



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

FRANCISCO WELESON PEREIRA SANTANA

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DAS PROPRIEDADES
FOTOQUÍMICAS DE NOVOS COMPLEXOS DO TIPO *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)L]^{0/2-}, EM
QUE L=CO, H₂O ou SO₃²⁻.

FORTALEZA

2023

FRANCISCO WELESON PEREIRA SANTANA

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DAS PROPRIEDADES FOTOQUÍMICAS DE NOVOS COMPLEXOS DO TIPO *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)L]^{0/2-}, EM QUE L=CO, H₂O ou SO₃²⁻.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Química. Área de concentração: Química Inorgânica.

Orientador: Profa. Dra. Alda Karine Medeiros Holanda.

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- S223s Santana, Francisco Weleson Pereira.
Síntese, caracterização e estudo das propriedades fotoquímicas de novos complexos do tipo cis-[Ru(phen)₂(SO₃L)]^{0/2-}, em que L=CO, H₂O ou SO₃²⁻. / Francisco Weleson Pereira Santana. – 2023.
72 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-Graduação em Química, Fortaleza, 2023.
Orientação: Prof. Dr. Alda Karine Medeiros Holanda.
1. Complexos inorgânicos. 2. Rutênio. 3. Monóxido de carbono. 4. Monóxido de carbono. I. Título.
CDD 540
-

FRANCISCO WELESON PEREIRA SANTANA

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DAS PROPRIEDADES FOTOQUÍMICAS DE NOVOS COMPLEXOS DO TIPO *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)L]^{0/2-}, ONDE L=CO, H₂O ou SO₃²⁻.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Química. Área de concentração: Química Inorgânica.

Orientador: Profa. Dra. Alda Karine Medeiros Holanda.

Aprovada em: 29/09/2023.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Alda Karine Medeiros Holanda (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Adonay Rodrigues Loiola
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Francisco Ordelei Nascimento Da Silva
Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me amparado em todos os momentos da minha vida, me ajudando, orientando e incentivando a seguir. A ele meus eternos agradecimentos.

Aos meus pais (Welhinton e Lidiane) que tantas vezes me apoiaram para seguir em frente. Amo vocês!

A minha namorada Ismenia Rocha Dos Santos por todo o amor, compreensão, companheirismo e apoio em todos os momentos difíceis. Obrigado por estar sempre ao meu lado. Amo você!

A todos os meus amigos que sempre me apoiaram durante essa caminhada, em especial, a Gabrielle Soares, Paulo Nunes, Roziane, Susani Costa, Victor Henrique, Wellington Macedo (in memoriam), Iasmim Santos. Muito obrigado pela sincera amizade nos momentos difíceis e grande contribuição para a concretização deste trabalho. Vocês são muito especiais.

Aos meus amigos do Laboratório de Bioinorgânica que me ajudaram nas técnicas para utilizar os equipamentos: Gabriel Cabral, Demócrito, Walysson Gomes, Woodruff Manigat, Geângela, Mayara Alencar, Aurideia, Ismael, Caian Sousa, Monilson, Ricardo Douglas, Wellinson, Dieric Abreu, Florêncio, Lucas, Patrícia, Iury, Pedro, Mario Sanchez, Rayssa Gabrielle, Vitor Hugo, Levi, Fernanda. Obrigado a todos pelos momentos de descontração, apoio e discussões científicas.

A minha orientadora Alda Karine Medeiros de Holanda. Por todo apoio e paciência que tornaram possível a conclusão desta dissertação.

Aos professores: Luiz Gonzaga, Tercio, Izaura Diógenes, Eduardo Henrique, Idalina e Audisio pela ajuda e ensinamentos durante o Mestrado.

Aos membros da banca examinadora, Prof. Dr. Adonay Rodrigues e Prof. Dr. Ordelei Nascimento, que aceitaram participar e colaborar com esta dissertação.

À Universidade Federal do Ceará (UFC) por me oportunizar um aperfeiçoamento gratuito e de excelência.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico – FUNCAP.

RESUMO

Atualmente, alguns complexos inorgânicos são empregados com eficiência no tratamento de diversas doenças. Muitos desses complexos são denominados metalofármacos, pois são constituídos por um metal em sua estrutura e também exibem propriedades farmacológicas. Os compostos de coordenação apresentam perspectiva de aplicações farmacêuticas, devido à grande variedade estrutural e pelas inúmeras possibilidades de interações. Nesse contexto, é necessário enfatizar a importância da escolha dos ligantes na modulação desses novos complexos de rutênio. No caso da aplicação desses compostos como antimicrobianos, o íon sulfito (SO_3^{2-}) parece promissor, visto que esse íon tem sido utilizado como conservante em alimentos e bebidas. Outro ligante interessante seria o CO, que também apresenta ação antimicrobiana, além de agir como regulador dos sistemas cardiovascular, imunológico e neurológico. Assim, com o objetivo de investigar essas propriedades farmacológicas, foram sintetizados complexos de rutênio com o ligante fenantrolina, contendo também íon sulfito, monóxido de carbono e H_2O . A caracterização dos compostos foi realizada utilizando-se técnicas eletroquímicas (voltametria cíclica), espectroscópicas (espectroscopia vibracional na região do IV e espectroscopia eletrônica), ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e difração de raios-X de monocristais. Após caracterizados, as propriedades fotoquímicas desses compostos foram analisadas. Especificamente para a carbonila metálica foram realizados testes de reatividade onde a liberação de CO foi avaliada por meio de ensaios com mioglobina, utilizando-se para isso o método espectrofotométrico.

Palavras-chave: complexos inorgânicos; rutênio; monóxido de carbono, sulfito.

ABSTRACT

Recently, metal complexes have been recognized as promising sources for treatment of several diseases. Many of these complexes are called metallopharmaceuticals, as they are made up of a metal in their structure, and also exhibit pharmacological properties. These coordination compounds present a perspective of pharmaceutical applications, due to the great structural variety of their compounds and the innumerable possibilities of interactions. In this context, Ru(II) complexes have shown good antimicrobial activity. Also, CO and SO₃²⁻ ligands can exhibit interesting modulatory effects, since they show promising antibacterial properties. So, here, we synthesized and characterized three new compounds of the type cis-[Ru(phen)₂(SO₃)L]^{0/2-}, where L=CO, H₂O or SO₃²⁻. Their photochemical properties were also investigated, where we noticed that cis-[Ru(phen)₂(SO₃)(H₂O)] complex did not show any photoreaction. However, cisNa₂[Ru(phen)₂(SO₃)₂] and cis-[Ru(phen)₂(SO₃)(CO)], after light irradiation, release SO₃²⁻ and CO, respectively, originating the same final photoproduct, cis-[Ru(phen)₂(SO₃)(H₂O)]. At least three species with biological activities can emerge from the use of light: CO, SO₃²⁻ and aqua ruthenium complex. Altogether, these results are encouraging and might eventually lead these compounds to become relevant pharmacological agents. The characterization of the compounds was carried out using electrochemical techniques (cyclic voltammetry), spectroscopic (vibrational spectroscopy in the IR region and electronic spectroscopy), ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance and X-ray diffraction of single crystals. After being characterized, the carbonyl complex was submitted to reactivity tests where the release of CO was evaluated through myoglobin assays, using the spectrophotometric method.

Keywords: inorganic complexes; ruthenium; carbon monoxide, sulfite.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Degradação do grupo heme catalisadas pelas enzimas heme oxigenases.....	14
Figura 2 – Diagrama do orbital molecular para a molécula de monóxido de carbono.....	15
Figura 3 – Representação das ligações σ e π do monóxido de carbono a um centro metálico.....	16
Figura 4 – Representação dos tipos de ligação do monóxido de carbono como: a) ligante terminal, b) pontes duplas, c) pontes triplas.....	17
Figura 5 – Estruturas dos compostos liberadores de CO, CORM-1 e CORM-2.....	18
Figura 6 – Estruturas dos compostos liberadores de CO, CORM-3 e CORM-A1.....	19
Figura 7 – Espectros vibracionais na região do infravermelho para os complexos cis-[Ru(phen) ₂ Cl ₂] (em vermelho) e cis-[Ru(phen) ₂ (SO ₃)H ₂ O] (em preto) em pastilhas de KBr.....	27
Figura 8 – Espectro de Ressonância Magnética de ¹ H para o complexo cis-[Ru(phen) ₂ SO ₃ H ₂ O] em D ₂ O obtido na frequência de 500 MHz.....	28
Figura 9 – Espectro de Ressonância Magnética de ¹ H ¹ H bidimensional COSY para o complexo cis-[Ru(phen) ₂ SO ₃ H ₂ O] em D ₂ O obtido na frequência de 500 MHz.....	29
Figura 10 – Espectro de Ressonância Magnética de ¹³ C para o complexo cis-[Ru(phen) ₂ SO ₃ H ₂ O] em D ₂ O obtido na frequência de 500 MHz.....	31
Figura 11 – Espectro eletrônico na região do ultravioleta e visível do complexo cis-[Ru(phen) ₂ SO ₃ H ₂ O] em água na concentração 7,49 x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹	32
Figura 12 – Voltamograma cíclico para o complexo cis-[Ru(phen) ₂ SO ₃ H ₂ O] em NaTFA 0,1 mol L ⁻¹ pH= 7,00.....	33
Figura 13 – Reações envolvidas nos processos eletroquímicos para o complexo para o complexo cis-[Ru(phen) ₂ SO ₃ H ₂ O].....	34
Figura 14 – Espectros vibracionais na região do infravermelho para os complexos cis-[Ru(phen) ₂ Cl ₂] (em vermelho) e cis-[Ru(phen) ₂ (SO ₃) ₂] (em preto) em pastilhas de KBr.....	35

Figura 15 – Espectro de Ressonância Magnética de ^1H para o complexo cis- [Ru(phen) $_2$ (SO $_3$) $_2$] $^{2-}$ em D $_2$ O obtido na frequência de 500 MHz.....	36
Figura 16 – Espectro de Ressonância Magnética de ^1H ^1H bidimensional COSY para o complexo cis-[Ru(phen) $_2$ (SO $_3$) $_2$] $^{2-}$ em D $_2$ O obtido na frequência de 500 MHz.....	37
Figura 17 – Espectro de Ressonância Magnética de ^{13}C para o complexo cis- [Ru(phen) $_2$ (SO $_3$) $_2$] $^{2-}$ em D $_2$ O obtido na frequência de 500 MHz.....	38
Figura 18 – Espectro eletrônico na região do ultravioleta e visível do complexo cis- [Ru(phen) $_2$ (SO $_3$) $_2$] $^{2-}$ em água na concentração $6,64 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	39
Figura 19 – Voltamograma cíclico para o complexo cis-[Ru(phen) $_2$ (SO $_3$) $_2$] $^{2-}$ em NaTFA $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ pH= 7,00.....	40
Figura 20 – Reações envolvidas nos processos eletroquímicos para o complexo para o complexo cis-[Ru(phen) $_2$ (SO $_3$) $_2$] $^{2-}$	41
Figura 21 – Representação ORTEP do íon complexo cis-[Ru(phen) $_2$ (SO $_3$) $_2$] $^{2-}$	42
Figura 22 – Espectros eletrônicos para a irradiação em 453 nm do complexo cis- [Ru(phen) $_2$ (SO $_3$) $_2$] $^{2-}$ em solução aquosa durante 360 minutos.....	45
Figura 23 – Reação fotoquímica para a irradiação em 453 nm do complexo cis- [Ru(phen) $_2$ (SO $_3$) $_2$] $^{2-}$ em solução aquosa durante 180 segundos.....	45
Figura 24 – Acompanhamento da reação de fotosubstituição do complexo cis- [Ru(phen) $_2$ (SO $_3$) $_2$] $^{2-}$ por CLAE, com irradiação em 453 nm.....	47
Figura 25 – Espectros de absorção na região do infravermelho para os complexos cis- [Ru(phen) $_2$ SO $_3$ Cl $_2$] (preto) e cis-[Ru(phen) $_2$ SO $_3$ CO] (vermelho) em pastilha de KBr.....	49
Figura 26 – Espectro de ressonância magnética de ^1H do complexo cis- [Ru(phen) $_2$ (SO $_3$)(CO)] em D $_2$ O.....	50
Figura 27 – Espectro ^1H ^1H RMN COSY do complexo cis-[Ru(phen) $_2$ (SO $_3$)(CO)] em D $_2$ O.....	51
Figura 28 – Espectro de ressonância magnética de ^{13}C do complexo cis- [Ru(phen) $_2$ (SO $_3$)(CO)] em D $_2$ O.....	52

Figura 29 – Espectro eletrônico do complexo cis-[Ru(phen) ₂ SO ₃ CO] em água (2x10 ⁻⁵).	53
Figura 30 – Voltamograma cíclico para o complexo cis-[Ru(phen) ₂ SO ₃ CO] ²⁻ em NaTFA 0,1 mol L ⁻¹ pH= 7,00.....	54
Figura 31 Reações envolvidas nos processos eletroquímicos para o complexo para o complexo cis-[Ru(phen) ₂ (SO ₃)(CO)].....	55
Figura 32 – Estrutura ORTEP do complexo de forma geral cis-[Ru(phen) ₂ (SO ₃)(CO)].....	56
Figura 33 – Mudanças espectroscópicas no espectro de absorção do complexo cis-[Ru(phen) ₂ SO ₃ CO] durante fotólise em solução aquosa λ _{irr} = 350 nm.....	60
Figura 34 – Acompanhamento por espectroscopia de absorção na região do UV-Vis de uma solução contendo 14 μM de mioglobina e 18 μM do complexo cis-[Ru(phen) ₂ (SO ₃)(CO)] em PBS 0,1 M, pH = 7,4. Irradiação em 350 nm por 360 minutos.....	62
Figura 35 – Acompanhamento da reação de fotossustituição do complexo cis-[Ru(phen) ₂ SO ₃ CO] por CLAE, com irradiação em 350 nm. Os cromatogramas foram monitorados a 250 nm, fase móvel = metanol/água (contendo HTFA 0,1%) 85/15%, pH = 3,5, fluxo = 1,0 mL min ⁻¹	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Procedência dos reagentes utilizados durante a síntese e a caracterização dos complexos.....	22
Tabela 2	Deslocamentos químicos de RMN ^1H e atribuições para o complexo cis- [Ru(phen) $_2$ SO $_3$ H $_2$ O]	29
Tabela 3	Transições eletrônicas na região do UV-vis para os complexos cis- [Ru(phen) $_2$ SO $_3$ H $_2$ O] em água.....	32
Tabela 4	Deslocamentos químicos de RMN ^1H e atribuições para o complexo cis- [Ru(phen) $_2$ (SO $_3$) $_2$] $^{2-}$	36
Tabela 5	Dados cristalográficos de refinamento da estrutura do complexo de forma geral cis- [Ru(phen) $_2$ (SO $_3$) $_2$] $^{2-}$	43
Tabela 6	Comprimentos de ligação [Å] e valores de ângulos [°] selecionados para o complexo de fórmula geral cis-[Ru(phen) $_2$ (SO $_3$) $_2$] $^-$	44
Tabela 7	Deslocamentos químicos (ppm) de ^1H do complexo cis- [Ru(phen) $_2$ (SO $_3$)(CO)].....	51
Tabela 8	Dados de UV-Visível para o complexo cis-[Ru(phen) $_2$ SO $_3$ CO] em água....	53
Tabela 9	Dados cristalográficos de refinamento da estrutura do complexo de forma geral cis- [Ru(phen) $_2$ (SO $_3$)(CO)]	57
Tabela 10	Comprimentos de ligação [Å] e valores de ângulos [°] selecionados para o complexo de fórmula geral cis-[Ru(phen) $_2$ (SO $_3$)CO].....	58
Tabela 11	Parâmetros geométricos e $\nu(\text{CO})$ para complexos cis-[Ru(phen) $_2$ SO $_3$ CO] e cis- [Ru(bpy) $_2$ SO $_3$ CO]	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CO	Monóxido de Carbono
CORMs	Compostos liberadores de monóxido de carbono
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
COSY	Espectroscopia de correlação homonuclear
D ₂ O	Água deuterada
DMF	N,N-Dimetilformamida
Hb	Hemoglobina
HbCO	Carboxihemoglobina
HO	Heme Oxigenase
Mb	Mioglobina
MLCT	Transferência de Carga do metal para o Ligante
Phen	1,10' Fenantrolina
RMN	Ressonância magnética nuclear de próton
SO ₃ ²⁻	Íon Sulfito
ϵ	Coeficiente de Absortividade Molar

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Aspectos gerais do CO.....	13
1.2	Aspectos fisiológicos do CO.....	13
1.3	Complexos carbonílicos.....	15
1.4	Complexos inorgânicos e aplicações biológicas.....	17
1.5	Compostos liberadores de CO (CORMs).....	18
1.6	Fotoquímica.....	19
2	OBJETIVOS.....	21
2.1	Objetivo Geral.....	21
2.2	Objetivos Específicos.....	21
3	MATERIAIS E METODOS.....	22
3.1	Reagentes, solventes e soluções.....	22
3.2	Equipamentos e Técnicas experimentais.....	23
3.2.1	<i>Espectroscopia de Absorção Eletrônica na Região do UV-visível.....</i>	23
3.2.2	<i>Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho.....</i>	23
3.2.3	<i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H.....</i>	23
3.2.4	<i>Medidas eletroquímicas.....</i>	24
3.2.5	<i>Difração de Raios-x.....</i>	24
3.2.6	<i>Irradiação das soluções.....</i>	24
3.2.7	<i>Ensaio de liberação de CO.....</i>	24
3.2.8	<i>Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).....</i>	25
3.3	Sínteses.....	25
3.3.1	<i>Síntese do complexo cis-[Ru(phen)₂Cl₂]</i>	25
3.3.2	<i>Síntese do complexo cis-[Ru(phen)₂SO₃H₂O]</i>	25
3.3.3	<i>Síntese do complexo cis-[Ru(phen)₂(SO₃)₂]²⁻.....</i>	26
3.3.4	<i>Síntese do complexo cis-[Ru(phen)₂SO₃CO]</i>	26
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
4.1	Caracterização do complexo cis-[Ru(phen)₂(SO₃)H₂O]	27
4.1.1	<i>Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho.....</i>	27
4.1.2	<i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C.....</i>	28
4.1.3	<i>Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis.....</i>	31

4.1.4	<i>Voltametria Cíclica</i>	33
4.2	Caracterização do complexo cis-[Ru(phen) ₂ (SO ₃) ₂] ²⁻	34
4.2.1	<i>Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho</i>	34
4.2.2	<i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C</i>	35
4.2.3	<i>Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis</i>	38
4.2.4	<i>Voltametria Cíclica</i>	40
4.2.5	<i>Difração de raios x</i>	41
4.2.6	<i>Estudo fotoquímico</i>	44
4.2.7	<i>Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)</i>	46
4.3	Caracterização do complexo cis-[Ru(phen) ₂ (SO ₃)CO].....	48
4.3.1	<i>Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho</i>	48
4.3.2	<i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C</i>	49
4.3.3	<i>Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis</i>	52
4.3.4	<i>Voltametria Cíclica</i>	54
4.3.5	<i>Difração de raios x</i>	55
4.3.6	<i>Estudo fotoquímico</i>	59
4.3.7	<i>Método espectrofotométrico</i>	60
4.3.8	<i>Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)</i>	62
5	CONCLUSÃO.....	65
	REFERÊNCIAS.....	66

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos gerais do CO

O monóxido de carbono é uma molécula gasosa, incolor, inodora, insípida, pouco solúvel em água e com expressiva toxicidade(KINOSHITA *et al.*, 2020; WEAVER, 2020). Este é produzido pela combustão incompleta de todos os tipos de matéria orgânica na natureza, porém, a maior produção é originada na indústria e por veículos automotores(CONTE *et al.*, 2019). Este gás está associado a problemas de poluição ambiental, podendo gerar doenças crônicas ou agudas dependendo do tempo de exposição, porém sua maior importância está relacionada com os organismos vivos, devido as suas funções e ação biológica(LEVY, 2015; LI, Mingjun e colab., 2023; PIANTADOSI, 2002).

Por ser um gás inodoro e incolor, o monóxido de carbono não é percebido pelos seres humanos. Isto ocasiona um grande número de intoxicações por inalação deste gás(HANLEY e PATEL, 2023). Essas intoxicações são provenientes de diversas fontes, tais como incêndios, motores de carros em mau funcionamento, aquecedores de gás natural não eficientes, dentre outros (MEGAS *et al.*, 2021)

A toxicidade relativamente alta do monóxido de carbono é proveniente da alta afinidade deste gás pelas hemes proteínas responsáveis pelo transporte e armazenamento de oxigênio, mioglobina (Mb) e hemoglobina (Hb), onde o CO se liga no mesmo sítio de ligação do oxigênio e possui uma afinidade até 250 vezes maior (CHENOWETH *et al.*, 2021; KHIR e colab., 2023; MODI e CASCELLA, 2023; SOUTHAM *et al.*, 2021)

A hemoglobina é uma heme proteína, responsável pelo transporte de oxigênio no sangue (DUNN e colab., 2016; MAIRBÄURL e WEBER, 2012). O produto da reação entre o CO e a hemoglobina é chamado de carboxihemoglobina (HbCO)(BUHELLI RAMIREZ e colab., 2014; FAZEKAS e colab., 2012; PALMERI e GUPTA, 2023). O aumento na concentração de carboxihemoglobina no organismo interfere no transporte de oxigênio para os tecidos, provocando desde tonturas, fortes dores de cabeça ou até mesmo a morte do indivíduo (PALMERI e GUPTA, 2023).

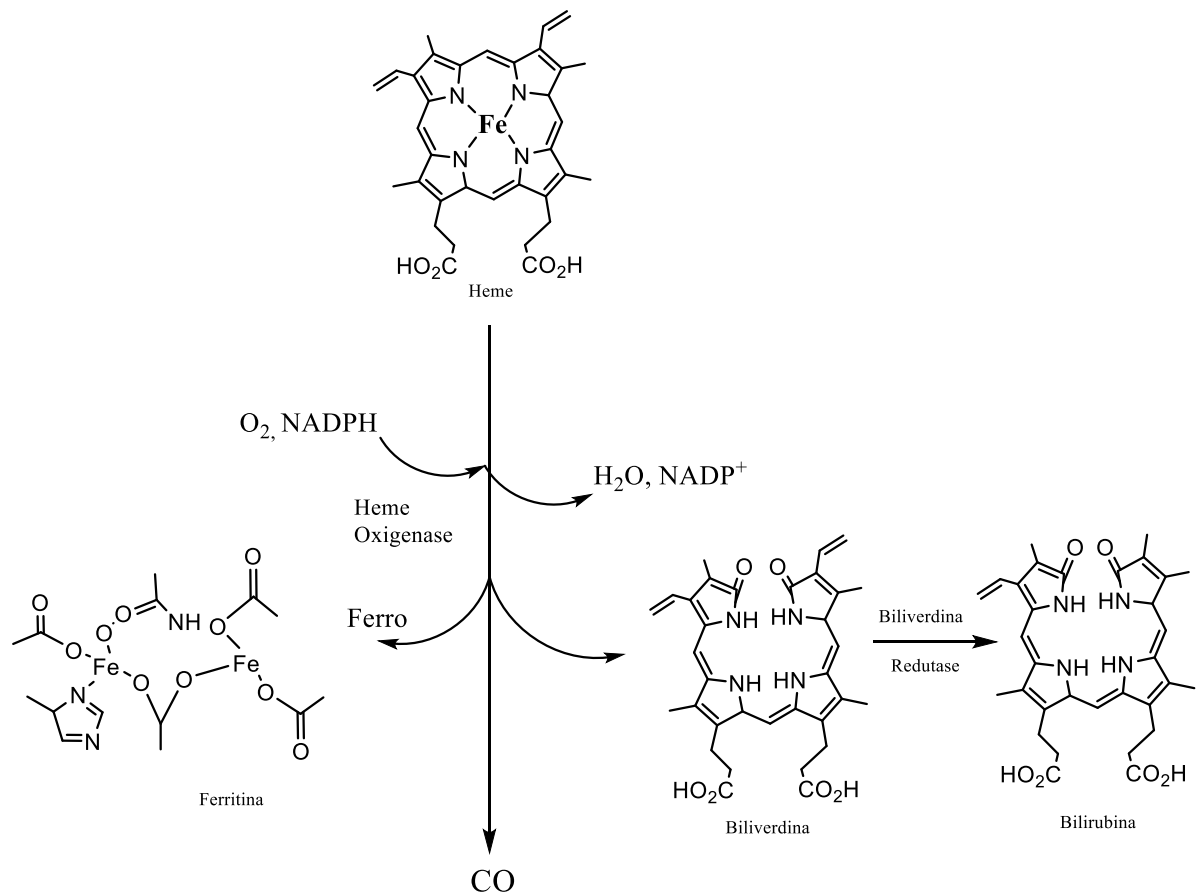
1.2 Aspectos fisiológicos do CO

Durante as últimas décadas estudos demonstraram que o monóxido de carbono (CO) é produzido endogenamente em mamíferos, tornando-se uma molécula de vital

importância(KASHFI e PATEL, 2022; STUCKI e STAHL, 2020; WU e WANG, 2005). Desde então, esta molécula tornou-se alvo de muitos estudos na área medicina(ADACH e OLAS, 2019; GOEBEL e WOLLBORN, 2020; LEFFLER e colab., 2011; TIEN VO e colab., 2021)

Nos tecidos dos mamíferos a molécula de CO é sintetizada a partir da degradação de heme proteínas através de enzimas denominadas heme oxigenases (HO)(PENA e PAMPLONA, 2022) . Esta degradação ocorre através da oxidação na posição α do anel da ferroprotoporfirina. O produto do catabolismo do grupo heme é inicialmente biliverdina, Fe^{2+} e CO, em seguida a biliverdina é reduzida para bilirrubina pela enzima biliverdina redutase, o Fe^{2+} liberado é então transferido para a transferrina e armazenado nas ferritinas(RYTER, 2019; RYTER e colab., 2006).

Figura 1 - Degradação do grupo heme catalisadas pelas enzimas heme oxigenases.



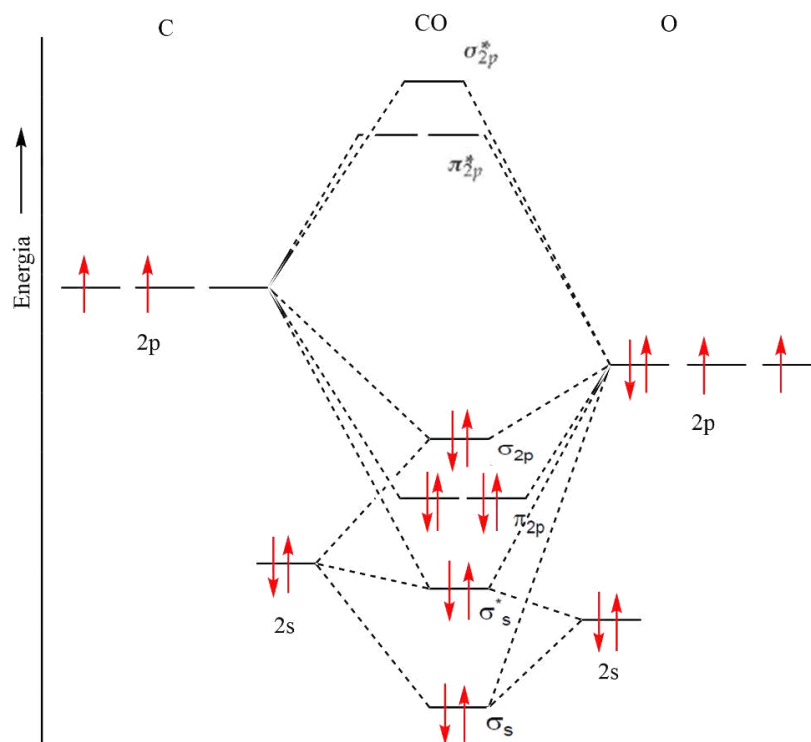
Fonte: elaborado pelo autor.

1.3 Complexos carbonílicos

Complexos carbonílicos de metais de transição, que carregam e liberam CO, estão emergindo como uma ferramenta biológica para reproduzir a bioatividade da geração de CO endogênico(DE SOUSA e colab., 2017a; FRENKING *et al.*, 2021). Para isso, é importante entender como o monóxido de carbono liga-se a complexos metálicos.

O CO se liga aos átomos metálicos através do carbono. A ligação carbono-metal é resultante da doação de um par de elétrons do carbono para o metal. Esta ligação é caracterizada por apresentar fracas propriedades σ doadoras(XAVIER *et al.*, 2018). Uma segunda ligação mais forte é formada pela retrodoação π do metal para o ligante. A interação π conduz à deslocalização de elétrons dos orbitais d preenchidos no átomo metálico para orbitais π^* vazios nos ligantes CO(SCHATZSCHNEIDER, 2015)(exemplificado na figura 2).

Figura 2 - Diagrama do orbital molecular para a molécula de monóxido de carbono.

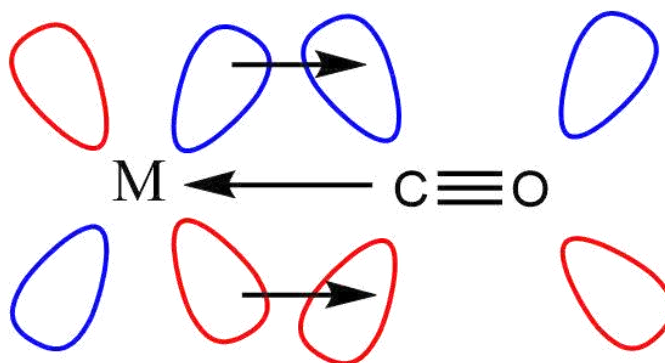


Fonte: adaptado da referência 32.

As ligações σ e π entre o ligante monóxido de carbono e o centro metálico são sinérgicas, isto é, elas se reforçam. Quanto mais densidade eletrônica é transferida para o centro metálico pela ligação de simetria σ , mais densidade eletrônica é deslocada para o ligante através

da ligação de simetria π . Assim, a ligação entre o metal e o ligante CO tem um caráter de dupla ligação e por isso são tão fortes (GARY L. MIESSLER *et al.*, 2014). O sinergismo envolvendo as ligações M-CO afeta o caráter de tripla ligação do CO, pois quanto maior for a ordem de ligação M-CO menor será a ordem da ligação C $\equiv$ O, isto se deve à ligação π entre o centro metálico e o ligante monóxido de carbono ocorrer através dos orbitais π^* do CO. A diminuição na ordem de ligação deste ligante tem como consequência a diminuição da frequência de estiramento do CO (BISTONI e colab., 2016). Este fato pode ser comprovado ao compararmos diretamente as frequências de estiramento CO de metal-carbonilas (entre 2125 e 1850 cm^{-1}) e do CO livre (aproximadamente 2143 cm^{-1}) (NAKAMOTO K., 1997).

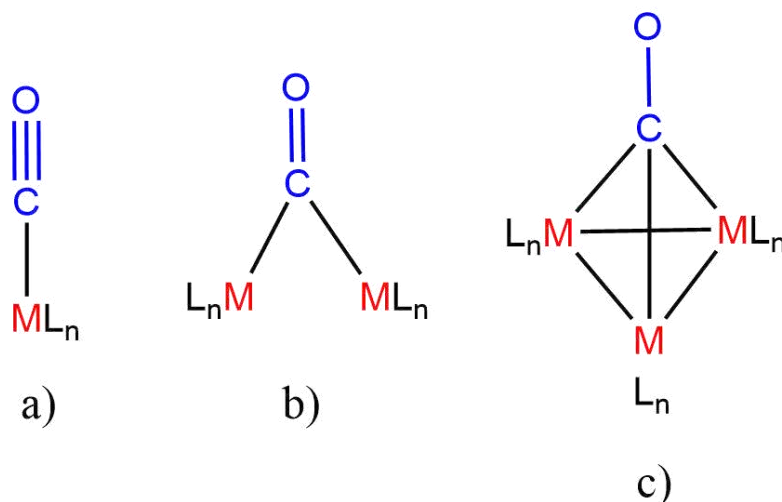
Figura 3 - Representação das ligações σ e π do monóxido de carbono a um centro metálico.



Fonte: Adaptado da referência 32.

Outro fator que também pode ser distinguido pelo espectro infravermelho é quando o CO atua como ligante terminal (MCO), unido por ponte a dois (M_2CO) ou três metais (M_3CO). Geralmente, as frequências de estiramentos do CO seguem a ordem $\text{MCO} > \text{M}_2\text{CO} > \text{M}_3\text{CO}$, o que sugere um aumento na ocupação do orbital π^* à medida que a molécula CO se liga a mais átomos metálicos (GIFT, 2021).

Figura 4 - Representação dos tipos de ligação do monóxido de carbono como: a) ligante terminal, b) pontes duplas, c) pontes triplas.



Fonte: Adaptado da referência 32.

1.4 Complexos inorgânicos e aplicações biológicas

Atualmente complexos inorgânicos são empregados com eficiência no tratamento de diversas doenças (ALESSIO e MESSORI, 2019a; GIACOMAZZO e colab., 2023; PAUL e *et al.*, 2021; VALENTE *et al.*, 2021; WANG, Runbin *et al.*, 2022). Muitos desses complexos são denominados metalofarmacos, pois são constituídos por um metal em sua estrutura, e também exibem propriedades farmacológicas (JOHNSON, Alice e colab., 2021). Estes compostos de coordenação apresentam perspectiva de aplicações farmacêuticas, devido à grande variedade estrutural de seus compostos e pelas inúmeras possibilidades de interações (ONAR *et al.*, 2019; YU *et al.*, 2019).

Os metais de transição são importantes por apresentarem muitas possibilidades de geometria, diferentes estruturas, estados de oxidação variáveis e acessíveis em meio fisiológico (LEVINA *et al.*, 2009). Ademais, diversos estudos provam que há alterações nas propriedades físico-químicas dos ligantes, provocadas por interações com o centro metálico, afetando o potencial antioxidante e a atividade biológica (MASURI e colab., 2021; VINCK e colab., 2021).

Nesta perspectiva, a investigação sistemática de complexos metálicos tem como principais descobertas os compostos: nitroprussiato de sódio (JOHNSON, C. C., 1928) usado em crises hipertensivas, a auranofina (FINKELSTEIN *et al.*, 1976) utilizada como

antirreumático e antiartrítico, o quimioterápico bleomicina (LAZO *et al.*, 1990) e a cisplatina (ROSENBERG *et al.*, 1965).

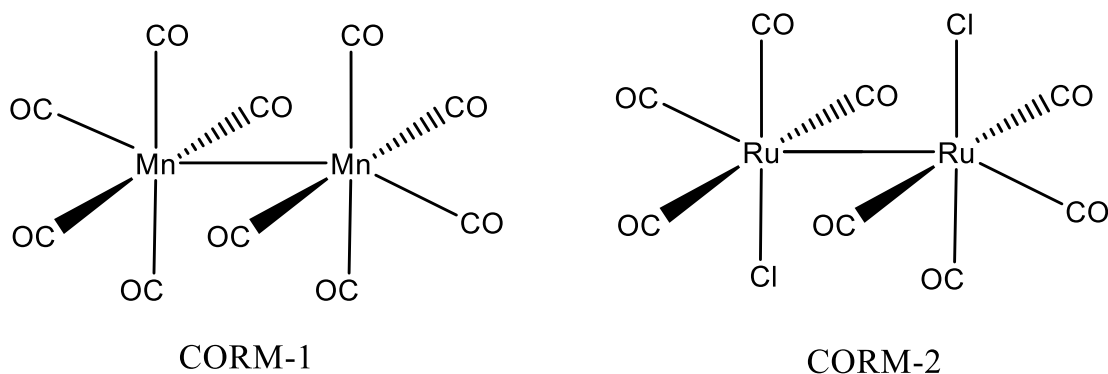
Após a descoberta da cisplatina, iniciou-se uma busca por novos metalofarmacos. Neste contexto destacam-se os complexos metálicos derivados de rutênio, que apresentam atividade antitumoral superior à platina e são promissores na interação com biomoléculas (ALESSIO e MESSORI, 2019b). Este metal pode apresentar vários estados de oxidação (+2, +3, +4) em meio fisiológico, possui baixa toxicidade e resposta química semelhante ao ferro no organismo, além de se ligar a proteínas, como a albumina humana (HSA) e a transferrina, presentes no organismo (LEVINA *et al.*, 2009b).

1.5 Compostos liberadores de CO (CORMs)

Compostos liberadores de CO ou CORMs (moléculas liberadoras de CO) são compostos inorgânicos ou orgânicos que podem transportar e entregar CO em ambiente biológico (SCHATZSCHNEIDER, 2015b). Neste contexto, destacam-se os complexos carbonílicos que contêm um ou mais grupos CO coordenados ao centro metálico.

Os primeiros complexos testados para estudar a liberação da molécula de CO foram o $\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$ (CORM-1) e $[\text{Ru}_2(\text{CO})_8\text{Cl}_2]$ (CORM-2). Apesar de suas baixas solubilidades em água, estes compostos apresentavam como característica principal a capacidade de liberar quantidades controladas de CO *in vivo* e, assim, promoveram ação vasodilatadora em animais (JOHNSON, Tony R. *et al.*, 2003; MOTTERLINI *et al.*, 2002a).

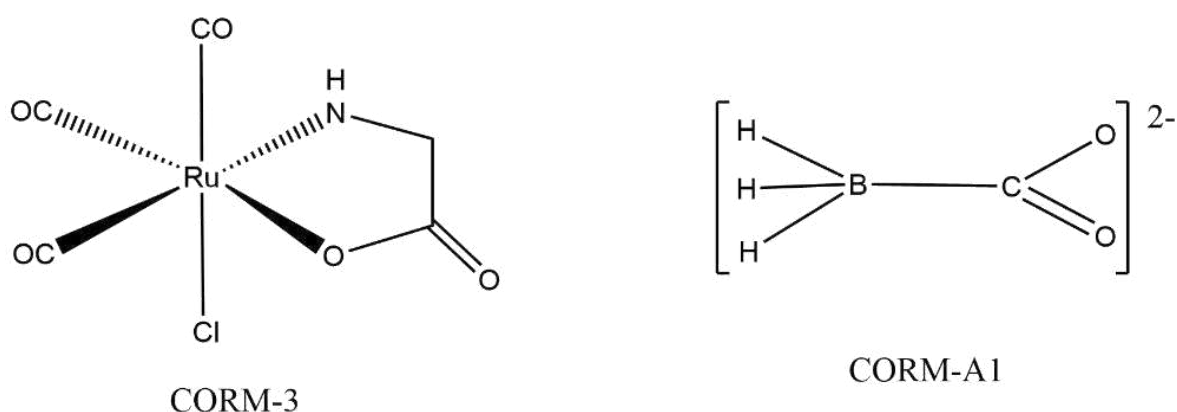
Figura 5 - Estruturas dos compostos liberadores de CO, CORM-1 e CORM-2.



Fonte: elaborado pelo autor.

Posteriormente, diferentes tipos de CORMs com aumento da solubilidade em água têm sido sintetizados e suas atividades biológica têm sido estudadas. Neste contexto, foram identificados os compostos CORM-3 e CORM-A1, que apresentaram ação farmacológica como vasodilatador, inibidor da agregação plaquetária e ação anti-inflamatória (FORESTI *et al.*, 2004; LO IACONO *et al.*, 2011; MOTTERLINI *et al.*, 2005a; RYAN *et al.*, 2006).

Figura 6 - Estruturas dos compostos liberadores de CO, CORM-3 e CORM-A1.



Fonte: elaborado pelo autor.

O CORM-3 libera CO rapidamente em condições fisiológicas ($t_{1/2} < 1$ minuto, 37°C e pH 7,4), enquanto que o CORM-A1 não contém metal de transição, e libera CO bem mais lentamente, sob as mesmas condições ($t_{1/2} = 21$ minutos, 37°C e pH 7,4) (FORESTI *et al.*, 2004; MOTTERLINI *et al.*, 2005).

1.6 Fotoquímica

Fotoquímica é o estudo das reações químicas, isomerizações e comportamento físico que podem ocorrer sob a influência da luz visível e/ou ultravioleta (BRASLAVSKY, 2007). Esta é uma área que envolve diversas linhas de estudos, como os processos de luminescência (JAQUE e VETRONE, 2012), quimiluminescência (WANG, Zhijia *et al.*, 2021), mecanismos de transferência de energia no estado excitado, assim como as reações e transformações desse estado (SCATTERGOOD *et al.*, 2020).

Na área medicinal as pesquisas investigam a toxicidade de drogas, ação em sítios ativos e resistências de fármacos no organismo (BORDINI *et al.*, 2005; MAKOVEC, 2019). Dessa forma, torna-se possível ativar o fármaco apenas no alvo desejado e só assim iniciar sua ação. Neste contexto, os complexos metálicos são compostos promissores na liberação de

moléculas com atividade biológica induzida por luz (IMBERTI e colab., 2020; PAN e colab., 2020). Dentre os exemplos dessas moléculas com atividade biológicas, vale destacar o monóxido de carbono e óxido nítrico, que são alvos de muitos estudos em diferentes grupos de pesquisa (ALIMORADI *et al.*, 2019; BIGHAM e WILSON, 2023; BOROS *et al.*, 2020; FORD, 2013)

O CO e o NO quando dissociados podem levar a uma série de respostas em meio fisiológico, como capacidade anti-inflamatória (DEJBAN *et al.*, 2020; RYTER, 2022) e vasodilatadora (BRIAN, 1998; CRYSTAL, 2015; KOÇER *et al.*, 2018; LIU *et al.*, 2019; MAIORANA *et al.*, 2003; VOLTI *et al.*, 2008)

Estas dissociações podem ocorrer em mecanismos denominados: fotólise, fotossustituição, fotodissociação ou fotodecomposição, nas quais novas espécies serão geradas (BRASLAVSKY, 2007). Nestes processos de interação dos compostos com a radiação eletromagnética também pode ser calculado o rendimento quântico e com isso inferir o comportamento do composto frente a liberação da molécula de interesse (JEON *et al.*, 2020). Neste trabalho foram investigados a liberação das espécies CO e SO_3^{2-} nos complexos sintetizados, por meio do procedimento de fotólise.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Este trabalho tem como objetivo geral a síntese e caracterização de novos compostos à base de rutênio, bem como investigar a reatividade, verificando-se a dissociação fotoquímica das espécies SO_3^{2-} e CO.

2.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar o precursor *cis*-[Ru(phen)₂Cl₂] e os complexos *cis*-[Ru(phen)₂SO₃H₂O], *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂] e *cis*-[Ru(phen)₂SO₃CO], no qual phen = 1,10'-fenantrolina;
- Verificar a estrutura dos complexos utilizando técnicas espectrofotométricas (UV-Vis, infravermelho), ressonância magnética nuclear de ¹H (RMN¹H), técnicas eletroquímicas (voltametria cíclica) e difração de raios x;
- Verificar a liberação fotoquímica das espécies SO_3^{2-} e CO sintetizados empregando luz (nas regiões do ultravioleta e visível), monitorando mudanças espectrais na região do UV-Vis e através de cromatografia líquida de alta eficiência.
- Investigar a liberação de CO para o complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)CO] através da conversão de deoxihemoglobina (Mb) em carboxihemoglobina (MbCO), monitorando mudanças espectrais na região do UV-Vis.

3 MATERIAIS E METODOS

3.1 Reagentes, solventes e soluções.

Todos os reagentes utilizados neste trabalho foram de pureza analítica, sem purificação prévia. A água utilizada em algum dos procedimentos foi obtida de um equipamento de ultrapurificação de grau milliQ (Direct Q 3UV, com bomba MILLIPORE). A tabela 1 apresenta os reagentes utilizados e suas procedências.

Tabela 1 - Procedência dos reagentes utilizados durante a síntese e a caracterização dos complexos.

Reagentes	Procedência
Ácido Trifluoroacético (HTFA)	Tedia
Acetona	Biograde
1,10'fenantrolina	Combi-Blocks
Cloreto de lítio	Fisher Chemical
Dimetilformamida (DMF)	Synth
Ditionito de sódio	Synth
Etanol	Biograde
Éter Dietílico	Biograde
Tricloreto de rutênio hidratado	Precmet
Sulfito de sódio	Synth

Fonte: elaborado pelo autor.

Os reagentes cloreto de rutênio(III) hidratado ($\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$), DMF, Cloreto de lítio, 1,10'fenantrolina e acetona foram utilizados na síntese do precursor $[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{Cl}_2]$. Os solventes orgânicos etanol e éter etílico foram utilizados nas etapas sintéticas para obtenção dos complexos finais.

As soluções estoques de mioglobina utilizadas no estudo de fotoliberação de CO foram preparadas em tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹ pH 7,4 e reduzidas com um excesso de 2 vezes de ditionito de sódio (Na₂S₂O₄). Para a realização do experimento de monitoramento da fotossustituição por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), foi utilizado uma solução 0,11 mM dos complexos em metanol/água 85/15% pH 3,5. As medidas eletroquímicas em meio aquoso foram realizadas utilizando-se como eletrólito suporte uma solução 1 mol L⁻¹ de NaTFA com pH 7.

3.2 Equipamentos e Técnicas experimentais

3.2.1 Espectroscopia de Absorção Eletrônica na Região do UV-visível

Os espectros eletrônicos na região do ultravioleta e visível em solução foram obtidos utilizando-se um espectrofotômetro Varian, UV-Vis-NIR Cary 5000, acoplado a um computador. As amostras foram analisadas em solução usando-se cubetas de quartzo retangulares de caminho óptico de 1,0 cm.

Os valores de absortividade molares foram calculados pela lei de Lambert-Beer, através das medidas das absorbâncias das amostras em solução e em diversas concentrações, preparadas a partir de diferentes massas.

3.2.2 Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos utilizando-se um espectrofotômetro de Infravermelho com Transformada de Fourier – FTIR da ABB Bomem FTLA 2000-102 com janela espectral de 400 a 4000 cm⁻¹. As amostras foram analisadas na forma de pastilhas com brometo de potássio (KBr).

3.3.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H, ¹³C COSY foram obtidos em um espectrômetro AVANCE DPX 300 Bruker, a 300 MHz, utilizando como solvente água deuterada.

3.2.4 Medidas eletroquímicas

As medidas eletroquímicas foram realizadas utilizando-se um sistema eletroquímico potenciostato/galvanostato BAS EpsilonE2 818 à temperatura ambiente. Empregou-se uma cela convencional de três eletrodos: platina, carbono vítreo e prata/cloreto de prata como eletrodos auxiliar, de trabalho e de referência, respectivamente. As análises foram realizadas usando NaTFA $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ com pH ajustado para 7,0 como eletrólito suporte.

3.2.5 Difração de Raios-X

Os cristais dos complexos *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)CO] e *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂]²⁻ foram obtidos a partir de uma solução dos respectivos complexos em metanol/éter etílico $1,0 \text{ mol L}^{-1}$, a temperatura ambiente e na ausência de luz. As análises estruturais dos compostos foram efetuadas no Laboratório de Cristalografia, do Departamento de Física de São Carlos. Os cristais foram analisados em um 32 difratômetro Enraf-Nonius, modelo CAD4. Os parâmetros de cela foram obtidos e refinados usando-se 25 reflexões centradas automaticamente.

3.2.6 Irradiação das soluções

Soluções contendo os complexos *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)(CO)] e *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂], foram irradiadas utilizando um reator fotoquímico UNT 001 e fontes de luz com comprimentos de onda 350 e 460 nm. Com o objetivo de evidenciar a liberação de monóxido de carbono, os experimentos foram acompanhados por espectroscopia de absorção na região do UV-Visível.

3.2.7 Ensaios de liberação de CO

A liberação de CO para o complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)CO] foi avaliada por espectroscopia na região do UV-Visível em um espectrofotômetro Cary 500 UV-Vis-NIR da Varian, através da conversão de deoxihemoglobina (Mb) em carboxihemoglobina (MbCO) (MOTTERLINI *et al.*, 2002b). Todas as soluções utilizadas no ensaio foram preparadas em meio anaeróbico (Coy Laboratory). As soluções foram desaeradas no interior da câmara por um período de 12 horas para garantir a remoção de oxigênio. As soluções estoques de mioglobina

foram preparadas em tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹ pH 7,4 e reduzidas com um excesso de 2 vezes de Na₂S₂O₄.

As soluções do complexo foram preparadas imediatamente antes do experimento em água previamente desaerada. O ensaio foi realizado em uma cubeta de quartzo com caminho ótico igual a 1,0 cm, usando-se o volume máximo (500 µL). Dentro da câmara preencheu-se a cubeta com uma solução 12 µM de Mb e 18 µM do composto em tampão fosfato 0,1 M e pH 7,4. Em seguida, a cubeta foi lacrada e retirada da câmara, os espectros eletrônicos foram coletados antes e entre os intervalos das irradiações.

3.2.8 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

A reação de fotossustituição também foi acompanhada por CLAE, que além de indicar a pureza do complexo sintetizado, devido a sua sensibilidade, também pode ser utilizada no monitoramento de reações, como neste caso, as reações fotoquímicas, para dar suporte ao mecanismo de liberação do monóxido de carbono. Para a realização do experimento, uma solução 0,11 mM do complexo foi preparada utilizando como solvente a fase móvel, constituída por metanol/água 85/15% pH = 3,5.

3.3 Sínteses

3.3.1 Síntese do complexo *cis*-[Ru(phen)₂Cl₂]

O composto precursor foi preparado conforme descrito na literatura (BOSNICH e DWYER, 1966).

3.3.2 Síntese do complexo *cis*-[Ru(phen)₂SO₃H₂O]

O complexo *cis*-[Ru(phen)₂SO₃H₂O] foi preparado pela mistura do precursor *cis*-[Ru(phen)₂Cl₂] (200 mg, 0,41 mmol) e sulfito de sódio (52 mg, 0,49 mmol) em uma solução 1:1 etanol/água. A mistura foi mantida sob refluxo por 2 horas. Após esse tempo, o complexo de cor preta foi precipitado pela adição de 10 ml de éter dietílico. O precipitado foi filtrado e estocado sob vácuo. Rendimento: 80%

3.3.3 Síntese do complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂]²⁻

O complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂] foi preparado pela mistura do precursor *cis*-[Ru(phen)₂Cl₂] (200 mg, 0,41 mmol) e excesso de sulfito de sódio (104 mg, 0,82 mmol) em uma solução 1:1 etanol/água. A mistura foi mantida sob refluxo por 2 horas. Após esse tempo, o complexo de cor vermelha foi precipitado pela adição de uma solução aquosa de NaCl e 10 ml de éter dietílico. O precipitado foi filtrado e estocado sob vácuo. Rendimento: 85%

3.3.4 Síntese do complexo *cis*-[Ru(phen)₂SO₃CO]

O complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)CO] foi preparado dissolvendo o complexo *cis*-[Ru(phen)₂SO₃H₂O] (100 mg, 0,178 mmol) em uma solução 1:1 etanol/água. A solução foi transferida pra um frasco *schlenk* conectado a uma linha de gás e mantida sob borbulhamento de CO (1 atm) em 120 °C por 6 horas. O complexo de cor laranja foi precipitado pela adição de uma solução de acetona gelada. O precipitado foi filtrado e estocado sob vácuo. Rendimento: 75%

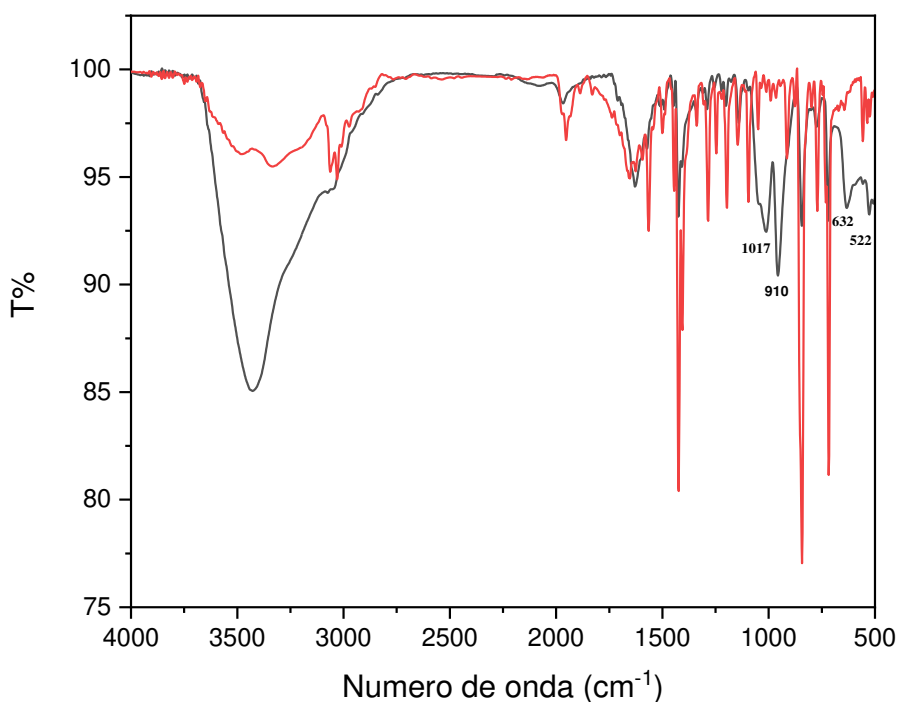
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Caracterização do complexo $\text{cis-[Ru(phen)}_2\text{(SO}_3\text{)H}_2\text{O]}$

4.1.1 Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho

A figura 7 mostra dois espectros de absorção na região do infravermelho na região de 500 a 4000 cm^{-1} para o complexo precursor $\text{cis-[Ru(phen)}_2\text{Cl}_2]$ e para o complexo $\text{cis-[Ru(phen)}_2\text{SO}_3\text{H}_2\text{O]}$ em pastilha de KBr. As atribuições das bandas observadas foram feitas com base na literatura (DONALD L. PAVIA *et al.*, 2010; NAKAMOTO K., 1997). É possível observar o surgimento de bandas inexistentes no espectro do precursor, dentre elas vale destacar as bandas localizadas em: 522, 632, 910 e 1017 cm^{-1} que são atribuídas às frequências vibracionais do ligante sulfito. Esses dados demonstram que a simetria C_{3v} foi preservada, indicando que a coordenação do ligante SO_3^{2-} ocorreu de forma monodentada via átomo de enxofre.

Figura 7 - Espectros vibracionais na região do infravermelho para os complexos $\text{cis-[Ru(phen)}_2\text{Cl}_2]$ (em vermelho) e $\text{cis-[Ru(phen)}_2\text{(SO}_3\text{)H}_2\text{O]}$ (em preto) em pastilhas de KBr.



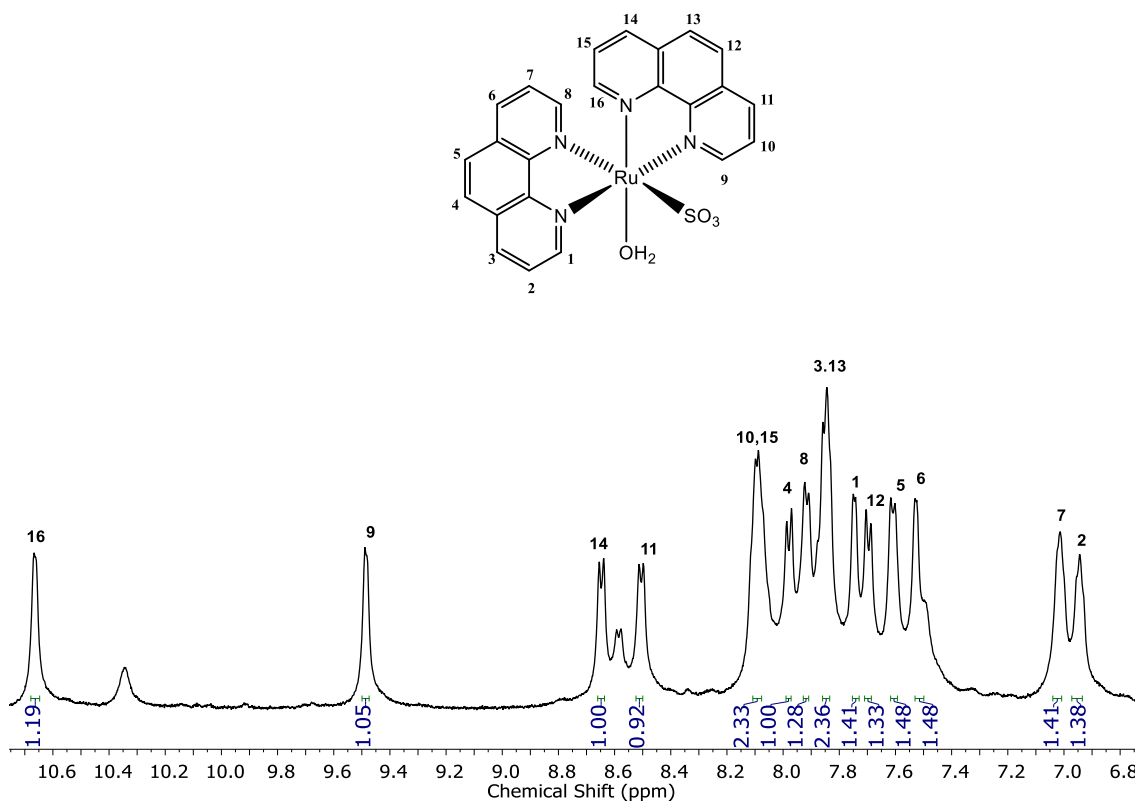
Fonte: elaborado pelo autor.

4.1.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em água deuterada (D_2O) e são apresentados nas figuras 8 e 9. Para ajudar na atribuição dos sinais, também foram obtidos os espectros bidimensionais COSY (Figura 8), que detectam os acoplamentos H-H, facilitando a atribuição da região de sinais referentes aos anéis aromáticos.

Os dois ligantes fenantrolina sofrem distorção de seus anéis após a coordenação, perdendo sua simetria e tornando-se não equivalentes. Para o complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{SO}_3\text{H}_2\text{O}]$ a conformação na forma isomérica *cis* das duas fenantrolinas foi confirmada, como também se observou que os próprios anéis piridínicos não eram equivalentes, visto que apresentou 16 sinais de hidrogênio. Também é importante ressaltar a região em que esses sinais aparecem, na faixa de aproximadamente 7 a 10,7 ppm, característico de hidrogênios de ligantes aromáticos (DONALD L. PAVIA *et al.*, 2010).

Figura 8 - Espectro de Ressonância Magnética de ^1H para o complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{SO}_3\text{H}_2\text{O}]$ em D_2O obtido na frequência de 500 MHz.



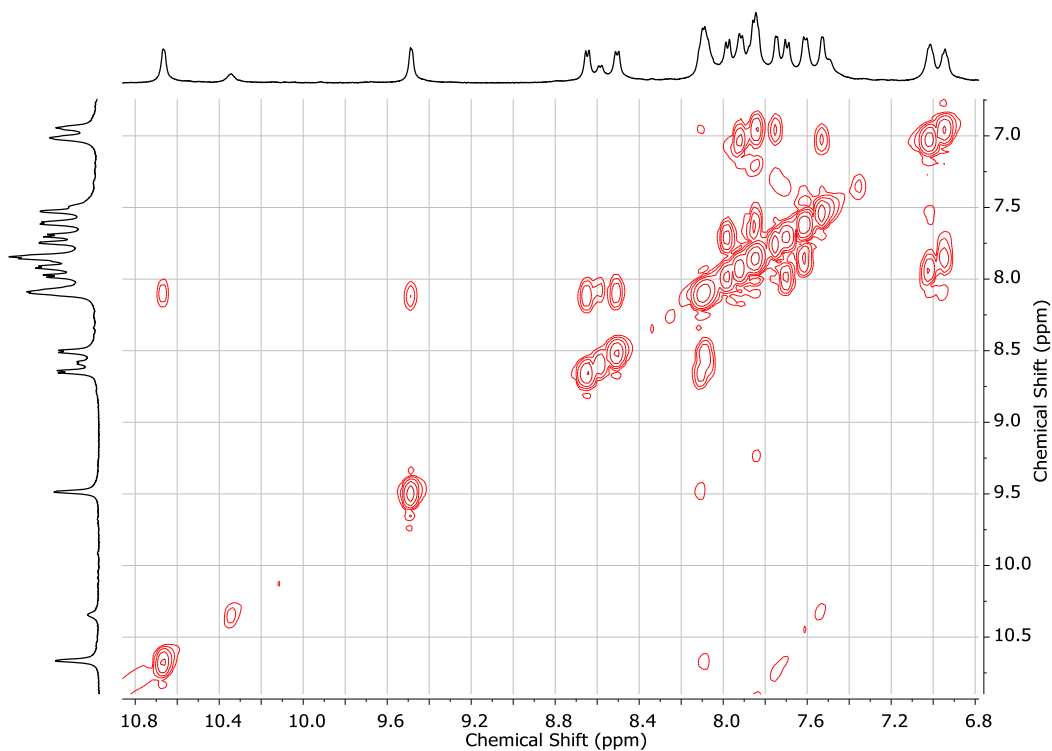
Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 2 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e atribuições para o complexo *cis*-[Ru(phen) $_2$ SO $_3$ H $_2$ O].

H	δ (ppm)	H	δ (ppm)	H	δ (ppm)
1	7,74	7	7,01	13	7,84
2	6,95	8	7,91	14	8,64
3	7,84	9	9,49	15	8,09
4	7,97	10	8,09	16	10,67
5	7,60	11	8,51	-	-
6	7,52	12	7,69	-	-

Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 9 - Espectro de Ressonância Magnética de ^1H - ^1H bidimensional COSY para o complexo *cis*-[Ru(phen) $_2$ SO $_3$ H $_2$ O] em D $_2$ O obtido na frequência de 500 MHz.



Fonte: elaborado pelo autor.

A fenantrolina atua como π -receptor frente a metais como Ru(II) (GARY L. MIESSLER e colab., 2014a). Sendo assim, a força dos ligantes possuem a seguinte tendência:

phen > H₂O > SO₃²⁻. Logo, pode-se inferir que os átomos de hidrogênio vizinhos ao nitrogênio piridínico de phen trans a H₂O (H-16 e H-9) são mais desprotegidos que aqueles do anel trans ao SO₃²⁻ (H-1 e H-8). Assim, os dubletos de maior deslocamento químico (10,67 e 9,49 ppm; Tabela 2) podem ser atribuídos a H-16 e H-9, respectivamente.

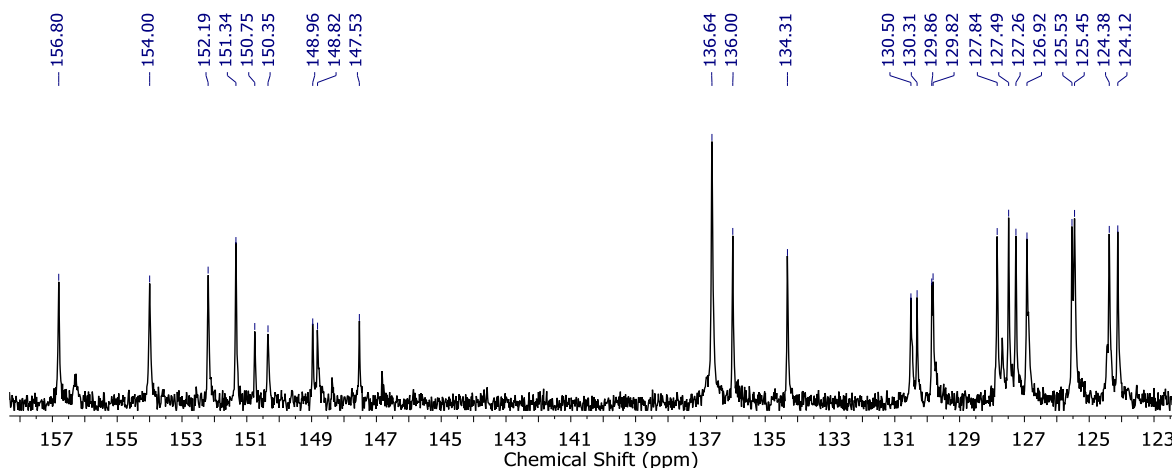
Visto que os sinais em 10,67 e 9,49 ppm (H-16 e H-9) acoplam, respectivamente, com aquele em 8,09 ppm de integração 2, este foi associado a H-10 e H-15. Estes átomos, por sua vez, também acoplam com H-11 e H-14, respectivamente. Assim, com base nos outros dois sinais COSY correlatos ao sinal 8,09 ppm, os sinais 8,51 e 8,64 ppm em foram atribuídos a H-14 e H-11.

Usando o mesmo critério para a atribuição de H-9 e H-16, e considerando-se que é esperado que H-8 e H-1 correspondam a dubletos, os sinais em 7,91 e 7,74 ppm podem corresponder a estes átomos, respectivamente. Visto também que há um sinal COSY indicando acoplamento destes sinais com aqueles em 6,95 e 7,01, H-7 e H-2 podem ser correlatos a esse sinal. Assim, os sinais 7,84 e 7,52 ppm que acoplam com H-7 e H-2, podem estar associados a H-3 ou H-6.

Ademais o sinal em 7,97 ppm que acopla com aquele em 7,60 ppm, pode estar associado a H-4 e H-5, enquanto que o sinal em 7,84 ppm acopla com o sinal em 7,70 ppm, possivelmente associado aos respectivos átomos vizinhos: H-13 e H-12.

Adicionalmente, o espectro de ¹³C RMN encontra-se representado na Figura 10, onde foram observados 24 sinais de carbonos, na região de 123 a 156 ppm referentes aos carbonos dos anéis aromáticos (DONALD L. PAVIA *et al.*, 2010). Essa análise confirma os resultados obtidos no espectro de ¹H RMN, pois este número de sinais está totalmente consistente com a quantidade de átomos de carbono encontrados na estrutura do complexo.

Figura 10 - Espectro de Ressonância Magnética de ^{13}C para o complexo *cis*-[Ru(phen) $_2$ SO $_3$ H $_2$ O] em D $_2$ O obtido na frequência de 500 MHz.



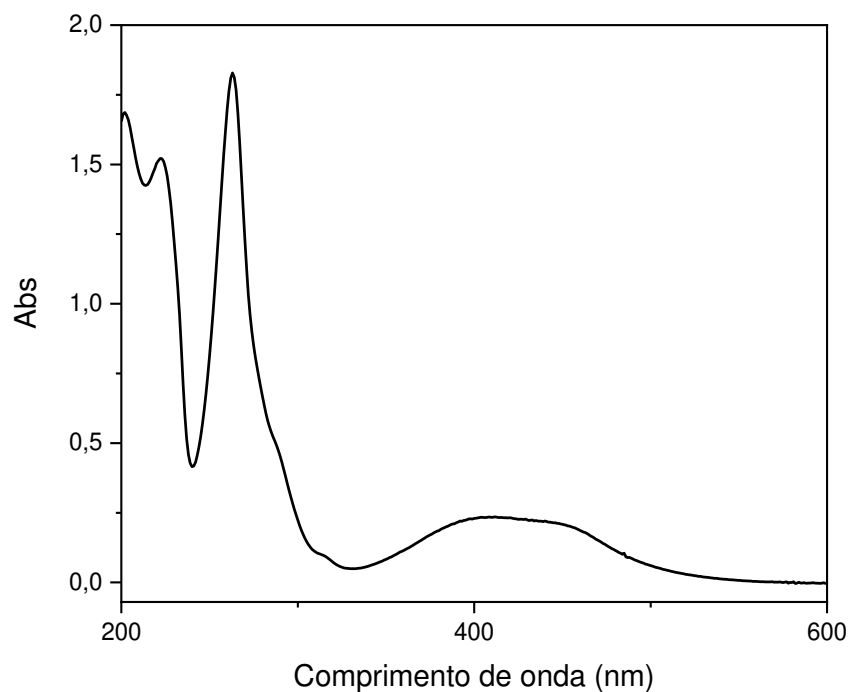
Fonte: Elaborado pelo autor

4.1.3 Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis

O espectro eletrônico (Figura 11) do complexo *cis*-[Ru(phen) $_2$ SO $_3$ H $_2$ O] foi obtido em solução utilizando como solvente água.

As bandas em 204, 223 e 261 nm foram atribuídas majoritariamente às transições do tipo intraligantes ($p\pi^* \leftarrow p\pi$) dos anéis bipyridínicos e anéis aromáticos da fenantrolina (ARMAROLI, 2001; ARMAROLI *et al.*, 1992). As bandas em 408 nm ($\epsilon = 3,69 \times 10^3 \text{ mol L}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) e 456 nm ($\epsilon = 3.13 \times 10^3 \text{ mol L}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) observada neste complexo são atribuídas a transições de transferência de carga do metal para o ligante (MLCT) do tipo ($p\pi^* \leftarrow d\pi$), com base nos valores para os coeficientes de extinção molar e comparação feita com complexos semelhantes relacionados na literatura (CHEN *et al.*, 2013; SOUSA *et al.*, 2019).

Figura 11 - Espectro eletrônico na região do ultravioleta e visível do complexo *cis*-[Ru(phen)₂SO₃H₂O] em água na concentração $7,49 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 3 – Transições eletrônicas na região do UV-vis para os complexos *cis*-[Ru(phen)₂SO₃H₂O] em água.

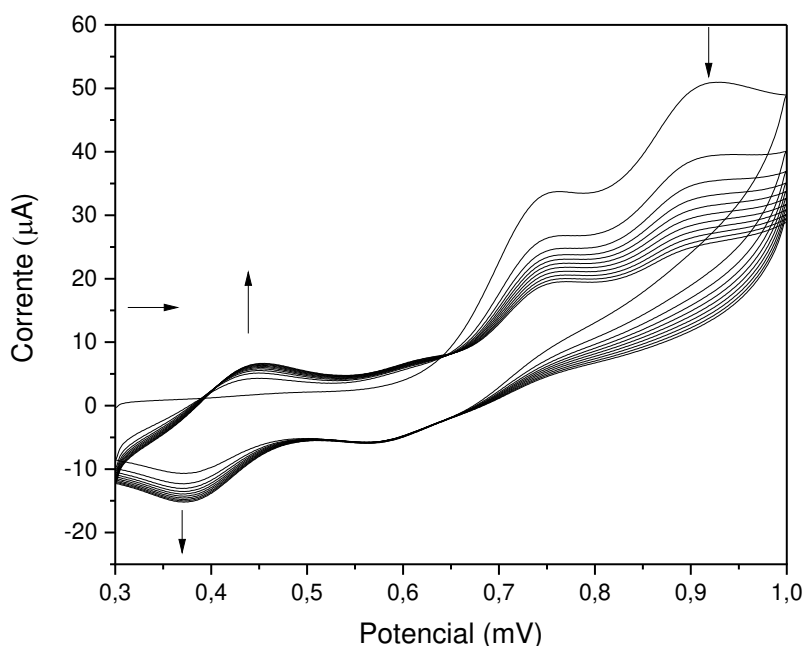
	λ , nm	ϵ (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)	Atribuições
<i>Cis</i> -[Ru(phen) ₂ (SO ₃)(H ₂ O)]	204	$2,14 \times 10^4$	$\pi^* \leftarrow \pi(\text{phen})$
	223	$1,95 \times 10^4$	$\pi^* \leftarrow \pi(\text{phen})$
	261	$2,28 \times 10^4$	$\pi^* \leftarrow \pi(\text{phen})$
	408	$3,69 \times 10^3$	$\pi^*(\text{phen}) \leftarrow d\pi(\text{Ru})$
	456	$3,13 \times 10^3$	$\pi^*(\text{phen}) \leftarrow d\pi(\text{Ru})$

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.1.6 Voltametria Cíclica

O voltamograma cíclico do complexo *cis*-[Ru(phen)₂SO₃H₂O] em 1 mol L⁻¹ de uma solução aquosa de NaTFA pH = 7,00 está ilustrado na Figura 12. Observa-se que o comportamento do complexo apresentou forte dependência da faixa de potencial investigada, bem como da direção de varredura inicial. Foram evidenciados três processos eletroquímicos em 0,99, 0,41 e 0,76 V vs Ag/AgCl. Primeiramente, o processo centrado em aproximadamente 0,41 V não é observado até que a varredura de potencial atinja o potencial mais anódico. O processo irreversível em 0,76 V pode ser atribuído ao processo de oxidação SO₃²⁻/SO₄²⁻ no complexo (reação 1), onde ocorre a formação de sulfatos e seus derivados (ENSAFI *et al.*, 2008).

Figura 12 - Voltamograma cíclico para o complexo *cis*-[Ru(phen)₂SO₃H₂O] em NaTFA 0,1 mol L⁻¹ pH= 7,00.



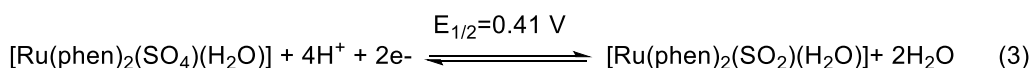
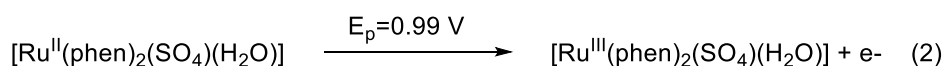
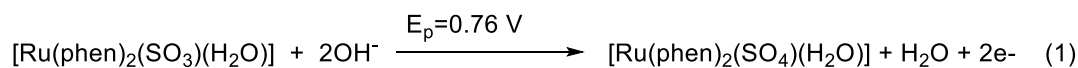
Fonte: elaborado pelo autor.

Ao realizar de varreduras sucessivas, após a oxidação do sulfito, o sulfato é formado e então reduzido a óxido de enxofre, explicando a falta da onda catódica em 0,99 V e aparecimento de um processo em 0,47 V. Essa conclusão é reforçada pela observação de que a corrente de pico referente ao processo observado em 0,47 mV aumenta com o aumento do

tempo de polarização do eletrodo de trabalho em 0,99 V. O processo em 0,47 V vs Ag/AgCl atribuído ao processo redox $\text{SO}_4^{2-}/\text{SO}_2$, conforme a reação 3, não é observado no primeiro ciclo.

É observado também um terceiro processo de oxidação irreversível e pode ser atribuído ao processo de oxidação $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$ que deve ser formado como resultado da primeira oxidação do composto inicial.

Figura 13 – Reações envolvidas nos processos eletroquímicos para o complexo para o complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{SO}_3\text{H}_2\text{O}]$.



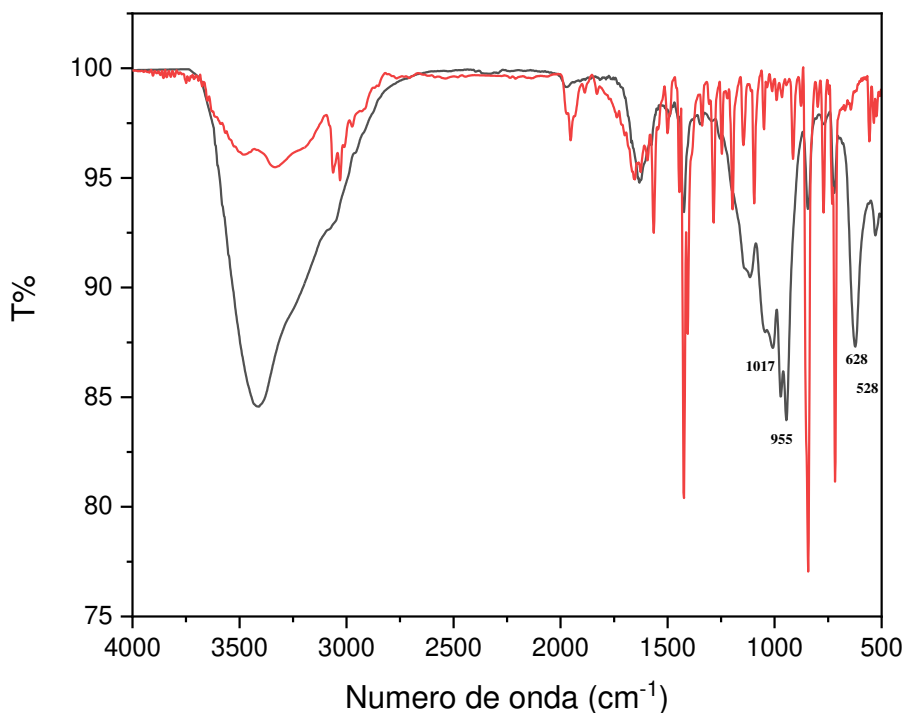
Fonte: elaborado pelo autor.

4.2 Caracterização do complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{SO}_3)_2]^{2-}$

4.2.1 Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho

A figura 14 mostra dois espectros de absorção na região do infravermelho na região de 500 a 4000 cm^{-1} para o complexo precursor *cis*- $[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{Cl}_2]$ e para o complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{SO}_3\text{H}_2\text{O}]$ em pastilha de KBr. É possível observar também o surgimento de bandas inexistentes no espectro do precursor, localizadas em: 528, 628, 955 e 1017 cm^{-1} que são atribuídas as frequências vibracionais do ligante sulfito, demonstrando novamente que a simetria C_{3v} foi preservada, indicando que a coordenação do ligante ocorreu de forma SO_3^{2-} monodentada via átomo de enxofre.

Figura 14 - Espectros vibracionais na região do infravermelho para os complexos *cis*-[Ru(phen)₂Cl₂] (em vermelho) e *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂] (em preto) em pastilhas de KBr.

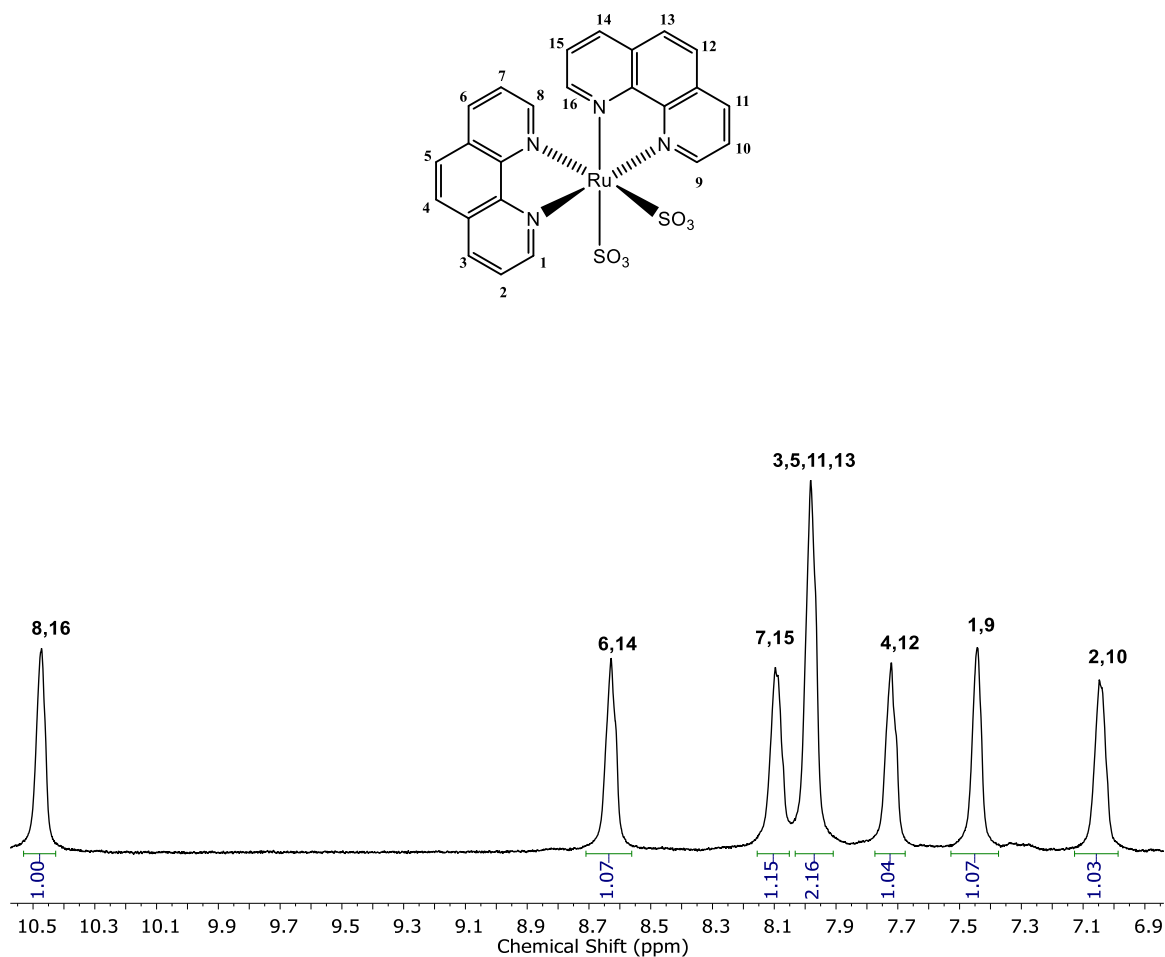


Fonte: elaborado pelo autor.

4.2.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C

Os espectros de RMN de ¹H e o bidimensional COSY para o complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂]²⁻ estão foram obtidos em D₂O e estão apresentados nas figuras 15, 16 e 17. No espectro de ¹H pode-se observar que na região de hidrogênios aromáticos foram identificados 7 sinais referentes aos 16 átomos de hidrogênio das fenantrolinas. Isso sugere que 6 dos 7 sinais correspondem a um par de hidrogênios, enquanto 1 desses corresponde a dois pares de hidrogênios magneticamente equivalentes (LI, Ruihao e colab., 2020; MARUYAMA *et al.*, 1995).

Figura 15 - Espectro de Ressonância Magnética de ^1H para o complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{SO}_3)_2]^{2-}$ em D_2O obtido na frequência de 500 MHz.



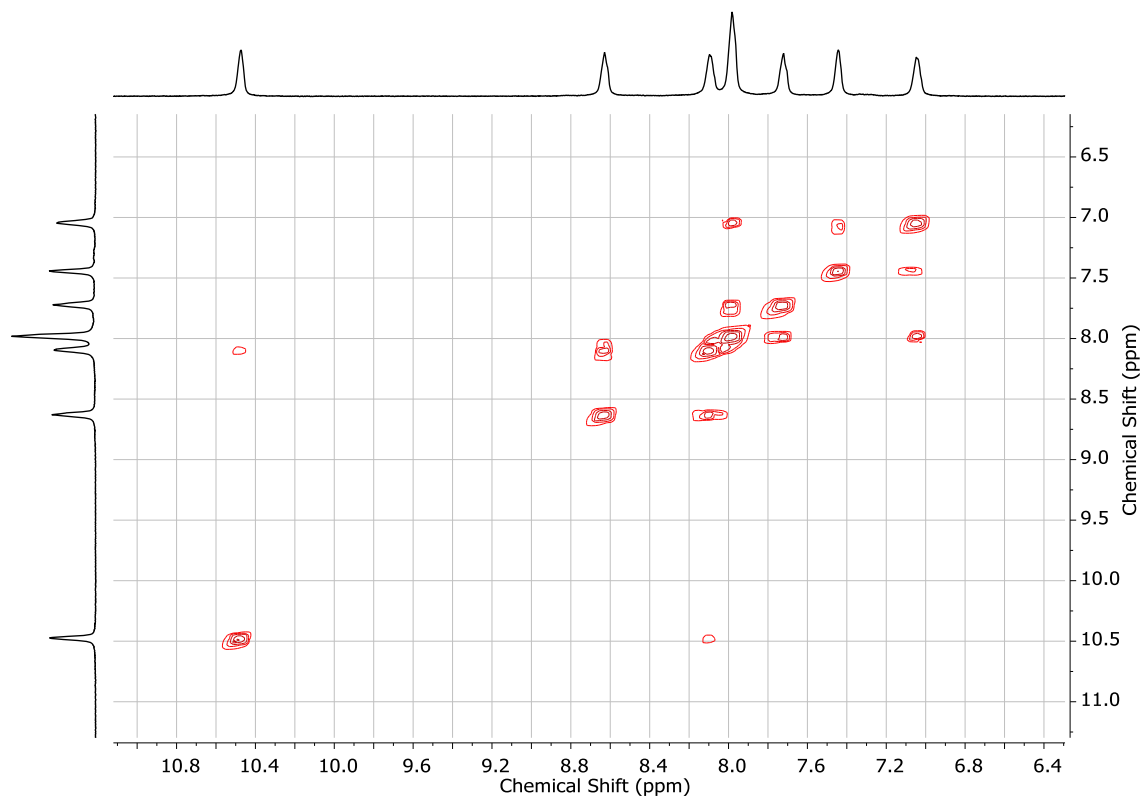
Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 4 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e atribuições para o complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{SO}_3)_2]^{2-}$.

H	δ (ppm)	H	δ (ppm)	H	δ (ppm)
1	7,45	7	8,09	13	7,98
2	7,05	8	7,05	14	8,63
3	7,98	9	7,45	15	8,09
4	7,72	10	8,09	16	10,48
5	7,98	11	7,98	-	-
6	8.63	12	7,72	-	-

Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 16 - Espectro de Ressonância Magnética de ^1H - ^1H bidimensional COSY para o complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{SO}_3)_2]^{2-}$ em D_2O obtido na frequência de 500 MHz.



Fonte: elaborado pelo autor.

Considerando que a força dos ligantes possuem a seguinte tendência de desdobramento do campo ligante: ($\text{phen} > \text{SO}_3^{2-}$) (GARY L. MIESSLER *et al.*, 2014). Pode-se inferir que os átomos de hidrogênio vizinhos ao nitrogênio piridínico de phen trans aos sulfitos (H-8 e H-16) são mais desprotegidos. Assim, o duplete de integração 2 com maior deslocamento químico (10,48 ppm; Tabela 5) podem ser atribuídos a estes hidrogênios.

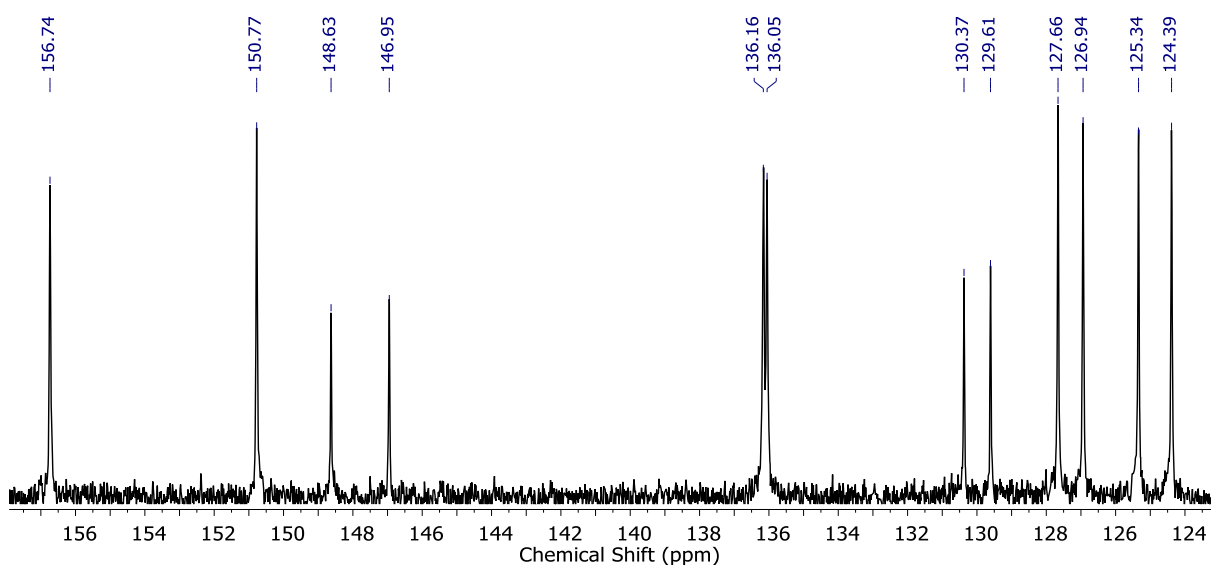
Observando que, o sinal em 10,48 ppm (H-8, H-16) acopla com o sinal em 8,63 ppm de integração 2, este foi associado a H-7; H-14, este último também deve acoplar com H-6; H-15 e de acordo com o COSY, o sinal em 8,63 acopla com o sinal em 8,10, atribuído então aos hidrogênios equivalentes H-7; H-15.

Partindo-se do mesmo raciocínio, o núcleo H-2; H-10 além de apresentar acoplamento com H-1; H-9, também apresenta acoplamento com H-3; H-11. Por meio do espectro bidimensional pode-se observar um acoplamento entre o sinal em 7,05 ppm com os sinais em 7,44 e 7,98 ppm. Dessa forma, o sinal em 7,05 ppm é atribuído a H-2; H-10 e o sinal em 7,44 e 7,98 ppm é atribuído aos núcleos H-1; H-9 e H-3; H-11 respectivamente.

O núcleo em 7,98 ppm possui integração 4, e também apresenta acoplamento com o sinal em 7,73 ppm. Portanto, os dois hidrogênios restantes da integração deste sinal podem ser atribuídos ao núcleo equivalente H-5; H-13 e o sinal acoplado em 7,73 ppm deve ser atribuído ao núcleo H-4; H-12.

O espectro de ^{13}C RMN encontra-se representado na Figura 17, onde foram observados 12 sinais de carbonos para os 24 presentes na molécula, devido a sua simetria (LI, Ruihao e colab., 2020; MARUYAMA e colab., 1995). Essa análise confirma os resultados obtidos no espectro de ^1H RMN, pois este número de sinais está totalmente consistente com as quantidades esperadas pela molécula.

Figura 17 - Espectro de Ressonância Magnética de ^{13}C para o complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{SO}_3)_2]^{2-}$ em D_2O obtido na frequência de 500 MHz.



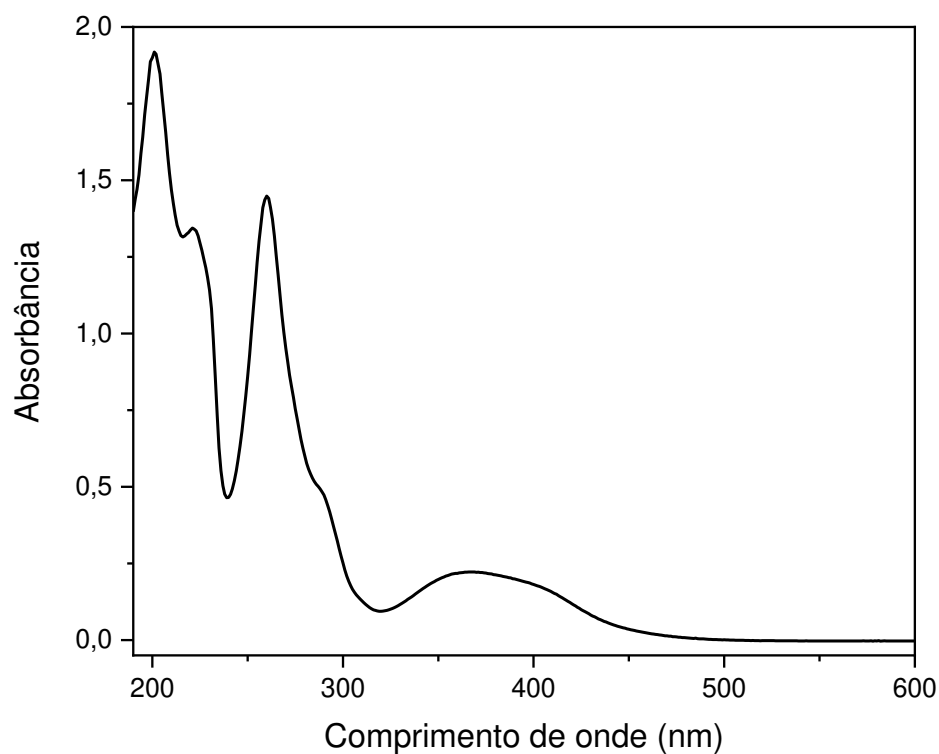
Fonte: elaborado pelo autor.

4.2.3 Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis

O espectro eletrônico na região do UV – Vis para o íon complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{SO}_3)_2]^{2-}$ foi obtido em água e está apresentado na Figura 18. As bandas em torno de 204 nm ($\epsilon = 2,70 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$), 223 nm ($1,96 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$) e 261 ($2,13 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$) foram atribuídas a uma transição $\pi^* \leftarrow \pi$ da fenantrolina, em aproximadamente 368 nm ($\epsilon = 3,38 \times 10^3 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$) e 400 nm ($\epsilon = 2,78 \times 10^3 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$)

atribuídas a transferência de carga $\pi^* \leftarrow d\pi$ dos orbitais d preenchidos do metal para orbitais π^* vazios da fenantrolina.

Figura 18 - Espectro eletrônico na região do ultravioleta e visível do complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂]²⁻ em água na concentração $6,64 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$.



Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 5 – Transições eletrônicas na região do UV-vis para os complexos *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂]²⁻ em água.

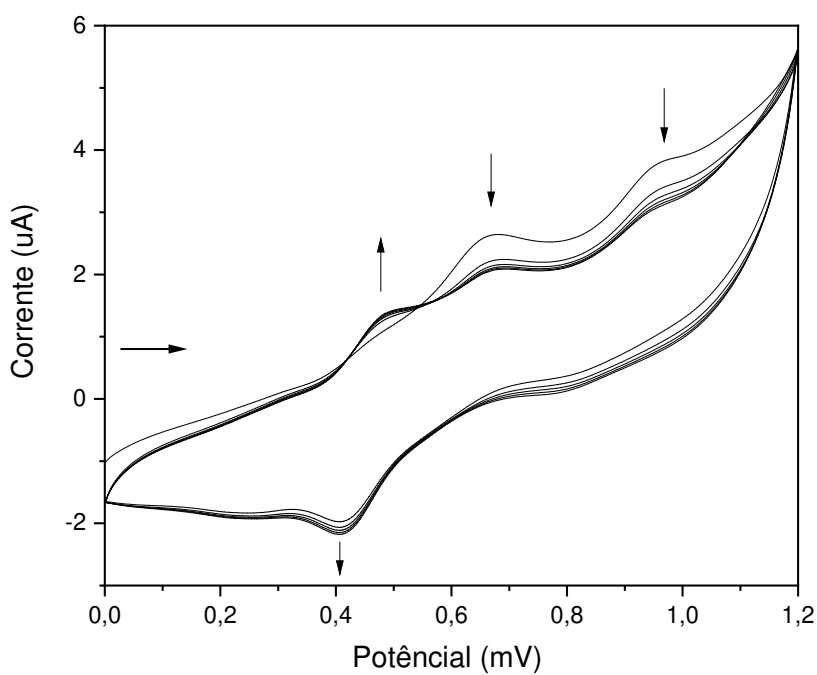
	λ , nm	ϵ (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)	Atribuições
<i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ (SO ₃) ₂] ²⁻	204	$2,70 \times 10^4$	$\pi^* \leftarrow \pi(\text{phen})$
	223	$1,96 \times 10^4$	$\pi^* \leftarrow \pi(\text{phen})$
	261	$2,13 \times 10^4$	$\pi^* \leftarrow \pi(\text{phen})$
	368	$3,38 \times 10^3$	$\pi^*(\text{phen}) \leftarrow d\pi(\text{Ru})$
	400	$2,78 \times 10^3$	$\pi^*(\text{phen}) \leftarrow d\pi(\text{Ru})$

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.2.4 Voltametria Cíclica

O voltamograma cíclico do complexo *cis*-[Ru(phen)₂SO₃H₂O] em 1 mol L⁻¹ de uma solução aquosa de NaTFA pH = 7,00 está ilustrado na Figura 19. Observou-se semelhanças com o complexo I, onde também apresentou forte dependência da faixa de potencial investigada. Foram evidenciados três processos eletroquímicos em 0,96, 0,48 e 0,67 V vs Ag/AgCl. O processo em torno de 0,48 V só é observado após a varredura atingir o potencial mais anódico. O processo em 0,67 V é atribuído a oxidação do sulfito SO₃²⁻/SO₄²⁻ no complexo (reação 4), onde ocorre a formação de sulfatos e seus derivados (ENSAFI *et al.*, 2008).

Figura 19 - Voltamograma cíclico para o complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂]²⁻ em NaTFA 0,1 mol L⁻¹ pH= 7,00.

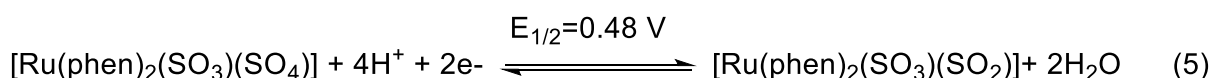
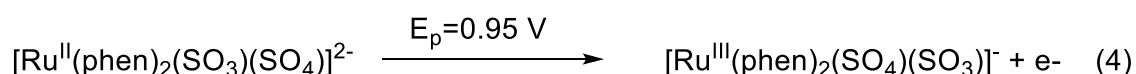
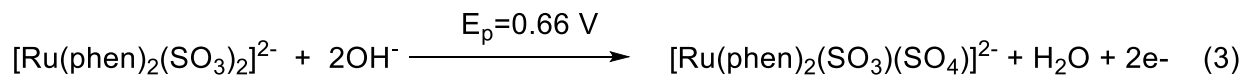


Fonte: elaborado pelo autor.

Após a oxidação do sulfito, o sulfato é formado e então reduzido a óxido de enxofre, evidenciada pelo aparecimento do processo em 0,48 V, que aumenta com o aumento do tempo de polarização do eletrodo de trabalho em 0,99 V. O processo em 0,48 V vs Ag/AgCl é atribuído

então ao processo redox $\text{SO}_4^{2-}/\text{SO}_2$, conforme a reação 6. O processo irreversível em 0,99 V é atribuído a oxidação do centro metálico $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$.

Figura 20 – Reações envolvidas nos processos eletroquímicos para o complexo para o complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{SO}_3)_2]^{2-}$.

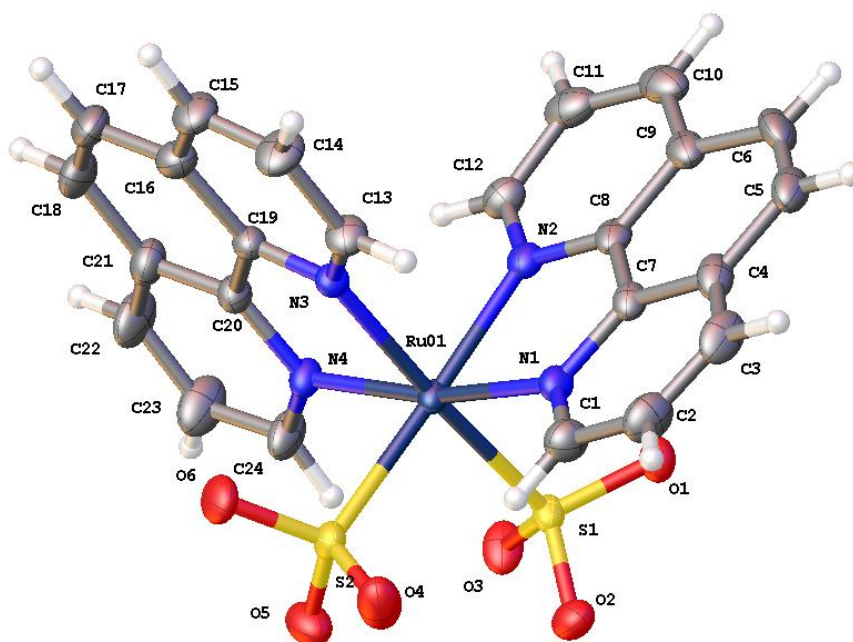


Fonte: elaborado pelo autor.

4.2.5 Difração de raios x

A estrutura do complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{SO}_3)_2]^{2-}$ foi confirmada pela realização de estudos cristalográficos. Os monocristais foram obtidos por meio da evaporação de uma solução etanol/éter, à temperatura ambiente. A estrutura do composto está representada na figura 21. Os dados cristalográficos e principais dados de comprimento e ângulo de ligação encontram-se nas Tabelas 6 e 7 respectivamente.

Figura 21 - Representação ORTEP do íon complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂]²⁻.



Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 5 – Dados cristalográficos da estrutura do complexo de forma geral *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂]²⁻.

Formula empírica	C ₂₄ H ₁₆ N ₄ O ₆ S ₂ Ru
Massa molecular	742.63
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Temperatura/K	150
Tamanho do cristal/mm³	0.174 × 0.285 × 0.292
a/Å	12.5205(12)
b/Å	16.9945(15)
c/Å	18.7034(18)
α/°	77.627(4)
β/°	73.125(4)
γ/°	72.294(3)
Volume/ Å³	3593.1(6)
Z	4
Coeficiente de absorção/ mm⁻¹	0.628
F(000)	1500
Reflexões coletadas	141260
Reflexões independentes	14655 [R _{int} = 0.0609, R _{sigma} = 0.0315]
Qualidade de ajuste em F²	1.087
Índices R final [I>=2σ (I)]	R ₁ = 0.0657, wR ₂ = 0.1778
Índices R (todos os dados)	R ₁ = 0.0769

Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 6 - Comprimentos de ligação [Å] e valores de ângulos [°] selecionados para o complexo de fórmula geral *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂]²⁻.

Comprimentos de ligação [Å]		Ângulos de ligação	
Ru01 N3	2.112(4)	O2-S1-Ru01	113.70(17)
Ru01 N4	2.098(4)	O3-S1-Ru01	112.83(16)
Ru01 N1	2.093(4)	O1-S1-Ru01	110.25(16)
Ru01 N2	2.125(5)	O4-S2-Ru01	115.82(19)
Ru01 S1	2.3122(13)	O5-S2-Ru01	110.59(18)
Ru01 S2	2.3083(14)	O6-S2-Ru01	110.11(18)
S1 O2	1.520(4)	O1-S1-O2	106.3(2)
S1 O3	1.504(4)	O1-S1-O3	108.3(2)
S1 O1	1.500(4)	O3-S1-O2	105.1(3)
S2 O4	1.513(5)	O6-S2-O4	107.4(3)
S2 O5	1.496(4)	O5-S2-O6	107.0(3)
S2 O6	1.500(4)	O5-S2-O4	105.5(3)
N1 C1	1.315(7)	N4-Ru01-S1	100.73(12)
N1 C7	1.376(7)	N2-Ru01-S1	89.41(12)
N2 C8	1.348(7)	N1-Ru01-S1	87.95(12)
N2 C12	1.331(7)	N3-Ru01-S1	175.60(12)
N3 C13	1.327(7)	N4-Ru01-S2	85.12(13)
N3 C19	1.358(7)	N3-Ru01-S2	91.69(12)
N4 C24	1.343(7)	N2-Ru01-S2	178.07(12)
N4 C20	1.357(7)	N1-Ru01-S2	101.36(13)

Fonte: elaborado pelo autor.

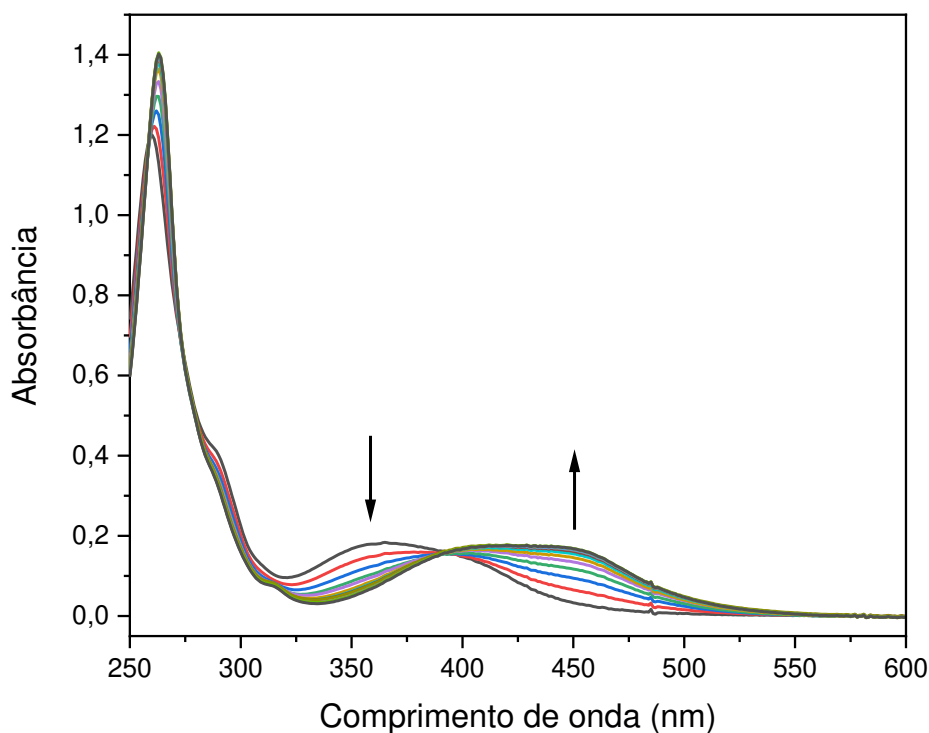
4.2.6 Estudo fotoquímico

Com o intuito de estudar o comportamento fotoquímico do complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂]²⁻ e identificar os produtos formados pela irradiação, foram realizados ensaios de fotólise monitorados na eletrônica de absorção na região do UV-vis, através mudanças espectrais em função do tempo de irradiação.

Durante a fotólise do complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂]²⁻ com luz azul (453 nm) em solução aquosa (Figura 22), observou-se diminuição de uma banda de absorção MLCT em 368

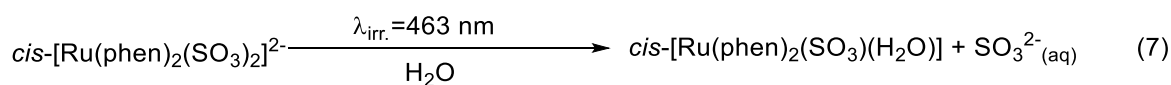
nm, juntamente com o aparecimento de duas novas bandas em 408 nm e 456 nm, sugerindo a formação do complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)(H₂O)] (I). Esse provável complexo aquoso de rutênio foi identificado comparando seu espectro UV-Vis com o complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)(H₂O)] previamente caracterizado. Este resultado suporta que a luz pode induzir a liberação de um ligante SO₃²⁻, originando o complexo monoaqua conforme descrito na Eq. 7.

Figura 22 - Espectros eletrônicos para a irradiação em 453 nm do complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂]²⁻ em solução aquosa durante 360 minutos.



Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 23 - Reação fotoquímica para a irradiação em 453 nm do complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂]²⁻ em solução aquosa durante 180 segundos.

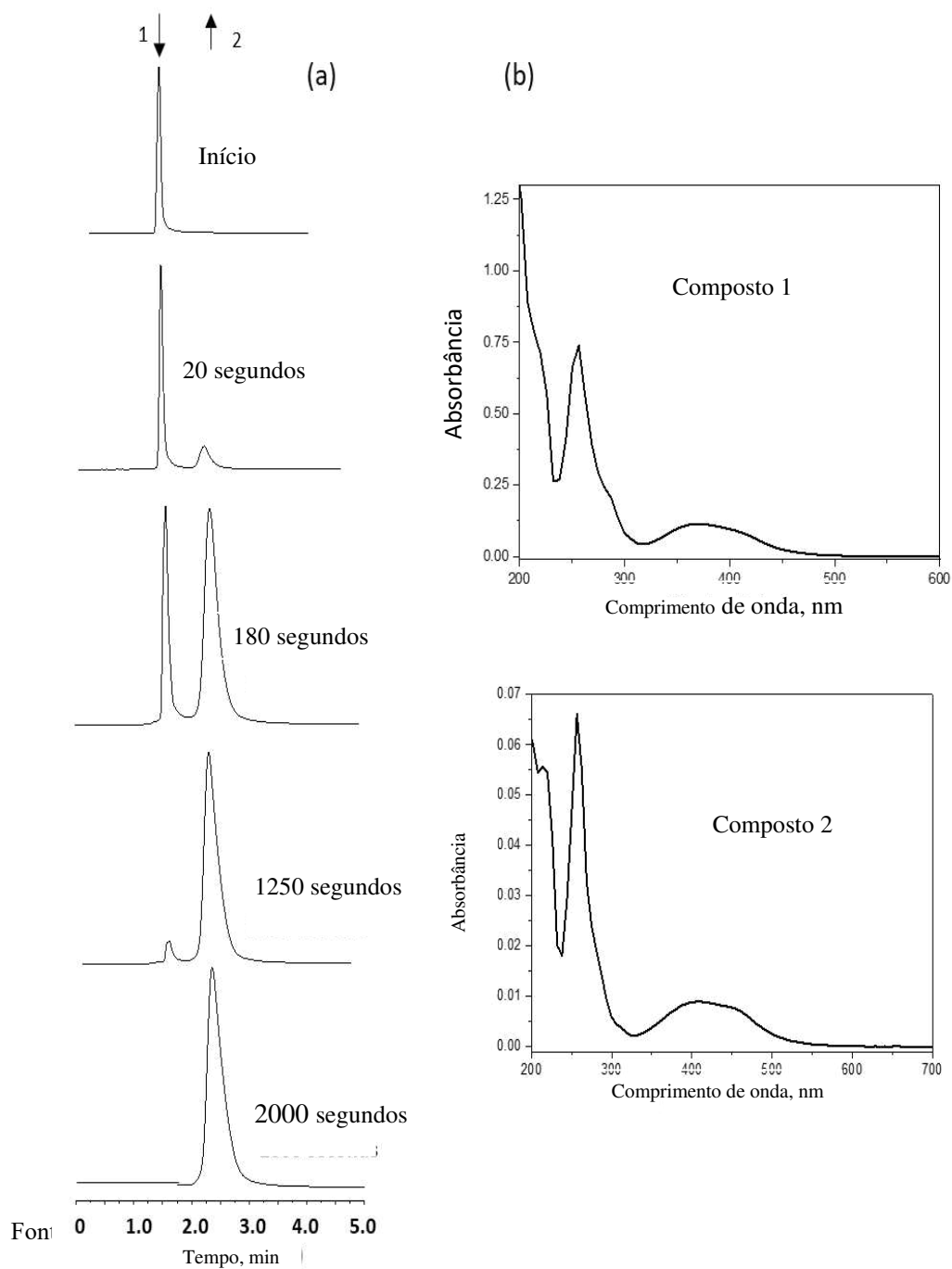


Fonte: elaborado pelo autor.

4.2.7 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

O estudo fotoquímico também foi acompanhado por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), que além de indicar a pureza do complexo sintetizado, também pode ser utilizada no monitoramento de reações, dando suporte ao mecanismo de liberação do sulfito e formação do complexo mono aqua. Inicialmente, antes da irradiação da luz foi possível observar apenas um pico para o composto *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂]²⁻ com tempo de retenção de 1,6 minutos. Logo após 20 segundos de irradiação de luz, uma nova espécie com tempo de retenção 2,4 segundos é formada, e em 30 minutos de irradiação o complexo é completamente convertido nessa nova espécie. O fotoproduto apresenta espectro eletrônico e tempo de retenção consistentes com o complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)(H₂O)], suportando ainda mais a liberação do ligante SO₃²⁻ e a formação do aqua complexo, este que foi injetado no HPLC e apresentou o tempo de retenção de 2,4 minutos.

Figura 24 - Acompanhamento da reação de fotossustituição do complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂]²⁻ por CLAE, com irradiação em 453 nm. Os cromatogramas foram monitorados a 250 nm, fase móvel = metanol/água (contendo HTFA 0,1%) 85/15%, pH = 3,5, fluxo = 1,0 mL min⁻¹. Os espectros eletrônicos (em preto) foram obtidos a partir do detector cromatógrafo.



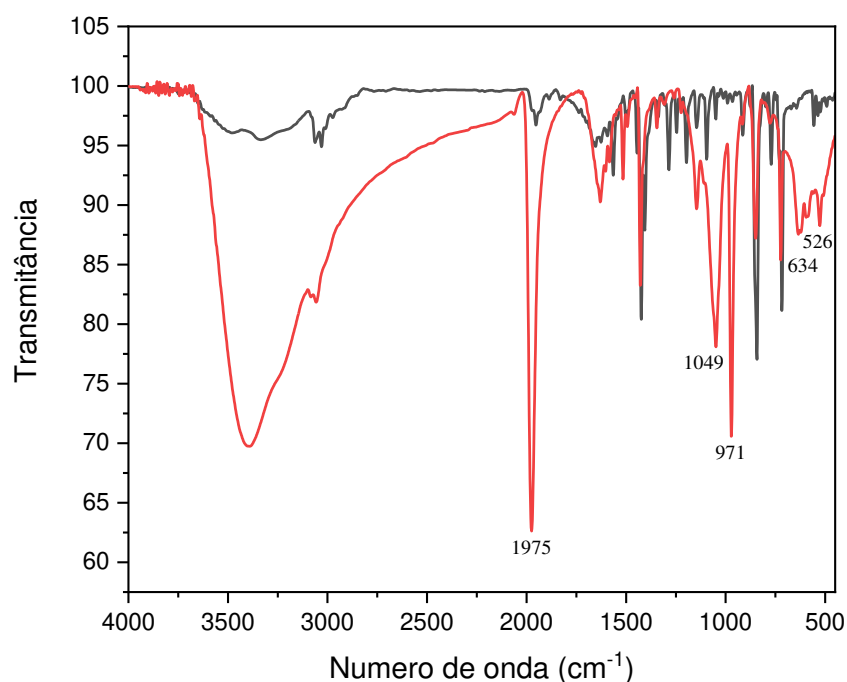
4.3 Caracterização do complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)CO]

4.3.1 Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho

O monóxido de carbono apresenta frequência de estiramentos como ligante terminal (1850-2100 cm⁻¹), pontes duplas (1750-1850 cm⁻¹) ou pontes triplas (1620-1730 cm⁻¹) (NAKAMOTO K., 1997). Devido a capacidade desse ligante doar densidade eletrônica para um orbital σ do metal, e ao mesmo tempo receber densidade eletrônica do metal seus orbitais π^* , as frequências de estiramentos seguem a ordem $\text{MCO} > \text{M}_2\text{CO} > \text{M}_3\text{CO}$, devido a diminuição na ordem de ligação do CO (NAKAMOTO K., 1997).

A Figura 25 mostra dois espectros de absorção na região do infravermelho na região de 500 a 4000 cm⁻¹ para o complexo precursor *cis*-[Ru(phen)₂Cl₂] e para o complexo *cis*-[Ru(phen)₂SO₃CO]. É possível observar o surgimento de bandas inexistentes no espectro do precursor, dentre elas vale destacar as bandas localizadas em: 526, 634, 971 e 1049 cm⁻¹ que são atribuídas as frequências vibracionais do ligante sulfito. Observa-se também o estiramento referente ao CO em 1975 cm⁻¹, confirmando a coordenação desta molécula ao rutênio como uma ligante terminal.

Figura 25 - Espectros de absorção na região do infravermelho para os complexos *cis*-[Ru(phen)₂SO₃Cl₂] (preto) e *cis*-[Ru(phen)₂SO₃CO] (vermelho) em pastilha de KBr.



Fonte: elaborado pelo autor.

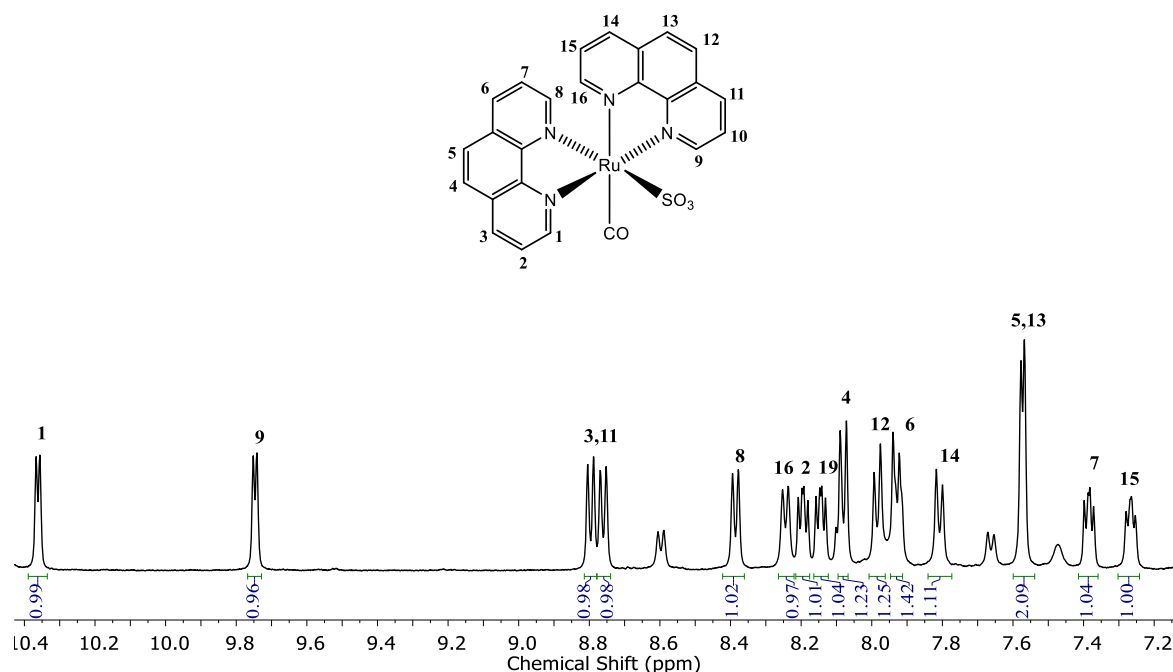
4.3.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C

O complexo *cis*-[Ru(phen)₂SO₃CO] também foi caracterizado por RMN de ¹H, 2D COSY e ¹³C em água deuterada (D₂O) e estão apresentados nas figuras x, y e z respectivamente. Devido à perda de simetria dos ligantes fenantrolina após a coordenação, foi observado 16 sinais de hidrogênio não equivalentes no espectro de hidrogênio.

Primeiramente, para a tentativa de atribuição considerou-se os hidrogênios próximos ao CO sendo mais desprotegidos (maior deslocamento químico, δ) seguido dos hidrogênios próximos ao ligante SO₃²⁻, sendo o H-1 mais desprotegido com deslocamento químico de 10,36 ppm, seguido pelo H-9 com deslocamento de 9,75 ppm. O efeito da desproteção causada pelo ligante CO está relacionado com sua capacidade de retirada de densidade eletrônica do metal por parte da interação π back-bonding. Essa interação entre o Rutênio e o CO, provoca a diminuição da retrodoação para o ligante 1,10'-fenantrolina,

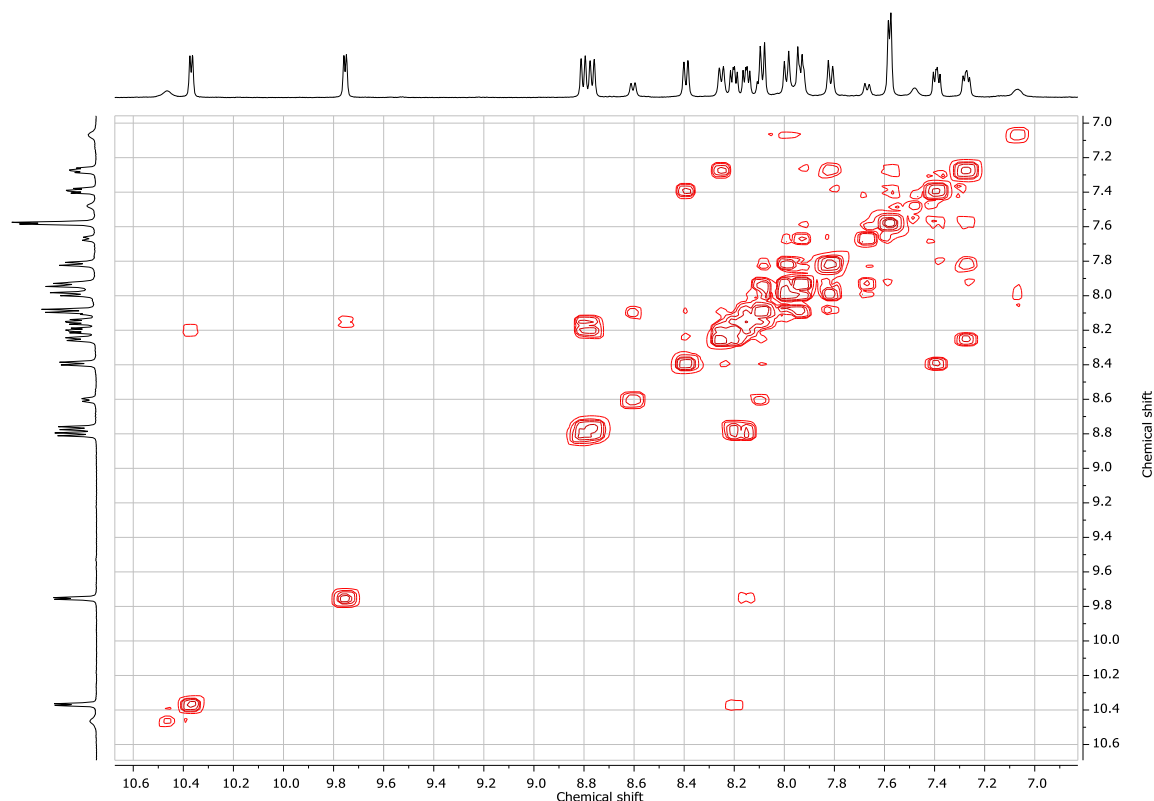
causando desproteção aos hidrogênios deste anel, sendo que os mais próximos ao ligante CO, será mais afetado (GARY L. MIESSLER *et al.*, 2014). Além disso, substituintes eletronegativos ligados a um átomo de carbono, por conta de seus efeitos de retirar elétrons, reduzem a densidade eletrônica de valência ao redor dos prótons ligados aquele carbono. Por isso, o nitrogênio presente neste ligante também irá diminuir a densidade eletrônica, desprotegendo os hidrogênios presentes nessa região (DONALD L. PAVIA *et al.*, 2010). De acordo com esses dois critérios, espera-se que H-9 apresente deslocamento químico próximo do valor estabelecido para H-1, visto que H-9 também está ligado ao carbono ligado ao Nitrogênio. Com isso, os sinais mais desprotegidos, em 10,36 e 9,75 ppm foram atribuídos a H-1 e H-9 respectivamente. O espectro COSY obtido foi utilizado para atribuir os demais hidrogênios. A Tabela 7 apresenta os deslocamentos químicos e as tentativas de atribuições dos sinais de hidrogênio.

Figura 26 - Espectro de ressonância magnética de ^1H do complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)(CO)] em D₂O.



Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 27 - Espectro ^1H - ^1H RMN COSY do complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)(CO)] em D₂O.



Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 7 - Deslocamentos químicos (ppm) de ^1H do complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)(CO)].

H	$\delta(\text{ppm})$	H	$\delta(\text{ppm})$
1	10,36	9	9,75
2	8,19	10	8,14
3	8,80	11	8,86
4	8,08	12	7,98
5	7,57	13	7,57
6	7,93	14	7,81
7	7,38	15	7,27
8	8,39	16	8,24

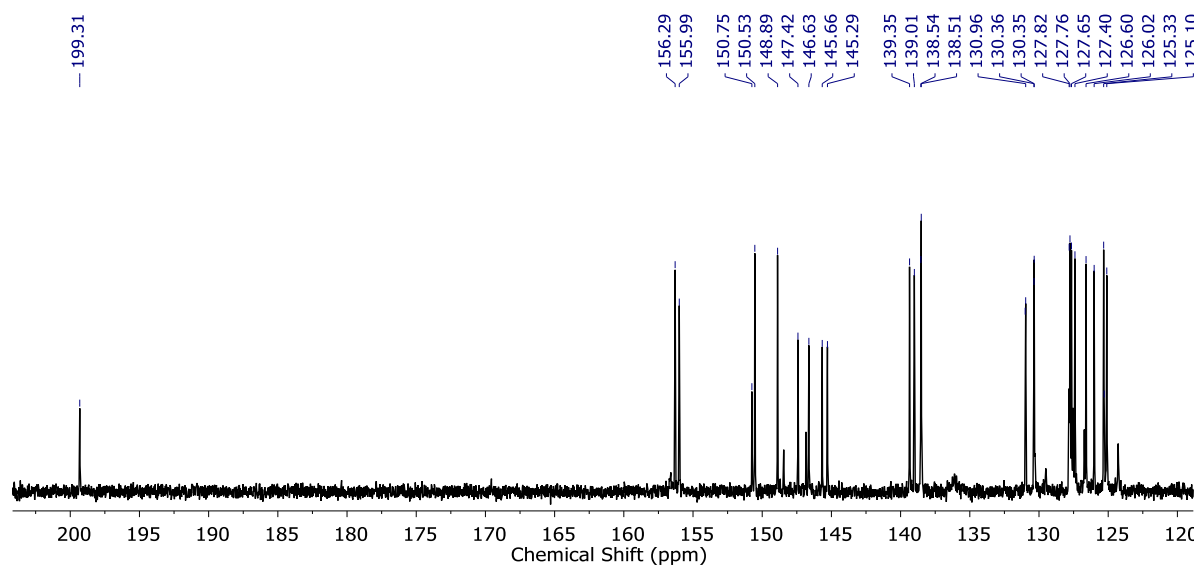
Fonte: elaborado pelo autor.

O espectro de ^{13}C encontra-se descrito na Figura 28 e foi utilizado para observar a coordenação do ligante CO no complexo. Frequentemente, os picos de carbonila terminal situam-se frequentemente na faixa de δ 195 a 225 ppm. O deslocamento químico de CO está

correlacionado com a força da ligação C—O. Em geral, quanto mais forte for a ligação C—O, mais alto (mais acima no campo) será o deslocamento químico. Pontes carbonilas têm deslocamentos químicos ligeiramente maiores do que as carbonilas terminais e, conseqüentemente, podem se prestar a fácil identificação (DE SOUSA e colab., 2017b, 2019; GARY L. MIESSLER e colab., 2014a). Para esse complexo, o sinal foi observado em 199,31 ppm.

Além do sinal característico do ligante CO, foi observado também os 24 sinais referentes aos carbonos do ligante 1,10'-fenantrolina localizados na região de δ 123 a 156 ppm, características de carbonos dos anéis aromáticos (DONALD L. PAVIA *et al.*, 2010).

Figura 28 - Espectro de ressonância magnética de ^{13}C do complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)(CO)] em D₂O.



Fonte: elaborado pelo autor.

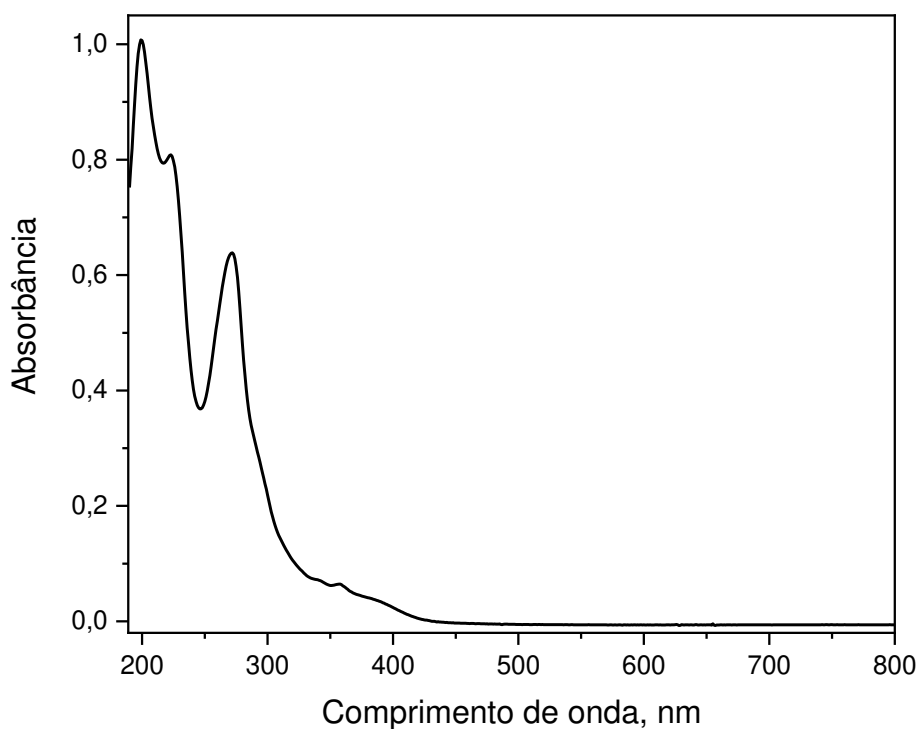
4.3.3 Espectroscopia de absorção na região do UV-Vis

O espectro eletrônico na região do UV-Visível para o complexo *cis*-[Ru(phen)₂SO₃CO] foi obtido em solução aquosa e é mostrado na Figura 29. É possível observar a presença de duas bandas em regiões de menor energia, em 223 e 271 nm, assim como uma banda em regiões de maior energia, em 365 nm (ombro).

As bandas em 223 ($\epsilon = 3,83 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$) e 271 ($\epsilon = 3,16 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$) nm podem ser atribuídas a transições intraligantes (IL) $\pi^* \leftarrow \pi$ da fenantrolina. Enquanto, que a banda em 356 nm ($\epsilon = 4,02 \times 10^3 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$) pode ser atribuída a transições de transferência

de carga do metal para o ligante (MLCT) do tipo $\pi^*(\text{phen}) \leftarrow d\pi(\text{Ru})$. As atribuições foram feitas pelos valores de absortividade molar e pela comparação do espectro da espécie citada com outras similares citadas na literatura (SOUSA *et al.*, 2019). A Tabela 8 mostra os valores de ϵ para as bandas do complexo *cis*-[Ru(phen)₂SO₃CO].

Figura 29 - Espectro eletrônico do complexo *cis*-[Ru(phen)₂SO₃CO] em água (2×10^{-5}).



Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 8 - Dados de UV-Visível para o complexo *cis*-[Ru(phen)₂SO₃CO] em água.

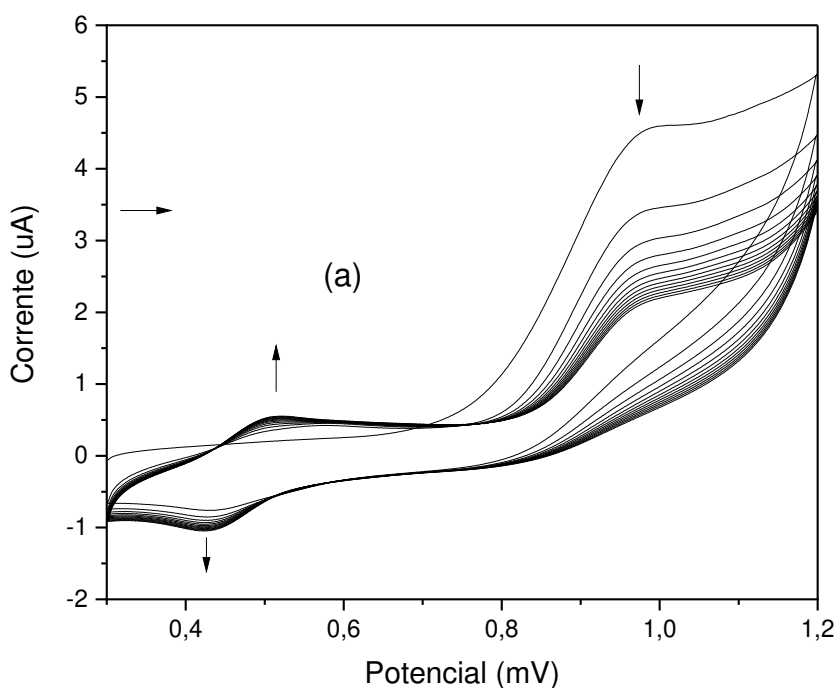
Complexo	λ (nm)	ϵ (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)	Atribuições
Cis-[Ru(Phen) ₂ (SO ₃)CO]	223	$3,83 \times 10^4$	$\pi^* \leftarrow \pi(\text{phen})$
	271	$3,16 \times 10^4$	$\pi^* \leftarrow \pi(\text{phen})$
	354	$4,02 \times 10^3$	$\pi^*(\text{phen}) \leftarrow d\pi(\text{Ru})$

Fonte: elaborado pelo autor.

4.3.4 Voltametria Cíclica

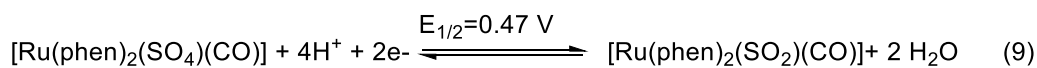
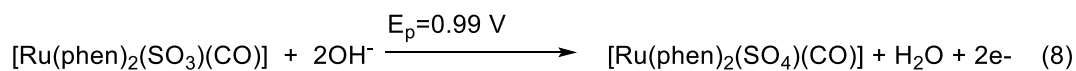
O voltamograma cíclico do complexo *cis*-[Ru(phen)₂SO₃H₂O] em 1 mol L⁻¹ de uma solução aquosa de NaTFA pH = 7,00 está ilustrado na Figura 29. Foram evidenciados dois processos eletroquímicos em 0,99 e 0,47 V vs Ag/AgCl. O processo em 0,47 V só é observado após a varredura atingir o potencial mais anódico. O processo eletroquímico irreversível em 0,99 V é atribuído ao processo de oxidação SO₃²⁻/SO₄²⁻, de acordo com a reação 8. O processo reversível em 0,47 V vs Ag/AgCl pode ser atribuído ao processo SO₄²⁻/SO₂.

Figura 30 - Voltamograma cíclico para o complexo *cis*-[Ru(phen)₂SO₃CO]²⁻ em NaTFA 0,1 mol L⁻¹ pH= 7,00.



Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 31 – Reações envolvidas nos processos eletroquímicos para o complexo para o complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂]²⁻.



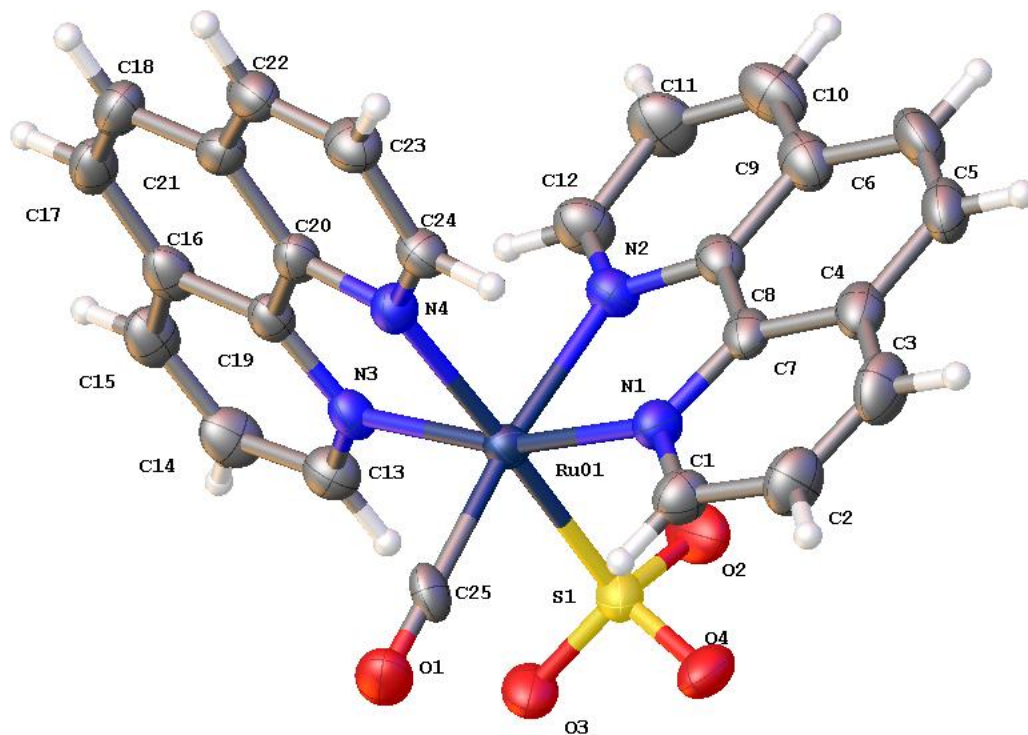
Fonte: elaborado pelo autor.

É importante mencionar que um terceiro processo de oxidação irreversível observado nos complexos *cis*-[Ru(phen)₂SO₃H₂O] e *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂]²⁻ (*E_p*=0,99 e 0,91 V, respectivamente), não é observado no voltamograma do complexo *cis*-[Ru(phen)₂SO₃CO]. Este fato pode ser explicado pelo forte caráter π do monóxido de carbono. Este ligante diminui a densidade eletrônica no íon Ru^{II}, dificultando a oxidação desse centro metálico, refletindo em um potencial de oxidação mais elevado. Desse modo não é possível observá-lo na faixa de potencial na varredura em meio aquoso.

4.3.5 Difração de raios x

Os cristais do complexo *cis*-[Ru(phen)₂SO₃CO] foram obtidos por meio da evaporação lenta de uma solução de etanol/água, à temperatura ambiente. A troca dos ligantes cloros presentes no ligante precursor *cis*-[Ru(phen)₂Cl₂] pelos ligantes sulfito e monóxido de carbono foi confirmada através da análise de um monocristal por difração de raios x. Os cristais obtidos do complexo I pertencem ao sistema cristalino triclinico, com grupo espacial P-1 e apresentam coordenação octaédrica em torno do centro metálico. A representação ORTEP é mostrada na Figura 31. Os dados de refinamento e os principais comprimentos das ligações e os ângulos encontram-se listados na tabela 9 e 10 respectivamente.

Figura 32 - Estrutura ORTEP do complexo de forma geral *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)(CO)].



Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 9 - Dados cristalográficos de refinamento da estrutura do complexo de forma geral *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)(CO)].

Formula empírica	C ₂₅ H ₁₆ N ₄ O ₄ RuS
Massa molecular	569,55
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Temperatura/K	151
Tamanho do cristal/mm³	0.258 × 0.135 × 0.072
a/Å	11.9499(6)
b/Å	15.1590(7)
c/Å	20.1437(10)
α/°	69.211(2)
β/°	73.691(2)
γ/°	67.191(2)
Volume/ Å³	3100.9(3)
Z	4
Coeficiente de absorção/ mm⁻¹	0.603
F(000)	1144.0
Reflexões coletadas	141260
Reflexões independentes	14305 [R _{int} = 0.1073, R _{sigma} = 0.0508]
Qualidade de ajuste em F²	1.038
Índices R final [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0803, wR ₂ = 0.2110
Índices R (todos os dados)	R ₁ = 0.1059, wR ₂ = 0.2309

Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 10 - Comprimentos de ligação [Å] e valores de ângulos [°] selecionados para o complexo de fórmula geral *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)CO].

Comprimentos de ligação [Å]		Ângulos de ligação [°]	
Ru01 N3	2.080(2)	O1-C25-Ru01	178.7(6)
Ru01 N4	2.126(3)	O2-S1-Ru01	111.2(2)
Ru01 N1	2.117(2)	O3-S1-Ru01	109.5(2)
Ru01 N2	2.115(2)	O4-S1-Ru01	111.0(2)
Ru01 S1	2.2984(17)	C25-Ru01-S1	84.9(2)
S1 O2	1.498(5)	C25-Ru01-N1	96.70(19)
S1 O3	1.507(6)	C25-Ru01-N2	173.7(2)
S1 O4	1.473(6)	C25-Ru01-N3	95.2(2)
O1 C25	1.110(8)	C25-Ru01-N4	94.9(2)
N1 C1	1.3191	O3-S1-O2	107.2(3)
N1 C7	1.3654	O3-S1-O4	108.6(3)
N2 C8	1.3195	O2-S1-O4	109.2(4)
N2 C12	1.3539	N4-Ru01-S1	176.52(7)
N3 C13	1.3199	N2-Ru01-S1	92.29(9)
N3 C19	1.3651	N1-Ru01-S1	91.37(9)
N4 C24	1.3209	N3-Ru01-S1	98.81(7)
N4 C20	1.3520		

Fonte: elaborado pelo autor.

A análise do monocristal por difração de raio X confirma a isomeria *cis* entre os ligantes CO e SO₃²⁻, como proposto pela rota sintética. Os átomos em torno do centro metálico apresentam geometria de um octaédrico distorcido, com dois átomos de nitrogênio da fenantrolina, um átomo de enxofre do ligante sulfito e um carbono do grupo.

As distâncias de ligação Ru-N encontram-se dentro da faixa de valores observados para complexos contendo o ligante 1,10'-fenantrolina coordenado ao átomo de rutênio no estado de oxidação (II). Vale ressaltar também as distâncias Ru-N do N trans ao CO e para o Ru-N trans ao SO₃²⁻. Sendo estas 2.126Å e 2.117Å, respectivamente. Esta diferença

consideravelmente longa observada em torno da ligação com o CO, provém do forte caráter π receptor do CO competindo com a molécula pelos mesmos elétrons centrais do rutênio.

A ligação Ru–C–O para o complexo, apresentam ângulos de ligação de 178.7° e comprimento C–O de 1,110Å respectivamente (Tabela 11), desta forma a molécula de CO encontra-se praticamente coordenada de forma linear, estando de acordo com o que diz a literatura. Fazendo analogia com o complexo na qual este foi derivado (DE SOUSA e colab., 2019) de formula *cis*-[Ru(phen)₂SO₃CO], este apresentou ângulo de ligação Ru–C–O igual a 179,5° e comprimento C–O de 1,109Å, confirmando que o comprimento da ligação C–O para o complexo deste trabalho apresentou valor maior, enquanto o ângulo Ru–C–O foi menor. Tal fato pode ser justificado pelo efeito sinérgico da retrodoação. Primeiramente, o orbital ocupado de maior energia (HOMO) exerce a função de σ -doador, doando densidade eletrônica ao centro metálico. O CO possui orbitais π^* vazios que recebem densidade eletrônica do metal, caracterizando assim a retrodoação. Quanto maior for a densidade de elétrons no metal, mais forte será essa retrodoação e consequentemente mais forte a ligação M–CO (GARY L. MIESSLER *et al.*, 2014a).

Tabela 11 - Parâmetros geométricos e ν_{CO} para complexos *cis*-[Ru(phen)SO₃CO] e *cis*-[Ru(bpy)₂SO₃CO].

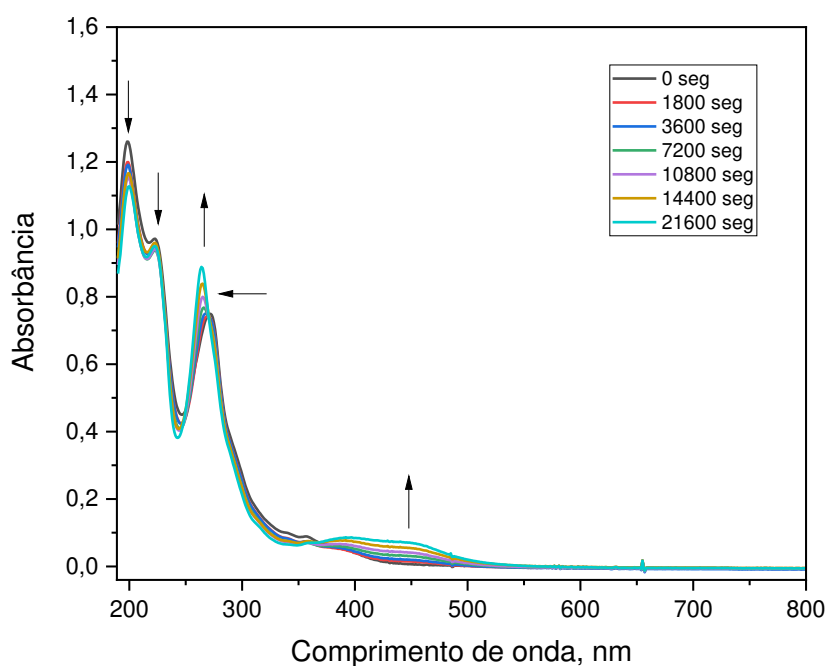
Complexo	Ângulo Ru–C–O (°)	Comprimento C–O (Å)	ν_{CO}
<i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ SO ₃ CO]	178.7	1,110	1977
<i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ SO ₃ CO]	179,5	1,109	1957

Fonte: elaborado pelo autor.

4.3.6 Estudo fotoquímico

O estudo fotoquímico do complexo *cis*-[Ru(phen)₂SO₃CO] foi realizado em solução aquosa, com luz ultravioleta de comprimento de onda 350 nm. A liberação de CO foi monitorada pelo método espectrofotômetro, observando as alterações espectrais ocorridas em função do tempo de irradiação, por um tempo de 360 minutos. A figura 3 mostra a variação do espectro da solução aquosa do complexo irradiado com luz $\lambda_{\text{máx.}}=350$ nm, onde foi possível observar um aumento e deslocamento para região de maior energia da banda em 271 nm, além da diminuição da banda em 354 nm e o surgimento de outra em 429 nm.

Figura 33 - Mudanças espectroscópicas no espectro de absorção do complexo *cis*-[Ru(phen)₂SO₃CO] durante fotólise em solução aquosa $\lambda_{irr.} = 350$ nm.



Fonte: elaborado pelo autor.

A mudança no espectro indica que ocorreu a liberação de CO e posteriormente a coordenação da água ao sítio livre. A irradiação do complexo favorece a transferência de carga entre o orbital $d\pi$ do centro metálico para o orbital π^* do monóxido de carbono, causando o enfraquecimento da retrodoação Ru(II)-CO, facilitando a liberação do monóxido de carbono e sua substituição por uma molécula de água (GERI *et al.*, 2020; KIANFAR *et al.*, 2015; KUBEIL *et al.*, 2017; SAKLA e AMILAN JOSE, 2021).

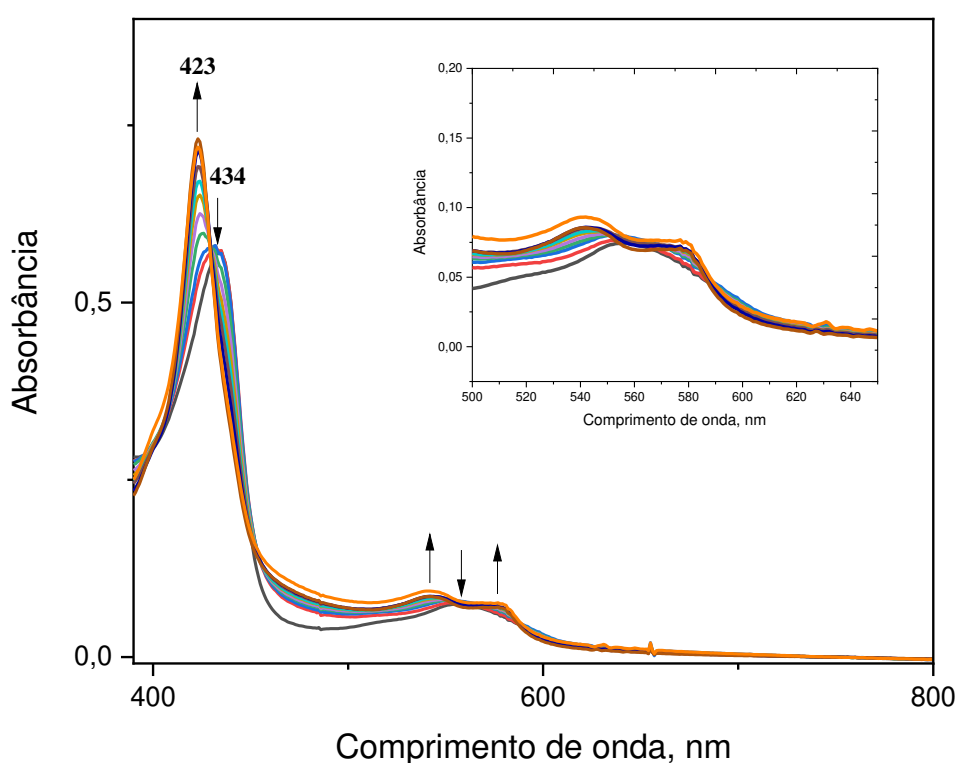
4.3.7 Método espectrofotométrico

Uma técnica bastante comum descrita na literatura para avaliar o potencial de um complexo agir como liberador de CO é através de ensaios contendo mioglobina (Mb) por espectrofotometria. A Mb pode ligar-se fortemente ao CO, devido a sua alta afinidade (na forma

reduzida), formando a carboximioglobina (MbCO) e provocando mudanças espectrais bastantes significativas (ANNEREAU *et al.*, 2023; CHOI *et al.*, 2022). As mudanças no espectro de absorção dessas proteínas ocorrem pela mudança de simetria do ferro pertencente ao grupo heme, e depende do seu estado de oxidação e do tipo do ligante coordenado ao sexto ponto de coordenação do sitio ativo das proteínas. Sendo assim, o perfil espectral da mioglobina totalmente reduzida é diferente do perfil espectral dessa proteína ligada ao CO (MOTTERLINI *et al.*, 2002, 2003).

No início dos ensaios de liberação foi registrado o espectro da solução de mioglobina com o complexo afim de se obter um espectro de referência. Nesse espectro foi possível observar bandas características do estado reduzido da proteína, sendo a banda Soret em 434 nm e uma banda Q em 550 nm. A irradiação para liberação de CO pelo complexo foi feita com os comprimentos de onda de 350 nm. A Figura x mostra o perfil espectral de acordo com o tempo de irradiação. Foi notório que, na medida que o CO é liberado, é observado o deslocamento da banda de Soret para 423 nm e o desdobramento da banda Q em duas (α e β), em 540 e 579 nm. Essa mudança no perfil espectral condiz com o espectro eletrônico descrito na literatura para a carboximioglobina (SILVEIRA CARVALHO *et al.*, 2017; MOTTERLINI *et al.*, 2003). confirmando que a molécula liberada por meio dos ensaios fotoquímicos, trata-se do monóxido de carbono.

Figura 34 - Acompanhamento por espectroscopia de absorção na região do UV-Vis de uma solução contendo 14 μM de mioglobina e 18 μM do complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)(CO)] em PBS 0,1 M, pH = 7,4. Irradiação em 350 nm por 360 minutos.



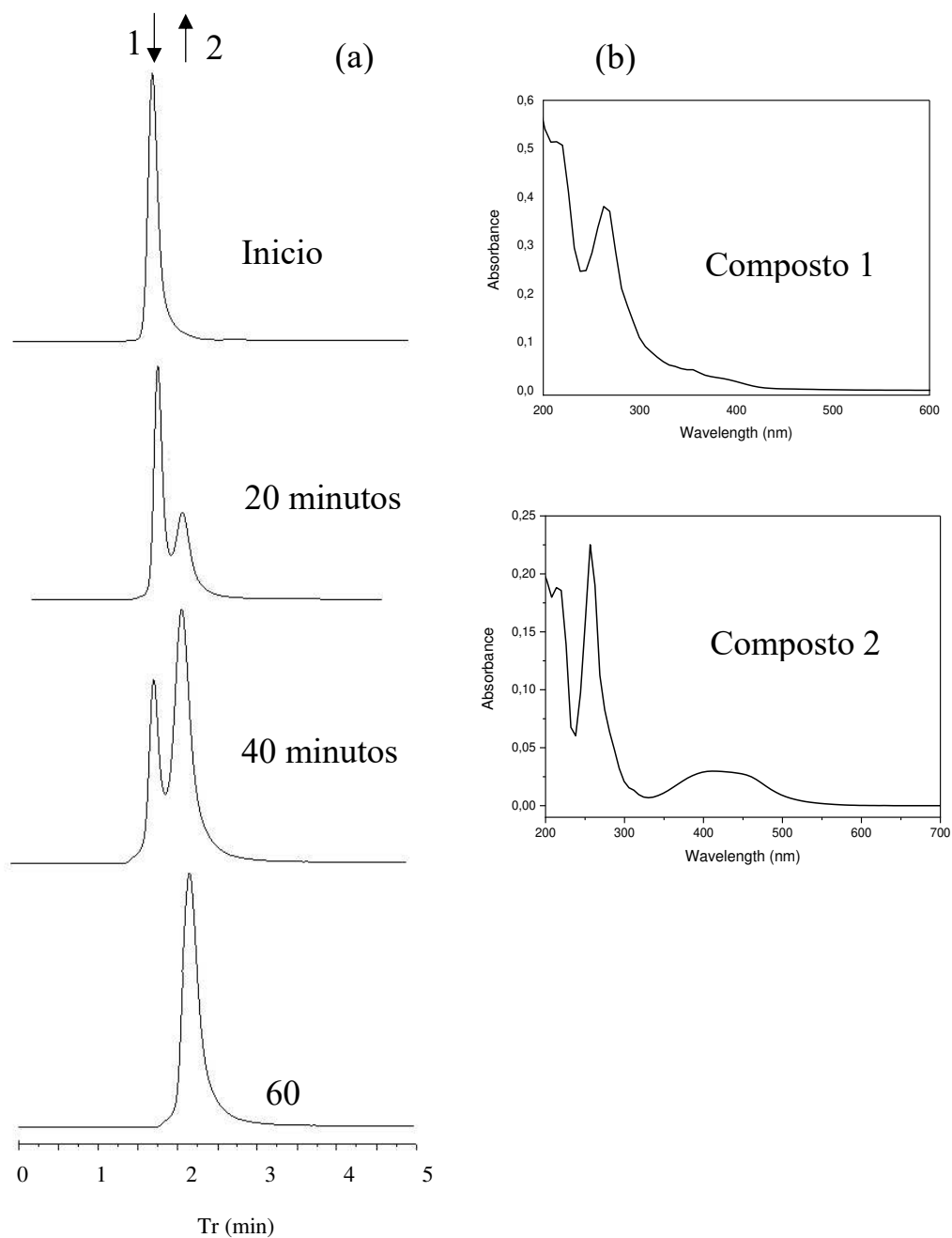
Fonte: elaborado pelo autor.

4.3.8 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

A reação de fotossustituição também foi acompanhada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), para dar suporte ao mecanismo de liberação do monóxido de carbono. Para a realização do experimento, uma solução 0,11 mM do complexo foi preparada utilizando como solvente a fase móvel, constituída por metanol/água 85/15% pH = 3,5. Os cromatogramas e os espectros eletrônicos obtidos neste estudo encontram-se resumidos na Figura 35.

Inicialmente, pode-se observar a presença de apenas um pico cromatográfico (1) com tempo de retenção (T_R) igual a 1,8 minutos, cujo espectro eletrônico (A) correspondente ao complexo *cis*-[Ru(phen)₂SO₃CO]. Após 20 minutos de irradiação da solução do complexo em 350 nm, foi então injetada uma nova alíquota desta solução, obtendo-se um cromatograma com um segundo pico (2) com $T_R = 3,4$ minutos. Deu-se então prosseguimento a irradiação até 40 minutos de exposição a luz com o mesmo comprimento de onda, a nova injeção da solução deu origem ao terceiro cromatograma, onde é possível observar que o quase desaparecimento do pico (1) e permanência do pico (2). O espectro correspondente a este pico coincide com espectro eletrônico do aquo complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)H₂O]. A natureza deste produto da fotorreação foi comprovada pela injeção e comparação com estudos presentes na literatura (SOUSA *et al.*, 2019).

Figura 35 - Acompanhamento da reação de fotossustituição do complexo *cis*-[Ru(phen)₂SO₃CO] por CLAE, com irradiação em 350 nm. Os cromatogramas foram monitorados a 250 nm, fase móvel = metanol/água (contendo HTFA 0,1%) 85/15%, pH = 3,5, fluxo = 1,0 mL min⁻¹. Os espectros eletrônicos (foram obtidos a partir do detector cromatógrafo.



Fonte: elaborado pelo autor.

5 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos, pode-se afirmar que os complexos *cis*-[Ru(phen)₂SO₃H₂O], *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂]²⁻ e *cis*-[Ru(phen)₂SO₃CO] foram sintetizados com sucesso e caracterizados através das técnicas: espectroscopia na região do UV-Vis, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, voltametria cíclica, RMN e difração de raios x.

Estudos preliminares sobre o comportamento fotoquímico dos complexos *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂]²⁻ e *cis*-[Ru(phen)₂SO₃CO] indicam que o complexo carbonílico libera monóxido de carbono mediante irradiação com luz ultravioleta $\lambda_{\text{irradiação}} = 350$ nm, enquanto o complexo *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂]²⁻ libera o íon SO₃²⁻ após irradiação com luz azul $\lambda_{\text{irradiação}} = 460$ nm.

A fotoliberação dos ligantes SO₃²⁻ e CO pelos complexos *cis*-[Ru(phen)₂(SO₃)₂]²⁻ e *cis*-[Ru(phen)₂SO₃CO], respectivamente, é interessante visto que esses ligantes apresentam ações farmacológicas, como por exemplo atividade antimicrobiana, tornando esses compostos promissores para futuras aplicações biológicas.

REFERÊNCIAS

ADACH, Weronika; OLAS, Beata. Carbon monoxide and its donors – their implications for medicine. **Future Medicinal Chemistry**, London, v. 11, n. 1, p. 61–73, Jan. 2019.

ALESSIO, Enzo; MESSORI, Luigi. NAMI-A and KP1019/1339, Two Iconic Ruthenium Anticancer Drug Candidates Face-to-Face: A Case Story in Medicinal Inorganic Chemistry. **Molecules**, Basel, v. 24, n. 10, p. 1995, 24 Maio 2019.

ALIMORADI, Houman *et al.* Controlled Delivery of Nitric Oxide for Cancer Therapy. **Pharmaceutical Nanotechnology**, London, v. 7, n. 4, p. 279–303, 24 Set 2019.

ANNEREAU, Marcel *et al.* Synthesis and characterization of new neutral Mn(I) tricarbonyl complexes with 8-hydroxyquinoline and imidazole ligands as CO releasing molecules. **Applied Organometallic Chemistry**, Chichester, 22 Jun 2023.

ARMAROLI, Nicola *et al.* Absorption and luminescence properties of 1, 10-phenanthroline, 2, 9-diphenyl-1, 10-phenanthroline, 2,9-dianisyl-1, 10-phenanthroline and their protonated forms in dichloromethane solution. **Journal of the Chemical Society**, Faraday Transactions, London, v. 88, n. 4, p. 553, 1992.

ARMAROLI, Nicola. Photoactive mono- and polynuclear Cu(i)–phenanthrolines. A viable alternative to Ru(ii)–polypyridines. **Chemical Society Reviews**, London, v. 30, n. 2, p. 113–124, 2001.

BIGHAM, Nicholas P.; WILSON, Justin J. Metal Coordination Complexes as Therapeutic Agents for Ischemia-Reperfusion Injury. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 145, n. 17, p. 9389–9409, 3 Maio 2023.

BISTONI, Giovanni *et al.* How π back-donation quantitatively controls the CO stretching response in classical and non-classical metal carbonyl complexes. **Chemical Science**, Cambridge, v. 7, n. 2, p. 1174–1184, 2016.

BORDINI, Jeane; FORD, Peter C. e TFOUNI, Elia. Photochemical release of nitric oxide from a regenerable, sol-gel encapsulated Ru–salen–nitrosyl complex. **Chemical Communications**, Cambridge, n. 33, p. 4169, 2005.

BOROS, Eszter; DYSON, Paul J. e GASSER, Gilles. Classification of Metal-Based Drugs according to Their Mechanisms of Action. **Chem, Amsterdam**, v. 6, n. 1, p. 41–60, Jan 2020.

BOSNICH, B; DWYER, FP. Bis-1,10-phenanthroline complexes of divalent ruthenium. **Australian Journal of Chemistry**, Melbourne, v. 19, n. 12, p. 2229, 1966.

BRASLAVSKY, S. E. Glossary of terms used in photochemistry, 3rd edition (IUPAC Recommendations 2006). **Pure and Applied Chemistry**, Paris, v. 79, n. 3, p. 293–465, 1 Jan 2007a.

BRIAN, Johnny E. Carbon Dioxide and the Cerebral Circulation. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 88, n. 5, p. 1365–1386, 1 Maio 1998.

BUCELLI RAMIREZ, Herminia *et al.* Elevated Carboxyhemoglobin: Sources of Carbon Monoxide Exposure. **Archivos de Bronconeumología (English Edition)**, Barcelona, v. 50, n. 11, p. 465–468, Nov 2014.

CARVALHO, José Marcos *et al.* A biphosphinic ruthenium complex with potent anti-bacterial and anti-cancer activity. **New J. Chem, London**, v. 41, n. 21, p. 13085–13095, 2017.

CHEN, Xiang *et al.* Targeting telomeric G-quadruplexes with the ruthenium(ii) complexes $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{ptpn})]^{2+}$ and $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{ptpn})]^{2+}$. **Dalton Transactions**, Cambridge, v. 42, n. 13, p. 4386, 2013.

CHENOWETH, James A.; ALBERTSON, Timothy E.; GREER, Matthew R. Carbon Monoxide Poisoning. **Critical Care Clinics**, Philadelphia, v. 37, n. 3, p. 657–672, Jul 2021.

CHOI, Ho-Ik *et al.* Controlled therapeutic delivery of CO from carbon monoxide-releasing molecules (CORMs). **Journal of Controlled Release**, Amsterdam, v. 350, p. 652–667, Out 2022.

CONTE, Ludivine *et al.* The oceanic cycle of carbon monoxide and its emissions to the atmosphere. **Biogeosciences**, Berlin, v. 16, n. 4, p. 881–902, 22 Feb 2019.

CRYSTAL, George J. Carbon Dioxide and the Heart. **Anesthesia & Analgesia**, Philadelphia, v. 121, n. 3, p. 610–623, Set 2015.

DEJBAN, Pegah *et al.* Involvement of nitric oxide pathway in the anti-inflammatory effect of modafinil on indomethacin-, stress-, and ethanol -induced gastric mucosal injury in rat. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 887, p. 173579, Nov 2020.

DONALD L. PAVIA; *et al.* **INTRODUÇÃO À ESPECTROSCÓPIA**. 4. ed. Brasil: Cengage Learning, 2010.

DUNN, J-OC; MYTHEN, MG; GROCOTT, MP. **Physiology of oxygen transport**. BJA Education, Oxford, v. 16, n. 10, p. 341–348, Out 2016.

ENSAFI, Ali A; SOLEYMANI, Habib A; MIRMOMTAZ, Elham. Determination of sulfur contents of SO_3^{2-} , $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ and S^{2-} based on the electrocatalytic interaction with homogeneous mediator tris(2,2'-bipyridyl)Ru(II). **Microchemical Journal**, Amsterdam, v. 89, n. 2, p. 108–115, Ago 2008.

FAZEKAS, Andreas S *et al.* Carboxyhemoglobin levels in medical intensive care patients: a retrospective, observational study. **Critical Care**, London v. 16, n. 1, p. R6, 2012.

FINKELSTEIN, A. E. *et al.* Auranofin. New oral gold compound for treatment of rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, London, v. 35, n. 3, p. 251–257, 1 Jun 1976.

FORD, Peter C. Photochemical delivery of nitric oxide. **Nitric Oxide**, Amsterdam, v. 34, p. 56–64, Nov 2013.

FORESTI, Roberta *et al.* Vasoactive properties of CORM-3, a novel water-soluble carbon monoxide-releasing molecule. **British Journal of Pharmacology**, London, v. 142, n. 3, p. 453–460, Jun 2004.

FRENKING, Gernot *et al.* Metal–CO Bonding in Mononuclear Transition Metal Carbonyl Complexes. **JACS Au**, Washington, v. 1, n. 5, p. 623–645, 24 Maio 2021.

MIESSLER, G. L.; FISCHER, P. J.; TARR, D. A. **Química Inorgânica**. 5. ed. São Paulo: Bookman, 2014.

GERI, Stepan *et al.* Light-Activated Carbon Monoxide Prodrugs Based on Bipyridyl Dicarbonyl Ruthenium(II) Complexes. **Chemistry – A European Journal**, Weinheim, v. 26, n. 48, p. 10992–11006, 26 Ago 2020.

GIACOMAZZO, Gina Elena *et al.* Ruthenium(II) Polypyridyl Complexes and Metronidazole Derivatives: A Powerful Combination in the Design of Photoresponsive Antibacterial Agents Effective under Hypoxic Conditions. **Inorganic Chemistry**, Washington, v. 62, n. 20, p. 7716–7727, 22 Maio 2023.

GIFT, Stephan J. G. A new proposal for the electronic structure of carbon monoxide. **Physics Essays**, Amsterdam, v. 34, n. 2, p. 193–200, 3 Jun 2021.

GOLDIN, Jennifer; CASCELLA, Marco. Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2025

GOEBEL, Ulrich; WOLLBORN, Jakob. Carbon monoxide in intensive care medicine—time to start the therapeutic application?! **Intensive Care Medicine Experimental**, Berlin, v. 8, n. 1, p. 2, 9 Dez 2020.

IMBERTI, Cinzia *et al.* New Designs for Phototherapeutic Transition Metal Complexes. **Angewandte Chemie International Edition**, Weinheim, v. 59, n. 1, p. 61–73, 2 Jan 2020.

JAUQUE, Daniel; VETRONE, Fiorenzo. Luminescence nanothermometry. **Nanoscale**, Cambridg, v. 4, n. 15, p. 4301, 2012.

JEON, Jueun *et al.* Chemiluminescence resonance energy transfer–based nanoparticles for quantum yield–enhanced cancer phototheranostics. **Science Advances**, Washington, v. 6, n. 21, 22 Maio 2020.

JOHNSON, Alice; NORTHCOTE-SMITH, Joshua; SUNTHARALINGAM, Kogularamanan. Emerging Metallopharmaceuticals for the Treatment of Cancer. **Trends in Chemistry**, Amsterdam, v. 3, n. 1, p. 47–58, Jan 2021.

JOHNSON, C. C. Mechanism of Actions and Toxicity of Nitroprusside. **Experimental Biology and Medicine**, Philadelphia, v. 26, n. 2, p. 102–103, 1 Nov 1928.

JOHNSON, Tony R. *et al.* Metal Carbonyls: A New Class of Pharmaceuticals? **Angewandte Chemie International Edition**, Weinheim, v. 42, n. 32, p. 3722–3729, 18 Ago 2003.

KASHFI, Khosrow; PATEL, Kush K. Carbon monoxide and its role in human physiology: A brief historical perspective. **Biochemical Pharmacology**, Amsterdam, v. 204, p. 115230, Out 2022.

KHIR, Nurul Ajilah Mohamed *et al.* Recent progress on anti-nociceptive effects of carbon monoxide releasing molecule-2 (CORM-2). **Molecular and Cellular Biochemistry**, Amsterdam, 27 Abr 2023.

KIANFAR, Elham *et al.* New photo-CORMs: Deeply-coloured biocompatible rhenium complexes for the controlled release of carbon monoxide. **Inorganica Chimica Acta**, Amsterdam, v. 435, p. 174–177, Ago 2015.

KINOSHITA, Hiroshi *et al.* Carbon monoxide poisoning. **Toxicology Reports**, Amsterdam, v. 7, p. 169–173, 2020.

KOÇER, Günnur; NASIRCILAR ÜLKER, Seher; ŞENTÜRK, Ümit Kemal. The contribution of carbon monoxide to vascular tonus. **Microcirculation**, New York, v. 25, n. 7, p. e12495, Out 2018.

KUBEIL, Manja *et al.* Studies of Carbon Monoxide Release from Ruth/enium(II) Bipyridine Carbonyl Complexes upon UV-Light Exposure. **Inorganic Chemistry**, Washington, v. 56, n. 10, p. 5941–5952, 15 Maio 2017.

LAZO, John S. *et al.* Bleomycin: A pharmacologic tool in the study of the pathogenesis of interstitial pulmonary fibrosis. **Pharmacology & Therapeutics**, New York, v. 47, n. 3, p. 347–358, Jan 1990.,

LEFFLER, Charles W.; PARFENOVA, Helena; JAGGAR, Jonathan H. Carbon monoxide as an endogenous vascular modulator. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, Bethesda, v. 301, n. 1, p. H1–H11, Jul 2011.

LEVINA, Aviva; MITRA, Anannya; LAY, Peter A. Recent developments in ruthenium anticancer drugs. **Metallomics**, Cambridge, v. 1, n. 6, p. 458, 2009.

LEVY, Richard J. Carbon monoxide pollution and neurodevelopment: A public health concern. **Neurotoxicology and Teratology**, Amsterdam, v. 49, p. 31–40, Maio 2015.

LI, Mingjun *et al.* An urgent health problem of indoor air pollution: results from a 15-years carbon monoxide poisoning observed study in Jinan City. **Scientific Reports**, London, v. 13, n. 1, p. 1619, 28 Jan 2023.

LI, Ruihao *et al.* [Ru(phen)₂podppz]²⁺ significantly inhibits glioblastoma growth *in vitro* and *vivo* with fewer side-effects than cisplatin. **Dalton Transactions**, Cambridge, v. 49, n. 26, p. 8864–8871, 2020.

LIU, Taiming *et al.* L-NAME releases nitric oxide and potentiates subsequent nitroglycerin-mediated vasodilation. **Redox Biology**, Amsterdam, v. 26, p. 101238, Set 2019.

LO IACONO, Luisa *et al.* A carbon monoxide-releasing molecule (CORM-3) uncouples mitochondrial respiration and modulates the production of reactive oxygen species. **Free Radical Biology and Medicine**, Amsterdam, v. 50, n. 11, p. 1556–1564, Jun 2011.

MAIORANA, Andrew *et al.* Exercise and the Nitric Oxide Vasodilator System. **Sports Medicine**, Basel, v. 33, n. 14, p. 1013–1035, 2003.

MAIRBÄURL, Heimo; WEBER, Roy E. Oxygen Transport by Hemoglobin. **Comprehensive Physiology**. Hoboken, 2012. p. 1463–1489.

MAKOVEC, Tomaz. Cisplatin and beyond: molecular mechanisms of action and drug resistance development in cancer chemotherapy. **Radiology and Oncology**, Ljubljana, v. 53, n. 2, p. 148–158, 28 Mar 2019.

MARUYAMA, Mutsuhiro; MATSUZAWA, Hideyo; KAIZU, Youkouh. Remote shielding of the CN ligand for nuclear magnetic resonance of the $\text{Ru}(\text{bpy})(\text{CN})_4^{2-}$ and $\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{CN})_2$ complexes. **Inorganica Chimica Acta**, Amsterdam, v. 237, n. 1–2, p. 159–162, Set 1995.

MASURI, Sebastiano *et al.* Copper(II) Phenanthroline-Based Complexes as Potential AntiCancer Drugs: A Walkthrough on the Mechanisms of Action. **Molecules**, Basel, v. 27, n. 1, p. 49, 22 Dez 2021.

MCMAHON, Kathleen; LAUNICO, Marjorie V. *Carbon monoxide toxicity*. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, jan. 2025

MEGAS, Ioannis-Fivos; BEIER, Justus P.; GRIEB, Gerrit. The History of Carbon Monoxide Intoxication. **Medicina**, Vilnius, v. 57, n. 5, p. 400, 21 Abr 2021.

MOTTERLINI, Roberto *et al.* Bioactivity and Pharmacological Actions of Carbon Monoxide-Releasing Molecules. **Current Pharmaceutical Design**, London, v. 9, n. 30, p. 2525–2539, 1 Nov 2003.

MOTTERLINI, Roberto *et al.* Carbon Monoxide-Releasing Molecules. **Circulation Research**, Washington, v. 90, n. 2, 8 Feb 2002.

MOTTERLINI, Roberto *et al.* CORM-A1: a new pharmacologically active carbon monoxide-releasing molecule. **The FASEB Journal**, Bethesda, v. 19, n. 2, p. 1–24, 19 Feb 2005.

NAKAMOTO K. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds Applications in Coordination. **Organometallic, and Bioinorganic Chemistry**. New York, 1997.

ONAR, Gülnihan *et al.* Palladium(II) and ruthenium(II) complexes of benzotriazole functionalized N-heterocyclic carbenes: Cytotoxicity, antimicrobial, and DNA interaction studies. **Journal of Organometallic Chemistry**, Amsterdam, v. 886, p. 48–56, Abr 2019.

PALMERI, Renata e GUPTA, Vikas. **Carboxyhemoglobin Toxicity**. [S.l.: s.n.], 2023.

PAN, Zheng-Yin; CAI, Dai-Hong; HE, Liang. Dinuclear phosphorescent rhenium(i) complexes as potential anticancer and photodynamic therapy agents. **Dalton Transactions**, Cambridge, v. 49, n. 33, p. 11583–11590, 2020.

PAUL, Subhadeep *et al.* BODIPY-Ruthenium(II) Bis-Terpyridine Complexes for Cellular Imaging and Type-I/-II Photodynamic Therapy. **Inorganic Chemistry**, Washington, v. 60, n. 21, p. 16178–16193, 1 Nov 2021.

PENA, Ana C.; PAMPLONA, Ana. Heme oxygenase-1, carbon monoxide, and malaria – The interplay of chemistry and biology. **Coordination Chemistry Reviews**, Amsterdam, v. 453, p. 214285, Feb 2022.

PIANTADOSI, Claude A. Biological Chemistry of Carbon Monoxide. **Antioxidants & Redox Signaling**, New York v. 4, n. 2, p. 259–270, Abr 2002.

ROSENBERG, B.; VAN CAMP, L.; KRIGAS, T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. **Nature**, London, v. 205, n. 4972, p. 698–699, 1 fev. 1965.

RYAN, M *et al.* Renal vascular responses to CORM-A1 in the mouse. **Pharmacological Research**, Amsterdam, v. 54, n. 1, p. 24–29, Jul 2006.

RYTER, Stefan W. Heme Oxygenase-1: An Anti-Inflammatory Effector in Cardiovascular, Lung, and Related Metabolic Disorders. **Antioxidants**, Basel, v. 11, n. 3, p. 555, 15 Mar 2022.

RYTER, Stefan W. Heme oxygenase-1/carbon monoxide as modulators of autophagy and inflammation. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, Amsterdam, v. 678, p. 108186, Dez 2019.

RYTER, Stefan W.; ALAM, Jawed; CHOI, Augustine M. K. Heme Oxygenase-1/Carbon Monoxide: From Basic Science to Therapeutic Applications. **Physiological Reviews**, Bethesda, v. 86, n. 2, p. 583–650, Abr 2006.

SAKLA, Rahul; AMILAN JOSE, D. New fluorinated manganese carbonyl complexes for light controlled carbon monoxide (CO) release and the use of benchtop ¹⁹F-NMR spectroscopy. **Inorganica Chimica Acta**, Amsterdam, v. 516, p. 120134, Feb 2021.

SCATTERGOOD, Paul A, *et al.* Unravelling the Mechanism of Excited-State Interligand Energy Transfer and the Engineering of Dual Emission in [Ir(CN)₂(NN)]⁺ Complexes. **Inorganic Chemistry**, Washington, v. 59, n. 3, p. 1785–1803, 3 Feb 2020.

SCHATZSCHNEIDER, U. Novel lead structures and activation mechanisms for CO-releasing molecules (CORMs). **British Journal of Pharmacology**, London, v. 172, n. 6, p. 1638–1650, Mar 2015.

SOUTHAM, Hannah M. *et al.* ‘Carbon-Monoxide-Releasing Molecule-2 (CORM-2)’ Is a Misnomer: Ruthenium Toxicity, Not CO Release, Accounts for Its Antimicrobial Effects. **Antioxidants**, Basel, v. 10, n. 6, p. 915, 5 Jun 2021.

STUCKI, D.; STAHL, W. Carbon monoxide – beyond toxicity? **Toxicology Letters**, Amsterdam, v. 333, p. 251–260, Out 2020.

SOUSA, Aurideia P. *et al.* A new water-soluble ruthenium(II) carbonyl complex: cis-[Ru(bpy)₂(SO₃)(CO)]. **Polyhedron**, Oxford, v. 167, p. 111–118, Jul 2019.

SOUSA, Aurideia P. *et al.* Photochemical studies of cis -[Ru(bpy)₂ (4-bzpy)(CO)](PF₆)₂ and cis -[Ru(bpy)₂ (4-bzpy)(Cl)](PF₆)₂: Blue light-induced nucleobase binding. **Journal of Inorganic Biochemistry**, Amsterdam, v. 173, p. 144–151, Ago 2017.

TIEN VO, Thi Thuy *et al.* The potentials of carbon monoxide-releasing molecules in cancer treatment: An outlook from ROS biology and medicine. **Redox Biology**, Amsterdam, v. 46, p. 102124, Out 2021.

VALENTE, Andreia *et al.* Ruthenium and iron metallodrugs: new inorganic and organometallic complexes as prospective anticancer agents. **Synthetic Inorganic Chemistry**. Amsterdam: Elsevier, 2021. p. 223–276.

VINCK, Robin *et al.* Physical, spectroscopic, and biological properties of ruthenium and osmium photosensitizers bearing diversely substituted 4,4'-di(styryl)-2,2'-bipyridine ligands. **Dalton Transactions**, Cambridge, v. 50, n. 41, p. 14629–14639, 2021.

VOLTI, Giovanni Li *et al.* Carbon monoxide: vasoconstrictor or vasodilator? That's the question. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, Bethesda, v. 295, n. 4, p. F901–F903, Out 2008.

WANG, Runbin *et al.* Synthesis of ruthenium polypyridine complexes with benzyloxyl groups and their antibacterial activities against *Staphylococcus aureus*. **Journal of Inorganic Biochemistry**, Amsterdam, v. 236, p. 111954, Nov 2022.

WANG, Zhijia *et al.* Chemiluminescence: From mechanism to applications in biological imaging and therapy. **Aggregate, Amsterdam**, v. 2, n. 6, 28 Dez 2021.

WEAVER, Lindell K. Carbon monoxide poisoning can act as a stress test to reveal underlying coronary artery disease: case report. **Undersea and Hyperbaric Medicine**, Bethesda, p. 151–169, 1 Jan 2020.

WU, Lingyun; WANG, Rui. Carbon Monoxide: Endogenous Production, Physiological Functions, and Pharmacological Applications. **Pharmacological Reviews**, Bethesda, v. 57, n. 4, p. 585–630, Dez 2005.

XAVIER, Joana C.; PREINER, Martina; MARTIN, William F. Something special about CO dependent CO₂ fixation. **The FEBS Journal**, Hoboken, v. 285, n. 22, p. 4181–4195, 8 Nov 2018.

YU, Bole *et al.* DNA interaction of ruthenium(II) complexes with imidazo[4,5-*f*][1,10]phenanthroline derivatives. **Dalton Transactions**, Cambridge, v. 48, n. 12, p. 3914–3921, 2019.