{-1}$  - MDA-MB-231). Os valores foram

obtidos em 72 h de tratamento. A proliferação das células cancerígenas é controlada pela combinação de apoptose e autofagia. Houve forte interação entre DNA-complexo nos dois compostos estudados. Nos testes *in vivo* avaliou-se a toxicidade em embriões de peixe-zebra e os resultados mostraram que mesmo em concentrações altas os compostos não são tóxico/letais, sendo assim bons candidatos a metalofármacos antitumorais. (LENIS et al., 2018)

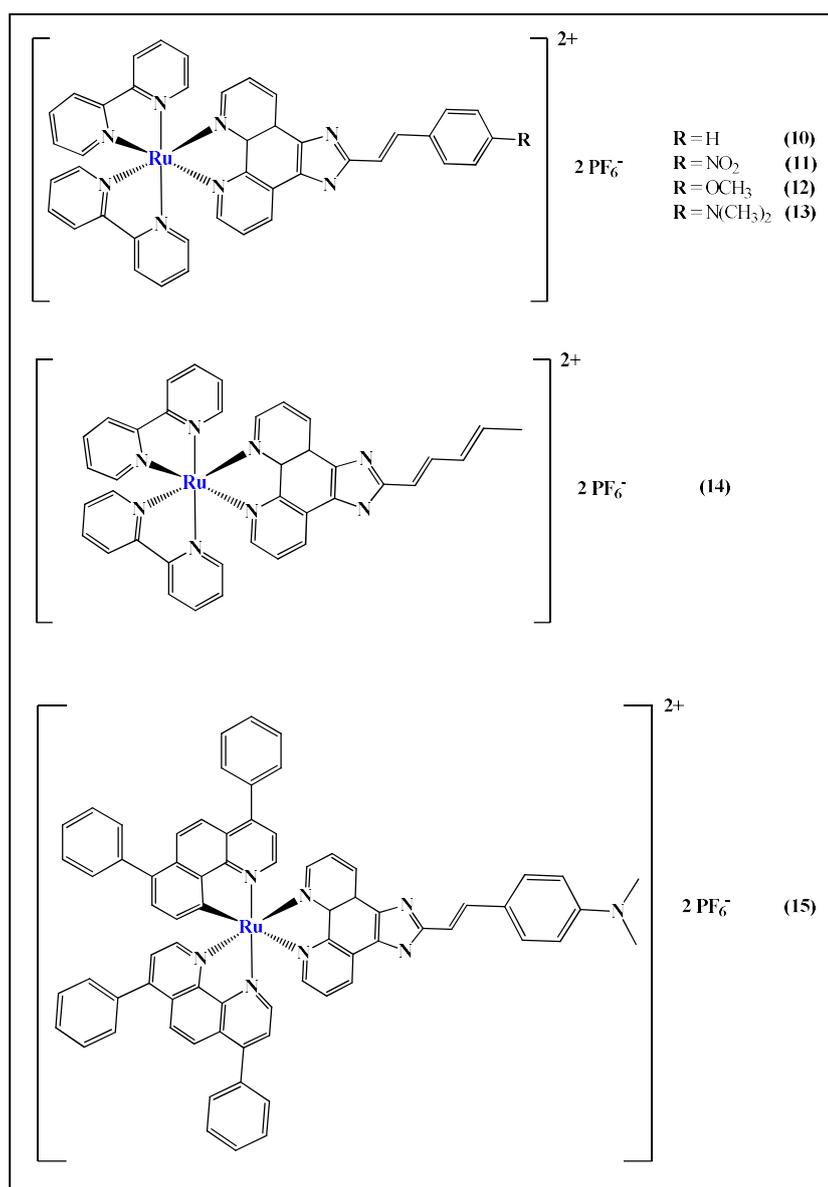
Figura 11 - Estrutura dos compostos desenvolvidos por LENIS e colaboradores (2018).



Fonte: LENIS et al., 2018 (Adaptado)

Diversos complexos de rutênio(II) com polipiridil mostraram boa atividade na inibição em relação a transcrição de DNA pela RNA polimerase e topoisomerase do DNA, duas enzimas intimamente relacionadas ao crescimento do DNA e das células tumorais. Assim, foram sintetizados seis complexos com fórmula geral:  $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{pip})]^{2+}$ , onde o pip foi substituído pelo ligante (E)-2-estiril-1H-imidazol[4,5-f][1,10]fenantrolina e análogos (**10–15**) (Figura 12), com o objetivo de melhorar a capacidade de intercalação de DNA. A bipyridina estende a área conjugada do ligante intercalante, mantendo a planaridade e este fato mostra melhora da atividade de transcrição de DNA. Os ensaios evidenciaram que houve aumento da apoptose para compostos com bipyridina. Nos complexos (**11**) e (**12**), a morte das células tumorais ocorre por apoptose, no entanto, para os complexos (**10**), (**13**) e (**14**) a morte ocorre por processos não apoptóticos. A fluorescência dos testes *in vitro* mostrou que os complexos permanecem no citoplasma, mas três deles podem entrar no núcleo. Considerando as células epiteliais normais de cólon humano (CCD-841-COM) todos apresentaram citotoxicidade baixa. (MA et al., 2018)

Figura 12 - Estrutura geral dos compostos desenvolvidos por MA e colaboradores (2018).

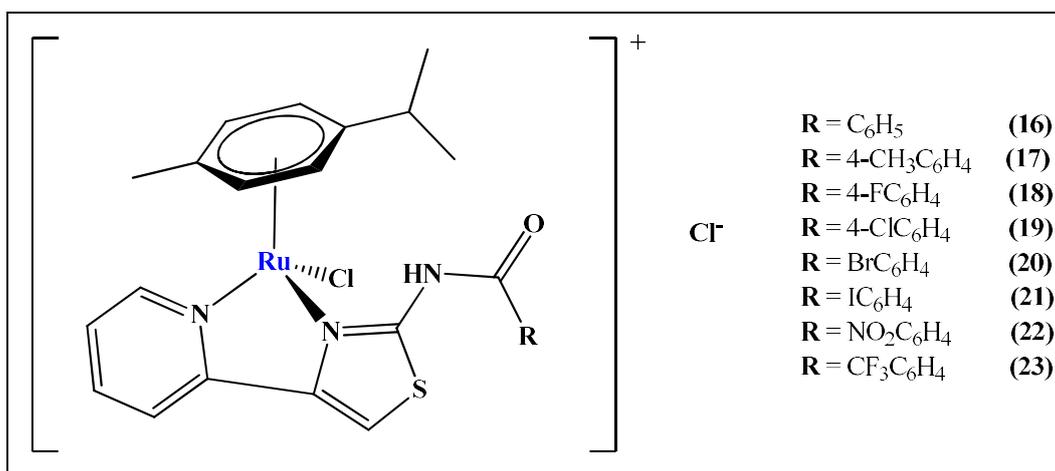


Fonte: MA et al., 2018 (Adaptado).

Uma série de oito complexos de rutênio(II) com cimeno foi produzida, todos com ligantes piridiltiazol, de fórmula geral  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}\rho\text{-cimeno})(\text{L})\text{Cl}]\text{Cl}$  ( $\text{L}$  = Derivados N, N-quelantes, como constam na Figura 13). Os oito complexos sintetizados demonstram citotoxicidade contra as células de câncer de cólon de útero (HeLa), pulmão (A549) e mama triplo-negativo (MDA-MB-231), além de ter ação anti-metastática em concentrações sub-citotóxicas. Considerando os valores de  $\text{IC}_{50}$  dos complexos antiproliferativos mais potentes, os melhores protótipos estudados foram: complexo (22), para a linhagem HeLa, complexo (23) para a linhagem A549 e o complexo 2 para a linhagem MDA-MB-231. Como pode ser observado na Tabela 2, os valores obtidos para

os complexos (22) e (23) são próximos aos obtidos pela cisplatina. A ação anti-proliferativa dos compostos se dá através da interrupção do ciclo celular na fase S. (WANG et al., 2018)

Figura 13 - Estrutura geral dos compostos desenvolvidos por WANG e colaboradores (2018).



Fonte: WANG et al., 2018 (Adaptado).

Tabela 2 - Valores  $\text{IC}_{50}$  de cinco compostos desenvolvidos por Wang e colaboradores (2018) mais potentes contra três linhagens celulares de tumores humanos estudadas

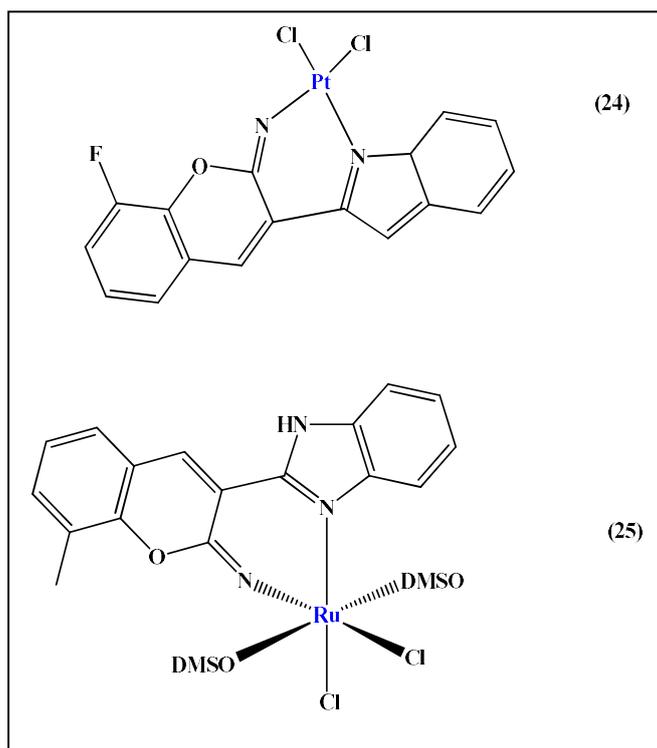
Complexo	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{mol L}^{-1}$ )		
	HeLa	A549	MDA-MB-231
17	6,3	5,3	17,5
20	3,1	1,6	2,5
21	2,0	3,9	2,4
22	7,5	4,9	5,3
23	5,1	13,1	4,2
<b>Cisplatina</b>	5,8	17,0	36,1

Fonte: WANG et al., 2018 (Adaptado).

Uma série de estudos indicam que o benzimidazol e complexos metálicos podem ser utilizados com grande potencial em aplicações terapêuticas, como anti-inflamatórios, anti-ulcerosos, anti-hipertensivos, antioxidantes, mas o estudo a seguir se concentrou nas propriedades antitumorais. Assim, foram produzidos dois complexos, sendo o primeiro de platina(II) e o segundo de rutênio(II), são eles:  $[\text{Pt}(\text{BFCY})\text{Cl}_2]$  (24) e  $[\text{RuCl}_2(\text{BMCY})(\text{DMSO})]$  (25) com 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-8-fluoro-cromen-2-ilidenoamina (BFCY) e 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-8-metilcromen-2-ilidenoamina

(BMCY) (Figura 14). A ação citotóxica dos complexos foi avaliada em oito linhagens de células tumorais, sendo que na linhagem de carcinoma de ovário SK-OV-3 houve a maior atividade para ambos, com  $IC_{50} = 2,08 \pm 1,04 \mu\text{mol L}^{-1}$  e  $18,06 \pm 0,36 \mu\text{mol L}^{-1}$ , respectivamente. Foi observado que o complexo de platina induz interrupção do ciclo celular na fase S e provoca disfunção no desenvolvimento mitocondrial. (QIN et al., 2019)

Figura 14 - Estrutura do composto de rutênio desenvolvido por QIN e colaboradores (2019).

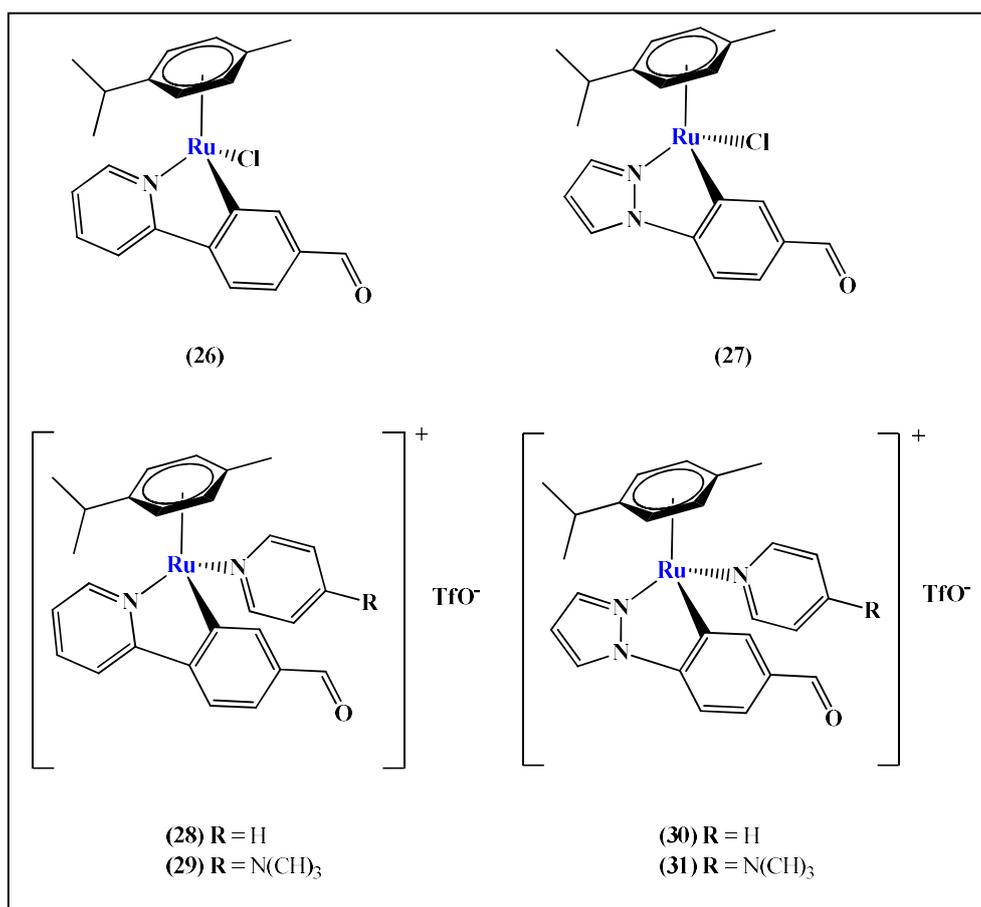


Fonte: QIN et al., 2019 (Adaptado).

Neste estudo os autores tinham como objetivo produzir complexos de rutênio(II) de meio sanduíche  $[(\eta^6\text{-p-cimeno})\text{Ru}(\text{C}^{\wedge}\text{N})\text{-}(\text{X})^{0/+}]$  ( $\text{X} = \text{Cl}$ , py ou 4-NMe<sub>2</sub>-py) como inibidores de proteossíntese em células cancerosas, suas estruturas são mostradas na Figura 15. A atividade citotóxica dos complexos foi avaliada *in vitro* frente a células de linhagens de câncer humano, sendo elas: A2780 (carcinoma epitelial de ovário), A2780cisR (carcinoma epitelial de ovário resistente), MCF-7 (câncer de mama), e em células não tumorais como BGM e CHO. Os complexos **(29)** e **(31)** mostram baixos valores de  $IC_{50}$ , portanto, mais potentes entre os complexos estudados, como pode ser visto na Tabela 3. Desta forma, fica evidente o efeito do ligante 4-NMe<sub>2</sub>-py sobre a atividade antiproliferativa. Todos os compostos, exceto **(27)** mostraram-se inativos contra

as células renais não cancerosas BGM. Considerando a toxicidade dos complexos sobre as células de ovário normais (CHO) os compostos de Ru(II) alcançaram alta seletividade para células cancerosas.

Figura 15 - Estrutura do composto de rutênio desenvolvido por BALLESTER e colaboradores (2019).



Fonte: BALLESTER et al., 2019.

Tabela 3 - Valores IC<sub>50</sub> dos sete compostos desenvolvidos por BALLESTER e colaboradores (2019) contra linhagens celulares de tumores humanos estudadas

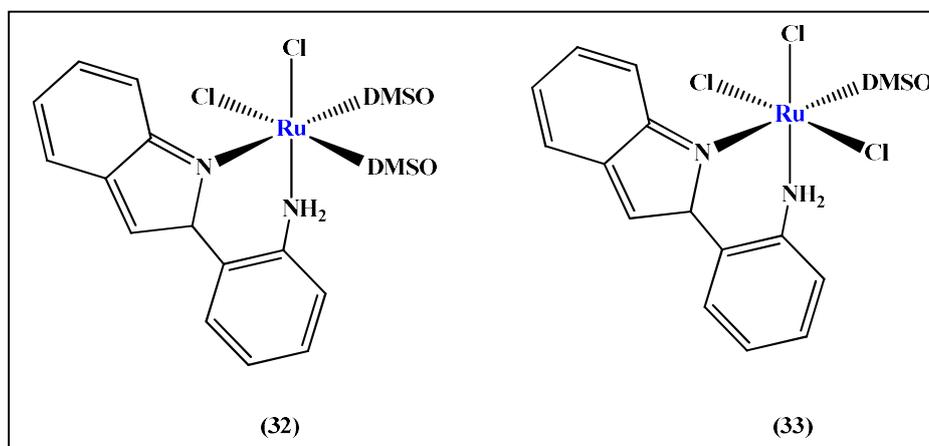
Complexo	IC <sub>50</sub> (μmol L <sup>-1</sup> )				
	A2780	A2780cisR	MCF-7	BMG	CHO
<b>26</b>	16,5 ± 0,5	12,8 ± 0,7	26,9 ± 1,4	>80	37 ± 4
<b>27</b>	12,8 ± 0,4	11,7 ± 0,8	18,2 ± 0,7	21,9 ± 0,4	13,9 ± 1,4
<b>28</b>	19,1 ± 0,6	19,5 ± 0,7	8,4 ± 0,1	>80	>80
<b>29</b>	20 ± 2	19,4 ± 1,8	9,1 ± 0,3	>80	34 ± 4
<b>30</b>	2,1 ± 0,2	4,6 ± 0,2	1,93 ± 0,06	>80	14,6 ± 0,3
<b>31</b>	3,3 ± 0,1	4,5 ± 0,1	2,88 ± 0,05	>80	15,9 ± 0,4
<b>CDDP</b>	1,89 ± 0,05	44,5 ± 0,5	36,4 ± 0,8	16,6 ± 0,01	8,6 ± 0,4

Legenda: O termo “> 80” indica que nenhum valor de IC<sub>50</sub> foi atingido até 80μmolL<sup>-1</sup>.

Fonte: BALLESTER et al., 2019.

Foram sintetizados dois complexos de rutênio(II) e (III), sendo eles: RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>2</sub>(Hapbim)] (**32**) e [RuCl<sub>3</sub>(DMSO)(Hapbim)] (**33**) (Hapbim = 2-aminofenil benzimidazol), respectivamente (Figura 16) e seu potencial quimioterápico foi avaliado *in vitro* e *in vivo*. Os estudos de interação com DNA revelaram intercalação do ligante Hapbim e dos complexos de Ru. A citotoxicidade *in vitro* foi analisada para as linhagens de câncer de mama (MCF-7), câncer colorretal humano (Caco2) e fígado humano normal (THLE-2), os resultados são mostrados na Tabela 4 e revelam que o composto (**33**) obteve os melhores resultados, possivelmente devido a capacidade do complexo de Ru(III) de induzir apoptose e causar parada do ciclo celular na fase G2/M. Nos estudos *in vivo* contra a linhagem de Carcinoma de Ascite Ehrlich a atividade do composto (**33**) foi mais pronunciada e os níveis de hematotoxicidade de nefrotoxicidade reportados na Tabela 5. Assim, o composto (**33**) mostra grande potencial como um candidato quimioterápico, com atividade promissora e baixos níveis de efeitos colaterais.

Figura 16 - Estrutura dos compostos  $[\text{Ru(II)Cl}_2(\text{DMSO})_2(\text{Hapbim})]$  (**32**) e  $[\text{Ru(III)Cl}_3(\text{DMSO})(\text{Hapbim})]$  (**33**) desenvolvidos por ELSAYED e colaboradores (2020).



Fonte: ELSAYED et al., 2020 (Adaptado).

Tabela 4 - Valores  $\text{IC}_{50}$  dos dois compostos desenvolvidos por ELSAYED e colaboradores (2020) contra duas linhagens celulares de tumores humanos e uma linhagem de células normais *in vitro*.

Compostos	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{mol L}^{-1}$ )		
	MCF-7	Caco2	THLE-2
Hapbim	$290 \pm 20$	$380 \pm 20$	$5500 \pm 100$
<b>32</b>	$320 \pm 20$	$290 \pm 20$	$1800 \pm 100$
<b>33</b>	$230 \pm 10$	$250 \pm 10$	$2500 \pm 100$
Cisplatina	$73 \pm 5$	$60 \pm 5$	$2200 \pm 100$

Fonte: ELSAYED et al., 2020 (Adaptado).

Tabela 5 - Índices terapêuticos dos estudos *in vivo* ( $\text{IC}_{50}$  da célula normal/ $\text{IC}_{50}$  da célula cancerígena) do ligante Hapbim e dos complexos desenvolvidos por ELSAYED e colaboradores (2020).

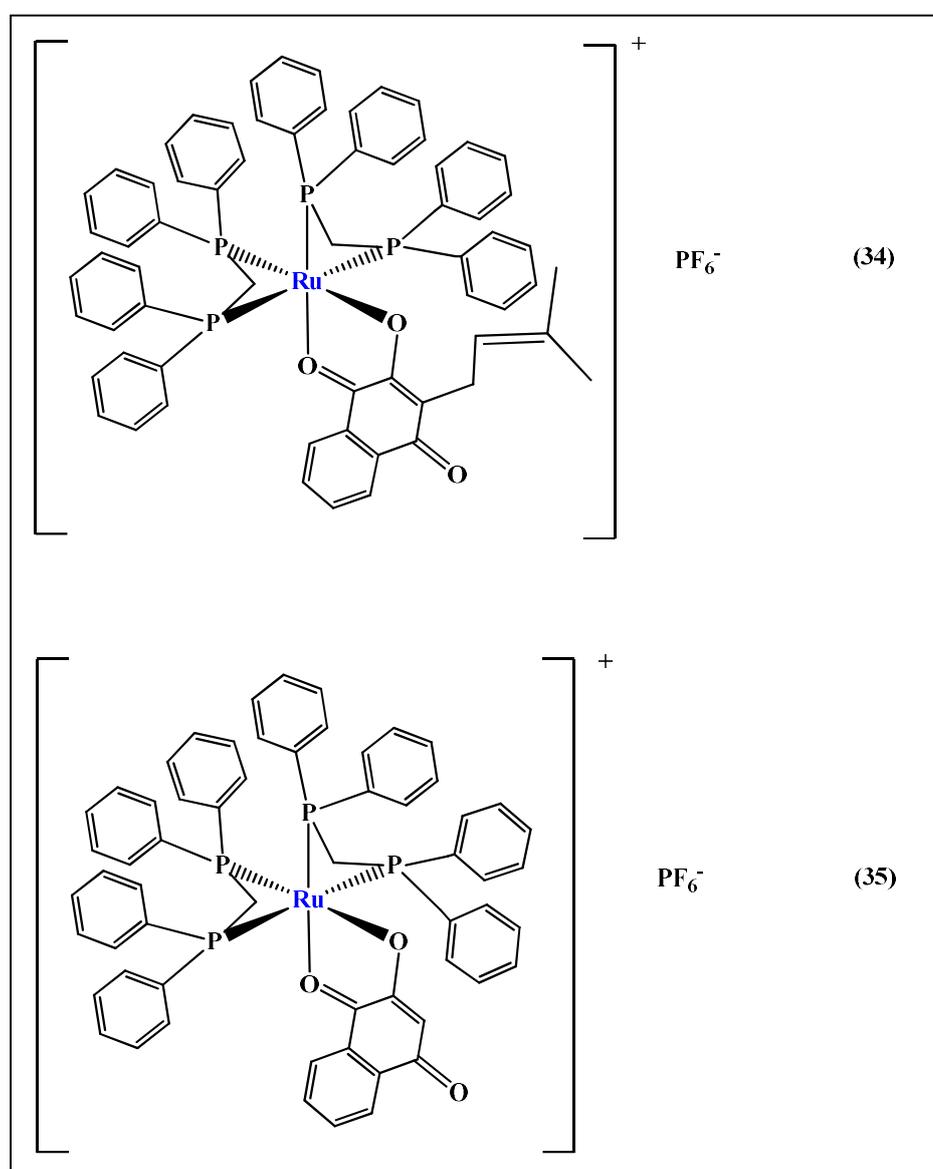
Índice Terapêutico	Hapbim	32	33	Cisplatina
$\text{IC}_{50}$ de THLE-2/ $\text{IC}_{50}$ de MCF-7	18,5	5,8	10,89	29,3
$\text{IC}_{50}$ de THLE-2/ $\text{IC}_{50}$ de Caco2	14,2	6,4	9,95	35,9

Fonte: ELSAYED et al., 2020 (Adaptado).

Oliveira e colaboradores (2021) estudaram dois complexos de Ru(II)/difosfina contendo Lapachol (Lap) e Lawsone (Law):  $[\text{Ru}(\text{Lap})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$  (**34**) e  $[\text{Ru}(\text{Law})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$  (**35**), onde dppm é bis(difenilfosfina)metano. *In vitro*, os

complexos demonstraram alta ação citotóxica contra as células cancerígenas MDA-MB-231, MCF-7, A549 e DU-145, com  $IC_{50}$  entre 0,03 e 2,70  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , valores abaixo da referência (cisplatina), como pode-se verificar na Tabela 6. Alta seletividade para as células de câncer de mama (MDA-MB-231) foi reportada com o uso do complexo (34), além da inibição da migração celular, formação de colônias, indução a parada do ciclo celular, apoptose pela ativação da via mitocondrial e indução de espécies que reagem ao oxigênio gerado nas células cancerígenas, o que pode causar danos ao DNA. Fazendo destes candidatos promissores agentes anticancerígenos.

Figura 17 - Estrutura dos complexos  $\text{Ru}(\text{Lap})(\text{dppm})_2\text{PF}_6$  (34) e  $[\text{Ru}(\text{Law})(\text{dppm})_2]\text{PF}_6$  (35) desenvolvidos por Oliveira e colaboradores (2021).



Fonte: OLIVEIRA et al., 2021 (Adaptado).

Tabela 6 - Valores de IC<sub>50</sub> (μM) de complexos de rutênio desenvolvidos por Oliveira e colaboradores (2021) e cisplatina, para linhas celulares tumorais e não tumorais.

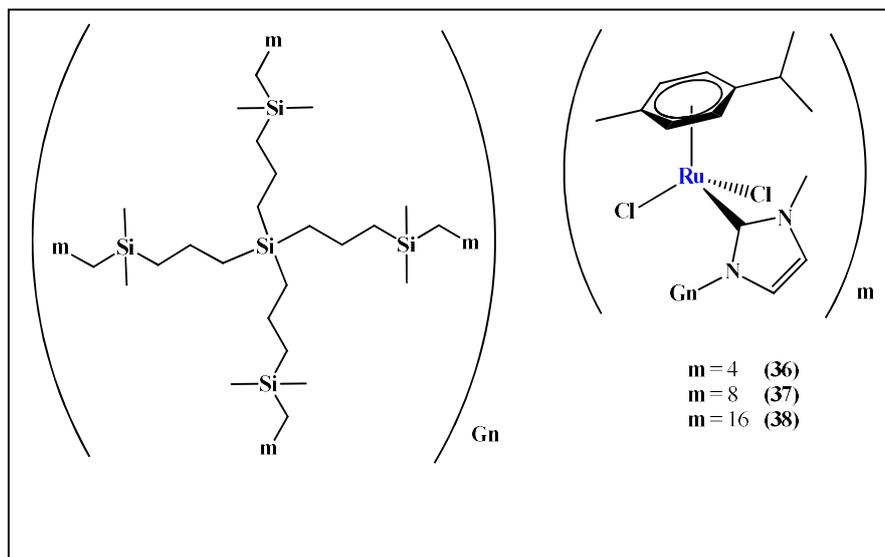
Compostos	IC <sub>50</sub> (μmol L <sup>-1</sup> ) – 48h						
	A549	DU-145	MCF-7	MDA-MB-231	MCF-10A	#SI <sup>1</sup>	#SI <sup>2</sup>
<b>34</b>	0,063 ± 0,018	0,11 ± 0,05	2,03 ± 0,26	0,13 ± 0,01	2,70 ± 0,50	1,33	20,77
<b>35</b>	0,03 ± 0,01	0,06 ± 0,02	1,15 ± 0,19	0,09 ± 0,02	0,55 ± 0,07	0,48	6,11
<b>*a</b>	0,35 ± 0,07	1,17 ± 0,01	1,17 ± 0,21	1,10 ± 0,09	3,11 ± 0,04	2,66	2,88
<b>Cisplatina</b>	11,54 ± 1,19	2,00 ± 0,47	13,98 ± 2,02	2,43 ± 0,20	29,45 ± 0,85	2,11	12,12
<b>Ligantes</b>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	---	---

Legenda: \*cis-[RuCl<sub>2</sub>(dppm)<sub>2</sub>]. #IS – Índice de Seletividade = IS, = IS<sup>1</sup> = IC<sub>50</sub>MCF-10A/IC<sub>50</sub>MCF-7 e IS<sup>2</sup> = IC<sub>50</sub> MCF-10A/IC<sub>50</sub> MDA-MB-231.

Fonte: OLIVEIRA et al., 2021 (Adaptado).

O grupo de pesquisa de Prieto e colaboradores (2021) obtiveram dendrímeros organometálicos baseados em Rutênio(II) N-heterocíclico carbenos (G<sub>1</sub>Si[CH<sub>2</sub>metilimidazolRu(pCym)Cl]<sub>4</sub> (**36**), G<sub>2</sub>Si[CH<sub>2</sub>metilimidazol(pCym)Cl]<sub>8</sub> (**37**), G<sub>3</sub>Si[CH<sub>2</sub>metilimidazolRu(pCym)Cl]<sub>16</sub> (**38**), Figura 18 com ação antitumoral. Mostraram ação semelhante a cisplatina e foram capazes de formar dendriplexos com pequenas interferências anticancerígenas (valores de IC<sub>50</sub> mostrados na Tabela 7), sendo capaz de internalizar RNA em células de câncer de fígado humano (HEPG2). Tanto os precursores, metalodendrímeros de imidazólio, quanto os complexos de rutênio são candidatos protótipos interessantes por terem ação combinada como anticancerígeno e carreador de RNA.

Figura 18 - Estrutura dos complexos (36), (37) e (38) desenvolvidos por Prieto e colaboradores (2021).



Fonte: PRIETO et al., 2021 (Adaptado).

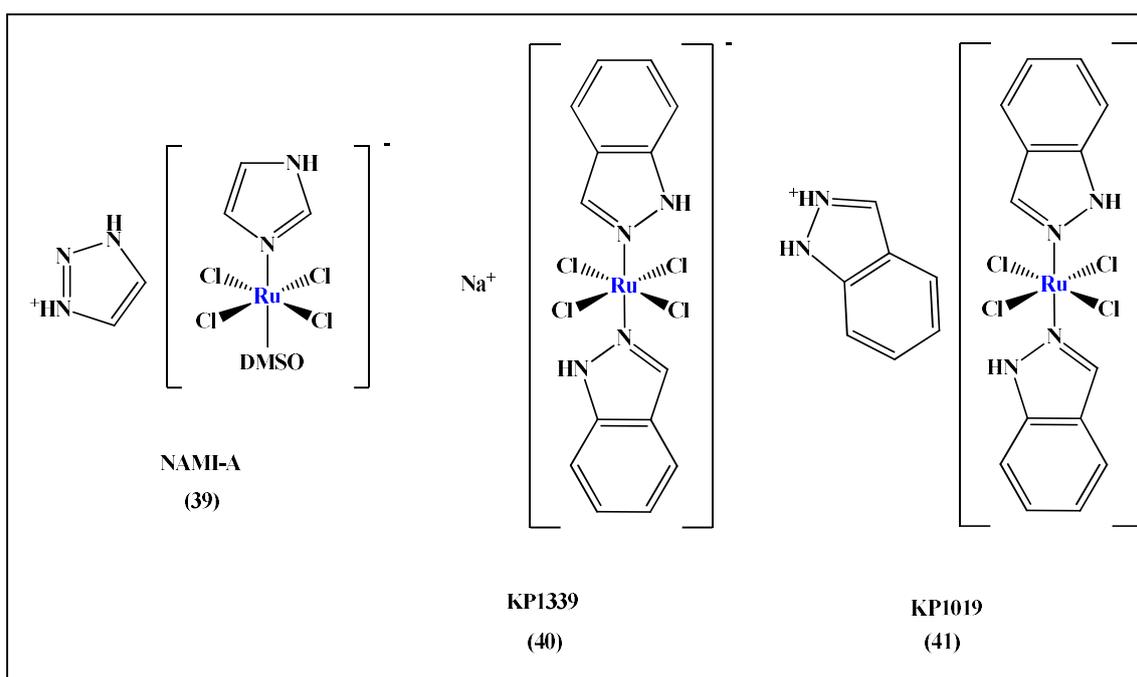
Tabela 7 - Valores de  $IC_{50}$  ( $\mu M$ ) de complexos de rutênio desenvolvidos por Prieto e colaboradores (2021), para linhas celulares humanas.

Compostos	$IC_{50}$ ( $\mu mol L^{-1}$ )				
	PC3	HCC1806	HeLa	HEPG2	HFF-1
<b>36</b>	$37,2 \pm 3,6$	$25,3 \pm 7,6$	$71,6 \pm 15,4$	$10,3 \pm 1,7$	$21,2 \pm 1,8$
<b>37</b>	$21,4 \pm 0,9$	$20,6 \pm 1,9$	$8,3 \pm 1,1$	$6,6 \pm 0,5$	$69,3 \pm 1,2$
<b>38</b>	$15,1 \pm 4,9$	$18,3 \pm ,5$	$9,2 \pm 2,9$	$9,5 \pm 0,6$	$19,9 \pm 3,5$

Fonte: PRIETO et al., 2021 (Adaptado).

Atualmente são três os complexos de rutênio em estudo clínico (Figura 19), são eles: NAMI-A (imidazólio trans-DMSO-imidazol-tetraclororutenato(III)) (39), KP1019 (imidazólio trans- [tetraclorobis (1H-indazol)-rutenato(III)]) (40) e NKP1339 (trans- [tetracloridobis (1H-indazole) rutenato de sódio (III)] de sódio, análogo do KP1019) (41). Todos mostraram grande atividade antitumoral *in vitro* e *in vivo* e progrediram com sucesso nos ensaios clínicos de fase I e II. (LIANG et al., 2017; LENIS-ROJAS et al., 2018)

Figura 19 - Complexos de Rutênio em estudo clínico.



Fonte: LENIS-ROJAS et al., 2018 (Adaptado).

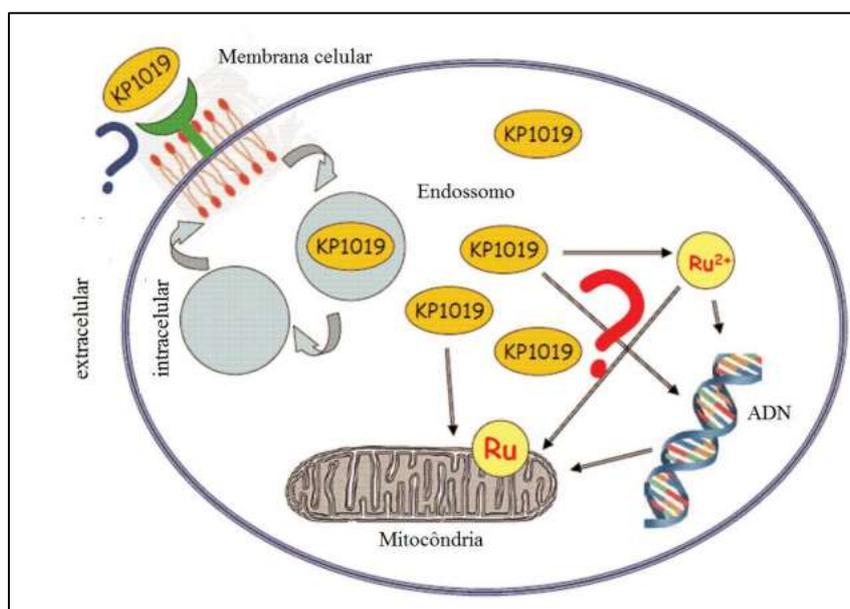
O NAMI-A tem a geometria pseudo-octaédrica, o rutênio(III) se encontra no centro e em torno existem quatro ligantes de cloreto no plano equatorial. Um DMSO ligado a S (DMSO-S) e um imidazol ocupando as duas posições axiais. O NAMI-A apresenta um potencial de redução relativamente alto, o que se deve a presença de DMSO-S na esfera de coordenação. A geometria do rutênio(III) em KP1019/KP1339 é semelhante com quatro ligantes de cloreto equatorial e dois ligantes de indazol axiais. (GRANSBURY et al., 2016)

Nos estudos *in vitro* o NAMI-A mostrou-se altamente citotóxico para células de leucemia, já o KP1019 apresentou citotoxicidade moderada com valores de  $IC_{50}$  médio de  $93,1 \mu\text{mol L}^{-1}$  e  $115,1 \mu\text{mol L}^{-1}$  para o KP1319. Já em células de carcinoma colorretal (SW480 e HT29) KP1019 e KP1319 apresentaram  $IC_{50}$  entre  $30-90 \mu\text{mol L}^{-1}$ , sendo mais citotóxicos que a cisplatina e etoposídeo mediante exposição por 24h, em tempos maiores de exposição como 72 h tanto a cisplatina como o etoposídeo são mais efetivos que os dois compostos de rutênio. Nos testes *in vivo* o NAMI-A teve desempenho impressionante evitando desenvolvimento e metástases em diversos modelos de tumores sólidos (carcinoma pulmonar de Lewis, carcinoma mamário, melanoma B16 e H460M2, carcinoma pulmonar de células não pequenas NSCL, leucemia P388). Houve redução de número (de 40-100%) e peso (de 70-100%) das metástases possibilitando a sobrevivência dos

camundongos tratados e até mesmo a cura quando a ação foi combinada com cirurgia. A atividade do NAMI-A aparenta ser seletiva para as metástases, porque não gera inibição significativa no tumor primário. O KP1019 quando aplicado ao carcinoma colorretal dos camundongos (análogo ao câncer de cólon humano) exibiu grande potencial antitumoral já que foi responsável pela diminuição do tumor resistente a platina em até 95%. Quando testado contra 50 tumores primários explantados de humanos apresentou resultado positivo superior a 70%. Nas investigações clínicas a que foi submetido o NAMI-A (dose máxima 300 mg m<sup>-2</sup>) expressou toxicidade renal leve e toxicidade hematológica desprezível, assim como o KP1019 (dose máxima 625 mg m<sup>-2</sup>), onde os principais efeitos adversos eram gerenciáveis como náusea, fadiga e vômito. A atividade tumoral teve uma taxa moderada com controle de 26% da doença (tumores neuroendócrinos carcinoides e câncer de cólon). (ALESSIO; MESSORI, 2019)

Acredita-se que o mecanismo de ação do KP1019 esteja ligado a proteína transferrina, como mostrado na Figura 20. O composto seria transportado por ela até as células, liberado em meio fisiológico ácido como o dos endossomos. Desta forma, a ação citotóxica do complexo se daria a partir da interação com a membrana mitocondrial, produzindo apoptose celular. De qualquer forma, não se exclui a possibilidade de interação com o DNA ou ADN. (KOSTOVA, 2006; BERGAMO et al., 2011; SOUSA, 2016).

Figura 20 - Mecanismo de ação do KP1019

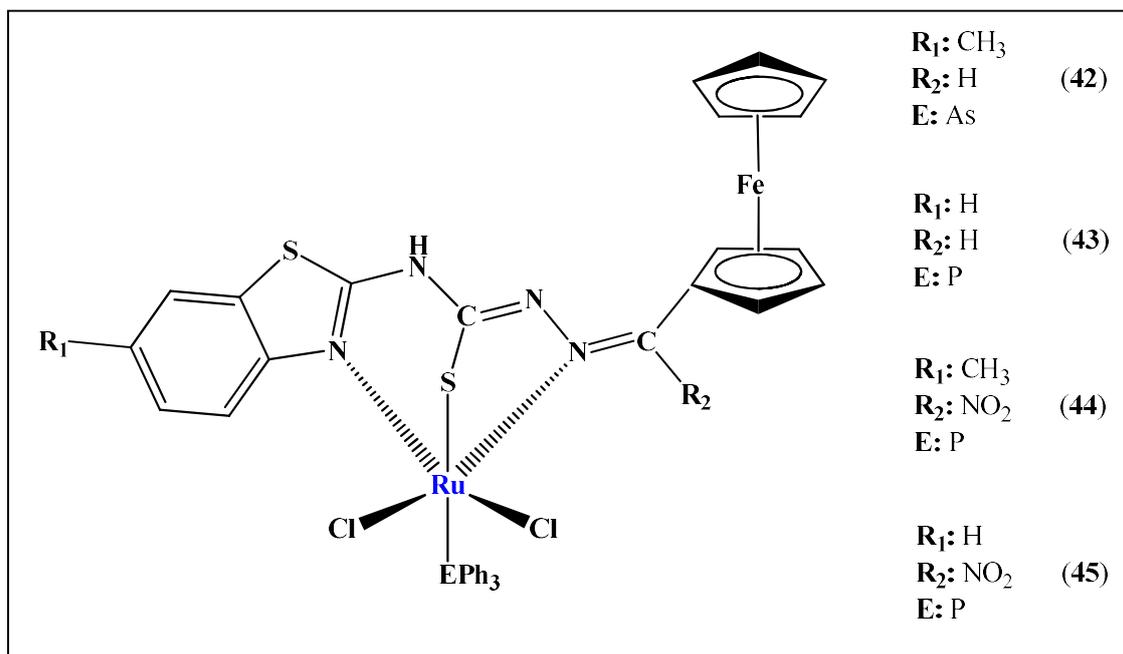


Fonte: SOUSA, 2016.

As tiossemicarbazonas são reportadas na literatura pela sua grande bioatividade, dentre elas antibacteriana, antifúngica, antituberculose, antiviral, antitumor, antimalárica e antiamélica. As tiossemicarbazonas e tiossemicarbazidas são versáteis, pois são doadoras de enxofre/nitrogênio para os íons de metais de transição e ainda se coordenam de diferentes formas. Esta classe de ligantes é inibidora da enzima ribonucleotídeo difosfato redutase, dificultando a síntese e reparo do DNA. (LI et al., 2008; REIS et al., 2011; LESSA et al., 2011; KIZILCIKLI et al., 2017)

O ferroceno tem sido utilizado na síntese de compostos bioorganometálicos produzindo atividade biológica antibiótica, antitumoral e malárica. Sampath e colaboradores (2017) prepararam complexos de rutênio(III) com tiossemicarbazonas contendo ferroceno, tendo os complexos uma fórmula geral:  $[\text{RuCl}_2(\text{EPh}_3)\text{L}]$  (onde E = P ou As; L = tiossemicarbazona tridentada monodesprotonada), como mostrado na Figura 21. A análise de todos os ligantes concluiu que ocorre diminuição do crescimento de espécies fungicidas no tempo de incubação 24 h a 37 °C (Considerando o diâmetro médio da zona de inibição: Padrão = 34 mm, Ligantes = 15,6 mm (L1); 13,3 mm (L2); 15,8 mm (L3); 12,6 mm (L4)) e também bacterianas no tempo de incubação 48 h a 28 °C (Considerando o diâmetro médio da zona de inibição: Padrão = 26 mm, Ligantes = 14,7 mm (L1); 11,4 mm (L2); 13,7 mm (L3); 10,6 mm (L4)). Em ensaios de clivagem de DNA com período de incubação de 2 h a 37 °C verificou-se que concentrações acima de 60  $\mu\text{mol L}^{-1}$  em presença de  $\text{H}_2\text{O}_2$  provocam dano permanente ao DNA, com o aumento do tempo de incubação para 4 h, mesmo em concentrações menores (30  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ), já ocorre dano ao DNA. A presença da hidroxila parece ser preponderante para a clivagem. Apesar do estudo *in vitro* mostrar atividade antitumoral para células de câncer de cólon de útero HeLa os valores de  $\text{IC}_{50}$  dos complexos (178  $\mu\text{mol L}^{-1}$  (42), 123  $\mu\text{mol L}^{-1}$  (43), 149  $\mu\text{mol L}^{-1}$  (44), 85  $\mu\text{mol L}^{-1}$  (45) são maiores que os da cisplatina (12,52  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ). (SAMPATH et al., 2017)

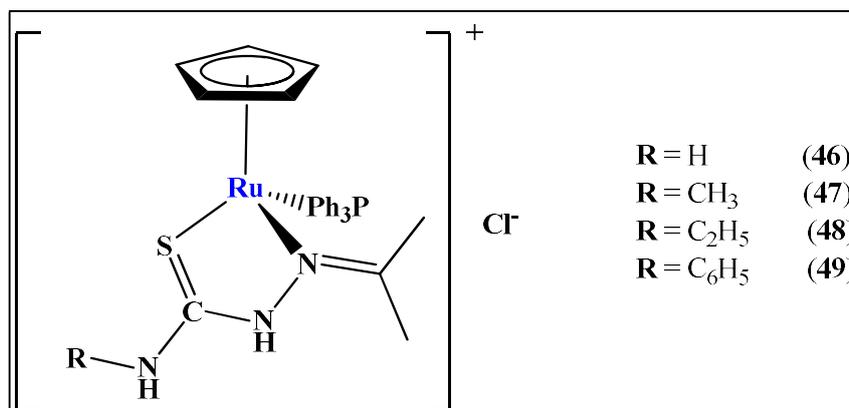
Figura 21 - Estrutura geral dos compostos desenvolvidos por SAMPATH e colaboradores (2017).



Fonte: SAMPATH et al., 2017 (Adaptado).

Foram preparados quatro complexos de rutênio(II) com ciclopentadienil e tiossemicarbazona. A fórmula dos mesmos é:  $[\text{Ru}(\text{Z}_5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{-(Ac-tsc)PPh}_3]\text{Cl}$  (46),  $[\text{Ru}(\text{Z}_5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{-(Ac-mtsc)PPh}_3]\text{Cl}$  (47),  $[\text{Ru}(\text{Z}_5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{-(Ac-etsc)PPh}_3]\text{Cl}$  (48) e  $[\text{Ru}(\text{Z}_5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{-(Ac-ptsc)PPh}_3]$  (49) (Figura 22). Avaliaram-se as interações de ligantes e complexos com DNA de timo de bezerro e albumina de soro bovino. Notou-se maior atividade dos complexos quando comparados com os ligantes isolados. Os complexos foram investigados quanto à ação citotóxica *in vitro* para células de câncer de mama (MCF-7) pelo período de 24 h a 37 °C. Os valores de  $\text{IC}_{50}$  obtidos foram: 27,27  $\mu\text{mol L}^{-1}$  (46), 10,67  $\mu\text{mol L}^{-1}$  (47), 11,13  $\mu\text{mol L}^{-1}$  (48), 17,85  $\mu\text{mol L}^{-1}$  (49), todos os complexos exibiram efeito aumentado da inibição do crescimento quando comparados à cisplatina ( $\text{IC}_{50} = 23,7 \mu\text{mol L}^{-1}$ ). A análise morfológica das células MCF-7 foi realizada por 24 h e com a concentração dos complexos (47) e (48) iguais de  $\text{IC}_{50}$ , todas mostram alteração morfológica em relação às células de controle, indicando apoptose tardia ou necrose. (DEVAGI et al., 2017)

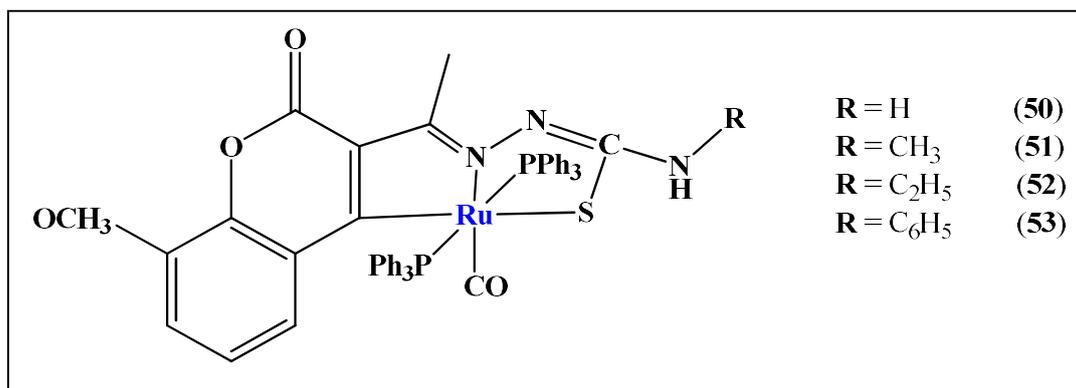
Figura 22 - Estrutura geral dos compostos desenvolvidos por DEVAGI e colaboradores (2017).



Fonte: DEVAGI et al., 2017 (Adaptado).

Os estudos de Kalaiarasi e colaboradores (2018) concentraram-se na produção de quatro complexos de rutênio(II) ciclometalizados sintetizados a partir de 3-acetil-8-metoxi-2H-cromen-2-ona tiossemicarbazonas substituídas, como se pode verificar e diferenciar na Figura 23. Foram investigadas as interações com DNA de timo de bezerro, albumina de soro bovino e albumina sérica humana. Os compostos mostraram intercalação com o DNA, tendo o complexo com grupo etila terminal melhor afinidade (50), além de mecanismo de supressão estática com proteínas. Os complexos também exibiram atividade no sequestro de radicais livres e clivaram DNA plasmidial (pBR322). A atividade citotóxica *in vitro* foi avaliada a partir de células de linhagem de câncer de mama (MCF-7) e carcinoma de pulmão humano (A549) e os complexos (50) e (53) apontaram maior atividade com menor  $\text{IC}_{50}$ , quando comparados com a cisplatina, como verificado na Tabela 8. A linhagem celular de queratinócitos normais (HaCaT, células do tecido epitelial) foi selecionada para investigação de seletividade dos compostos para as células cancerígenas e verificou-se a não toxicidade dos compostos na concentração de até  $40 \mu\text{mol L}^{-1}$ . O exame geral dos resultados biológicos permitiu inferir que o complexo (51) é o de melhor atividade. (KALAIARASI et al., 2018)

Figura 23 - Estrutura dos complexos de rutênio desenvolvido Kalaiarasi e colaboradores (2018).



Fonte: KALAIARASI et al., 2018 (Adaptado).

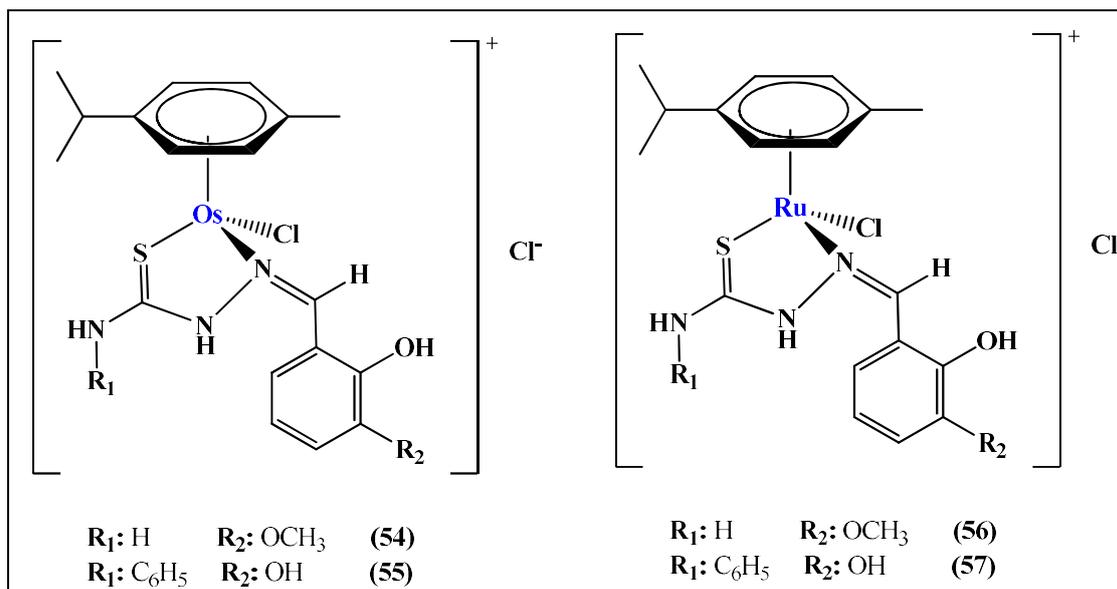
Tabela 8 - Valores de IC<sub>50</sub> dos complexos desenvolvidos por Kalaiarasi e colaboradores (2018) para as linhagens tumorais MCF-7 e A549 e sadias HaCaT

Complexo	IC <sub>50</sub> (μmol L <sup>-1</sup> )		
	MCF-7	A549	HaCaT
<b>50</b>	3,96 ± 0,11	4,12 ± 0,11	>40
<b>51</b>	3,74 ± 0,09	3,93 ± 0,13	>40
<b>52</b>	3,72 ± 0,11	3,81 ± 0,10	>40
<b>53</b>	3,85 ± 0,08	4,31 ± 0,08	>40
<b>Cisplatina</b>	16,79 ± 0,08	15,10 ± 0,05	>40

Fonte: KALAIARASI et al., 2018 (Adaptado).

Os complexos de rutênio(II) possuem ação potencial antiproliferativa, sendo que o ligante quando quelante proporciona estabilidade estrutural, possibilidade de ajuste a características eletrônicas e estéricas do complexo. Assim, foram sintetizados os complexos meio sanduiche  $[(\eta^6\text{-p-cimeno})\text{Os}(\text{L})\text{Cl}]\text{-Cl}$  (**54** e **55**) e  $[(\eta^6\text{-p-cimeno})\text{Ru}(\text{L})\text{Cl}]\text{Cl}$  (**56** e **57**), onde  $\text{L}=\text{N}-(2\text{-hidroxi})\text{-3-metoxibenzilidenietiossemicarbazida}$  (L1) ou  $\text{N}-(2,3\text{-di-hidroxibenzilideno})\text{-3-feniltiossemicarbazida}$  (L2) (Figura 24). Os complexos expressaram boa atividade para as linhagens de células tumorais A2780 e A2780Cis (ovário), A549 (pulmão), HCT-116 (côlon) e PC3 (próstata) quando comparados à cisplatina (valores na Tabela 9). Ao comparar a atividade entre complexos e ligantes livres verificou-se que os complexos são mais ativos, especialmente para as linhagens A549 e HCT-116. (GATTI et al., 2018)

Figura 24 - Estrutura geral dos compostos desenvolvidos por GATTI e colaboradores (2018).



Fonte: GATTI et al., 2018 (Adaptado).

Tabela 9 - Valores de IC<sub>50</sub> dos complexos para as linhagens testadas

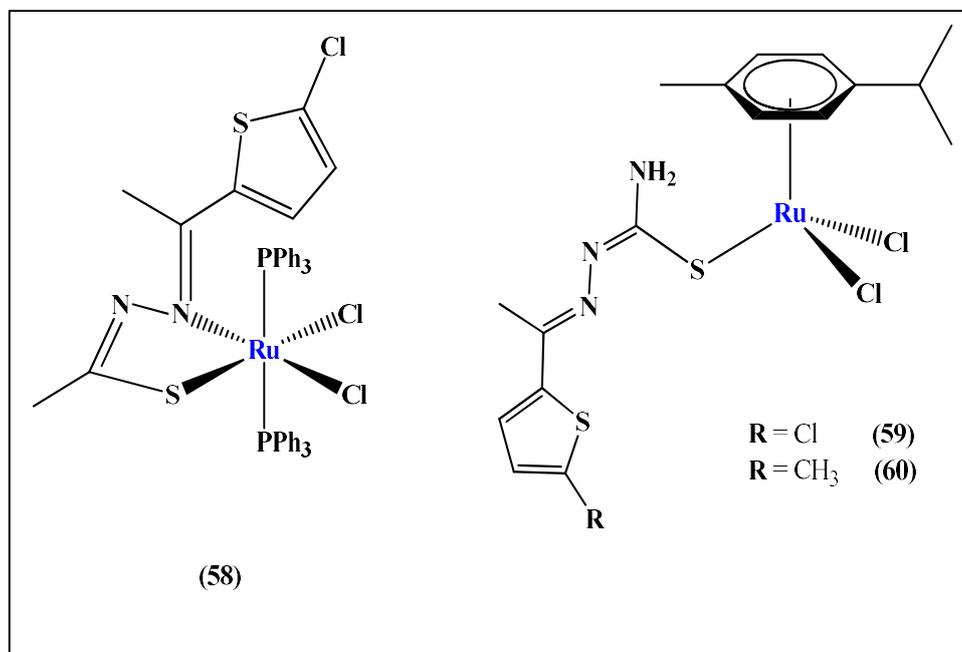
Complexo	IC <sub>50</sub> (μmol L <sup>-1</sup> )				
	HCT116	A549	A2780	A2780Cis	PC3
54	24 ± 2,00	2,4 ± 0,20	1,60 ± 0,02	6,6 ± 0,90	21 ± 1,00
55	2,7 ± 0,20	17 ± 1,00	0,75 ± 0,08	7,2 ± 0,10	1,60 ± 0,08
56	10,5 ± 0,30	---	4,2 ± 0,30	5,6 ± 0,80	19 ± 1,00
57	1,64 ± 0,08	---	0,36 ± 0,03	1,25 ± 0,06	1,38 ± 0,04
Cisplatina	5,2 ± 0,10	3,1 ± 0,20	1,2 ± 0,20	13,5 ± 0,30	9,8 ± 0,40

Fonte: GATTI et al., 2018 (Adaptado).

Os seguintes complexos de rutênio(III) foram produzidos no estudo visando a análise dos efeitos citotóxicos sobre as linhagens de células de ovário humano (A2780, SKOV-3 e OVCAR-3) e cólon (DLD, CCD18Co e Caco-2): *trans*-[RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(η<sup>2</sup>-*N,S*-TSC1)] (**58**), [(η<sup>6</sup>-*p*-cimeno)Ru(η<sup>1</sup>-*S*-TSC1)Cl<sub>2</sub>] (**59**) e [(η<sup>6</sup>-*p*-cimeno)Ru(η<sup>1</sup>-*S*-TSC2)Cl<sub>2</sub>] (**60**), sendo TSC1 = 2-acetil-5-cloro-tiofeno tiossemicarbazona e TSC2 = 2-acetil-5-metil-tiofeno tiossemicarbazona, como mostrado nas Figura 25. Os testes apontaram que os complexos possuem maior citotoxicidade para as três linhagens celulares de cólon do que para as células normais. O complexo (**59**) apresentou maior citotoxicidade para células de câncer de cólon do que de ovário. O complexo (**60**) mostrou-se o mais promissor no tratamento de câncer metastático de ovário

especificamente. Os valores de  $IC_{50}$  para as linhagens testadas aparecem na Tabela 10. (TAVSAN et al., 2018)

Figura 25 - Estrutura geral dos compostos desenvolvidos por TAVSAN e colaboradores (2018).



Fonte: TAVSAN et al., 2018 (Adaptado).

Tabela 10 - Valores de  $IC_{50}$  dos complexos para as linhagens testadas

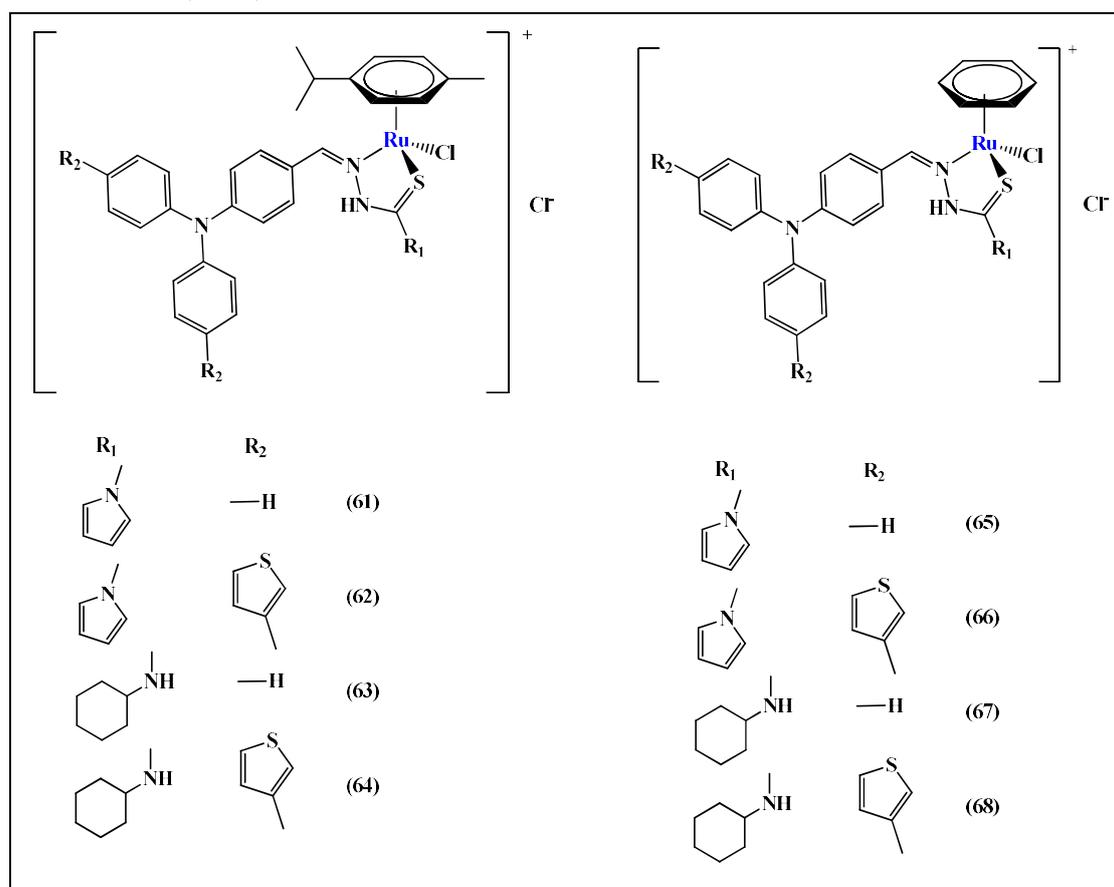
Complexo	$IC_{50}$ ( $\mu\text{mol L}^{-1}$ )					
	CCD-18Co	DLD	Caco-2	A2780	OVCAR-3	SKOV-3
<b>58</b>	$0,90 \pm 0,03$	$44,26 \pm 0,91$	$0,19 \pm 0,03$	$0,64 \pm 0,02$	$13,20 \pm 0,4$	Sem efeito
<b>59</b>	$0,24 \pm 0,02$	$29,08 \pm 0,85$	$0,10 \pm 0,02$	$2,75 \pm 0,09$	Sem efeito	$7,17 \pm 0,12$
<b>60</b>	$1,60 \pm 0,06$	Sem efeito	$0,18 \pm 0,13$	$1,15 \pm 0,04$	$88,23 \pm 0,64$	$2,20 \pm 0,32$
<b>Cisplatina</b>	$110,2 \pm 1,1$	$425,7 \pm 1,65$	$17,4 \pm 0,4$	$4,6 \pm 0,3$	$92,1 \pm 0,8$	$74,3 \pm 0,38$

Fonte: TAVSAN et al., 2018 (Adaptado).

Os complexos de rutênio são uma alternativa aos complexos de platina devido a sua atividade e menor toxicidade. Nesta investigação foram produzidos oito complexos de rutênio(II)-areno com ligantes híbridos triarilamina-tiossemicarbazona, são eles:  $[[(\eta^6\text{-p-cimeno})\text{Ru}^{\text{II}}(\text{L1})\text{Cl}]\text{Cl}$  (61),  $[[(\eta^6\text{-p-cimeno})\text{Ru}^{\text{II}}(\text{L2})\text{Cl}]\text{Cl}$  (62),  $[[(\eta^6\text{-p-cimeno})\text{Ru}^{\text{II}}(\text{L3})\text{Cl}]\text{Cl}$  (63),  $[[(\eta^6\text{-p-cimeno})\text{Ru}^{\text{II}}(\text{L4})\text{Cl}]\text{Cl}$  (64),  $[[(\eta^6\text{-$

benzeno)Ru<sup>II</sup>(L1)Cl]Cl (65), [[(η<sup>6</sup>-benzeno)Ru<sup>II</sup>(L2)Cl]Cl (66), [[(η<sup>6</sup>-benzeno)Ru<sup>II</sup>(L3)Cl]Cl (67), [[(η<sup>6</sup>-benzeno)Ru<sup>II</sup>(L4)Cl]Cl (68), mostrados na Figura 26. A geometria atribuída aos complexos é banquinho de piano de três pernas. A citotoxicidade dos complexos foi investigada *in vitro* contra as linhagens: colo de útero humano (HeLa), câncer de pulmão (A549), pulmão normal (IMR-90). Os complexos com benzeno mostraram a maior atividade, contatada a partir dos menores valores de IC<sub>50</sub> e no estudo de formação de colônias houve inibição completa nas concentrações 5 e 10 μmolL<sup>-1</sup>. Os estudos mostraram que os complexos intercalam com o DNA, apresentando boa interação. Nos estudos *in vitro* os complexos (65) e (66) se destacam com potente ação anticancerígena. Os valores de IC<sub>50</sub> mostrados na Tabela 11 revelam que o composto (65) possui grande potencial, já que possui maior ação citotóxica que a cisplatina. (MURALISANKAR et al., 2019)

Figura 26 - Estrutura geral dos compostos desenvolvidos por MURALISANKAR e colaboradores (2019).



Fonte: MURALISANKAR et al., 2019 (Adaptado).

Tabela 11 - Valores de IC<sub>50</sub> dos complexos para as linhagens testadas

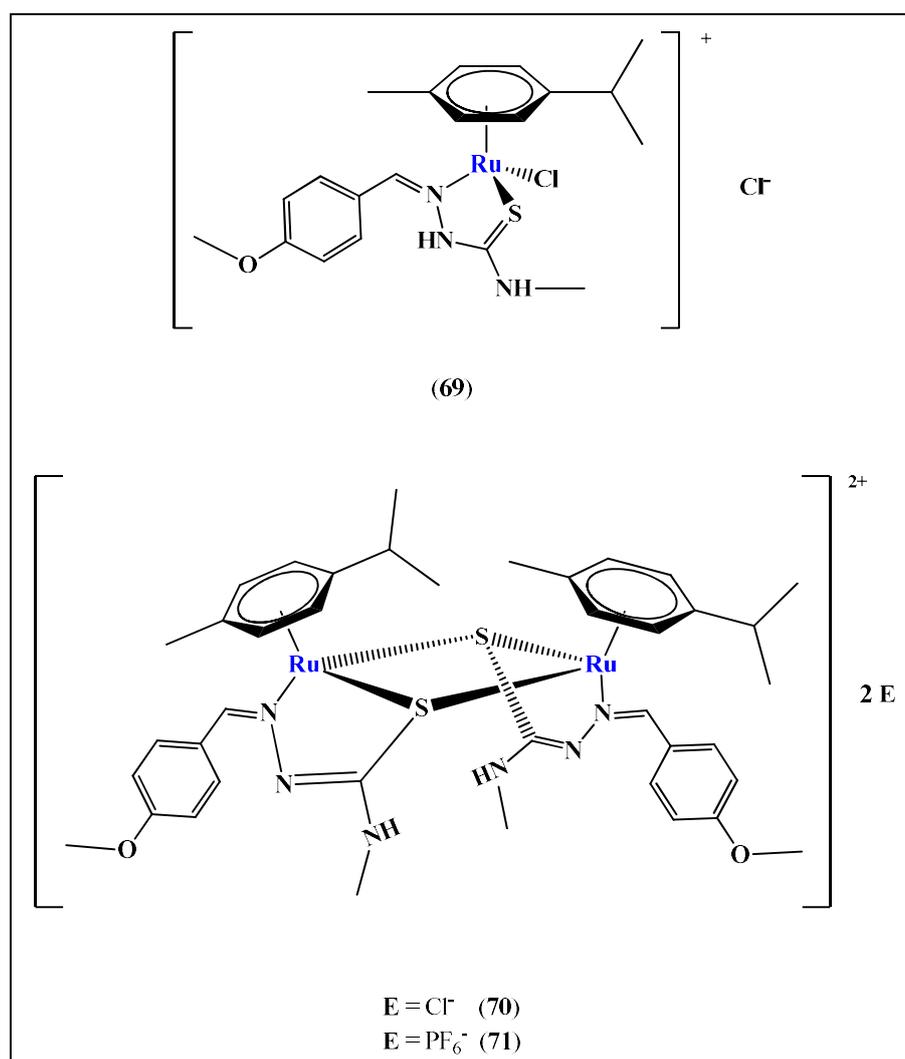
Complexo	IC <sub>50</sub> (μmol L <sup>-1</sup> )		
	HeLa	A549	IMR-90
<b>61</b>	69,5 ± 4,5	41,3 ± 2,1	81,5 ± 1,6
<b>62</b>	> 100 ± 7,1	> 100 ± 1,5	NT
<b>63</b>	77,6 ± 3,5	71,1 ± 3,9	> 100 ± 1,8
<b>64</b>	> 100 ± 1,9	> 100 ± 7,8	NT
<b>65</b>	5,3 ± 3,8	7,24 ± 5,4	3,9 ± 4,7
<b>66</b>	85,6 ± 4,2	18,9 ± 5,8	> 100 ± 5,9
<b>67</b>	> 100 ± 4,4	96,4 ± 5,6	NT
<b>68</b>	> 100 ± 1,2	> 100 ± 3,7	NT
<b>Cisplatina</b>	-----	18 ± 3,1	NT

Legenda: NT = não testado.

Fonte: MURALISANKAR et al., 2019 (Adaptado).

A pesquisa médica dá grande atenção aos complexos de rutênio(II)-areno com tiossemicarazonas. Neste estudo foram analisados três complexos de rutênio(II), são eles:  $[(\eta^6\text{-p-cimeno})\text{Ru}(\text{N}^1, \text{S-tiossemicarbazona})\text{Cl}]\text{Cl}$  (**69**),  $[(\eta^6\text{-p-cimeno})\text{Ru}(\text{N}^1, \text{S-tiossemicarbazona})_2]\text{Cl}_2$  (**70**) e  $[(\eta^6\text{-p-cimeno})\text{Ru}(\text{N}^2, \text{S-tiossemicarbazona})_2](\text{PF}_6)_2$  (**71**), mostrados na Figura 27. Buscou-se relacionar questões estruturais a ação biológica, nas interações de ligação entre os complexos produzidos e o DNA do timo de bezerro. Pode-se verificar que os compostos se intercalam com a dupla hélice do DNA através de ligações de hidrogênio e interações de Van Der Waals. A maior capacidade de interação com DNA ocorreu no composto (**71**), que possui menor impedimento estérico. Estes resultados fornecem uma compreensão molecular das interações de ligação intercaladas entre os complexos e o DNA, o que dá uma nova visão para as aplicações biológicas de complexos rutênio(II)-areno, que podem ser úteis na descoberta de novos medicamentos anticâncer. (HUANG et al., 2020)

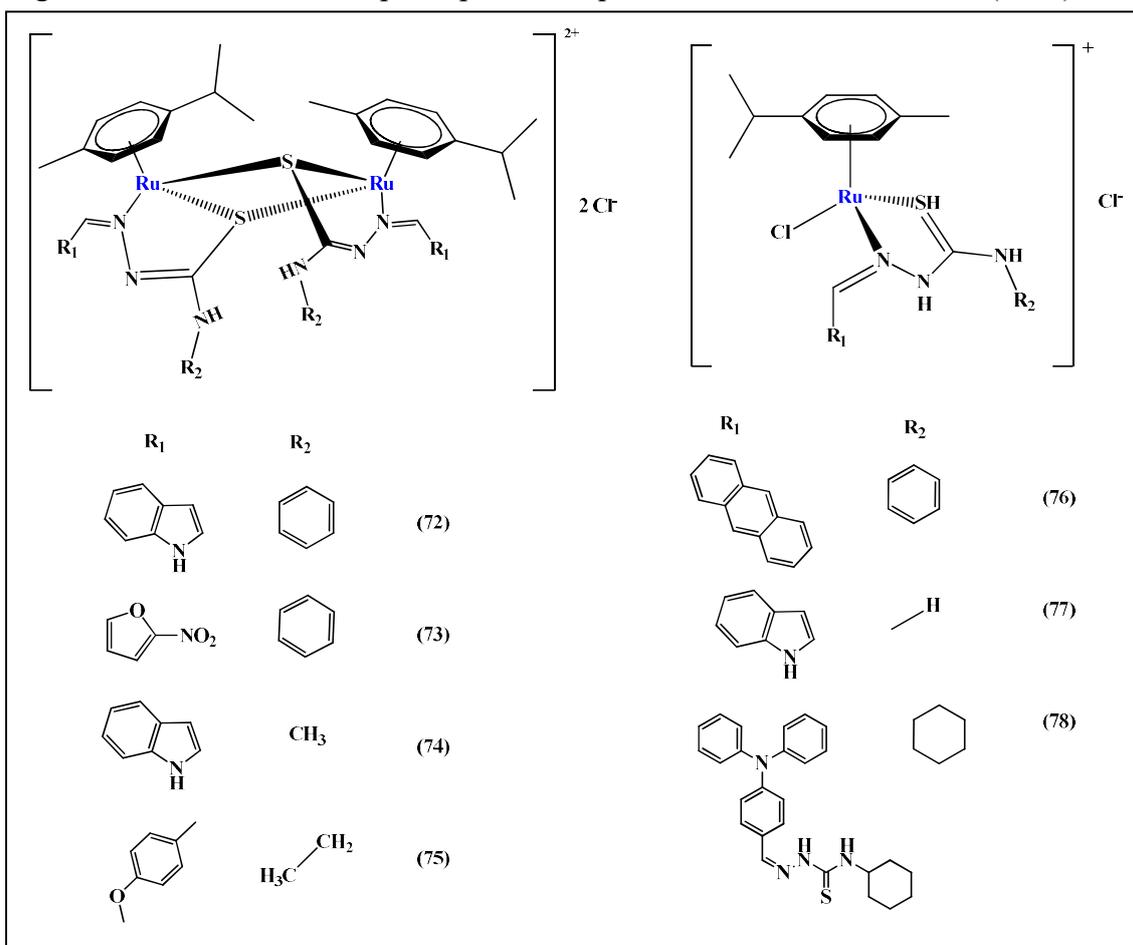
Figura 27 - Estrutura dos compostos desenvolvidos por HUANG e colaboradores (2020).



Fonte: HUANG et al., 2020 (Adaptado).

Nos estudos de Haribabu e colaboradores (2021) foi apurada a ação citotóxica dos complexos  $[\text{Ru}(\text{II})(\eta^6\text{-p-cymene})(\eta^2\text{-L})_2]$  (**72**, **73**, **74**, **75**, **76**, **77**, **78**) na Figura 28 contra células cancerígenas (A549-pulmão, MCF-7-mama, HeLa-cervical, HepG-2-fígado, T24-bexiga urinária e EA.hy926-endotelial células cancerosas) e células epiteliais normais do rim vero. Sua atividade, superior à cisplatina, é reportada na Tabela 12 e tanto a sua especificidade como a do seu ligante contra células cancerosas é notável. Através da análise cristalográfica verifica-se que os tipos de ligações de hidrogênio envolvendo o contra-íon cloreto presentes no complexo são raras em complexos de Ru-areno contendo tiossemicarbazonas e podem desempenhar um papel importante em medicamentos. O complexo também se mostrou promissor como composto antiviral a partir da sua interação com a proteína *spike* e a principal protease do SARS-CoV-2.

Figura 28 - Estrutura do complexo produzido por Haribabu e colaboradores (2021).



Fonte: HARIBABU et al., 2021.

Tabela 12 - Valores de IC<sub>50</sub> do ligante, complexo e cisplatina para as linhagens testadas

Compostos	IC <sub>50</sub> (μmol L <sup>-1</sup> )						
	A549	MCF-7	HeLa	HEPG2	T24	EAhy926	Vero
<b>HL</b>	>50	>50	46,2	>50	>50	>50	>100
<b>(72)</b>	7,70	28,3	11,2	22,8	5,05	18,5	>100
<b>(73)</b>	---	18,05	---	---	---	---	---
<b>(74)</b>	---	8,7	---	---	---	---	---
<b>(75)</b>	35,3	---	---	11,5	---	---	---
<b>(76)</b>	49,3	---	---	62,7	---	---	---
<b>(77)</b>	---	5,18	---	---	---	---	---
<b>(78)</b>	---	---	16,8	19,3	---	---	---
<b>Cisplatina</b>	18,0	23,7	22,4	>50	>50	28,5	31,8

Fonte: HARIBABU et al., 2021.

## 2 METODOLOGIA EXPERIMENTAL

### 2.1 Materiais

#### 2.1.1 Solventes

- Acetonitrila 99,9% (Tedia)
- Acetona 99,5% (Tedia)
- Água destilada
- Água ultrapurificada
- Dimetilformamida 99,8% (Tedia)
- Dimetilsulfóxido 99,8% (Tedia)
- Etanol 92,6% (Tedia)
- Etoxietano (Tedia)
- Metanol 99,9% (Tedia)

#### 2.1.2 Reagentes

- Pirazina-2-carbonitrila 99% (Sigma-Aldrich®)
- Sódio metálico
- Tiossemicarbazida 99% (Sigma-Aldrich®)
- 4-metil-3-tiossemicarbazida 97% (Sigma-Aldrich®)
- Cloreto de Rutênio(III) Hidratado  $\text{RuCl}_3 \cdot 1,28 \text{ H}_2\text{O}$  99% (Spectrum)
- N,N-Dietiletanamina 99% (Sigma-Aldrich®)
- 4-etil-3-tiossemicarbazida 97% (Sigma-Aldrich®)
- 4-fenil-3-tiossemicarbazida 97% (Sigma-Aldrich®)

## 2.2 Métodos de análise

### 2.2.1 Pesagens

As pesagens foram feitas em uma balança analítica Shimadzu AY220, precisão 0,0001 g.

### 2.2.2 Ponto de fusão

O ponto de fusão dos compostos foi obtido em um aparelho Farma Gehaka® PF 1500, de temperatura máxima de manipulação igual a 350 °C, localizado no laboratório 314 do Departamento de Química Geral e Inorgânica (DQGI) da UERJ.

### 2.2.3 Análise elementar

A determinação da composição (em %) dos elementos carbono, hidrogênio e nitrogênio foi realizada utilizando-se um analisador CHN Perkin-Elmer 2400 (precisão 0,01%) na Central Analítica do Instituto de Química da USP.

### 2.2.4 Condutivimetria

A condutividade elétrica molar dos complexos foi adquirida com o uso de soluções de dimetilformamida (Concentração  $1,0 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup> e  $1,0 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>) ou dimetilsulfóxido (Concentração  $1,0 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>). O condutímetro digital utilizado foi

o CG 1800 Gehaka localizado no laboratório 314 do DQGI/UERJ. A classificação do tipo de eletrólito utilizando DMF foi feita com base na Tabela 13 (GEARY, 1971).

Tabela 13 - Tipo de eletrólito para soluções  $10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup> em dimetilformamida

Solvente	Tipo de eletrólito para soluções $10^{-3}$ mol L <sup>-1</sup> ( $\Lambda_M = \text{ohm}^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$ )		
	1:1	2:1	3:1
Dimetilformamida	65–90	130–170	200–240

Fonte: GEARY, 1971 (Adaptado).

### 2.2.5 Espectroscopia vibracional no infravermelho (FTIR)

Os espectros no infravermelho dos sólidos foram realizados no Laboratório de Caracterização Instrumental I da UERJ, obtidos utilizando espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) Perkin Elmer, modelo Frontier C105496, na região de 4000 a 400 cm<sup>-1</sup> (sólidos em pastilha de KBr) e na região 700 a 30 cm<sup>-1</sup> (sólidos em pastilha de CsI) e espectrômetro com transformada de Fourier Varian FT-IR 660 análise por reflectância total atenuada (ATR, região 4000 a 600 cm<sup>-1</sup>).

### 2.2.6 Espectroscopia eletrônica na região ultravioleta-visível (UV-Vis)

Os espectros eletrônicos foram obtidos utilizando-se um espectrofotômetro Thermo Fisher scientific® Multiskan Go Ratastie 2 FL-01620 laboratório 314 do DQGI/UERJ. As diluições partiram de soluções estoque de concentrações  $1,0 \times 10^{-3}$  e  $1,0 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>, com os solventes dimetilformamida ou dimetilsulfóxido de grau espectroscópico, respectivamente. As medidas foram feitas utilizando cubeta de quartzo de 1 cm de caminho óptico.

### 2.2.7 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT ou APT, COSY e HSQC foram realizados na Central Analítica do Instituto de Química da UERJ, obtidos no espectrofotômetro Bruker® (500 MHz), usando dimetilsulfóxido- $d_6$  (DMSO- $d_6$ ) (Cambridge Isotope Laboratories Inc.) como solvente e tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

### 2.2.8 Espectrometria de massas Q-TOF com ionização por spray de elétrons (ESI-Q-TOF)

Alguns espectros de massas foram obtidos em um espectrômetro Bruker MicrQTOF-QII *electrospray* por inserção direta (ESI-MS) na Central Analítica do Instituto de Química da UERJ. Os espectros foram obtidos no modo positivo, no intervalo massa/carga de 50 a 1000. O gás empregado durante a dessolvatação foi o nitrogênio com fluxo de  $400 \text{ L h}^{-1}$ , submetido a temperatura de  $250 \text{ }^\circ\text{C}$ . A energia de ionização foi de 10 eV, com análise de varredura de massas. O solvente utilizado nas análises das tiossemicarbazonas livres foi o metanol, enquanto para os complexos foi utilizada uma mistura de solventes metanol/acetonitrila/água, na proporção 2:2:1.

Outros espectros de massa foram obtidos um espectrômetro MicroMass ZQ 4000 waterselectrospray (ESI-MS), detector triplo-quadrupolo. As análises foram realizadas na Fiocruz em colaboração com o pesquisador Prof. Dr. Marcus Vinicius N. de Souza (Fiocruz). Utilizando-se metanol grau espectroscópico ou a mistura metanol, acetonitrila e água (proporção 2:2:1) como solvente. Esses espectros foram obtidos nos modos positivo ou negativo, dependendo da amostra.

### 2.2.9 Análise termogravimétrica

A análise termogravimétrica das amostras foi realizada no Laboratório de Caracterização Instrumental I na UERJ em equipamento TA Instruments modelo Q50, a análise foi realizada em atmosfera de nitrogênio, em cadinhos de platina de 100  $\mu\text{L}$ , a massa de amostra foi de 3 mg enquanto a faixa de temperatura analisada foi de 50 - 600  $^{\circ}\text{C}$  com taxa de aquecimento foi de 20  $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ .

## 2.3 Sínteses

### 2.3.1 Tiossemicarbazonas

Pesquisas têm mostrado que atuação biológica dependerá, dentre outros, da natureza dos grupos substituintes ligados ao fragmento tiossemicarbazona, bem como do tipo do centro metálico coordenado. (MANSO, 2006)

Dessa forma, a modificação estrutural possibilita, por exemplo, que a lipofilicidade esteja fortemente correlacionado com atividade biológica, além disto, as propriedades de solubilidade são também afetadas (RICHARDSON, 2011). Assim, espera-se que um aumento da lipofilicidade da molécula devido à substituição de um grupo metil por fenil, por exemplo, possa resultar em diferente resposta citotóxica dessas moléculas e de seus complexos. Ou ainda que a mudança no volume desses grupos substituintes implique em maior ou menor interação com alvos biológicos e consequentemente se reflita na ação citotóxica.

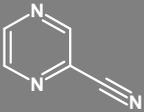
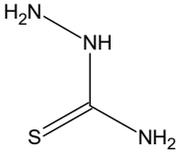
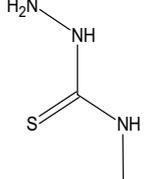
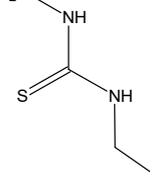
As moléculas ligantes foram sintetizadas partindo-se de pirazina-2-carbonitrila e da tiossemicarbazida ou de seus derivados metila, etila e fenila originando **L01**, **L02**, **L03** e **L04**, respectivamente, segundo a metodologia utilizada por Riobó (2007) e adaptações por Amin (2017).

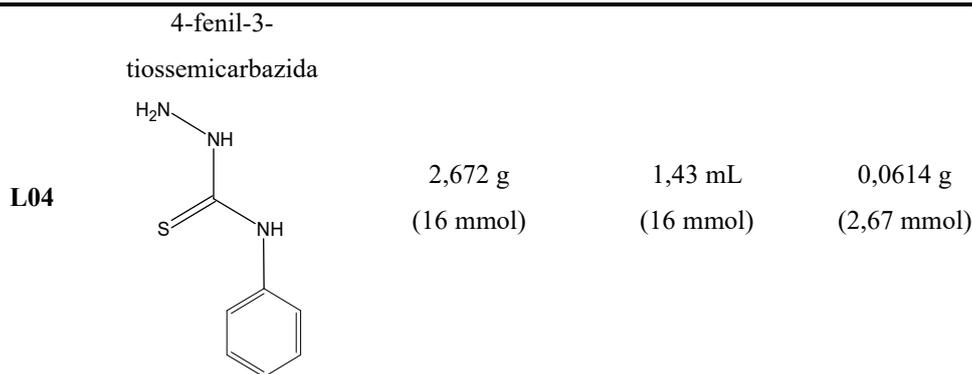
Inicialmente foi reduzida a hidratação do solvente metanol, a partir de 250 mL de metanol em 25% m/v de peneira molecular 3 Å por 24 h. (WILLIAMS; LAWTON, 2010).

Um volume de 15 mL do metanol com hidratação reduzida, livre de qualquer vestígio da peneira molecular, foram retirados do recipiente anterior e foram adicionados a um balão de fundo redondo acrescidos de sódio metálico. Após, foram adicionados os reagentes pirazina-2-carbonitrila e a tiossemicarbazida específica, nesta ordem, os recipientes foram rinsados com 5 mL de metanol, totalizando em 20 mL de solvente. As quantidades são especificadas na Tabela 14. A mistura reacional permaneceu em refluxo por 4 h e depois sob agitação por 24 h. Em todos os casos foi precipitado um sólido amarelo o qual foi lavado com acetonitrila (30 mL) e éter etílico (30 mL) e seco em estufa a 70 °C por 24 h. O Esquema 1 que representa a síntese é apresentada abaixo.

As tiossemicarbazonas foram caracterizadas por ponto de fusão (PF); FTIR, RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , APT, COSY e HSQC) e espectroscopia eletrônica (UV-Vis).

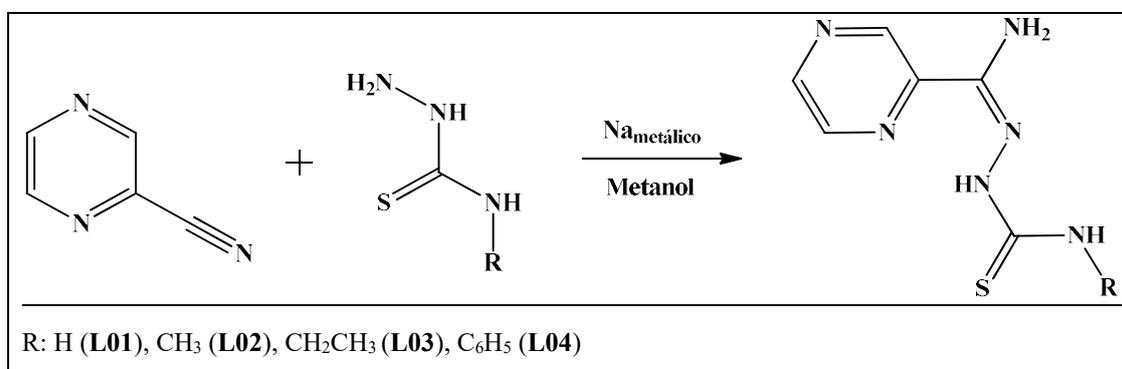
Tabela 14 - Reagentes utilizados na síntese de cada tiossemicarbazonas.

Ligante	Tiossemicarbazida	Massa da Tiossemicarbazida	Volume de Pirazina-2-carbonitrila	Massa de sódio metálico
				
L01	Tiossemicarbazida 	1,456 g (16 mmol)	1,43 mL (16 mmol)	0,0614 g (2,67 mmol)
L02	4-metil-3-tiossemicarbazida 	1,262 g (12 mmol)	1,07 mL (12 mmol)	0,046 g (2 mmol)
L03	4-etil-3-tiossemicarbazida 	2,618 g (22 mmol)	1,97 mL (22 mmol)	0,0844 g (3,67 mmol)



Fonte: A autora, 2022.

Esquema 1 - Síntese das tiossemicarbazonas sintetizadas no presente trabalho.



Fonte: A autora, 2022.

### 2.3.2 Síntese dos complexos de rutênio (II) e (III)

Foram realizados dois tipos de síntese distintas, para os grupos 1 e 2. A proposta inicial para a tese seria produzir apenas um grupo de quatro complexos, a partir de reação direta do sal de rutênio(III) ( $\text{RuCl}_3 \cdot 1,28 \text{H}_2\text{O}$ ) com as tiossemicarbazonas de interesse. Assim, foram produzidos os complexos **C01**, **C02**, **C03** e **C04** (**Grupo 1**). No entanto, verificou-se que esses compostos apresentavam baixa solubilidade em água e em solventes que seriam empregados nas análises físico-químicas e biológicas, como água, DMF, DMSO e etanol. Dessa forma, na busca por compostos mais solúveis, foi produzido um segundo grupo de complexos (**C05**, **C06**, **C07** e **C08**), a partir do precursor amplamente utilizado na literatura:  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ .

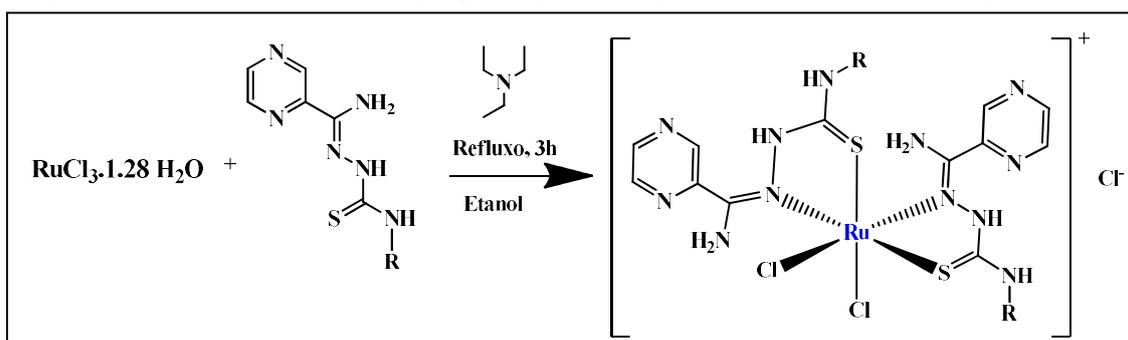
A caracterização dos oito complexos se deu através de espectroscopia no infravermelho, ponto de fusão, condutivimetria, análise elementar de CHN,

espectrometria de massas com ionização por *electrospray* (ESI-MS) e termogravimetria. As metodologias empregadas para a síntese desses complexos são detalhadas a seguir.

- **Grupo 1**

Os complexos de rutênio foram obtidos a partir da reação do cloreto de rutênio(III) ( $\text{RuCl}_3 \cdot 1,28\text{H}_2\text{O}$ ) com as tiossemicarbazonas produzidas (**L01–L04**). Inicialmente adicionou-se a um balão de fundo redondo uma solução de 5 mL da tiossemicarbazona de interesse em etanol (1 mmol da tiossemicarbazona) e iniciou-se o aquecimento através de uma manta de aquecimento. Em seguida, adicionaram-se 7 mL de solução do sal de rutênio(III) em etanol (0,5 mmol do sal) e 150  $\mu\text{L}$  de trietilamina. Iniciou-se o aquecimento da mistura reacional, que permaneceu em refluxo por 3 h e sob agitação por 24 h. Passado esse tempo, a mistura reacional foi colocada na geladeira por 2 h, sendo após o sólido foi filtrado e lavado com éter etílico (30 mL). Os sólidos pretos produzidos foram secos em estufa a 70 °C por 24 h. A Esquema 2 mostra o esquema reacional dos complexos do **Grupo 1**.

Esquema 2 - Síntese e estrutura proposta para complexos de rutênio do **Grupo 1**.



Legenda: R = H (**L01**),  $\text{CH}_3$  (**L02**),  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  (**L03**),  $\text{C}_6\text{H}_5$  (**L04**)

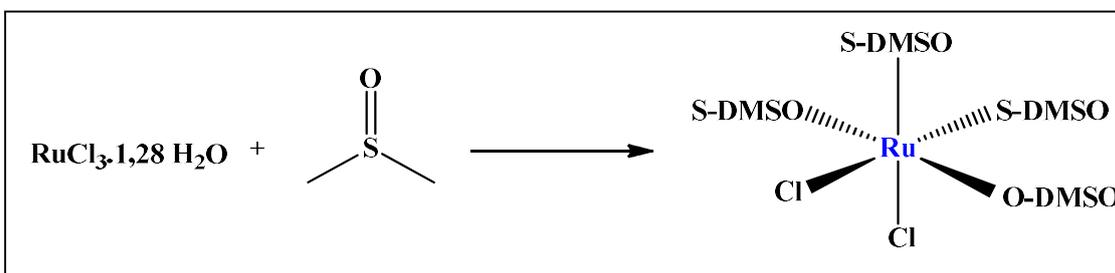
Fonte: A autora, 2022.

- **Grupo 2**

A síntese dos complexos do **Grupo 2** foi realizada em 2 etapas.

Na etapa 1 preparou-se o precursor  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$  seguindo a descrita por Calandrelli (2009). A partir de 15 mL de DMSO e 15 mmol de cloreto de rutênio(III) ( $\text{RuCl}_3 \cdot 1,28\text{H}_2\text{O}$ ) em um balão de fundo redondo, a mistura reacional foi submetida a refluxo por 5 min e passado este tempo foi transferida para um béquer com 100 mL de etanol que foi aquecido para concentração do solvente, a reação é apresentada no Esquema 3. Após redução a 1/3 do volume inicial e posterior resfriamento, houve adição de 40 mL de etanol e filtração. O sólido amarelo formado foi lavado com acetona (30 mL) e seco em estufa por 24 h a 70 °C.

Esquema 3 - Síntese do precursor  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$



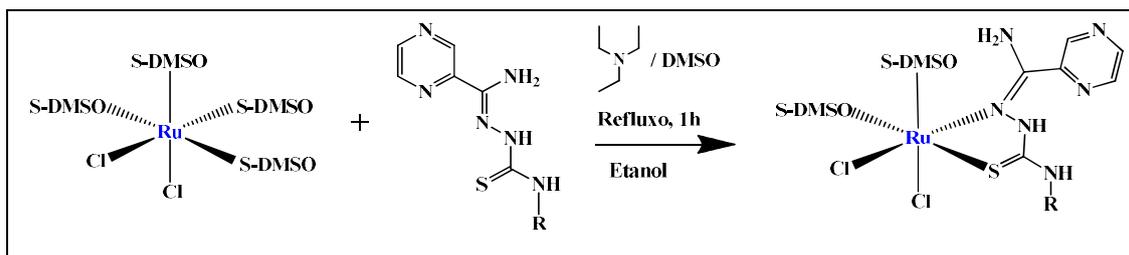
Fonte: A autora, 2022.

Após confirmação da obtenção e pureza do precursor, que possui nox +2, por FTIR, RMN, ESI-MS e análise elementar (CHN), este foi utilizado na etapa 2 da síntese dos complexos de rutênio, como mostrado no Esquema 4.

Após confirmação da obtenção e pureza do precursor por FTIR, RMN, ESI-MS e análise elementar (CHN), este foi utilizado na 2ª etapa de síntese dos complexos de rutênio de interesse.

Os complexos do **Grupo 2** foram então preparados partindo-se da solução com 1 mmol do precursor  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$  em 8 mL de etanol e 100  $\mu\text{L}$  de DMSO, adicionados a 6 mL da solução da tiossemicarbazona de interesse em etanol (1 mmol da tiossemicarbazona) sob aquecimento, por último, acrescentaram-se 150  $\mu\text{L}$  de trietilamina. A mistura reacional foi submetida a refluxo e agitação por 1 h. Os sólidos pretos produzidos foram lavados com éter etílico e secos em estufa a 70 °C por 24 h.

Esquema 4 - Síntese a partir do precursor  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$  e estrutura proposta para complexos de rutênio do **Grupo 2**.



Legenda: R = H (**L01**), CH<sub>3</sub> (**L02**), CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (**L03**), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**L04**)

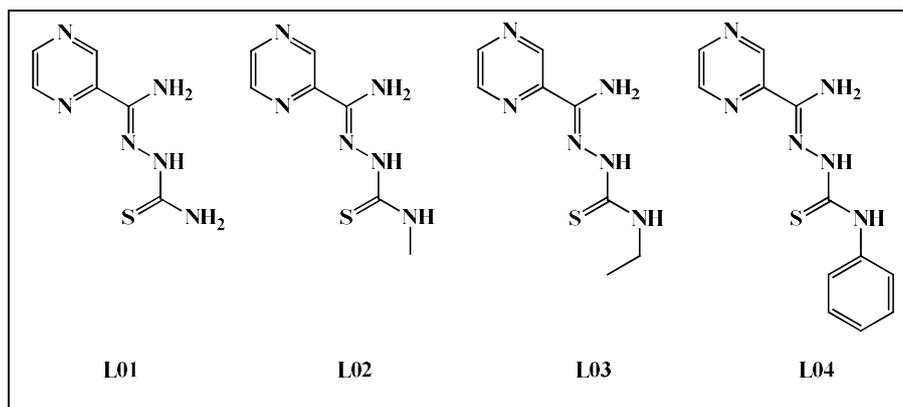
Fonte: A autora, 2022.

### 3 TIOSSEMICARBAZONAS (L01, L02, L03, L04)

#### 3.1 Caracterização das tiossemicarbazonas (L01-L04)

As tiossemicarbazonas **L01-L04** (Figura 29) foram obtidas de acordo com Amin (2017) e para confirmar a obtenção e pureza foram caracterizadas por ponto de fusão (PF), espectroscopias vibracionais na região do infravermelho (IV), RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , APT, COSY e HSQC) e eletrônica (UV-Vis) e por espectrometria de massas com ionização por *electrospray* (ESI-MS).

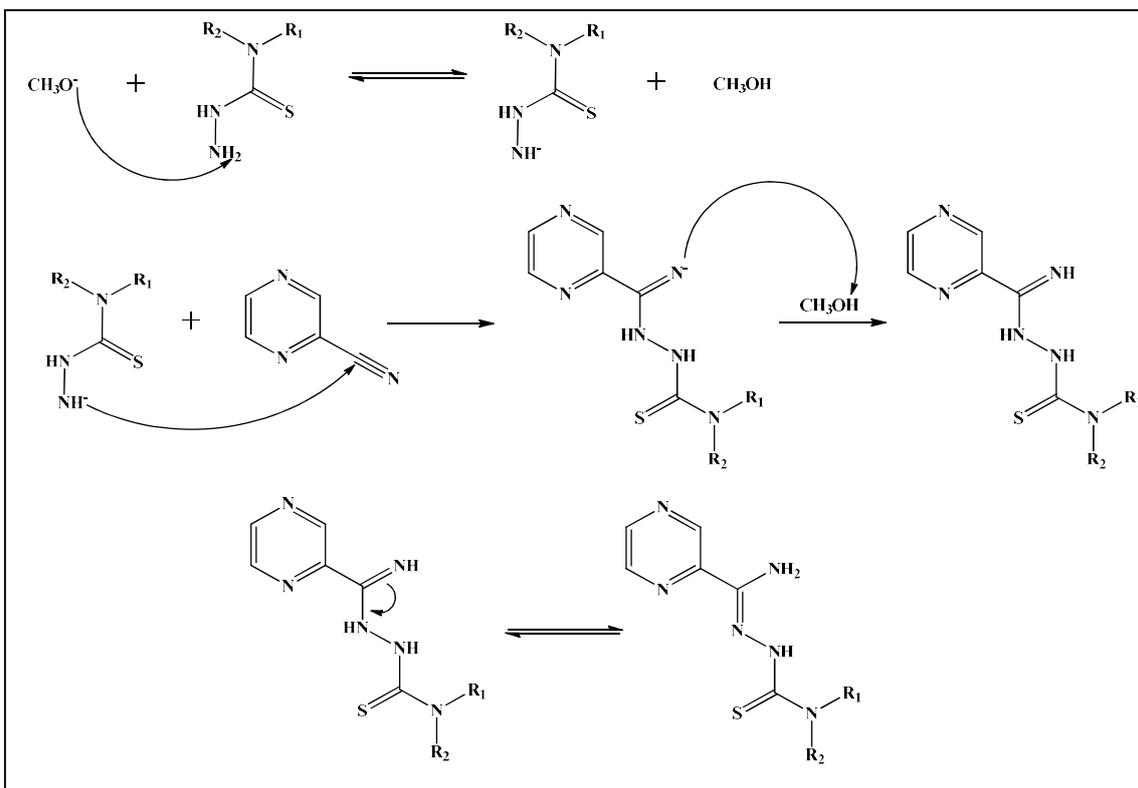
Figura 29 - Estruturas das tiossemicarbazonas **L01-L04** sintetizadas neste trabalho.



Fonte: A autora, 2022.

O mecanismo de síntese das tiossemicarbazonas (Esquema 5) se inicia com a desprotonação da tiossemicarbazida pelo metóxido formado na reação com o sódio metálico, seguida de ataque nucleofílico ao carbono da nitrila. (RIOBÓ, 2007)

Esquema 5 - Intermediários na síntese das tiossemicarbazonas



Fonte: RIOBÓ, 2007. (Adaptado)

### 3.1.1 Características gerais: massas molares, rendimentos e propriedades físicas

As tiossemicarbazonas obtidas apresentam faixas de ponto de fusão distintas de tiossemicarbazidas de origem, o que sugere a ocorrência de reação e ausência de impurezas do reagente. As propriedades físicas avaliadas nos experimentos são destacadas na Tabela 15.

Tabela 15 - Características gerais das tiossemicarbazonas **L01-L04** e de suas sínteses

Ligantes	L01	L02	L03	L04
<b>Cor</b>	Amarelo pálido	Amarelo	Amarelo intenso	Amarelo intenso
<b>Rendimento (%)</b>	65	61	46	80
<b>Fórmula Molecular</b>	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N <sub>6</sub> S	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> S	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> S	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> S
<b>Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>)</b>	196,23	210,26	224,27	272,33
<b>Ponto de Fusão (°C)</b>	258,9 – 259,0	192,4 – 192,5	178,6 – 178,7	184,9 – 185,0
<b>Ponto de Fusão das tiossemicarbazidas de origem (°C)</b>	180,0– 183,0	135,0– 138,0	82,0– 84,0	138,0– 140,0

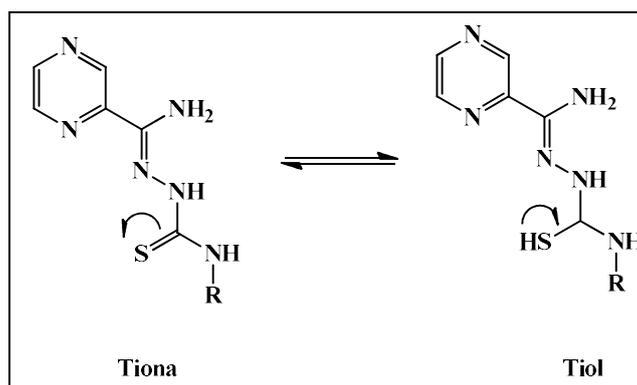
Fonte: A autora, 2022.

### 3.1.2 Espectroscopia no infravermelho (FTIR)

Os espectros no infravermelho (FTIR) das tiossemicarbazonas **L01–L04** foram obtidos em pastilha de KBr na região de 4000–400 cm<sup>-1</sup> e na região 4000-600 cm<sup>-1</sup> por reflectância atenuada (ATR). No corpo deste trabalho serão apresentados os espectros em pastilha de KBr e no APÊNDICE A os espectros por ATR. Para fins de comparação, também foi obtido o espectro no IV das tiossemicarbazidas de origem. As Figuras 31-34 apresentam os espectros no IV das tiossemicarbazidas de origem e suas respectivas tiossemicarbazonas. Na Tabela 15 apresentam-se as principais bandas de absorção dos oito compostos.

Os estiramentos NH<sub>2</sub> (simétrico e assimétrico) e NH podem ser visualizados nos espectros no intervalo entre 3460 e 3100 cm<sup>-1</sup> (WEST; PDHYE; SONAWANE, 1991; BERMEJO et al., 2004; FOSTIAK et al., 2003). As tiossemicarbazonas podem ser encontradas em duas formas tautoméricas distintas, tiol ou tiona, como pode-se verificar na Figura 30. Estando a tiossemicarbazona na forma tiol a banda de vibração S–H apareceria na região entre 2600 e 2500 cm<sup>-1</sup>. A ausência da banda sugere que a molécula está em sua forma tautomérica tiona (C=S). O que pode ser confirmado pela presença da banda em torno de 799 – 756 cm<sup>-1</sup> correspondente a vibração  $\nu(\text{C}=\text{S})$ . (COSTA et al., 2003)

Figura 30 - Possíveis formas tautoméricas tiol/tiona das tiossemicarbazonas.



Fonte: A autora, 2022.

A banda relativa ao estiramento da ligação C=N é observada acima de  $1500\text{ cm}^{-1}$ . (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005). Nos ligantes produzidos esta banda é verificada em torno de  $1550\text{ cm}^{-1}$ . O anel pirazínico deve sofrer deformação fora do plano e a banda que expressa está próxima de  $600\text{ cm}^{-1}$  (RIOBÓ, 2007). Para as tiossemicarbazonas tal banda é observada na região entre  $561$  e  $599\text{ cm}^{-1}$ . O resumo das principais bandas dos ligantes tiossemicarbazonas estão discriminadas na Tabela 16. (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005)

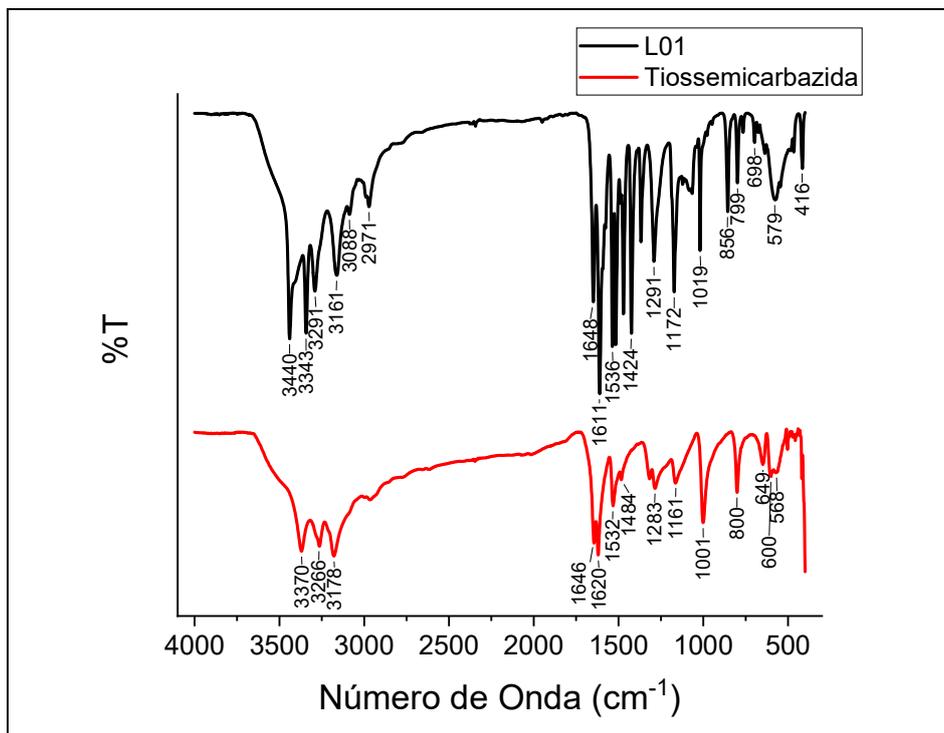
Tabela 16 - Principais bandas no IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) das tiossemicarbazonas **L01–L04**

Composto	$\nu(\text{NH}; \text{NH}_2)$	$\delta(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{CN})$	$\nu(\text{CS})$	$\gamma\text{CH}$ ou $\beta$ anel	$\rho(\text{pz})$
L01	3440, 3343, 3291, 3161	1648	1536	799	856	579
L02	3459, 3352, 3308, 3135	1651	1557	777	861	561
L03	3440, 3343, 3226, 3165	1655	1539	777	858	580
L04	3415, 3311, 3276, 3225	1660	1546	746	858	599

Legenda:  $\nu$  = estiramento,  $\delta$  = deformação angular no plano,  $\gamma$  = deformação fora do plano,  $\beta$  = deformação anel,  $\rho$  = deformação fora do plano

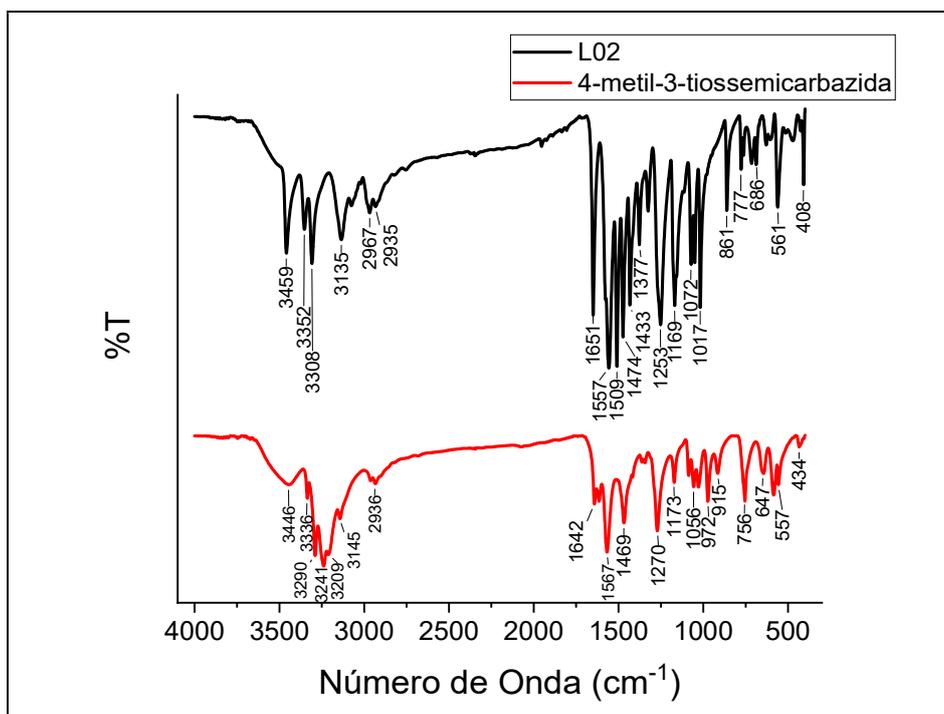
Fonte: A autora, 2022.

Figura 31 - Espectros vibracionais no infravermelho da tiossemicarbazida e da tiossemicarbazona **L01**, obtidos em pastilha de KBr ( $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ )



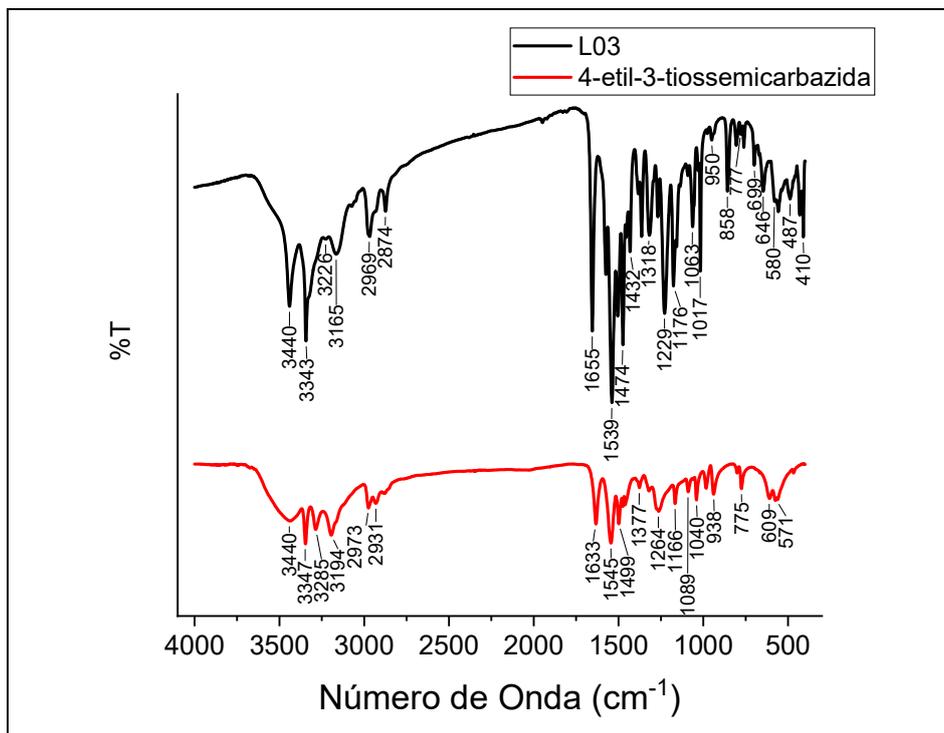
Fonte: A autora, 2022.

Figura 32 - Espectros vibracionais no infravermelho da 4-metil-3-tiossemicarbazida e da tiossemicarbazona **L02**, obtidos em pastilha de KBr ( $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ )



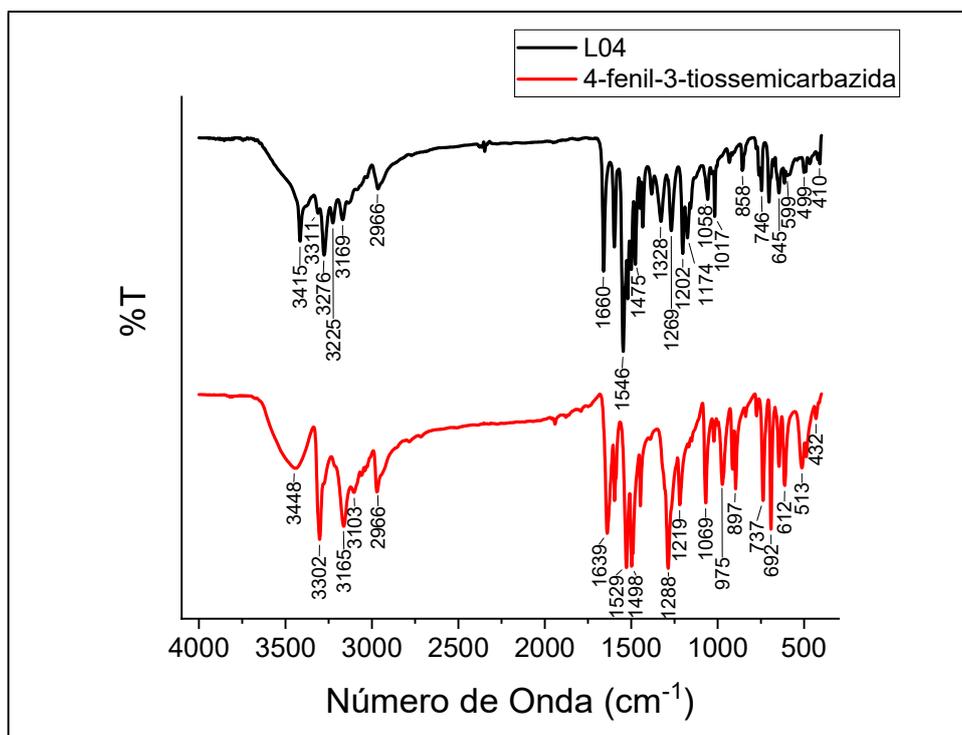
Fonte: A autora, 2022.

Figura 33 - Espectros vibracionais no infravermelho da 4-etil-3-tiossemicarbazida e da tiossemicarbazona **L03**, obtidos em pastilha de KBr ( $4000-400\text{ cm}^{-1}$ )



Fonte: A autora, 2022.

Figura 34 - Espectros vibracionais no infravermelho da 4-fenil-3-tiossemicarbazida e da tiossemicarbazona **L04**, obtidos em pastilha de KBr ( $4000-400\text{ cm}^{-1}$ )

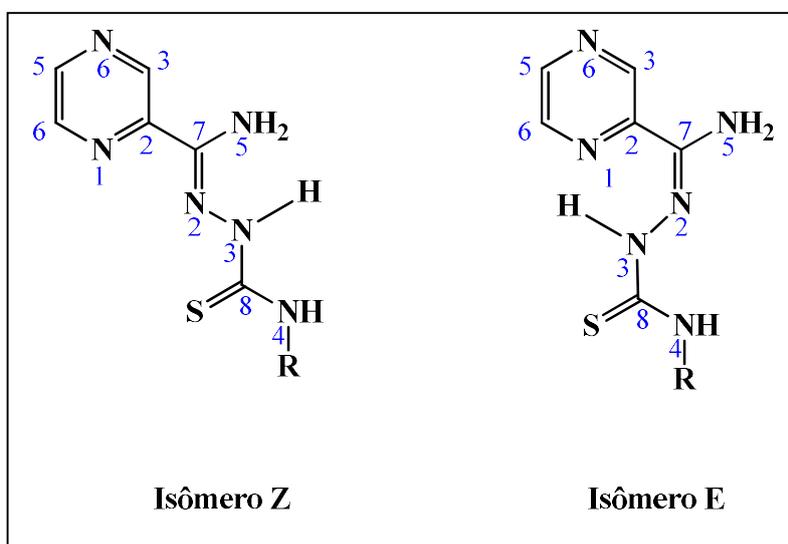


Fonte: A autora, 2022.

### 3.1.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Nos espectros de RMN das tiossemicarbazonas foram encontrados os sinais de hidrogênio e carbono que são consistentes com os grupos R. Foi observada a presença de sinais atribuídos ao isômero configuracional Z, relativo à ligação C7=N2. Na Figura 35 são representadas as estruturas dos isômeros Z e E e a numeração para a atribuição de hidrogênios e carbonos.

Figura 35 - Numeração utilizada para atribuição dos átomos de hidrogênio e de carbono das tiossemicarbazonas e seus isômeros configuracionais possíveis Z e E.



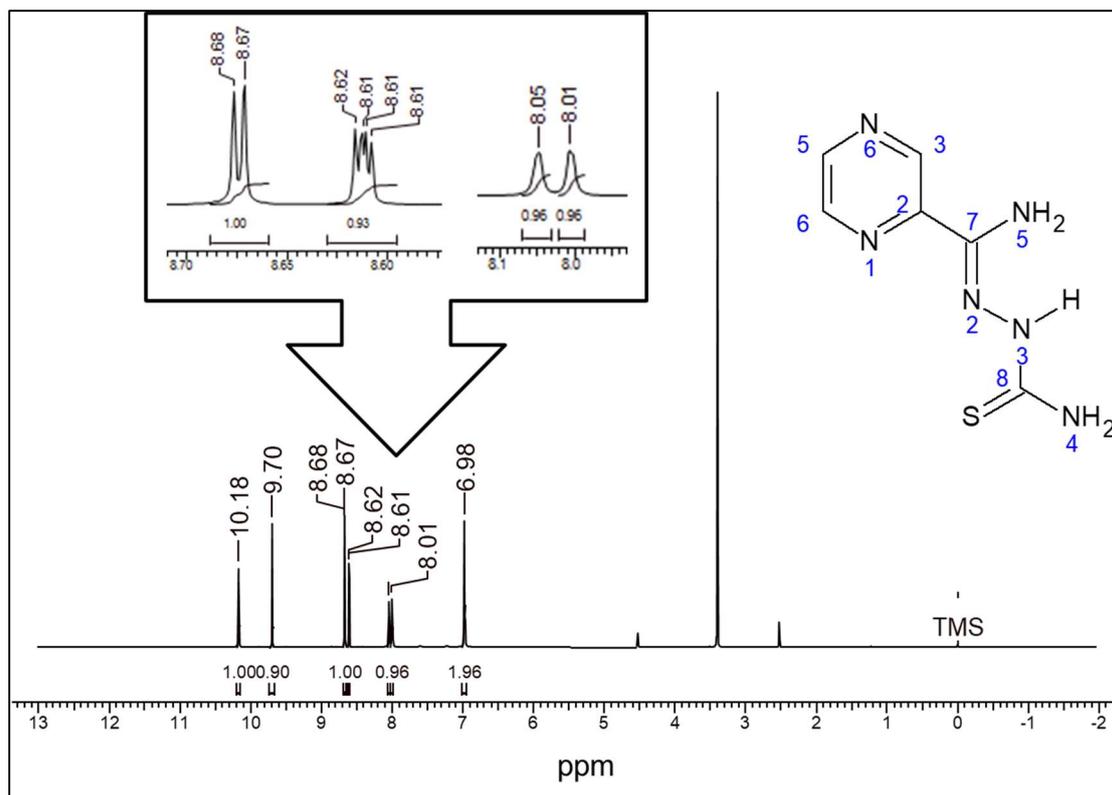
Fonte: A autora, 2022.

Avaliando-se o deslocamento químico do sinal de N(3)-H dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  é possível identificar a presença dos isômeros E e/ou Z, pois este hidrogênio amínico possui menor blindagem no isômero E e assim, seu sinal é percebido entre 12 e 15 ppm, o que é elucidado pela ligação de hidrogênio entre N(3)-H e o nitrogênio pirazínico. O sinal referente ao isômero Z aparece entre 10,0 e 10,9 ppm, onde maior blindagem é verificada. (COSTA et al., 2003)

Para as tiossemicarbazonas **L01–L04** em questão foram observados sinais referentes a N(3)-H em 10,1–10,5 ppm, sugerindo assim que essas moléculas encontram-se na configuração Z. Como verificado nas Figuras 36 – 39.

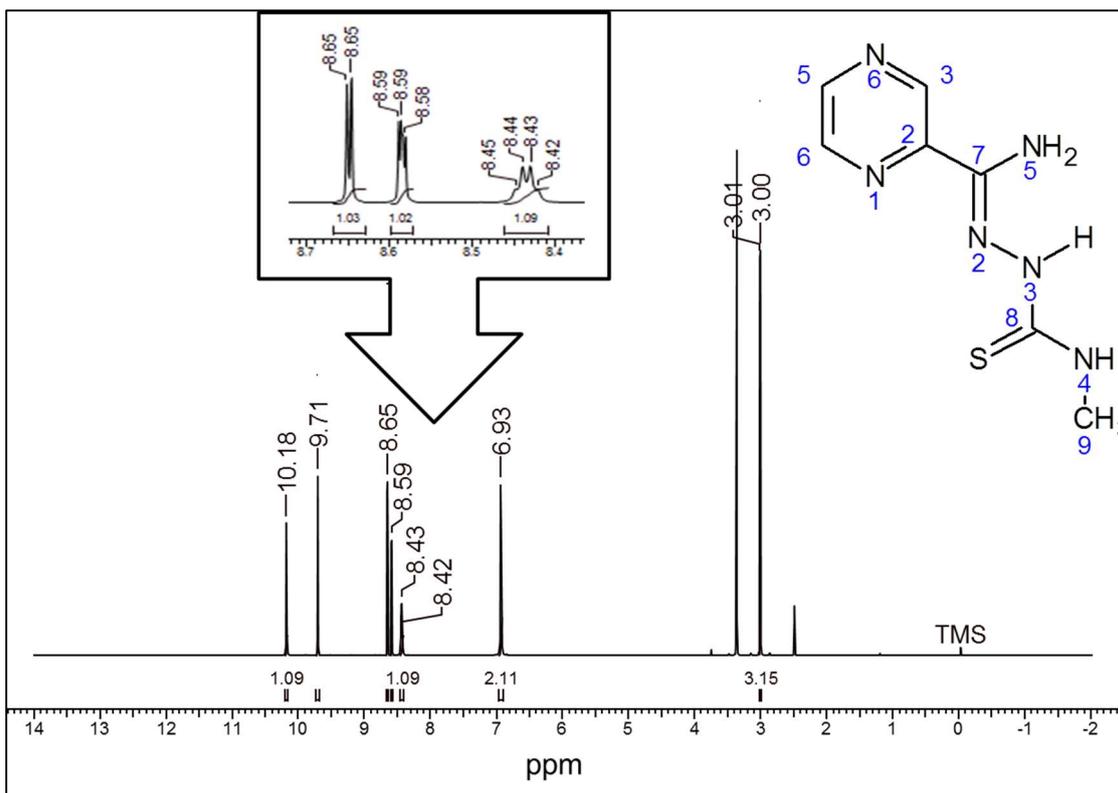
Considerando a ligação C(8)-N(4) na tiossemicarbazona **L01** evidencia-se o caráter parcialmente duplo dessa ligação, isso porque em N(4)H<sub>2</sub> os sinais dos hidrogênios não são equivalentes, o que é justificado pela rotação restrita da ligação C-NH<sub>2</sub> devido à dupla ligação parcial. (TARASCONI et al., 2000; JOUAD et al., 2001)

Figura 36 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **L01**, obtido em DMSO-*d*<sub>6</sub>



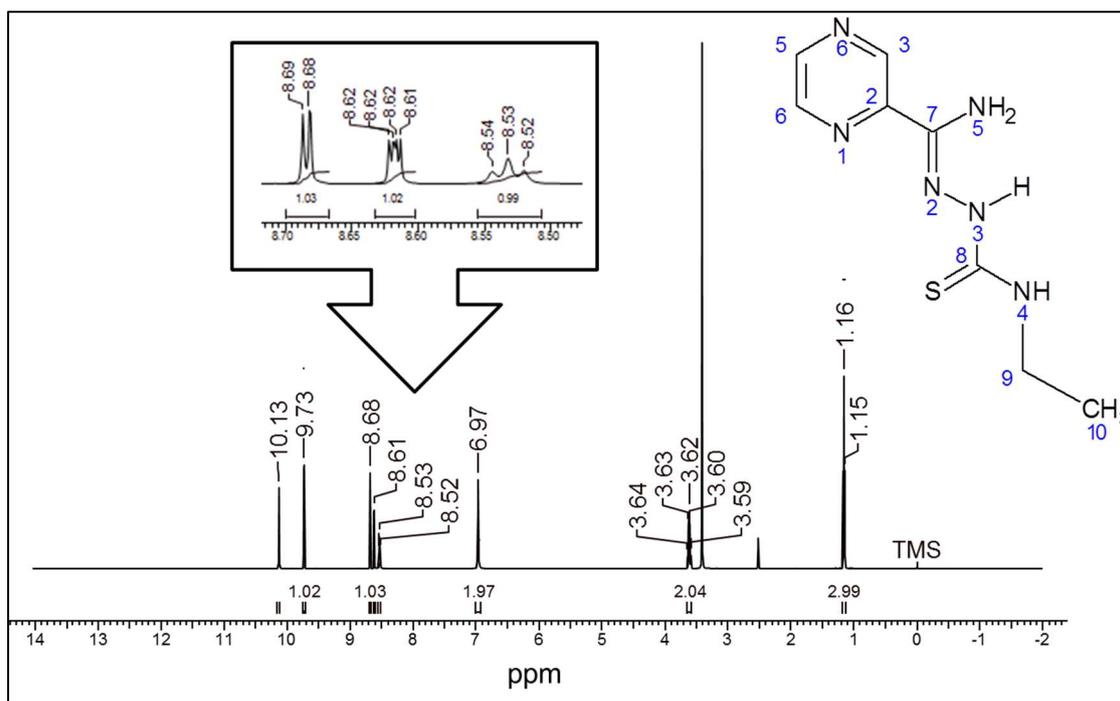
Fonte: A autora, 2022.

Figura 37 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **L02**, obtido em  $\text{DMSO-}d_6$



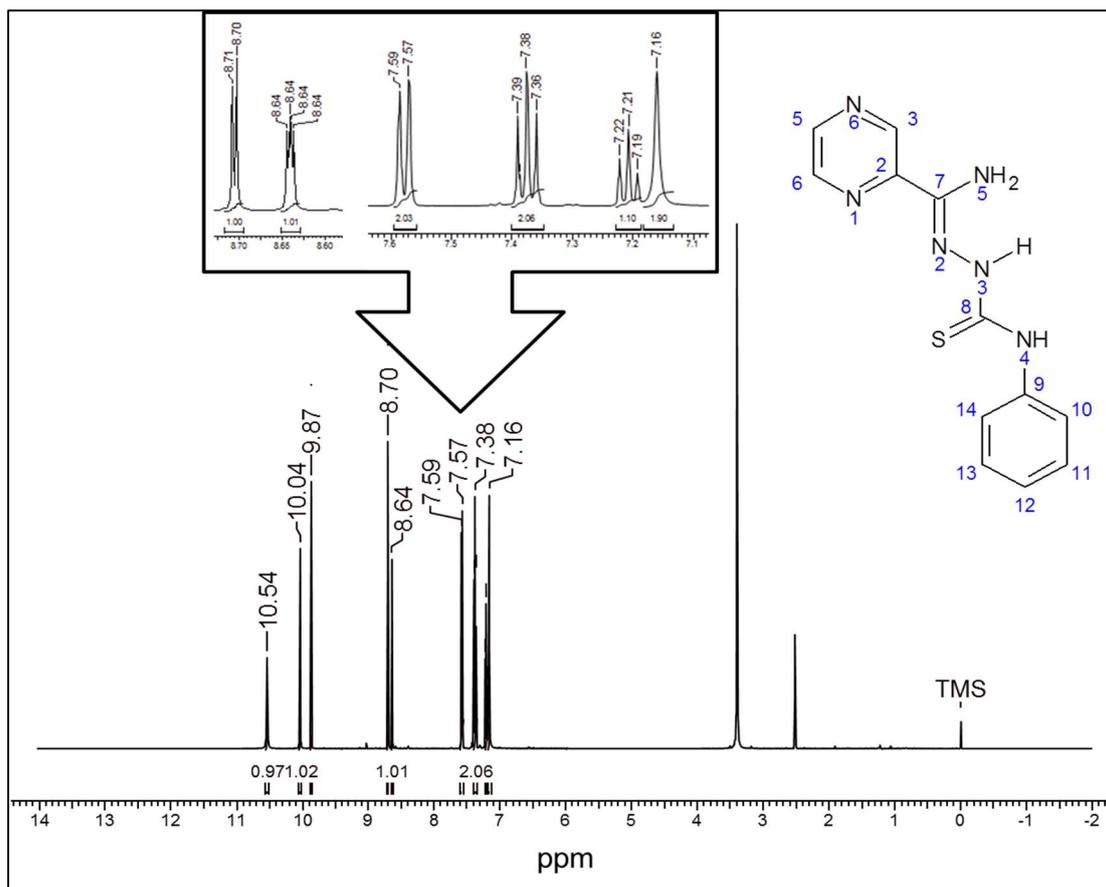
Fonte: A autora, 2022.

Figura 38 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **L03**, obtido em  $\text{DMSO-}d_6$



Fonte: A autora, 2022.

Figura 39 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **L04**, obtido em  $\text{DMSO-}d_6$

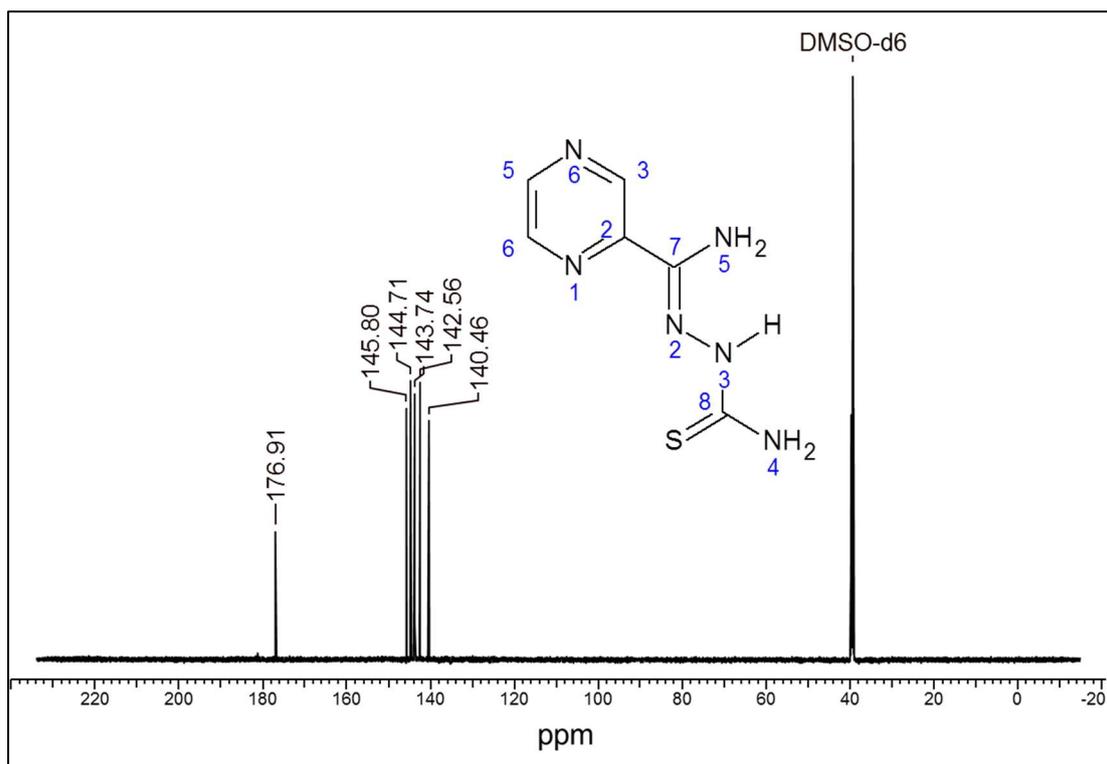


Fonte: A autora, 2022.

As moléculas estão na conformação tautomérica de tiona, que se expressa nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , nos quais os deslocamentos químicos referentes a  $\text{C}=\text{S}$  estão com menor blindagem do que na forma tiol  $\text{C}-\text{S}$ . (LESSA et al., 2010). Como se pode verificar no intervalo 175,11 – 177,04 ppm, aparente nos espectros de todas as moléculas que aparecem nas Figuras 40 – 43.

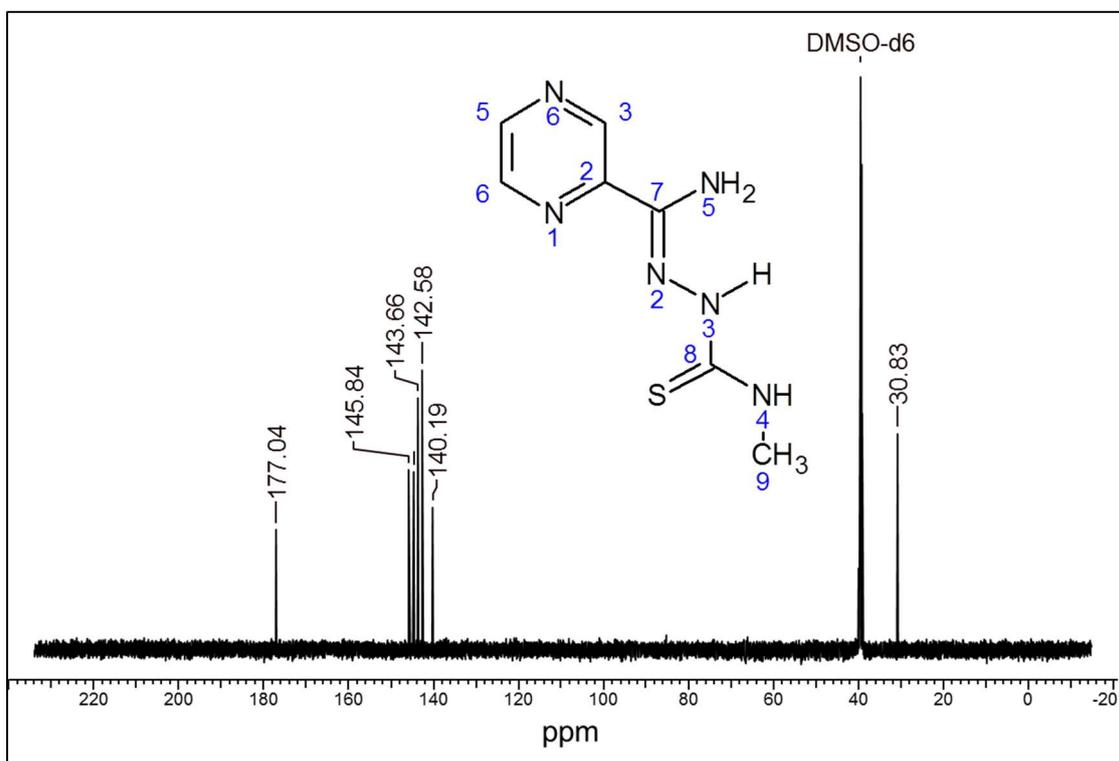
Nas Tabelas 17 e 18 são apresentados, dentre outros, dados de deslocamentos químicos e atribuições para hidrogênios e carbonos, respectivamente presentes nas estruturas de **L01–L04**.

Figura 40 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **L01**, obtido em  $\text{DMSO-}d_6$



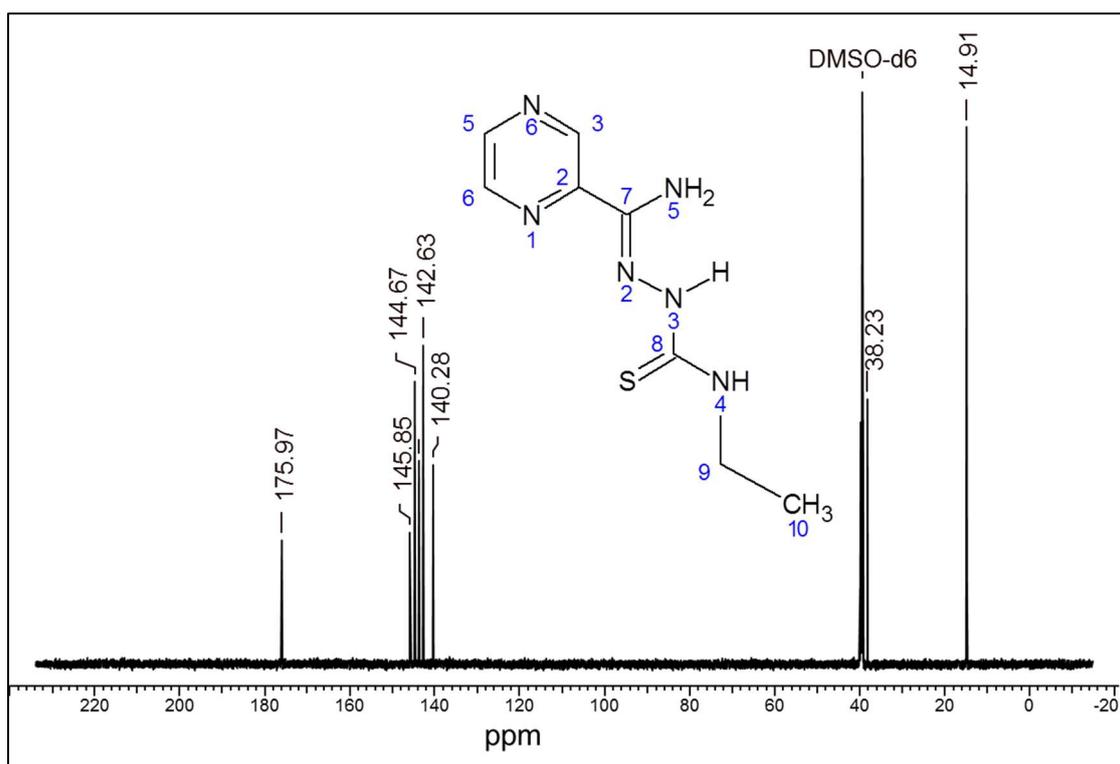
Fonte: A autora, 2022.

Figura 41 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **L02**, obtido em  $\text{DMSO-}d_6$



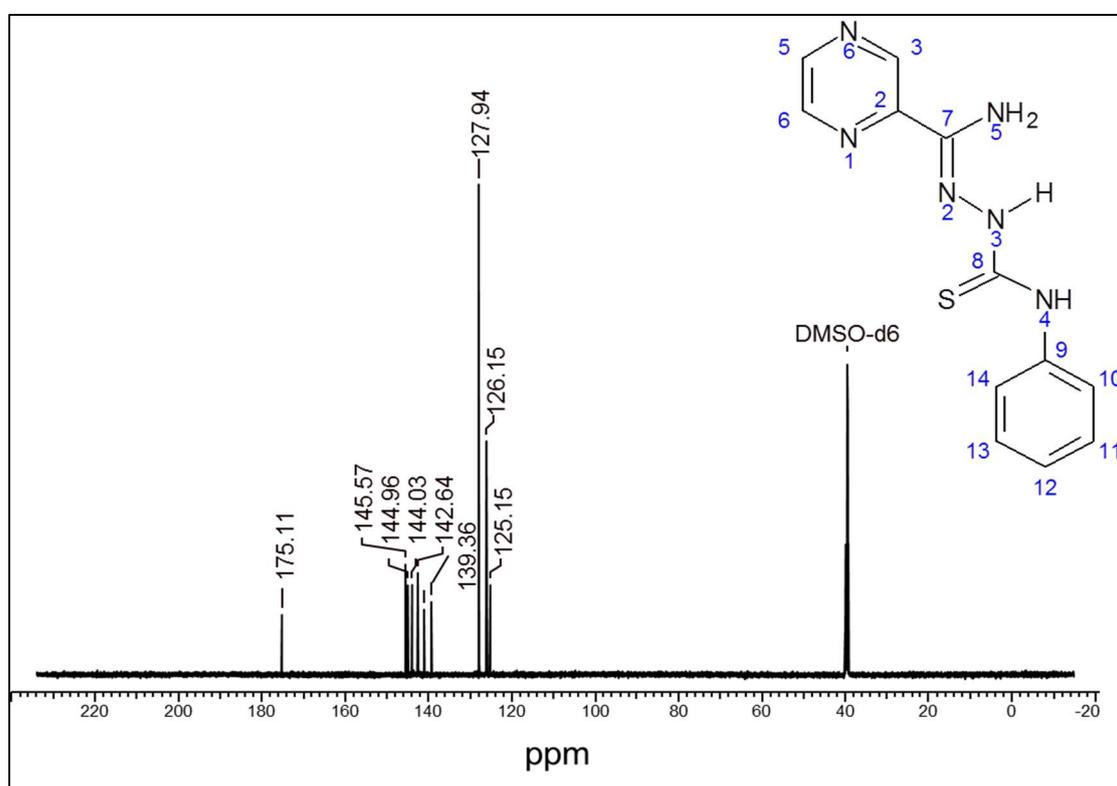
Fonte: A autora, 2022.

Figura 42 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **L03**, obtido em  $\text{DMSO-}d_6$



Fonte: A autora, 2022.

Figura 43 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **L04**, obtido em  $\text{DMSO-}d_6$



Fonte: A autora, 2022.

Tabela 17 - Atribuição (A), número de hidrogênios (N°), deslocamento químico ( $\delta$ ), multiplicidade<sup>a</sup>, constante de acoplamento ( $J$ , Hz) dos sinais de RMN de <sup>1</sup>H de **L01**, **L02**, **L03** e **L04**.

A	N°	L01	L02	L03	L04
N(5)H	2	6,98 (s)	6,96 (s)	6,97 (s)	7,16(s)
N(4)H	1	8,05 (s)	8,47 (q) $J= 4,40$	8,53 (t) $J= 5,87$	10,04(s)
N(4)H	1	8,01 (s)			
N(3)H	1	10,18 (s)	10,21 (s)	10,13 (s)	10,54 (s)
C(3)H	1	9,70 (d) $J= 1,83$	9,74 (d) $J= 1,47$	9,73 (d) $J= 1,47$	9,87 (d) $J= 1,47$
C(5)H	1	8,61 (dd) $J= 1,60; 2,51$	8,62 (dd) $J= 1,47; 2,93$	8,59(dd) $J= 1,71; 2,69$	8,64 (dd) $J= 1,47; 2,45$
C(6)H	1	8,68 (d) $J= 2,74$	8,68 (d) $J= 2,93$	8,69(d) $J= 2,45$	8,71 (d) $J= 2,45$
CH <sub>3</sub>	3		3,04 (d) $J= 4,40$	1,16(t) $J= 7,09$	
CH <sub>2</sub>	2			3,62(m)	
C(9)H	1				
C(10)Ha <sup>b</sup>	1				7,58 (d) $J= 7,34$
C(10)He <sup>c</sup>	1				
C(11)Ha	1				7,38 (m)
C(11)He	1				
C(12)Ha	1				7,21 (t) $J= 7,34$

Legenda: <sup>a</sup>Multiplicidade: s = simpleto; d = duplete; dd= duplo duplete; t = tripleto; q = quadruplete; m = multiplete. <sup>b</sup> a = axial. <sup>c</sup> e = equatorial  
Fonte: A autora, 2022.

Tabela 18 - Atribuições (A) e deslocamentos químicos (ppm) dos sinais de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **L01**, **L02**, **L03** e **L04**.

A	L01	L02	L03	L04
C5	142,56	142,58	142,63	142,64
C3	143,74	143,66	143,71	144,03
C6	144,71	144,61	144,67	144,96
C7=N	140,46	140,19	140,28	141,12
C8=S	176,91	177,04	175,97	175,11
C2	145,80	145,84	145,85	145,57
CH <sub>2</sub>			38,23	
CH <sub>3</sub>		30,84	14,91	
C(9)				127,94
C(10)/C(14)				126,15
C(11)/C(13)				125,15
C(12)				139,36

Fonte: A autora, 2022.

### 3.1.4 Espectroscopia eletrônica (UV-Vis)

Os grupos azometino e tioamida das tiossemicarbazonas possuem banda de absorção com as transições  $n \rightarrow \pi^*$  em 355 nm. (RIOBÓ, 2007) Os ligantes apresentam absorção máxima entre 353-360 nm, em ambos os solventes testados, corroborando as expectativas para os espectros eletrônicos das tiossemicarbazonas ligantes. A absorvidade molar dos ligantes **L01-L04** em DMF está entre  $1,5 \times 10^4$  e  $2,3 \times 10^4$   $\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ . Enquanto, a absorvidade molar dos ligantes **L01-L04** em DMSO está entre  $8,5 \times 10^3$  e  $5,0 \times 10^4$   $\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ . As bandas observadas nos espectros eletrônicos das tiossemicarbazonas L01-L04 em DMF e DMSO, com seus respectivos valores de  $\epsilon$  na Tabela 19.

As Figuras 44 – 51 mostram os espectros eletrônicos das soluções dos ligantes em DMF e DMSO.

O cálculo da absorvidade molar dos ligantes **L01-L04** foi realizado a partir da Lei de Lambert-Beer, onde temos:

$$A = \epsilon \cdot c \cdot l \quad \therefore \quad \epsilon = \frac{A}{c \cdot l} \quad \text{onde:}$$

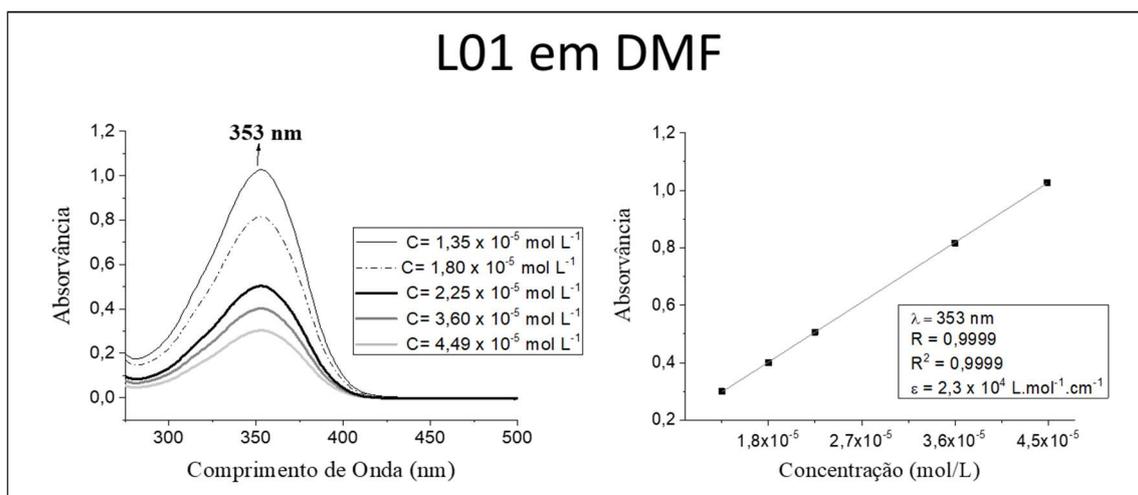
$\varepsilon$  = absorptividade molar ( $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ );

A = absorvância;

c = concentração da amostra ( $\text{mol L}^{-1}$ );

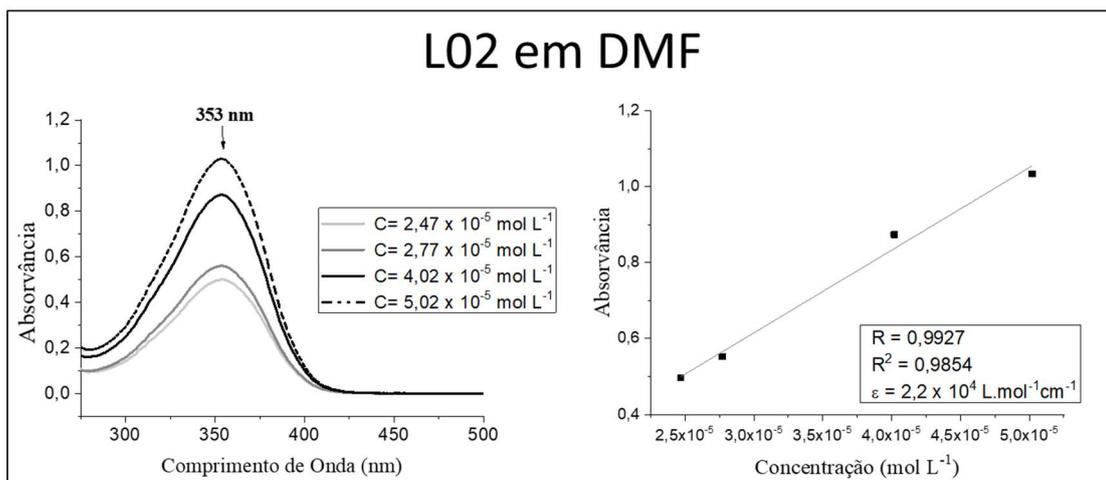
l = caminho óptico da cubeta (cm).

Figura 44 - Espectros eletrônicos no UV-Visível da tiossemicarbazona L01 em DMF e regressão linear para  $\lambda_{\text{máximo}}$  353 nm, obtida a partir das curvas de diluição contidas no gráfico Absorvância versus  $\lambda$



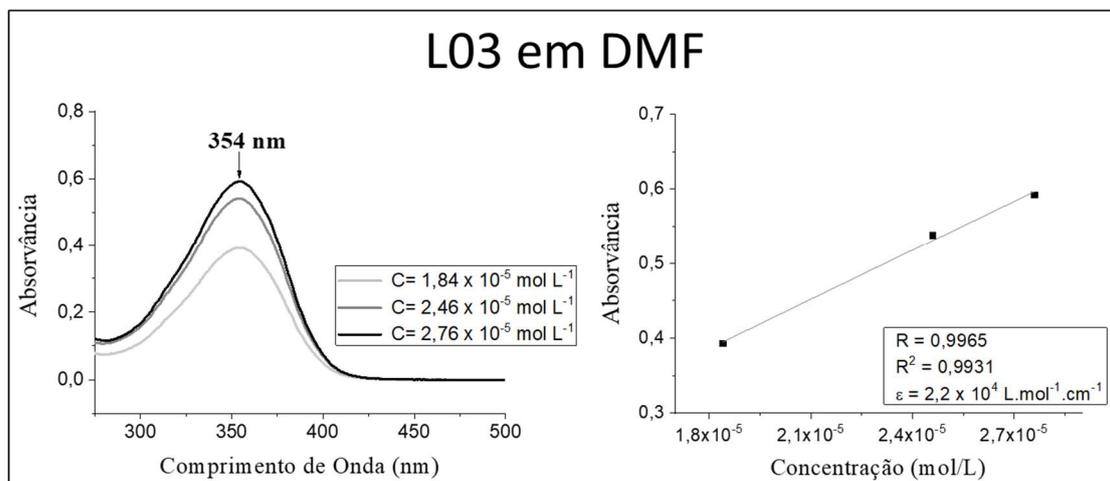
Fonte: A autora, 2022.

Figura 45 - Espectros eletrônicos no UV-Visível da tiossemicarbazona L02 em DMF e regressão linear para  $\lambda_{\text{máximo}}$  353 nm, obtida a partir das curvas de diluição contidas no gráfico Absorvância versus  $\lambda$



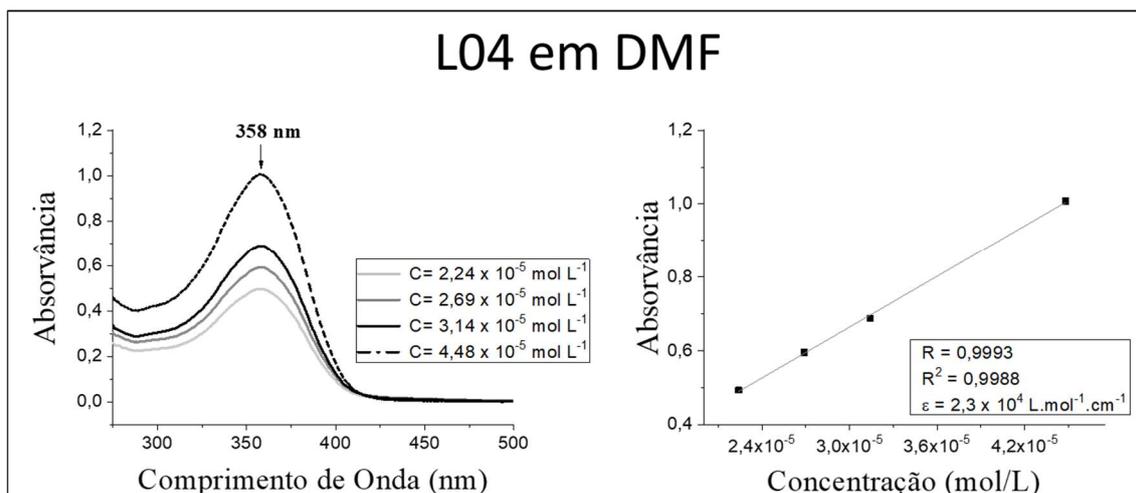
Fonte: A autora, 2022.

Figura 46 - Espectros eletrônicos no UV-Visível da tiossemicarbazona L03 em DMF e regressão linear para  $\lambda_{\text{máximo}}$  354 nm, obtida a partir das curvas de diluição contidas no gráfico Absorvância versus  $\lambda$



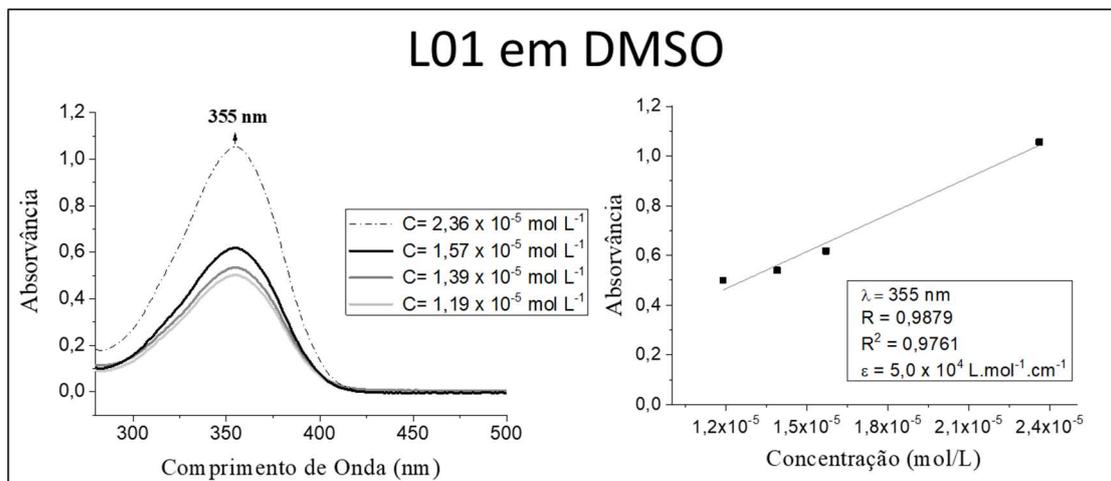
Fonte: A autora, 2022.

Figura 47 - Espectros eletrônicos no UV-Visível da tiossemicarbazona L04 em DMF e regressão linear para  $\lambda_{\text{máximo}}$  358 nm, obtida a partir das curvas de diluição contidas no gráfico Absorvância versus  $\lambda$



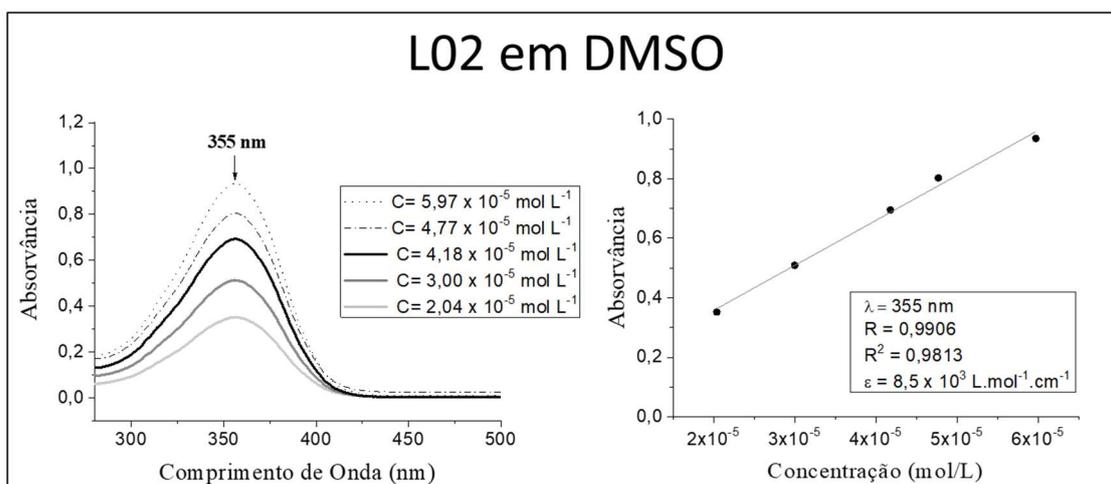
Fonte: A autora, 2022.

Figura 48 - Espectros eletrônicos no UV-Visível da tiossemicarbazona L01 em DMSO e regressão linear para  $\lambda_{\text{máximo}}$  355 nm, obtida a partir das curvas de diluição contidas no gráfico Absorvância versus  $\lambda$



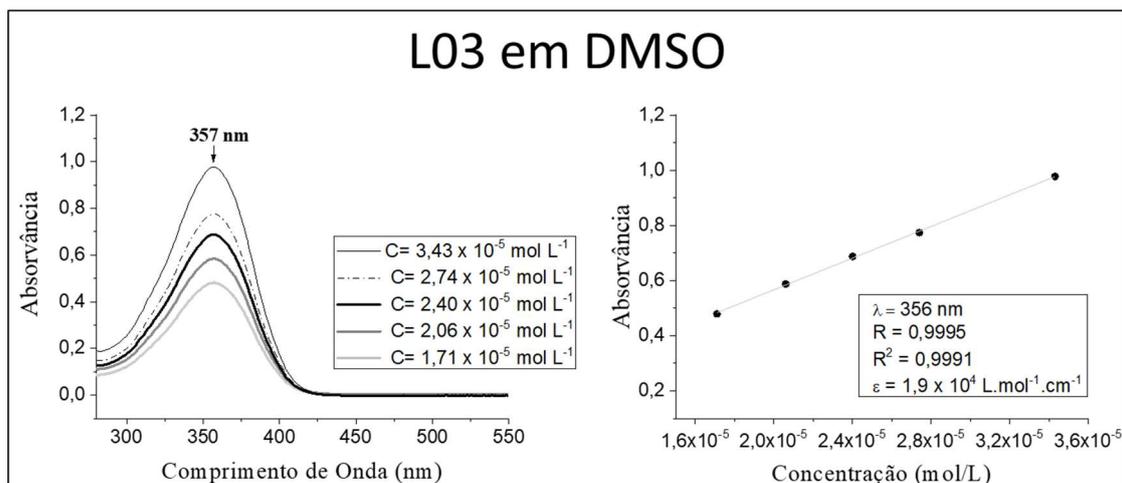
Fonte: A autora, 2022.

Figura 49 - Espectros eletrônicos no UV-Visível da tiossemicarbazona L02 em DMSO e regressão linear para  $\lambda_{\text{máximo}}$  355 nm, obtida a partir das curvas de diluição contidas no gráfico Absorvância versus  $\lambda$



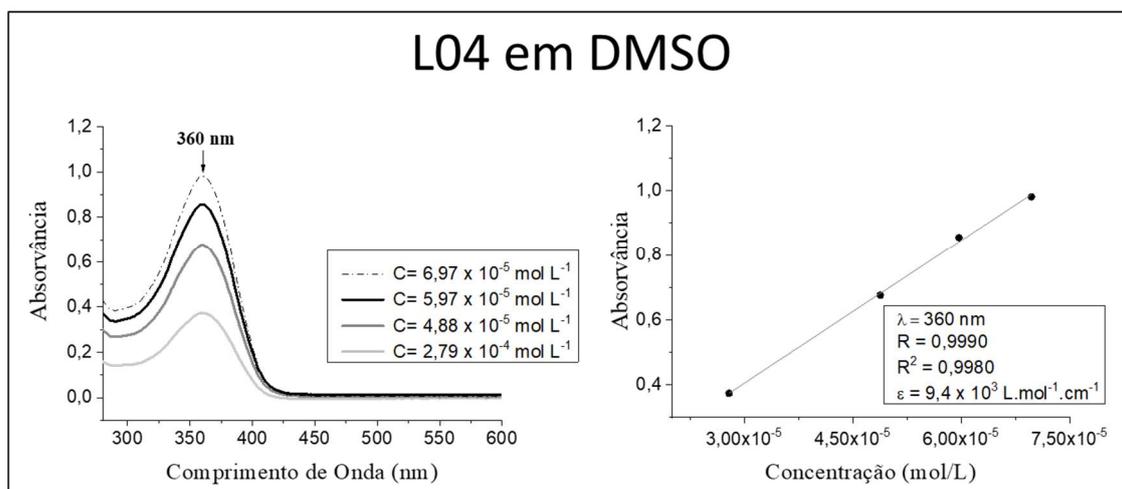
Fonte: A autora, 2022.

Figura 50 - Espectros eletrônicos no UV-Visível da tiossemicarbazona **L03** em DMSO e regressão linear para  $\lambda_{\text{máximo}}$  357 nm, obtida a partir das curvas de diluição contidas no gráfico Absorvância *versus*  $\lambda$



Fonte: A autora, 2022.

Figura 51 - Espectros eletrônicos no UV-Visível da tiossemicarbazona **L04** em DMSO e regressão linear para  $\lambda_{\text{máximo}}$  360 nm, obtida a partir das curvas de diluição contidas no gráfico Absorvância *versus*  $\lambda$



Fonte: A autora, 2022.

Tabela 19 - Bandas<sup>a</sup> observadas nos espectros eletrônicos das tiossemicarbazonas **L01-L04** em DMF e DMSO, com seus respectivos valores de  $\epsilon$ <sup>b</sup>.

Ligantes	Solvente	Banda <sup>ab</sup>	Atribuições
<b>L01</b>	DMSO	355 (49689)	Transição $n \rightarrow \pi^*$
	DMF	353 (23159)	Dos grupos azometino e tioamida
<b>L02</b>	DMSO	355 (8533)	Transição $n \rightarrow \pi^*$
	DMF	353 (21758)	Dos grupos azometino e tioamida
<b>L03</b>	DMSO	357 (19012)	Transição $n \rightarrow \pi^*$
	DMF	354 (21910)	Dos grupos azometino e tioamida
<b>L04</b>	DMSO	360 (9409)	Transição $n \rightarrow \pi^*$
	DMF	358 (22986)	Dos grupos azometino e tioamida

Legenda: <sup>a</sup>Comprimento de onda( $\lambda$ ) em nm. <sup>b</sup>Coefficiente de absorvidade molar ( $\epsilon$ ) entre parênteses, em  $L.mol^{-1}cm^{-1}$ .

Fonte: A autora, 2022.

### 3.1.5 Espectrometria de massas

O estudo de espectrometria de massas com ionização por *electrospray* foi realizado para avaliação da composição das tiossemicarbazonas sintetizadas neste trabalho. Para realização das análises as amostras foram solubilizadas em metanol e os espectros foram adquiridos no modo negativo. A Tabela 20 mostra os dados obtidos pela análise de ESI-MS.

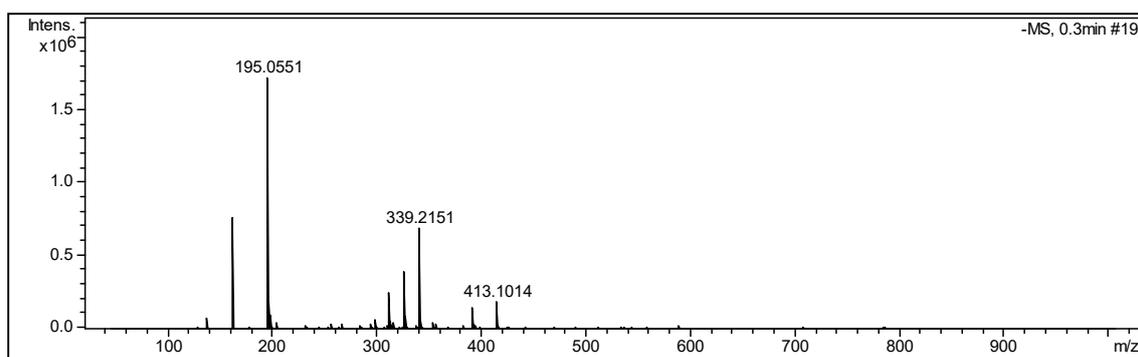
Tabela 20 - Dados de ESI-MS para o íon molecular das tiossemicarbazonas **L01-L04**

Composto	m/z experimental	m/z teórico	Atribuição
<b>L01</b>	195,1	195,0	$C_6H_7N_6S^-$
<b>L02</b>	209,1	209,1	$C_7H_9N_6S^-$
<b>L03</b>	223,1	223,1	$C_8H_{11}N_6S^-$
<b>L04</b>	271,1	271,1	$C_{12}H_{11}N_6S^-$

Fonte: A autora, 2022.

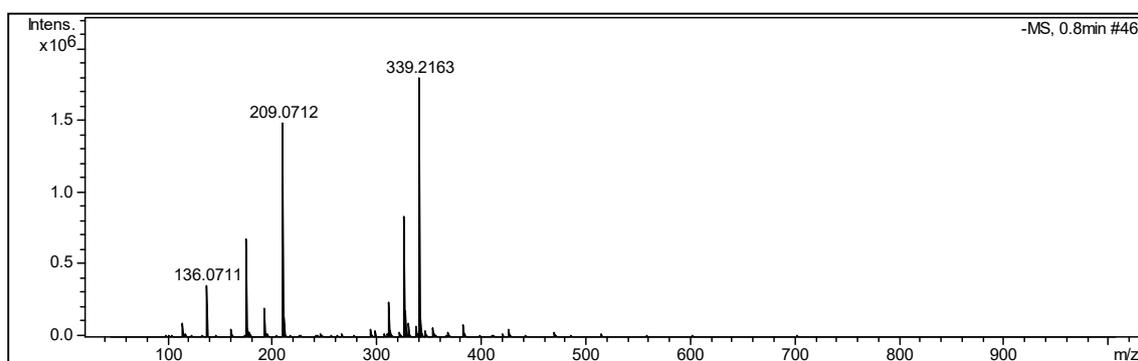
O pico do íon molecular das tiossemicarbazonas é evidente no espectro das quatro moléculas. Nos espectros de **L01**, **L02**, **L03** e **L04** aparecem picos coincidentes, possivelmente de impurezas do equipamento, como pode ser visto nas Figuras 52-55.

Figura 52 - Espectro de massas (em metanol) da tiossemicarbazona **L01**, obtido no modo negativo.



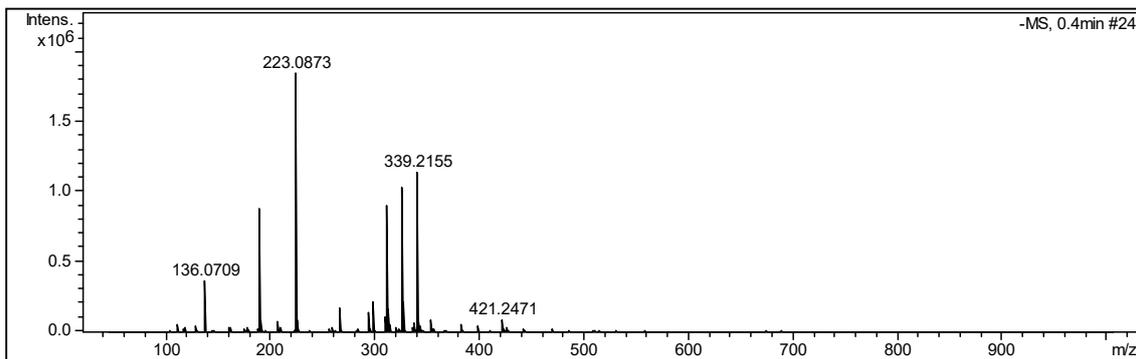
Fonte: A autora, 2022.

Figura 53 - Espectro de massas (em metanol) da tiossemicarbazona **L02**, obtido no modo negativo.



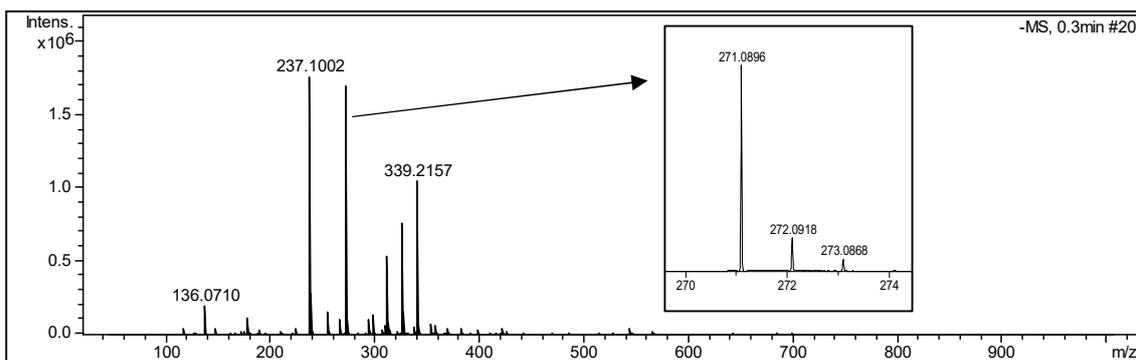
Fonte: A autora, 2022.

Figura 54 - Espectro de massas (em metanol) da tiossemicarbazona **L03**, obtido no modo negativo.



Fonte: A autora, 2022.

Figura 55 - Espectro de massas (em metanol) da tiossemicarbazona **L04**, obtido no modo negativo.



Fonte: A autora, 2022.

## 4 COMPLEXOS DE RUTÊNIO(II) E RUTÊNIO(III)

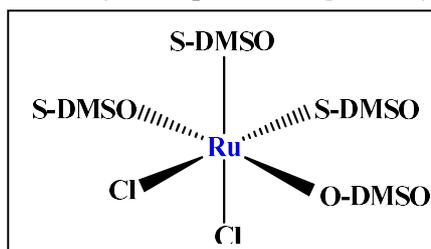
Apresentaremos a seguir os resultados de caracterização dos complexos de rutênio(III) **C01-C04 (Grupo 1)**, dos complexos de rutênio(II) **C05-C08 (Grupo 2)** e do precursor  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ , utilizado na síntese de todo o Grupo 2. Tanto os complexos do **Grupo 1** como os complexos do **Grupo 2** são inéditos.

### 4.1 Caracterização do precursor $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$

O precursor  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$  foi utilizado para originar os complexos do **Grupo 2 (C05-C08)**, sendo sua caracterização realizada através da espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV), análise elementar (C, H e N) e espectrometria de massas com ionização por *electrospray* (ESI-MS).

A partir da metodologia utilizada para síntese do precursor obtém-se o isômero *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ , onde dois cloretos estão ligados em posição “*cis*”, além de três moléculas de DMSO ligadas ao metal através do enxofre (*S*-DMSO) e uma molécula de DMSO ligada ao centro metálico pelo oxigênio (*O*-DMSO). (EVANS; SPENCER; WILKINSON, 1973; CALANDRELI, 2009)

O sulfóxido no  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$  (ou *cis*- $[\text{RuCl}_2(\text{S-DMSO})_3(\text{O-DMSO})]$ ) está em uma posição “*trans*” ao cloreto, sendo o primeiro receptor  $\pi$  de campo forte e o segundo doador  $\pi$  de campo fraco resultando em interações *trans*-cooperativas que fortalecem as ligações *Cl*-Ru-(*S*-DMSO) que acontece no plano da molécula. Já nas posições axiais, a existência de duas moléculas de *S*-DMSO (caráter receptor  $\pi$ ) em posições opostas provoca competição pelos elétrons  $\pi$  do centro metálico, assim, a ligação do rutênio(II) ao *O*-DMSO (doador  $\sigma$ ) na posição *trans* ao *S*-DMSO é favorecida. (SILVA; TOMA, 1993), como mostra a Figura 56 que se segue.

Figura 56 - Estrutura de coordenação do precursor  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ 

Fonte: SILVA; TOMA, 1993. (Adaptado)

#### 4.1.1 Características gerais: massas molares, rendimentos e propriedades físicas

O ponto de fusão do precursor  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$  não foi observado, pois no intervalo de temperatura 208,2 – 208,8 °C houve degradação do sólido verificada a partir da mudança de cor de amarelo intenso para verde. A análise elementar do precursor resultou na fórmula molecular prevista nos cálculos teóricos. Os resultados são apontados na Tabela 21.

Tabela 21 - Propriedades e microanálises realizadas para o precursor  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ 

Complexo	Cor	Rendimento (%)	Fórmula Molecular	Massa Molar $\text{g mol}^{-1}$	% C <sup>a</sup>	% N <sup>a</sup>	% H <sup>a</sup>
$[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$	Amarelo intenso	68	$\text{RuC}_8\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{S}_4$	484,51	19,96 (19,81)	0,02 (0,00)	5,02 (4,95)

Legenda: Análise elementar (%C, %N e %H). <sup>a</sup> Dados teóricos de % C, H e N.

Fonte: A autora, 2022.

#### 4.1.2 Espectroscopia vibracional na região no infravermelho

O espectro vibracional no infravermelho (IV) do precursor  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$  foi obtido em pastilha de KBr na região de 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  (Figura 57) e por reflectância total atenuada (ATR) na região 4000 – 600  $\text{cm}^{-1}$  (APÊNDICE A). A fim de elucidar os estiramentos Ru-A (onde A, é o átomo doador do ligante), também foram obtidos espectros em pastilha de CsI na região de 700–150  $\text{cm}^{-1}$ , que aparece na Figura 58.

Na Tabela 22 mostram-se as principais bandas de absorção no IV do precursor. A banda  $\nu$ SO no dimetilsulfóxido (DMSO) ocorre a  $1055\text{ cm}^{-1}$ , sua banda é intensa e ampla. O número de onda desta mesma banda, quando da ligação com o metal, é maior devido ao aumento na ordem de ligação SO. Contudo, quando a ligação ocorre através do átomo de oxigênio a ordem da ligação diminui e a banda aparece em menor frequência. Observa-se que a banda forte que ocorre no DMSO livre é dividida no complexo formado e aparece em  $1087\text{-}1115\text{ cm}^{-1}$ . A força e posição podem ser atribuídas a  $\nu$ SO ligada por *S*-DMSO. Enquanto a banda  $930\text{ cm}^{-1}$  é atribuída a  $\nu$ SO ligada por *O*-DMSO. Assim, verifica-se que ocorre ligação do DMSO com o metal tanto através do átomo de oxigênio, como através do átomo de enxofre. (EVANS; SPENCER; WILKINSON, 1973).

O complexo precursor  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$  possui três tipos de vibrações metal-ligante que correspondem as ligações Ru-O, Ru-S e Ru-Cl. As bandas  $\nu$ Ru-ligante que aparecem em  $485\text{ cm}^{-1}$  e  $426\text{ cm}^{-1}$  podem ser atribuídas a  $\nu$ Ru-O e  $\nu$ Ru-S, respectivamente. Assim como verificado nos estudos de BORA e SINGH (1976) e OLIVEIRA (1990). As bandas referentes a ligação Ru-Cl encontram-se entre  $248\text{-}348\text{ cm}^{-1}$ . (GILBERT; WILKINSON, 1969; OLIVEIRA, 1990)

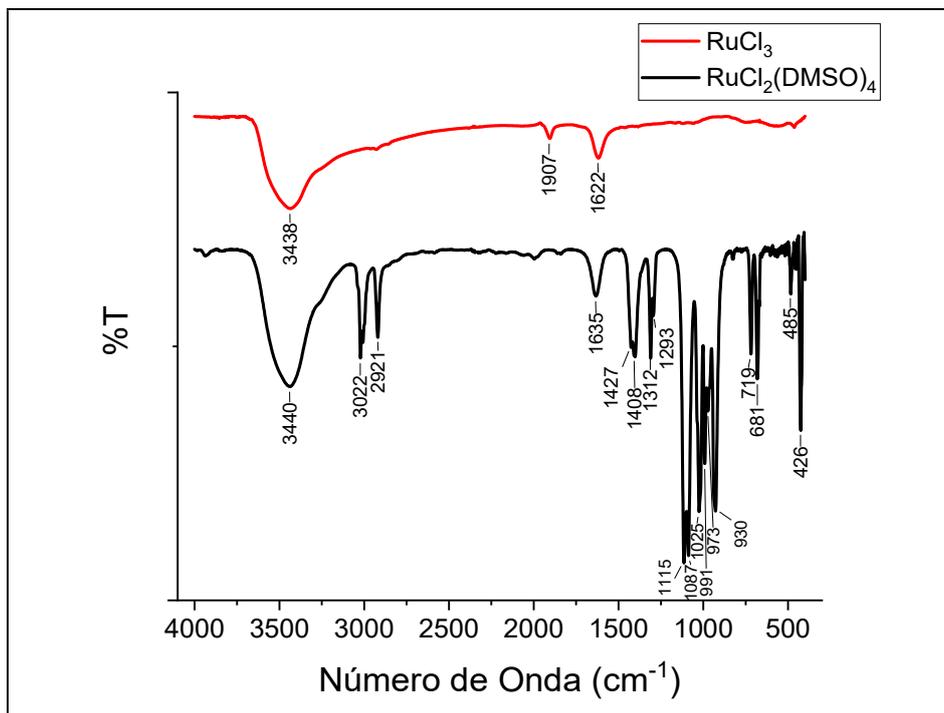
Tabela 22 - Principais bandas no IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) do precursor  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$

Composto	$[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$
$\nu$ CH	3022, 2921
$\delta$ (CH)	1427, 1408, 1312, 1293
$\nu$ SO ( <i>S</i> -DMSO)	1115, 1087
$\rho$ CH	1025, 991, 973
$\nu$ SO ( <i>O</i> -DMSO)	930
$\nu$ CS	719, 681
$\nu$ Ru-ligante	485, 426

Legenda:  $\nu$  = estiramento,  $\delta$  = deformação angular simétrica no plano (tesoura),  $\rho$  = deformação fora do plano. Dados de análises obtidas em pastilha de KBr.

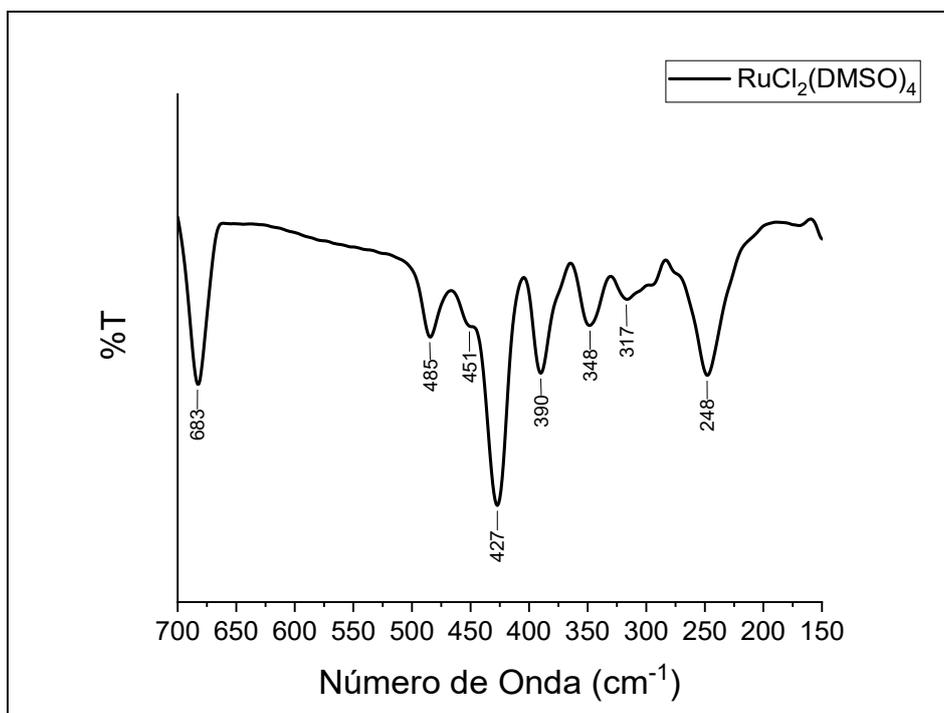
Fonte: A autora, 2022.

Figura 57 - Espectro no infravermelho de  $\text{RuCl}_3$  e do  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ , precursor dos complexos do **Grupo 2 (C05-C08)**, obtido em pastilha de KBr ( $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ )



Fonte: A autora, 2022.

Figura 58 - Espectro no infravermelho do  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ , precursor dos complexos do **Grupo 2 (C05-C08)**, obtido em pastilha de CsI ( $700 - 150 \text{ cm}^{-1}$ )

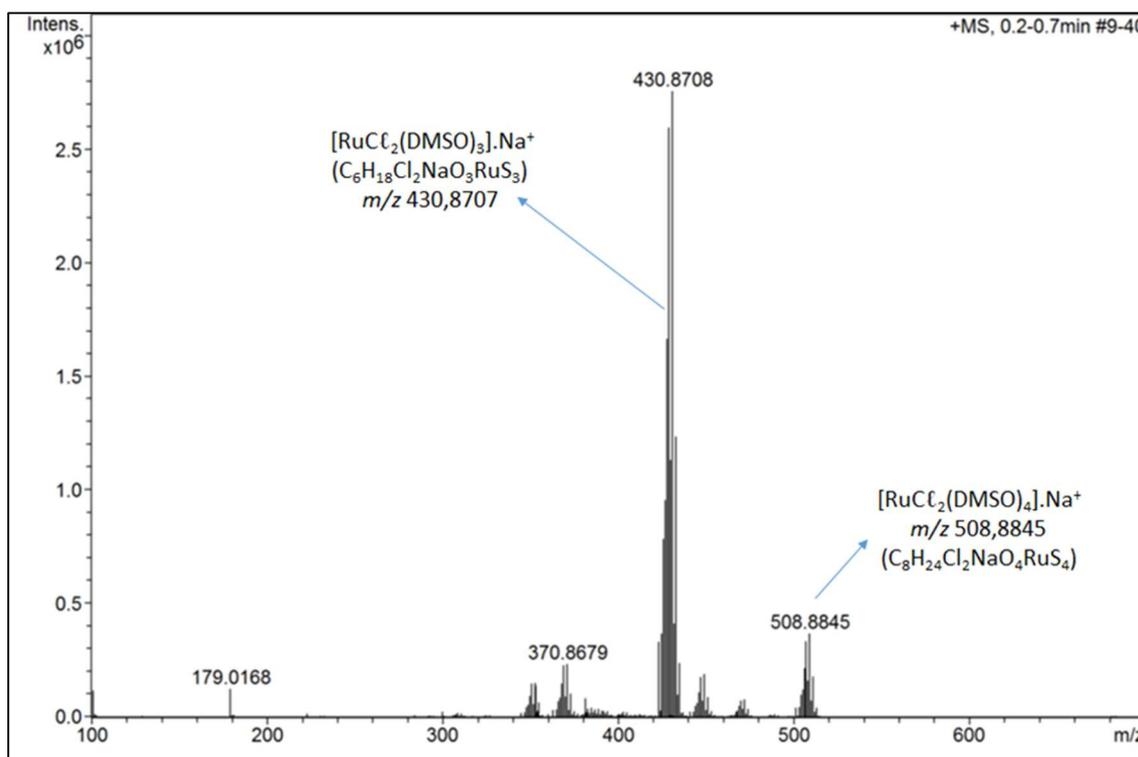


Fonte: A autora, 2022.

### 4.1.3 Espectrometria de massas

O espectro do precursor  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$  foi obtido em solução metanólica e no modo positivo (Figura 59). Espécies que contém rutênio são facilmente identificadas, uma vez que o metal apresenta sete isótopos estáveis com proporções relativas que permitem que a maioria seja observada no perfil isotópico. Infelizmente não se dispõe da ampliação dos conjuntos de sinais, o que impede a realização de uma discussão mais rica sobre o perfil isotópico e ainda sobre o quantitativo de cloro presente em cada espécie em solução. Ainda assim, chama-se a atenção para os picos em  $m/z$  508,8845, que foi atribuído à espécie  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]\cdot\text{Na}^+$ , e em  $m/z$  430,8708, proposto como a perda pelo precursor de um ligante DMSO e a incorporação do íon sódio, resultando na formação da espécie  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_3]\cdot\text{Na}^+$ . Vale salientar que essa última é a espécie majoritária em solução, sugerindo assim a labilidade de uma das moléculas de DMSO no solvente utilizado. De acordo com a literatura, essa molécula de DMSO corresponde àquela coordenada ao metal pelo oxigênio (EVANS; SPENCER; WILKINSON, 1973; CALANDRELI, 2009; SILVA; TOMA, 1993).

Figura 59 - Espectro ESI-MS do precursor  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ , obtido no modo positivo.



Fonte: A autora, 2022.

## 4.2 Caracterização dos complexos de Rutênio(II) (C01-C04) e Rutênio(III) (C05-C08)

Os complexos foram caracterizados por ponto de fusão (PF), espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV), condutivimetria, análise térmica, análise elementar (C, H e N) e espectrometria de massas.

Conforme mencionado na parte experimental, foram sintetizados dois grupos de complexos de rutênio a partir das tiossemicarbazonas **L01–L04**, empregando-se duas metodologias diferentes (Tabela 23). Para facilitar a compreensão da discussão, são apresentadas na Figura 60 as estruturas propostas para os complexos **C01–C08** baseando-se nas caracterizações realizadas até o momento.

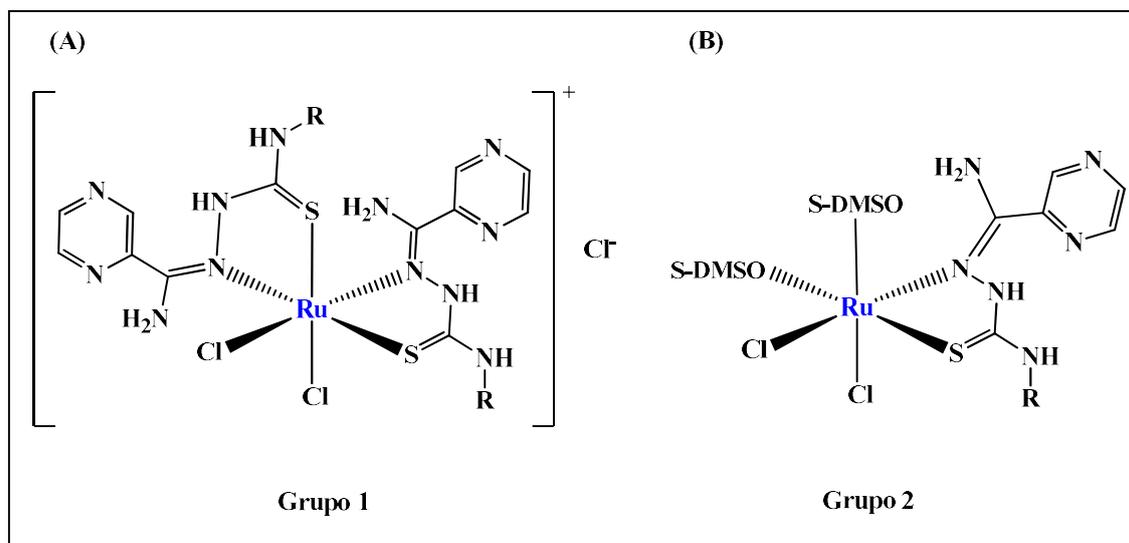
Tabela 23 - Códigos usados para os compostos de rutênio sintetizados a partir dos ligantes **L01-L04**

Grupo de complexos Tiossemicarbazona	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>
L01	C1	C5
L02	C2	C6
L03	C3	C7
L04	C4	C8

Legenda: <sup>a</sup> **Grupo 1**: complexos de rutênio formados a partir da reação direta entre  $\text{RuCl}_3 \cdot 1,28\text{H}_2\text{O}$  e a tiossemicarbazona desejada na proporção 1:2 (metal:ligante). <sup>b</sup> **Grupo 2**: complexos de rutênio formados a partir da reação equimolar entre o precursor  $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$  e a tiossemicarbazona desejada.

Fonte: A autora, 2022.

Figura 60 - Estruturas propostas para os complexos de rutênio do **Grupo 1** (A) e do **Grupo 2** (B)



Legenda: Moléculas de solventes de cristalização foram omitidas para fins de clareza. R = H (**L01**), CH<sub>3</sub> (**L02**), CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (**L03**), C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (**L04**)

Fonte: A autora, 2022.

#### 4.2.1 Características gerais: massas molares, rendimentos e propriedades físicas

Os complexos produzidos não chegaram ao seu ponto de fusão, tendo sido atingido o máximo do equipamento, 350 °C, o que sugere que os complexos foram formados já que seus pontos de fusão se distanciam dos ligantes que os originaram, cujos valores encontram-se abaixo de 300 °C.

A análise elementar dos complexos sugere as fórmulas moleculares de acordo com as propostas de estruturas previstas. Para o **Grupo 1 (C01–C04)** foi proposta a presença de íon Ru<sup>3+</sup>, tiossemicarbazona neutra e cloreto na proporção 1:2:3. Devido à baixa solubilidade desses compostos em diversos solventes testados (etanol, metanol, acetonitrila, DMF e DMSO), foi medida sua condutividade elétrica apenas em DMSO na concentração 1,0 x 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup> imediatamente e 1 h após o preparo das soluções. Os baixos valores de condutividade molar (Tabela 24 - 27) encontrados sugerem que os compostos são não-eletrólitos. Porém esses dados devem ser analisados com ressalva, uma vez que podem ser resultantes da baixa concentração usada (1,0 x 10<sup>-4</sup> mol L<sup>-1</sup>) e da baixa solubilidade dos complexos.

Para o **Grupo 2 (C05–C08)**, dados de análise elementar sugerem a presença de íon  $\text{Ru}^{2+}$ , cloreto, DMSO e tiossemicarbazona na proporção 1:2:2:1. Como o precursor usado foi  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$  (proporção  $\text{Ru}^{2+}:\text{Cl}^-:\text{DMSO}$  igual a 1:2:4), é possível que durante a síntese dos complexos **C05–C08** duas moléculas de DMSO do precursor foram substituídas por uma molécula da tiossemicarbazona, a qual estaria, portanto, coordenada na forma bidentada. Os complexos do **Grupo 2** são mais solúveis em DMSO e DMF do que os complexos do **Grupo 1**. Dados de condutivimetria realizados para compostos do **Grupo 2** em DMF ( $1,0 \times 10^{-3}$  mol/L) apontam que **C05–C08** são não-eletrólitos (GEARY, 1971), de forma que os íons cloreto de fato estariam coordenados ao metal. Vale salientar que os compostos permanecem como não-eletrólitos após 1 h do preparo de suas soluções em DMF (Tabela 26 e 27), apesar da labilidade dos ligantes cloro.

Em alguns compostos também foi observada a presença de água e/ou etanol como solventes de cristalização, conforme pode ser verificada na fórmula proposta para cada complexo (Tabelas 24 – 27).

Vale salientar que todos os complexos, por serem pretos, a percepção da sua total solubilização torna-se difícil. Como será realizada posteriormente a análise dos complexos por UV-Vis, serão feitas novamente e em paralelo as medidas de sua condutividade elétrica em solução. Quando as amostras não estão totalmente solubilizadas, os sólidos remanescentes dispersam a radiação no UV-Vis e conseqüentemente a linha de base aparece acima do zero. Essa indicação auxiliará na percepção de quando os complexos estiverem totalmente solubilizados para então ser determinada a condutividade de forma mais confiável.

Tabela 24 - Propriedades e microanálises dos complexos do **Grupo 1 (C01 e C02)**

Complexo	C01 [Ru(L01) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]Cl·4H <sub>2</sub> O·EtOH	C02 [Ru(L02) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]Cl·H <sub>2</sub> O·EtOH
Cor	Preto	Preto
Rendimento (%)	68	71
Fórmula Molecular	RuC <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>12</sub> S <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>	RuC <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>12</sub> S <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>
Massa Molar (g mol <sup>-1</sup> )	718,03	692,03
Ponto de Fusão(°C) <sup>a</sup>	Acima de 350 °C (258,9 – 259,0)	Acima de 350 °C (192,4 – 192,5)

% C <sup>b</sup>	23,02 (23,42)	27,88 (27,77)
% N <sup>b</sup>	3,25 (4,21)	3,62 (4,08)
% H <sup>b</sup>	23,09 (23,41)	24,16 (24,29)
$\Lambda_M$	2,06 / 2,46	3,67 / 4,32

Legenda: Análise elementar (%C, %N e %H), Condutividade Molar ( $\Lambda_M$ ) em  $\text{Ohm}^{-1}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ , medido para soluções  $1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  dos complexos **C01–C02** em DMSO. <sup>a</sup> Pontos de fusão das tiossemicarbazonas correspondentes encontram-se entre parênteses. <sup>b</sup> Dados teóricos de % C, H e N nos complexos **C01–C02** encontram-se entre parênteses.

Fonte: A autora, 2022.

Tabela 25 - Propriedades e microanálises dos complexos do **Grupo 1 (C03 e C04)**.

Complexo	C03	C04
	[Ru(L03) <sub>2</sub> Cℓ <sub>2</sub> ]Cl·H <sub>2</sub> O·EtOH	[Ru(L04) <sub>2</sub> Cℓ <sub>2</sub> ]Cl·EtOH
<b>Cor</b>	Preto	Preto
<b>Rendimento (%)</b>	66	70
<b>Fórmula Molecular</b>	RuC <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>12</sub> S <sub>2</sub> Cℓ <sub>3</sub>	RuC <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>12</sub> S <sub>2</sub> Cℓ <sub>3</sub>
<b>Massa Molar (g mol<sup>-1</sup>)</b>	720,08	798,16
<b>Ponto de Fusão(°C)<sup>a</sup></b>	Acima de 350 °C (178,6 – 178,7)	Acima de 350 °C (184,9 – 185,0)
<b>% C<sup>b</sup></b>	29,62 (30,02)	39,14 (39,12)
<b>% N<sup>b</sup></b>	4,18 (4,48)	3,27 (3,79)
<b>% H<sup>b</sup></b>	23,02 (23,34)	20,69 (21,06)
<b><math>\Lambda_M</math></b>	4,77 / 5,12	3,54 / 4,18

Legenda: Análise elementar (%C, %N e %H), Condutividade Molar ( $\Lambda_M$ ) em  $\text{Ohm}^{-1}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ , medido para soluções  $1,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  dos complexos **C03–C04** em DMSO. <sup>a</sup> Pontos de fusão das tiossemicarbazonas correspondentes encontram-se entre parênteses. <sup>b</sup> Dados teóricos de % C, H e N nos complexos **C03–C04** encontram-se entre parênteses.

Fonte: A autora, 2022.

Tabela 26 - Propriedades e microanálises dos complexos do Grupo 2 (C05 e C06)

Complexos	C05	C06
	[Ru(L01)Cl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>2</sub> ]	[Ru(L02)Cl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>2</sub> ] $\cdot$ 1/2H <sub>2</sub> O
<b>Cor</b>	Marrom	Marrom
<b>Rendimento (%)</b>	83	70
<b>Fórmula Molecular</b>	RuC <sub>10</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> S <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RuC <sub>11</sub> H <sub>23</sub> N <sub>6</sub> S <sub>3</sub> O <sub>2,5</sub> Cl <sub>2</sub>
<b>Massa Molar (g.mol<sup>-1</sup>)</b>	524,47	547,51
<b>Ponto de Fusão(°C)<sup>a</sup></b>	Acima de 350 °C (258,9 – 259,0)	Acima de 350 °C (192,4 – 192,5)
<b>% C<sup>b</sup></b>	22,69 (22,90)	23,87 (24,13)
<b>% H<sup>b</sup></b>	4,11 (3,84)	4,28 (4,23)
<b>% N<sup>b</sup></b>	15,75 (16,02)	15,78 (15,35)
<b><math>\Lambda_M</math></b>	11,12 / 12,35	16,48 / 16,10

Legenda: Análise elementar (%C, %H e %N), Condutividade Molar ( $\Lambda_M$ ) em Ohm<sup>-1</sup>·cm<sup>2</sup>·mol<sup>-1</sup>, medido para soluções 1,0 x 10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup> dos complexos **C05–C06** em DMF. <sup>a</sup> Pontos de fusão das tiossemicarbazonas correspondentes encontram-se entre parênteses. <sup>b</sup> Dados teóricos de % C, H e N nos complexos **C05–C06** encontram-se entre parênteses.

Fonte: A autora, 2022.

Tabela 27 - Propriedades e microanálises dos complexos do Grupo 2 (C07 e C08)

Complexos	C07	C08
	[Ru(L03)Cl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>2</sub> ] $\cdot$ 1H <sub>2</sub> O	[Ru(L04)Cl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>2</sub> ]
<b>Cor</b>	Marrom	Marrom
<b>Rendimento (%)</b>	51	85
<b>Fórmula Molecular</b>	RuC <sub>12</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> S <sub>3</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	RuC <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> S <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
<b>Massa Molar (g.mol<sup>-1</sup>)</b>	570,55	600,57
<b>Ponto de Fusão(°C)<sup>a</sup></b>	Acima de 350 °C (178,6 – 178,7)	Acima de 350 °C (184,9 – 185,0)
<b>% C<sup>b</sup></b>	24,70 (25,26)	32,13 (32,00)
<b>% H<sup>b</sup></b>	4,32 (4,59)	4,00 (4,03)
<b>% N<sup>b</sup></b>	15,27 (14,73)	14,19 (13,99)
<b><math>\Lambda_M</math></b>	11,48 / 12,94	10,51 / 12,15

Legenda: Análise elementar (%C, %H e %N), Condutividade Molar ( $\Lambda_M$ ) em Ohm<sup>-1</sup>·cm<sup>2</sup>·mol<sup>-1</sup>, medido para soluções 1,0 x 10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup> dos complexos **C07–C08** em DMF. <sup>a</sup> Pontos de fusão das tiossemicarbazonas correspondentes encontram-se entre parênteses. <sup>b</sup> Dados teóricos de % C, H e N nos complexos **C07–C08** encontram-se entre parênteses.

Fonte: A autora, 2022.

#### 4.2.2 Espectroscopia no infravermelho

Os espectros vibracionais no infravermelho (IV) dos complexos **C01–C08** foram obtidos em pastilha de KBr na região de 4000–400  $\text{cm}^{-1}$ . Todos esses espectros apresentaram banda forte e larga na região acima de 3000  $\text{cm}^{-1}$ , característica de  $\nu(\text{OH})$ , e que pode ser indício de que água e etanol estão presentes nesses compostos, conforme foi proposto com base nos dados de análise elementar. Visando obter melhor definição das bandas na região acima de 3000  $\text{cm}^{-1}$ , sobretudo as de estiramento de ligações N-H, também foram obtidos os espectros por reflectância total atenuada (ATR) na região 4000 – 600  $\text{cm}^{-1}$ . A vantagem dessa técnica é a fina camada de material que é submetida à amostragem, o que possibilita minimização do sinal de interferentes, como a água, no espectro IV. No entanto, mesmo nos espectros em ATR (mostrados no APÊNDICE A), observamos uma banda larga na referida região, ainda que em menor intensidade, corroborando assim com proposta da presença de etanol e água na composição dos complexos.

Também foram obtidos espectros em pastilha de CsI na região de 700 – 30  $\text{cm}^{-1}$ , a fim de ter elucidação sobre os estiramentos Ru-A (onde A, é o átomo doador do ligante). Em todos os casos, para fins de comparação, também foram utilizados os espectros no IV das tiossemicarbazonas livres.

As figuras abaixo (Figuras 61 – 76) apresentam os espectros no IV dos complexos e das respectivas tiossemicarbazonas. Na Tabela 28 mostram-se as principais bandas de absorção no IV dos oito complexos obtidos na região entre 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ .

A existência de uma banda de  $\nu(\text{C}=\text{S})$  nos espectros dos complexos em 755–762  $\text{cm}^{-1}$  são compatíveis com a coordenação ao íon metálico pelo enxofre, uma vez que essa banda está deslocada em relação aos espectros das tiossemicarbazonas livres (746–799  $\text{cm}^{-1}$ ). (RAMACHANDRAN et al., 2014; KUMAR et al., 2014; MAHALINGAM et al., 2008) O deslocamento sugere que as tiossemicarbazonas enquanto ligantes preservam sua forma tautométrica tiona ( $\text{C}=\text{S}$ ), o que é corroborado pela inexistência da banda de vibração S–H na região entre 2600 e 2500  $\text{cm}^{-1}$ , que indicaria a forma tiol das tiossemicarbazonas enquanto ligantes. (KALAIIVANI et al., 2013; LESSA et al., 2012)

A banda do estiramento da ligação  $\text{C}=\text{N}$  é observada acima de 1500  $\text{cm}^{-1}$ . (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005). O estiramento  $\text{C}=\text{N}$  dos ligantes foi

observado entre 1536 e 1557, enquanto nos complexos **C01–C08** as bandas foram observadas entre 1546 e 1583  $\text{cm}^{-1}$ , como explicitado na tabela que se segue. Houve deslocamento da banda relativa ao grupo azometino devido a alteração na densidade de elétrons ocasionada pela coordenação do íon rutênio com o N azometínico. (VIEITES et al., 2008; ISMAIL et al., 2013; GAMBINO et al., 2007; ADAMS et al., 2013; DEMORO et al., 2012) Essa coordenação através do nitrogênio azometínico refletiu na deformação angular do grupo  $\text{NH}_2$  vizinho, cuja banda nas tiossemicarbazonas livres (1645–1660  $\text{cm}^{-1}$ ) deslocou-se para 1617–1631  $\text{cm}^{-1}$  nos espectros dos complexos.

A deformação do anel pirazínico também foi observada nos complexos **C01–C08** em 849–855  $\text{cm}^{-1}$ , mas sem que houvesse deslocamento significativo das bandas das tiossemicarbazonas livres (856–861  $\text{cm}^{-1}$ ), como pode ser visto na tabela, e apontam que o nitrogênio pirazínico não está coordenado ao centro metálico.

De acordo com os dados de espectroscopia vibracional no IV, portanto, nos complexos **C01–C08** as tiossemicarbazonas neutras e na forma de tiona devem estar bidentadas ao íon metálico através dos átomos de enxofre e nitrogênio azometínico.

Os espectros obtidos em CsI na região de 700–150  $\text{cm}^{-1}$  (Figuras 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75) demonstram informações relevantes sobre a ligação M-L. Uma delas diz respeito ao estiramento da ligação Ru–Cl, cuja banda associada a  $\nu(\text{Ru–Cl})$  foi observada entre 343 e 397  $\text{cm}^{-1}$  nos compostos de  $\text{Ru}^{3+}$  C01–C04. (SHARMA; SRIVASTINA; SRIVASTINA, 2006) Para esses complexos também foram observadas bandas na região de 528–563  $\text{cm}^{-1}$ , atribuídas a  $\nu(\text{Ru–N})$ . Sampath e colaboradores (2013) obtiveram complexos de  $\text{Ru}^{3+}$  com benzaldeído 4-metil-3-tiossemicarbazonas e encontrou para seus compostos estiramento da ligação Ru–N em 522–541  $\text{cm}^{-1}$ . (SAMPATH et al., 2013)

Com relação aos complexos de  $\text{Ru}^{2+}$  **C05–C08**, a vibração atribuída a  $\nu(\text{Ru–Cl})$  foi encontrada em 316–353  $\text{cm}^{-1}$  (EVANS; SPENCER; WILKINSON, 1973; ORTIZ et al., 2013)

Nos estudos de Evans, Spencer e Wilkinson (1973) o estiramento da ligação Ru–S aparece entre 500–400  $\text{cm}^{-1}$ , esta mesma banda ocorre nos complexos **C01–C08** variando entre 423–425  $\text{cm}^{-1}$ .

Os complexos do **Grupo 2 (C05–C08)** possuem DMSO em sua estrutura, sendo assim, apresentam bandas específicas referentes a este ligante. Os dados referentes as bandas de DMSO nos complexos do **Grupo 2** são apresentados na Tabela 29.

Conforme mencionado anteriormente, no espectro do precursor  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$  são encontradas duas bandas fortes em 1106 e 1082  $\text{cm}^{-1}$ , referentes ao estiramento de S=O quando S está coordenado ao íon  $\text{Ru}^{2+}$  (*S*-DMSO), e uma banda forte em 922  $\text{cm}^{-1}$  também referente a estiramento S=O, mas estando o oxigênio ligado ao íon metálico (*O*-DMSO).

Segundo Silva e Toma, boa parte dos complexos mistos derivados desse precursor apresenta a fórmula  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_2\text{L}_n]$ , onde  $n = 1$  ou 2 ou  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})\text{L}]$ , sendo L um ligante diferente de DMSO. Para compostos de fórmula  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_2\text{L}_n]$  – a mesma proposta para os complexos **C05-C08** – somente o *O*-DMSO e um dos *S*-DMSO são mais facilmente labilizados. A labilização dos cloretos também não é favorecida. Em todos os derivados, as moléculas de DMSO que permanecem na esfera de coordenação do  $\text{Ru}^{2+}$  são aquelas coordenadas pelo enxofre (*S*-DMSO), que resultam em banda única no espectro vibracional entre 1070 e 1120  $\text{cm}^{-1}$ . (SILVA; TOMA, 1993)

Analisando-se o espectro no IV dos complexos **C05-C08** obtidos em KBr, percebemos ausência de uma das bandas atribuídas a estiramento de S=O (*S*-DMSO), dando lugar a banda única entre 1066–1075  $\text{cm}^{-1}$ , bem como ausência da banda atribuída a estiramento de S=O (*O*-DMSO). Esses dados suportam a proposição de permanência de 2 moléculas de DMSO na estrutura do complexo, sendo ambas coordenadas pelo enxofre. (SILVA; TOMA, 1993; ALAGESAN et al., 2014)

Para os complexos **C05-C08**, portanto, os dados obtidos por espectroscopia no infravermelho corroboram a fórmula proposta  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_2\text{L}]$ , onde L = tiossemicarbazona **L01–L04** bidentada. As duas moléculas de DMSO estariam coordenadas ao íon metálico através do enxofre e os dois ligantes cloro permanecem na esfera de coordenação do  $\text{Ru}^{2+}$  e portanto devem estar em posição *cis*. (ALAGESAN et al., 2014)

Tabela 28 - Principais bandas no IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) dos complexos **Grupos 1 e 2**

Composto	$\nu\text{NH}$	$\delta(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{CN})$	$\gamma\text{CH}$ ou $\beta$ anel	$\nu(\text{CS})$
<b>C01</b>	3430	1617	1583	855	759
<b>C02</b>	3425	1627	1578	853	760
<b>C03</b>	3430	1625	1576	853	761
<b>C04</b>	3433	1626	1555	851	755
<b>C05</b>	3413, 3176	1619	1546	854	761
<b>C06</b>	3407, 3292	1629	1574	849	761
<b>C07</b>	3414, 3298	1629	1568	850	762
<b>C08</b>	3428, 3293	1631	1594	849	756

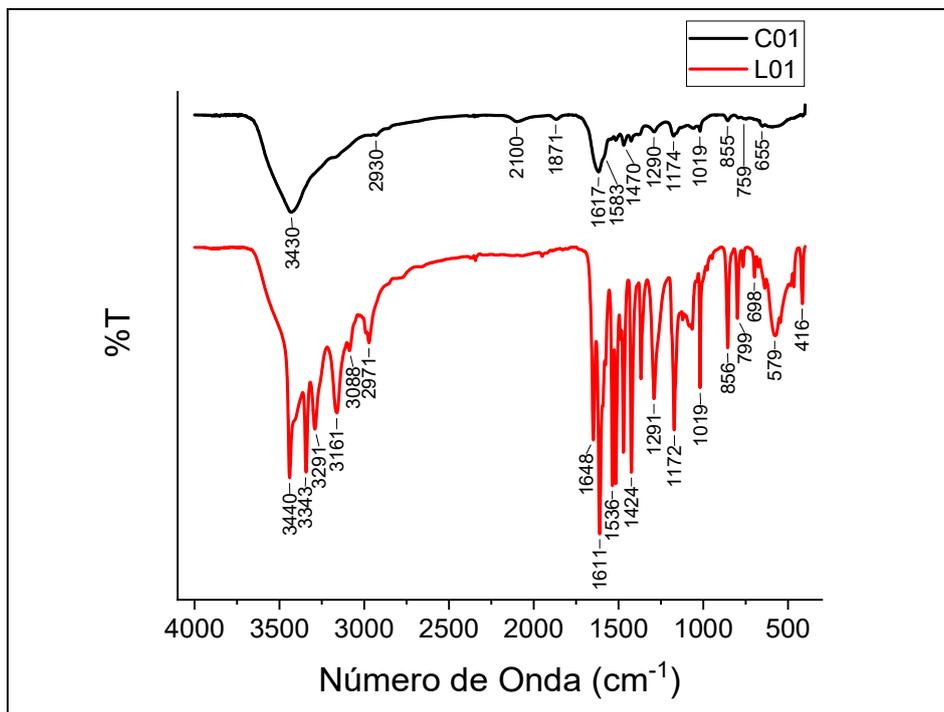
Legenda:  $\nu$  = estiramento,  $\delta$  = deformação angular simétrica no plano (tesoura),  $\gamma$  = deformação fora do plano,  $\beta$  = deformação anel,  $\rho$  = deformação fora do plano. Dados de análises obtidas em pastilha de KBr. Fonte: A autora, 2022.

Tabela 29 - Principais bandas no IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) para o DMSO presente nos complexos do **Grupo 2**

Composto	$\nu\text{SO}^a$	$\nu\text{SO}^b$
<b>[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>]</b>	1106, 1082	922
<b>C05</b>	1068	952
<b>C06</b>	1069	953
<b>C07</b>	1075	933
<b>C08</b>	1072	930

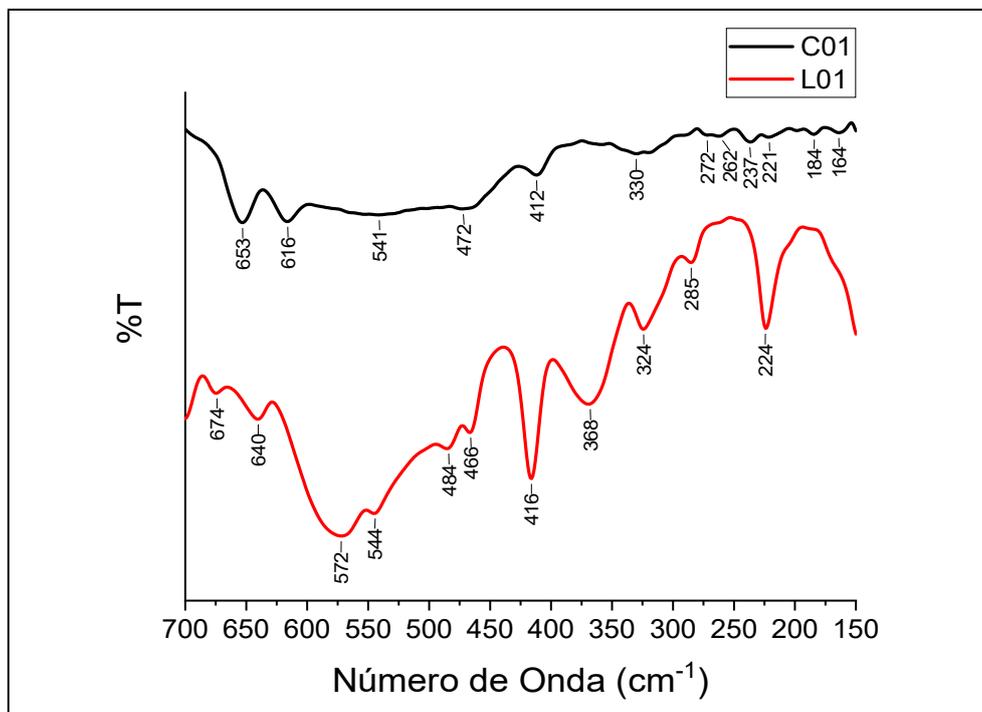
Legenda:  $\nu$  = estiramento. <sup>a</sup> Bandas de estiramento (SO) do DMSO atribuídas à molécula coordenada pelo átomo de enxofre (*S*-DMSO). <sup>b</sup> Bandas de estiramento (SO) do DMSO atribuídas à molécula coordenada pelo átomo de oxigênio (*O*-DMSO). Fonte: A autora, 2022.

Figura 61 - Espectro no IV do complexo **C01** e de **L01**, obtidos em pastilha de KBr (4000 – 400  $\text{cm}^{-1}$ )



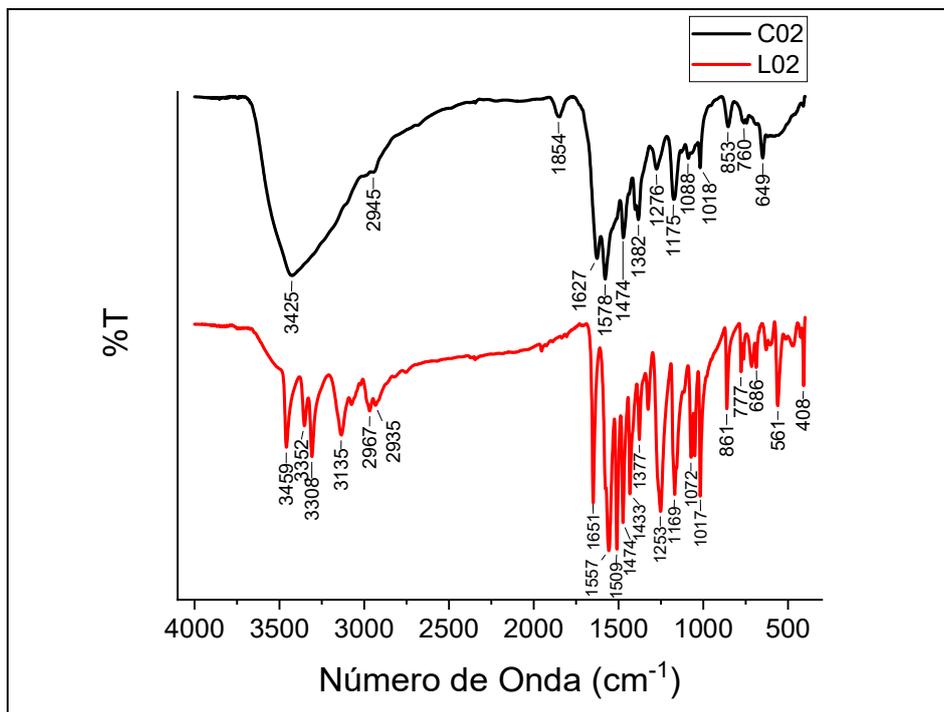
Fonte: A autora, 2022.

Figura 62 - Espectro no IV do complexo **C01** e de **L01**, obtidos em pastilha de CsI (700 – 150  $\text{cm}^{-1}$ )



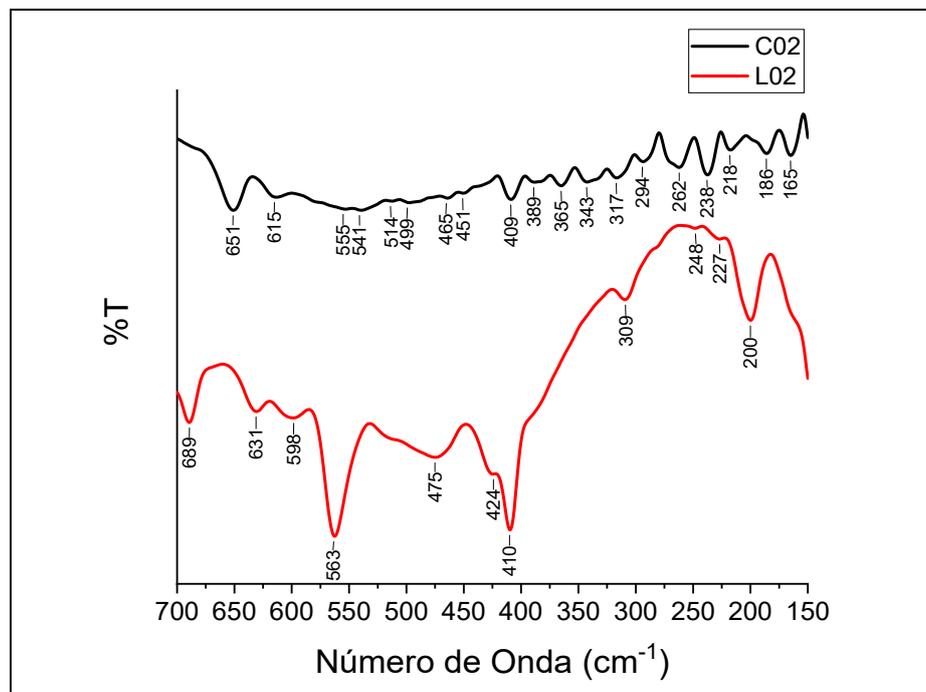
Fonte: A autora, 2022.

Figura 63 - Espectro no IV do complexo **C02** e de **L02**, obtidos em pastilha de KBr (4000 – 400  $\text{cm}^{-1}$ )



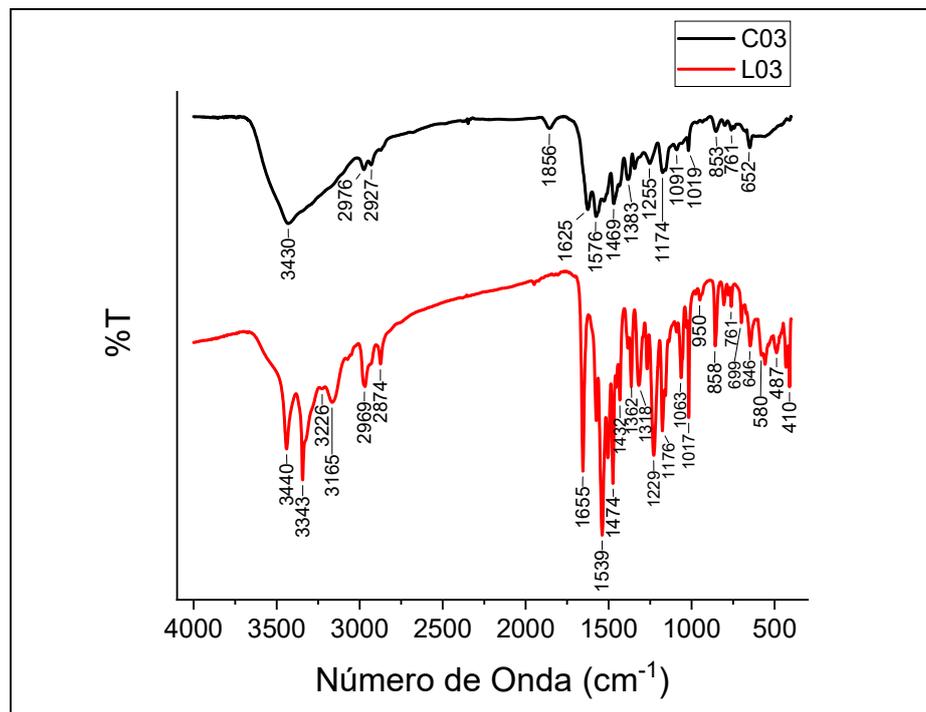
Fonte: A autora, 2022.

Figura 64 - Espectro no IV do complexo **C02** e de **L02**, obtidos em pastilha de CsI (700 – 150  $\text{cm}^{-1}$ )



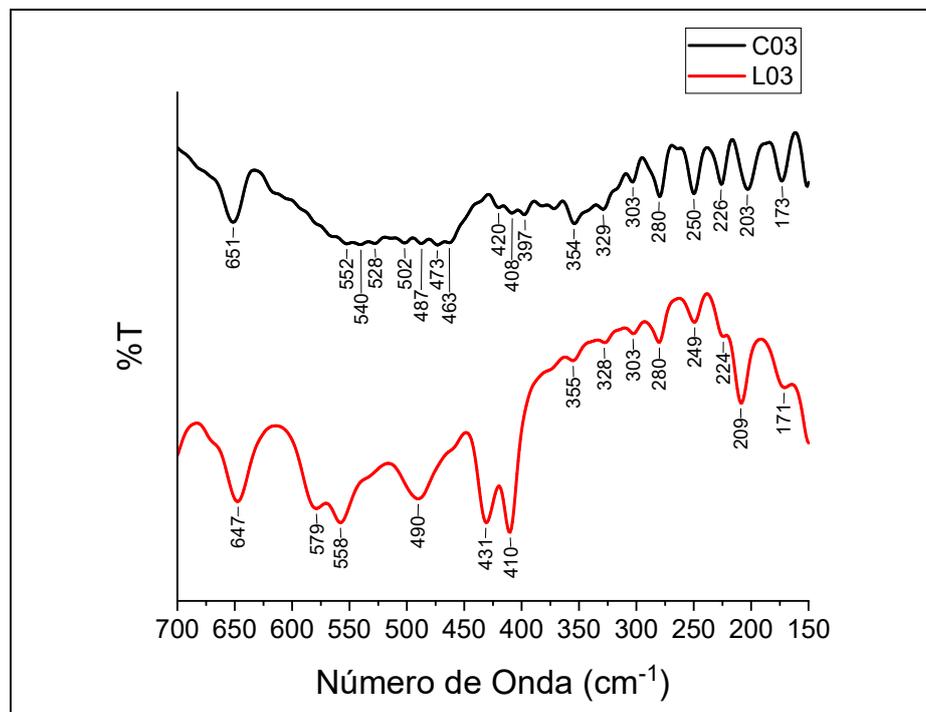
Fonte: A autora, 2022.

Figura 65 - Espectro no IV do complexo **C03** e de **L04**, obtidos em pastilha de KBr (4000 – 400  $\text{cm}^{-1}$ )



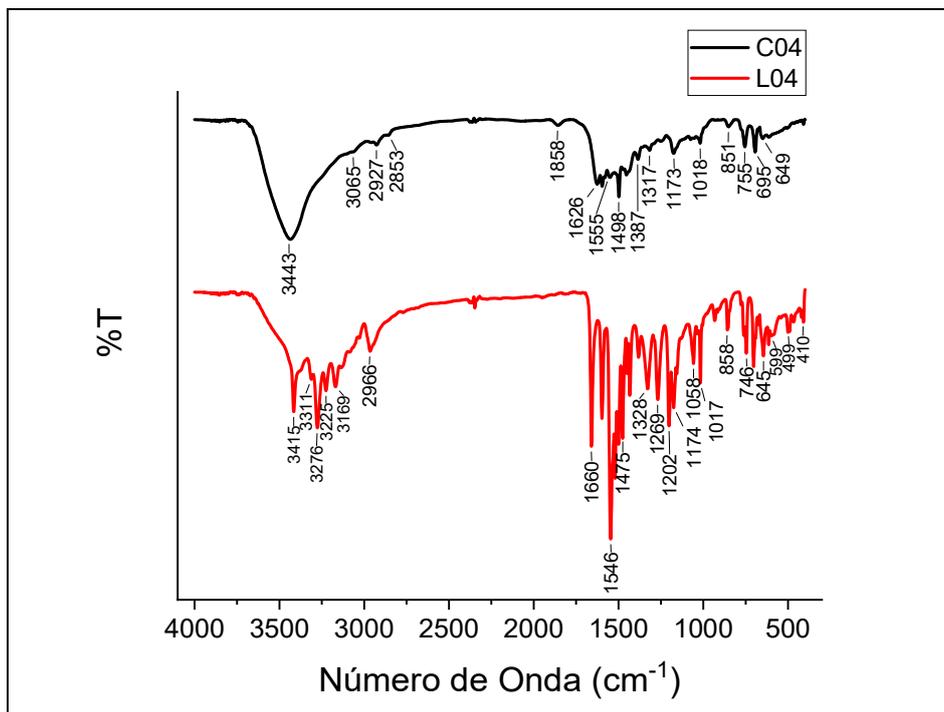
Fonte: A autora, 2022.

Figura 66 - Espectro no IV do complexo **C03** e de **L03**, obtidos em pastilha de CsI (700 – 150  $\text{cm}^{-1}$ )



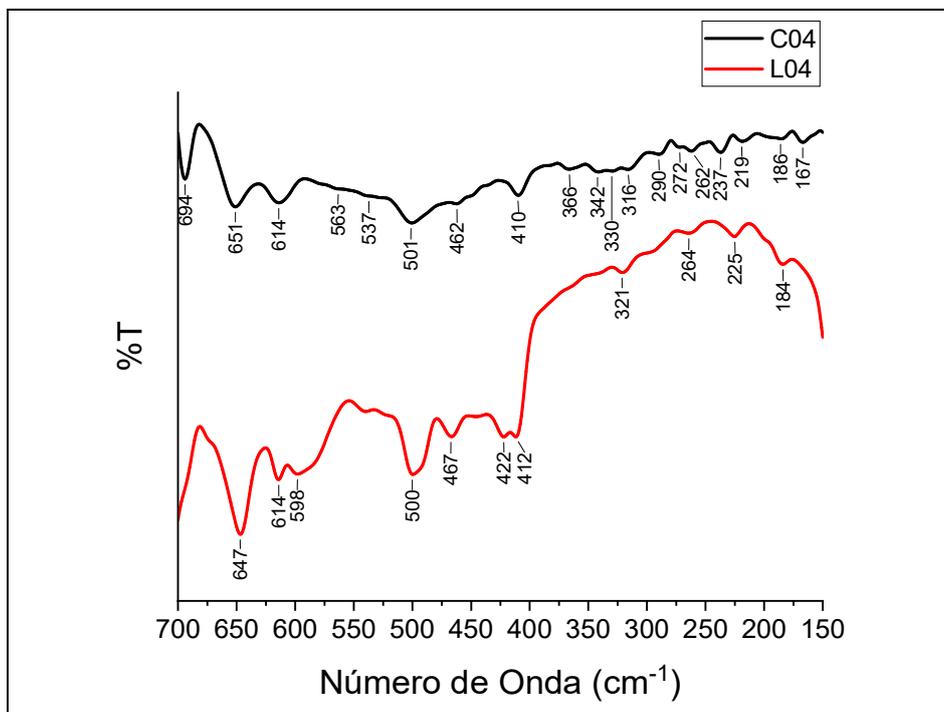
Fonte: A autora, 2022.

Figura 67 - Espectro no IV do complexo **C04** e de **L04**, obtidos em pastilha de KBr (4000 – 400  $\text{cm}^{-1}$ )



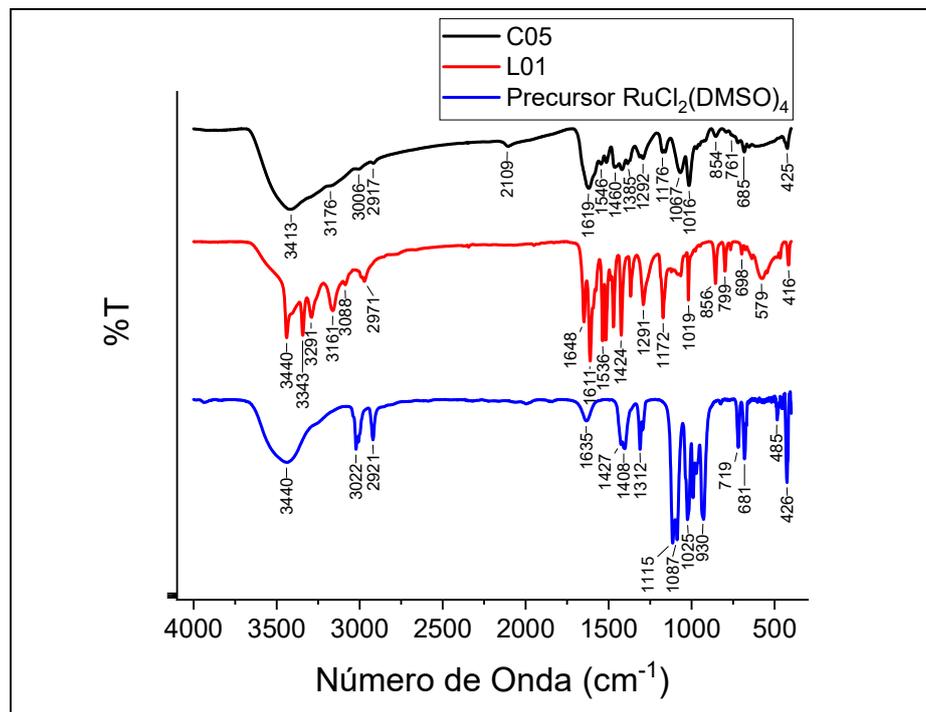
Fonte: A autora, 2022.

Figura 68 - Espectro no IV do complexo **C04** e de **L04**, obtidos em pastilha de CsI (700 – 150  $\text{cm}^{-1}$ )



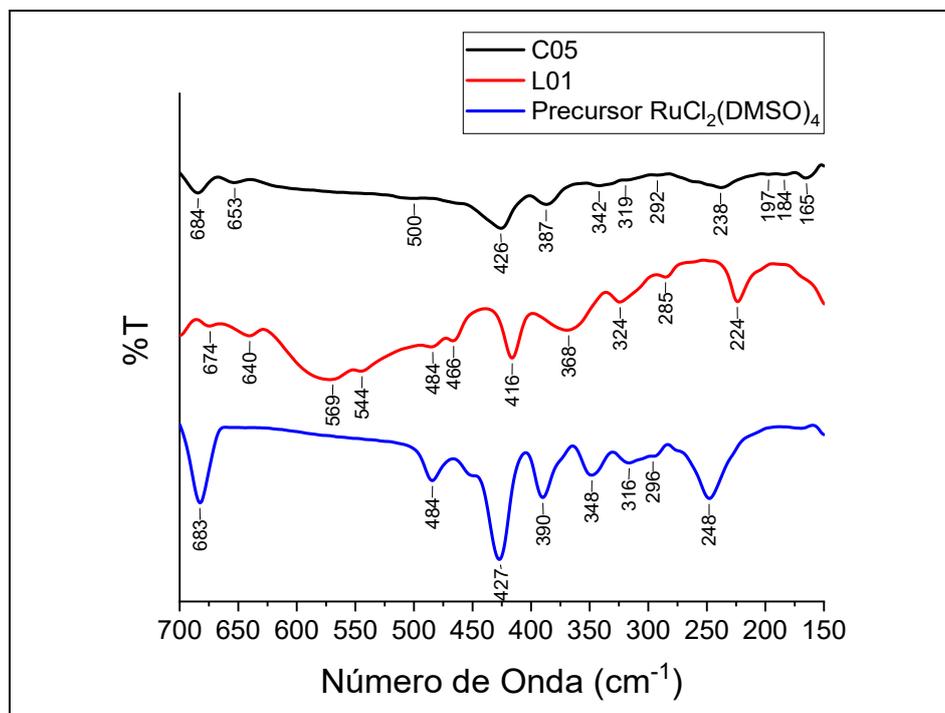
Fonte: A autora, 2022.

Figura 69 - Espectro no IV do complexo **C05** e de **L01**, obtidos em pastilha de KBr (4000 – 400  $\text{cm}^{-1}$ )



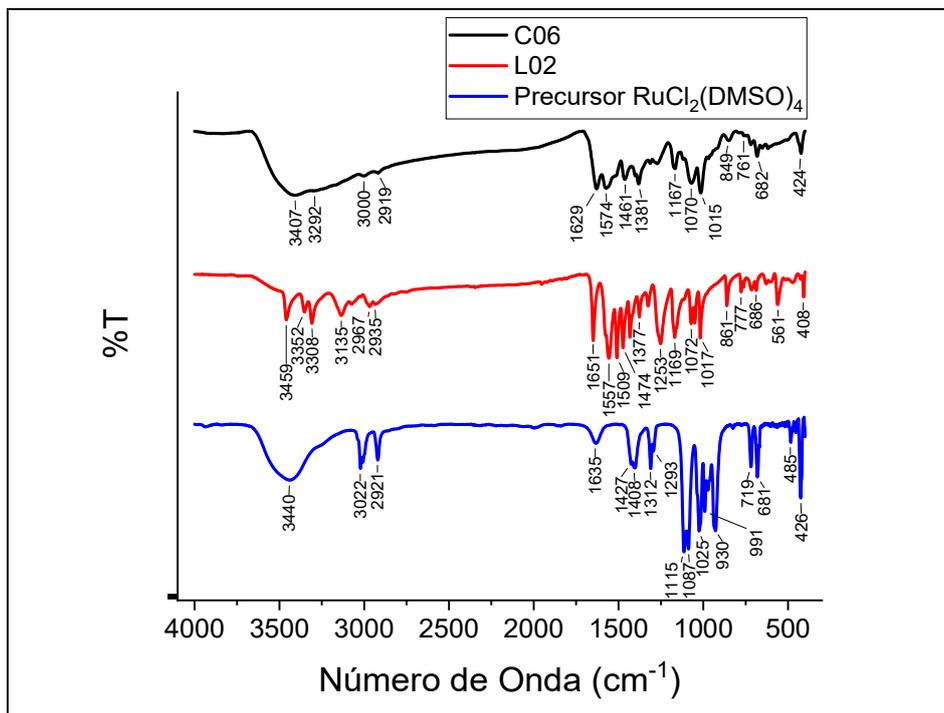
Fonte: A autora, 2022.

Figura 70 - Espectro no IV do complexo **C05**, **L01** e precursor  **$\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$** , obtidos em pastilha de CsI (700 – 150  $\text{cm}^{-1}$ )



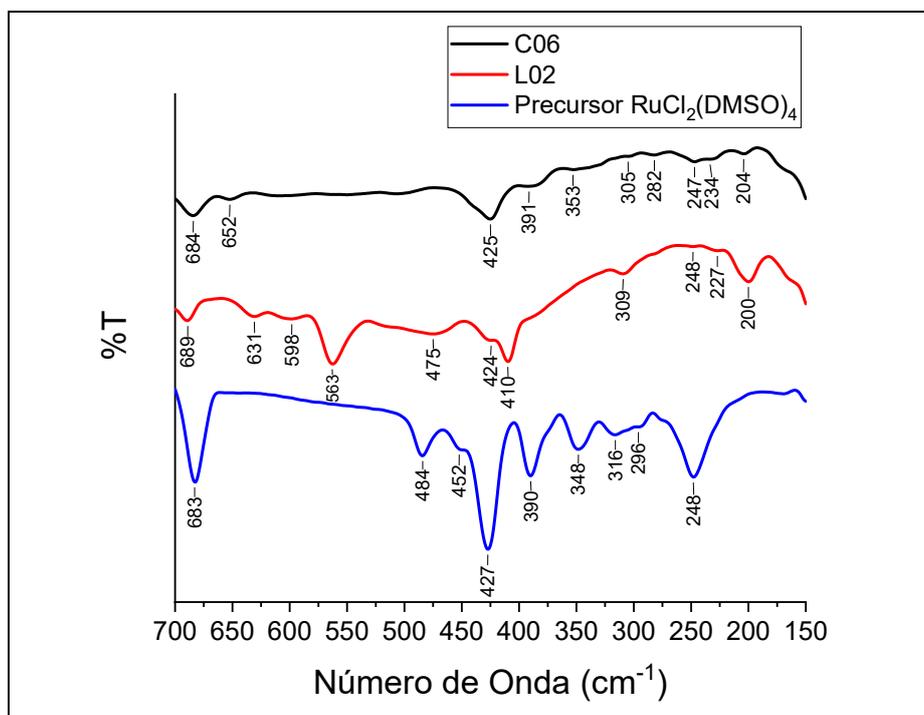
Fonte: A autora, 2022.

Figura 71 - Espectro no IV do complexo **C06**, **L02** e precursor **RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>**, obtidos em pastilha de KBr (4000 – 400 cm<sup>-1</sup>)



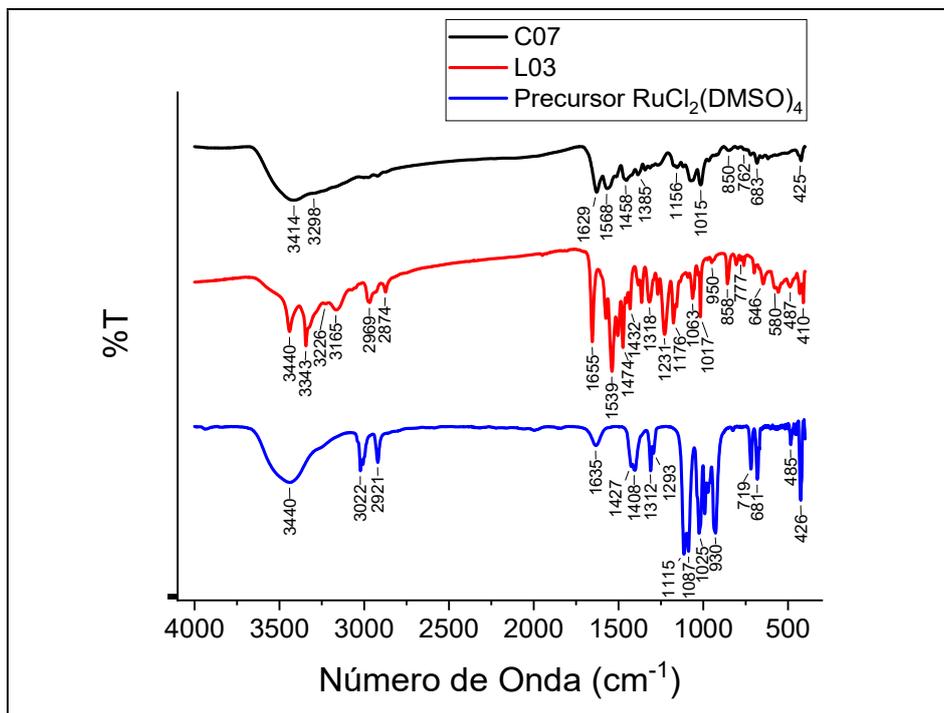
Fonte: A autora, 2022.

Figura 72 - Espectro no IV do complexo **C06**, **L02** e precursor **RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>**, obtidos em pastilha de CsI (700 – 150 cm<sup>-1</sup>)



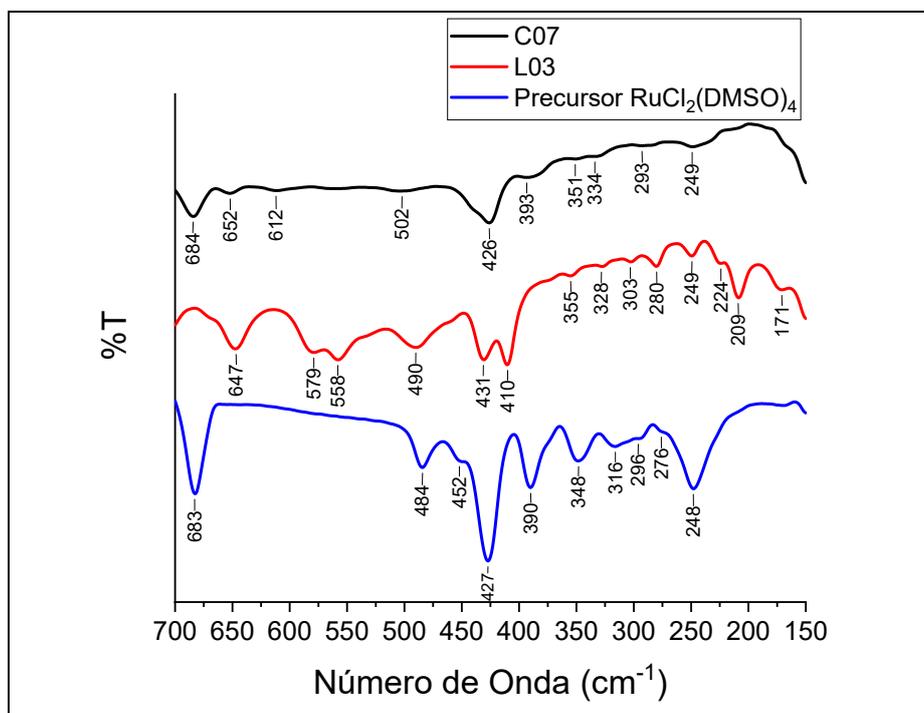
Fonte: A autora, 2022.

Figura 73 - Espectro no IV do complexo **C07**, **L03** e precursor **RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>**, obtidos em pastilha de KBr (4000 – 400 cm<sup>-1</sup>)



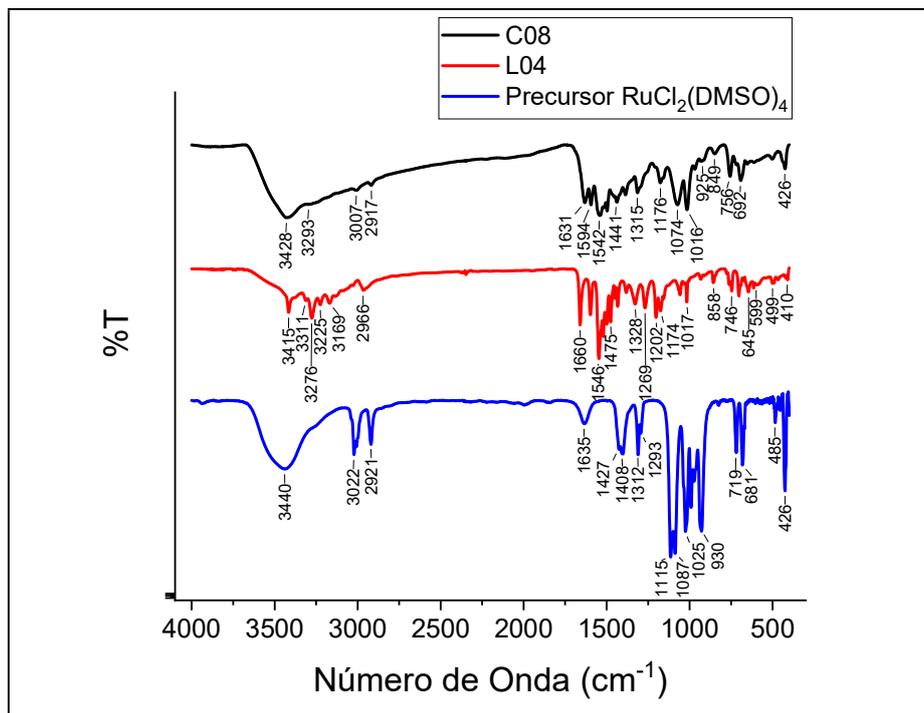
Fonte: A autora, 2022.

Figura 74 - Espectro no IV do complexo **C07**, **L03** e precursor **RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>**, obtidos em pastilha de CsI (700 – 150 cm<sup>-1</sup>)



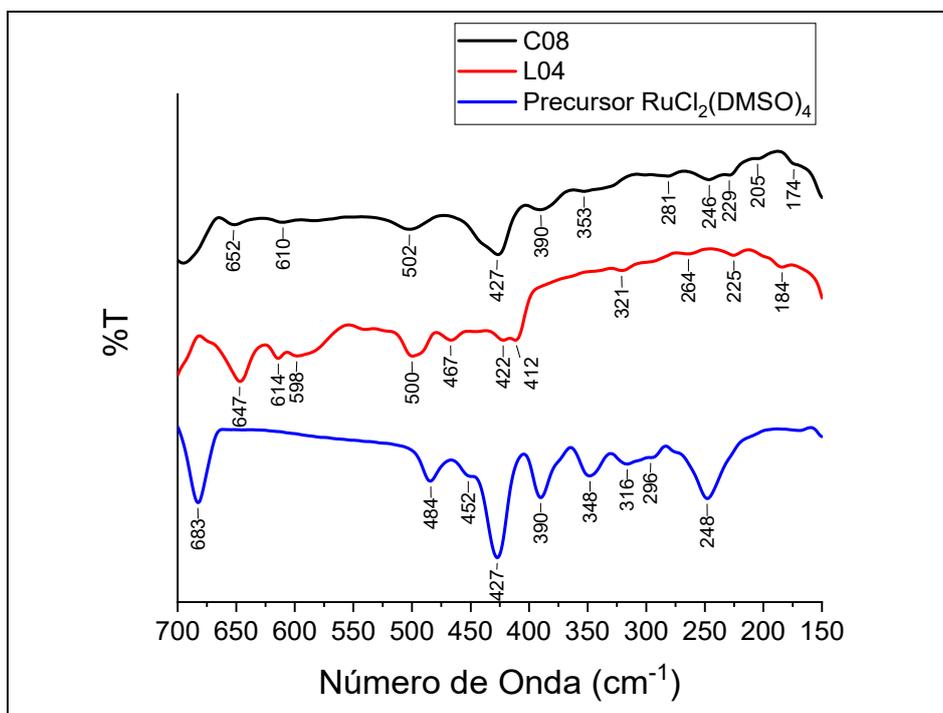
Fonte: A autora, 2022.

Figura 75 - Espectro no IV do complexo **C08**, **L04** e precursor **RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>**, obtidos em pastilha de KBr (4000 – 400 cm<sup>-1</sup>)



Fonte: A autora, 2022.

Figura 76 - Espectro no IV do complexo **C08**, **L04** e precursor **RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>**, obtidos em pastilha de CsI (700 – 150 cm<sup>-1</sup>)



Fonte: A autora, 2022.

### 4.2.3 Espectrometria de massas

Os dados adquiridos através do ESI-MS para os complexos **C01-C08** encontram-se na Tabela 30. Estes resultados foram obtidos no equipamento da UERJ que, há algum tempo, apresenta problemas de precisão e impurezas, como pode ser visto nas Figuras 78 – 85. Optou-se por mostrar os espectros no modo positivo, pois é possível visualizar o perfil isotópico das espécies, mesmo com os erros de precisão e as impurezas. A previsão de reparo do equipamento está próxima e as análises serão refeitas. Para o preparo das soluções de análise foi utilizada uma combinação de solventes, sendo eles acetonitrila, metanol e água (proporção 2:2:1).

Tabela 30 - Valores de m/z e atribuições para selecionados sinais observados nos espectros de massas dos complexos de rutênio **C01-C08**

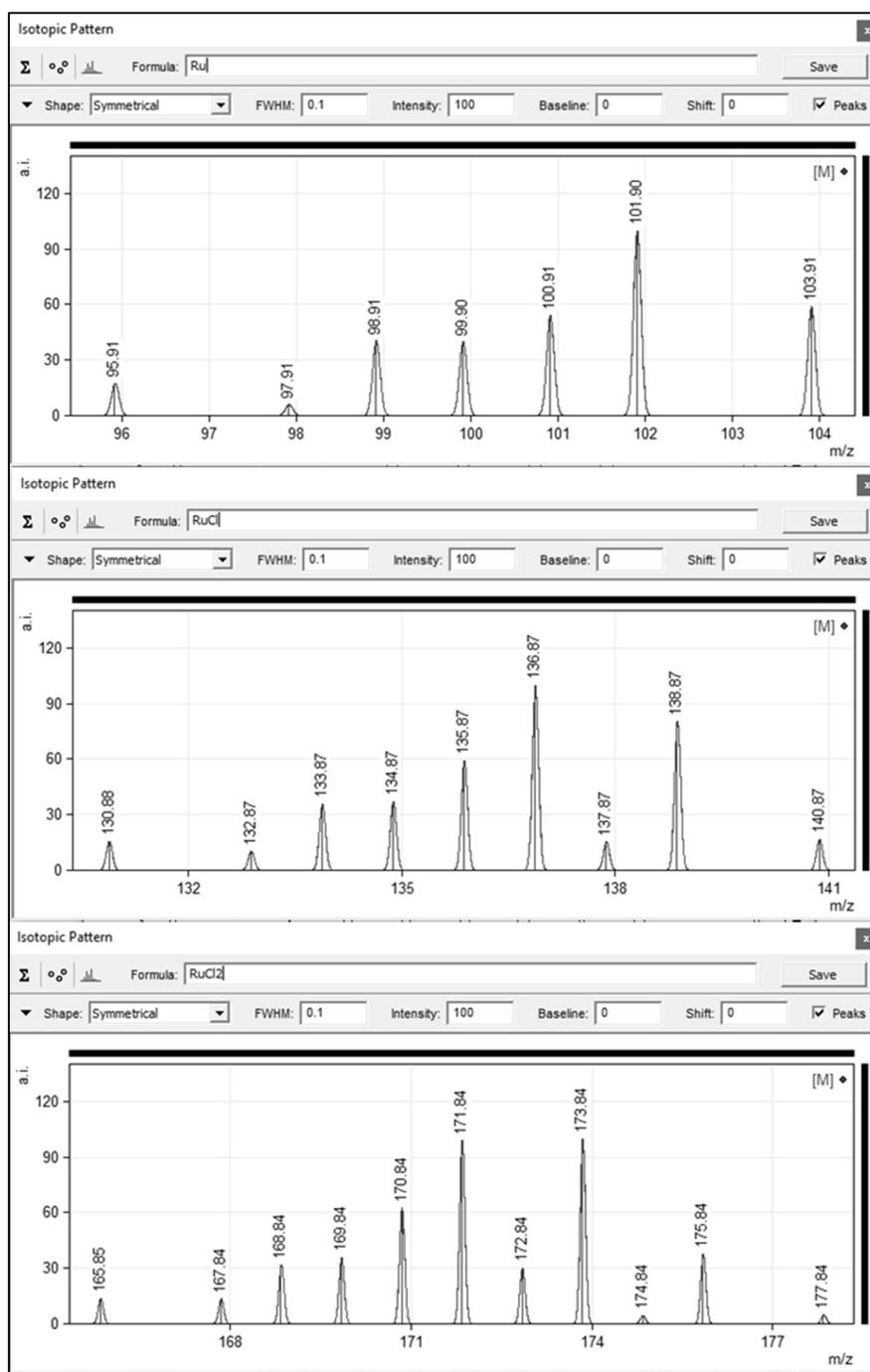
Composto	m/z (teórico) / m/z (experimental)
<b>C01</b> [Ru(C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N <sub>6</sub> S) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]Cl·4H <sub>2</sub> O·EtOH	522,02 / 522,02 [C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>11</sub> ORuS <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
<b>C02</b> [Ru(C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> S) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]Cl·H <sub>2</sub> O·EtOH	550,05 / 550,07 [C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>11</sub> ORuS <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
<b>C03</b> [Ru(C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> S) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]Cl·H <sub>2</sub> O·EtOH	460,03 / 460,05 [C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> N <sub>9</sub> ORuS <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
<b>C04</b> [Ru(C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> S) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]Cl·EtOH	674,08 / 674,08 [C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>11</sub> ORuS <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
<b>C05</b> [Ru(C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N <sub>6</sub> S)Cl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>2</sub> ]	452,98 / 453,00 [C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> RuS <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>
<b>C06</b> [Ru(C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> S)Cl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>2</sub> ]·0,5H <sub>2</sub> O	466,99 / 467,01 [C <sub>11</sub> H <sub>21</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> RuS <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>
<b>C07</b> [Ru(C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> S)Cl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>2</sub> ]·1H <sub>2</sub> O	481,01 / 481,02 [C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> RuS <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>
<b>C08</b> [Ru(C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> S)Cl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>2</sub> ]	529,01 / 529,03 [C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> RuS <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>

Fonte: A autora, 2022.

A partir dos espectros obtidos pode-se sugerir a formação dos complexos **C01-C08**, devido a concordância existente nos perfis isotópicos previsto e experimental. Neste

questo é importante ressaltar a peculiaridade do perfil referente ao metal rutênio, que possui inúmeros isótopos, e da adição de cada átomo de cloro, que imputa características únicas ao perfil isotópico dos complexos. Portanto, a partir da análise dos perfis isotópicos pode-se prever a inexistência de íons cloreto, assim como a existência de um ou mesmo dois destes íons. Como pode ser verificado na Figura 77.

Figura 77 - Perfil isotópico do átomo de rutênio isolado e com a adição de cloretos.

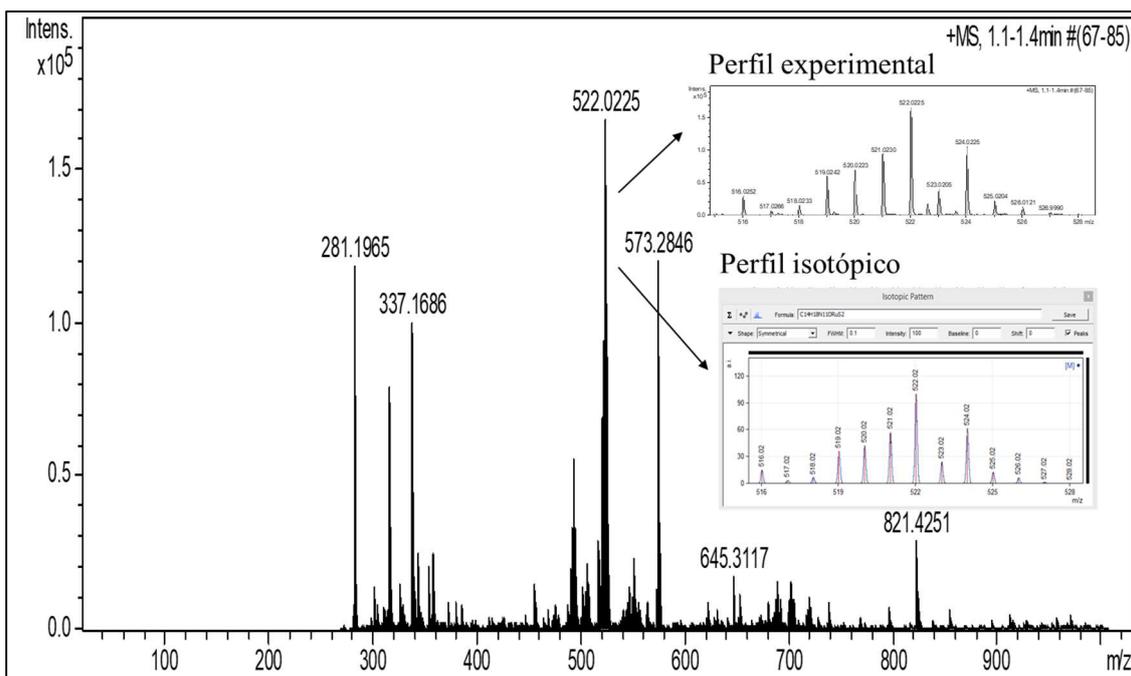


Fonte: A autora, 2022.

É interessante apontar que para todos os complexos, as propostas de estrutura das espécies selecionadas apontam a inexistência de ligantes cloro. Este ligante possivelmente foi deslocado pelos solventes de caráter coordenante usados no preparo da solução. No caso dos complexos **C01**, **C02** e **C04**, foi observada ainda a perda de um grupo  $\text{NH}_3$  do ligante. Nos complexos **C05-C08** além dos cloretos também ocorre a perda de um  $\text{H}^+$ . Já para o complexo **C03** propõem-se a perda de parte do ligante.

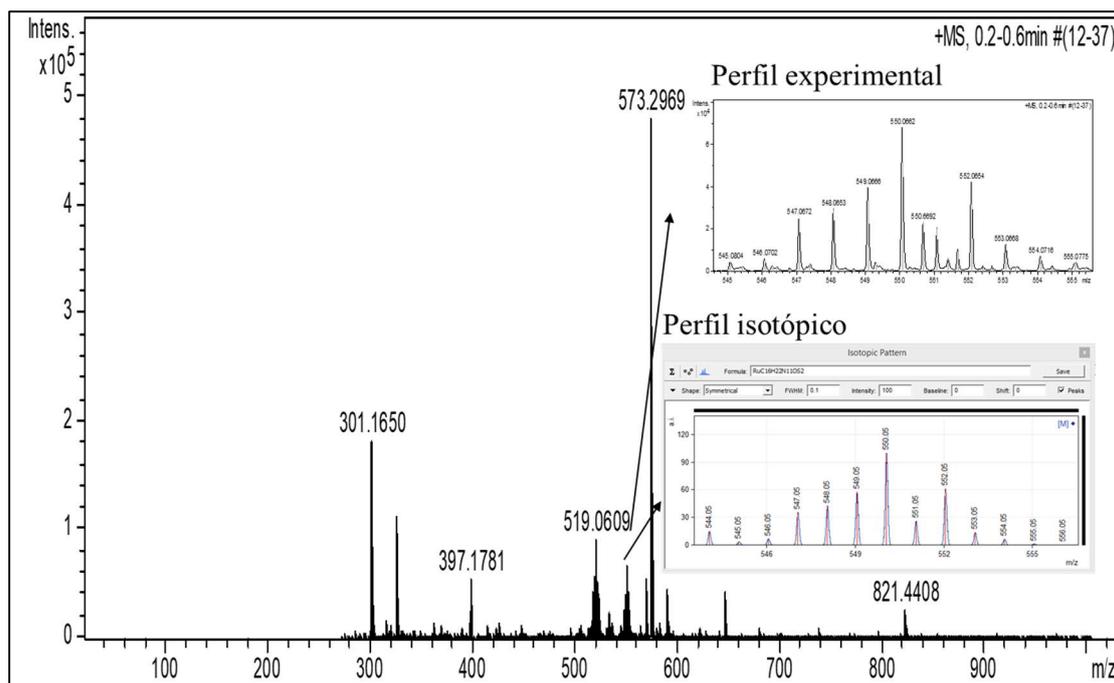
Apesar dos valores de  $m/z$  apresentarem precisão apenas na primeira casa decimal, para a maioria dos complexos, o perfil isotópico corrobora com o previsto para as estruturas. Os íons moleculares dos ligantes não são vistos nos espectros do ESI-MS dos complexos.

Figura 78 - Espectro ESI-MS do complexo **C01**, obtido no modo positivo.



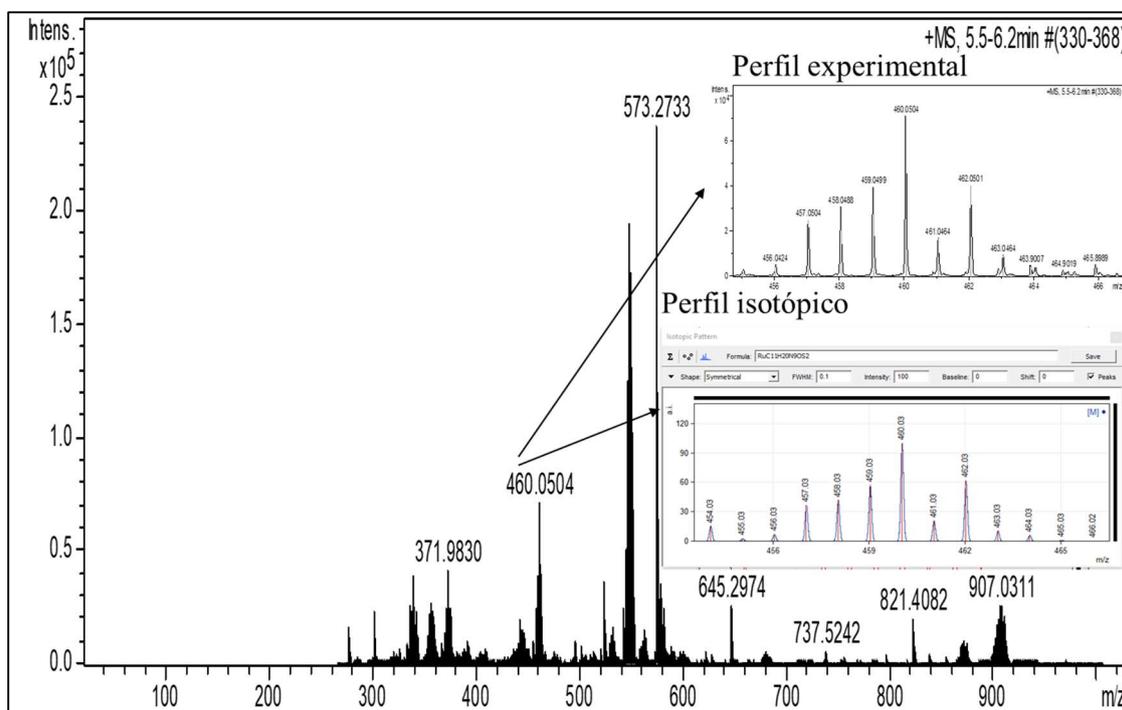
Fonte: A autora, 2022.

Figura 79 - Espectro ESI-MS do complexo **C02**, obtido no modo positivo.



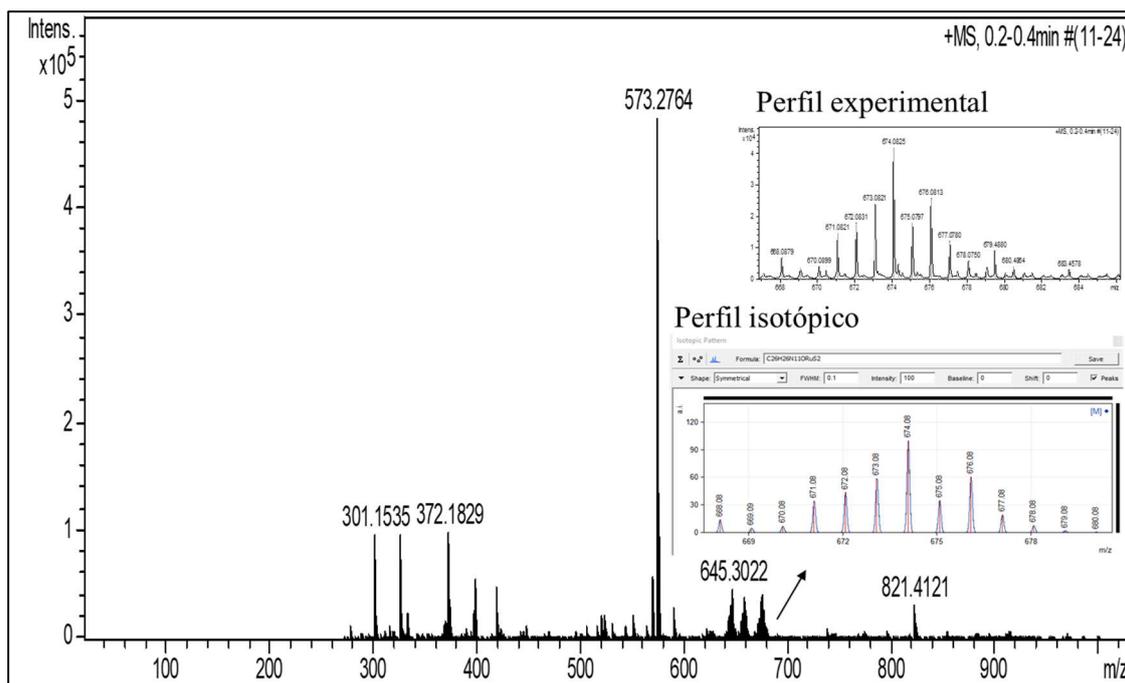
Fonte: A autora, 2022.

Figura 80 - Espectro ESI-MS do complexo **C03**, obtido no modo positivo.



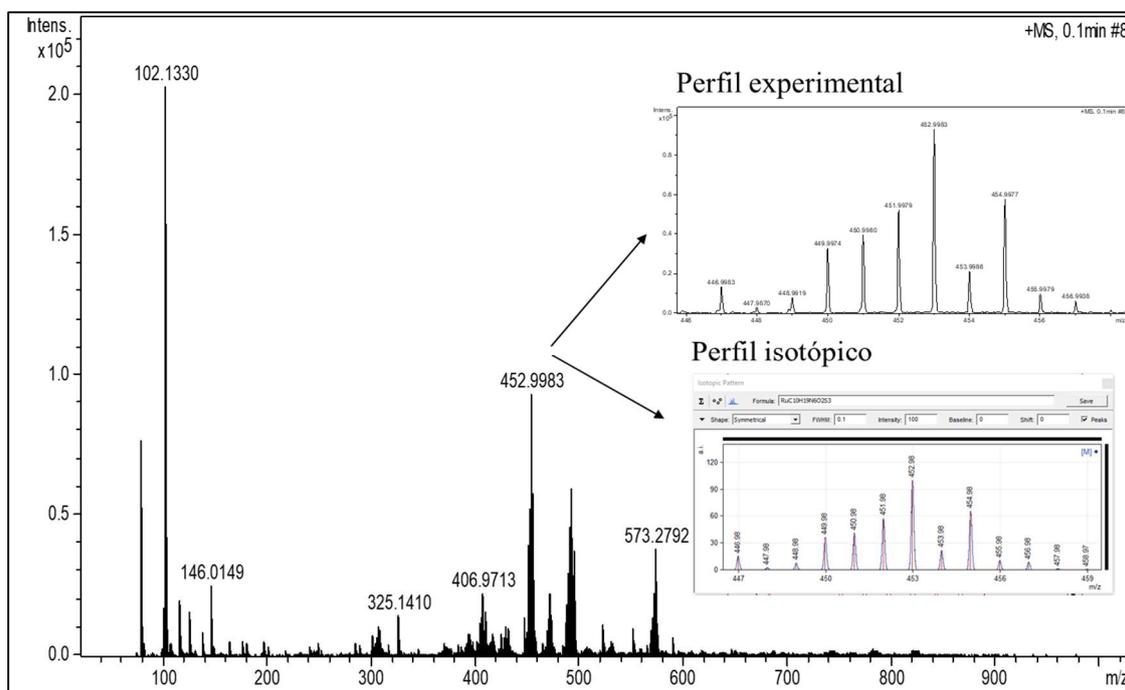
Fonte: A autora, 2022.

Figura 81 - Espectro ESI-MS do complexo **C04**, obtido no modo positivo.



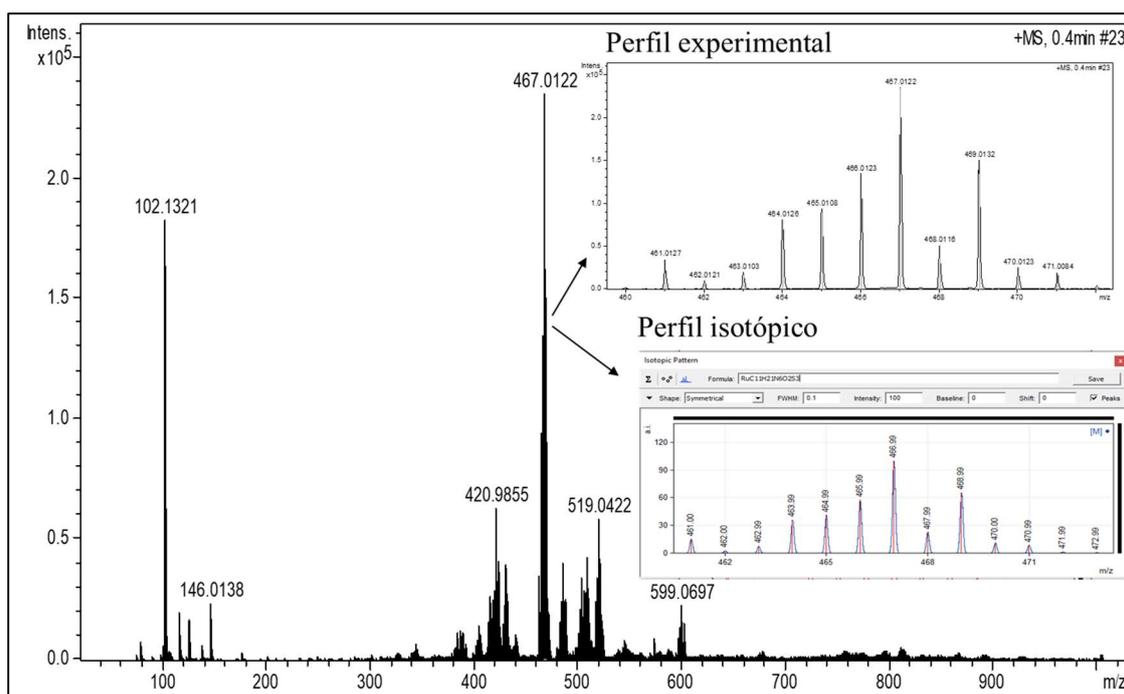
Fonte: A autora, 2022.

Figura 82 - Espectro ESI-MS do complexo **C05**, obtido no modo positivo.



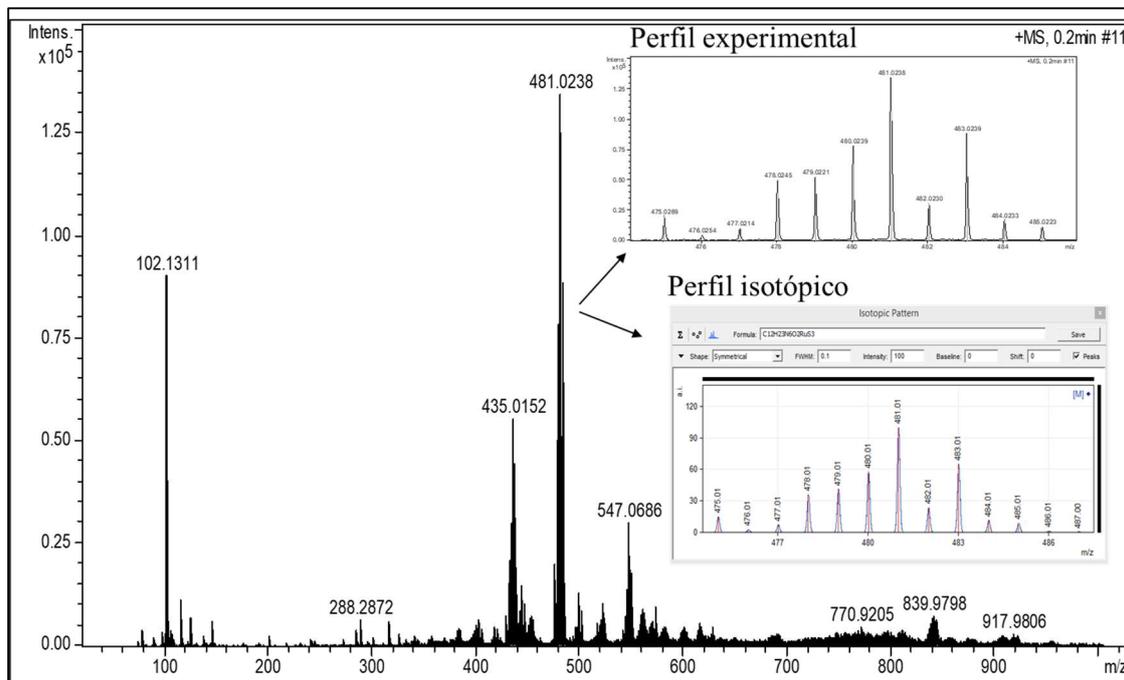
Fonte: A autora, 2022.

Figura 83 - Espectro ESI-MS do complexo C06, obtido no modo positivo.



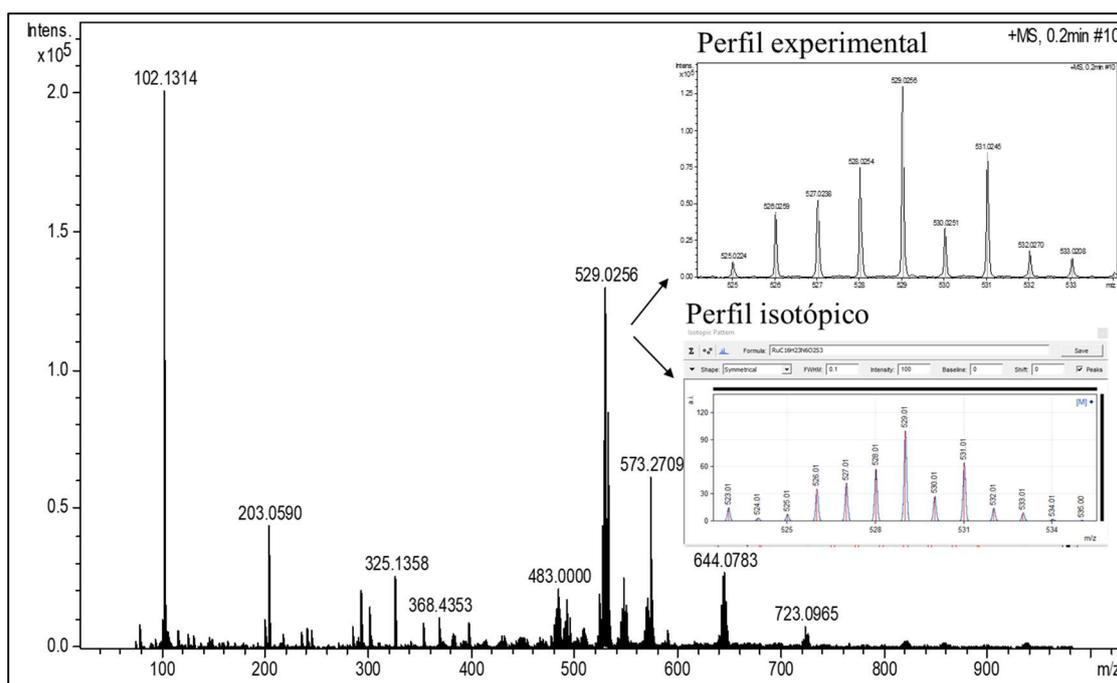
Fonte: A autora, 2022.

Figura 84 - Espectro ESI-MS do complexo C07, obtido no modo positivo.



Fonte: A autora, 2022.

Figura 85 - Espectro ESI-MS do complexo **C08**, obtido no modo positivo.



Fonte: A autora, 2022.

#### 4.2.4 Análise termogravimétrica

Na análise termogravimétrica foi avaliada a perda de massa dos complexos em função do aumento de temperatura que foi realizada deste a temperatura ambiente até 600 °C. Nas Figuras 86-94 são mostrados os gráficos de TG e DTG obtidos e a Tabela 31 apresenta a porcentagem em massa de água, etanol, DMSO e dos ligantes em cada um dos complexos e do precursor do **Grupo 2**,  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$ .

Tabela 31 - Porcentagem de água, solvente e/ou ligante DMSO nos complexos a partir da análise elementar

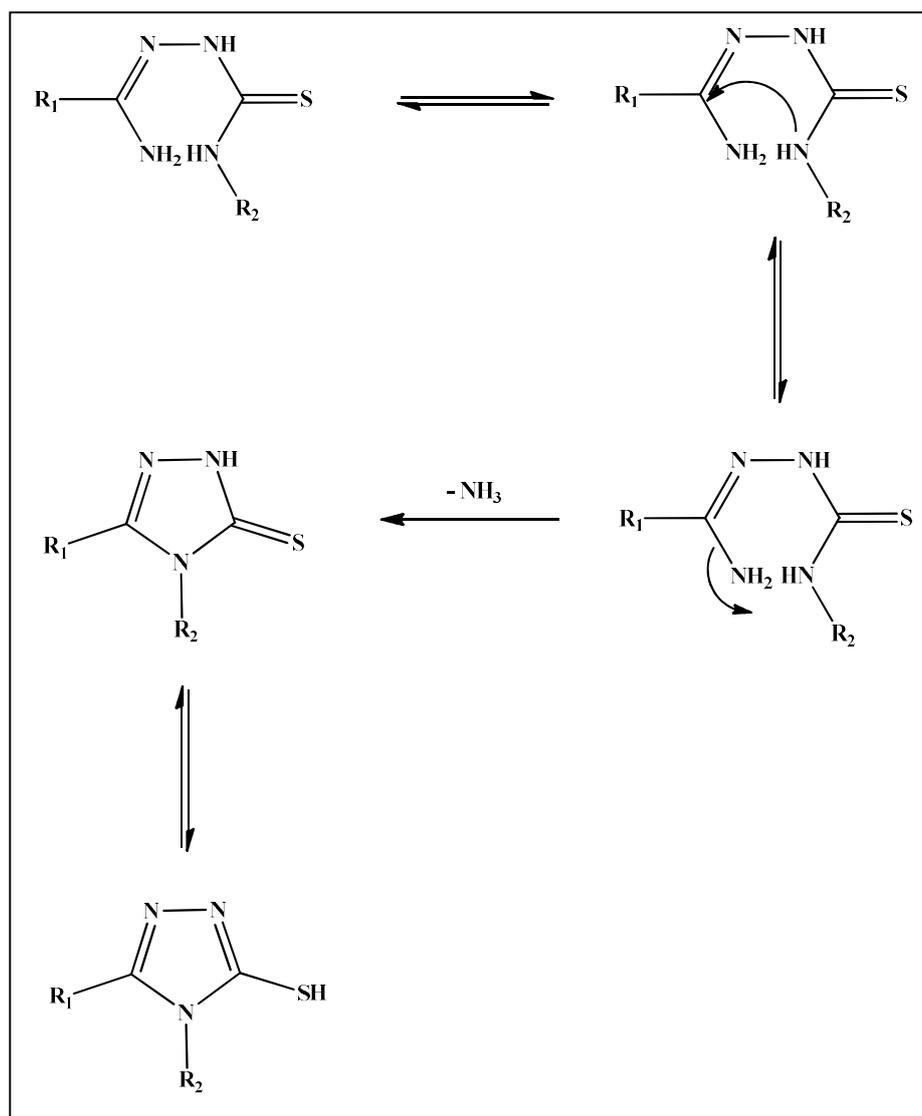
Complexos	Fórmula Molecular	MM com solventes	% H <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	% Etanol <sup>a</sup>	% DMSO <sup>a</sup>	% ligante <sup>a</sup>
<b>C01</b>	RuC <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>12</sub> S <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub> .4H <sub>2</sub> O.1EtOH	718,02	4x2,5	6,5	-----	54,6
<b>C02</b>	RuC <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>12</sub> S <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub> .1H <sub>2</sub> O.1EtOH	692,03	2,6	6,7	-----	60,8
<b>C03</b>	RuC <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>12</sub> S <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub> .1H <sub>2</sub> O.1EtOH	720,08	2,5	6,4	-----	62,3
<b>C04</b>	RuC <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>12</sub> S <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub> .1EtOH	798,16	-----	5,8	-----	68,2
	RuCl <sub>2</sub> (DMSO) <sub>4</sub>	484,51	-----	-----	4x16,1	-----
<b>C05</b>	RuC <sub>10</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> S <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	524,48	-----	-----	2x14,9	37,4
<b>C06</b>	RuC <sub>11</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> S <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .0,5H <sub>2</sub> O	547,51	1,6	-----	2x14,2	38,4
<b>C07</b>	RuC <sub>12</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> S <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .1H <sub>2</sub> O	570,55	3,2	-----	2x13,7	47,7
<b>C08</b>	RuC <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> S <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	600,57	-----	-----	2x13,0	45,3

Legenda: <sup>a</sup>Valores calculados a partir da fórmula molecular prevista através da análise elementar CHN.  
Fonte: A autora, 2022.

Para os complexos **C01-C04**, em geral, o primeiro evento (a T < 140 °C) pode ser resultante da perda de 1 molécula de água de cristalização. Assim, a análise termogravimétrica permite descartar a possibilidade de coordenação de água ao íon metálico. Se as moléculas de água estivessem coordenadas, a perda de massa ocorreria a temperaturas mais elevadas (RIOBÓ, 2007). A perda de etanol parece ocorrer no segundo evento, embora, em alguns casos, é provável que outros processos estejam ocorrendo simultaneamente à perda de etanol. A dificuldade em delimitar os eventos em virtude da proximidade deles prejudica a interpretação dos resultados. Riobó (2007) sintetizou complexos de Zn<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Pd<sup>2+</sup>, Pt<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup> e Hg<sup>2+</sup> com **L01-L03** e observou que esses compostos, com exceção dos complexos de mercúrio, quando submetidos a análise termogravimétrica, sob atmosfera de nitrogênio, perdem NH<sub>3</sub> proveniente da porção formamida das tiossemicarbazonas na região entre 200–300 °C. Assim, é provável que para os complexos de rutênio do presente trabalho esteja ocorrendo o mesmo evento. Inclusive, a perda de NH<sub>3</sub> é suportada por espectros de massas discutido na seção anterior, em que foram propostas espécies em solução sem a referida molécula.

O processo de perda de NH<sub>3</sub> por pirazinoformamidas tiossemicarbazonas monossustituídas sobre o nitrogênio da tioamida (N5) envolve ataque nucleofílico intramolecular do referido nitrogênio sobre o carbono azometino, levando à formação de 1,2,4-triazol-3-tionas (Esquema 6). (Riobó, 2007)

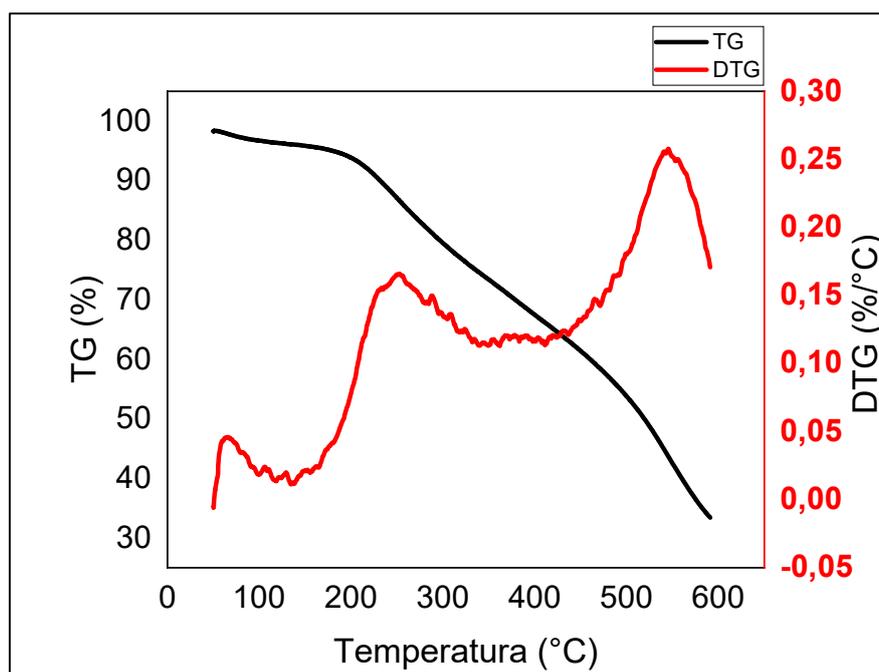
Esquema 6 - Mecanismo geral de eliminação de  $\text{NH}_3$  e ciclização de pirazinoformamida tiossemicarbazonas.



Fonte: RIOBÓ, 2007 (Adaptado)

O último evento de perda de massa dos complexos **C01-C08** foi interrompido porque chegou-se ao limite de temperatura ( $600\text{ }^\circ\text{C}$ ) e, por isso, não é possível fazer uma proposta para a perda de massa que ocorreu neste evento. Os gráficos de TG e DTG dos complexos (**C01 – C08**) estão demonstrados nas Figura 86 – 94, assim como os eventos de perdas de massa nas Tabelas 32 – 40.

Figura 86 - Gráficos de TG e DTG do complexo C01



Fonte: A autora, 2022.

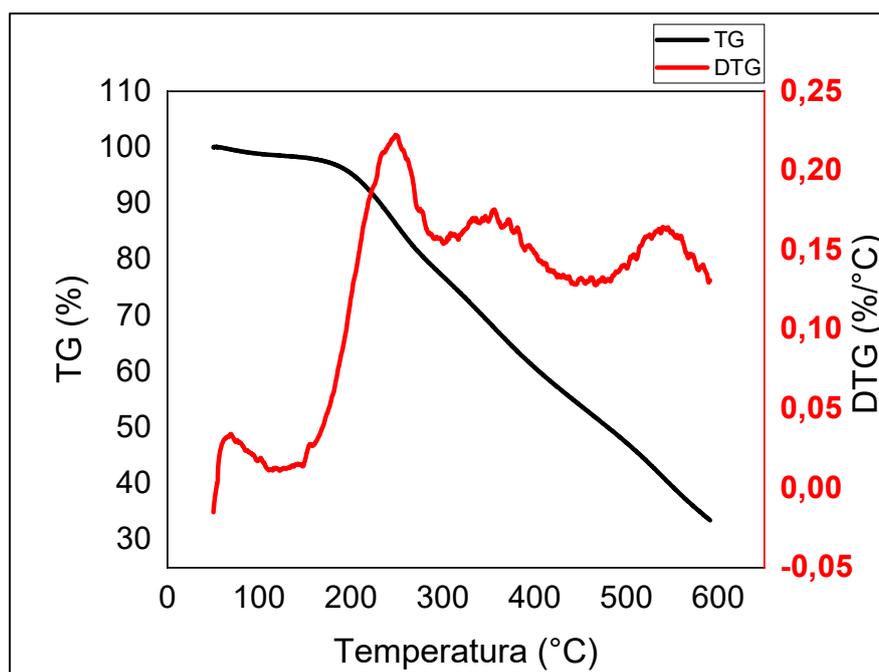
Tabela 32 - Eventos principais de perda de massa do complexo C01

Eventos	Temperatura (°C)	Perda de Massa	Massa da Amostra*
1	T <sub>ambiente</sub> - 136	4,0%	96,0%
2	136 – 362	24,0%	72,0%
3	362 – 600	39,0%	33,0%

\*Massa residual em porcentagem

Fonte: A autora, 2022.

Figura 87 - Gráficos de TG e DTG do complexo C02



Fonte: A autora, 2022.

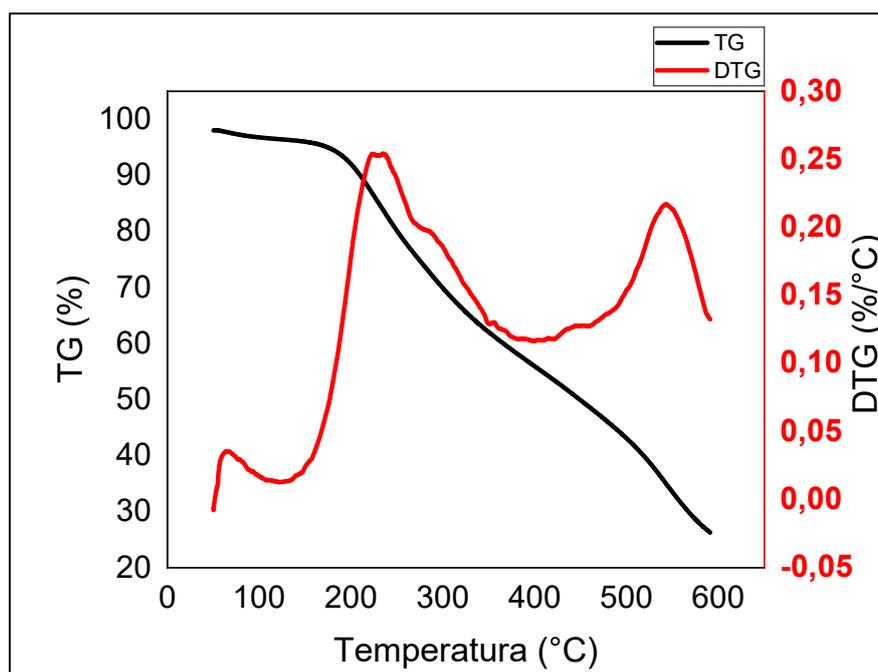
Tabela 33 - Eventos principais de perda de massa do complexo C02

Eventos	Temperatura (°C)	Perda de Massa	Massa da Amostra*
1	T <sub>ambiente</sub> – 130	1,5%	98,5%
2	130 – 317	24,5%	74,0%
3	317 – 454	20,5%	54,0%
4	454 – 600	20,0%	34,0%

\*Massa residual em porcentagem

Fonte: A autora, 2022.

Figura 88 - Gráficos de TG e DTG do complexo C03



Fonte: A autora, 2022.

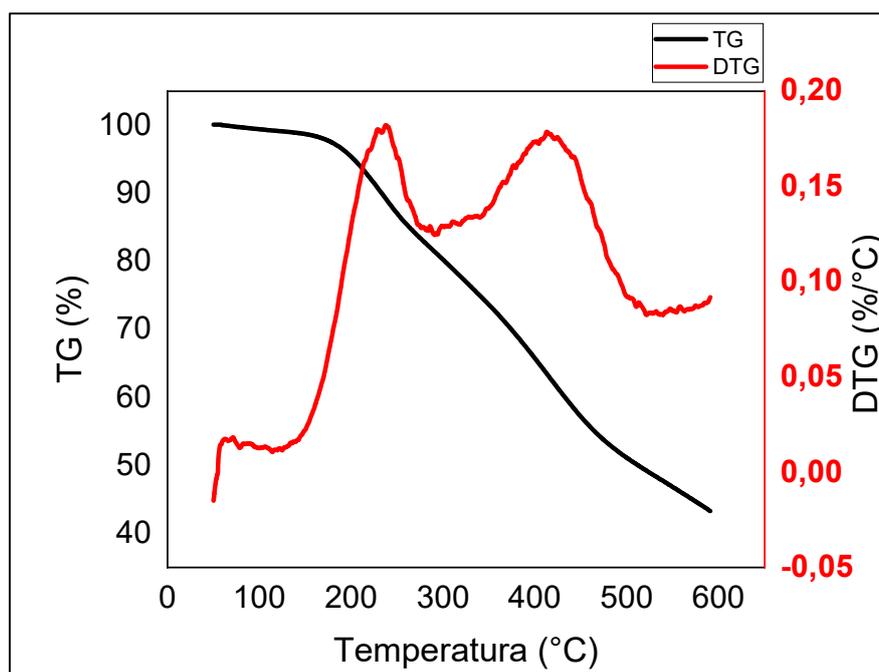
Tabela 34 - Eventos principais de perda de massa do complexo C03

Eventos	Temperatura (°C)	Perda de Massa	Massa da Amostra*
1	T <sub>ambiente</sub> – 130	3,5%	96,5%
2	130 - 270	21,0%	75,5%
3	270 – 408	20,5%	55,0%
4	408 – 600	28,5%	26,5%

\*Massa residual em porcentagem

Fonte: A autora, 2022.

Figura 89 - Gráficos de TG e DTG do complexo C04



Fonte: A autora, 2022.

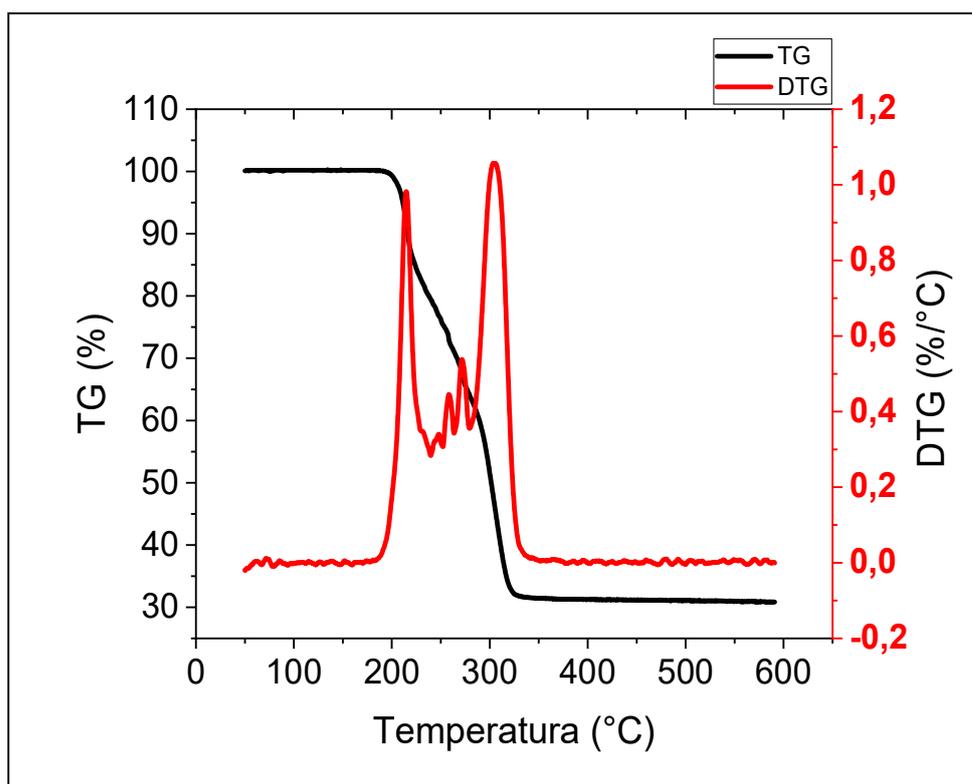
Tabela 35 - Eventos principais de perda de massa do complexo C04

Eventos	Temperatura (°C)	Perda de Massa	Massa da Amostra*
1	T <sub>ambiente</sub> – 126	1,0%	99,0%
2	126 – 292	18,0%	81,0%
3	292 – 523	32,0%	79,0%
4	523 – 600	5,5%	43,5%

\*Massa residual em porcentagem

Fonte: A autora, 2022.

Figura 90 - Gráficos de TG e DTG do complexo precursor do grupo 2



Fonte: A autora, 2022.

Tabela 36 - Eventos principais de perda de massa do complexo precursor do **Grupo 2**, **[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>]**

Eventos	Temperatura (°C)	Perda de Massa	Massa da Amostra*
1	T <sub>ambiente</sub> – 230	17,5%	82,5%
2	230 – 252	7,0%	75,5%
3	252 – 265	5,0%	70,5%
4	265 – 280	6,5%	64,0%
5	280 – 337	32,0%	32,0%

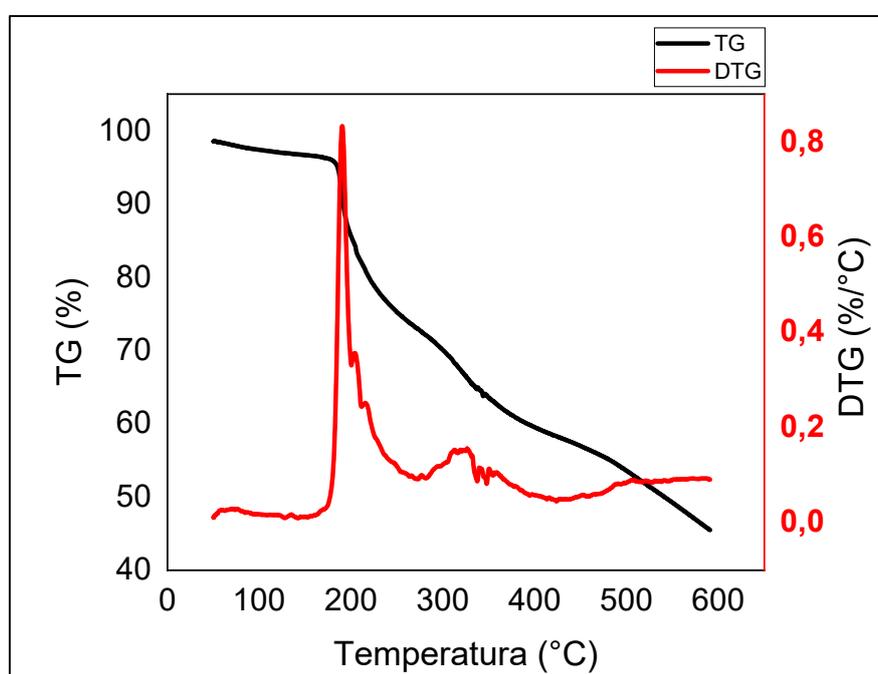
\*Massa residual em porcentagem

Fonte: A autora, 2022.

A partir dos dados coletados na análise termogravimétrica, o complexo **C05** sofre a perda de 27% de massa no primeiro evento. Este valor pode corresponder a perda das moléculas de DMSO ligantes, o que resulta em uma perda de massa de 29,8%, considerando os dados calculados. O complexo **C06** sofre provável perda de água no primeiro evento (porcentagem experimental = 2%, porcentagem calculada = 1,6%). O

complexo **C07** perdeu 27% de sua massa até a temperatura de 304 °C, em dois eventos com perda dos ligantes DMSO (percentual calculado = 27,4%). Já no complexo **C08** a perda de massa medida nos dois primeiros eventos é igual a 30,5% enquanto a porcentagem de perda calculada é de 28,8% em moléculas de DMSO ligantes e amônia. As perdas de massa referentes a água, DMSO e amônia ocorreram até a temperatura de 327 °C. Este comportamento também é retratado por Badea (2009) que produziu complexos de rutênio contendo uma ou duas moléculas de DMSO e a perda destes ligantes, amônia e água ocorreu até a temperatura de 350 °C.

Figura 91 - Gráficos de TG e DTG do complexo **C05**



Fonte: A autora, 2022.

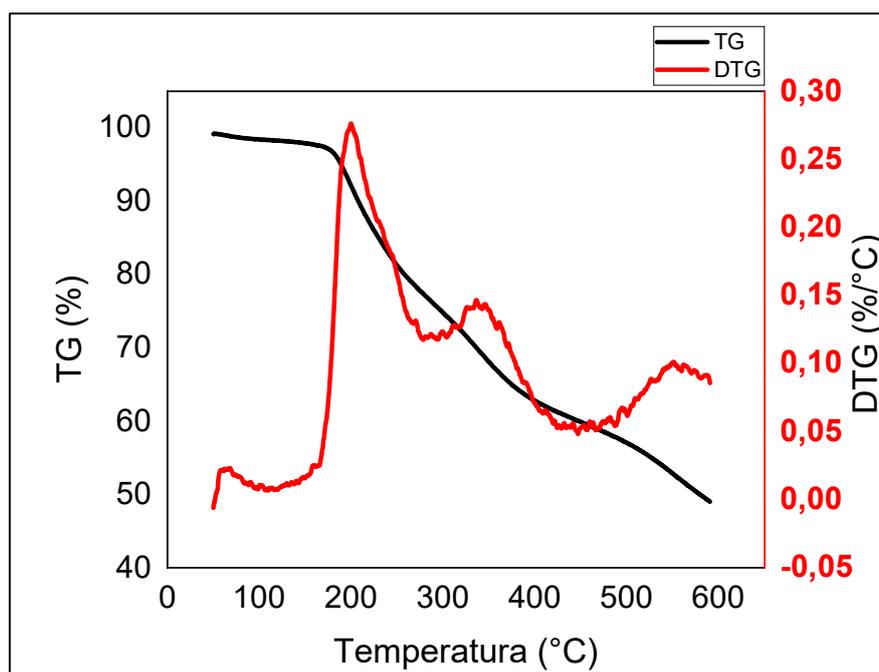
Tabela 37 - Eventos principais de perda de massa do complexo **C05**

Eventos	Temperatura (°C)	Perda de Massa	Massa da Amostra*
1	T <sub>ambiente</sub> – 274	27,0%	73,0%
2	274 – 423	14,5%	58,5%
3	423 – 600	13,0%	45,5%

\*Massa residual em porcentagem

Fonte: A autora, 2022.

Figura 92 - Gráficos de TG e DTG do complexo C06



Fonte: A autora, 2022.

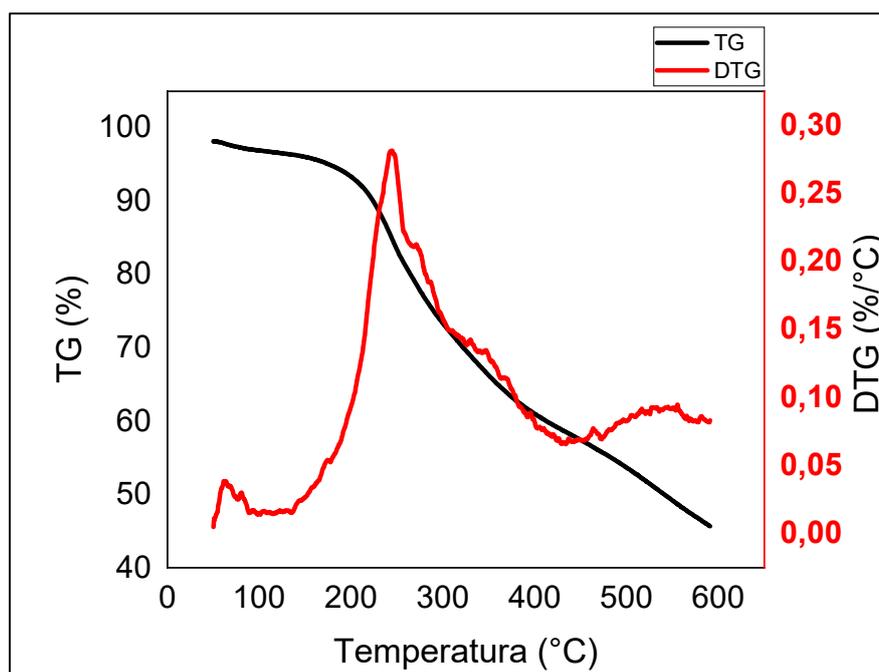
Tabela 38 - Eventos principais de perda de massa do complexo C06

Eventos	Temperatura (°C)	Perda de Massa	Massa da Amostra*
1	T <sub>ambiente</sub> – 122	2,0%	98,0%
2	122 – 293	22,5%	75,5%
3	293 – 448	15,5%	60,0%
4	448 – 600	11,0%	49,0%

\*Massa residual em porcentagem

Fonte: A autora, 2022.

Figura 93 - Gráficos de TG e DTG do complexo C07



Fonte: A autora, 2022.

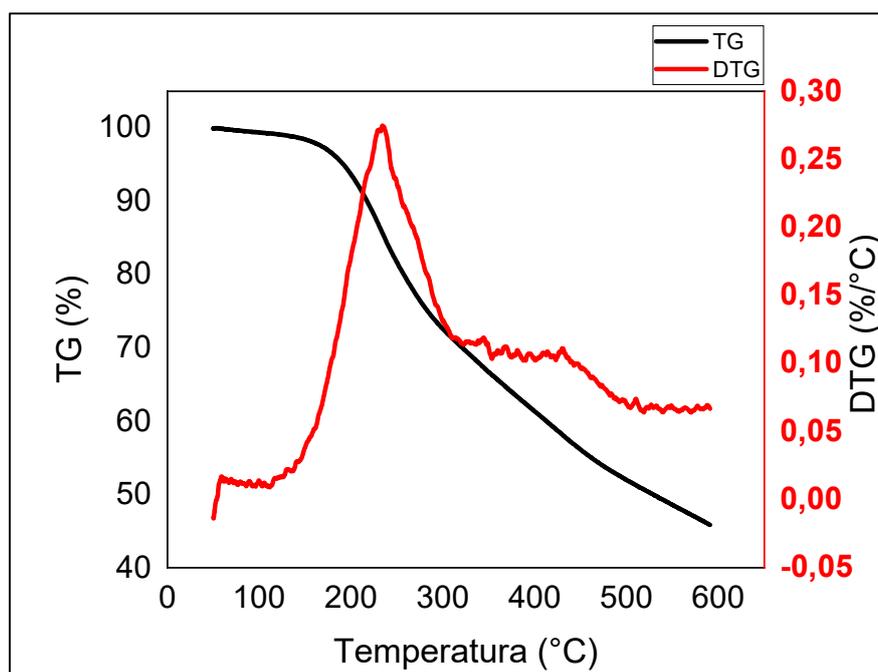
Tabela 39 - Eventos principais de perda de massa do complexo C07

Eventos	Temperatura (°C)	Perda de Massa	Massa da Amostra*
1	T <sub>ambiente</sub> – 100	3,0%	97,0%
2	100 – 304	24,0%	73,0%
3	304 – 432	14,5%	58,5%
4	432 – 600	12,5%	46,0%

\*Massa residual em porcentagem

Fonte: A autora, 2022.

Figura 94 - Gráficos de TG e DTG do complexo C08



Fonte: A autora, 2022.

Tabela 40 - Eventos principais de perda de massa do complexo C08

Eventos	Temperatura (°C)	Perda de Massa	Massa da Amostra*
1	T <sub>ambiente</sub> – 111	1,0%	99,0%
2	111 – 327	29,5%	69,5%
3	327 – 504	18,0%	51,5%
4	504 – 600	5,5%	46,0%

\*Massa residual em porcentagem

Fonte: A autora, 2022.

## CONCLUSÃO

O desenvolvimento de novos produtos sintéticos é uma das abordagens amplamente empregadas na busca por fármacos para o controle e tratamento de doenças. A viabilidade industrial e econômica desse processo sintético depende, dentre outros, das etapas requeridas de síntese, do rendimento, do grau de pureza do produto e dos possíveis intermediários e matérias-primas envolvidas nas sínteses.

Nesse sentido, no presente trabalho apresentamos a síntese e caracterização de quatro tiossemicarbazonas derivadas da pirazinamida e a partir delas oito complexos metálicos de rutênio. A vantagem sintética dessas reações é que envolveram apenas uma ou duas etapas, com rendimentos entre 46 e 85%. As sínteses foram realizadas com a relação molar 1:1 para os complexos de Ru(II) contendo dimetilsulfóxido e 2:1 (ligante/metal) para os complexos de Ru(III). Os resultados obtidos na análise elementar das moléculas são concordantes com as estruturas propostas. Os oito complexos produzidos são inéditos.

As caracterizações realizadas apontam para a obtenção e pureza dos complexos e os dados permitiram obter informações relevantes para elucidação das estruturas das moléculas.

A partir dos espectros de infravermelho de todos os complexos existe uma indicação de que os ligantes tiossemicarbazonas estão coordenados ao rutênio através do átomo de enxofre e do átomo de nitrogênio azometínico. Nos complexos do **Grupo 2**, o precursor  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4]$  está em sua forma *cis*, sendo três moléculas de DMSO coordenadas ao metal através do enxofre (*S*-DMSO) e uma através do oxigênio (*O*-DMSO). Devido a maior labilidade do *O*-DMSO na coordenação com a tiossemicarbazona, este DMSO é perdido, assim como um *S*-DMSO, dando lugar ao ligante (nos complexos **C05-C08**). Os complexos de Ru(III) apresentam um cloreto como contra íon, enquanto os complexos de Ru(II) são neutros.

Os espectros de massas foram capazes de sugerir íons referentes aos complexos a partir da análise do perfil isotópico característico, e das massas adquiridas.

A metodologia de síntese utilizadas neste trabalho, portanto, resultaram na obtenção de oito complexos de rutênio inéditos, com rendimento e pureza satisfatórios.

As técnicas de caracterização empregadas possibilitaram a proposição da estrutura dessas moléculas.

A proposta para o desenvolvimento da tese envolvia ainda o estudo citotóxico dessas moléculas, o que não pode ser realizado em detrimento da pandemia de COVID-19 enfrentada no período de execução desta tese. O acesso aos laboratórios foi impossibilitado por um grande período e a realização de colaborações foi dificultada. Assim, como perspectiva futura de continuidade deste trabalho, aponta-se o estudo citotóxico dos compostos desenvolvidos.

## REFERÊNCIAS

ACS, American Cancer Society, *Early History of Cancer*, 2018.

ADAMS, M. et al. The synthesis and antiparasitic activity of aryland ferrocenyl-derived thiosemicarbazone ruthenium(II)–arene complexes. *Dalton Trans.*, v. 42, p. 4677-4685, Jan. 2013.

ALAGESAN, M. et al. DMSO containing ruthenium(II) hydrazone complexes: *in vitro* evaluation of biomolecular interaction and anticancer activity. *Dalton Trans.*, v. 43, p. 15829-15840, Sep. 2014.

ALESSIO, E. Thirty Years of the Drug Candidate NAMI-A and the Myths in the Field of Ruthenium Anticancer Compounds: A Personal Perspective. *Eur. J. Inorg. Chem.*, n. 12, p. 1549-1560, Sep. 2017.

ALESSIO, E. e MESSORI, L. NAMI-A and KP1019/1339, two iconic ruthenium anticancer drug candidates face-to-face: A case story in medicinal inorganic chemistry. *Molecules*, v. 24, p. 1-20, May 2019.

ALI, I. et al. Platinum Compounds: A Hope for Future Cancer Chemotherapy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, v. 13, p. 296-306, Feb. 2013.

ALLARDYCE, C.; DYSON, P. Ruthenium in Medicine: Current Clinical Uses and Future Prospects. *Platinum Metals Rev.*, v. 2, n. 45, p. 62-69, Mar. 2001.

ALMEIDA, V. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celulares específicos e ciclo-celulares não específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. *Quim. Nova*, v. 28, n. 1, p. 118-129, Feb. 2005.

ALVES, J. Q. *Complexos rutênio-catecolaminas como moduladores da angiogênese. Aspectos químicos e biológicos da relação estrutura-atividade*. 2017. 312f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

AMIM, R. S. *Síntese, caracterização e potencial citotóxico e antituberculose de tiossemicarbazonas, seus complexos de gálio (III), bismuto (III), antimônio (III) e de bases de Schiff derivadas de p-nitrofeniletlenodiamina*. 2017. 196 f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

ANVISA, 2007. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede\\_rm/cursos/rm\\_controlere/opas\\_web/modulo3/gramp\\_staphylo.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo3/gramp_staphylo.htm). Acessado em: 20 jan. 2020.

ANVISA, 2008. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede\\_rm/cursos/boas\\_praticas/modulo4/armaz\\_ent.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/boas_praticas/modulo4/armaz_ent.htm). Acessado em: 20 jan. 2020.

ANVISA, 2014. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9835472015&pIdAnexo=2940406](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9835472015&pIdAnexo=2940406). Acessado em: 30 mar. 2019.

BADEA, M. et al. Thermal decomposition of some biologically active complexes of ruthenium (III) with quinolone derivatives. *J. Therm. Anal. Calorim.*, n. 97, p. 735-739, Aug. 2009.

BALLESTER, F. J. et al. New half-sandwich ruthenium(II) complexes as proteosynthesis inhibitors in cancer cells. *Chem. Comm.*, v. 55, p. 1140-1143, Jan. 2019.

BATISTA, R. et al. Contaminação por *Bacillus cereus* e os riscos gerados através da intoxicação alimentar. *Rev. Desafios*, p. 30-40, jun. 2018.

BECKFORD, F. Organometallic ruthenium complexes with thiosemicarbazone ligands: Synthesis, structure and cytotoxicity of [(g6-p-cymene)Ru(NS)Cl]<sup>+</sup>(NS = 9-anthraldehyde thiosemicarbazones). *Inorganic Chemistry Communications*, v. 12, p. 1094–1098, Nov. 2009.

BERALDO, H.; FONTES, A. P. S.; CÉSAR, E. T. A química inorgânica na terapia do câncer. *Quím. Nov. Esc.*, n. 6, p. 13-18, jul. 2005.

BERGAMO, A. et al. Approaching tumour therapy beyond platinum drugs: Status of the art and perspectives of ruthenium drug candidates. *J. Inorg. Biochem.*, v. 106, n. 1, p. 90–99, Jan. 2012.

BERMEJO, E. et al. Spectral and structural studies of Zn and Cd complexes of 2-pyridineformamide N(4)-ethylthiosemicarbazone. *Polyhedron*, v. 23, p. 2303-2313, Sep. 2004.

BORA, T.; SINGH, M. M. Some dimethyl sulphoxide and sulphide complexes of ruthenium. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, v. 38, p. 1815-1820, Aug. 1976.

BRABEC, V; NOVAKOVA, O. DNA binding mode of ruthenium complexes and relationship to tumor cell toxicity. *Drug Resist. Updat*, v. 9, p. 111-122, Jun. 2006.

BRODY, B. Cancer. *Nature*, v. 509, n. 7502, p. S49, May 2014.

CALANDRELI, I. *Síntese, caracterização e reatividade química de complexos de cloro e nitrosil de trans-tetrakispiridina de rutênio*. 2009. 212f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

CEPEDA, V. et al. Biochemical Mechanisms of Cisplatin Cytotoxicity. *J. Med. Chem.*, v. 7, p. 3-18, Jan. 2007.

CLARK, M. Ruthenium metallopharmaceuticals. *Coord. Chem. Rev.*, v. 236, p. 209-233, Jan. 2003.

COLUCCIA, M. et al. Trans-Platinum Complexes in Cancer Therapy. *Cur. Med. Chem.*, v. 7, p. 111-123, 2007.

COSTA, P. et al. *Substâncias carboniladas e seus derivados*. Porto Alegre: Bookman, 2003.

DEMORO, B. et al. New organoruthenium complexes with bioactive thiosemicarbazones as co-ligands: potential anti-trypanosomal agents. *Danton Trans.*, v. 41, p. 1534-1543, Dec. 2012.

DEVAGI, G. et al. Morphological and *in vitro* evaluation of programmed cell death in MCF-7 cells by new organoruthenium (II) complexes. *New J. Chem.*, v.41, p. 8620-8636, Jul. 2017.

ELSAYED, S. A. Ruthenium(II)/(III) DMSO-Based Complexes of 2-Aminophenyl Benzimidazole with *In Vitro* and *In Vivo* Anticancer Activity. *Molecules*, v. 25, p. 4284-4310, Sep. 2020.

EVANS, I.; SPENCER, A.; WILKINSON, G. Dichlorotetrakis(dimethyl sulphoxide)ruthenium(ii) and its Use as a Source Material for Some New Ruthenium(II) Complexes. *J.C.S. Dalton*, p. 204-209, Jul. 1973.

FANG, Y. et al. Bismuth (III) and diorganotin (IV) complexes of bis(2-acetylpyridine) thiocarbonohydrazone: Synthesis, characterization, and apoptosis mechanism of action *in vitro*. *Polyhedron*, p. 254-260, Nov. 2018.

FERDINANDI, D. M.; FERREIRA, A. A. Agentes alquilantes: reações adversas e complicações hematológicas. *AC & T Científica*, v. 1, p. 1-12, Mar. 2009.

FIOCRUZ, 2007. Disponível em: <http://www.historiadocancer.coc.fiocruz.br/linhadotempo/>. Acessado em: 20 mar. 2019.

FOSTIAK, L. M. et al. Structural and spectral characterization of transition metal complexes of 2-pyridineformamide N (4)-dimethylthiosemicarbazone, *Polyhedron*, v. 22, p. 83-92, Aug. 2003.

GAMBINO, D. et al. Vibrational spectra of palladium 5-nitrofuryl thiosemicarbazone complexes: Experimental and theoretical study. *Spectrochim. Acta Part A*, v. 68, p. 341-348, Oct. 2007.

GATTI, A. et al. Half-Sandwich Arene Ruthenium (II) and Osmium (II) Thiosemicarbazone Complexes: Solution Behavior and Antiproliferative Activity. *Organometallics*, v. 37, n. 6, p. 891-899, Feb. 2018.

GEARY, W.J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterization of coordination compounds. *Coord. Chem. Rev.* v. 7, p. 81-122, Oct. 1971.

GHOSH, B. et al. Ruthenium (II) complexes of thiosemicarbazones: Synthesis, X-ray crystal structures, spectroscopy, electrochemistry, DFT studies and fluoride sensing properties. *Inorg. Chim. Acta*, v. 459, p. 1–14, Apr. 2017.

GILBERT, J. D; WILKINSON, G. New complexes of ruthenium(II) with triphenylphosphine and other ligands. *J. Chem. Soc. A*, p. 1749-1753, Jan. 1969.

GRANSBURY, G. et al. Comparison of KP1019 and NAMI-A in tumour-mimetic environments. *Metallomics*, p. 762-773, Jul. 2016.

HAGENKORT, A. et al. dUTPase inhibition augments replication defects of 5-Fluorouracil. *Oncotarget*, v. 8, n. 14, p. 23713-23726, Apr. 2017.

HARIBABU, J. et al. Synthesis, cytotoxicity and docking studies (with SARS-CoV-2) of water-soluble binuclear Ru-p-cymene complex holding indole thiosemicarbazone ligand. *Inorg. Chem. Commun.*, v. 134, p. 109029-109040, Dec. 2021.

HONG, W. et al. Comparative studies on DNA-binding and *in vitro* antitumor activity of enantiomeric ruthenium (II) complexes. *J. Inorg. Biochem.*, v. 180, p. 54–60, Mar. 2018.

HUANG, S. Comparable investigation of binding interactions between three arene ruthenium(II) thiosemicarbazone complexes and calf thymus DNA. *Polyhedron*, v. 192, p. 114864-11474, Dec. 2020.

HUSEYNOVA, M. et al. Novel zinc compound with thiosemicarbazone of glyxylic acid: Syntesis, Crystal struture, and bioactivity properties. *J. Mol. Struc.*, v. 1200, p. 127082-127090, Sep. 2020.

INCA, 2006. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/>. Acesso em: 15 dez. 2018.

INCA, 2018. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/estimativa-2018.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2019.

ISMAIL, T. et al. Synthesis, characterization and preliminary *in vitro* cellular uptake studies of <sup>67</sup>Ga (III) thiosemicarbazones. *Inorg. Chem. Comm.*, v. 33, p. 154-157, Jul. 2013.

JOUAD, M. et al. Synthesis, structural and spectral studies of 5-methyl 2-furaldehyde thiosemicarbazones and its Co, Ni, Cu and Cd complexes. *Polyhedron*, v. 20, p. 67-74, Jan. 2001.

JUNGWIRTH, U. et al. Anticancer Activity of Metal Complexes: Involvement of Redox Processes. *Antioxid. Redox Signal.*, v. 15, p. 1085-1127, Jul. 2011.

KALAIARASI, G. et al. Biological evaluation of new organoruthenium (II) metallates containing 3-acetyl-8-methoxy-2H-chromen-2-one appended CNS donor Schiff bases. *J. Organom. Chem.*, v. 866, p. 223-242, Jul. 2018.

KALAIVANI, P. et al. Synthesis and structural characterization of new ruthenium(II) complexes and investigation of their antiproliferative and metastatic effect against human lung cancer (A549) cells. *RSC Adv.*, v. 3, p. 20363-20378, Aug. 2013.

KAMATCHI, T. Ruthenium (II)/(III) complexes of 4-hydroxy-pyridine-2,6-dicarboxylic acid with PPh<sub>3</sub>/AsPh<sub>3</sub> as co-ligand: Impact of oxidation state and co-ligands on anticancer activity *in vitro*. *Dalton Trans.*, v. 41, p. 2066-2077, Dec. 2012.

KATO, K. et al. A phase II study of nedaplatin and 5-fluorouracil in metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Trial (JCOG 9905-DI). *Esophagus*, v. 11, p. 183-188, Jul. 2014.

KEOGAN, D. M.; GRIFFITH, D. M. Current and Potential Applications of Bismuth-based Drugs. *Molecules*, v. 19, p.15258-15297, Sep. 2014.

KIZILCIKLI, I. Antimicrobial Activity of a Series of Thiosemicarbazones and Their Zn<sup>II</sup> and Pd<sup>II</sup> Complexes. *Folia Microbiol.*, v. 52, n. 1, p. 15-25, Jan. 2007.

KOWOL, C. R. Vanadium (IV/V) complexes of triapine and related thiosemicarbazones: synthesis, solution equilibrium and bioactivity. *J. Inorg. Biochem.*, v. 152, p. 62-73, Nov. 2015.

KOSTOVA, I. Ruthenium complexes as anticancer agents. *Curr. Med. Chem.*, v. 13, n. 9, p. 1085-1107, Apr. 2006.

KUNOS C. A.; IVY, S. P. Triapine Radiochemotherapy in Advanced Stage Cervical Cancer. *Front. Oncol.*, v. 8, p. 149-157, May 2018.

KUMAR, K. et al. Highly potent anti-proliferative effects of a gallium (III) complex with 7-chloroquinoline thiosemicarbazone as a ligand: Synthesis, cytotoxic and antimalarial evaluation. *Europ. J. Med. Chem.*, v. 86, p. 81-86, Oct. 2014.

LENIS-ROJAS, O. et al. Ru II (p-cymene) Compounds as effective and selective anticancer candidates with no toxicity *in vivo*. *Inorg. Chem.*, v. 57, p. 13150–13166, Oct. 2018.

LESSA, J. A. et al. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones: cytotoxic activity in nanomolar doses against malignant gliomas. *Europ. J. Med. Chem.*, v. 45, p. 5671-5677, Dec. 2010.

LESSA, J.A. et al. Antimony (III) complexes with pyridine-derived thiosemicarbazones: Structural studies and investigation on the antitrypanosomal activity. *Polyhedron*, v. 30, p. 372-380, Feb. 2011.

LESSA, J. A. et al. Spectroscopic and electrochemical characterization of gold(I) and gold(III) complexes with glyoxaldehyde bis(thiosemicarbazones): cytotoxicity against human tumor cell lines and inhibition of thioredoxin reductase activity. *BioMetals*, v. 25, p. 587-598, Apr. 2012.

LI, X. et al. Kinetically inert polypyridylruthenium (II) complexes as therapeutic agents. *Coord. Chem. Rev.s*, v. 375, p. 134–147, Nov. 2018.

- LIANG, J. et al. Recent development of transition metal complexes with *in vivo* antitumor activity. *J. Inorg. Biochem.*, v. 177, p. 276-286, Dec. 2017.
- LJUBIJANKIC, N. Cytokinesis block micronucleus assay in human lymphocytes after exposure to Ru (III) thiosemicarbazone complexes *in vitro*. *Ras. J. Chem.*, v. 11, n. 2, p. 647-652, Apr. 2018.
- MA, G. et al. Novel polypyridyl ruthenium complexes acting as high affinity DNA intercalators, potent transcription inhibitors and antitumor reagents. *J. Inorg. Biochem.*, v. 185, p. 1-9, Aug. 2018.
- MAHALINGAM, V. et al. Dimethyl sulfoxide ruthenium (II) complexes of thiosemicarbazones and semicarbazone: Synthesis, characterization and biological studies. *Polyhedron*, v. 27, p. 2743-2750, Sept. 2008.
- MAHALINGAM, V. et al. 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, Dec. 2010.
- MANIVANNAN, S. Synthesis, spectral, electrochemical and catalytic studies of new Ru (III) tetradentate Schiff base complexes. *Appl. Organometal. Chem.*, v. 21, p. 952-957, Oct. 2007.
- MANSO, L. C. C. *Síntese e Caracterização de Complexos Organoestânicos Penta-, Hexa- e Hepta-coordenados Contendo Tiossemicarbazonas Multidentadas*. 2006. 139 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília, 2006.
- MENDES, I. C. et al. Gallium (III) complexes of 2-pyridineformamide thiosemicarbazones: cytotoxic activity against malignant glioblastoma. *Eur. J. Med. Chem.*, v. 44, p. 1870-1877, May 2009.
- MEHRING, M. From molecules to bismuth oxide-based materials: Potential homo- and heterometallic precursors and model compounds. *Coord. Chem. Rev.*, v. 251, p. 974-1006, Apr. 2007.
- MORRISON, W. Review Article Cancer Chemotherapy: An Annotated History. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 24, p. 1249-1262, Sep. 2010.
- MURALISANKAR, M. Design, Synthesis, DNA/HSA Binding, and Cytotoxic Activity of HalfSandwich Ru(II)-Arene Complexes Containing Triarylamine-Thiosemicarbazone Hybrids. *ACS Omega*, v. 4, p. 11712-11723, Jul. 2019.
- NDAGI, U.; MHLONGO, N.; SOLIMAN, M. Metal complexes in cancer therapy – an update from drug design perspective. *Drug Des. Devel. Ther.*, v. 11, p. 599-616, Mar. 2017.
- NDAY, C. M. et al. Synthetic investigation, physicochemical characterization and antibacterial evaluation of ternary Bi (III) systems with hydroxycarboxylic acid and aromatic chelator substrates. *J. Inorg. Biochem.*, v. 170, p. 98-108, May 2017.

NEVES, T. *Complexos de rutênio (II) contendo ligantes nitrogenados como fotossensibilizadores em células solares*. 2008. 119 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química de Araraquara, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2008.

NIKOLAOU, S.; SILVA, C. F. N. Considerações sobre textos que tratam do desenvolvimento de metalofármacos de rutênio. *Quim. Nova*, v. 41, n. 7, p. 833-838, abr. 2018.

NUNES, J. *Investigação da Atividade Anticâncer e dos Mecanismos de Ação de Complexos Metálicos com Ligantes Biologicamente Ativos*. 2019. 184 f. Tese (Doutorado em Ciências), Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2019.

OLIVEIRA, D. *Estrutura e Reatividade de Sulfoxidos de Rutênio com Bases Heterocíclicas Nitrogenadas*. 1990. 215f. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1990.

OLIVEIRA, K. et al. Lapachol in the Design of a New Ruthenium(II)-Diphosphine Complex as a Promising Anticancer Metallo drug. *J. Inorg. Biochem.*, v. 214, p. 111289-111303, Oct. 2021.

ORTIZ, A. et al. A new family of Ru(II) complexes with a tridentate pyridine Schiff-base ligand and bidentate co-ligands: synthesis, characterization, structure and *in vitro* cytotoxicity studies. *New J. Chem.*, v. 37, p. 3450-3460, Jun. 2013.

PHAM, V. H. et al. Synthesis and Bioactivity of Thiosemicarbazones Containing Adamantane Skeletons. *Molecules*, v. 25, p. 324-337, Jan. 2020.

ANITHA, A. et al. Synthesis, characterization, antioxidant, cytotoxic, and DNA cleavage studies of ruthenium (III) complexes containing N-substituted thiosemicarbazone/semicarbazone. *Monatsh Chem.*, v. 144, p. 1787–1795, Oct. 2013.

PARTAP, S. Liposomal cytarabine for central nervous system embryonal tumors in children and young adults. *J. Neurooncol*, v. 103, p. 561-566, Jul. 2011.

PAVAN, F.R. et al. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti- Mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity. *Europ. J. Med. Chem.*, v. 45, p. 1898-1905, Jan. 2010.

PAVIA, D.L. et al. *Introdução a espectroscopia*. 4.ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

POPOLIN, C. et al. Cytotoxicity and anti-tumor effects of new ruthenium complexes on triple negative breast cancer cells. *Plos One*, p. 1-21, Sep. 2017.

PRABHAKARAN, R. et al. Synthesis, structure and biological evaluation of bis salicylaldehyde-4(N)-ethylthiosemicarbazone ruthenium (III) triphenylphosphine. *Metallomics*, v. 3, p. 42-48, Dec. 2011.

PRIETO, T. et al. Organometallic dendrimers based on Ruthenium(II) N-heterocyclic carbenes and their implication as delivery systems of anticancer small interfering RNA. *J. Inorg. Biochem.*, v. 223, p. 111540-111550, Jul. 2021.

QIN, Q. et al. 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-chromen-2-ylideneamine platinum (II) and ruthenium (II) complexes exert their high *in vitro* antitumor activity by inducing S-phase arrest and disrupting mitochondrial functions in SK-OV-3/DDP tumor cells. *Polyhedron*, v. 157, p. 219–224, Jan. 2019.

RAMACHANDRAN, R. et al. Efficient and versatile catalysis of N-alkylation of heterocyclic amines with alcohols and one-pot synthesis of 2-aryl substituted benzazoles with newly designed ruthenium (II) complexes of PNS thiosemicarbazones. *Dalton Trans.*, v. 43, p. 7889–7902, Mar. 2014.

REBOLLEDO, A. P. et al. Palladium (II) complexes of 2-benzoylpyridine-derived thiosemicarbazones: spectral characterization, structural studies and cytotoxic activity. *J. Inorg. Chem.*, v. 99, p. 698-706, Mar. 2005.

REBOLLEDO, A. P. et al. Tin (IV) complexes of 2-benzoylpyridine N(4)-phenyl-thiosemicarbazone: spectral, characterization, structural studies and antifungal activity. *Appl. Organomet. Chem.*, v. 17, p. 945-951, Nov. 2003.

REIS, C. et al. Microwave-Assisted Synthesis of New *N1*, *N4*-Substituted Thiosemicarbazones. *Molecules*, v. 16, p. 10668-10684, Dec. 2011.

REIS, D. C. *Estudo do perfil farmacológico de novas tiosemicarbazonas e novos complexos de bismuto(III) e antimônio(III)*. 2011. 203 f. Tese (Doutorado em Ciências), Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2011.

REISNER, E. et al. Electron-transfer activated metal-based anticancer drugs. *Inorg. Chim. Acta.*, v. 361, p. 1569-1583, May 2008.

RICHARDSON Y. Y. D. *Thiosemicarbazone Iron Chelator – Evaluation of the anti-cancer activity and mechanisms of action*. Tese (Doutorado em Química), University of Sydney, Austrália, 2011.

RIOBÓ, R.R. *Complejos metálicos com tiosemicarbazonas derivadas de la 2-pirazinaformamida*. 2007. 786 f. Tese (Doutorado em Química), Universidade Santiago de Compostela, Espanha, 2007.

RIUL S.; AGUILLAR, O. M. Quimioterapia antineoplásica: revisão da literatura. *Rev. Min. Enferm.*, v. 1 (1/2), p. 60-67, Dec. 1999.

ROY, S. et al. Deciphering the biochemical and molecular mechanism underlying the *in vitro* and *in vivo* chemotherapeutic efficacy of ruthenium quercetin complex in colon cancer. *Mol. Carcinog.*, v. 57, p. 700-721, Jun. 2018.

SAMPATH et al. Mixed ligand ruthenium(III) complexes of benzaldehyde 4-methyl-3-thiosemicarbazones with triphenylphosphine/triphenylarsine co-ligands: Synthesis, DNA

binding, DNA cleavage, antioxidative and cytotoxic activity. *Jour. Mol. Struc.*, v. 1046, p. 82-91, Aug. 2013.

SAMPATH, K. et al. Biomolecular interaction and cytotoxicity of ruthenium (III) benzothiazole substituted ferrocenyl thiosemicarbazone complexes. *Arab. J. Chem.*, v. 10, p. S3207–S3215, May 2017.

SEE, A. et al. Heat shock protein-peptide complex in the treatment of glioblastoma. *Exp. Rev. Vac.*, v.10, p. 721-740, Jan. 2011.

SESMERO, E. et al. The Reactivity of Diphenyllead(IV) Dichloride with Dissymmetric Thiosemicarbazone Ligands: Obtaining Monomers, Coordination Polymers, and an Organoplumbumoxane. *Eur. J. Inorg. Chem.*, p.1044–1053, Feb. 2016.

SHARMA, V. K.; SRIVASTAVA, S.; SRIVASTAVA, A. Synthesis and spectroscopic studies of novel mononuclear and binuclear ruthenium(III) complexes with bidentate and tridentate acyclic hydrazones. *J. Coord. Chem.*, v. 59, n. 12, p. 1321-1334, Jan. 2006.

SILVA, D. O.; TOMA, H. E. Propriedades e importância dos sulfóxidos de rutênio. *Quím. Nova*, v. 16, p. 1-9, Jan. 1993.

SILVA P. P.; GUERRA, W. Rutênio. *Quím. Nov. Esc.*, v. 34, p. 99-100, fev. 2012.

SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X.; KIEMLE, D.J. *Spectrometric identification of organic compounds*. New York: 7<sup>a</sup> ed., 2005. p. 1-493.

SOUSA, L. M. *Síntese, caracterização e estudos biológicos envolvendo complexos de Paládio(II) e Rutênio(II) com hidrazidas e carbazatos*. 2016. 146 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, 2016.

SKOCZYNSKA, A. et al. Synthesis, structural analysis, redox properties and *in vitro* antitumor evaluation of half-sandwich complexes of Ru (II) with aminocoumarins. *Polyhedron*, v. 127, p. 307–314, May 2017.

SUBARKHAN, M.; RAMESH, R. Binuclear ruthenium (III) bis(thiosemicarbazone) complexes: Synthesis, spectral, electrochemical studies and catalytic oxidation of alcohol. *Molec. Biomolec. Spect.*, v. 138, p. 264-270, Mar. 2015.

TARASCONI, P. Synthesis, spectroscopic characterization and biological properties of new natural aldehydes thiosemicarbazones. *Bioorg. Med. Chem.*, v. 8, p. 157-162, Jan. 2000.

TAVSAN, Z. et al. Screening organometallic thiophene containing thiosemicarbazone ruthenium (II/III) complexes as potential anti-tumour agents. *J. Biolog. Inorg. Chem.*, v. 23, p. 425–435, Mar. 2018.

TRONDL, R et al. NKP-1339, the first ruthenium-based anticancer drug on the edge to clinical application. *Chem. Sci.*, v. 5, p. 2925-2932, Feb. 2014.

TRUDU, F. et al. Coordination compounds in cancer: past, present and perspectives. *J. Applied Biom.*, v. 13, p. 79-103, May 2015.

VIEITES, M. et al. Platinum (II) metal complexes as potential anti-*Trypanosoma cruzi* agentes. *J. Inorg. Bioch.*, v. 102, p. 1033–1043, May 2008.

WILLIAMS, B.; LAWSON, M. Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants. *J. Org. Chem.*, v. 75, p. 8351–8354, Oct. 2010.

WANG, L. et al. Synthesis, cytotoxicity and anti-metastatic properties of new pyridyl–thiazole arene ruthenium (II) complexes. *Appl. Organom. Chem.*, v. 32, p. 4311-4322, Mar. 2018.

WEST, D. X.; PADHYE, S.B.; SONAWANE, P.B. Complex chemistry. *Struc. Bonding*, v. 76, p. 1-50, 1991.

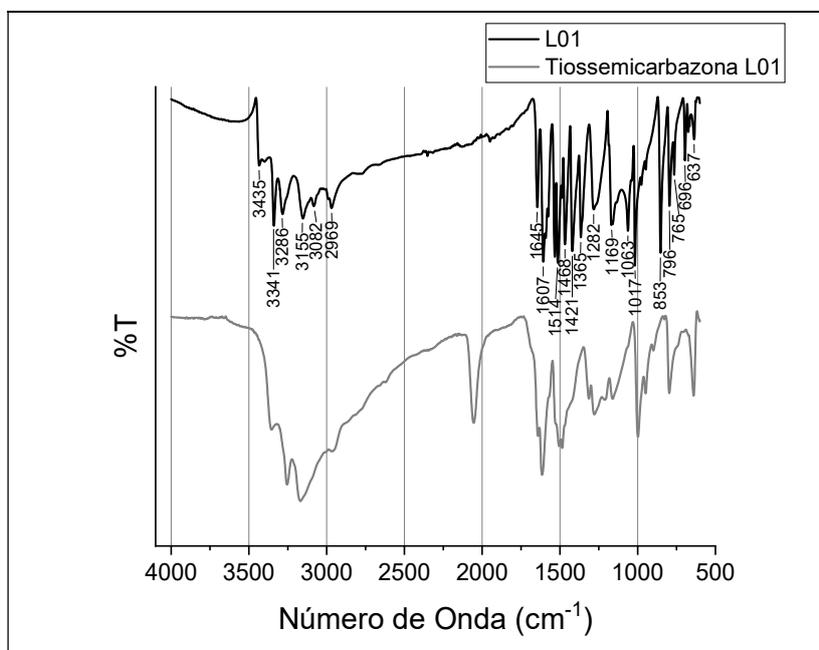
WHO, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/>. Acesso em: 20 jan. 2019.

WONG, E.; GIANDOMENICO, C. Current status of platinum-based antitumor drugs. *Chem. Rev.*, v. 99, p. 2451-2466, Jun. 1999.

ZHANG Y. et al. Lead, Mercury and arsenic poisoning due to topical use of traditional chinese medicines. *Am. J. Med.*, v. 126, p. 451-454, May 2013.

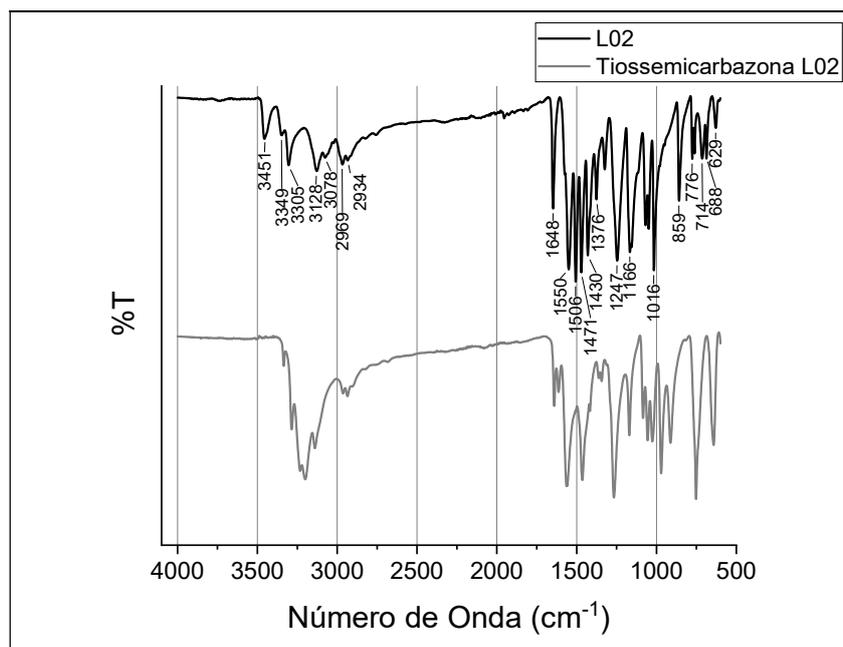
## APÊNDICE – ESPECTROS DE INFRAVERMELHO OBTIDOS POR REFLECTÂNCIA TOTAL ATENUADA (ATR)

Espectros no infravermelho da tiossemicarbazida **L01** e do ligante **L01** por ATR (4000–600  $\text{cm}^{-1}$ )



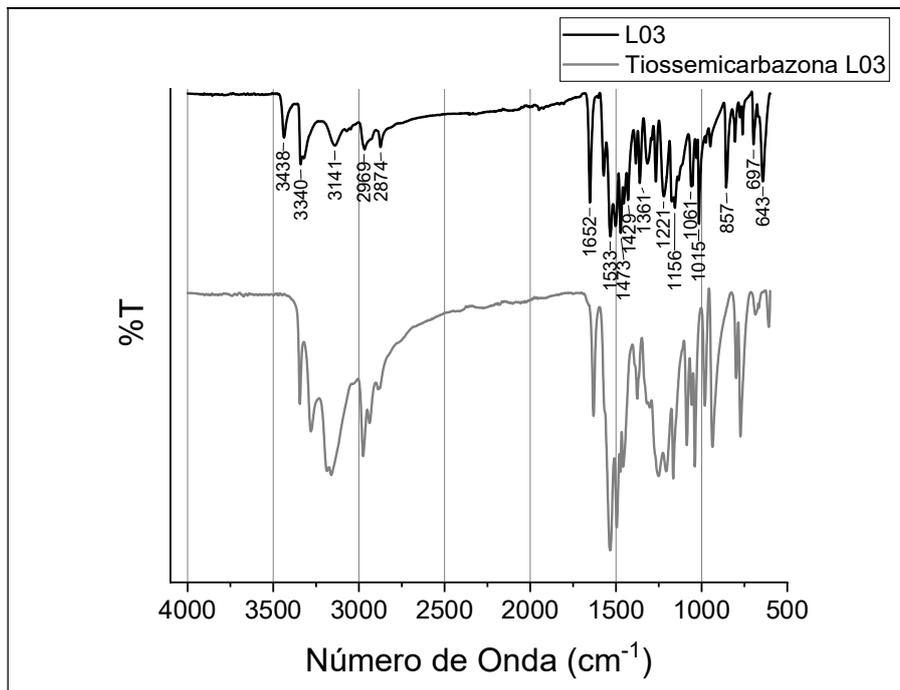
Fonte: A autora, 2022.

Espectros no infravermelho da tiossemicarbazida **L02** e do ligante **L02** por ATR (4000–600  $\text{cm}^{-1}$ )



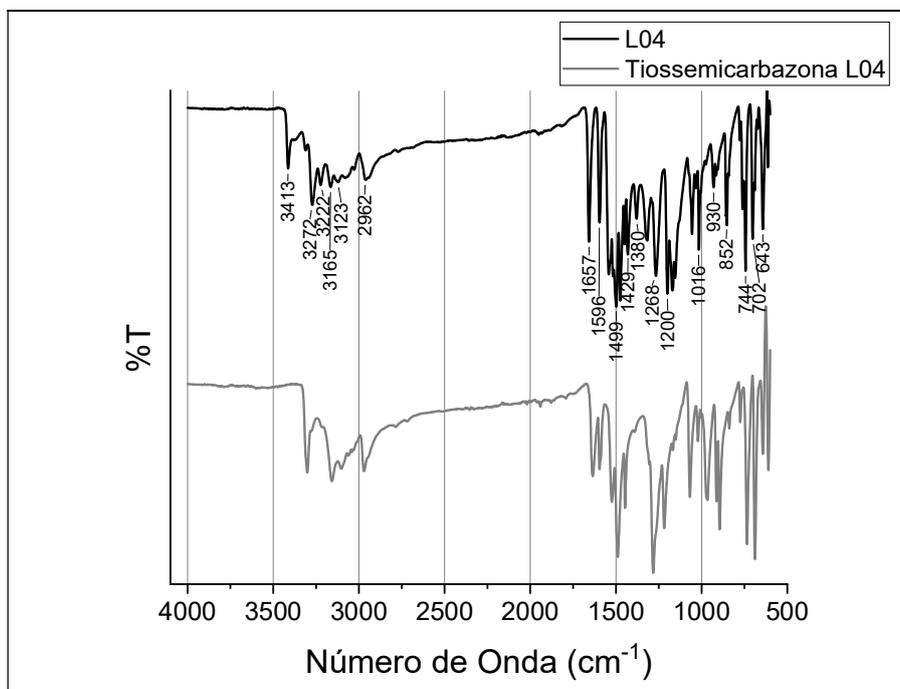
Fonte: A autora, 2022.

Espectros no infravermelho da tiossemicarbazida **L03** e do ligante **L03** por ATR (4000–600  $\text{cm}^{-1}$ )



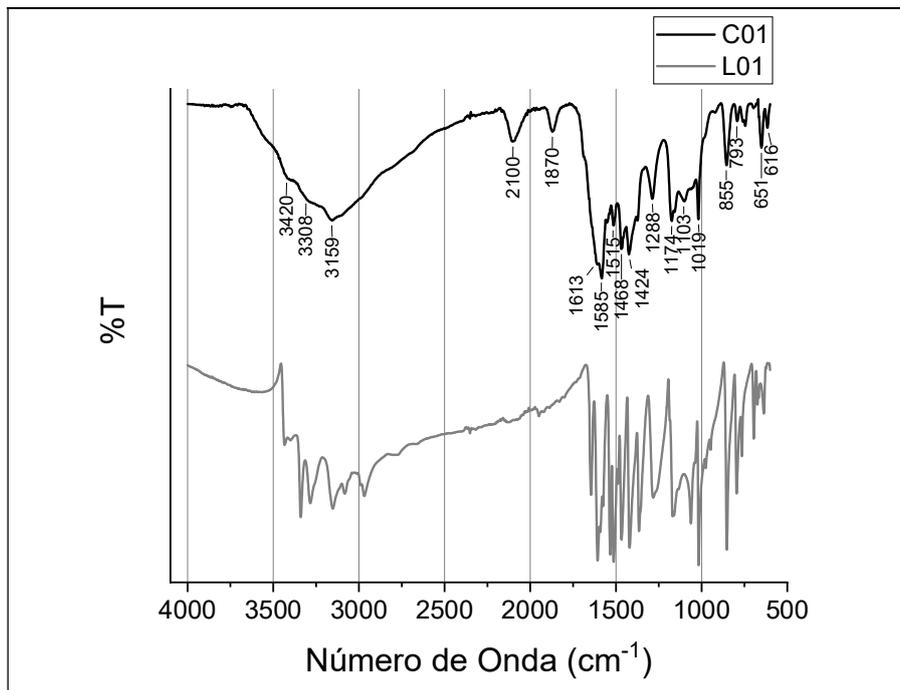
Fonte: A autora, 2022.

Espectros no infravermelho da tiossemicarbazida **L04** e do ligante **L04** por ATR (4000–600  $\text{cm}^{-1}$ )



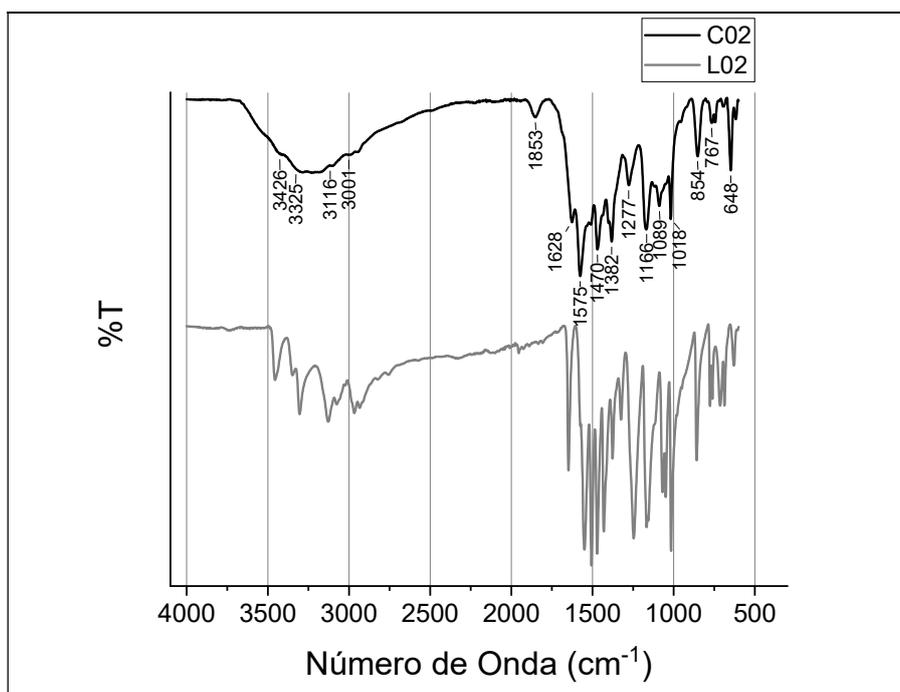
Fonte: A autora, 2022.

Espectro de infravermelho do complexo **C01** e do ligante tiossemicarbazona **L01** por ATR (4000 – 600  $\text{cm}^{-1}$ )



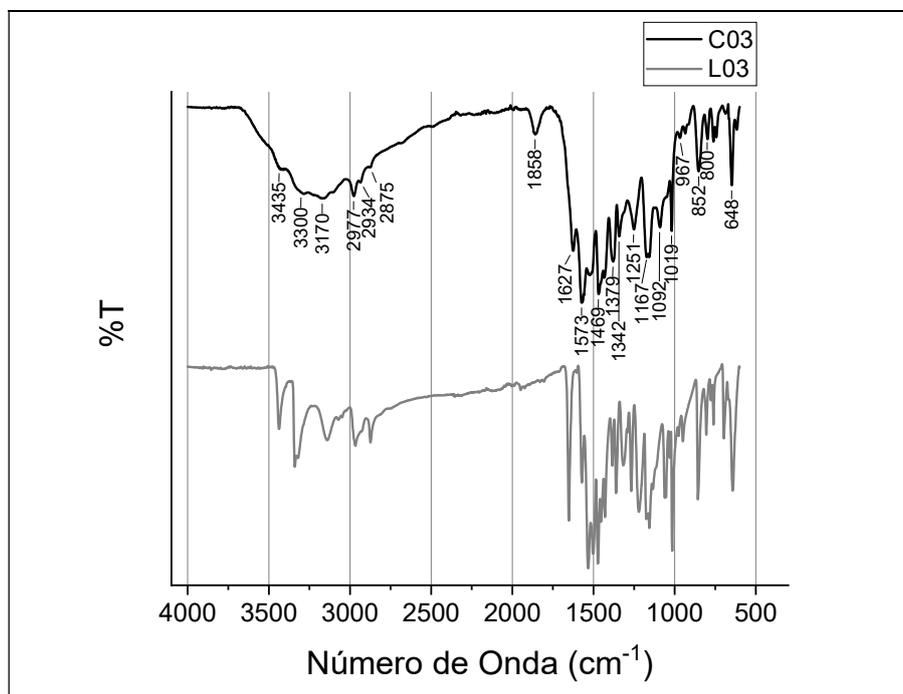
Fonte: A autora, 2022.

Espectro de infravermelho do complexo **C02** e do ligante tiossemicarbazona **L02** por ATR (4000 – 600  $\text{cm}^{-1}$ )



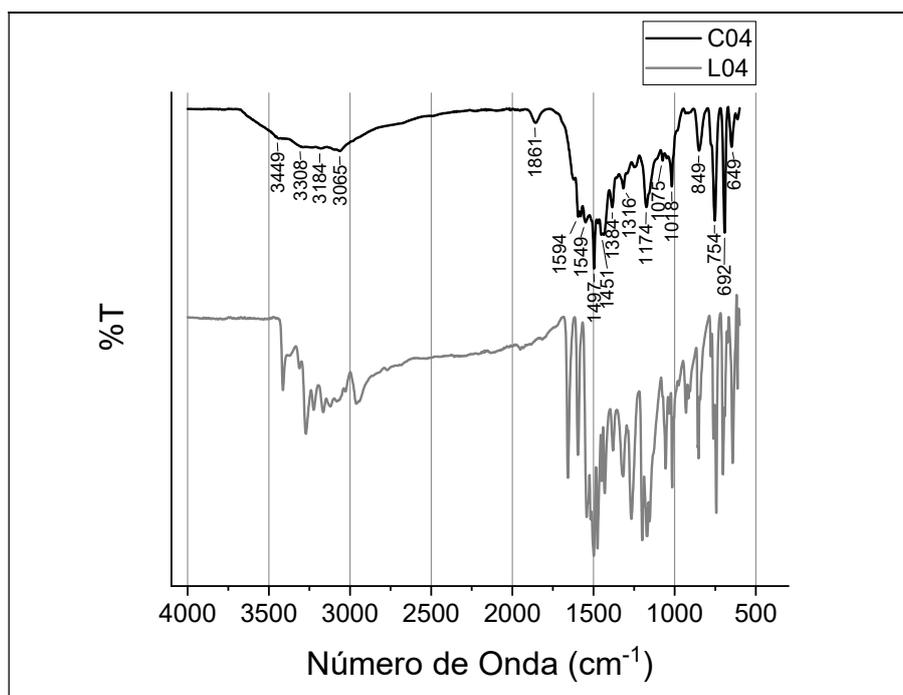
Fonte: A autora, 2022.

Espectro de infravermelho do complexo **C03** e do ligante tiossemicarbazona **L03** por ATR (4000 – 600  $\text{cm}^{-1}$ )



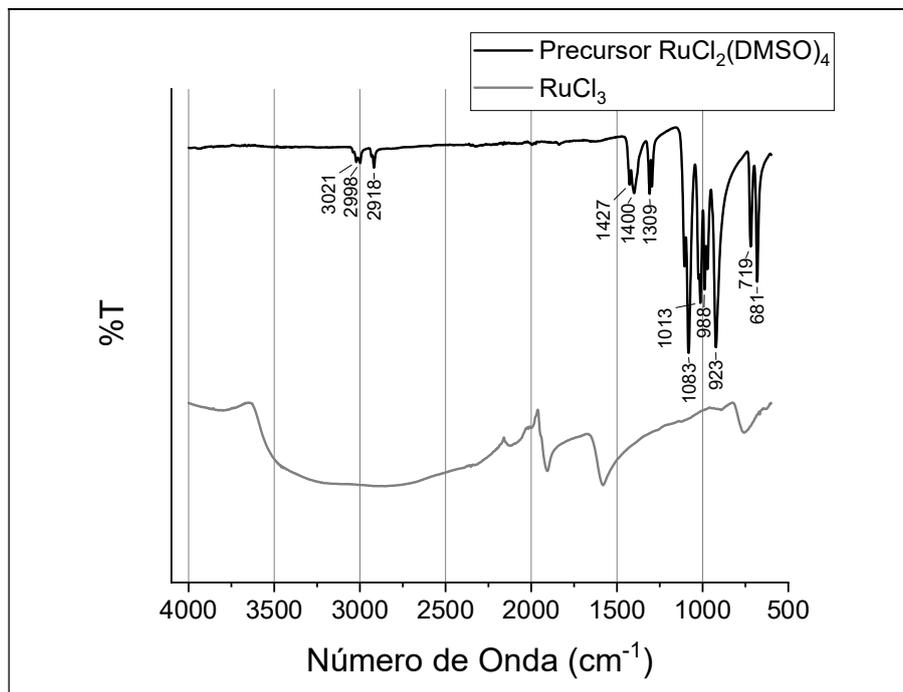
Fonte: A autora, 2022.

Espectro de infravermelho do complexo **C04** e do ligante tiossemicarbazona **L04** por ATR (4000 – 600  $\text{cm}^{-1}$ )



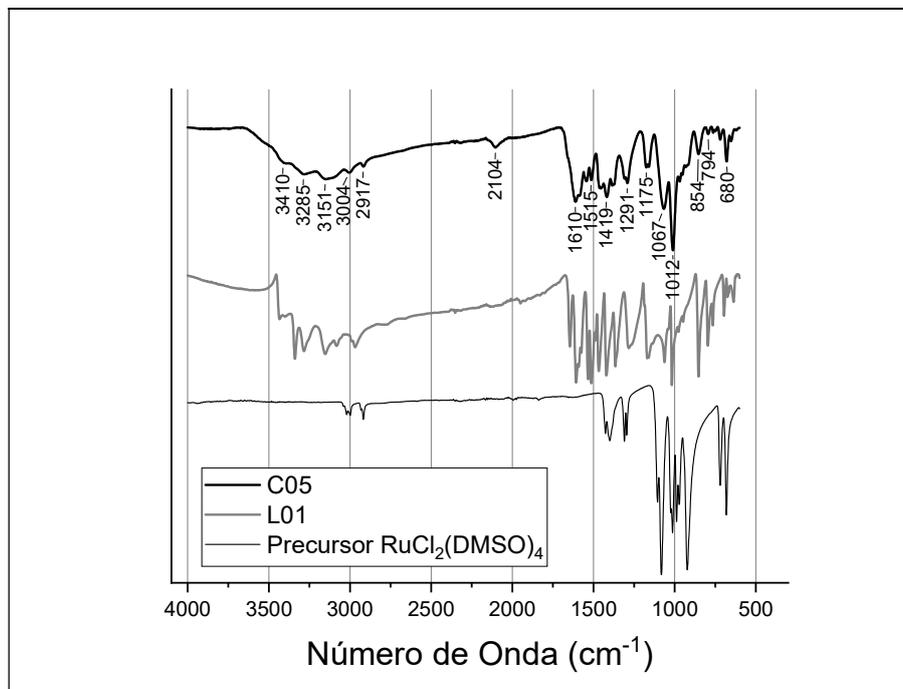
Fonte: A autora, 2022.

Espectro de infravermelho do precursor  $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$  e do cloreto de rutênio III ( $\text{RuCl}_3$ ) por ATR (4000 – 600  $\text{cm}^{-1}$ )



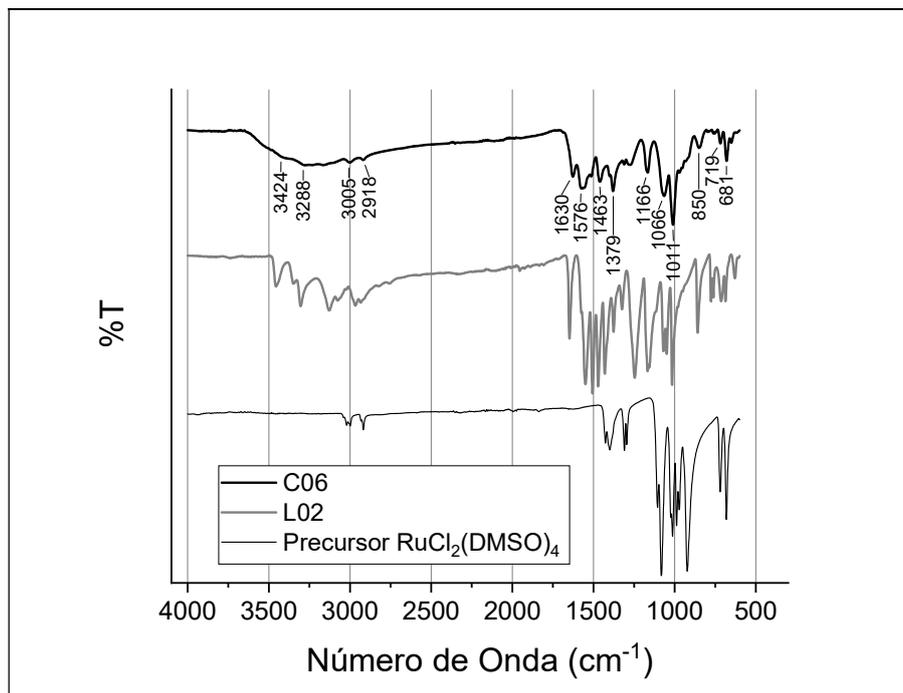
Fonte: A autora, 2022.

Espectro de infravermelho do complexo **C05**, do ligante tiossemicarbazona **L01** e do precursor  $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$  por ATR (4000 – 600  $\text{cm}^{-1}$ )



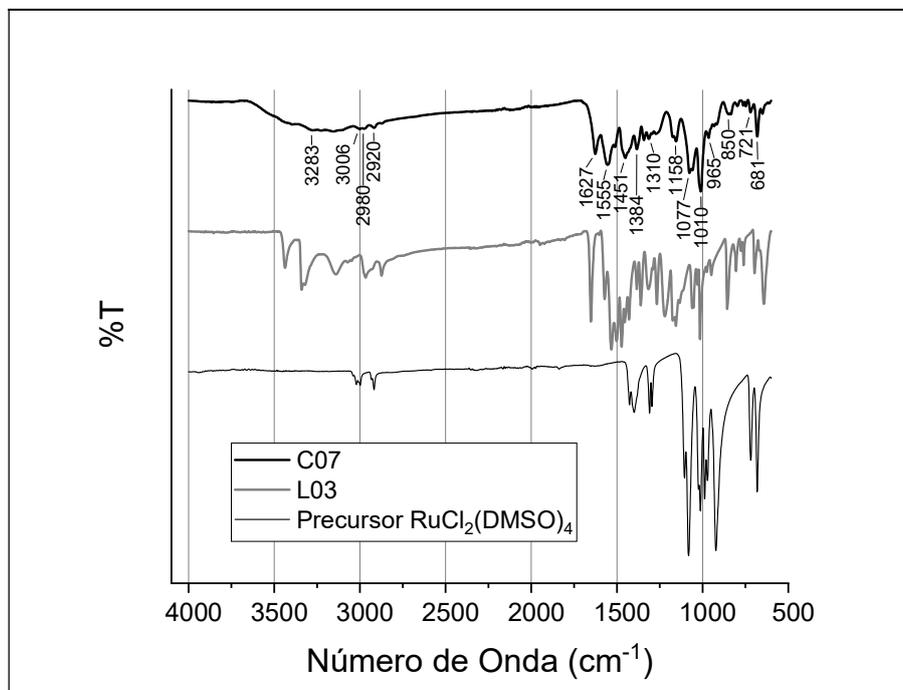
Fonte: A autora, 2022.

Espectro de infravermelho do complexo **C06**, do ligante tiossemicarbazona **L02** e do precursor  $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$  por ATR (4000 – 600  $\text{cm}^{-1}$ )



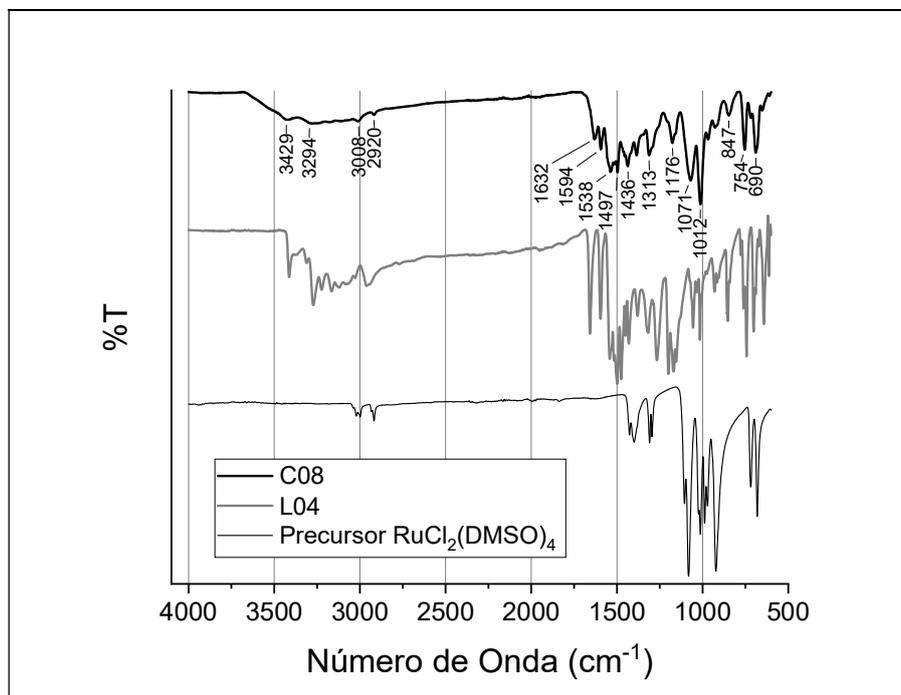
Fonte: A autora, 2022.

Espectro de infravermelho do complexo **C07**, do ligante tiossemicarbazona **L03** e do precursor  $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$  por ATR (4000 – 600  $\text{cm}^{-1}$ )



Fonte: A autora, 2022.

Espectro de infravermelho do complexo **C08**, do ligante tiossemicarbazona **L04** e do precursor  $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$  por ATR (4000 – 600  $\text{cm}^{-1}$ )



Fonte: A autora, 2022.