



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

ALLANDEIVERSON SANTOS DE SOUSA

**DESENVOLVIMENTO DE NOVOS COMPLEXOS BENZIMIDAZÓLICOS
E POLIPIRIDIL: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO PO-
TENCIAL FARMACOLÓGICO E TERAPÊUTICO**

FORTALEZA

2022

ALLANDEIVERSON SANTOS DE SOUSA

DESENVOLVIMENTO DE NOVOS COMPLEXOS BENZIMIDAZÓLICOS E
POLIPIRIDIL: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTEN-
CIAL FARMACOLÓGICO E TERAPÊUTICO

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Química como requisito parcial para obtenção do grau de mestre. Área de concentração: Química Inorgânica.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Gonzaga de França Lopes

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Henrique de Sousa

FORTALEZA

2022

ALLANDEIVERSON SANTOS DE SOUSA

DESENVOLVIMENTO DE NOVOS COMPLEXOS BENZIMIDAZÓLICOS E POLIPIRIDIL: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL FARMACOLÓGICO E TERAPÊUTICO

Aprovada em: 15/02/2022.

Dissertação apresentada a Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química Inorgânica.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Gonzaga de França Lopes (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

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

Prof. Dr. Severino Alves Júnior
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado forças para finalizar esse ciclo da minha vida acadêmica.

Aos meus pais Sandrileza Alves dos Santos e Francisco Ribeiro de Sousa pelo esforço, compreensão e dedicação em cada momento dessa caminhada.

A minha família, e principalmente, a minha avó Antônia Alves dos Santos (1947 – 2021), que não pôde estar presente no final dessa caminhada, mas que sempre me deu todo suporte durante toda minha trajetória acadêmica.

Aos meus amigos de graduação: Laura, Paulo, Cris e Denilson que fez o meu mestrado se tornar mais leve até mesmo nos momentos mais pesados e estressantes desse trabalho.

Ao Florêncio que foi um grande companheiro de pesquisa desde quando adentrei para área de Bioinorgânica, e pelos experimentos de espectrometria de massas e detecção de NO.

Ao meu orientador Prof. Dr. Luiz Gonzaga de França Lopes e ao meu coorientador Prof. Dr. Eduardo Henrique de Sousa pelos seus conhecimentos transmitidos ao longo de toda minha iniciação científica até o mestrado.

Aos companheiros de laboratório Wellinson, Josiane, Edinilton, Auridéia, Wallyson, Ricardo, Mayara, Geangela e Juliana.

Aos professores do Laboratório de Química Bioinorgânica da UFC.

A Amanda pelos ensaios de vasodilatação e o LFAVET.

Ao National Institutes of Health – NIH.

Ao CENAPAD – SP pelos recursos computacionais utilizados.

A Capes pelo apoio financeiro.

RESUMO

Compostos de coordenação tendo como centro metálico (Ru^{II}) vêm sendo amplamente alvo de pesquisas pelo fato de se mostrarem bastante eficientes em tratamentos de algumas patologias, dentre elas doenças cardiovasculares (CVs) e câncer. Ligantes do tipo N-heterocíclicos, principalmente derivados imidazólicos, apresentaram bioatividades de forma positiva em muitos tratamentos como por exemplo antifúngico, bactericida, anticancerígena e anti-hipertensiva. Adicionalmente, nessa mesma linhagem, compostos de coordenação contendo ligantes do grupo nitrosil (NO^+) coordenado ao centro metálico têm se mostrado como sistemas favoráveis por conta de sua aplicabilidade, sobretudo no tratamento de (CVs) e no combate a neoplasia. Nessa perspectiva, diante dessa problemática, este trabalho tem como objetivo sintetizar novos compostos de Ru^{II} contendo ligantes polipiridínicos, derivados imidazólicos e o grupo nitrosil (NO^+) com formulação $[\text{Ru}(\text{n-n})_2\text{L}_1\text{L}_2]$ onde $(\text{n-n}) = 2,2'$ -bipiridina ou 1,10 fenantrolina, $\text{L}_1 = \text{Benzimidazol}$ e $\text{L}_2 = \text{Cl}^-$, NO , Benzimidazol e NO^+ , visando obter-se de forma positiva resultados para atividades biológicas. A caracterização foi realizada através de técnicas espectroscópicas sustentando as estruturas propostas. Os compostos contendo o nitrosil como L_2 foram estudados quanto a sua capacidade de liberação, liberando então óxido nítrico na forma de NO^0 em algumas condições. O acompanhamento espectroscópico durante aplicação de potencial elétrico e sob irradiação de luz azul ($\lambda_{\text{máx}}=460 \text{ nm}$) indicam a liberação do NO e a coordenação do solvente utilizado, sugerindo, fortemente, a liberação de NO^0 . Titulação espectrofotométrica mostrou que os compostos *cis*- $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})(\text{NO})]^{3+}(\text{I})$ e *cis*- $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})(\text{NO})]^{3+}(\text{II})$ apresentaram dois pontos de inflexão para cada composto sendo o pH de conversão iguais a 3,70 e 6,10(I); 2,26 e 6,40(II). Também foi realizado para esses complexos, um ensaio de liberação de NO através de um sensor quimioluminescente em duas condições a primeira em HTFA $0,1 \text{ molL}^{-1}$; $\text{pH} = 7,4$ e utilizando L- glutationa com excesso de 40 vezes; para os respectivos complexos foram observados uma resposta para liberação de NO . No teste de relaxamento muscular, quatro dos oitos complexos sintetizados foram avaliados e se mostraram bastante promissores demonstrando uma excelente atividade hipotensora.

Palavras-chave: rutênio; óxido nítrico; benzimidazol.

ABSTRACT

Ruthenium (II) complexes have been under intense research due to their high acting in the different diseases, especially cardiovascular diseases and cancer. N-heterocyclic ligands, principally, compounds imidazole derivatives also have been considered promising systems based on their versatility and wide range of therapeutic applications like anticancer, bactericidal and antihypertensive. Additionally, coordination compounds containing NO_x like ligands have to show great systems for treatment of cardiovascular diseases. Considering that, the main goal this work is synthetize new compounds with general formula [Ru(n-n)₂L₁L₂] where (n-n) = 2,2'-bipyridina or 1,10 fenantrolina, L₁ = Benzimidazol and L₂ = Cl⁻, NO, Benzimidazol and NO⁺ aiming to obtain positive results for biological activity. The characterization was held using spectroscopic techniques agreeing with the proposed structures. The nitric oxide (NO⁰) releasing capability of the synthetized nitrosyl complexes were evaluated in different conditions. The spectroscopic monitoring of the application of electrical potential and under blue light irradiation ($\lambda_{\text{m\acute{a}x}}=460$ nm) the results evidenced the suggesting NO⁰ releasing. In the spectrophotometric titration showed two inflection point for the complexes *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)(NO)]³⁺(I) e *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)(NO)]³⁺(II) with conversion pH to 3.70 e 6.10(I); 2.26 e 6.40(II), respectively. In addition, the reactivity of nitrosyl complexes was studied with chemiluminescent sensor in two conditions, the first condition in HTFA 0,1 molL⁻¹ and the second was using L- glutathione and wad showed NO release. In the vascular relaxation assays was demonstrating excellent hypotensive action for four compounds between the eight complexes synthetized. These results evidence the synthesis of the eight new candidates with potential application.

Keywords: ruthenium; nitric oxide; benzimidazole.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Diagrama de orbital molecular semi-qualitativo para a molécula de NO.....	21
Figura 2 -	Síntese do óxido nítrico a partir do aminoácido L-arginina.....	22
Figura 3 -	Participação da molécula de NO nas vias celulares de sinalização responsável pelo relaxamento muscular.....	23
Figura 4 -	Fórmula estrutural para o complexo nitroprussiato de sódio $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}](\text{Na})_2$	24
Figura 5 -	- Compostos de rutênio sintetizados que apresentam atividade biológica.....	26
Figura 6 -	Derivados imidazólicos e sua atividade biológica conhecida.....	27
Figura 7 -	Estruturas dos compostos sintetizados	30
Figura 8 -	Espectro eletrônico na região do UV-vis feito em acetonitrila para o íon complexo $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{Cl}]^+$ $5,0\mu\text{molL}^{-1}$	39
Figura 9 -	Espectro eletrônico teórico da espécie $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{Cl}]^+$ simulado em acetonitrila.....	40
Figura 10 -	- Contribuições dos orbitais moleculares da espécie $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{Cl}]^+$ em função de seus fragmentos: Ru (—), bpy (—), Cl^- (—), Bzim (—).....	40
Figura 11 -	Espectro eletrônico na região do UV-vis para o íon complexo do $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{Cl}]^+$ $3,69\mu\text{molL}^{-1}$ feito em acetonitrila.....	41
Figura 12 -	Espectro eletrônico teórico da espécie $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{Cl}]^+$ simulado em acetonitrila.....	42
Figura 13 -	- Contribuições dos orbitais moleculares da espécie $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{Cl}]^+$ em função de seus fragmentos: Ru (—), phen (—), Cl^- (—), Bzim (—).....	43
Figura 14 -	Espectro vibracional do composto $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}(\text{Bzim})](\text{PF}_6)$ feito pastilha de KBr.....	44
Figura 15 -	- Espectro vibracional do composto $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{Cl}(\text{Bzim})](\text{PF}_6)$ feito pastilha de KBr.....	44
Figura 16 -	Voltamograma cíclico para o íon complexo $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}(\text{Bzim})]^+$	

	feito em NaTFA pH = 7.....	45
Figura 17 -	Voltamograma cíclico para o íon complexo <i>cis</i> - [Ru(phen) ₂ Cl(Bzim)] ⁺ feito em NaTFA pH = 7.....	46
Figura 18 -	Espectros de RMN ¹ H para os compostos (a) [Ru(bpy)Cl(Bzim)] ⁺ e (b) [Ru(phen) ₂ Cl(Bzim)] ⁺ feito em acetona <i>d</i> ⁶	47
Figura 19 -	Espectro de massas para o composto <i>cis</i> - [Ru(bpy) ₂ (Bzim)Cl](PF ₆).....	48
Figura 20 -	Relação entre os fragmentos observados e sua razão massa/carga (<i>m/z</i>) para o complexo <i>cis</i> - [Ru(bpy) ₂ (Bzim)Cl](PF ₆).....	49
Figura 21 -	Espectro de massas para o composto <i>cis</i> - [Ru(phen) ₂ (Bzim)Cl](PF ₆).....	50
Figura 22 -	Relação entre os fragmentos observados e sua razão massa/carga (<i>m/z</i>) para o complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (Bzim)Cl](PF ₆).....	50
Figura 23 -	Espectro eletrônico do íon complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (Bzim) ₂] ²⁺ 4,30μmolL ⁻¹ em acetonitrila.....	51
Figura 24 -	Espectro eletrônico teórico da espécie <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (Bzim) ₂] ²⁺ si- mulado em acetonitrila.....	52
Figura 25 -	Espectro eletrônico do íon complexo <i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ (Bzim) ₂] ²⁺ 3,50μmolL ⁻¹ em acetonitrila.....	52
Figura 26 -	Espectro eletrônico teórico da espécie <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (Bzim) ₂] ²⁺ si- mulado em acetonitrila.....	53
Figura 27 -	Espectro vibracional do composto <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (Bzim) ₂](PF ₆) ₂ feito pastilha de KBr em (-) o espectro experimental e em (-) o espec- tro teórico.....	54
Figura 28 -	Espectro vibracional do composto <i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ (Bzim) ₂](PF ₆) ₂ feito pastilha de KBr em (-) o espectro experimental e em (-) o espectro teórico.....	55
Figura 29 -	Espectro de RMN ¹ H do composto <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (Bzim) ₂] ²⁺ feito em acetona deuterada <i>d</i> ⁶	56
Figura 30 -	Espectro de RMN ¹ H do composto <i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ (Bzim) ₂] ²⁺ feito em acetona deuterada <i>d</i> ⁶	57
Figura 31 -	Espectro eletrônico na região do UV-vis feito em acetonitrila para	

	os complexos $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+$ (—) e $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ (—).....	58
Figura 32 -	Espectro eletrônico teórico da espécie $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+$ simulado em acetonitrila.....	58
Figura 33 -	Contribuições dos orbitais moleculares da espécie $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+$ em função de seus fragmentos: Ru (—), bpy (—), Cl^- (—), Bzim (—).....	59
Figura 34 -	Espectro eletrônico teórico da espécie $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ simulado em acetonitrila.....	60
Figura 35 -	Contribuições dos orbitais moleculares da espécie $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ em função de seus fragmentos: Ru (—), bpy (—), NO^+ (—), Bzim (—).....	61
Figura 36 -	Espectros vibracionais na região do infravermelho para as espécies $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2](\text{PF}_6)$ (—) e $-\text{[Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}](\text{PF}_6)_3$ (—) feito em pastilha de KBr.....	61
Figura 37 -	Espectro teórico vibracional na região do infravermelho para as espécie $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}](\text{PF}_6)_3$	62
Figura 38 -	Geometrias de coordenação do ligante NO ao átomo de rutênio e geometria obtida no cálculo computacional para a espécie $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$	63
Figura 39 -	Voltamograma cíclico para o íon complexo $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ feito em NaTFA, $0,1 \text{ molL}^{-1}$ $\text{pH}=1,5$	64
Figura 40 -	Correlação de sinais vibracionais vs potencial de meia onda para compostos contendo o grupo nitrosil coordenado ao rutênio.....	65
Figura 41 -	Espectro de RMN ^1H para o composto $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+$ feito em acetona deuterada d^6	66
Figura 42 -	Espectro de RMN ^1H para o composto $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ feito em acetona deuterada d^6	67
Figura 43 -	Espectros de massas para os compostos $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+$ e $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$	68
Figura 44 -	Espectro eletrônico na região do UV-vis feito em acetonitrila para os complexos $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+$ e $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$	68
Figura 45 -	Espectro eletrônico teórico da espécie $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+$	

	simulado em acetonitrila.....	69
Figura 46 -	Contribuições dos orbitais moleculares da espécie <i>cis</i> - [Ru(phen) ₂ (Bzim)NO ₂] ⁺ em função de seus fragmentos: Ru (—), phen (—), NO ₂ (—), Bzim (—).....	70
Figura 47 -	Espectro eletrônico teórico da espécie <i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ (Bzim)NO] ³⁺ simulado em acetonitrila.....	71
Figura 48 -	Contribuições dos orbitais moleculares da espécie <i>cis</i> - [Ru(phen) ₂ (Bzim)NO] ³⁺ em função de seus fragmentos: Ru (—), phen (—), NO (—), Bzim (—).....	71
Figura 49 -	Espectros vibracionais dos compostos <i>cis</i> - [Ru(phen) ₂ (Bzim)NO ₂](PF ₆) ₃ (—) e <i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ (Bzim)NO](PF ₆) ₃ (—) feito em pastilha de KBr.....	72
Figura 50 -	Espectro teórico vibracional na região do infravermelho para as es- pécie <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (Bzim)NO](PF ₆) ₃	73
Figura 51 -	Geometrias de coordenação do ligante NO ao átomo de rutênio e geometria obtida no cálculo computacional para a espécie <i>cis</i> - [Ru(phen) ₂ (Bzim)NO] ³⁺	74
Figura 52 -	Voltamograma cíclico para o íon complexo [Ru(phen) ₂ (Bzim)NO] ³⁺ feito em NaTFA 0,1 molL ⁻¹ , pH = 1,5.....	75
Figura 53 -	Espectro de RMN ¹ H para o composto [Ru(phen) ₂ (Bzim)NO ₂] ⁺ fei- to em acetona deuterada d ⁶	76
Figura 54 -	Espectro de RMN ¹ H para o composto [Ru(phen) ₂ (Bzim)NO] ³⁺ fei- to em acetona deuterada d ⁶	77
Figura 55 -	Espectro de massas para os compostos <i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ (Bzim)NO ₂] ⁺ e <i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ (Bzim)NO] ³⁺	78
Figura 56 -	Gráfico de absorvância versus pH para o complexo <i>cis</i> - [Ru(bpy) ₂ (Bzim)NO] ³⁺	79
Figura 57 -	Gráfico de absorvância versus pH para o complexo <i>cis</i> - [Ru(phen) ₂ (Bzim)NO] ³⁺	80
Figura 58 -	Espectros de absorção eletrônica para a fotólise do <i>cis</i> - [Ru(bpy) ₂ (Bzim)(NO)] ³⁺ em acetonitrila.....	81
Figura 59 -	Espectros de absorção eletrônica para a fotólise do <i>cis</i> - [Ru(phen) ₂ (Bzim)(NO)] ³⁺ feito em acetonitrila.....	82

Figura 60 -	Espectros de absorção eletrônica para a fotólise do composto <i>cis</i> - [Ru(bpy) ₂ (Bzim)(NO)] ³⁺ com luz azul (460 nm).....	83
Figura 61 -	Espectros de absorção eletrônica para a fotólise do composto <i>cis</i> - [Ru(phen) ₂ (Bzim)(NO)] ³⁺ com luz azul (460 nm).....	84
Figura 62-	Ensaio de detecção de NO por irradiação em HTFA 0,1 molL ⁻¹ ; pH = 7,4.....	85
Figura 63 -	Ensaio de detecção de NO utilizando L- glutationa com excesso de 40 vezes.....	87
Figura 64 -	Curvas de concentração por porcentagem de contração para o com- posto <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (Bzim)Cl] ⁺ em aortas de rato pré-contraídas em Fenilefrina (1 μmol L ⁻¹) onde*** denota diferença estatisticamente significante entre a E _{MAX} dos dois grupos e *€ denota diferença es- tatisticamente significativa entre a CE ₅₀ dos dois gru- pos.....	87
Figura 65 -	Curvas de concentração por porcentagem de contração para o com- posto <i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ (Bzim)Cl] ⁺ em aortas de rato pré-contraídas em Fenilefrina (1 μmol L ⁻¹) onde*** denota diferença estatisticamente significante entre a E _{MAX} dos dois grupos e *€ denota diferença es- tatisticamente significativa entre a CE ₅₀ dos dois gru- pos.....	88
Figura 66 -	Curvas de concentração por porcentagem de contração para o com- posto <i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ (Bzim)NO ₂] ⁺ em aortas de rato pré-contraídas em Fenilefrina (1 μmol L ⁻¹) onde*** denota diferença estatistica- mente significativa entre a E _{MAX} dos dois grupos e *€ denota dife- rença estatisticamente significativa entre a CE ₅₀ dos dois gru- pos.....	88
Figura 67 -	- Curvas de concentração por porcentagem de contração para o composto <i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ (Bzim)NO ₂] ⁺ em aortas de rato pré- contraídas em Fenilefrina (1 μmol L ⁻¹) onde*** denota diferença es- tatisticamente significativa entre a E _{MAX} dos dois grupos e *€ denota diferença estatisticamente significativa entre a CE ₅₀ dos dois gru- pos.....	89
Figura 68 -	Curvas de concentração por porcentagem de contração para os	

compostos analisados em aortas de rato pré-contraídas em Fenilefrina ($1 \mu\text{mol L}^{-1}$) onde*** denota diferença estatisticamente significativa entre a E_{MAX} dos dois grupos e *€ denota diferença estatisticamente significativa entre a CE_{50} dos dois grupos..... 90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Modos vibracionais selecionados do complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (Bzim) ₂](PF ₆) ₂ obtidos em pastilha de KBr.....	54
Tabela 2 - Modos vibracionais selecionados do complexo -[Ru(phen) ₂ (Bzim) ₂](PF ₆) ₂ obtidos em pastilha de KBr.....	55
Tabela 3 - Modos vibracionais selecionados complexos FOR0703 e FOR0803 feito em pastilha de KBr.....	62
Tabela 4 - Modos vibracionais selecionados complexos <i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ (Bzim)NO ₂](PF ₆) e <i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ (Bzim)NO](PF ₆) ₃ feito em pastilha de KBr.....	73
Tabela 5 - Valores de EC ₅₀ e E _{máx} para as espécies analisadas e tratamento estatístico. Dados expressos como CE ₅₀ [IC95%] ou média ± E.P.M. CE ₅₀ expressa em µmol/L. E _{MAX} expresso em percentual. IC95%: intervalo de confiança de 95%; pCE ₅₀ = -logCE ₅₀ ; E.P.M.: erro padrão da média.....	90

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2- MIM	2-metilimidazol
4-bzpy	4-benzoilpiridina
bpy	2,2' Bpiridina
Bzim	<i>1H</i> -Benzimidazol
CVs	Doenças Cardiovasculares
$E_{(1/2)}$	Potencial de meia onda
IL	Transições inter e intraligante
ImN	Imidazol
Isn	Isonicotinamida
MLCT	Transferência de carga metal-ligante
OMS	Organização Mundial da Saúde
phen	1,10 fenantrolina
TU	Tiuréria
UV	Ultravioleta
vis	Visível

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
1.1	Doenças Cardiovasculares.....	19
1.2	Hipertensão.....	20
1.3	Óxido nítrico.....	20
1.4	Metalofármacos doadores de NO.....	24
1.5	Complexos de rutênio.....	25
1.6	Ligantes derivados imidazólicos.....	26
2	OBJETIVOS.....	29
2.1	Geral.....	29
2.2	Específicos	29
3	METODOLOGIA EXPERIMENTAL.....	31
3.1	Atmosfera.....	31
3.2	Água e solventes orgânicos.....	31
3.3	Reagentes.....	31
3.4	Equipamentos e instrumentação.....	31
3.4.1	<i>Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho.....</i>	31
3.4.2	<i>Espectroscopia Eletrônica de Absorção na Região do Ultravioleta e Visível... 32</i>	32
3.4.3	<i>Medidas eletroquímicas.....</i>	32
3.4.4	<i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....</i>	32
3.4.5	<i>Espectrometria de massas.....</i>	32
3.5	Ensaio de reatividade.....	32
3.5.1	<i>Determinação da constante de equilíbrio.....</i>	33
3.5.2	<i>Acompanhamento espectroscópico sob eletrólise controlada.....</i>	33
3.5.3	<i>Acompanhamento espectroscópico sob irradiação com luz azul.....</i>	33
3.5.4	<i>Ensaio qualitativo de liberação de NO.....</i>	33
3.6	Procedimentos Sintéticos.....	34
3.6.1	<i>cis-[Ru(bpy)₂Cl₂].....</i>	34
3.6.2	<i>Síntese do cis- [Ru(phen)₂Cl₂].....</i>	34
3.6.3	<i>Síntese do cis -[Ru(bpy)₂(Bzim)Cl](PF₆).....</i>	34
3.6.4	<i>Síntese do cis – [Ru(bpy)₂(Bzim)NO₂](PF₆).....</i>	34
3.6.5	<i>Síntese do cis – [Ru(phen)₂(Bzim)Cl](PF₆).....</i>	35

3.6.6	<i>Síntese do cis – [Ru(phen)₂(Bzim)NO₂](PF₆).....</i>	35
3.6.7	<i>Síntese do cis – [Ru(N-N)₂(Bzim)NO](PF₆)₃ onde N-N = (bpy) e (phen).....</i>	35
3.6.8	<i>Síntese do cis – [Ru(N-N)₂(Bzim)₂](PF₆)₂ onde N-N = (bpy) e (phen).....</i>	36
3.7	Cálculos quânticos – mecânicos.....	36
3.8	Avaliação da reatividade vascular.....	37
3.8.1	<i>Animais.....</i>	37
3.8.2	<i>Procedimento experimental.....</i>	37
3.8.3	<i>Teste de Viabilidade Tecidual.....</i>	38
3.8.4	<i>Avaliação do efeito vasodilatador.....</i>	38
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	39
4.1	Caracterização dos complexos cis- [Ru(N-N)₂(Bzim)Cl](PF₆) onde N-N = bpy e phen.....	39
4.1.1	<i>Espectroscopia vibracional na região do infravermelho dos complexos [Ru(bpy)₂Cl(Bzim)](PF₆) e [Ru(phen)₂Cl(Bzim)](PF₆).....</i>	43
4.1.2	<i>Eletroquímica: Voltametria cíclica para as espécies cis-[Ru(bpy)₂(Bzim)Cl]⁺ e cis-[Ru(phen)₂(Bzim)Cl]⁺.....</i>	45
4.1.3	<i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H dos compostos cis- [Ru(bpy)₂Cl(Bzim)]⁺ e cis [Ru(phen)₂Cl(Bzim)]⁺.....</i>	46
4.1.4	<i>Espectrometria de massas dos compostos cis-[Ru(bpy)₂(Bzim)Cl](PF₆) e cis- [Ru(phen)₂(Bzim)Cl](PF₆).....</i>	48
4.2	Caracterização dos complexos cis- [Ru(bpy)₂(Bzim)₂]²⁺ e cis- [Ru(phen)₂(Bzim)₂]²⁺.....	51
4.2.1	<i>Espectroscopia vibracional na região do infravermelho dos complexos cis- [Ru(bpy)₂(Bzim)₂](PF₆)₂ e cis-[Ru(phen)₂(Bzim)₂](PF₆).....</i>	53
4.2.2	<i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H dos com- postos cis- [Ru(bpy)₂(Bzim)₂]²⁺ e cis-[Ru(phen)₂(Bzim)₂]²⁺.....</i>	56
4.3	Caracterização dos complexos cis- [Ru(bpy)₂(Bzim)L]ⁿ⁺ onde L₂ = NO₂ e NO⁺.....	57
4.3.1	<i>Espectroscopia vibracional na região do infravermelho para os compostos cis-[Ru(bpy)₂(Bzim)NO₂]⁺ e cis-[Ru(bpy)₂(Bzim)NO]³⁺feito em pastilha de KBr.....</i>	61
4.3.2	<i>Eletroquímica: voltametria cíclica para o íon complexo cis- [Ru(bpy)₂(Bzim)NO]³⁺ feito em NaTFA, 0,1 molL⁻¹ pH =</i>	

1,5.....	64
4.3.3 <i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear ¹H dos compostos cis-[Ru(bpy)₂(Bzim)L₂]ⁿ⁺ onde L₂ = NO₂⁻ ou NO⁺.....</i>	65
4.3.4 <i>Espectrometria de massas para os compostos cis-[Ru(bpy)₂(Bzim)NO₂]⁺ e cis-[Ru(bpy)₂(Bzim)NO]³⁺.....</i>	67
4.4 Caracterização dos complexos cis [Ru(phen)₂(Bzim)L₂] onde L₂ = NO₂ e NO⁺.....	68
4.4.1 <i>Espectroscopia Vibracional na região do infravermelho dos complexos cis-[Ru(phen)₂(Bzim)NO₂](PF₆) e cis-[Ru(phen)₂(Bzim)NO](PF₆)₃.....</i>	72
4.4.2 <i>Eletroquímica: voltametria cíclica para o íon complexo cis-[Ru(phen)₂(Bzim)NO]³⁺ feito em NaTFA 0,1 molL⁻¹ pH = 1,5.....</i>	74
4.4.3 <i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear ¹H dos compostos cis-[Ru(phen)₂(Bzim)L₂]ⁿ⁺ onde L₂ = NO₂⁻ ou NO⁺.....</i>	76
4.4.4 <i>Espectrometria de massa para os compostos cis-[Ru(phen)₂(Bzim)NO₂]⁺ e cis-[Ru(phen)₂(Bzim)NO]³⁺.....</i>	77
4.5 Determinação da constante de equilíbrio de interconversão NO⁺/NO₂⁻.....	78
4.6 Estudo fotoquímico preliminar.....	81
4.7 Acompanhamento espectroscópico sob eletrólise a potencial controlado.....	83
4.8 Ensaio qualitativo de detecção de NO para os complexos cis-[Ru(bpy)₂(Bzim)NO]³⁺ e cis-[Ru(phen)₂(Bzim)(NO)]³⁺.....	85
4.9 Avaliação da atividade vascular.....	86
5 CONCLUSÕES.....	92
REFERÊNCIAS	93
APÊNDICE A - ATRIBUIÇÕES E VALORES DE COEFICIENTE DE ABSORTIVIDADE MOLAR PARA OS COMPLEXOS SINTETIZADOS, EM ACETONITRILA.....	104
APÊNDICE B – MODOS VIBRACIONAIS PARA OS COMPLEXOS cis-[Ru(bpy)₂Cl(Bzim)](PF₆) E cis-[Ru(bpy)₂Cl(Bzim)](PF₆) EM PASTILHA DE KBr.....	105
APÊNDICE C - ESPECTRO DE RMN ¹H DO LIGANTE BENZIMI-	

DAZOL EM ACETONA d^6	106
APÊNDICE D – ATRIBUIÇÕES DOS ESPECTROS DE RMN ^1H DOS COMPLEXOS $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}(\text{Bzim})]^+$ E $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{Cl}(\text{Bzim})]^+$ EM ACETONA d^6	107
APÊNDICE E – ESPECTRO BIDIMENSIONAL COSY PARA O COMPLEXO $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{Cl}](\text{PF})_6$ EM ACETONA d^6	108
APÊNDICE F – ATRIBUIÇÕES DOS ESPECTROS DE RMN ^1H DOS COMPLEXOS $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ E $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ EM ACETONA d^6	109
APÊNDICE F – ATRIBUIÇÕES DAS TRANSIÇÕES ELETRÔNICAS PARA OS COMPLEXOS $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})_2]^{2+}$ e $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})_2]^{2+}$ EM ACETONITRILA.....	110
APÊNDICE G – ATRIBUIÇÕES DOS ESPECTROS DE RMN ^1H DOS COMPLEXOS $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})_2]^{2+}$ E $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})_2]^{2+}$ EM ACETONA d^6	111
APÊNDICE H – ATRIBUIÇÕES DOS ESPECTROS DE RMN ^1H DOS COMPLEXOS $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+$ E $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+$ EM ACETONA d^6	112
APÊNDICE I – ATRIBUIÇÕES DOS ESPECTROS DE RMN ^1H DOS COMPLEXOS $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ E $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ EM ACETONA d^6	113
APÊNDICE J – ESPECTRO BIDIMENSIONAL COSY PARA O COMPLEXO $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2](\text{PF})_6$ EM ACETONA d^6	114
APÊNDICE K – ESPECTRO BIDIMENSIONAL COSY PARA O COMPLEXO $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2](\text{PF})_6$ EM ACETONA d^6	115
APÊNDICE L-VALORES DE CONSTANTE DE EQUILÍBRIO (K_a) PARA REAÇÃO DE INTERCONVERSÃO $\text{NO}^+/\text{NO}_2^-$, FREQUÊNCIA DE ESTIRAMENTO DA LIGAÇÃO $\text{N}=\text{O}^+$, E $E_{1/2}$ vs Ag/AgCl PARA O PROCESSO NO^+/NO^0 COORDENADO, PARA SISTEMAS $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{L})\text{NO}]^{n+}$ e $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{L})\text{NO}]^{n+}$	116
APÊNDICE M – VOLTAMOGRAMA CÍCLICO PARA O ÍON COMPLEXO $[\text{RU}(\text{PHEN})_2(\text{BZIM})\text{NO}]^{3+}$ E CORRELAÇÃO DE SINAIS VI-	

**BRACIONAIS VS POTENCIAL DE MEIA ONDA PARA COMPOSTOS
CONTENDO O GRUPO NITROSIL COORDENADO AO RUTÊN-
NIO.....**

APÊNDICE N – GEOMETRIA DOS NITROSILO COMPLEXOS COM BASE NOS CÁCULOS TEÓRICOS COM SOLVENTE H₂O.....	117
APÊNDICE O – ESPECTRO E MASSAS PARA O COMPOSTO <i>cis</i>- [Ru(phen)₂(Bzim)NO₂]⁺.....	119

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doenças Cardiovasculares

Doenças cardiovasculares é um grupo de doenças localizadas no coração e nos vasos sanguíneos, como por exemplo doença arterial periférica, doença cardíaca reumática e cardiopatia congênita dentre outras. Todos esses grupos, possuem consequências comuns mais recorrentes como ataques cardíacos e acidentes vasculares cerebrais.

Estima-se que as doenças cardiovasculares (DCVs), segundo a organização mundial da saúde (OMS), são as principais causas de mortalidade em todo mundo, ocasionando mais de 17,90 milhões de mortes por ano^{1,2} representando 32% das mortes globais sendo dessas mortes 85% causadas por DCVs é devido a um ataque cardíaco e derrames, de modo que dentre cinco mortes quatro são causadas por essas determinadas doenças. Além disso, um terço dessas fatalidades ocorrem em pessoas com uma faixa etária de idade de menos de 70 anos.

Indicadores socioeconômicos relatam que pelo menos três das mortes no mundo por doenças cardiovasculares ocorrem em países de baixa renda e de média renda, diferentemente das pessoas que vivem em países de alta renda, pessoas de países de baixa e média renda muitas vezes não têm o benefício dos programas integrados de atenção primária para a detecção e tratamento precoce dos indivíduos expostos aos fatores de risco³ deixando esses grupos sociais mais vulneráveis e suscetíveis a DCVs.

Os fatores de riscos comportamentais mais importantes de DCVs é o sedentarismo, uma má alimentação e o uso de excessivo de cigarro. Todos esses acarretam ao indivíduo a ter uma dieta não saudável com consumo de comidas industrializadas, nas quais possuem muito sódio, aumentando a pressão arterial, elevando exponencialmente o valor da glicose no sanguínea, e um grande aumento de lipídios e obesidade, no entanto, fatores genéticos podem exercerem importância consideráveis nesse tipo de mortalidade⁴.

Intervenções de saúde para a prevenção dos primeiros ataques cardíacos e acidentes vasculares cerebrais devem se concentrar primordialmente nas pessoas com alto risco cardiovascular ou nos indivíduos com um fator de risco como hipertensão e hipercolesterolemia em níveis que excedam os limites tradicionais. Por isso, identificar brevemente indivíduos que possam ter DCVs, antes dos estágios mais avançados dessas doenças, é de extrema importância em razão de que se pode prevenir mortes prematuras como também dar ao indivíduo uma qualidade de vida melhor^{3,4}.

1.2 – Hipertensão

A hipertensão é a uma das grandes causadoras elevação pressão sanguínea do corpo, dados da OMS avaliam que cerca de 1,28 bilhão de pessoas já na fase adulta com idades entre 30 – 79 anos mundialmente têm hipertensão. Para esse tipo de problema de saúde, a pressão sanguínea exerce uma força muito alta no sangue circulante contra as paredes das artérias, principais vasos sanguíneos do corpo. O diagnóstico para uma pessoa hipertensa é dado quando em dois dias diferentes a leitura da pressão arterial for acima de 140 mmHg ou a em ambos os dias forem maiores que 90 mmHg⁴.

Os fatores principais para um indivíduo ser hipertenso são dietas não saudáveis, alto consumo de sal, uma alimentação, o baixo consumo de frutas e vegetais, excesso de peso e obesidade; esses são os principais vetores alimentícios e corporal que ocasionam essa doença⁴. Fatores que também causam a elevação da pressão sanguínea e conseqüentemente a hipertensão é o alcoolismo e o consumo de forma exorbitante de tabaco.

A imposição genética também é uma causadora da hipertensão. Em seu estágio já avançado, pode causar diversos danos ao coração, fazendo com que a pressão excessiva cause enrijecimento das artérias, diminuindo o fluxo sanguíneo, e por conseqüência a passassem de oxigênio no corpo e, principalmente, para o coração.

Essas condições podem acarretar em uma constante dor no peito até o extremo dos casos o ataque cardíaco, que decorre quando o suprimento do sangue que é levado ao coração é bloqueado e as células do músculo cardíaco morrem por falta de oxigênio. O impedimento de transporte de oxigênio ao cérebro, ocasiona um bloqueio de uma artéria provocando um derrame no individuo, tais sintomas também podem ser causados pela hipertensão.^{5,6}

As estratégias utilizadas pelo organismo no ajuste do estado do normotenso que é referente ao controle da pressão sanguínea e do tônus da musculatura de veias e artérias⁵. Os óxidos de nitrogênio vêm sendo bastante estudado e aplicado para combater essa doença e vêm se mostrando especialmente interessantes nesse aspecto pelos resultados já obtidos⁷.

1.3 Óxido Nítrico

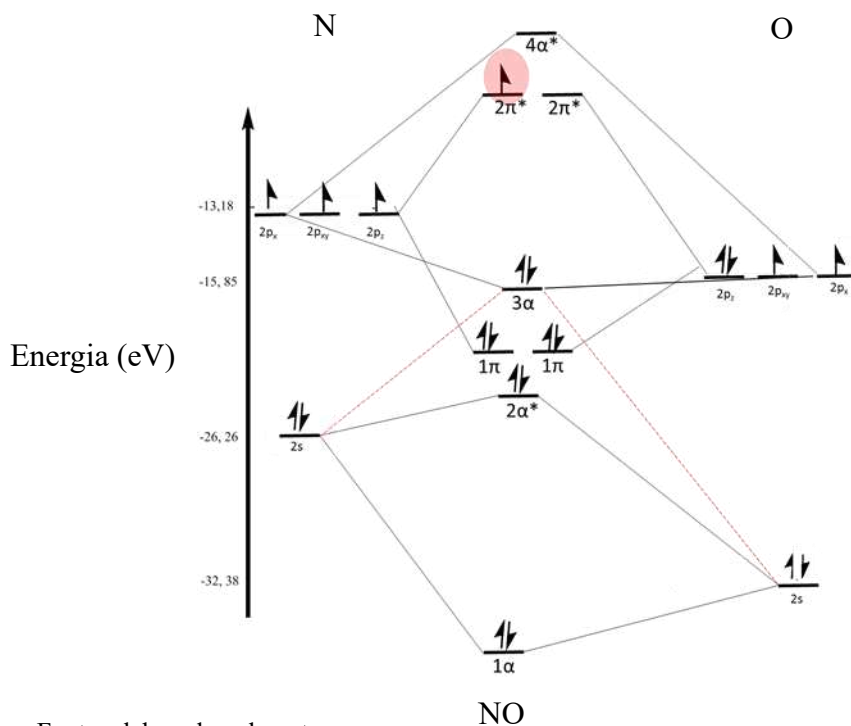
O óxido nítrico (NO) é um gás (P.E. = -151,7°C) monomérico e incolor. Possui uma solubilidade em água (25°C e 1 atm) de aproximadamente 2 nM e em comparação com a água, sua solubilidade aumenta cerca de 6 a 9 vezes em solventes orgânicos devido possuir um certo caráter lipofílico.⁸ Essa molécula possui sua propriedade magnética classificada co-

mo paramagnética de acordo com o orbital molecular (OM) apresentado na Figura 1, em solução aquosa sua solubilidade e taxa de difusão, respectivamente, são de $1,9 \times 10^{-3}$ e $50 \mu\text{M s}^{-1}$, além do mais é encontrado na natureza em seu modo estável e sua forma pura, apesar de ser um radical a formação de dímero é termodinamicamente instável.

Adicionalmente, a energia envolvida ($\Delta H = -2,6 \text{ kcal mol}^{-1}$) e o termo ($-T\Delta S = +4,3 \text{ kcal mol}^{-1}$) em condições normais de temperatura e pressão, e utilizando a expressão, $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ pode-se inferir que a energia de Gibbs é positiva, portanto, um processo termodinamicamente não ocorre de forma espontânea nessas condições.⁹

Devido ao caráter lipofílico de sua molécula, o NO mostra maior solubilidade em solventes apolares maior em relação à água como já mencionado anteriormente⁸. Observando o diagrama de orbital molecular para essa molécula, verifica-se existência de um elétron desemparelhado, classificando a molécula de NO como um radical livre fazendo com que o mesmo possua elevada reatividade podendo ser oxidado resultando ao íon nitrosil (NO^+). O NO também pode reagir com oxigênio gerando óxidos mais reativos, tornando a formação do nitrosil menos factível¹⁰.

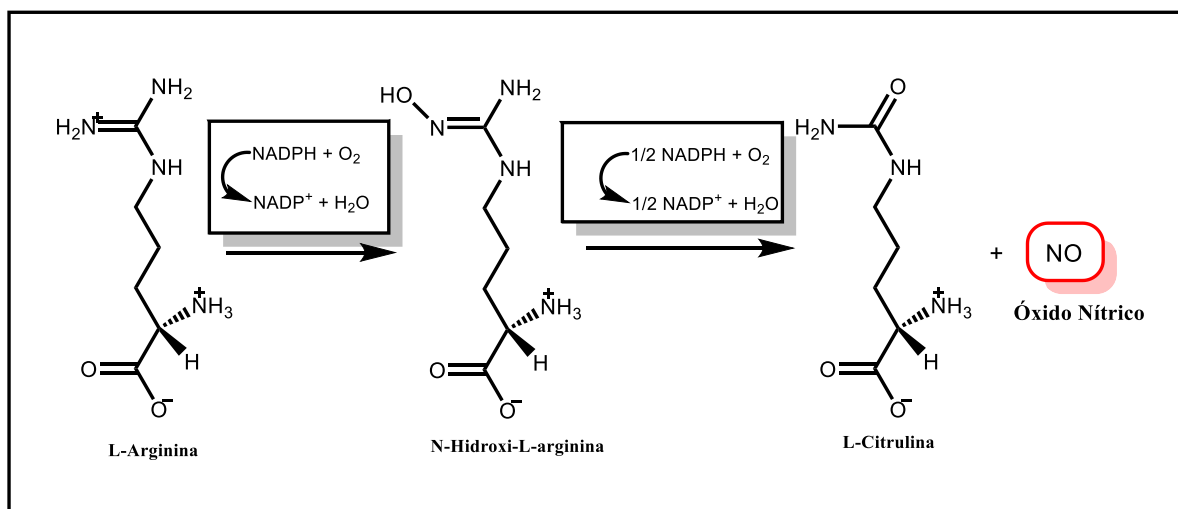
Figura 1 – Diagrama de orbital molecular semi-qualitativo para a molécula óxido nítrico (NO).



Em 1998 foi descoberto a função do óxido nítrico como um dos fatores derivados do endotélio proporcionando para os cientistas o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia que confirmou o envolvimento do NO produzido endogenamente pela oxido nítrico sintase (NOS) na proteção e de doenças e cardiovasculares molécula. A partir dessa descoberta, outras diversas funções fisiológicas foram identificadas para o NO⁸.

Endogenamente, essa espécie é gerada através de enzimas de homodimeros de oxidorreductase composta de um domínio de oxigenase amino - terminal que contém sítios de ligação para o substrato L – arginina, em meio aeróbico (Figura 2), sofre uma reação de oxidação e catalisada por uma classe de enzimas conhecida como Óxido Nítrico Sintase (NOS), enzimas essas que no corpo humano possui três isoformas codificadas por genes distintos: cérebro ou neural (nNOS), induzível (iNOS) e endotelial (eNOS)^{11,12} essas isoformas diferem não somente no propósito para o qual o óxido nítrico é produzido, mas também na sua localização no organismo e nas condições em que são expressas e ativadas¹³.

Figura 2 - Síntese do óxido nítrico a partir do aminoácido L-arginina.



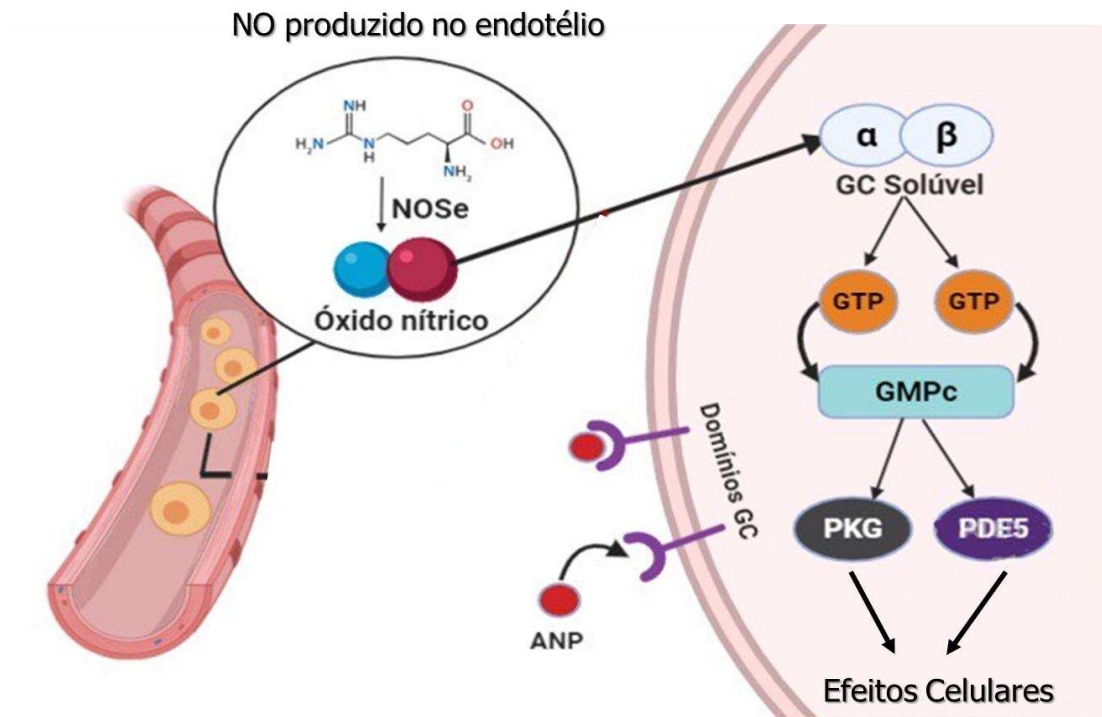
Fonte: adaptado de [14].

Dentre diversos alvos biológicos para a molécula de óxido nítrico, a isoforma mais solúvel da enzima guanilato ciclase (sCG) é uma das mais importantes tendo em vista que é o receptor mais sensível identificado para essa espécie^{16,17}. Além do mais, a guanilato ciclase é a parte essencial do mecanismo de regulação da pressão arterial, por meio do controle do tônus da musculatura dos vasos sanguíneos.¹⁴

O processo de liberação de NO, no endotélio, tem-se de início o estímulo do sistema nervoso, posteriormente o sistema nervoso periférico, nervos eferentes autônomos e por fim, ativando o parassimpático com uma descarga de acetilcolina no endotélio. Esse processo provoca o estímulo dos íons cálcio (Ca^{2+}) para o interior da célula endotelial, ligando-se com a calmodulina complexada. Após isso, ativa-se a (eNOS) na transferência do domínio realizando uma reação enzimática com a L – arginina e seus domínios redutase derivados de NADPH acarretando na também na transferência de elétrons para o heme do domínio oxigenase permitindo a ligação com O_2 no ferro reduzido (Fe^{2+}) e a conversão de L – arginina HO – L – arginina, então por fim, a liberação de NO e L – citrulina.

A produção de NO é em baixas quantidades, no entanto é suficientemente considerável para difundir-se até o tecido muscular liso do vaso, assim, ativando a (sGC.), catalisa e converte guanosina trifosfato (GTP) em guanosina manofosfato cíclica (cGMP). O cGMP atua como segundo mensageiro ativando a proteinocinase (PKG) que aciona mecanismos os quais reduzem a concentração citoplasmática de cálcio, provocando o relaxamento da musculatura¹⁸.

Figura 3 - Participação da molécula de NO nas vias celulares de sinalização responsável pelo relaxamento muscular.



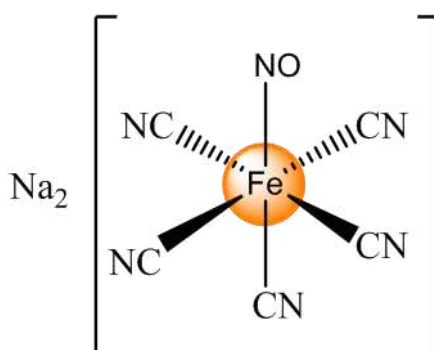
Fonte: adaptado de [18].

1.4 – Metalofármacos doadores de NO

Compostos metálicos contendo o grupo NO foram desenvolvidos e estudados e vêm se mostrando com grandes promissores fármacos com atividade biológica. Apesar disso, tendo o conhecimento dos importantes papéis biológicos desempenhados por essas espécies, ainda não existe um vasto espectro de fármacos contendo um metal e óxido nítrico em uso clínico comparado com moléculas orgânicas¹⁹.

Atualmente, o fármaco que é um composto de coordenação mais utilizado como doador de NO, que é utilizado em usos clínicos no tratamento de hipertensão é o nitroprussiato de sódio que tem coordenado ao ferro (Fe^{II}) cinco cianetos (CN^-) e um NO^+ , ilustrado na Figura 4¹⁹. Em 1849 foi sintetizada pela primeira vez por Playfair e desde então esse fármaco vem sendo utilizado em cirurgia cardíaca com crise hipertensiva e dentre outras aplicações de emergência hemodinâmica aguda.²⁰

Figura 4 - Fórmula estrutural para o complexo nitroprussiato de sódio $[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}](\text{Na})_2$.



Fonte: elaborado pelo autor.

No organismo ocorre uma liberação de NO a partir da labilização do grupo nitrosil presente no complexo, tornando um potente composto de coordenação liberador de NO, no entanto, ao possuir o grupo cianeto em sua esfera de coordenação o mesmo pode ser também liberado, podendo coordenar a hemoglobina que contém o grupo Heme²⁰, removendo o O_2 coordenado, por isso no caso de um infarto quando aplicado o fármaco também é aplicado um sal tiosulfato de sódio, onde o íon tiosulfato se liga ao íon cianeto formando o tiocianato, sendo excretado sem causar efeitos colaterais ao indivíduo.

Vários doadores de NO vêm sendo desenvolvidos com a finalidade de proporcionar atividades cardiovasculares mais eficientes com menor efeito colateral indesejado para o paciente como por exemplo a molécula Oxacom, um dinitrosil contendo como centro metálico o ferro e como ligante a glutatona. Esse fármaco se encontra em testes clínicos nas fases I/II, esse composto representa resultados promissores de um novo medicamento sem efeitos adversos²¹.

1.5 – Complexos de Rutênio

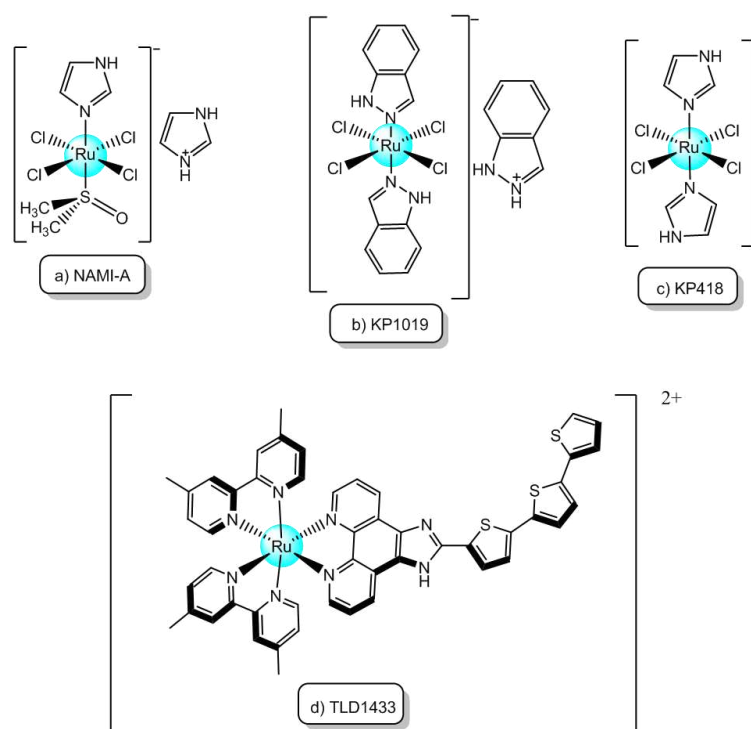
Compostos de coordenação contendo o centro metálico o rutênio vêm sendo alvo de grandes pesquisas por conta de apresentar propriedades compatível ao uso medicinal²² como: número de sítios de coordenação igual a seis (geometria octaédrica), estabilidade em diferentes estados de oxidação Ru^{II}/Ru^{III} em condições fisiológicas, baixa toxicidade e além de ser um bom agente na terapia fotodinâmica^{22,23}.

Os primeiros compostos contendo como o metal rutênio na esfera de coordenação a apresentarem atividade biológica, *in vitro*, foram os complexos *fac*-Ru(NH₃)Cl₃ e outros derivados contendo o ligante amino, análogos à cisplatina^{24,15}. Porém, devido a problemas de solubilidade e outras incompatibilidades farmacêuticas, esse tipo de sistema teve de ser abandonado. Depois de estudos realizados para os primeiros compostos, os complexos derivados do sistema *trans*-RuCl₂(DMSO)₄ apresentaram resultados equivalentes aos compostos de platina, complexos esses muito utilizados na atuação anticancerígena. Os compostos sintetizados estão apresentados na Figura 5 a-c^{22,25,26}.

Essas espécies apresentaram propriedades bem diversas, o NAMI-A, por exemplo, apresentou uma grande eficácia contra metástases, embora ser pouco ativo contra tumores sólidos²⁷. Mecanismos envolvidos na ação farmacológica desses compostos parecem não envolver ligação com DNA, diferenciando da rota de ação proposta para as metalodrogas em uso no momento. O KP1019 vem sendo estudado sendo o mais promissor dentre os compostos e possui capacidade de interagir com as proteínas do epigenoma, interferindo na replicação do material genético^{27,28}. Além do mais, até o presente momento, o KP1019 se encontra na fase II dos ensaios clínicos.

O complexo TLD1433, Figura 4d, é um dos complexos contendo o metal mais conhecido quando se trata de fármacos com alvo na terapia fotodinâmica.

Figura 5 - Compostos de rutênio sintetizados que apresentam atividade biológica.



Fonte: adaptado de [15].

As propriedades de um composto de coordenação não estão totalmente atreladas ao centro metálico, mas tem uma grande contribuição dos ligantes que se encontra coordenado ao mesmo. E dentre a química de metalofármacos é de extrema importância a escolha dos ligantes, tendo em vista que se pode modular tal ligante para se ter uma propriedade farmacológica específica.

Além disso, pode fazer uso da ação catalítica ou das propriedades redox do metal para promover reações que ativem o ligante (pró-fármaco) ou ainda que o libere, liberando-o em um local de interesse no organismo e promovendo uma ação específica^{19, 25}. Algumas dessas espécies são descritas em maior detalhe nas seções a seguir^{22,29}.

1.6 - Ligantes derivados imidazólicos

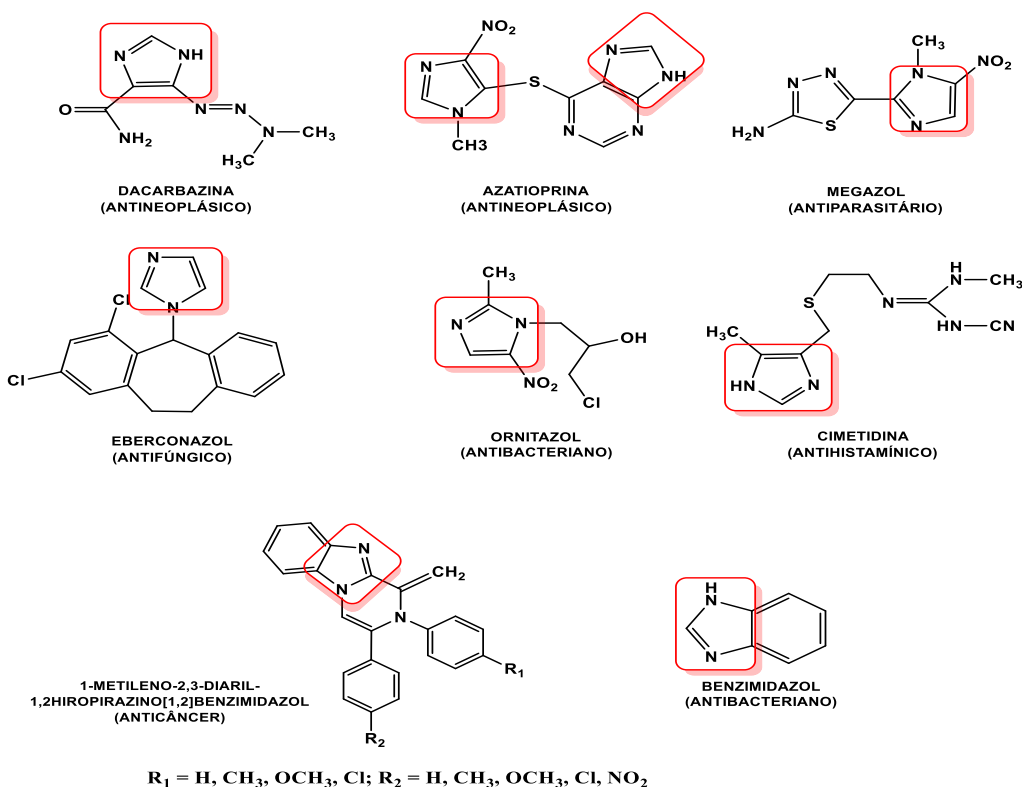
Compostos derivados imidazólicos é um nome dado as moléculas orgânicas N-heterocíclicas e estão entre os compostos mais versáteis utilizados na química de coordenação. O imidazol é uma molécula cíclica com um átomo de nitrogênio separado por um carbono.

no, esse composto foi sintetizado pela primeira vez em 1958 e desde então diversos compostos vêm sendo sintetizados como derivados, podendo ser aromáticos ou alifáticos, constituídos por anéis conjugados ou não e ainda podem possuir diferentes tipos de substituintes em posições variadas.

Esses tipos de ligantes estão sendo extensivamente estudados em combinações com diversos centros metálicos³⁰ tendo em vista que são adequados a retrodoação de densidade eletrônica por possuírem orbitais π antiligantes vazios, além do mais, terem pares de elétrons bem disponíveis para a formação de ligação fortes, estabilizando o centro metálico em baixos estados redox³¹.

Apesar de serem espécies relativamente simples já foram identificadas diversas aplicações para seus derivados tais como catálise, resistência a corrosão e atividades medicinais^{33,34}. Para essa última aplicação, derivados imidazólicos possuem uma vasta aplicação biológica como drogas anticancerígenas, antifúngicas, antiparasitária, anti-histamínicas, antineuropáticas, bactericidas, anti-inflamatória, antiviral e anti-hipertensiva. Exemplos desses compostos derivados imidazólico estão listados na Figura 6 abaixo.

Figura 6 - Derivados imidazólicos e sua atividade biológica conhecida.



Fonte: adaptado de [15].

Adicionalmente, complexos contendo o centro metálico rutênio (II) contendo ligantes N-heterocíclicos do tipo polipiridínicos apresentam diversas aplicações como catálise, fotoquímica³⁷ e medicinal^{35,36}. Esses são alguns exemplos de áreas nas quais essas espécies de complexos têm demonstrado um grande potencial, como já abordado anteriormente essas classes de ligantes estabiliza de forma eficaz o centro metálico³⁰ e melhora a propriedade redox dos compostos de coordenação sintetizados permitindo que esses aspectos mimetizem a ação de algumas biomoléculas^{23,33}.

Diante dos aspectos abordados, fica claro que há uma necessidade para busca de novas molécula com propriedades medicinais direcionado a compostos de coordenação tendo em vista que esse grupo de moléculas se apresentam como uma alternativa promissora no tratamento de várias doenças, principalmente contra a hipertensão. E que quando modulados com ligantes N-heterocíclicos e com óxido nítrico, fazendo um ajuste fino nas estruturas, torna-se possível uma estrutura desejada com direcionamento para novos compostos com elevada eficiência terapêutica e ação farmacológica.

2 OBJETIVOS

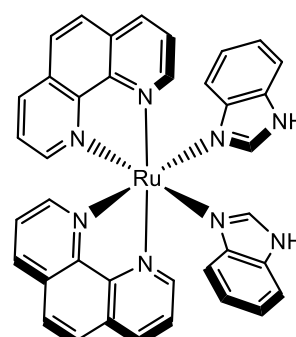
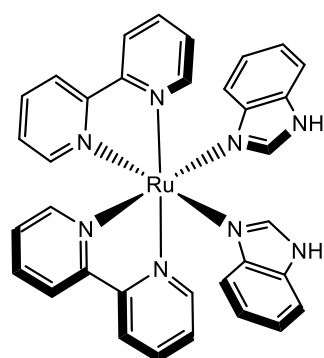
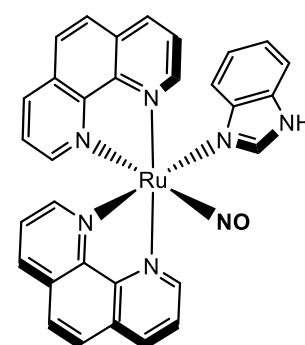
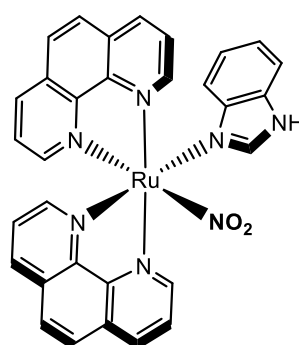
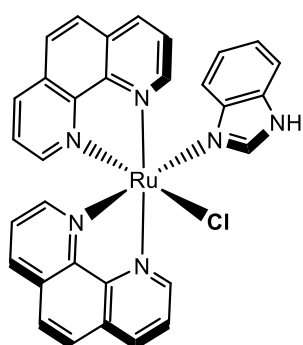
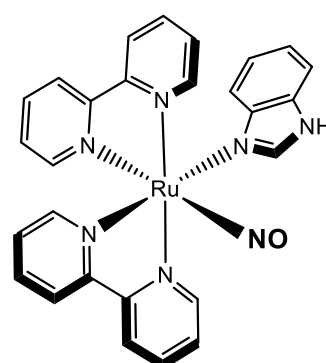
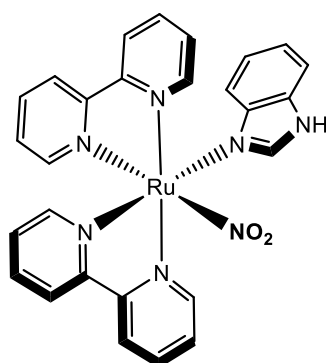
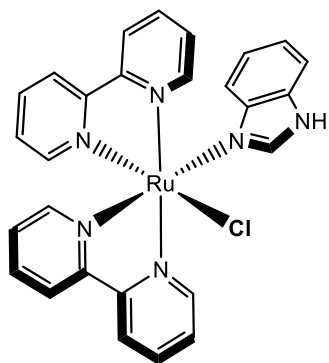
2.1 Geral

Baseado no exposto anteriormente, foi o objetivo desse trabalho, sintetizar novos complexos de rutênio contendo ligantes piridínicos, benzimidazólico e o grupo nitrosil (NO^+), com potencial farmacológico.

2.2 Específicos

- Sintetizar e caracterizar, por técnicas espectroscópicas e eletroquímicas, novos complexos de fórmula geral $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{L}_1\text{L}_2]^{n+}$ e $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{L}_1\text{L}_2]^{n+}$, em que: bpy =2,2'-bipiridina ou phen =1,10-fenantrolina; L_1 = benzimidazol; L_2 = NO_2 , NO^+ e benzimidazol;
- Estudar a reatividade e a estabilidade dos complexos frente à redução química, eletroquímica e fotoquímica;
- Determinar a capacidade dos nitrosilo complexos em atuar como liberadores de NO/HNO sob diferentes condições;
- Determinar o potencial farmacológico dos complexos como agentes antitumorais e vasodilatadores.

Figura 7 - Estrutura dos complexos sintetizados.



Fonte: elaborado pelo autor.

3 METODOLOGIA EXPERIMENTAL

3.1 Atmosfera Inerte

Nos procedimentos em que foi necessário atmosfera livre de oxigênio, foi utilizado argônio de procedência White Martins. Este gás foi tratado para remover traços de oxigênio e água presentes no gás comercial em um sistema construído de colunas contendo sílica gel, cloreto de cálcio e catalisador BTS-R-11.9 (Fluka Chemika).

3.2 Água e solventes orgânicos

Utilizou-se água destilada e água ultrapura (condutividade aproximada de 0,056 $\mu\text{S}/\text{cm}$ a 25°C) tratada usando o equipamento Direct-Q 3 UV Water Purification System (Millipore)

Metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, éter etílico e clorofórmio de procedência Synth foram utilizados sem tratamento prévio. Metanol, etanol e acetonitrila grau HPLC de procedência TEDIA também foram usados como fornecidos.

3.3 Reagentes

$\text{RuCl}_3 \cdot x \text{H}_2\text{O}$ (99%), fornecido por Precious Metals Online. 2,2'-bipiridina (99%) 1,10 fenantrolina (98%), 1H-Benzimidazol (98%), NaNO_2 (99%) NH_4PF_6 (99%). KBr grau espectroscópico, LiCl (98%) fornecidos por VETEC. NaOH (97%). Solução de HTFA PA fornecido por TEDIA. Todos os reagentes foram usados sem procedimento adicionais de purificação.

3.4 Equipamentos e Instrumentação

3.4.1 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Os espectros dos compostos foram obtidos a partir de amostras dispersas em pastilhas de KBr e utilizou-se um Espectrofotômetro de Infravermelho apresentando uma janela espectral de 400 a 4000 cm^{-1} . Os valores das frequências foram obtidos através da leitura dos espectros vibracionais, fazendo-se as devidas correções das linhas de base.

3.4.2 Espectroscopia Eletrônica de Absorção na Região do Ultravioleta e Visível

Os espectros eletrônicos, nas regiões do visível e do ultravioleta, foram obtidos em um espectrofotômetro. As amostras foram analisadas em solução utilizando célula de quartzo de caminho óptico de 1,0 cm. As medidas das absorbâncias foram efetuadas pela leitura direta dos espectros, usando-se como branco o respectivo solvente.

3.4.3 Medidas eletroquímicas

As medidas eletroquímicas foram realizadas em um sistema eletroquímico modelo EC Epsilon (BASi), à temperatura ambiente, usando-se uma célula de três eletrodos: carbono vítreo, Ag/AgCl e platina como eletrodos de trabalho, referência e auxiliar, respectivamente. Os experimentos foram realizados em um eletrólito suporte com solução tampão de NaTFA de concentração 0,1 mol L⁻¹ com o pH ajustado para 1,5. Essa solução foi deaerado previamente por 20 minutos antes de cada medida realizada.

3.4.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (¹H) foram obtidos em um espectrômetro AVANCE DPX 500 Bruker, a 500 MHz e 300MHz. As medidas foram realizadas em solução de acetona deuterada.

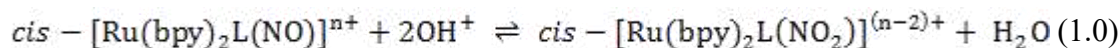
3.4.5 Espectrometria de massa

Os espectros de massas foram obtidos em um espectrômetro AGILENT G1956B LCMS acoplado a um sistema cromatográfico 1100 Series HPLC (LC MSD) operando de modo positivo ESI (+) MS e usando uma faixa de razão massa carga (*m/z*) de 100 a 1000 Dalton. As análises foram realizadas no Centro de Espectrometria de Massas do Laboratório de Química Biológica (National Cancer Institute, Frederick, USA).

3.5 Ensaio de reatividade

3.5.1 Determinação da constante de equilíbrio

A determinação da constante de equilíbrio para a reação (equação 1.0)



Foi efetuada espectrofotometricamente, através de metodologia descrita na literatura³⁸. O complexo foi dissolvido em solução de HTFA 0,1 M e titulado com solução saturada de NaOH. Acompanhou-se a mudança espectral conforme houve variação do pH da solução. A constante de equilíbrio foi determinada pela equação 2.0:

$$2pOH = -pK_{eq} + \log (A - A_b) / (A_a - A) \quad (2.0)$$

Onde: A_a =absorbância da espécie A; A_b = absorbância da espécie B; A =absorbância da mistura.

3.5.2 Acompanhamento espectroscópico sob eletrólise controlada

Soluções dos complexos na concentração de 80 $\mu\text{mol L}^{-1}$ foram preparadas utilizando solução de HTFA 0,1 mol L^{-1} , pH=3,0. Em uma célula de quartzo de caminho óptico de 0,1 cm foram acomodados um eletrodo de trabalho de platina em mini-grade, um eletrodo auxiliar de platina e um eletrodo de referência Ag/AgCl. Aplicou-se potencial a -200 mV durante 150 minutos e acompanhou-se as mudanças espectroscópicas.

3.5.3 Acompanhamento espectroscópico sob irradiação com luz azul

Soluções dos complexos na concentração de 80 $\mu\text{mol L}^{-1}$ foram preparadas utilizando solução de HTFA 0,1 mol L^{-1} , pH=3,0. Essas foram acondicionadas em célula de quartzo de caminho óptico de 1,0 cm, a qual foi irradiada em 20 W de potência. As soluções foram irradiadas em intervalos progressivos totalizando 60 minutos de exposição à luz azul.

3.5.4 Ensaio qualitativo de liberação de NO

A capacidade de nitrosil complexos em atuar como liberadores de NO foi avaliada utilizando o sensor quimioluminescente Sievers *Nitric Oxide Analyzer*(NOA) modelo 280i

(GE Analytical Instruments, USA) para medições semi-quantitativas. As medidas foram obtidas em tampão fosfatona concentração de $0,1 \text{ mol L}^{-1}$, pH 7,4.

Como forma de promover a liberação de NO/HNO foram utilizados irradiação com luz azul (lâmpada LED 20W) em intervalos predefinidos e L-glutationareduzida em diferentes concentrações.

3.6 Procedimentos Sintéticos

3.6.1 Síntese do *cis* - $[Ru(bpy)_2Cl_2]$

O complexo foi sintetizado através da adaptação do procedimento descrito na literatura⁽³⁹⁾ 3,12 g (11,9 mmol) de $RuCl_3 \cdot X H_2O$, 3,75 g (24 mmol) do ligante 2,2'-bipiridina e 3,36 (79 mmol) de LiCl foram dissolvidos em 25 mL de DMF. A mistura foi transferida para um balão de fundo redondo e submetida a aquecimento em um banho de glicerina sob refluxo de agitação durante 8 horas. Posteriormente, a solução foi resfriada à temperatura ambiente e foi adicionado a solução acetona gelada (200 mL) e estocada a $0^\circ C$. O precipitado foi coletado em um funil de placa prosa e lavado com água gelada e o sólido foi estocado a vácuo. Rendimento: 68%.

3.6.2 Síntese do *cis*- $[Ru(phen)_2Cl_2]$

O procedimento realizado foi adaptado da literatura⁴⁰ usando a mesma rota sintética para o $[Ru(bpy)_2Cl_2]$, substituindo apenas o ligante para 1,10 -fenantrolina. Rendimento: 63%

3.6.3 Síntese do *cis* - $[Ru(bpy)_2(Bzim)Cl](PF_6)$

200 mg (0,413 mmol) do complexo *cis*- $[Ru(bpy)_2Cl_2]$ e 49 mg (0,384 mmol) do ligante benzimidazol foram dissolvidos em 20 mL de etanol anidro em balão de fundo redondo. O sistema foi submetido a aquecimento em banho de glicerina e mantido sob refluxo e agitação durante 8 horas. A solução teve seu volume reduzido pela metade em um rotaevaporador e foi adicionada de solução saturada de NH_4PF_6 . O precipitado foi coletado por filtração em funil de placa porosa e estocado sob pressão reduzida. Rendimento: 70%

3.6.4 Síntese do *cis* - $[Ru(bpy)_2(Bzim)NO_2](PF_6)$

200 mg (0,353 mmol) de $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{Cl}]\text{PF}_6$ e 35 mg (0,529 mmol) de NaNO_2 foram dissolvidos em 30 mL de uma solução hidroetanólica (2,4:1) em um balão de fundo redondo. O sistema foi submetido a aquecimento em banho de glicerina e mantido sob refluxo e agitação no período de 6 horas. Posteriormente, a solução teve seu volume reduzido pela metade em rotaevaporador e um precipitado de coloração alaranjada foi observado. O sólido foi coletado por filtração em funil de placa porosa e estocado sob pressão reduzida. Rendimento: 59%

3.6.5 Síntese do *cis* – $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{Cl}](\text{PF}_6)$

200 mg (0,378 mmol) do complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{Cl}_2]$ e 48 mg (0,413 mmol) mg do ligante benzimidazol foram dissolvidos em 20 mL de etanol anidro em um balão de fundo redondo. O sistema foi submetido a aquecimento em banho de glicerina e mantido sob refluxo e agitação durante 8 horas. A solução teve seu volume reduzido pela metade em rotaevaporador e foi adicionada de solução saturada de NH_4PF_6 . O precipitado foi coletado por filtração em funil de placa porosa e estocado sob pressão reduzida. Rendimento: 67%

3.6.6 Síntese do *cis* – $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2](\text{PF}_6)$

200 mg de (0,259 mmol) $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{Cl}]\text{PF}_6$ e 37 mg (0,536 mmol) de NaNO_2 foram dissolvidos em 30 mL de uma solução hidroetanólica (2,4:1) em um balão de fundo redondo. O sistema foi submetido a aquecimento em banho de glicerina e mantido sob refluxo e agitação no período de 6 horas. Posteriormente, a solução teve seu volume reduzido pela metade em rotaevaporador e um precipitado de coloração alaranjada foi observado. O sólido foi coletado por filtração em funil de placa porosa e estocado sob pressão reduzida. Rendimento: 54%

3.6.7 Síntese do *cis* – $[\text{Ru}(\text{N-N})_2(\text{Bzim})\text{NO}](\text{PF}_6)_3$ onde *N-N* = (*bpy*) e (*phen*)

O mesmo procedimento foi realizado para obtenção dos complexos $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}](\text{PF}_6)_3$ e $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}](\text{PF}_6)_3$. 150 mg dos nitritos complexos, $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2](\text{PF}_6)$ e $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2](\text{PF}_6)$ foram dissolvidos em metanol anidro deaerado. Adicionaram-se 200 μL de solução de HTFA (55%) e manteve-se os siste-

mas sob atmosfera de argônio por 1,0 h utilizando um borbulhador. Após esse tempo, as soluções foram rotaevaporadas até metade do seu volume e foi adicionado NH_4PF_6 como agente precipitante. Os sólidos formados de coloração alaranjada foram filtrados, lavados com éter etílico e estocados sob pressão reduzida. Os rendimentos foram respectivamente 62% e 60% para os complexos $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}](\text{PF}_6)_3$ e $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}](\text{PF}_6)_3$.

3.6.8 Síntese *do cis* – $[\text{Ru}(\text{N-N})_2(\text{Bzim})_2](\text{PF}_6)_2$ onde $\text{N-N} = (\text{bpy})$ e (phen)

Para ambos os complexos $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})_2](\text{PF}_6)_2$ e $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})_2](\text{PF}_6)_2$ foram realizados o mesmo procedimento experimental. 200 mg dos complexos precursores $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Cl})_2]$ (0,3873 mmol) e $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Cl})_2]$ (0,3873 mmol) foram dissolvidos em uma solução etanol/água com proporção 1:1 após a dissolução, foram adicionadas as respectivas massas de benzimidazol, considerando o excesso de 3 vezes em relação aos complexos de partida, 137 mg (1,161 mmol) e 125 mg (1,063 mmol) no meio reacional. O sistema foi submetido sob refluxo e agitação durante 8 horas, logo após esse período foram levados a rotaevaporação reduzidos à metade dos seus volumes e adicionado NH_4PF_6 . Os precipitados formados foram filtrados e lavados com CHCl_3 gelado para remover o excesso de ligante. Os sólidos foram estocados a vácuo sob pressão reduzida. Os rendimentos foram respectivamente 80% e 76% para os complexos $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})_2](\text{PF}_6)_2$ e $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})_2](\text{PF}_6)_2$.

3.7 Cálculos quânticos - mecânicos

Cálculos computacionais foram realizados no Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho em São Paulo (CENAPAD SP) localizado na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Utilizou-se os softwares GaussView 5.0⁴¹ para geração dos inputs e o Gaussian09⁴² para execução dos cálculos em máquinas disponíveis em um ambiente IBM Power 750 Express Server. A otimização das geometrias dos complexos foi realizada utilizando Teoria do Funcional de Densidade (DFT), por meio do funcional híbrido B3LYP (restrito)⁴³⁻⁴⁵.

Usou-se como conjunto de bases LANL2DZ^{46,47} para descrição do átomo de rutênio e 6-31G(d)⁴⁸ para os demais átomos.

Simulações envolvendo a presença de solvente foram efetuadas com o uso do modelo de solvatação polarizada contínua (PCM)⁴⁹, na qual foi utilizado acetonitrila como solvente. Os espectros eletrônicos teóricos foram simulados através de Teoria do Funcional de

Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT)⁵⁰, também utilizando o funcional B3LYP e o conjunto misto de bases citado anteriormente.

Determinação dos valores de contribuições percentuais de orbitais bem como análise das transições eletrônicas foram efetuadas utilizando os softwares Chemissian 4.23 e GaussSum 3.0.

3.8 – Avaliação da reatividade vascular

3.8.1 Animais

Foram utilizados ratos (*Rattus norvegicus*) da linhagem Wistar, com massa entre 250-300g, provenientes do Biotério Setorial do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, localizado na Universidade Federal do Ceará (NPDM-UFC). Os animais foram mantidos em temperatura constante ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), em ciclo claro-escuro de 12/12h com água e ração ad libitum.

3.8.2 – Procedimento experimental

Os animais foram anestesiados com Cetamina (90 mg/kg) e Xilazina (10 mg/kg), e eutanasiados por exsanguinação, mediante incisão dos vasos cervicais. Em seguida foi realizada uma incisão abdominal para a retirada da aorta torácica e esta foi colocada em uma placa de Petri submersa em solução de Krebs-Henseleit (SKH) (Composição (mM): NaCl 118, KCl 4,7, MgSO₄ 1,2, CaCl₂ 2,5, KH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 25, glicose 5,5; pH ajustado em 7,4) para a realização de limpeza do tecido sem que ocorresse lesão tecidual. Após a limpeza, a artéria foi seccionada em quatro anéis de 4 milímetros (mm) de comprimentos.

Estes anéis foram levados para a montagem no sistema de banho de órgão isolados, onde ficaram ligados a peças triangulares de fios de aços suspensas em cubas preenchidas com 10 mL de solução de Krebs-Henseleit, a uma temperatura de 37°C , aerada com uma mistura carbogênica contendo 95% de CO₂ e 5% de O₂.

A tensão dos anéis foi mensurada por um transdutor de força (Force Transducer, MLT0201, ADInstruments, Spain), e o sinal amplificado (Quad Bridge Amp, ML224, ADInstruments, Australia) e transmitido para um conversor analógico-digital (Power Lab,

ML8661P, 4130, ADInstruments, Australia), e registrado por um computador para captação temporal da tensão pelo software de aquisição e processamento de dados (LabChart 8.0 for Windows, ADInstruments, Australia). Após a montagem os anéis de aorta foram estabilizados com tensão basal de 10mN por um período de 60 minutos, em seguida, realizou-se o teste de viabilidade tecidual.

3.8.3 – Teste de Viabilidade Tecidual

Passado o período de estabilização, foi realizado o teste de viabilidade, para confirmar a funcionalidade endotelial. Para isso os anéis de aorta foram contraídos com cloreto de potássio KCl (60mmol/L), sendo necessária uma contração de 70% do valor basal para viabilizar o anel (CHEN et al., 2009). Em seguida foi feita uma lavagem dos anéis com SKH por quatro vezes, e realizada uma nova contração dos anéis de aorta desta vez com fenilefrina (PHE, 1 μ mol/L), e após um platô ser estabelecido foi colocado acetilcolina (ACh 10 μ mol/L). Para ser considerado viável o endotélio precisa apresentar um relaxamento de 80% após a adição de ACh.

3.8.4 - Avaliação do efeito vasodilatador

Para a verificação do efeito vasorrelaxante dos complexos de rutênio foi construída uma curva dose-reposta acumulativa em escala logarítmica (10^{-9} a 3×10^{-5} M) com cada substância em anéis de aorta com endotélio íntegro pré-contraídos com Fenilefrina (PHE) 1 μ M (n=6). Também foi realizado um grupo Controle (n=6) com o veículo dos fármacos, em concentração equivalente às usadas na curva, em anéis pré contraídos com PHE.

4 RESULTADO E DISCUSSÃO

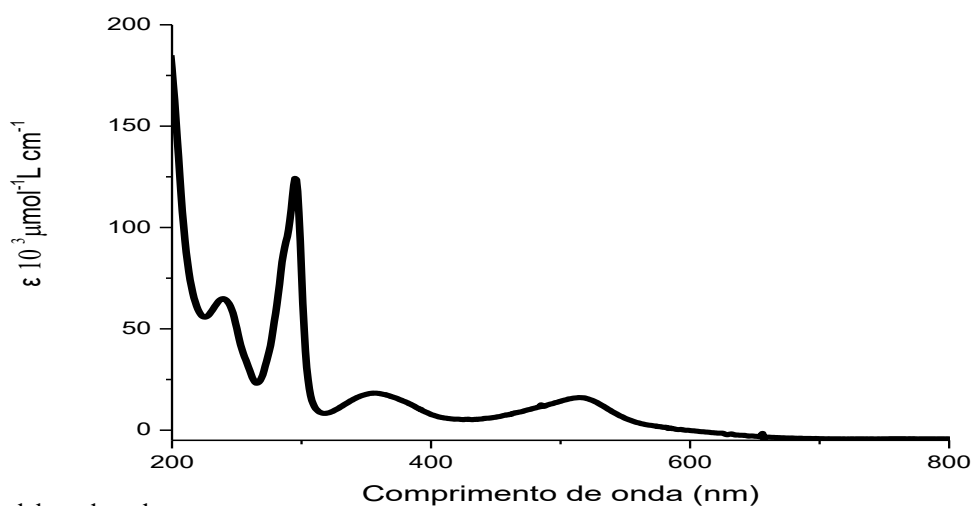
4.1 Caracterização dos complexos *cis*- [Ru(N-N)₂(Bzim)Cl](PF₆) onde N-N = *bpy* e *phen*.

Os espectros eletrônicos na região do ultravioleta e visível dos complexos *cis*-[Ru(*bpy*)₂(Bzim)Cl]⁺ e *cis*- [Ru(*phen*)₂(Bzim)Cl]⁺ ambos foram obtidos em acetonitrila. Para auxiliar nas atribuições das transições eletrônicas das espécies em acetonitrila, foi utilizado o cálculo computacional TD-DFT como ferramenta suporte na interpretação dos dados obtidos.

Na Figura 8, espectro experimental referente ao complexo *cis*-[Ru(*bpy*)₂(Bzim)Cl]⁺, de forma análoga o espectro obtido por simulação computacional é apresentado na Figura 9. Verificando ambos os espectros, é possível notar uma semelhança entre os perfis espectrais no teórico e experimental, observa-se um par de bandas na região do ultravioleta uma em 240 nm e outra em 296 nm e na região do UV próximo e visível, regiões essas de menor energia, apresentam também duas bandas uma em 356 nm e 515 nm.

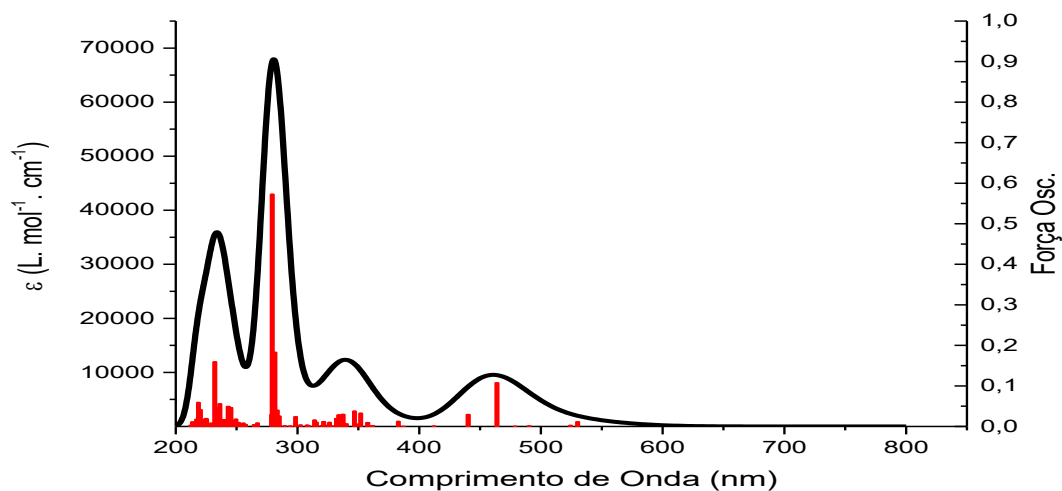
Os dados de TD-DFT indicam que a transição em 240 nm tem contribuições majoritárias dos orbitais moleculares HOMO-6→LUMO+3 (60%), HOMO-9→LUMO (5%) e HOMO-5→LUMO+2 (3%). Conforme pode ser visto na Figura 10 os orbitais moleculares HOMO+6, HOMO-9 e HOMO-5 tem contribuições diferentes do ligante e do metal, no entanto, considerando que a transição HOMO-6→LUMO+3 tem contribuição majoritária e que esses dois orbitais estão associados predominantemente às bipyridinas, pode-se inferir que essa banda é classificada como intraligante(IL) $\pi^* \leftarrow \pi$ ³⁹

Figura 8 - Espectro eletrônico na região do UV-vis feito em acetonitrila para o íon complexo *cis*-[Ru(*bpy*)₂(Bzim)Cl]⁺ 5,0 μmolL⁻¹.



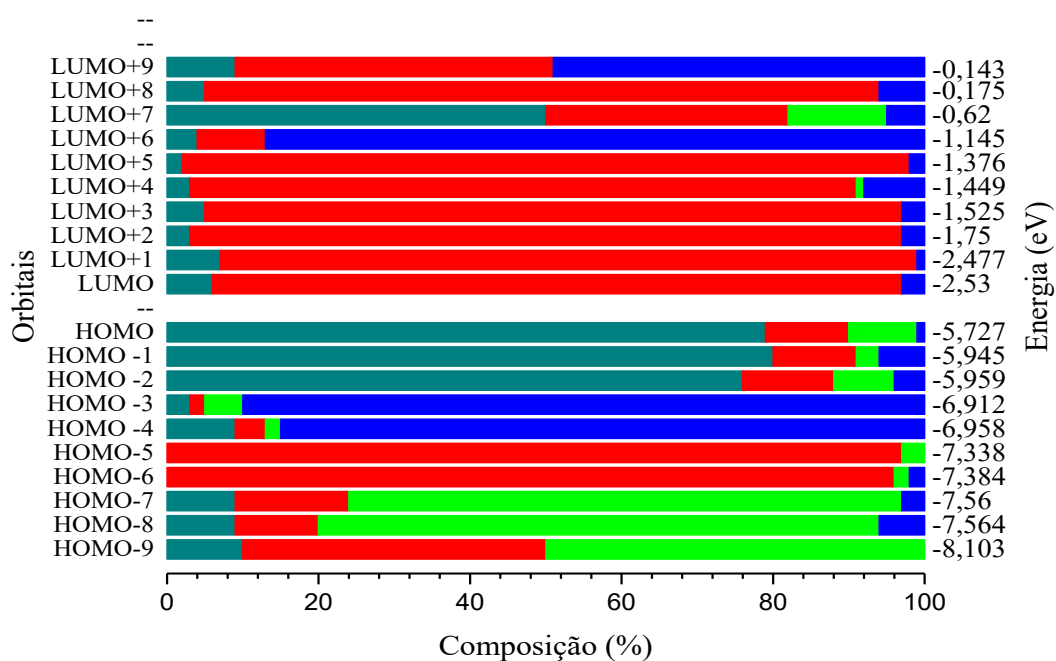
Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 9 – Espectro eletrônico teórico da espécie $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{Cl}]^+$ simulado em acetonitrila.



Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 10 - Contribuições dos orbitais moleculares da espécie $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{Cl}]^+$ em função de seus fragmentos: Ru (—), bpy (—), Cl⁻ (—), Bzim (—).



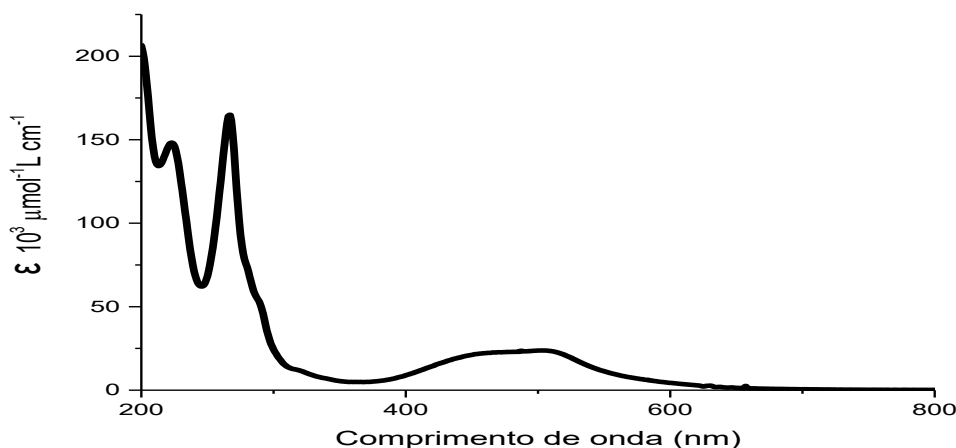
Fonte: elaborado pelo autor.

Com relação a banda em 296 nm tem contribuições principais das transições HOMO-6→LUMO (31%), HOMO-6→LUMO+ (26%) e HOMO-7→LUMO (17%). A transição majoritária é HOMO-6→LUMO, sendo essa classificada como também intraligante (IL) $\pi^* \leftarrow \pi$. As características dessas bandas podem ser reforçadas com outros complexos com o mesmo ligante já reportados na literatura^{39,51}.

Na região do UV próximo e visível, foi observado duas bandas, 356 nm e 515 nm. A primeira, com os dados obtidos do cálculo computacional, é composta pelas transições HOMO→LUMO+4 (56%), HOMO-2→LUMO+2 (12%) e HOMO-2→LUMO+3 (9%). Uma vez que o orbital HOMO tem composição predominante do átomo rutênio, isso permite concluir que majoritariamente como uma transição de transferência de carga metal ligante (MLCT) de característica $\pi^*(bpy) \leftarrow d\pi(Ru)^{51}$. Já na banda na região do visível, 515 nm, tem como suas transições HOMO→LUMO (75%) HOMO-2→LUMO (7%) e HOMO-2→LUMO+1 (2%). Tendo em vista na Figura 9, sabe-se que o orbital HOMO é componente majoritário do metal, rutênio, e LUMO possui um caráter essencialmente do ligante bipyridina, essa transição também é denominada de MLCT de característica $\pi^*(bpy) \leftarrow d\pi(Ru)^{51}$. Todas as atribuições se encontram no Apêndice A.

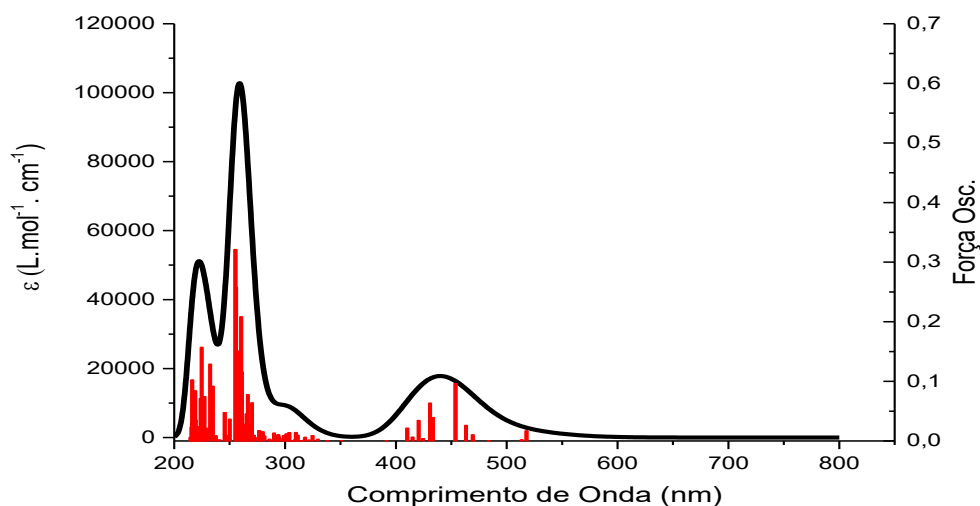
Os espectro experimental e teórico obtido para o íon complexo *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)Cl]⁺ em acetonitrila é apresentado na Figura 11 e Figura 12 respectivamente.

Figura 11 - Espectro eletrônico na região do UV-vis para o íon complexo do *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)Cl]⁺ 3,69 μmolL^{-1} feito em acetonitrila.



Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 12 - Espectro eletrônico teórico da espécie cis -[Ru(phen)₂(Bzim)Cl]⁺ simulado em acetonitrila.



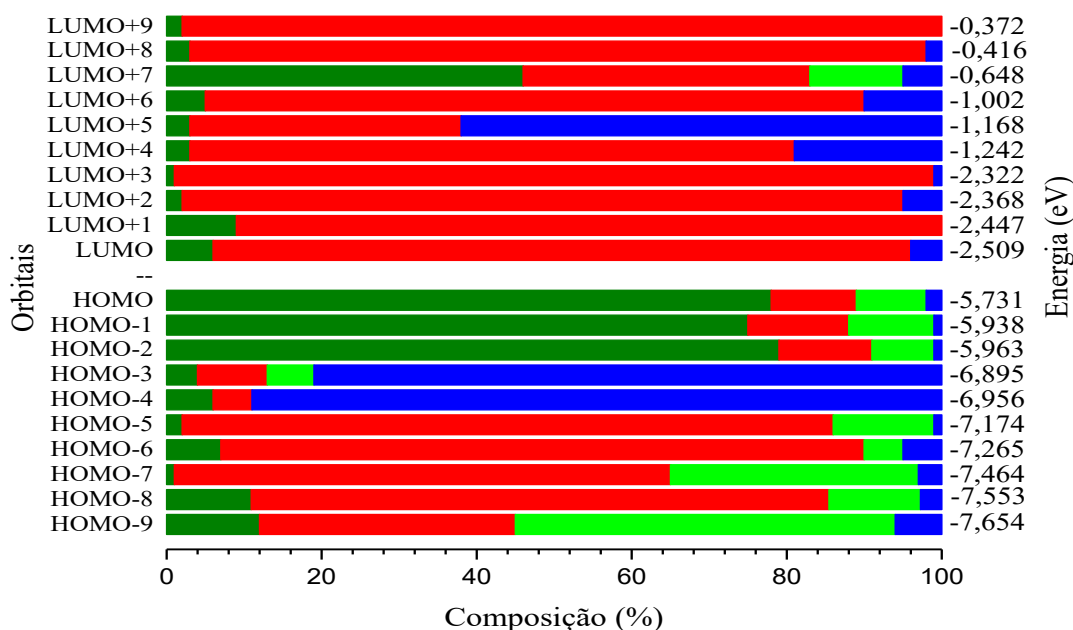
Fonte: elaborado pelo autor.

No espectro experimental obtido em acetonitrila, na região do ultravioleta, nota-se duas bandas intensas nessa região em 223 nm e 269 nm. Para a primeira banda, a simulação computacional indicou que ela é composta pelas transições HOMO-5→LUMO+5 (79%), HOMO-6→LUMO+5 (12%) e HOMO-6→LUMO (2%) conforme pode ser observado na Figura 13 na qual apresenta o gráfico de orbitais em função da composição para as transições realizada na simulação para o complexo, os orbitais HOMO-5 e LUMO+5 possui contribuições significativas do ligante fenantrolina e benzimidazol respectivamente, ou seja, essa transição é majoritariamente classificada como transferência de carga ligante- ligante (LLCT).

Para a banda em 269 nm observa-se as seguintes transições, segundo os cálculos TD-DFT: HOMO-7→LUMO+2 (48%), HOMO-8→LUMO (12%) e HOMO-9→LUMO (10%) sendo assim, pode-se afirmar que a banda tem caráter predominante de transição intraligante (IL) $\pi^* \leftarrow \pi$ envolvendo os anéis da fenantrolina que corrobora com complexos já reportados na literatura^{39,51}. Na região do visível o espectro eletrônico do íon complexo cis -[Ru(phen)₂(Bzim)Cl]⁺ apresentou somente uma banda larga em 486 nm, transição essa bem característica para sistemas na qual possui como ligante fenantrolina [Ru(phen)₂Cl(L)]⁺⁵². O cálculo computacional apresentou as seguintes transições para essa banda HOMO→LUMO+3 (33%), HOMO→LUMO+2 (21%) e HOMO-2→LUMO (18%) caracterizando uma transição MLCT $\pi^*(bpy) \leftarrow d\pi(Ru)$, visto que os orbitais HOMO e LUMO+3 possui uma composição

majoritária do rutênio e fenantrolina, respectivamente. Todas as atribuições se encontram no Apêndice A.

Figura 13 - Contribuições dos orbitais moleculares da espécie cis -[Ru(phen)₂(Bzim)Cl]⁺ em função de seus fragmentos: Ru (—), phen (—), Cl⁻ (—), Bzim (—).



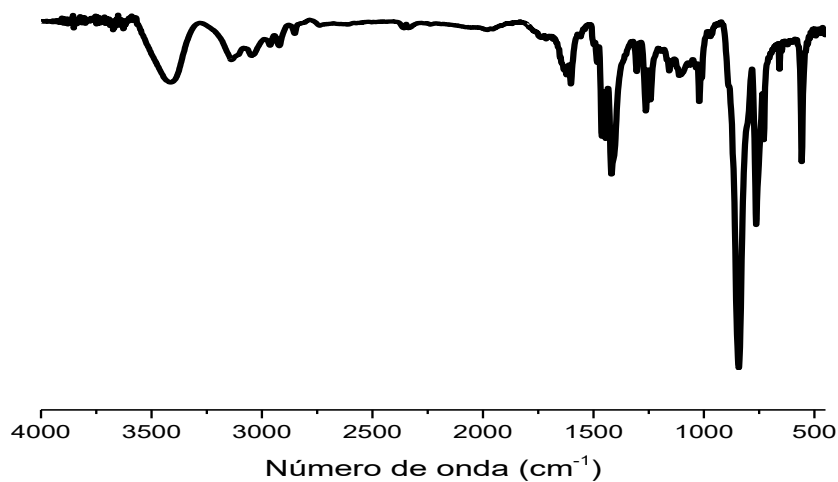
Fonte: elaborado pelo autor.

4.1.1 – Espectroscopia vibracional na região do infravermelho dos complexos cis -[Ru(bpy)₂Cl(Bzim)](PF₆) e cis -[Ru(phen)₂Cl(Bzim)](PF₆).

Os espectros de absorção na região do infravermelho para os cloros complexos são apresentados na Figura 14 e 15, sendo a Figura 14 o espectro para o complexo cis -[Ru(bpy)₂(Bzim)Cl]⁺ e Figura 15 para o complexo cis -[Ru(phen)₂(Bzim)Cl]⁺. Para o complexo referente ao ligante com biperidina, verificou-se sinais referentes ao ligante biperidina 3042 ν (C-H), 1460 ν (C=C), 1441 ν (C=N) e 760 δ (C-H) cm^{-1} . Observou-se também um sinal referente ao estiramento da ligação ν (P-F) em 841 cm^{-1} , sinal esse que reforça a presença do íon do agente precipitante, NH₄PF₆, o hexafluorofosfato, como também o estiramento ν (N-H) para

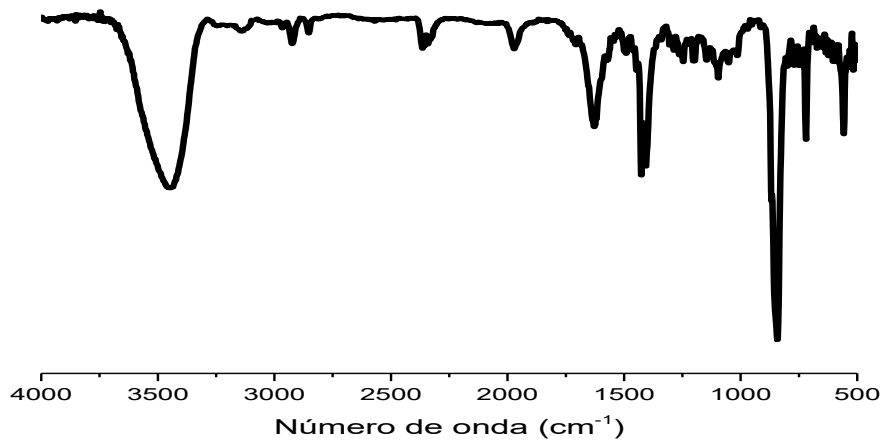
o grupo amino 3383 cm^{-1} da ligação N-H do ligante benzimidazol^{53,54} as demais vibrações estão presentes no apêndice B.

Figura 14 - Espectro vibracional do composto *cis*-[Ru(bpy)₂Cl(Bzim)](PF₆) feito em pastilha de KBr.



Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 15 - Espectro vibracional do composto *cis*-[Ru(phen)₂Cl(Bzim)](PF₆) feito pastilha de KBr.



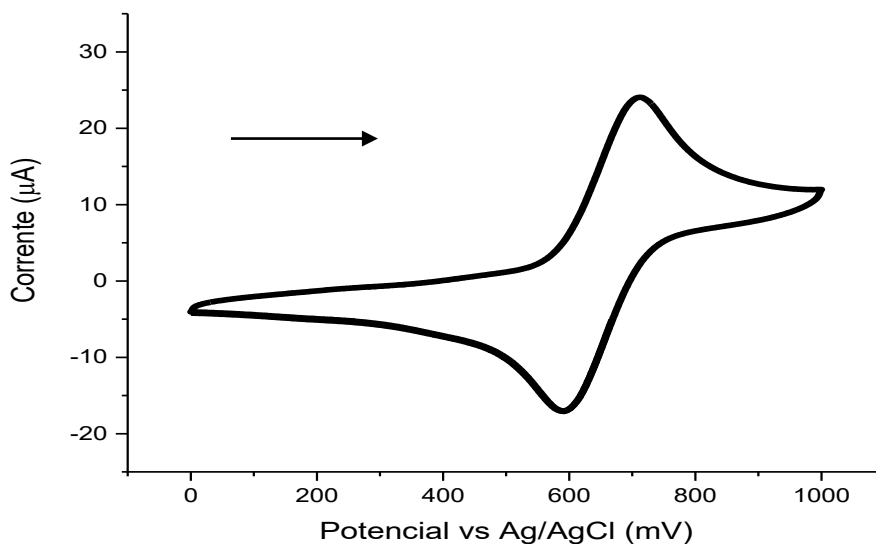
Fonte: elaborado pelo autor.

As vibrações mais relevantes observadas para o composto $[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{Cl}(\text{Bzim})](\text{PF}_6)$ foram: 3449 ($\nu\text{C-H}$), 1628 ($\nu\text{C=C}$), 1426 ($\nu\text{C=N}$), 720 ($\delta\text{C-H}$) referente ao ligante fenantrolina^{53,54} e 844 ($\nu\text{P-F}$) cm^{-1} referente a ligação P-F do agente precipitante. Um estiramento em 3443 cm^{-1} foi observado atribuído a ligação $\nu\text{(N-H)}$ referente ao ligante benzimidazol as demais vibrações estão contidas no apêndice B.

4.1.2 – Eletroquímica: Voltametria cíclica para as espécies $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{Cl}]^+$ e $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{Cl}]^+$.

Os voltamogramas cíclicos para os cloros complexos são apresentados nas Figuras 16 e Figura 17. Para o primeiro complexo, $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}(\text{Bzim})]^+$, foi observado a presença de um único processo atribuído ao processo redox do metal $\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{III}}$ no qual apresentou um $E_{(1/2)} = +651 \text{ mV vs Ag/AgCl}$.

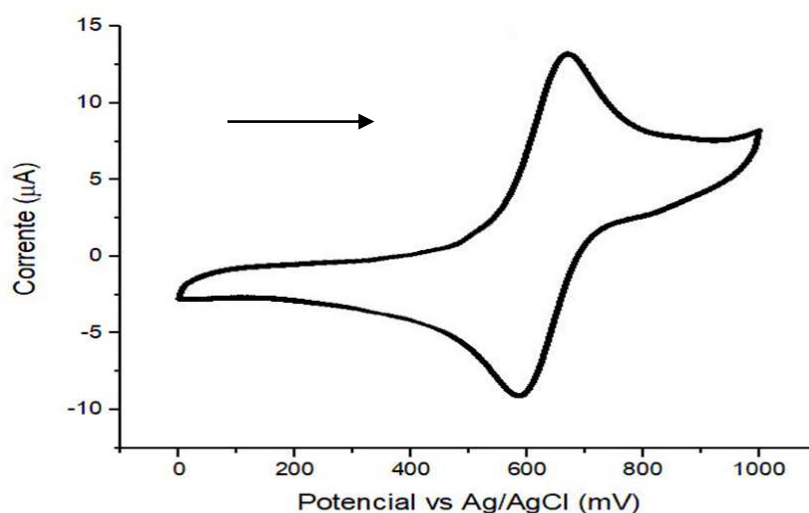
Figura 16 – Voltamograma cíclico para o íon complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}(\text{Bzim})]^+$ feito em NaTFA pH = 7.



Fonte: elaborado pelo autor.

Para o processo redox do precursor $[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2]$ o $E_{(1/2)} = + 390 \text{ mV vs Ag/AgCl}$ nas mesmas condições experimentais pode inferir que a coordenação do ligante benzimidazol estabilizou o centro metálico na forma reduzida, ocasionando a diminuição de densidade eletrônica sobre o centro metálico dificultando então a oxidação do centro metálico^{56,57}.

Figura 17 – Voltamograma cíclico para o íon complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{Cl}(\text{Bzim})]^+$ feito em NaTFA pH = 7.



Fonte: elaborado pelo autor.

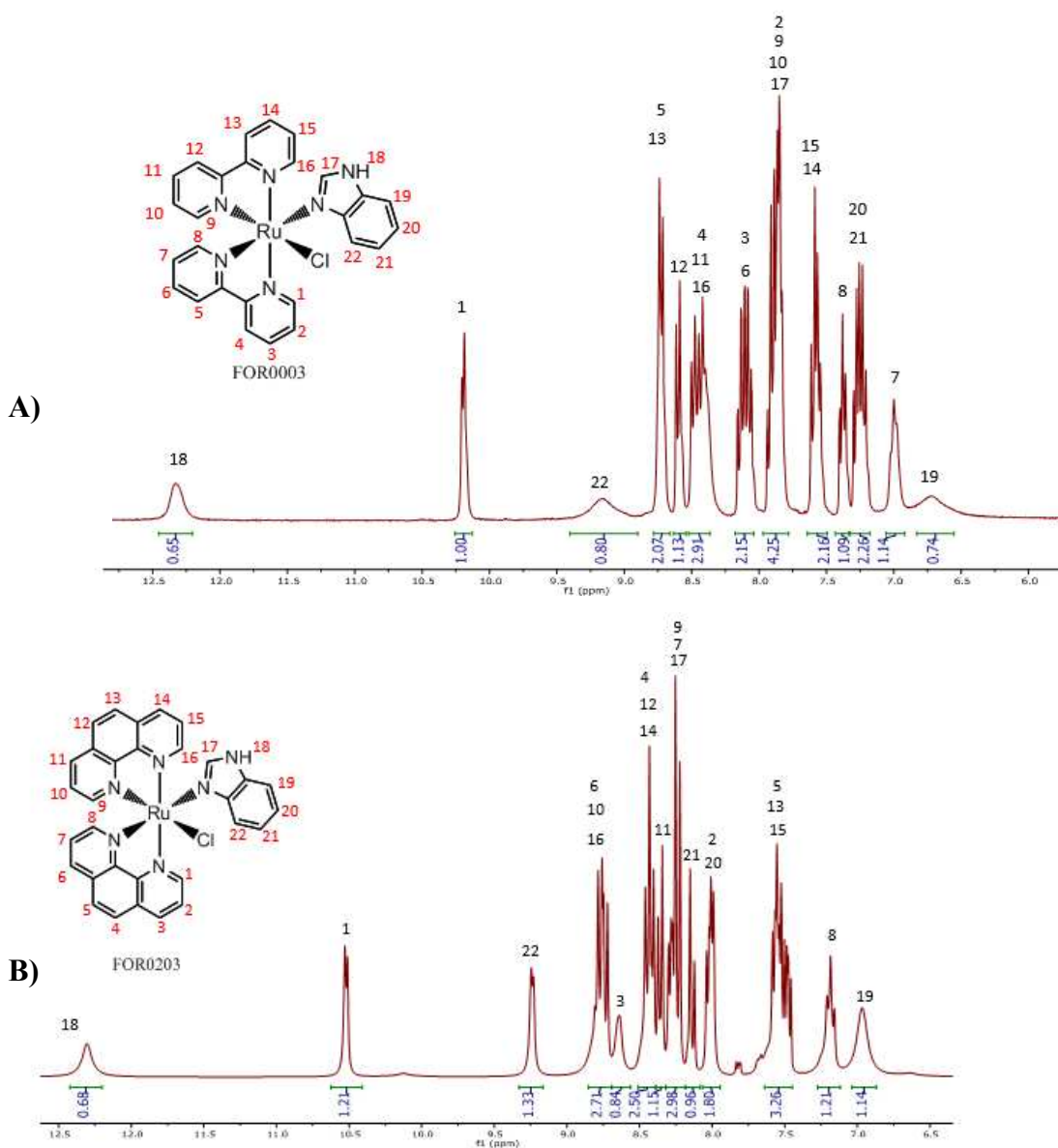
Para o complexo contendo cloro e 1,10' fenantrolina, foi também observado apenas um processo eletroquímico para esse sistema, processo esse como já mencionado anteriormente é referente ao par redox do rutênio no seu estado de oxidação (II) e (III) cujo o foi $E_{(1/2)} = +633 \text{ mV vs Ag/AgCl}$ feito em NaTFA pH = 7.

4.1.3 – Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H dos compostos $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{Cl}]^+$ e $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{Cl}]^+$.

Os espectros de RMN ^1H unidimensional foram obtidos utilizando como solvente acetona deuterada para os complexos $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{Cl}]^+$ para o $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{Cl}]^+$ estão contidos na Figura 18 a seguir com suas respectivas atribuições, no qual em (a) o complexo contendo o ligante bipyridina e em (b) o complexo contendo ligante fenantrolina. O espectro do ligante livre feito em acetona deuterada, as atribuições dos si-

nais de ^1H para o ligante livre, os bidimensionais (COSY) estão contidos no apêndice C, D e E respectivamente.

Figura 18 – Espectros de RMN ^1H para os compostos (a) $[\text{Ru}(\text{bpy})\text{Cl}(\text{Bzim})]^+$ e (b) $[\text{Ru}(\text{phen})_2\text{Cl}(\text{Bzim})]^+$ feito em acetona d^6 .



Fonte: elaborado pelo autor.

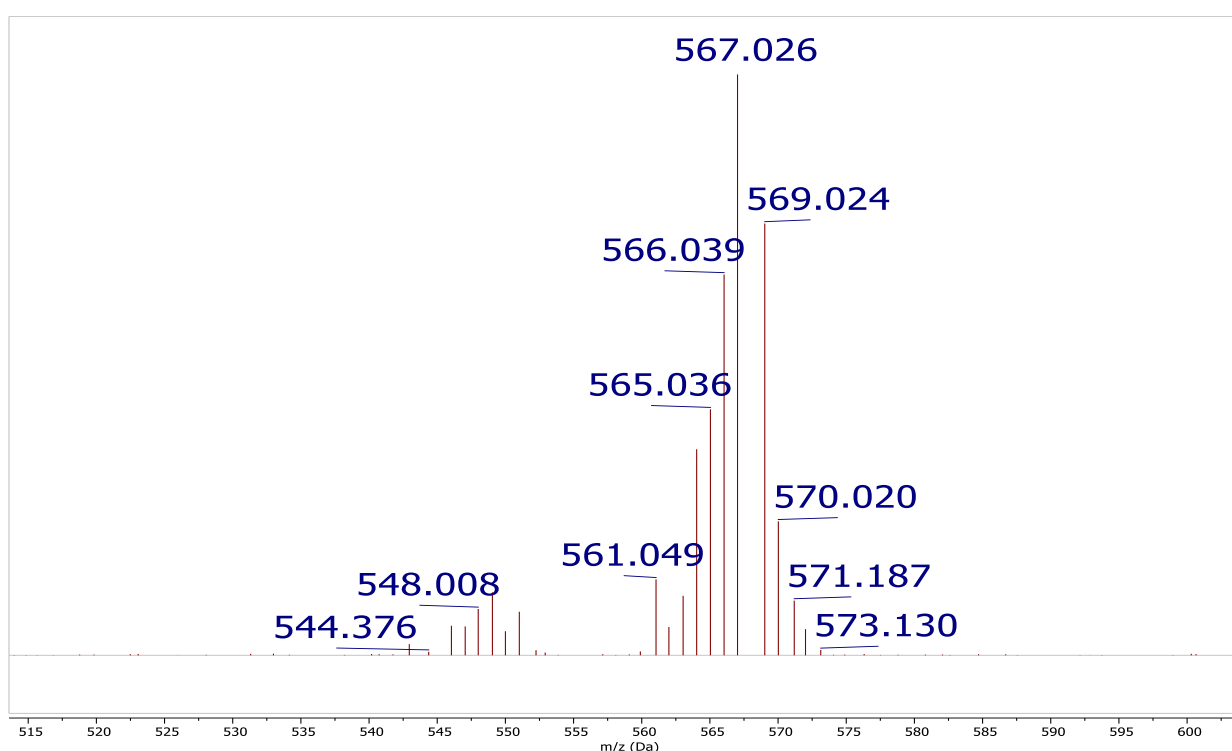
Notou-se os sinais referentes tanto a bipyridina quanto a fenantrolina, para ambos os complexos como também foi observado uma mudança no deslocamento químico, acarretando não equivalência entre os mesmos, tal fato corrobora com a coordenação dos ligantes ao centro metálico mantendo, fazendo com que seja estabelecida a conformação *cis* dos complexos.

Outro fator a ser explanado é que houve também a coordenação do ligante, tendo em vista que a substituição de um dos cloros ligado ao metal pelo ligante benzimidazol ocasionou uma mudança de simetria dos complexos, fazendo com que seu grupo pontual passasse de $C_2 \rightarrow C_1$ como consequência, um novo desdobramento dos sinais de hidrogênios⁵⁷⁻⁶⁰ em relação ao ligante livre.

4.1.4 – Espectrometria de massas dos compostos *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)Cl](PF₆) e *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)Cl](PF₆)

Os espectros de massas apresentados na Figura 19 e 20 para os compostos teve sua relação *m/z* obtidos através da fragmentação dos complexos na técnica realizada. Os valores apresentados nos espectros concordam com as estruturas propostas.

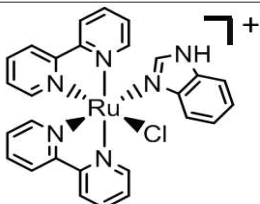
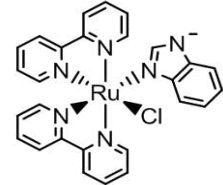
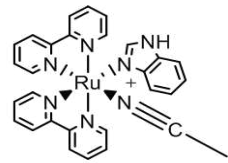
Figura 19 - Espectro de massas para o composto *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)Cl](PF₆).



Fonte: elaborado pelo autor.

Para o *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)Cl](PF₆) pode-se observar uma fragmentação em uma razão carga/massa em maior porcentagem com valor de 567,026 *m/z* referente ao íon molecular, o outro sinal em 566,0390 *m/z* é atribuído a fragmentação tendo o L₁ desprotonado e por fim, tem-se uma fragmentação referente ao complexo contendo acetonitrila coordenado ao centro metálico, visto que a análise foi realizada em acetonitrila e esse solvente coordena com facilidade ao centro metálico. Na Figura 20 é possível visualizar os principais fragmentos observados.

Figura 20 - Relação entre os fragmentos observados e sua razão massa/carga (*m/z*) para o complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)Cl](PF₆).

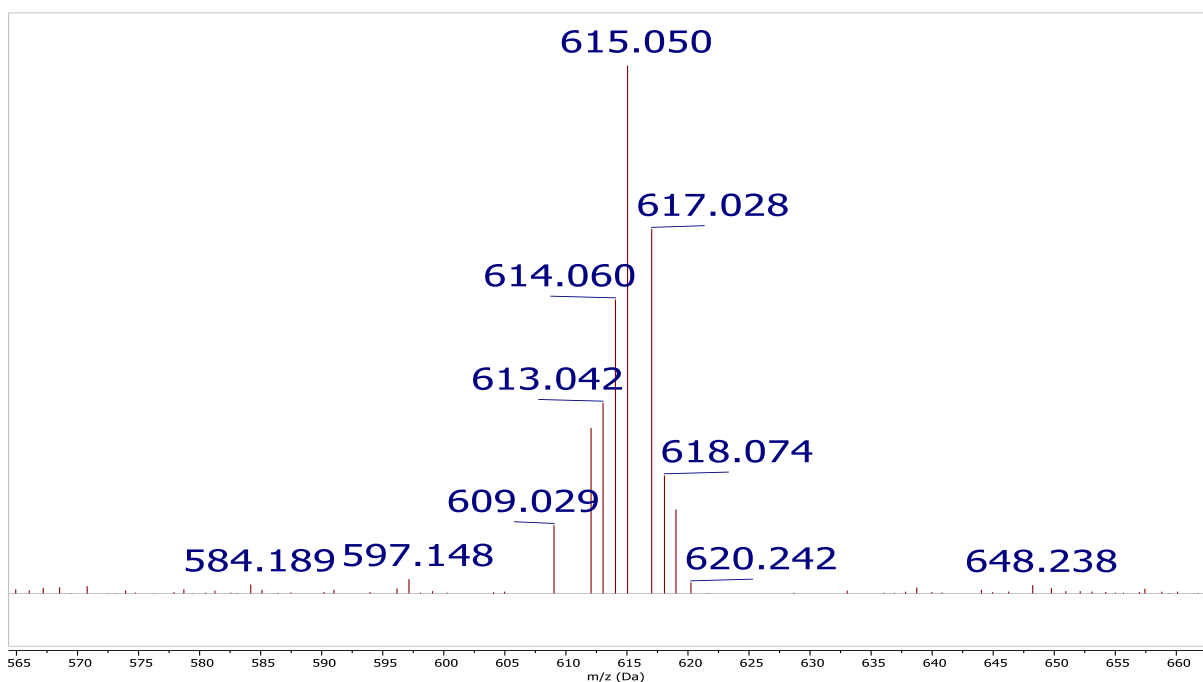
Fragmentos	Razão carga/massa (<i>m/z</i>)
	567,026
	566,039
	573,130

Fonte: elaborado pelo autor.

Já para o *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)Cl](PF₆), Figura 21, apresentou também três fragmentações relevantes sendo elas em 615,0500 *m/z*, 614,060 *m/z* e 620,2420 *m/z*.

Para o fragmento em 615,0500 *m/z* é atribuído ao íon molecular do composto, no fragmento 614,060 *m/z* é atribuído ao L₁ desprotonado, ou seja, o ligante benzimidazol sem o hidrogênio e no sinal referente a fragmentação 620,2420 *m/z* é atribuído ao complexo tendo seu L₂ substituído por uma molécula de acetonitrila. Na Figura 22 é possível visualizar os principais fragmentos observados.

Figura 21- Espectro de massas para o composto *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)Cl](PF₆).



Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 22 - Relação entre os fragmentos observados e sua razão massa/carga (*m/z*) para o complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)Cl](PF₆).

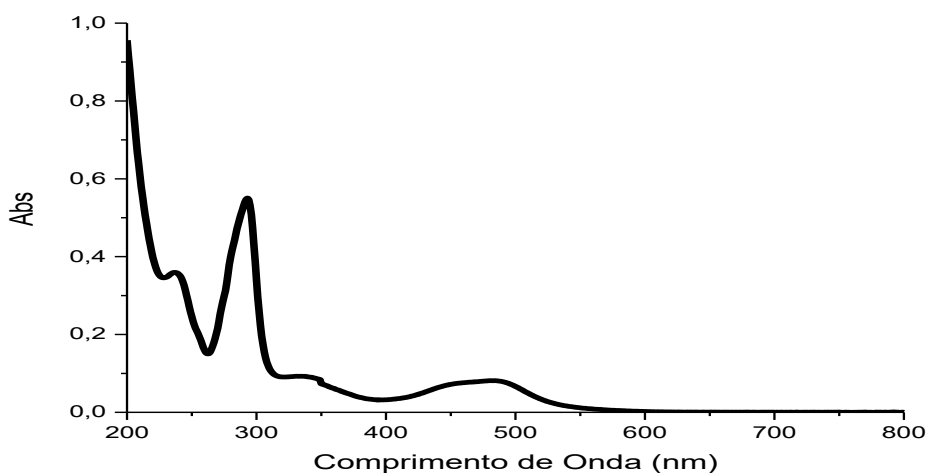
Fragmentos	Razão carga/massa (<i>m/z</i>)
	615,050
	614,060
	620,242

Fonte: elaborado pelo autor.

4.2 - Caracterização dos complexos *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)₂]²⁺ e *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)₂]²⁺

Os espectros eletrônicos na região do Uv-vis para os complexos *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)₂]²⁺ e *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)₂]²⁺ feito em acetonitrila estão apresentados na Figura 23 e Figura 25. No espectro do complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)₂]²⁺ pode-se observar das bandas na região do ultravioleta uma em 236 nm e a outra em 292 nm bandas essas atribuídas a sistemas semelhantes reportados na literatura⁶¹ a transições intraligantes (IL) $\pi^* \leftarrow \pi$, já na região do ultravioleta próximo e visível é possível observar duas bandas: 338 nm e 464 nm tais bandas são atribuídas as transições de transferência de carga metal ligante (MLCT) $\pi^*(bpy) \leftarrow d\pi(Ru)$, todas atribuições se encontram no Apêndice F.

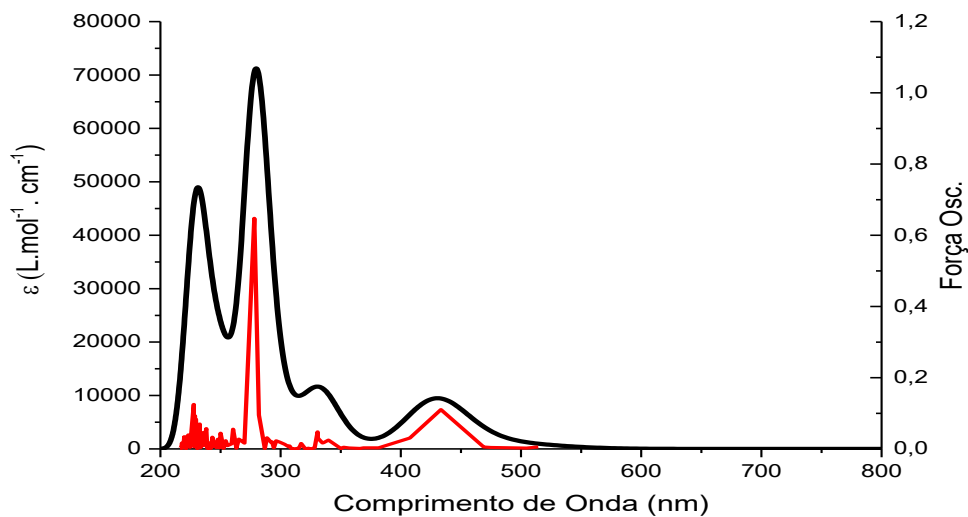
Figura 23 - Espectro eletrônico do íon complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)₂]²⁺ 4,30 μmolL⁻¹ em acetonitrila.



Fonte: elaborado pelo autor.

No cálculo computacional TD-DFT observou-se uma similaridade no perfil espectral do complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)₂]²⁺ feito em acetonitrila como mostrado na Figura 24 no qual apresentou também duas bandas na região do ultravioleta: 230 nm e 279 nm e duas bandas nas regiões do ultravioleta próximo e visível: 330 nm e em 431 nm. As transições corroboram com as transições experimentais já mencionadas anteriormente.

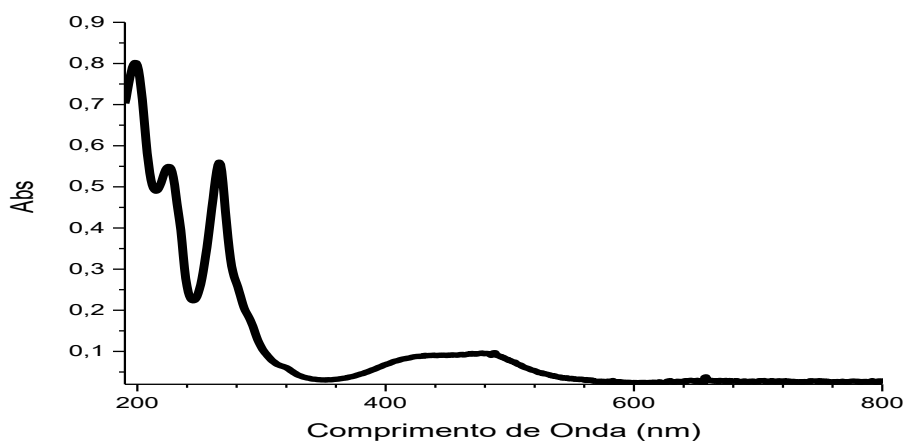
Figura 24 - Espectro eletrônico teórico da espécie $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})_2]^{2+}$ simulado em acetonitrila.



Fonte: elaborado pelo autor.

No espectro do íon complexo $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})_2]^{2+}$ foram observados apenas três bandas sendo duas delas na região do ultravioleta 225 nm e 265 nm essas bandas possuem transições intraligantes (IL) $\pi^* \leftarrow \pi$. Na região de menor energia, no visível é observado uma banda larga em 458 nm bandas características para sistemas contendo como ligante a fenantrolina e é atribuída a transição de carga metal ligante³⁹ (MLCT) $\pi^*(\text{phen}) \leftarrow d\pi(\text{Ru})$.

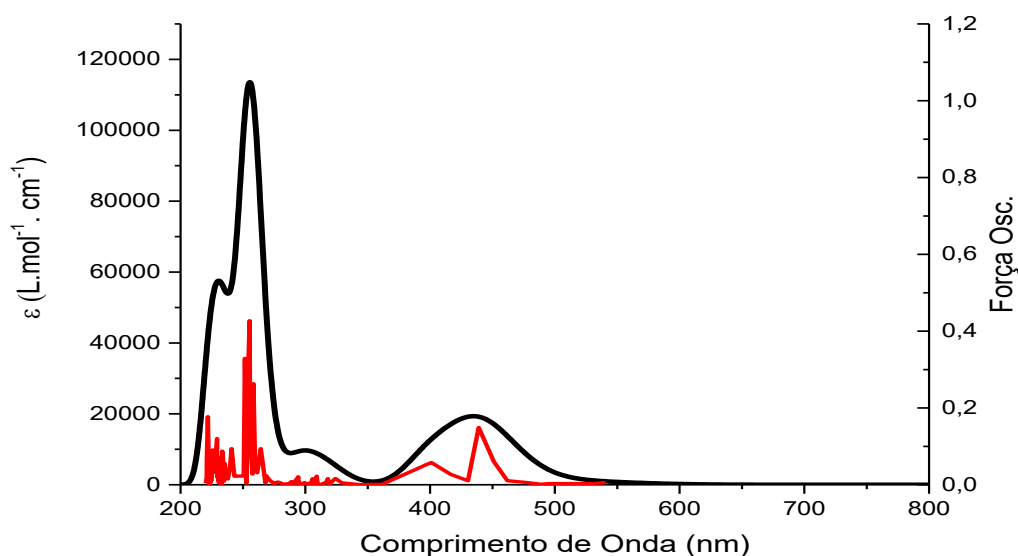
Figura 25- Espectro eletrônico do íon complexo $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})_2]^{2+}$ $3,50\mu\text{molL}^{-1}$ em acetonitrila.



Fonte: elaborado pelo autor.

O espectro teórico, Figura 26, para a espécie cis -[Ru(phen)₂(Bzim)₂]²⁺ observe-se também um perfil espectral semelhante ao espectro teórico com duas bandas na região do ultravioleta e uma banda larga na região do visível. Os valores das bandas teóricas são: 229 nm, 254 nm e 437 nm.

Figura 26 - Espectro eletrônico teórico da espécie cis -[Ru(bpy)₂(Bzim)₂]²⁺ simulado em acetonitrila.



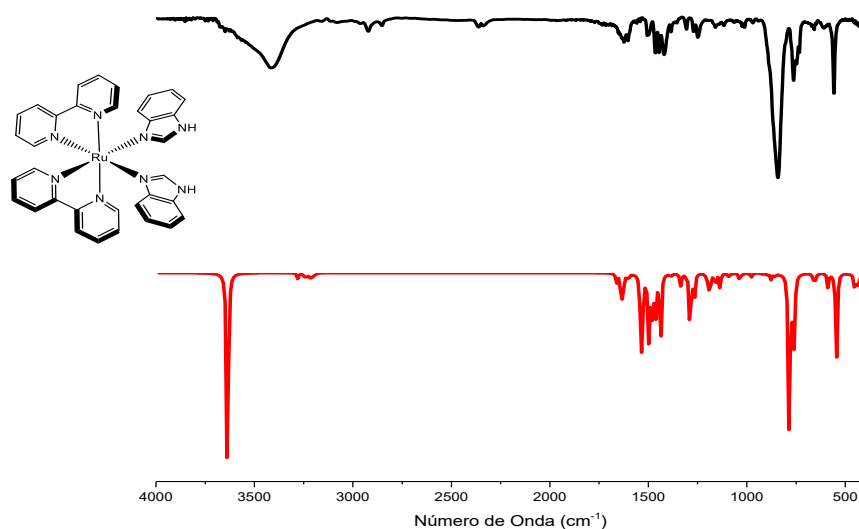
Fonte: elaborado pelo autor.

4.2.1 – Espectroscopia vibracional na região do infravermelho dos complexos cis -[Ru(bpy)₂(Bzim)₂](PF₆)₂ e cis -[Ru(phen)₂(Bzim)₂](PF₆)

Os espectros experimentais de absorção na região do infravermelho para os complexos cis - [Ru(bpy)₂(Bzim)₂](PF₆)₂ e cis -[Ru(phen)₂(Bzim)₂](PF₆)₂ também foram obtidos. Para a espécie cis - [Ru(bpy)₂(Bzim)₂](PF₆)₂ na Figura 27 foram observados alguns sinais relevantes a ser discutido, os seguintes sinais são: 3412 cm⁻¹ ν(N-H), 1622 cm⁻¹ δ(N-H), 1462 cm⁻¹ ν(C=C), 1434 cm⁻¹ ν(C=N) e 843 cm⁻¹ ν(P-F)^{53,54}.

Por TD-DFT foi obtido o espectro vibracional na região do infravermelho para esse espécie como mostrado na Figura 27 do complexo em (—) o espectro experimental e em (-) o espectro teórico. Pode-se inferir, com base nos espectros que ambos apresentam uma semelhança espectral.

Figura 27 - Espectro vibracional do composto *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)₂](PF₆)₂ feito pastilha de KBr em (—) o espectro experimental e em (—) o espectro teórico.



Fonte: elaborado pelo autor.

Na Tabela 1.0 estão relacionados os principais modos vibracionais para o complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)₂](PF₆)₂ e seus número de onda.

Tabela 1.0 – Modos vibracionais selecionados do complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)₂](PF₆)₂ obtidos em pastilha de KBr.

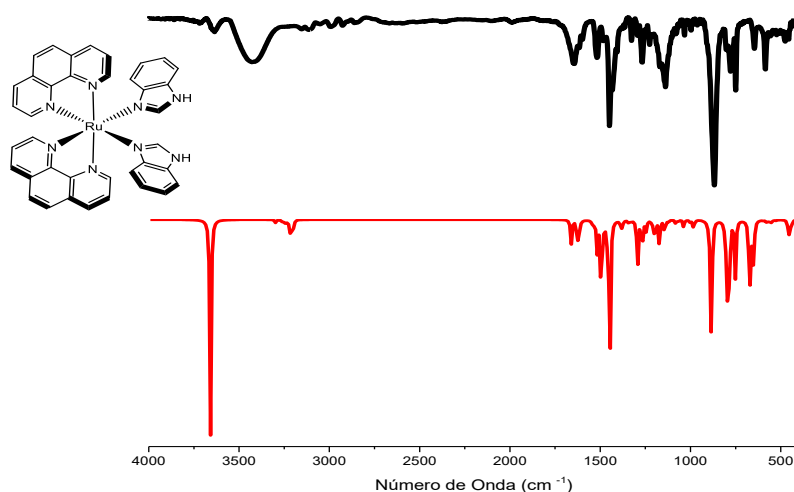
Número de onda (cm ⁻¹)	Modos Vibracionais
3412	ν(N-H)
1622	δ(N-H)
1462	ν(C=C)
1434	ν(C=N)
766	δ(C-H)
556	δ(P-F)
840	ν(P-F)

Fonte: elaborado pelo autor.

No espectro experimental de absorção na região do infravermelho para o *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)₂](PF₆)₂ foram observados sinais referentes a estrutura proposta no qual fo-

ram atribuídos 3424 cm^{-1} $\nu(\text{N-H})$, 1629 cm^{-1} $\delta(\text{N-H})$, 1475 cm^{-1} $\nu(\text{C=C})$, 1433 cm^{-1} $\nu(\text{C=N})$ e 844 cm^{-1} $\nu(\text{P-F})$. No cálculo computacional, foi possível se obter o espectro teórico para essa espécie como mostrado na Figura 28, os espectros em questão possuem perfis espectrais semelhantes na Tabela 2.0 estão apresentados os modos vibracionais mais relevantes para o complexo.

Figura 28 - Espectro vibracional do composto *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)₂](PF₆)₂ feito pastilha de KBr em (—) o espectro experimental e em (—) o espectro teórico.



Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 2.0 – Modos vibracionais selecionados do complexo $-\text{[Ru(phen)}_2\text{(Bzim)}_2\text{](PF}_6\text{)}_2$ obtidos em pastilha de KBr.

Número de onda (cm^{-1})	Modos Vibracionais
3424	$\nu(\text{N-H})$
1629	$\delta(\text{N-H})$
1475	$\nu(\text{C=C})$
1433	$\nu(\text{C=N})$
754	$\delta(\text{C-H})$
550	$\delta(\text{P-F})$
838	$\nu(\text{P-F})$

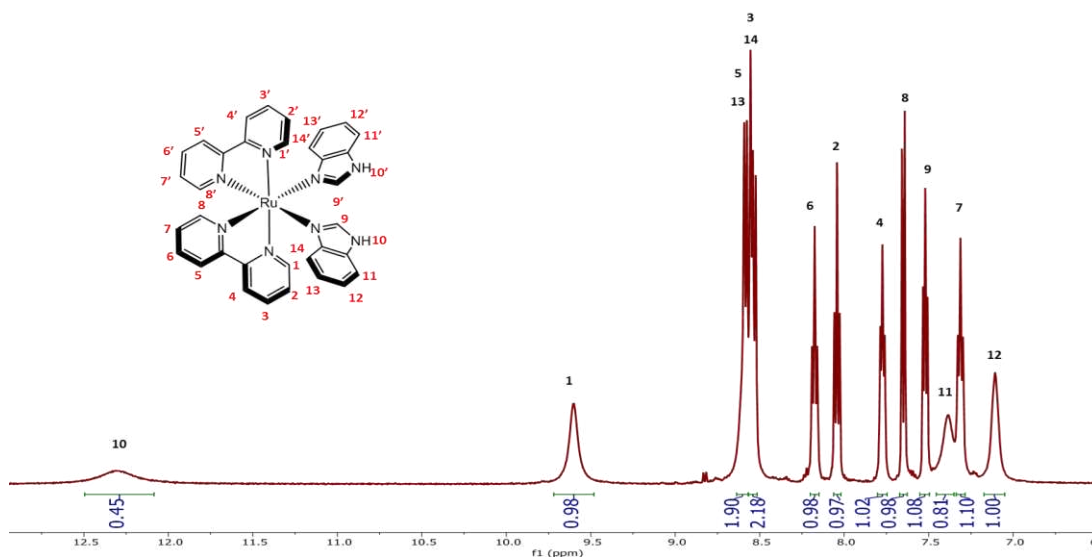
Fonte: elaborado pelo autor.

4.2.2 – Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H dos compostos $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})_2]^{2+}$ e $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})_2]^{2+}$.

O espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H da espécie $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})_2]^{2+}$ está apresentado na Figura 29. Pode-se observar que na região de hidrogênios aromáticos⁵⁴ foram identificados os sinais referentes ao ligante bipyridina como também, na mesma região, os sinais referentes ao ligante benzimidazol no qual apresentou os seguintes sinais: 12,30 ppm, 8,58 ppm, 8,54 ppm, 7,56 ppm, 7,39 ppm e 7,09 ppm. As atribuições para o complexo $\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})_2]^{2+}$ e os sinais dos valores do deslocamento químico estão contidos do Apêndice G.

O espectro apresentou apenas sinais de integração referente a 14 hidrogênio, isso sugere que cada sinal corresponde a um par de hidrogênios magneticamente equivalentes⁵⁴ e que, portanto, a simetria do complexo foi mantida tal como no precursor $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2]$.

Figura 29 - Espectro de RMN ^1H do composto $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})_2]^{2+}$ feito em acetona deuterada d^6 .

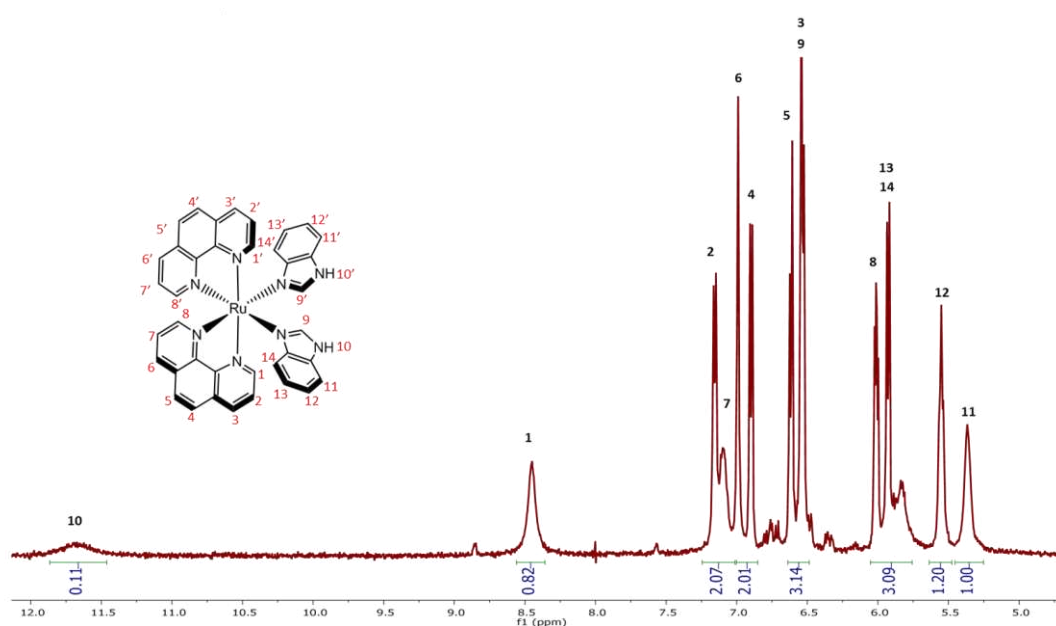


Fonte: elaborado pelo autor.

No espectro de RMN de ^1H para o complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})_2]^{2+}$ apresentado na Figura 30 também pode-se observar, pelos sinais de integração, que essa espécie apresenta apenas 14 hidrogênios corroborando com a estrutura proposta, tendo em vista que a conformação *cis* favorece o mesmo ambiente químico fazendo com que ao invés de ter sinais para

os 28 hidrogênios sejam observados^{54,59,62} apenas 14 hidrogênios. Os sinais referentes ao ligante benzimidazol são: 13,31 ppm, 8,18 ppm, 7,56 ppm e 7,06 ppm. As atribuições para o complexo $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})_2]^{2+}$ e os sinais dos valores do deslocamento químico estão contidos do Apêndice G.

Figura 30 - Espectro de RMN ^1H do composto $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})_2]^{2+}$ feito em acetona deuterada d^6 .



Fonte: elaborado pelo autor.

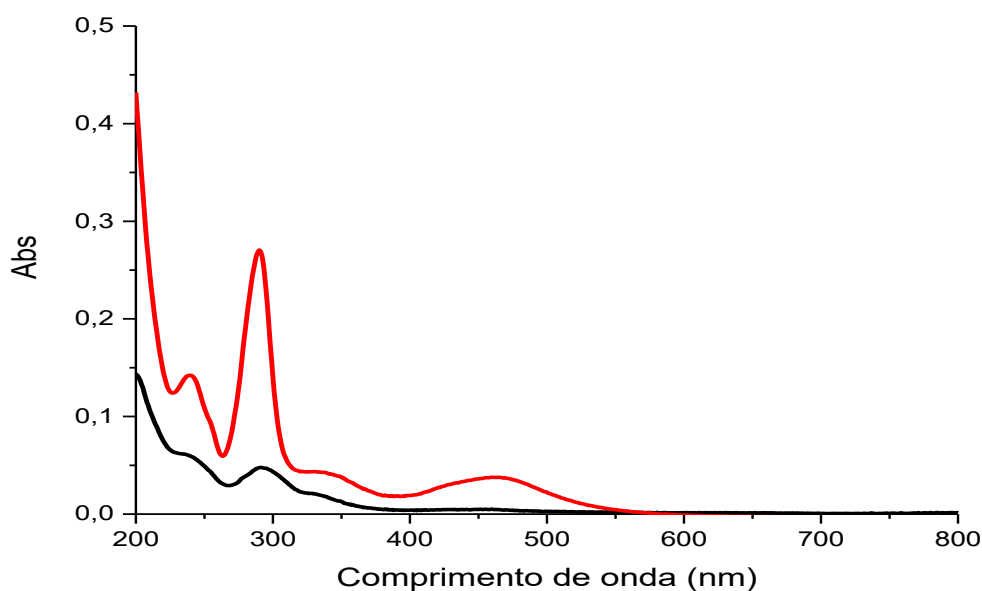
4.3 - Caracterização dos complexos $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{L}]^{m+}$ onde $\text{L}_2 = \text{NO}_2$ e NO^+

Na Figura 31 os espectros experimental obtidos na espectroscopia eletrônica na região do UV-vis para os complexos $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+(\text{---})$ e $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}(\text{---})$ sobrepostos feito em acetonitrila.

Para o complexo $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+$ observou-se quatro bandas sendo duas delas na região do ultravioleta uma em 239 nm e a outra em 290 nm, utilizando o cálculo computacional pode-se obter o espectro teórico, apresentado na Figura 32, e atribuir para cada banda suas transições. Para a primeira, em 239 nm apresenta contribuições majoritárias com transições HOMO-5 \rightarrow LUMO+5 (72%), HOMO-6 \rightarrow LUMO+4 (4%) e HOMO-4 \rightarrow LUMO +9

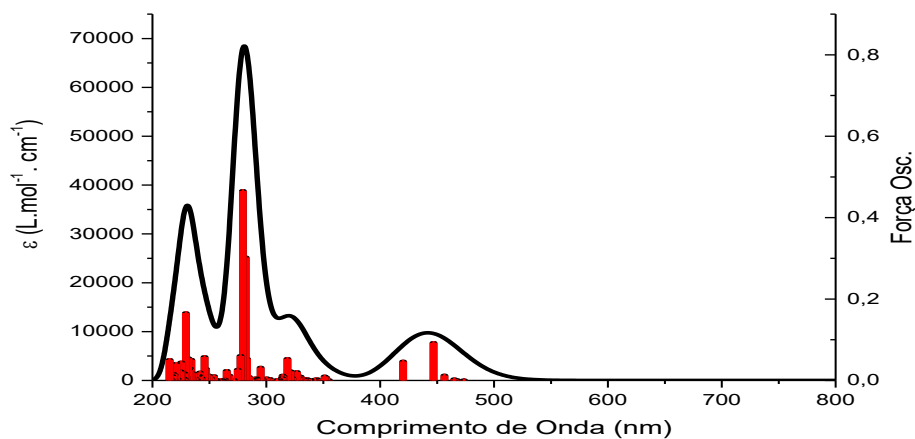
(2%). Visto que, conforme pode ser observado na Figura 33 os orbitais HOMO-5 e LUMO+5 apresentam composição principal do ligante benzimidazol e bipyridina, respectivamente pode inferir que essa banda pode ser considerada como transferência de carga ligante ligante (LLCT). Já a banda em 290 nm tem suas principais contribuições HOMO-8→LUMO (42%), HOMO-7→LUMO (17%) e HOMO-8→LUMO+1 transição essa que é caracterizada como intraligante (IL) $\pi^* \leftarrow \pi$ ⁵¹.

Figura 31 - Espectro eletrônico na região do UV-vis feito em acetonitrila para os complexos $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+$ (—) e $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ (—).



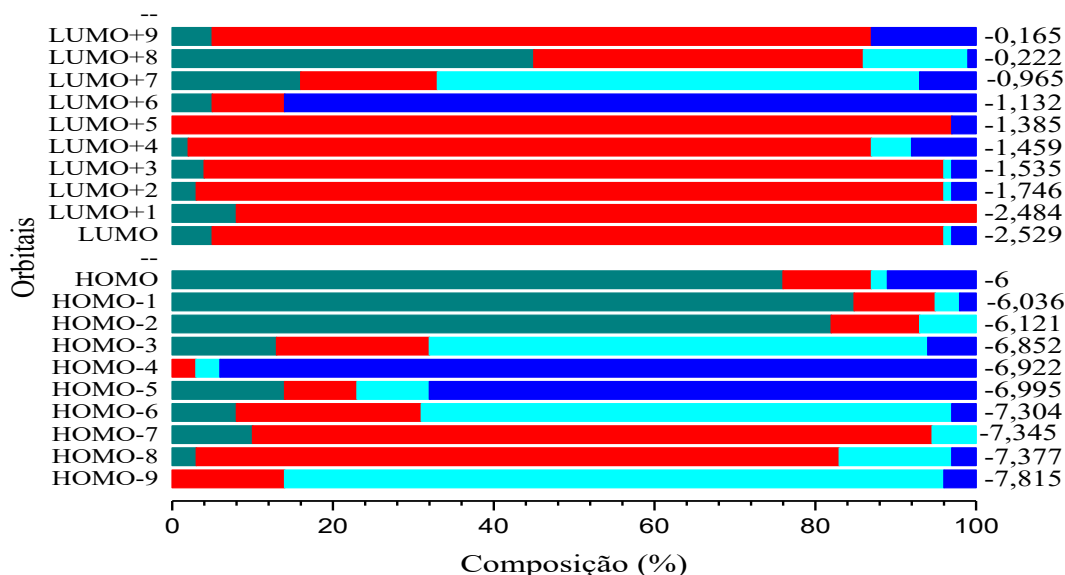
Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 32 - Espectro eletrônico teórico da espécie *cis*- $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+$ simulado em acetonitrila.



Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 33 - Contribuições dos orbitais moleculares da espécie *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)NO₂]⁺ em função de seus fragmentos: Ru (—), bpy (—), Cl⁻ (—), Bzim (—).



Fonte: elaborado pelo autor.

Na região espectral do ultravioleta próximo e visível observa-se duas bandas uma em 339 nm e em 463 nm. De acordo com as simulações computacionais realizadas, tem-se que para a banda 339 nm as seguintes contribuições HOMO-4→LUMO (42%), HOMO-1→LUMO+5 (33%) e HOMO-1→LUMO+7. Essa banda possui contribuições significativas dos orbitais HOMO-4 e HOMO -1 sendo esses orbitais majoritariamente pertencente ao ligante benzimidazol e do rutênio, respectivamente. Portanto, pode-se considerar que para essa banda tem caráter misto, tanto ligante ligante (LLCT) e transição de carga metal ligante (MLCT) $\pi^*(bpy) \leftarrow d\pi(Ru)^{51}$.

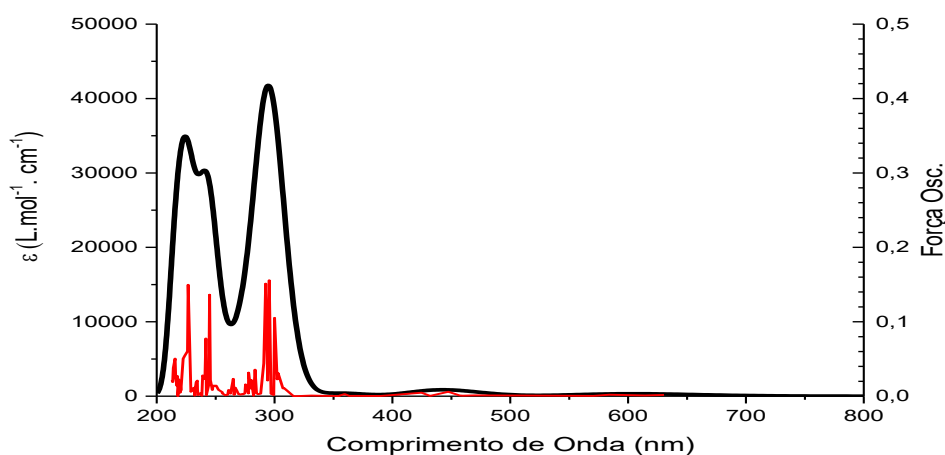
O espectro experimental referente ao complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)NO]³⁺ em preto observa-se diferentemente do nitrito complexo, em vermelho, apenas três bandas, duas na região no ultravioleta 236 nm e 289 nm e no visível uma em 330 nm. Por TD-DFT é possível se obter o tipo de transições pertencente a cada banda como mostrado nas Figuras 34 e 35.

Para a primeira banda, localizada na região do ultravioleta em 236 nm a qual apresenta composição HOMO-5→LUMO+3 (29%), HOMO-6→LUMO+3(8%) e HOMO-6→LUMO+5 (6%). Conforme fica evidente na figura de contribuição de orbitais, o HOMO-5 e LUMO+3 tem contribuições majoritária do ligante bipyridina para ambos os orbitais. Com isso, essa banda possui um caráter envolvendo do tipo intraligante (IL). Ainda na região do ul-

travioleta, há uma banda em 289 nm de composição HOMO-9→LUMO+ (61%), HOMO-5→LUMO+1 (10%) e HOMO-9→LUMO. Considerando que o orbital HOMO-9 tem caráter predominante do ligante bipyridina e LUMO+1 tem caráter do grupo nitrosil, a transição é classificada como transferência de carga ligante ligante (LLCT).

Na região do visível, os espectros eletrônicos apresentam um perfil de forma considerável menos intensa que o complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)NO₂]⁺. Em 330 nm há um composição dos respectivos orbitais HOMO-3→LUMO+6 (66%), HOMO→LUMO+5 (18%) e HOMO-6→LUMO (3%) sendo os orbitais HOMO-3 e LUMO+6 de composição majoritária, respectivamente, benzimidazol e rutênio a transição pode ser considerada transição intra-ligante (IL) $\pi^* \leftarrow \pi$ ⁵¹.

Figura 34 - Espectro eletrônico teórico da espécie *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)NO]³⁺ simulado em acetonitrila.



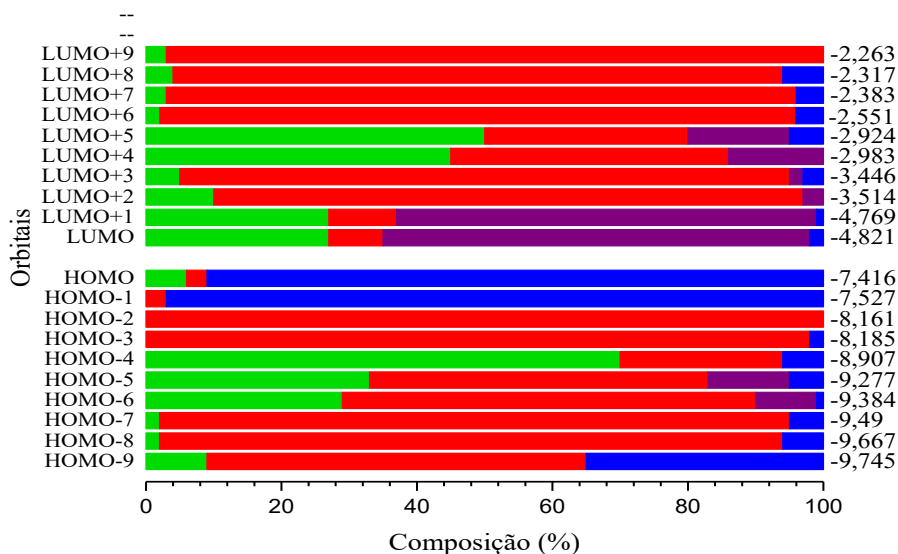
Fonte: elaborado pelo autor.

O fato dos deslocamentos, comparando com o nitrito complexo, para regiões de maiores energias, ou seja, menor comprimento de onda também está relacionado ao ligante, em específico o grupo nitrosil (NO⁺), que por conta de ter em seu orbital molecular orbitais π^* vazios, este aceita mais densidade eletrônica do centro metálico, fazendo com que ocorra a retrodoação eletrônica do metal/ligante processo esse denominado de π -back-bonding⁶⁴.

Tal fato pode ser confirmado no deslocamento da banda maior comprimento de onda que se tinha no complexo com nitrito, já com a coordenação do NO⁺ ocorreu um acréscimo do *gap* de energia, que por conta da retrodoação π , e conseqüentemente, ocasionado no

deslocamento da banda para a região do ultravioleta, por isso que para o complexo com NO não observa-se nenhuma banda nas regiões de maiores comprimentos de onda.

Figura 35 - Contribuições dos orbitais moleculares da espécie $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ em função de seus fragmentos: Ru (—), bpy (—), NO^+ (—), Bzim (—).



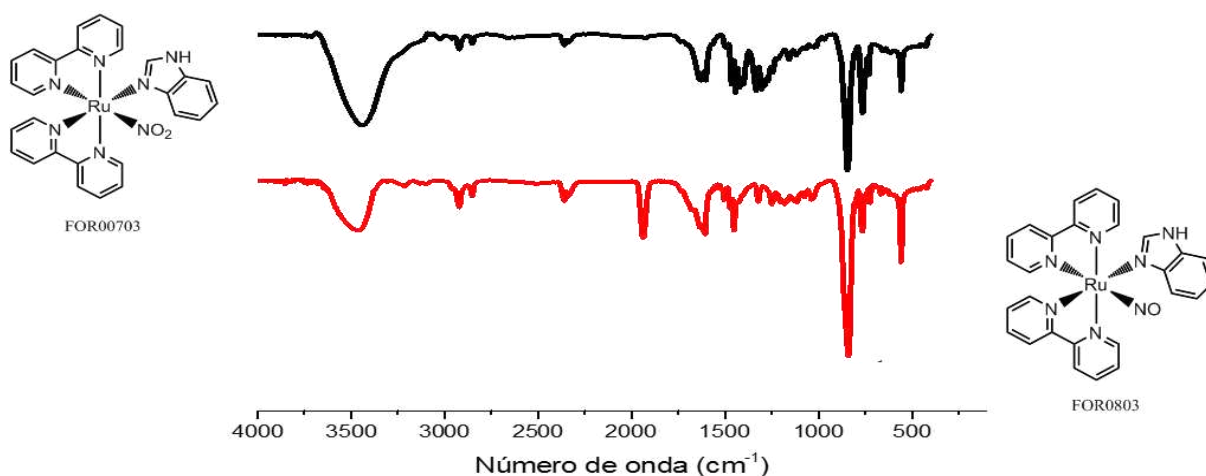
Fonte: elaborado pelo autor.

4.3.1 - Espectroscopia vibracional na região do infravermelho para os compostos $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+$ e $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ feito em pastilha de KBr.

Os espectros vibracionais na região do infravermelho dos compostos $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2](\text{PF}_6)$ (—) e $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}](\text{PF}_6)_3$ (—) são apresentados na Figura 35 a seguir. No espectro referente ao complexo com nitrito, $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2](\text{PF}_6)$, pode-se observar os sinais atribuídos as ligações do nitrito um estiramento assimétrico e um estiramento simétrico, nos quais corroboram com a presença do grupo nitrito coordenado ao centro metálico.

Outros sinais relevantes foram identificados como 3438 cm^{-1} $\nu(\text{N-H})$, 1630 cm^{-1} $\delta(\text{N-H})$, 1464 cm^{-1} $\nu(\text{C=C})$ e o sinal referente ao estiramento da ligação P-F característica do contraíon PF_6 , as demais atribuições estão contidas na Tabela 3.0.

Figura 36 - Espectros vibracionais na região do infravermelho para as espécies $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2](\text{PF}_6)$ (—) e $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}](\text{PF}_6)_3$ (—) feito em pastilha de KBr.



Fonte: elaborado pelo autor.

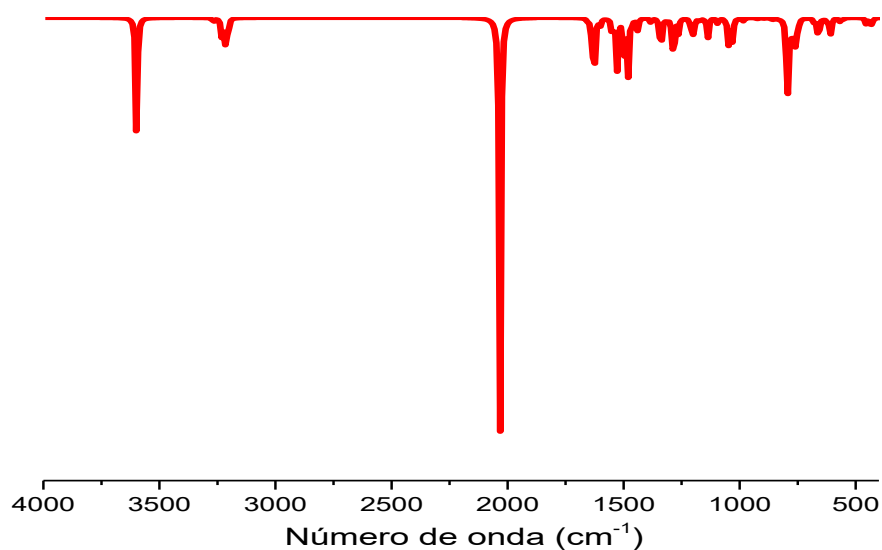
Analisando o nitrosil complexo é possível notar um surgimento de um sinal em 1940 cm^{-1} em relação ao espectro do composto *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)NO₂](PF₆). Utilizando cálculo computacional é possível, no espectro teórico na Figura 37, observar um sinal na mesma faixa do número de onda 1940 cm^{-1} 2000 cm^{-1} do espectro experimental corroborando com espectro experimental, as demais atribuições estão contidas na Tabela 3.0.

Tabela 3.0 – Modos vibracionais selecionados complexos FOR0703 e FOR0803 feito em pastilha de KBr.

Número de onda (cm ⁻¹)		Modos Vibracionais
FOR0703	FOR0803	
3438	3451	$\nu(\text{N-H})$
1630	1636	$\delta(\text{N-H})$
1464	1451	$\nu(\text{C=C})$
1444	1449	$\nu(\text{C=N})$
1336	-	$\nu_{\text{assim}}(\text{NO}_2^-)$
1309	-	$\nu_{\text{sim}}(\text{NO}_2^-)$
-	1940	$\nu \text{ N}\equiv\text{O}$
845	841	$\nu(\text{P-F})$

Fonte: elaborado pelo autor

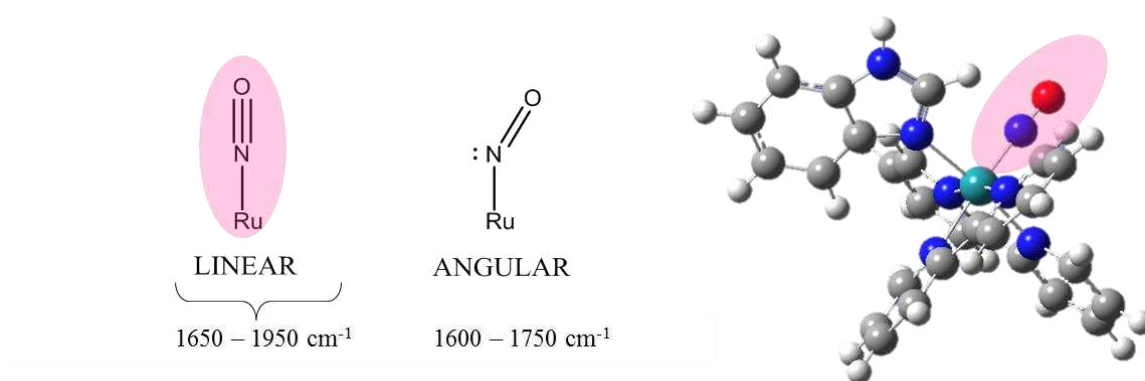
Figura 37 – Espectro teórico vibracional na região do infravermelho para as espécie *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)NO](PF₆)₃.



Fonte: elaborado pelo autor.

O ligante nitrosil, segundo a literatura, pode estar coordenado ao centro metálico de duas formas: angular e linear a diferença entre as geometrias pode ser atribuída através do valor de estiramento da ligação $\text{N}\equiv\text{O}$ que pode nos dar indícios, fortemente, se o ligante se encontra na forma NO^+ (linear) ou NO^0/NO^- (angular)⁶⁵ como mostrado na Figura 38.

Figura 38 – Geometrias de coordenação do ligante NO ao átomo de rutênio e geometria obtida no cálculo computacional para a espécie $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$.



Fonte: elaborado pelo autor.

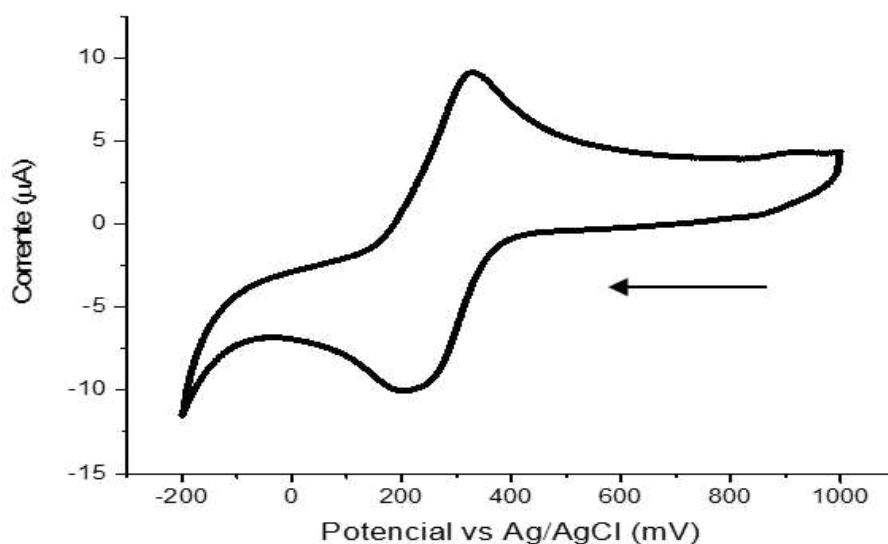
... sinais vibracionais com frequências elevadas, cujo valor está entre 1650 e 1950 cm^{-1} , indicam a presença do ligante na geometria linear. Valores na faixa de 1600 a 1750 cm^{-1} por sua vez, sugerem forma angular^{53,65}. Com isso, e com dados teóricos, e visto que para o espectro experimental se observa um sinal em 1940 cm^{-1} , pode-se inferir que para o compos-

to $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}](\text{PF}_6)_3$ o ligante (NO) apresenta-se como nitrosil (NO^+), sendo do tipo $\text{Ru} - \text{NO}^+$, como mostrado na Figura 38 onde se encontra também a geometria proposta segundo os cálculos teóricos obtidos para essa espécie.

4.3.2 – Eletroquímica: voltametria cíclica para o íon complexo $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ feito em NaTFA, $0,1 \text{ molL}^{-1}$ pH = 1,5.

Na Figura 39 apresenta o voltamograma cíclico para o nitrosil complexo. Foi observado um valor de $E_{(1/2)} = + 265 \text{ mV}$ sendo atribuído ao par redox NO^+/NO^0 . O potencial redox $\text{Ru}^{\text{III}}/\text{Ru}^{\text{II}}$ não é observado na faixa de varredura em meio aquoso, visto que a estabilização do centro metálico promovida pela coordenação do ligante nitrosil desloca esse potencial geralmente para valores acima de $2,0\text{V}^{66}$.

Figura 39 – Voltamograma cíclico para o íon complexo $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ feito em NaTFA, $0,1 \text{ molL}^{-1}$ pH=1,5.



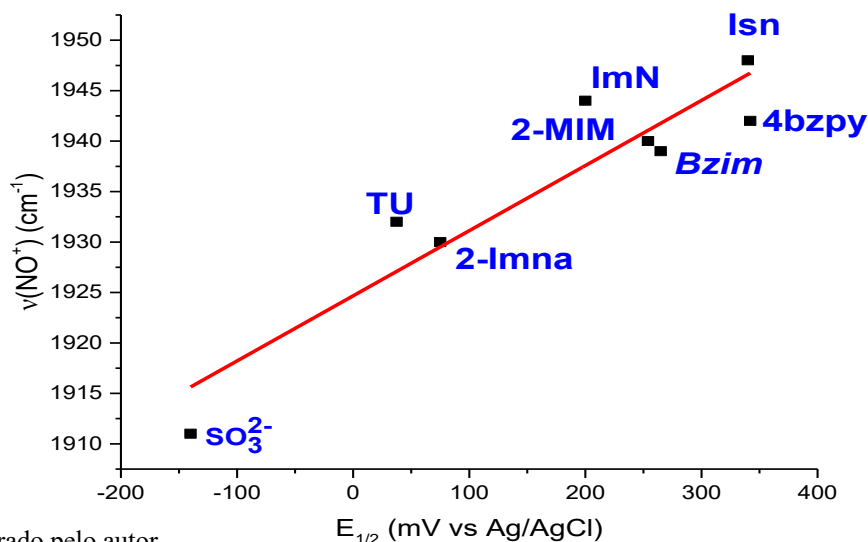
Fonte: elaborado pelo autor.

Além disso, tal como explicado anteriormente para os espectros de infravermelho, a diferença do caráter π -aceptor do ligante auxiliar tem influência nas características eletrônicas do grupo nitrosil. Isso reflete diretamente no valor do seu potencial redox, que será tanto maior quanto menor for a retrodoação proveniente do metal.

Conhecendo-se os valores de potencial de meia-onda para o par redox NO^+/NO^0 e os valores de frequência de estiramento da ligação $\text{N}\equiv\text{O}$, pode-se correlacionar esses dois parâmetros a fim de se comparar as propriedades dos complexos sintetizados frente a compostos similares descritos por outros autores^{67,68}. Tal correlação é possível, visto que, conforme comentado anteriormente, tanto as características espectroscópicas como eletroquímicas dos nitrosilo complexos são determinadas pelo caráter eletrofilico do fragmento Ru-NO , o qual é consideravelmente influenciado pelos ligantes auxiliares presentes na esfera de coordenação.

O gráfico da Figura 40 apresenta a relação entre valores de $E_{1/2}$ e de $\nu(\text{N}\equiv\text{O})$ para uma série de complexos de fórmula geral $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{L})\text{NO}]^{n+}$. Observa-se que os dois parâmetros em questão estão diretamente relacionados e verifica-se valores tanto maiores quanto menor for a extensão da interação $(\text{NO}^+)\pi^* \leftarrow d\pi(\text{Ru})$. De forma coerente a essa observação, verifica-se que os complexos contendo ligantes auxiliares fortemente π -aceptores estão na região superior direita do gráfico. O composto sintetizado $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ nesse trabalho apresenta coerência com os demais.

Figura 40 - Correlação de sinais vibracionais vs potencial de meia onda para compostos contendo o grupo nitrosil coordenado ao rutênio.



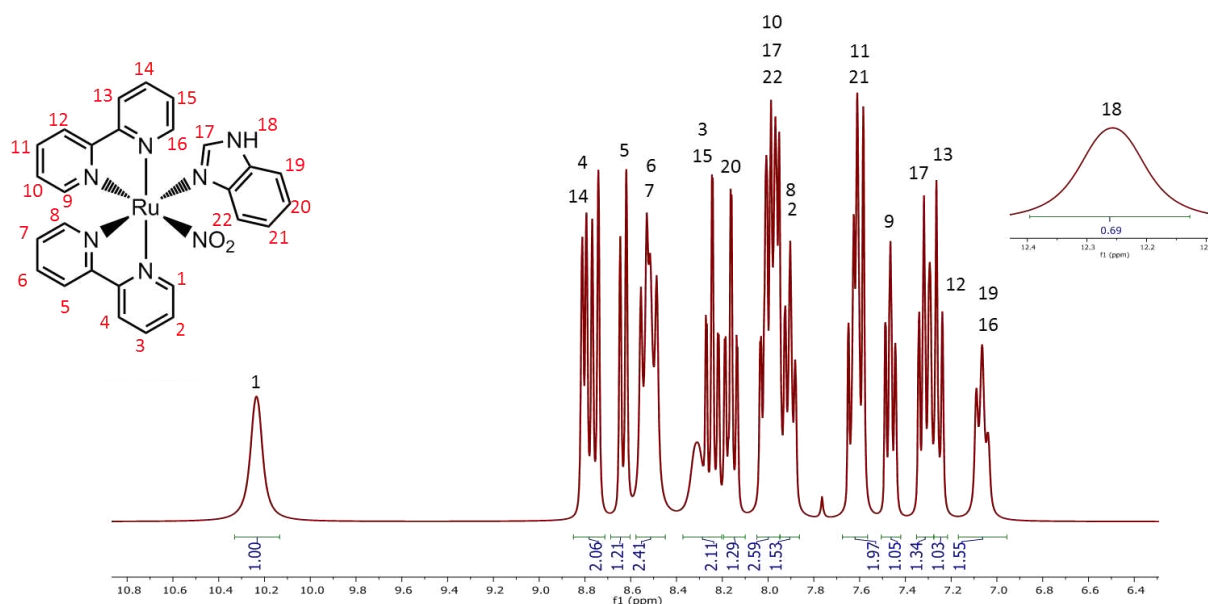
Fonte: elaborado pelo autor.

4.3.3 – Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear ^1H dos compostos $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{L}_2]^{n+}$ onde $\text{L}_2 = \text{NO}_2^-$ ou NO^+

Os espectros de RMN ^1H unidimensional foram obtidos utilizando como solvente acetona deuterada para os complexos *cis*- $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+$ e para o *cis*- $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ estão contidos na Figura 41 e Figura 42, respectivamente com suas atribuições. Os valores dos deslocamentos químicos para cada complexo se encontram apresentados no Apêndice H e I.

Para o nitrito complexo, foi observado que após a substituição do ligante cloreto por o nitrito o sinal no qual é atribuído H(1) ficou ainda mais desprotegido em relação ao cloreto complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{Cl}]^+$ por conta da proximidade do átomo de oxigênio, resultando no maior valor de deslocamento químico que para o cloreto complexo era 10,26 ppm e com a coordenação do nitrito passou a ser 10,33 ppm. Os sinais das bipyridinas foram observados, assim como do ligante benzimidazol que em comparação com o ligante livre apresentou um deslocamento químico em um campo mais baixo^{66,67}.

Figura 41 – Espectro de RMN ^1H para o composto $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+$ feito em acetona deuterada d^6 .



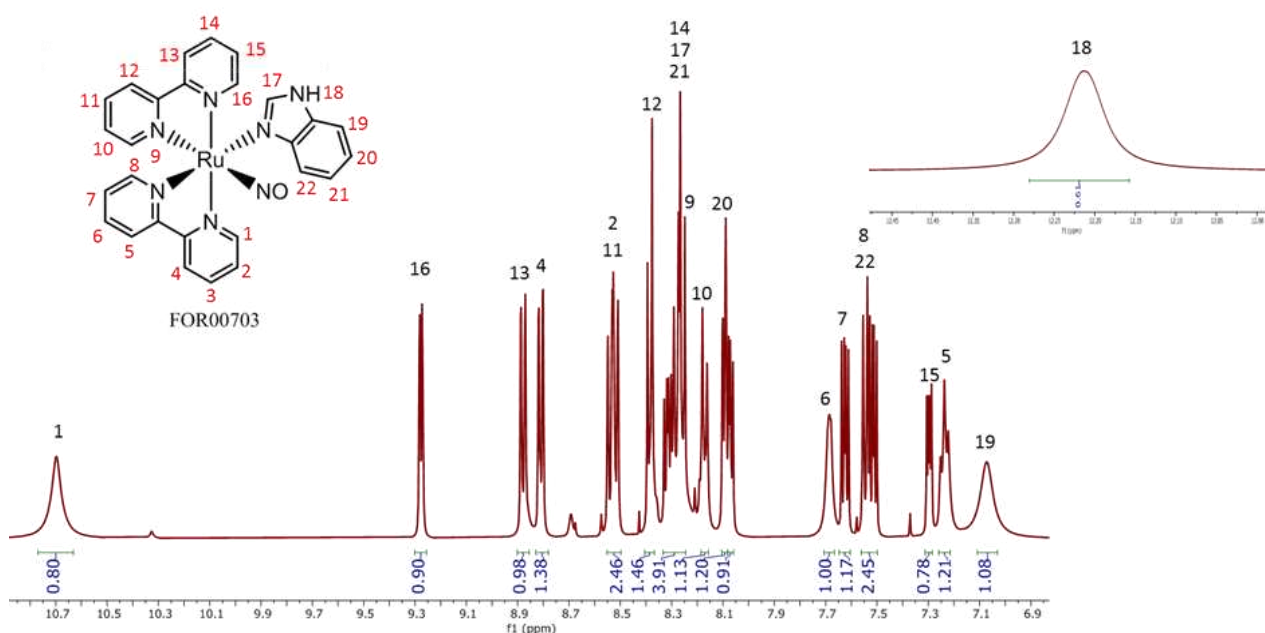
Fonte: elaborado pelo autor.

Já para o nitrosil complexo, verificou-se a manutenção dos sinais referentes a bipyridinas e do ligante benzimidazol bem como o deslocamento do hidrogênio H(1) para 10,77 ppm,, deixando mais desprotegido por conta da coordenação do grupo NO^+ .

Obteve-se sinais mais desdobrados, características que evidencia um grupo com um efeito indutivo mais forte, fazendo com que os hidrogênios fiquem mais desprotegidos.

Houve também uma mudança no perfil dos sinais atribuídos ao ligante benzimidazol, ficando mais desprotegidos, ou seja, aumentando seu deslocamento químico para alguns hidrogênios do ligante. Essas mudanças sugerem fortemente a coordenação do grupo nitrosil ao centro metálico como também o perfil dos picos sugere que o complexo manteve a simetria *cis*, conforme desejado.

Figura 42 – Espectro de RMN ^1H para o composto $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ feito em acetona deuterada d^6 .



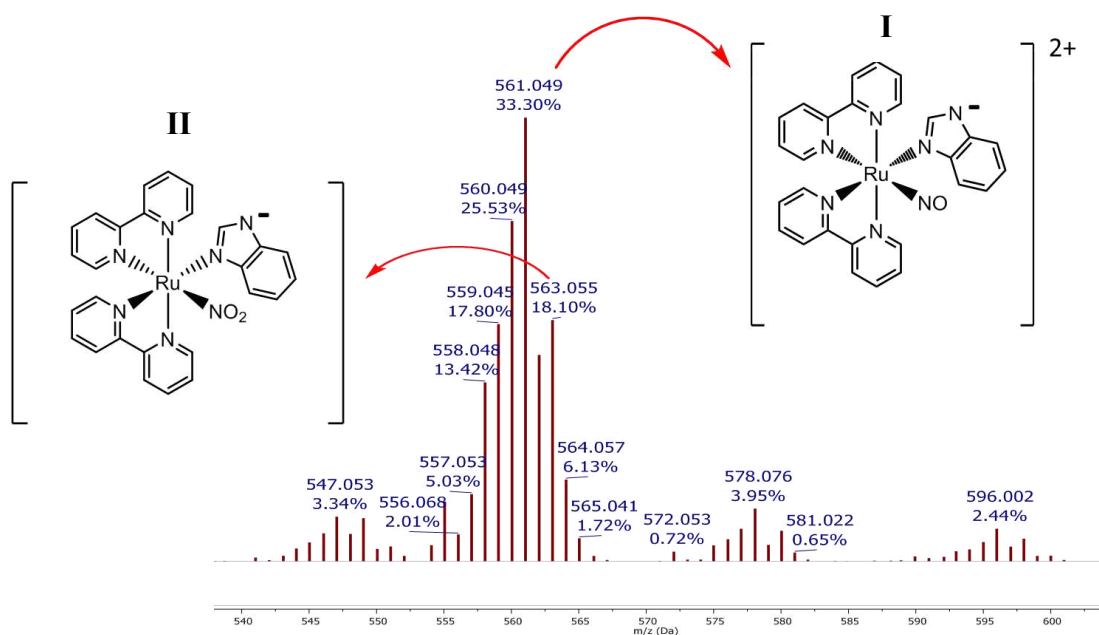
Fonte: elaborado pelo autor.

4.3.4 – Espectrometria de massas para os compostos $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+$ e $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$

O espectro de massa apresentado na Figura 43 para os compostos teve sua razão m/z obtidos através da fragmentação dos complexos na técnica realizada. Os valores apresentados no espectro concordam com as estruturas propostas. Para o complexo $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$, nitrosil complexo do ligante desprotonado (I), à análise permitiu identificar razão m/z igual a 561,0690 Da, fragmentação essa que corresponde ao íon complexo $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$, corroborando com sua massa teórica 561,090 Da.

Com as fragmentações sendo realizadas obteve-se o valor da razão m/z para o complexo com nitrito complexo cis -[Ru(bpy)₂(Bzim)NO₂]⁺ (**II**), e foi observado uma fragmentação referente a essa razão carga/massa com um valor igual a 563,05 Da (massa teórica = 563,09 Da), confirmando a ligação dos grupos orgânicos de interesse ao centro metálico benzimidazol e bipyridina, bem como a permanência e coordenação dos grupos L₂ = NO₂⁻.

Figura 43 - Espectros de massas para os compostos cis -[Ru(bpy)₂(Bzim)NO₂]⁺ e cis -[Ru(bpy)₂(Bzim)NO]³⁺.

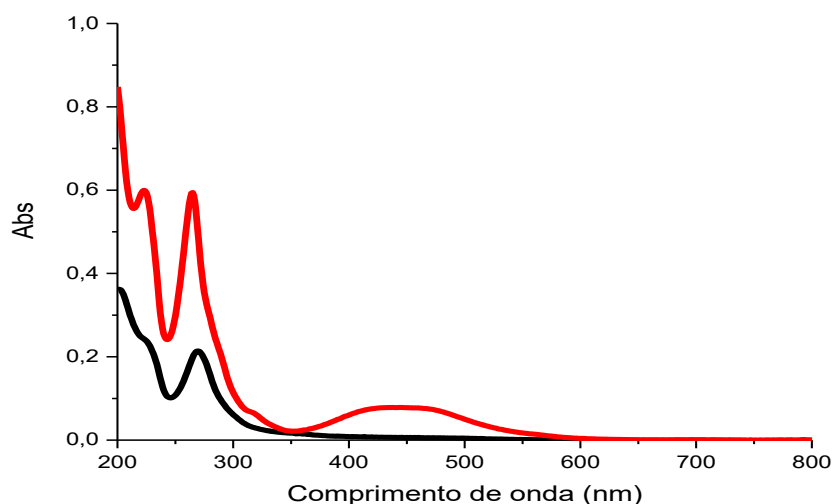


Fonte: elaborado pelo autor.

4.4 – Caracterização dos complexos [Ru(phen)₂(Bzim)L₂] onde L₂ = NO₂ e NO⁺

Os espectros eletrônicos na região do UV-visível para os íons complexos cis – [Ru(phen)₂(Bzim)NO₂]⁺ (–) e [Ru(phen)₂(Bzim)NO]³⁺ (–), ambos obtidos em acetonitrila são apresentados na Figura 44 sobrepostos.

Figura 44 - Espectro eletrônico na região do UV-vis feito em acetonitrila para os complexos [Ru(phen)₂(Bzim)NO₂]⁺ e [Ru(phen)₂(Bzim)NO]³⁺

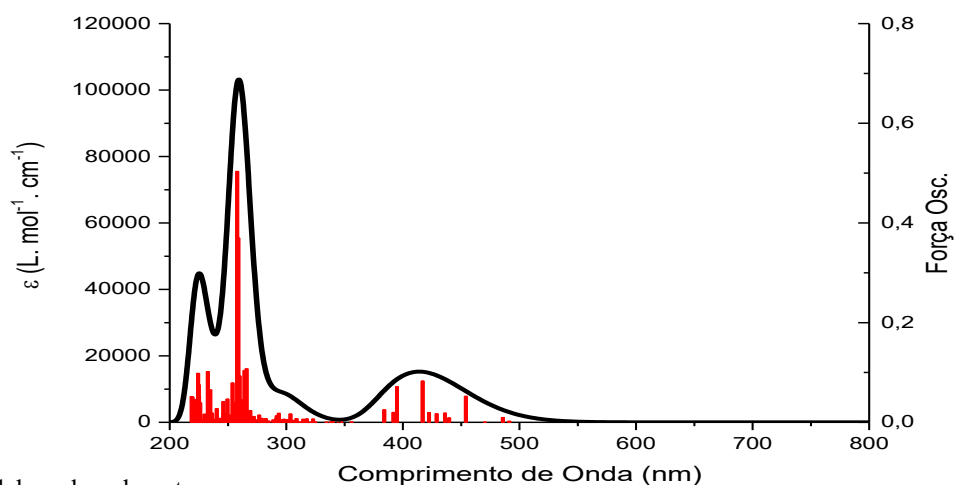


Fonte: elaborado pelo autor.

É notório uma distinção nos perfis espectrais para dois complexos na Figura 44, para o nitrito complexos observa-se três bandas de absorção bem características para sistemas que contém fenantrolina^{52,69}. Na região do ultravioleta, obtém-se duas bandas de forte intensidade uma em 222 nm e a outra em 264 nm. Na primeira, foram obtidas as seguintes transições HOMO-7→LUMO+4 (28%), HOMO-8→LUMO+4(16%) e HOMO-5→LUMO+6 (8%). Visto que, conforme pode ser observado nas Figuras 45 e 46 espectro eletrônico teórico para o complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+$ e no gráfico de contribuição de orbitais, é possível inferir que o orbital HOMO-7 e LUMO+4 é majoritariamente pertencente ambos ao ligante fenantrolina, com isso essa banda é considerada como intraligante (IL) $\pi^* \leftarrow \pi$ ³⁹.

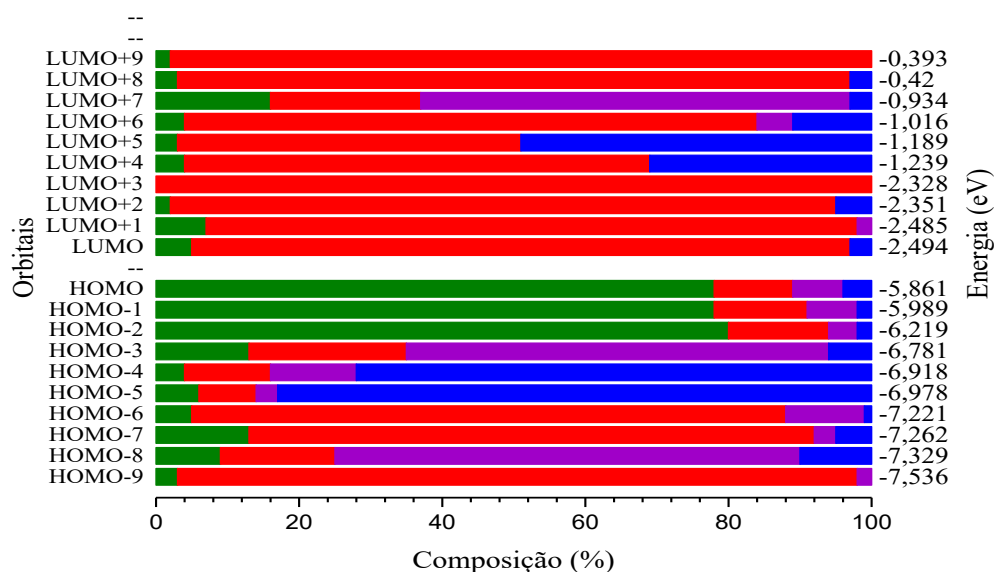
Por sua vez, para a banda 264 nm de composição HOMO→LUMO+9 (40%), HOMO-9→LUMO+3 (23%) e HOMO-9→LUMO+2 (18%), sendo assim essa banda apresenta uma transição mista tendo em vista que possui uma contribuição do orbital HOMO pertencente majoritariamente ao metal rutênio e HOMO-9 a fenantrolina. Logo, suas transições são transferência de carga metal ligante (MLCT) e intraligante (IL). Na região do visível, apresentou uma banda larga em 445 nm na qual apresentou as seguintes transições, segundo o cálculo computacional, HOMO-1→LUMO+3 (58%), HOMO-1→LUMO+3 (30%) e HOMO-2→LUMO (6%) o que indica que essa banda pode ser classificada como transição de carga metal ligante (MLCT) $\pi^*(\text{phen}) \leftarrow d\pi(\text{Ru})$ ³⁹.

Figura 45 - Espectro eletrônico teórico da espécie $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+$ simulado em acetonitrila.



Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 46 - Contribuições dos orbitais moleculares da espécie $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+$ em função de seus fragmentos: Ru (—), phen (—), NO_2 (—), Bzim (—).

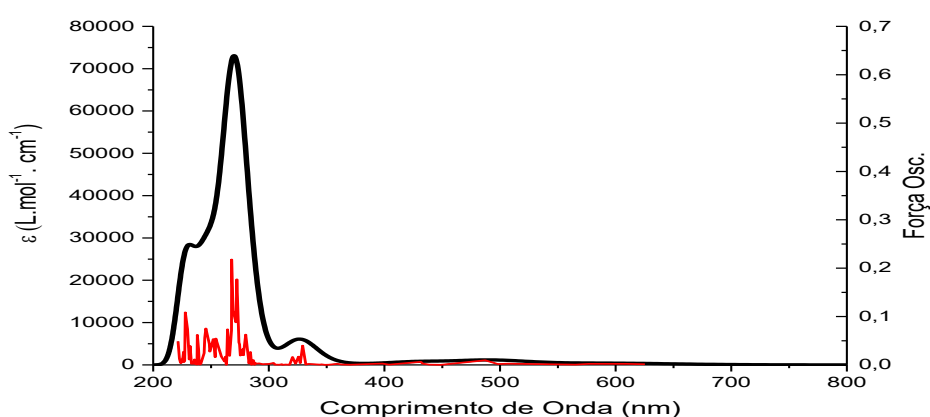


Fonte: elaborado pelo autor.

Porém, por conta da coordenação do grupo nitrosil (grupo π acceptor) o nitrosil complexo $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ pode ser observado que na região do visível para essa espécie é relativamente pobre em bandas⁷⁰. As bandas observadas na região do ultravioleta foram em 225 nm e 273 nm. Para a primeira banda, 225 nm, obtém-se as seguintes transições, de acordo com os cálculos computacionais foram: HOMO-3 \rightarrow LUMO+9 (70%), HOMO-8 \rightarrow LUMO+7 (10%) e HOMO-8 \rightarrow LUMO+2 (6%), e tendo em vista a Figura 47 e Figura 48, no espectro teórico e o percentual de composição de cada orbitais, o orbital HOMO-3 possui a composição do orbital

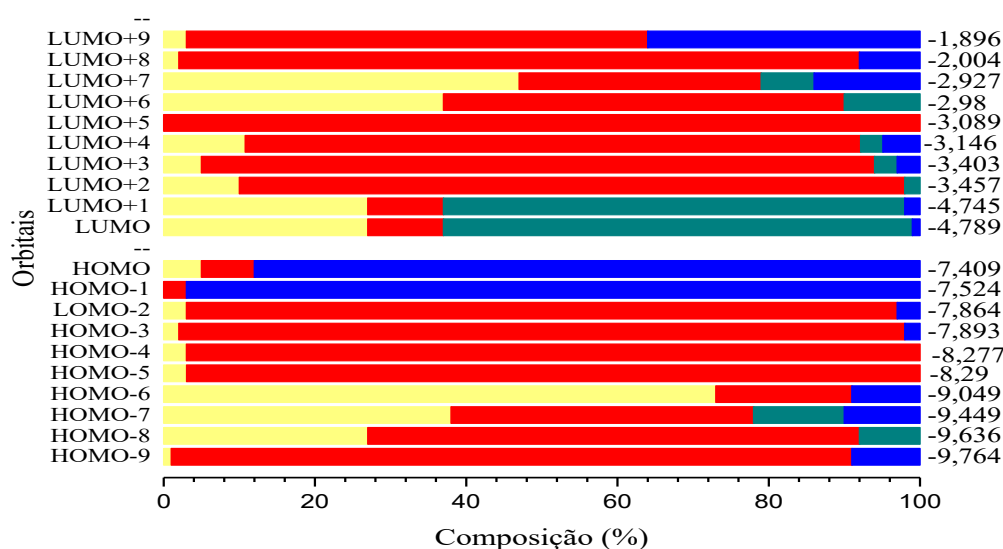
pertencente ao ligante fenantrolina e LUMO+9 tem maior composição também da fenantrolina, essa banda tem caráter de intraligante (IL) $\pi^* \leftarrow \pi$. Por sua vez, para a banda em 273 nm apresentou as seguintes contribuições HOMO-5 \rightarrow LUMO+3 (23%), HOMO-4 \rightarrow LUMO+8 (20%) e HOMO-9 \rightarrow LUMO+1 (5%) e pode ser classificada como uma transição intraligante (IL) $\pi^* \leftarrow \pi$ ³⁹.

Figura 47 - Espectro eletrônico teórico da espécie *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)NO]³⁺ simulado em acetonitrila.



Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 48 - Contribuições dos orbitais moleculares da espécie *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)NO]³⁺ em função de seus fragmentos: Ru (—), phen (—), NO (—), Bzim (—).



Fonte: elaborado pelo autor.

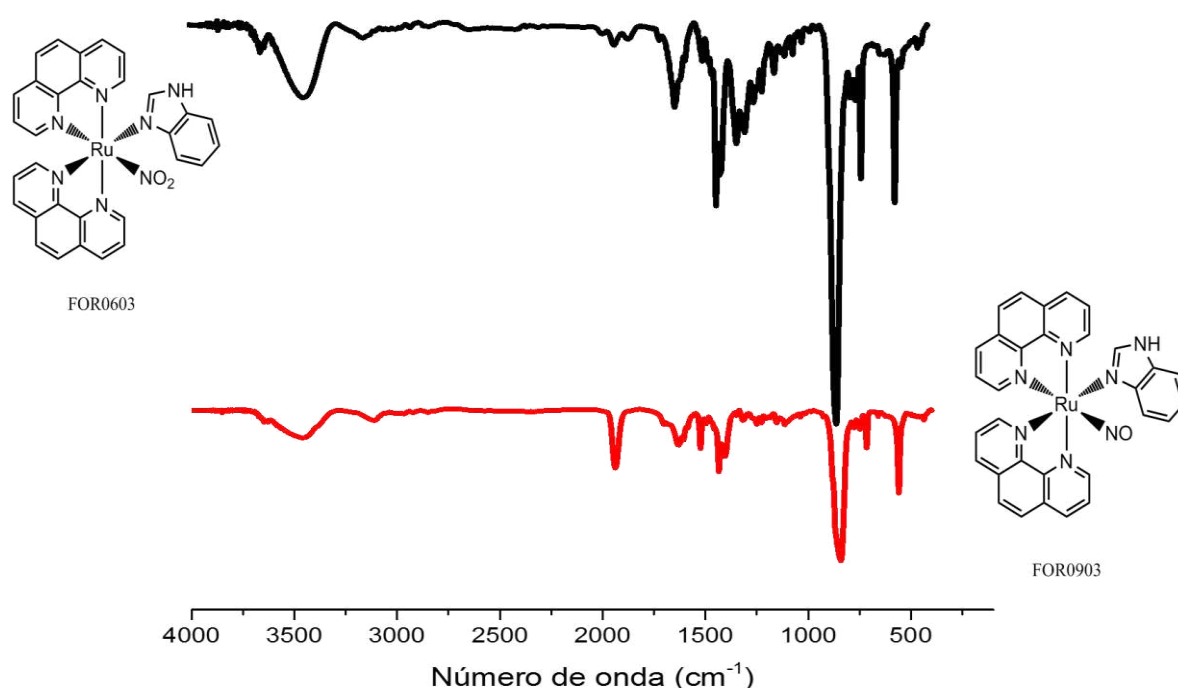
Por outro lado, a banda na região do visível não se observa nenhuma banda diferentemente da espécie *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)NO₂]²⁺ esse perfil observado é devido a coorde-

nação do grupo nitrosil no qual apresenta em seu orbital π antiligantes disponíveis ser fortemente π -ceptor, estabilizando os orbitais do complexo fazendo com que as bandas no visível sejam deslocadas para a região do ultravioleta⁷⁰.

4.4.1 – Espectroscopia Vibracional na região do infravermelho dos complexos *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)NO₂](PF₆) e *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)NO](PF₆)₃

Os espectros vibracionais na região do infravermelho dos compostos [Ru(bpy)₂(Bzim)NO₂](PF₆) (—) e [Ru(bpy)₂(Bzim)NO](PF₆)₃ (—) são apresentados na Figura 49 a seguir. Na Tabela 4.0 os modos vibracionais mais relevantes do nitrito complexo *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)NO₂](PF₆) e do nitrosil complexo *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)NO](PF₆)₃.

Figura 49 – Espectros vibracionais dos compostos *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)NO₂](PF₆) (—) e *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)NO](PF₆)₃ (—) feito em pastilha de KBr.



Fonte: elaborado pelo autor.

No espectro referente ao complexo com nitrito, *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)NO₂](PF₆), pode-se observar os sinais atribuídos as ligações do nitrito um estiramento assimétrico e um

estiramento simétrico, nos quais corroboram com a presença do grupo nitrito coordenado ao centro metálico. Outros sinais relevantes foram identificados como 3431 cm^{-1} $\nu(\text{N-H})$, 1629 cm^{-1} $\delta(\text{N-H})$, 1420 cm^{-1} $\nu(\text{C=C})$ e o sinal referente ao estiramento da ligação P-F 840 cm^{-1} característica do contraíon PF_6 , as demais atribuições estão contidas na Tabela 4.0.

Analisando o nitrosil complexo é possível notar um surgimento de um sinal em 1938 cm^{-1} em relação ao espectro do composto *cis*- $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2](\text{PF}_6)$. Utilizando cálculo computacional é possível, no espectro teórico na Figura 50, observar um sinal na mesma faixa do número de onda 1940 cm^{-1} 2000 cm^{-1} do espectro experimental corroborando com espectro experimental, as demais atribuições estão contidas na Tabela 4.0.

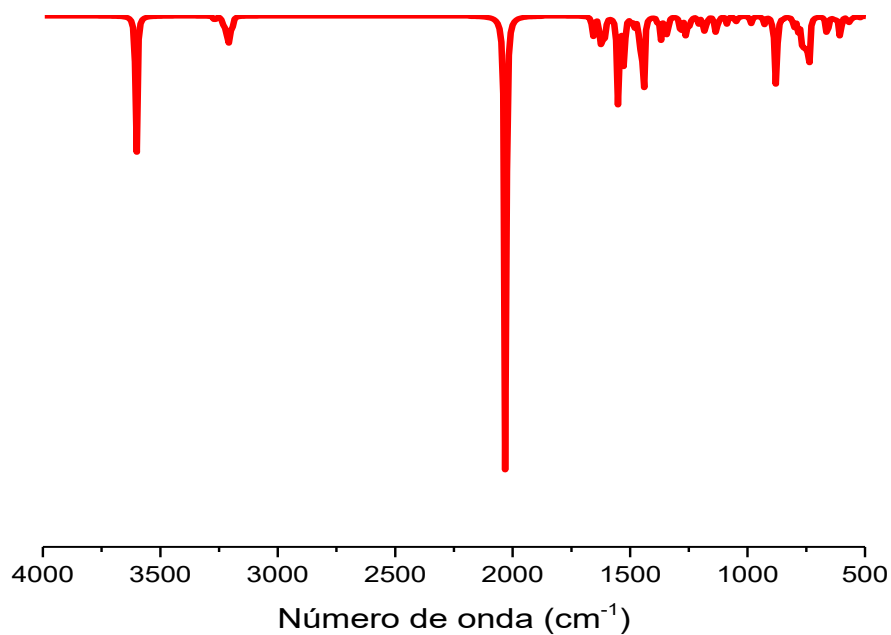
Tabela 4.0 – Modos vibracionais selecionados complexos *cis*- $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2](\text{PF}_6)$ e *cis*- $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}](\text{PF}_6)_3$ feito em pastilha de KBr.

Número de onda (cm^{-1})		Modos Vibracionais
FOR0603	FOR0903	
3431	3472	$\nu(\text{N-H})$
1629	1633	$\delta(\text{N-H})$
1420	1447	$\nu(\text{C=C})$
1398	1426	$\nu(\text{C=N})$
1323	—	$\nu_{\text{assim}}(\text{NO}_2^-)$
1296	—	$\nu_{\text{sim}}(\text{NO}_2^-)$
—	1938	$\nu \text{N}\equiv\text{O}$
722	724	$\delta(\text{C-H})$
840	840	$\nu(\text{P-F})$

Fonte: elaborado pelo autor.

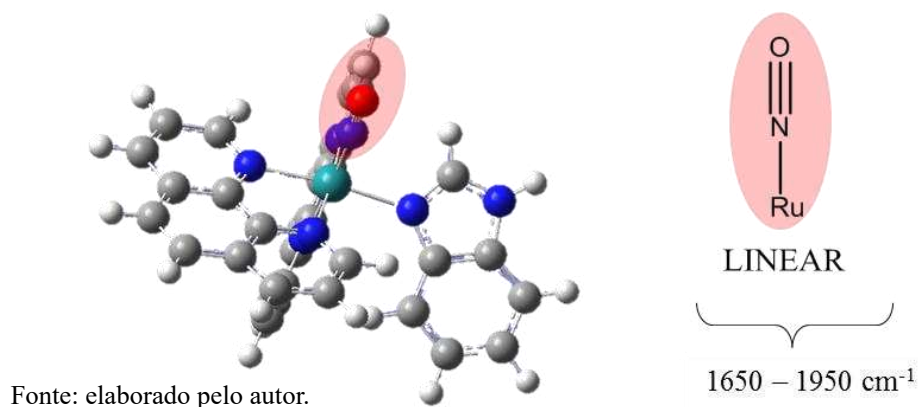
Como já foi discutido anteriormente, o ligante nitrosil, segundo a literatura, pode estar coordenado ao centro metálico de duas formas: angular e linear. A diferença está no valor do estiramento do espectro. Para o nitrosil complexo em análise obteve-se um estiramento em 1938 cm^{-1} como mostrado na Figura 51.

Figura 50 - Espectro teórico vibracional na região do infravermelho para as espécie *cis*- $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}](\text{PF}_6)_3$.



Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 51 - Geometrias de coordenação do ligante NO ao átomo de rutênio e geometria obtida no cálculo computacional para a espécie $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$.



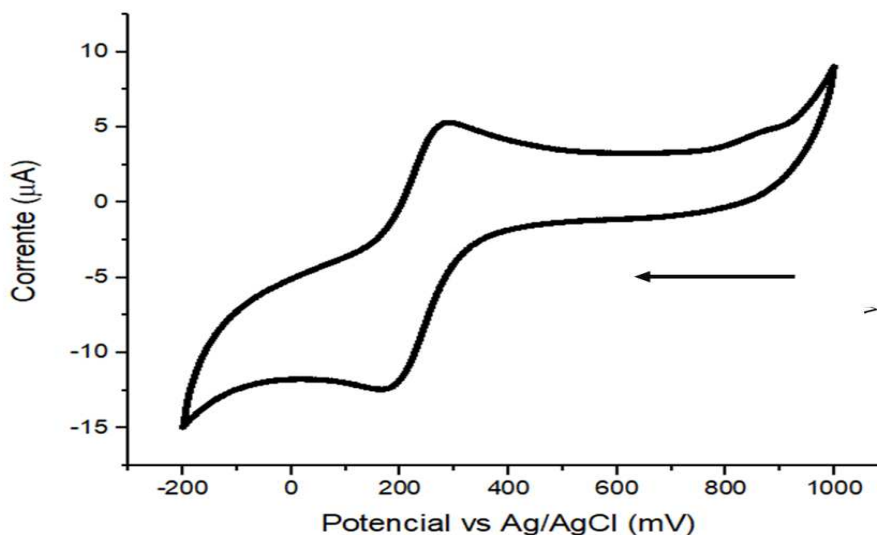
Fonte: elaborado pelo autor.

Com isso, com dados teóricos, pode-se inferir que para o composto $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}](\text{PF}_6)_3$ o NO apresenta-se como nitrosil (NO^+), sendo do tipo $\text{Ru} - \text{NO}^+$.

4.4.2 – Eletroquímica: voltametria cíclica para o íon complexo $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ feito em NaTFA $0,1 \text{ molL}^{-1}$ $\text{pH} = 1,5$

Na Figura 52 na qual representa o voltamograma para o composto contendo NO^+ . Foi observado um valor de $E_{(1/2)} = + 278 \text{ mV}$ sendo atribuído ao par redox NO^+/NO^0 . O potencial redox $\text{Ru}^{\text{III}}/\text{Ru}^{\text{II}}$ não é observado na faixa de varredura em meio aquoso visto que como mencionado anteriormente para esse tipo de sistema não é observado na faixa de varredura em meio aquoso, a estabilização do centro metálico promovida pela coordenação do ligante nitrosil desloca esse potencial geralmente para valores acima de $2,0\text{V}^{66}$.

Figura 52 – Voltamograma cíclico para o íon complexo $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ feito em $\text{NaTFA } 0,1 \text{ molL}^{-1}$, $\text{pH} = 1,5$.



Fonte: elaborado pelo autor.

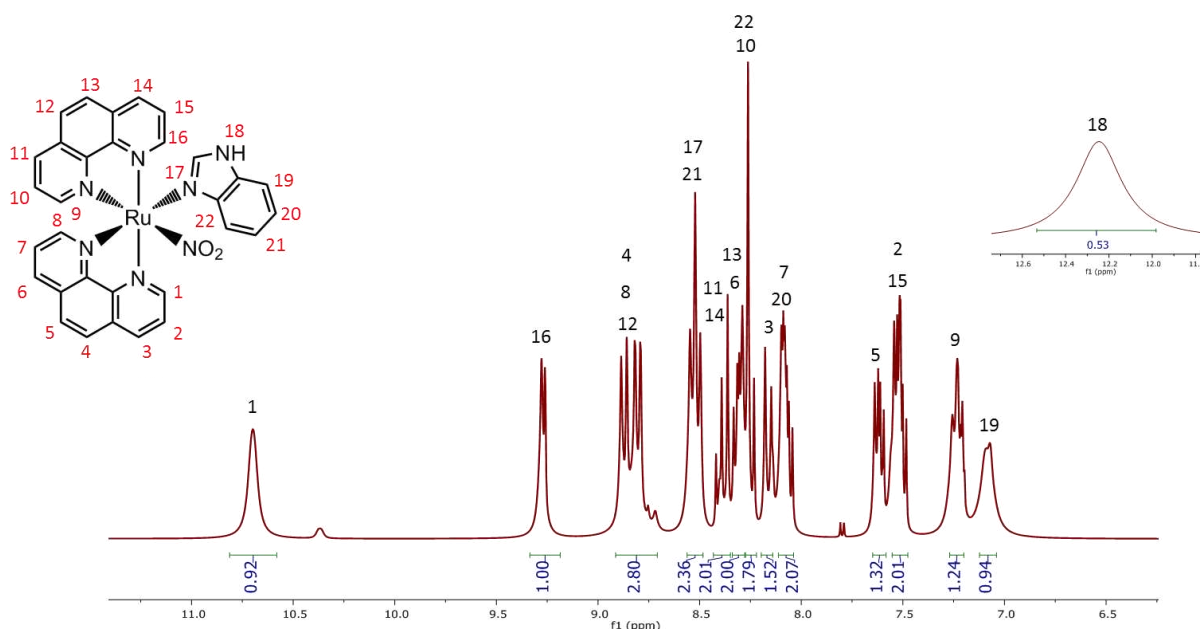
Correlacionando com os outros compostos observa-se, como já foi mencionado, um perfil entre o estiramento da ligação $\text{N}\equiv\text{O}$ com o potencial redox para cada espécie e que de acordo com ajuste fino dos ligantes, pode-se inferir que quanto mais π – acceptor maior o sinal vibracional e maior o seu potencial de meia onda^{67,68}.

Verificar-se que a correlação com o complexo $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$, mesmo grupo de ligante, nota-se o $E_{(1/2)}$ do nitrosil complexo é maior, por conta do aumento da densidade eletrônica do sistema com os ligantes de fenantrolina, acarretando em um potencial maior pra ocorrer o processo redox e um menor estiramento, Apêndice M.

4.4.3 – Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear ^1H dos compostos $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{L}_2]^{n+}$ onde $\text{L}_2 = \text{NO}_2^-$ ou NO^+

Nos espectros abaixo contido nas Figuras 53 e 54 de RMN ^1H foram também realizados em acetona deuterada d^6 para os compostos $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+$ e $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ respectivamente.

Figura 53 – Espectro de RMN ^1H para o composto $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+$ feito em acetona deuterada d^6 .



Fonte: elaborado pelo autor.

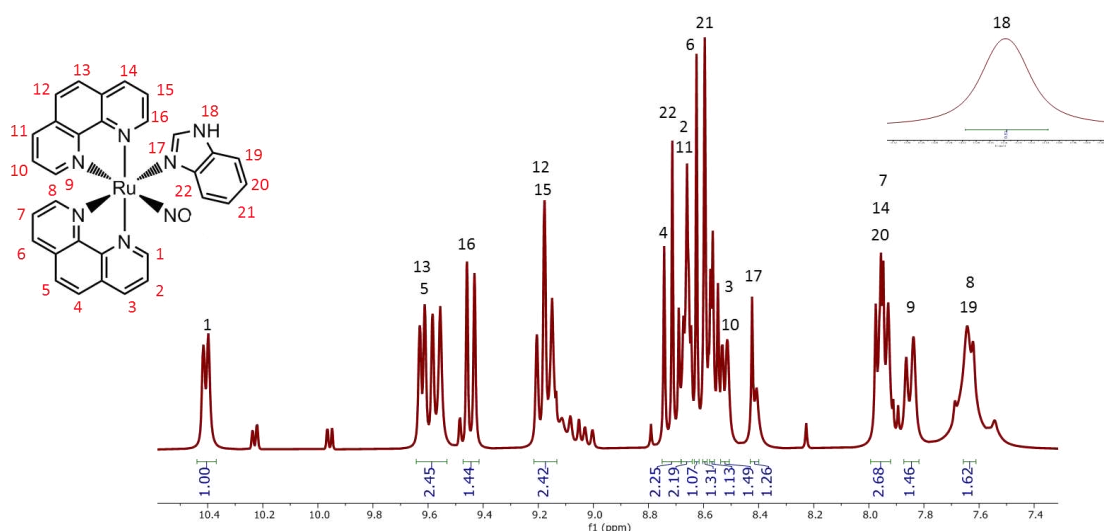
Para o $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+$ notou-se que houve um deslocamento, em relação ao cloro complexo, $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{Cl}]^+$, dos sinais após a coordenação do ligante nitrito, por exemplo no cloro complexo o H(1) se encontra em 10,62 ppm já no nitrito complexo se encontra em 10,81 ppm, apresentando um perfil ainda mais desprotegido devido à proximidade espacial do átomo de oxigênio^{54,55}. Todos os sinais das bipyridinas foram observados confirmando, então, a conformação *cis* para o composto as atribuições e os valores de deslocamento químico estão apresentados no apêndice H.

O espectro referente ao nitrosil complexo pode-se constatar que a simetria continuou sendo *cis* com todos os sinais da fenantrolina sendo atribuídos, como também sinais referente ao ligante benzimidazol sendo um sinal bem característico em 13,22 ppm atribuído ao

hidrogênio imínico H(18), que é possível observar em todos os espectros de RMN ^1H apresentado.

No entanto, para cada complexo o mesmo fica mais desprotegido consequentemente obtendo um deslocamento químico diferente, para o nitrito complexo esse sinal é 12,53 ppm. Outros sinais que também estão atribuídos ao ligante são os sinais: H(17) 8,43 ppm; H(19) 7,66 ppm; H(20) 7,99 ppm; H(21) 8,60 ppm; H(22) 8,75 ppm que para o ligante livre estão em deslocamentos mais baixos, dando mais suporte a sua coordenação ao centro metálico.

Figura 54 – Espectro de RMN ^1H para o composto $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ feito em acetona deuterada d^6 .

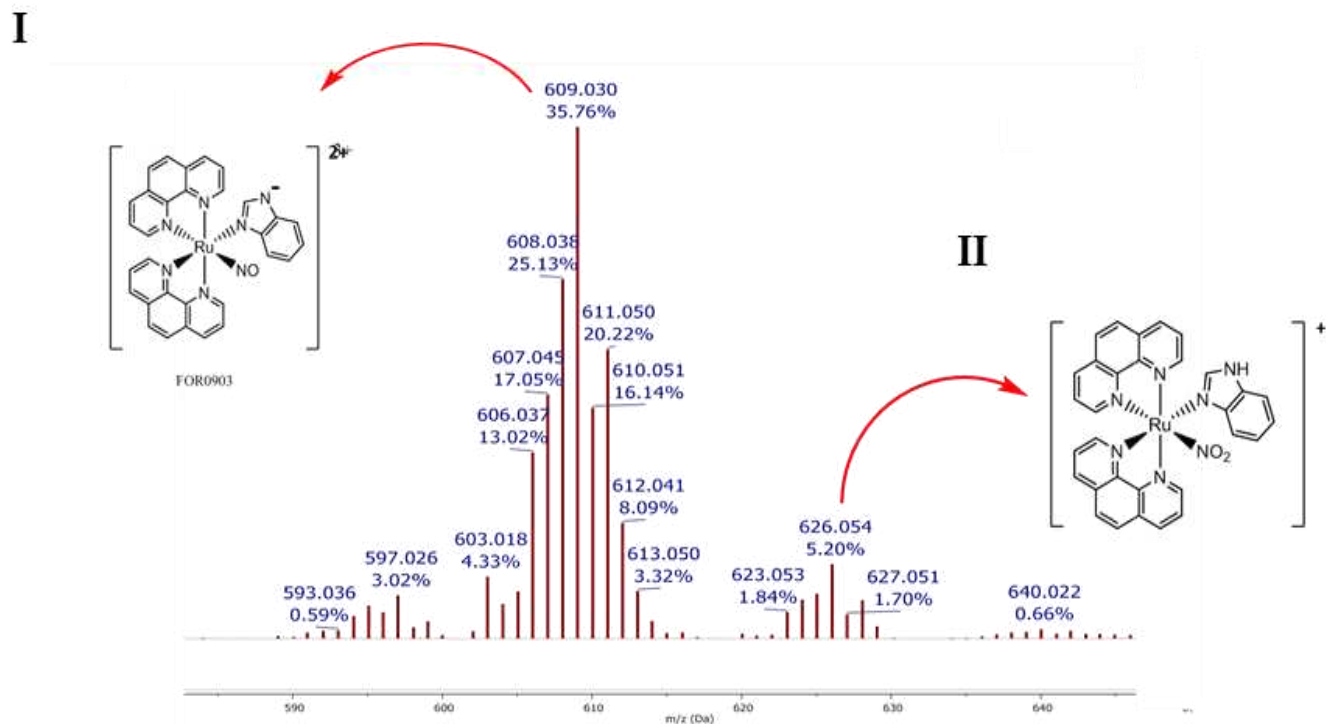


Fonte: elaborado pelo autor.

4.4.4 – Espectrometria de massa para os compostos $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2]^+$ e $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$.

Os espectros de massas apresentados na Figura 55 para os compostos teve sua razão m/z obtidos através da fragmentação dos mesmos.

Figura 55 – Espectro de massas para os compostos cis -[Ru(phen)₂(Bzim)NO₂]⁺ e cis -[Ru(phen)₂(Bzim)NO]³⁺.



Fonte: elaborado pelo autor.

Os valores apresentados no espectro corroboram com as estruturas propostas nas quais em **(I)** tem-se a razão massa/carga para o complexo com o ligante benzimidazol desprotonado $m/z = 609,03\text{Da}$ (teórico $m/z = 609,09$).

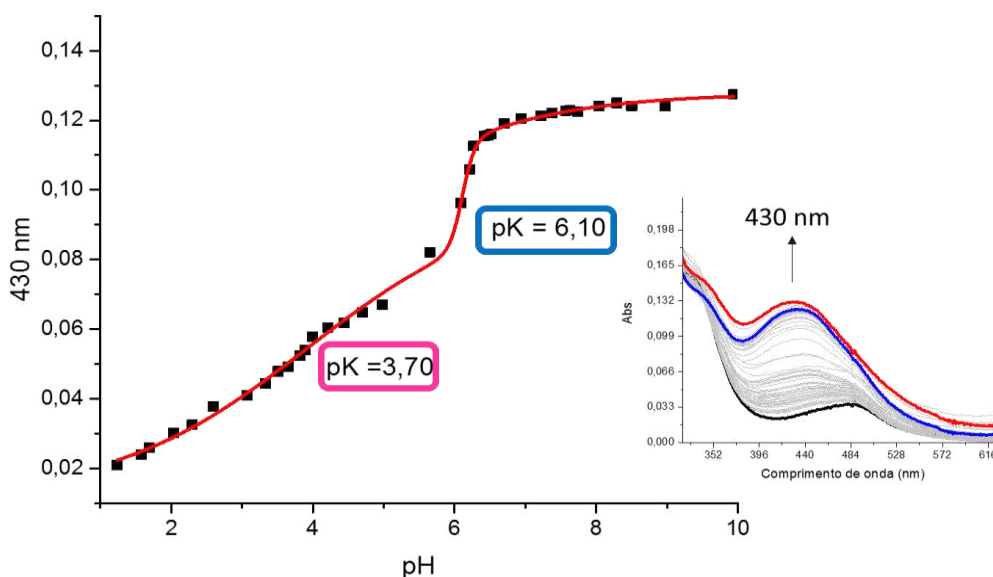
Foi observado, a partir das sucessivas fragmentações do e cis -[Ru(phen)₂(Bzim)NO]³⁺, uma fragmentação referente a essa razão m/z em **(II)** com o valor de $626,06\text{ Da}$ (teórico = $626,09\text{ Da}$), valor para o nitrito complexo e cis -[Ru(phen)₂(Bzim)NO]³⁺.

4.5 – Determinação da constante de equilíbrio de interconversão $\text{NO}^+/\text{NO}_2^-$

No estudo de interconversão nitrosil/nitrito para os complexos [Ru(bpy)₂(Bzim)NO]³⁺ e [Ru(phen)₂(Bzim)NO]³⁺ foi aplicado a metodologia descrita na literatura⁶⁶ para esse experimento. Tal estudo foi realizado utilizando um espectrofotômetro onde foi observado as bandas 430 nm e 400 nm para os respectivos complexos.

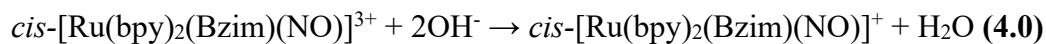
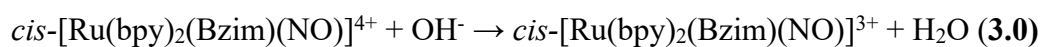
Para o complexo $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$, na Figura 56, verifica-se que a curva de pH apresentou dois pontos de equivalência o primeiro de forma não muito sinuosa e o segundo apresentou um ponto bem intenso, o que foi atribuído a uma reação ácido – base, tendo em vista que o experimento é uma titulação com um ácido fraco, HTFA, com uma base forte NaOH. Além disso, o benzimidazol coordenado se encontra em meio aquoso na forma protonada, segundo o cálculo teórico Apêndice M, (ligação N – H) sendo suscetível a uma reação ácido – base. Afirmação essa, que pode ser observada na titulação onde se teve uma pequena inflexão.

Figura 56 – Gráfico de absorvância versus pH para o complexo $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$.



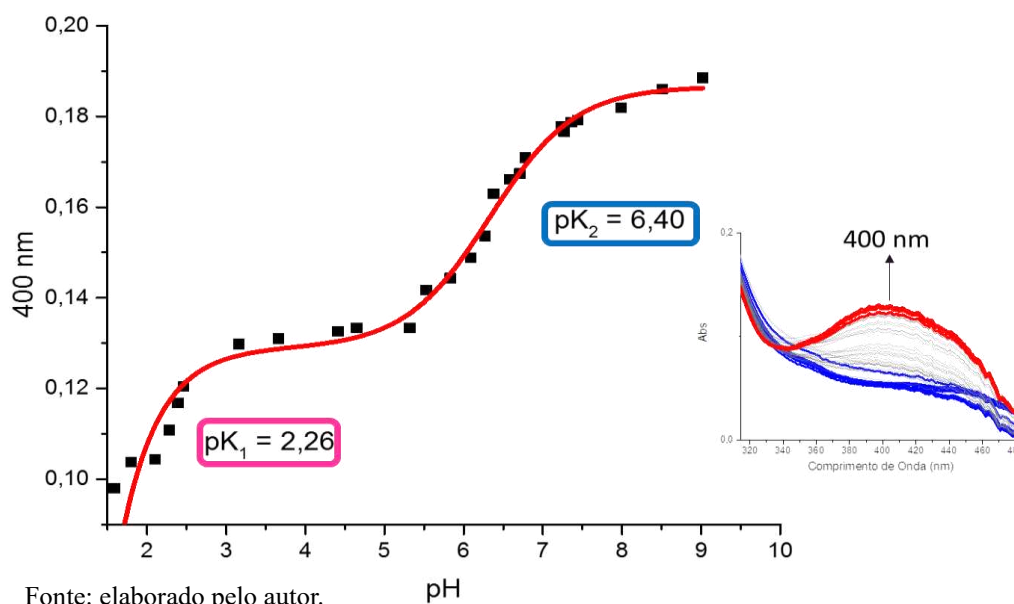
Fonte: elaborado pelo autor.

Portanto, através desse ponto de inflexão estimou-se o valor de pK_1 para o composto sendo igual a 3,70. Para a interconversão do nitrosil/nitrito, calculou-se o pK_2 como sendo 6,10 e o valor da constante de equilíbrio resultou em $2,51 \times 10^{20}$. De acordo com a literatura esse valor é coerente com os valores encontrados para complexos análogos^{52,67}. A reação 3.0 e 4.0 a seguir descreve a reação de equilíbrio.

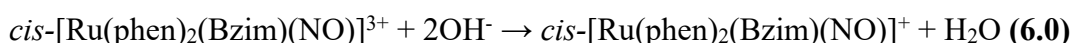
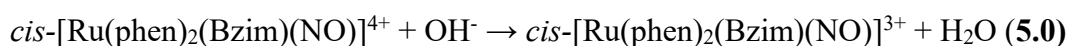


O complexo *cis* – $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ também apresentou dois pontos de inflexão como mostrado na Figura 57, porém diferentemente para o complexo com bipyridina foi observado dois pontos de equivalências bem intensos.

Figura 57 – Gráfico de absorvância versus pH para o complexo *cis* - $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$.



O primeiro pK é atribuído a desprotonação do ligante benzimidazol, que por sua vez com base em resultados teóricos se encontra em solução aquosa protonado Apêndice M, já para o outro ponto de equivalência encontrado bem mais intenso do que o pK₁ esse foi atribuído a interconversão nitrosil/nitrito, encontrando então o valor de pK₂ = 6,40. O valor da constante de equilíbrio para a reação foi de $2,52 \times 10^{17}$. A reação 5.0 e 6.0 a seguir descreve a reação de equilíbrio.



A distinção tanto para o composto entre sistemas similares quanto para o composto *cis*- $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})(\text{NO})]^{3+}$ pode ser elucidado a capacidade π – aceptora dos ligantes L₁. A reação do NO⁺ com a hidroxila em água está diretamente proporcional ao caráter eletrofílico do grupo nitrosil. Isso ocorre por conta de ligantes que não propicia a retrodoação M – NO⁺ forte, ou seja, ligantes L₁ que possuem caráter de π – aceptores fortes, faz com que dimi-

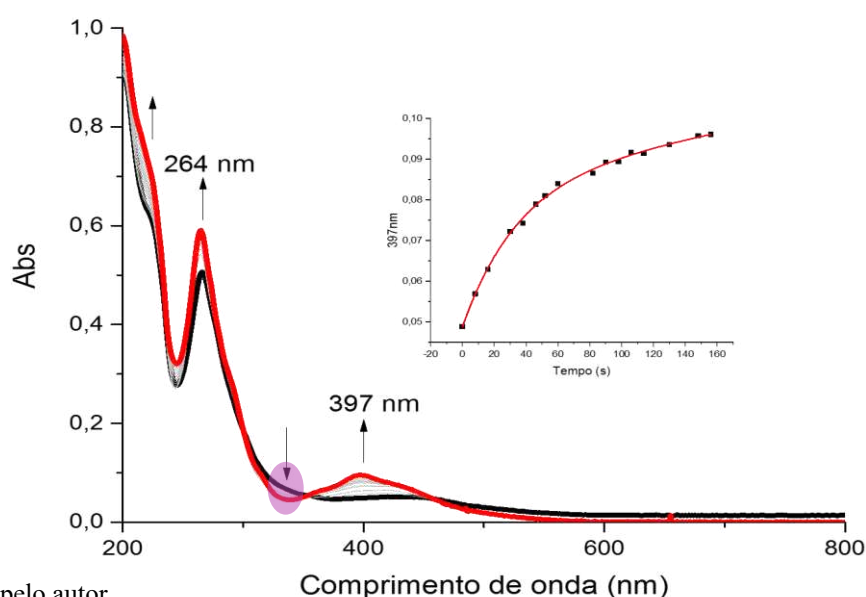
nua sua densidade eletrônica deixando o hidrogênio mais suscetível ao ataque nucleofílico pela hidroxila, resultando em pK mais baixos para a interconversão nitrosil/nitrito.⁶⁷

Uma vez que o valor de K_{eq} para a interconversão nitrosil/nitro é diretamente relacionada com a reatividade do ligante NO^+ , pode-se correlacioná-lo com as características espectroscópicas e eletroquímicas dos complexos. No Apêndice L, apresenta os valores de constante calculados para uma série de complexos de fórmula geral $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{L})\text{NO}]^{n+}$ juntamente com os valores experimentais de potencial de meia-onda para o processo redox $\text{Ru}^{\text{II}}\text{-NO}^+/\text{Ru}^{\text{II}}\text{-NO}^0$ e de frequência de estiramento da ligação do grupo nitrosil.

4.6 – Estudo fotoquímico preliminar

Com a finalidade de estudar o comportamento de reatividade dos complexos frente a uma determinada faixa de irradiação, foram irradiados com luz azul (20 W) durante 160 minutos para o composto $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})(\text{NO})]^{3+}$ e 200 minutos para o $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})(\text{NO})]^{3+}$ como mostrado nas Figuras 58 e 59.

Figura 58– Espectros de absorção eletrônica para a fotólise do $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})(\text{NO})]^{3+}$ em acetonitrila.



Fonte: elaborado pelo autor.

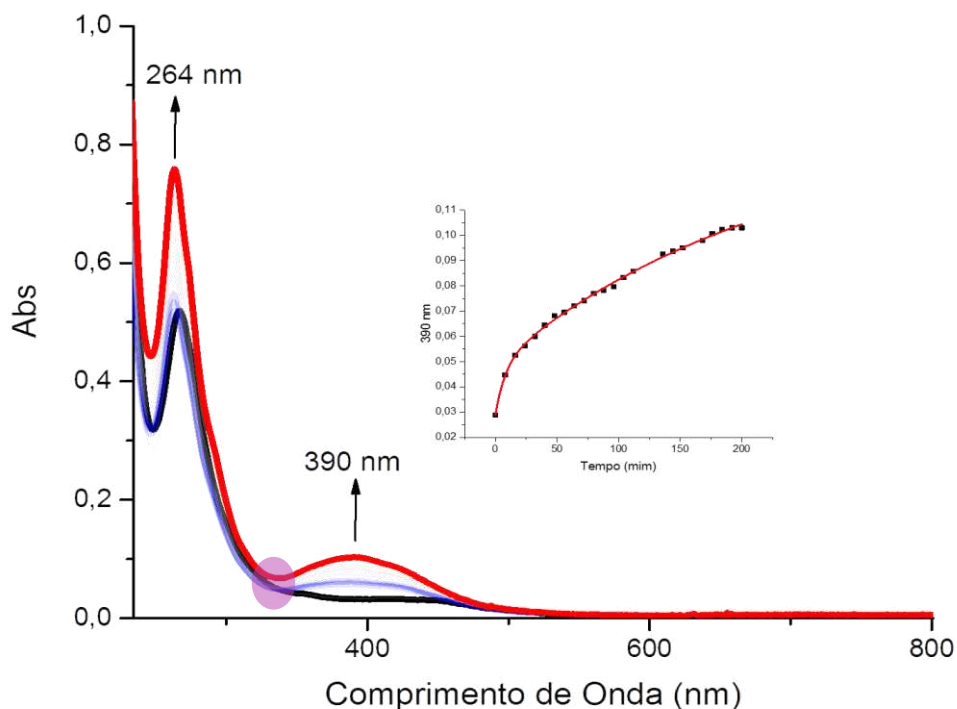
Segundo a literatura, complexo contendo o grupo nitrosil apresentam potenciais de liberarem NO^0 quando irradiados em uma determinada faixa de comprimento de onda o grupo nitrosil (NO^+) é labilizado. Indicativos experimentais para complexos análogos ao cis-

$[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})(\text{NO})]^{3+}$ e $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})(\text{NO})]^{3+}$ admitem que quando irradiados ocorre um processo de transferência de elétrons do $\text{M} - \text{NO}^+$, promovendo a labilização do óxido nítrico e o sítio de coordenação livre é coordenado pelo solvente^{67,71,72}.

Com isso, foi observado como mostrado na Figura 58 alterações espectrais nas regiões dos comprimentos de ondas: 224 nm, 264 nm transições essas atribuídas a transições intraligantes $\pi^* \leftarrow \pi$ e 373 nm e 397 nm sendo essa a mais evidente ambas foram atribuídas a transições MLCT do tipo $\pi^*(\text{bpy}) \leftarrow d\pi(\text{Ru})$ ⁵⁶.

Adicionalmente, essa banda em questão se apresentou de forma larga, porém percebe-se uma banda sutil surgindo em 397 nm, análise teórica do espectro de UV-vis em acetonitrila, torna-se evidente essa banda nessa região. Os espectros obtidos na fotólise para o $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})(\text{NO})]^{3+}$ se encontra na Figura 59 a seguir.

Figura 59 - Espectros de absorção eletrônica para a fotólise do $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})(\text{NO})]^{3+}$ feito em acetonitrila.



Fonte: elaborado pelo autor.

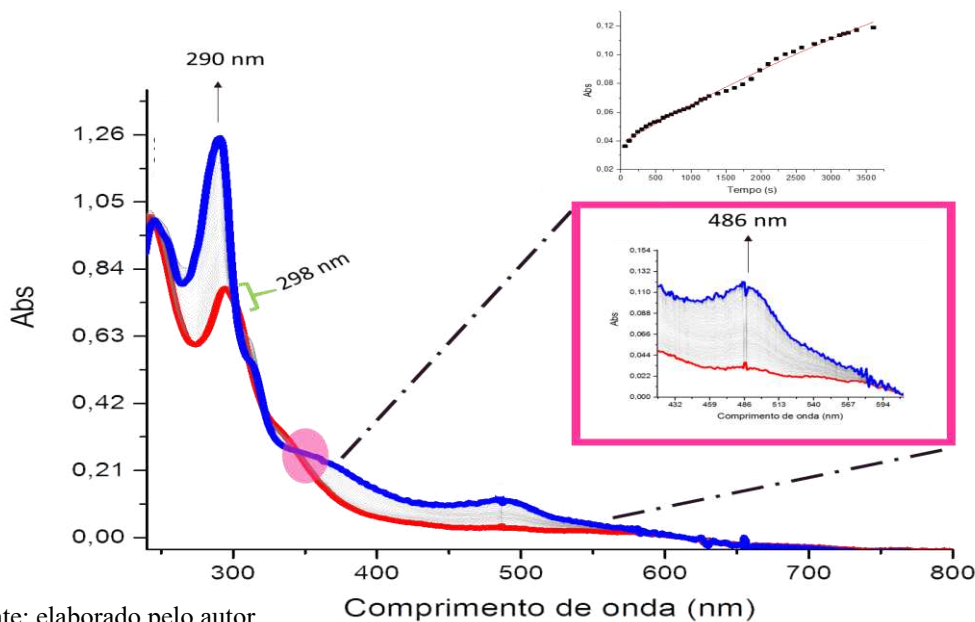
O complexo $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$, por sua vez, também apresentou notáveis alterações no seu perfil espectroscópico quando foi irradiado com luz azul. Durante o experimento observou-se um surgimento de duas bandas de absorção uma em 264 nm na qual foi atribuída a transição intraligantes do tipo, $\pi^* \leftarrow \pi$ e outra banda larga em 390 nm sendo atribuí-

da a transição MLCT do tipo $\pi^*(\text{phen}) \leftarrow d\pi(\text{Ru})$. Verificou-se que em ambos os complexos foi possível observar a presença de um ponto isobéptico o qual sugere que a reação é um processo de pseudo-primeira ordem, conforme já reportados em outros estudos.^{71,72}.

4.7 – Acompanhamento espectroscópico sob eletrólise a potencial controlado

Sabe-se que a correlação das técnicas espectroscópicas e eletroquímicas é permitido avaliar a reatividade de complexos frente a aplicação de um potencial elétrico. Assim como, nitrosil complexos de rutênio (II), como já mencionado anteriormente, são predispostos a liberarem NO^0 ao serem reduzidos, isso devido ao efeito trans-labilizante da bipyridina e da fenantrolina⁵¹. Posto isso, estudou-se os complexos sintetizados acompanhando o perfil de cada um sob eletrólise. O resultado da espectroeletroquímica para o complexo $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ encontra-se na Figura 60.

Figura 60 – Espectros de absorção eletrônica para a fotólise do composto *cis*- $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})(\text{NO})]^{3+}$ com luz azul (460 nm).



Fonte: elaborado pelo autor.

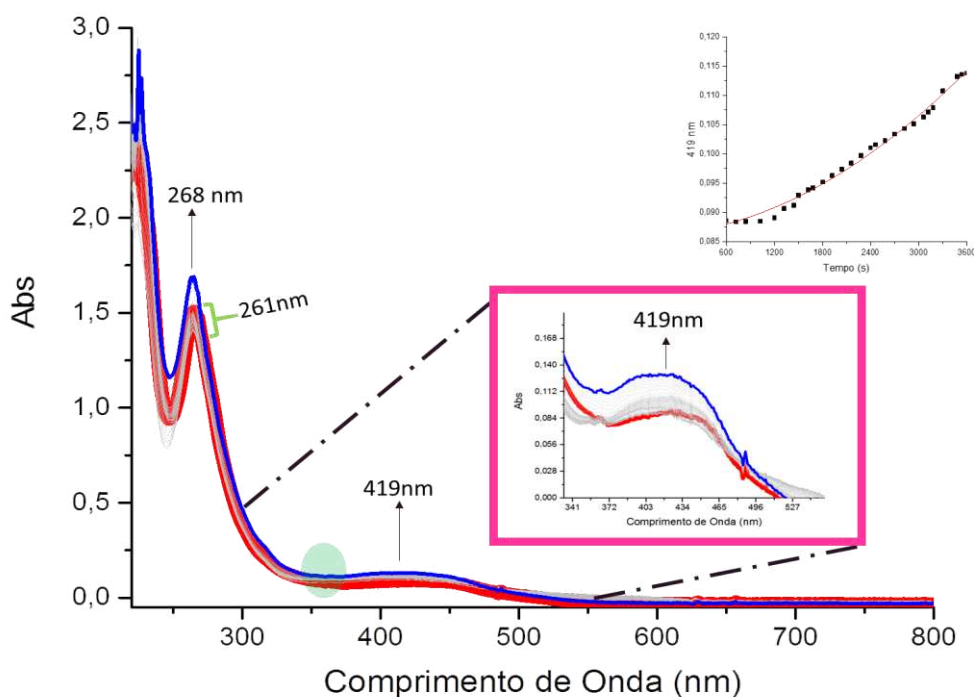
Para o *cis*- $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$ utilizou-se os parâmetros experimentais tal como um potencial de -100mV e a duração de 60 minutos, com isso pôde-se observar mudanças bem significativas no espectro ao longo do tempo como mostrado na Figura 60.

Verificou-se o surgimento de uma banda com seu máximo em 486 nm, atribuída como MLCT do tipo $\pi^*(\text{bpy}) \leftarrow d\pi(\text{Ru})$. Além do deslocamento e acréscimo da banda 298

nm onde foi deslocada para 290 nm, essa banda é atribuída a transição do tipo $\pi^* \leftarrow \pi$ ^{39,51}. Esse deslocamento sugere a liberação do grupo nitrosil e a coordenação do solvente ao centro metálico, fazendo com que o *gap* de energia diminua, assim, necessitando de uma menor energia nas transições eletrônica para o complexo.

A Figura 61 apresenta os espectros de absorção eletrônica para o complexo *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)NO]³⁺ os mesmos parâmetros para o nitrosil complexo com bipyridina foram usados.

Figura 61 – Espectros de absorção eletrônica para a fotólise do composto *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)(NO)]³⁺ com luz azul (460 nm).



Fonte: elaborado pelo autor.

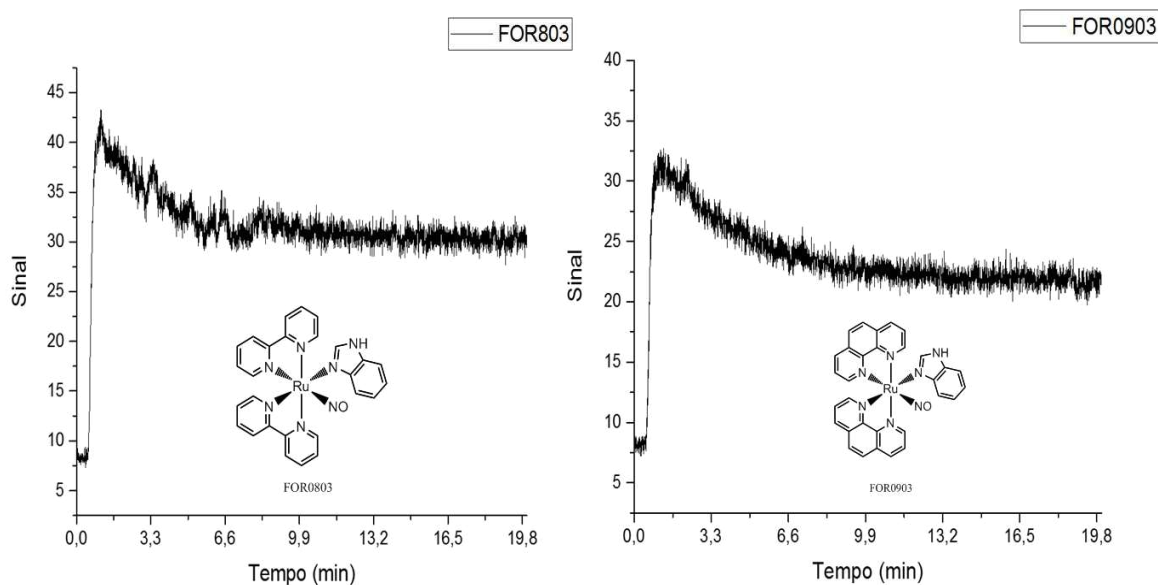
É possível notoriamente observar a ocorrência de mudanças espectrais no decorrer do experimento com um surgimento de uma banda larga em 419 nm, atribuída a transição MLCT $\pi^*(bpy) \leftarrow d\pi(\text{Ru})$, como também um deslocamento da banda que, inicialmente, se encontrava em 261 nm e ao final da eletrólise foi deslocada para uma região de comprimento de onda mais baixo em 268 nm. Essa banda foi atribuída as transições intraligantes do tipo $\pi^* \leftarrow \pi$ ³⁹ da mesma forma para o complexo analisado anteriormente, tal deslocamento evidencia a labilização do grupo nitrosil e a sua substituição pela molécula do solvente.

4.8 – Ensaio qualitativo de detecção de NO para os complexos cis -[Ru(bpy)₂(Bzim)NO]³⁺ e cis -[Ru(phen)₂(Bzim)(NO)]³⁺.

O primeiro ensaio, Figura 62, a ser realizado foi uma irradiação com led azul (20W) ;(460 nm) em HTFA 0,1 molL⁻¹ pH = 7,4. Observa-se que para o complexo cis -[Ru(bpy)₂(Bzim)NO]³⁺ ao iniciar o experimento, nos minutos iniciais há um grande acréscimo na detecção de NO e em torno de 9,5 minutos verifica-se que esse sinal fica constante.

Para o cis -[Ru(phen)₂(Bzim)NO]³⁺, da mesma forma para o complexo anterior apresenta um acréscimo rápido para sinal de NO, nos primeiros minutos, e após chegar em 10 minutos de duração possui o perfil para o sinal de NO constante. Adicionalmente, obteve-se um sinal maior durante os primeiros minutos para o cis -[Ru(bpy)₂(Bzim)NO]³⁺ foi em torno de (44) do que para o cis -[Ru(phen)₂(Bzim)NO]³⁺ (33).

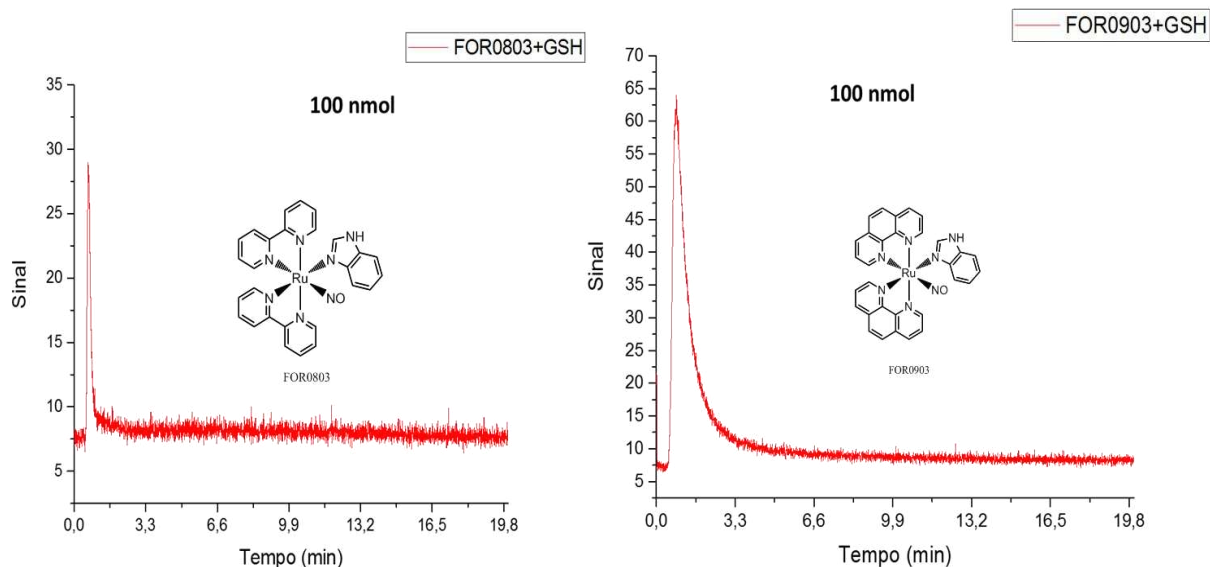
Figura 62 – Ensaio de detecção de NO por irradiação em HTFA 0,1 molL⁻¹; pH = 7,4



Fonte: elaborado pelo autor.

O segundo experimento realizado foi com irradiação com luz azul (lâmpada LED 20W) com e L-glutationareduzida com excesso de 40 vezes em PBS. Sabe-se que compostos de NO são capazes de liberar NO frente a presença de redutores biológicos, tais como L – glutathiona (GSH) e L – cisteína⁶⁸. Nessa perspectiva, foi realizado um ensaio de irradiação com a reação dos complexos com (GSH). A Figura 63 mostra os resultados obtidos nesse experimento.

Figura 63 – Ensaio de detecção de NO utilizando L- glutationa com excesso de 40 vezes



Fonte: elaborado pelo autor.

É possível inferir com base no resultado de que ocorreu a liberação de NO para ambos os complexos ficando bastante evidente nos primeiros minutos do experimento com sinal aproximadamente (27) para o FOR0803 e um sinal aproximado (68) para FOR0903, e após 1,68 minutos o composto FOR0803 permaneceu constante com o sinal 10 e para o FOR0903 obteve-se uma constância em sinal 10 após 5 minutos de liberação de NO.

4.9 - Avaliação da atividade vascular

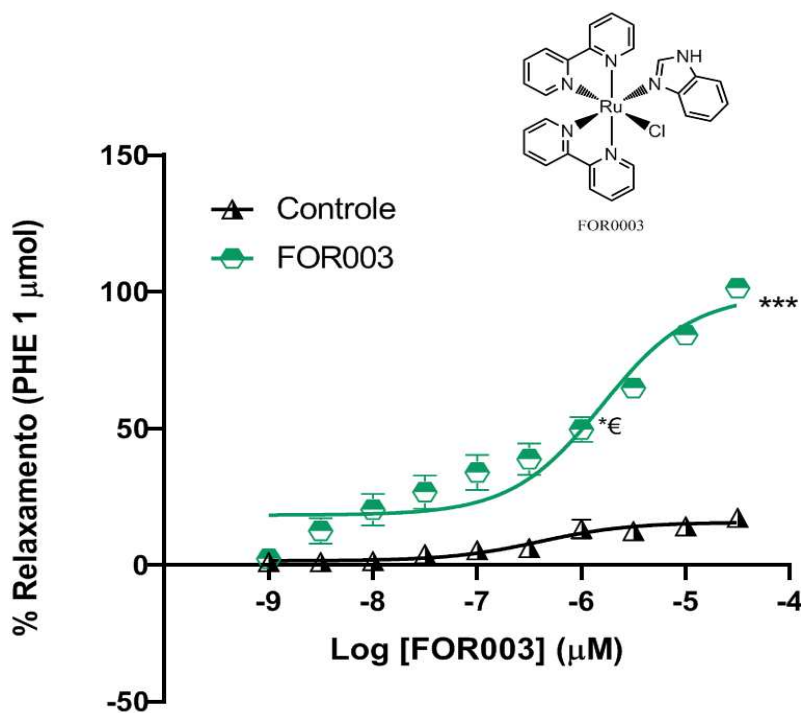
A capacidade de nitrosilo complexos de coordenação atuarem como vasodilatadores já é conhecida há quase um século através do uso do nitroprussiato de sódio como anti-hipertensivo¹³³. Essa espécie vem sido extensivamente utilizada na prática clínica devido sua capacidade de dilatar artérias e veias, reduzir a pós-carga e a pressão de preenchimento ventricular^{73,74}.

O nitroprussiato atua liberando óxido nítrico, o qual pode ser gerado através de redução fotoquímica ou química, por meio de tióis biológicos⁷⁵, e esse ativa a fração solúvel da guanilato ciclase solúvel desencadeando a cascata de sinalização que resulta em relaxamento vascular. Contudo, o uso desse medicamento traz riscos, tanto pela liberação rápida de

NO como pelo risco de intoxicação por cianeto associado⁷⁶. Logo, desenvolver moléculas que possam substituir o nitroprussiato, mantendo sua eficiência e diminuindo os riscos para o paciente, é uma necessidade emergente.

A atividade vascular de quatro complexos sintetizados nesse trabalho foi avaliada pela medida do grau de relaxamento promovido pelos compostos em anéis de aorta de rato pré-contraídas com fenilefrina (PHE). O resultado desse experimento para o composto *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)Cl]⁺ são apresentados na Figura 64 juntamente com o controle (PHE) 1 μmol L⁻¹.

Figura 64 - Curvas de concentração por porcentagem de contração para o composto *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)Cl]⁺ em aortas de rato pré-contraídas em Fenilefrina (1 μmol L⁻¹) onde*** denota diferença estatisticamente significativa entre a E_{MAX} dos dois grupos e *€ denota diferença estatisticamente significativa entre a CE₅₀ dos dois grupos.

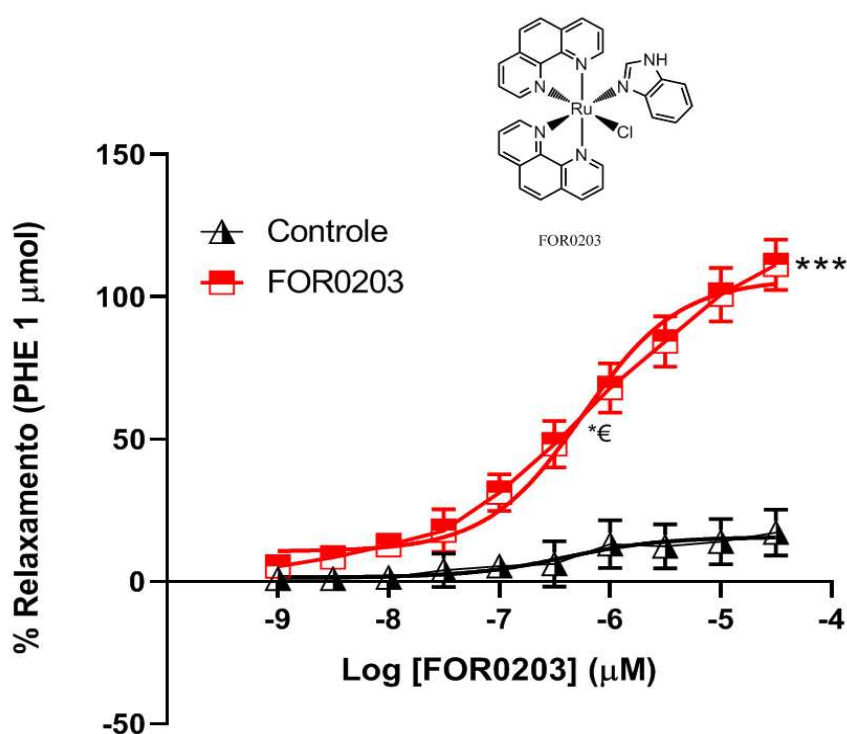


Fonte: elaborado pelo autor.

Verifica-se pela curva que a espécie *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)Cl]⁺ apresenta uma atividade vasodilatadora quando o músculo é pré-contraído com Fenilefrina (PHE) e que apresenta um valor de EC₅₀ em 0,125 μmol L⁻¹. Apesar de ser esperado uma atividade de vasodilação apenas por espécies que contém o grupo NO, o complexo somente com os ligantes bipyridinas e benzimidazol já demonstram uma excelente atividade vasodilatadora.⁷⁷

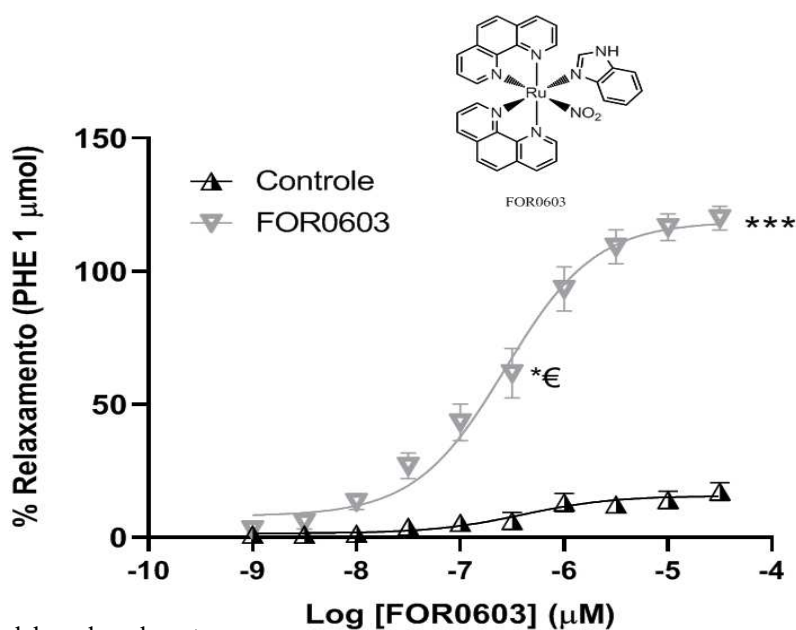
Os ensaios de atividade vascular também foram realizados com os compostos nos quais possuem o ligante fenantrolina sendo eles: *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)Cl]⁺, *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)NO₂]⁺ e *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)NO]³⁺ nas mesmas condições. Os resultados estão expostos nas Figuras 65, 66 e 67.

Figura 65 - Curvas de concentração por porcentagem de contração para o composto *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)Cl]⁺ em aortas de rato pré-contraídas em Fenilefrina (1 μmol L⁻¹) onde*** denota diferença estatisticamente significativa entre a E_{MAX} dos dois grupos e *€ denota diferença estatisticamente significativa entre a CE₅₀ dos dois grupos.



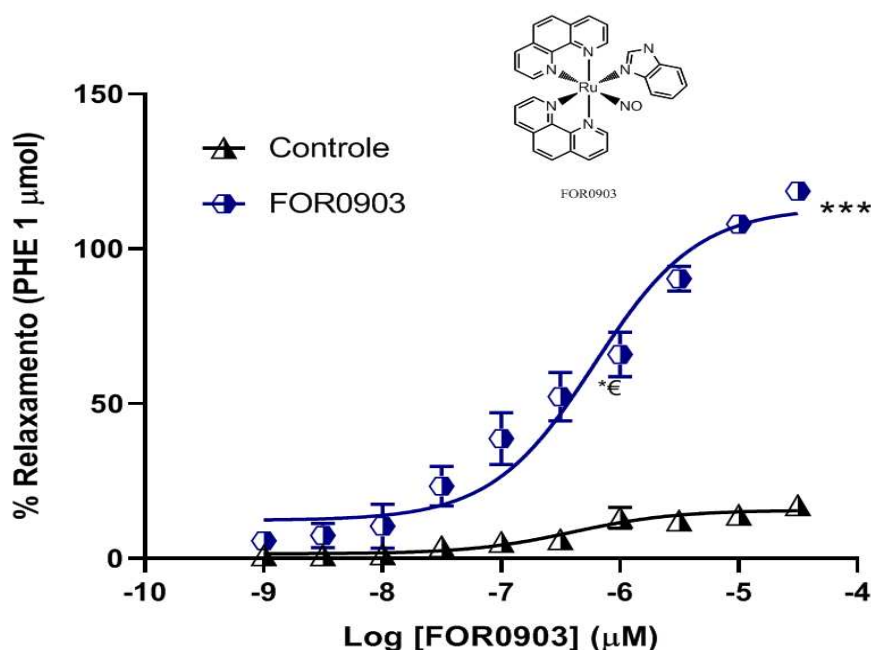
Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 66 - Curvas de concentração por porcentagem de contração para o composto *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)NO₂]⁺ em aortas de rato pré-contraídas em Fenilefrina (1 μmol L⁻¹) onde*** denota diferença estatisticamente significativa entre a E_{MAX} dos dois grupos e *€ denota diferença estatisticamente significativa entre a CE₅₀ dos dois grupos.



Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 67 - Curvas de concentração por porcentagem de contração para o composto *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)NO₂]⁺ em aortas de rato pré-contraídas em Fenilefrina (1 μmol L⁻¹) onde*** denota diferença estatisticamente significante entre a E_{MAX} dos dois grupos e *€ denota diferença estatisticamente significante entre a CE₅₀ dos dois grupos.



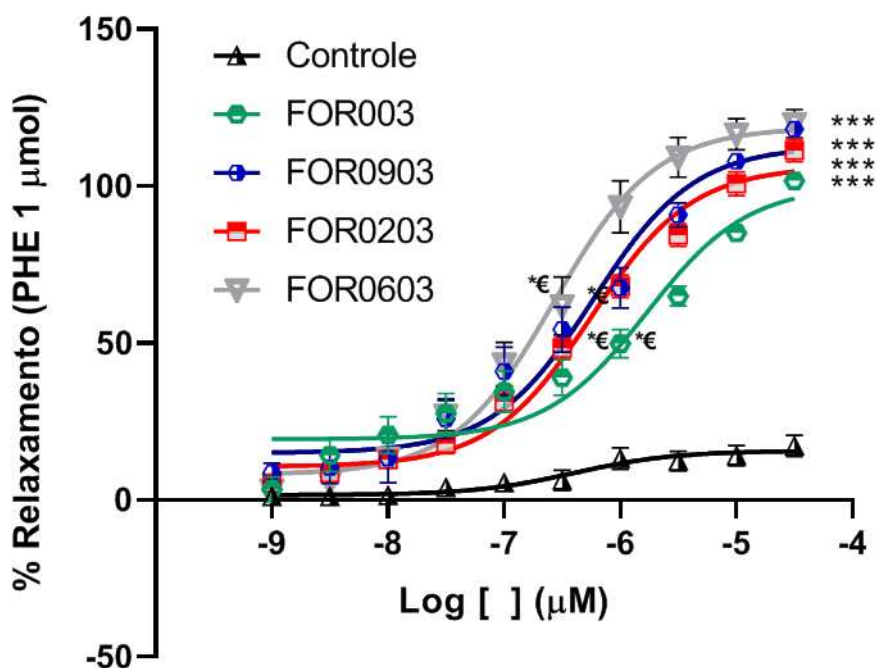
Fonte: elaborado pelo autor.

Como pode ser observado, os compostos apresentaram ação hipotensora quando utilizando o método de pré-contracção com Fenilefrina (PHE) 1 μmol L⁻¹. Observou-se que a atividade vasodilatadora foi pronunciadamente mais intensa no composto *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)NO₂]⁺ do que o nitrosil-complexo e o cloro-complexo, os valores de EC₅₀

foram estimados, e são respectivamente, 0, 2712 $\mu\text{mol L}^{-1}$, 0,6108 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e 0,566 $\mu\text{mol L}^{-1}$ corroborando com resultados já obtidos na literatura nos quais apresentam atividade vasodilatadora, e de que compostos que não contém óxido nítrico apresentam EC_{50} menor⁷⁷. Investigações adicionais são necessários para esclarecer o mecanismo farmacológico envolvido, bem como o porquê da elevada eficiência mesmo na ausência de óxido nítrico.

Na Figura 68 estão apresentados os gráficos de todos os complexos analisados utilizando o método de pré-contração com Fenilefrina (PHE) 1,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ como também na Tabela 5.0 os valores tabelados de EC_{50} e $\text{E}_{\text{máx}}$.

Figura 68 - Curvas de concentração por porcentagem de contração para os compostos analisados em aortas de rato pré-contraídas em Fenilefrina (1 $\mu\text{mol L}^{-1}$) onde*** denota diferença estatisticamente significativa entre a E_{MAX} dos dois grupos e *€ denota diferença estatisticamente significativa entre a CE_{50} dos dois grupos.



Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 5.0 – Valores de EC_{50} e $\text{E}_{\text{máx}}$ para as espécies analisadas e tratamento estatístico. Dados expressos como $\text{CE}_{50}[\text{IC}95\%]$ ou média \pm E.P.M. CE_{50} expressa em $\mu\text{mol/L}$. E_{MAX} expresso em percentual. IC95%: intervalo de confiança de 95%; $\text{pCE}_{50} = -\log\text{CE}_{50}$; E.P.M.: erro padrão da média.

	CE ₅₀ [IC _{95%}] (μmol/L)	pCE ₅₀		E _{MAX} (%)	
		Média	EPM	Média	EPM
Controle	0,4001 [0,08695 – 1,767]	-6,398	0,287	15,662	1,677
FOR003	1,591 [0,7262 - 3,354]	-5,798	0,125	98,960	5,333
FOR0203	0,566 [0,4118 - 0,7781]	-6,247	0,059	106,274	2,476
FOR0603	0,2712 [0,1763 – 0,4143]	-6,567	0,084	118,690	3,634
FOR0903	0,6108 [0,3337 – 1,1]	-6,214	0,101	113,406	4,514

Fonte: elaborado pelo autor.

5.0 CONCLUSÕES

Diante das evidências experimentais expostas, fica claro, portanto, que foram sintetizados e caracterizados oito novos complexos de rutênio (II) contendo 2,2'-bipiridina e 1,10-fenantrolina e como ligante auxiliar o benzimidazol. Em conjuntura com as técnicas espectroscópicas e eletroquímicas, bem como simulações computacionais, forneceram fortes indícios que corroboram com as estruturas propostas para os compostos.

Dos oito complexos sintetizados, dois deles *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)NO]³⁺ e *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)NO]³⁺ apresentaram o grupo nitrosil como L₂, que se torna um vetor para grandes liberadores de óxido nítrico. Foi realizado uma titulação na qual observou-se o pH de interconversão NO⁺/NO₂, mas nenhum dos complexos se mostrou manter-se majoritariamente na forma de nitrosil em pH fisiológico. No entanto, os complexos são suficientemente estáveis para que se tenha a reversibilidade completa da reação.

Avaliou-se também a capacidade de liberação de NO⁰, através da espectroeletroquímica com aplicação de potencial elétrico controlado e foi estudado a sua fotólise quando irradiados com luz azul.

Para ambos os estudos, encontraram-se evidências que sugerem a labilização do ligante nitrosil. Observou-se também a capacidade de liberação de NO utilizado um ensaio quimioluminescente em duas condições uma em HTFA 0,1 molL⁻¹ e utilizando luz azul e o outro com L – glutathiona onde para os complexos analisados notou-se uma liberação de NO.

Ensaio farmacológico preliminares também foram realizados, ensaio de vasodilatação, os quatro compostos analisados apresentaram uma excelente ação hipotensora, sendo o composto *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)NO₂]⁺ apresentou maior eficiência e dentre a série dos compostos contendo o ligante 1,10-fenantrolina. Estudos adicionais são necessários para determinar o mecanismo de ação envolvido.

Tendo em vista os resultados apresentados, os complexos sintetizados de rutênio quatro deles apresentam potencial vasodilatador e são grandes candidatos a novas metalodrogas que irão compor um promissor arsenal terapêutico futuramente.

Além disso, estudos posteriores ainda são necessários para os complexos determinar a capacidade dos complexos contendo o grupo nitrosil em atuar como liberadores de NO/HNO e avaliar a atividade dos complexos frente a radicais superóxidos, hidroxila, mioglobina e catalase. Na parte biológica, fica como perspectivas futuras avaliar o potencial farmacológico dos complexos sintetizados como agentes antitumorais, bactericidas.

REFERÊNCIAS

1. STEWART, J.; MANMATHAN, G.; WILKINSON, P. Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. **JRSM Cardio-vasc Disease**, Londres, v. 9, p. 1-9, 2020.
2. FARAH, C.; LAURIANE, Y.; MICHEL, M.; BALLIGAND, J. L. Nitric oxide signaling in cardiovascular health and disease. **Nature Reviews Cardiology**, Alemanha, v. 15, p. 292 - 209, 2018.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cardiovascular diseases (CVDs)**. [S.I.], 2022. Disponível em: <https://www.who.int>. Acesso em: 23 janeiro 2022.
4. MALACHIAS, M.; SOUZA, W.; PLAVNIC, F.; RODRIGUES, C. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 6 -Non-pharmacological treatment. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Brasil, v. 107, n. 3, p. 30-34, 2016.
5. BRUNEAU, B. G. The developmental genetics of congenital heart disease. **Nature**, EUA, v. 451, n.7181, p. 943-948, 2008.
6. STRAZZULLO, P.; D'ELIA, L.; KANDALA, N. B.; CAPPUCCIO, F. P. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. **British Medical Journal**, Itália, v. 339, p. 1-9, 2009.
7. MALACHIAS, M.; SOUZA, W.; PLAVNIC, F.; RODRIGUES, C. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 7 -Pharmacological Treatment, **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Brasil, v. 107, n. 3, p. 35-43, 2016.
8. SILVA, F. O. N. **Síntese, caracterização e reatividade de novos nitrosilo complexos de rutênio, tendo como ligante auxiliar a 2,2'-bipiridina**. 2004. Dissertação (Mestrado em Química) - Centro de Ciências e Tecnologia, Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2004.

9. NEGRI, L.; MARTINS, J.; TASSIA, R.; LOYANNE, C.; SILVA, R. Nitric Oxide Derivative Ruthenium Compounds as NO - Based Chemotherapeutic and Phototherapeutic Agents. **Nitric Oxide Donors**, Brasil, p. 1-24, 2017.
10. MCCLEVERTY, J. A. Chemistry of nitric oxide relevant to biology. **Chemical reviews**, Inglaterra, v. 104, n. 2, p. 403-418, 2004.
11. KNOWLES, R. G.; MONCADA, S. Nitric oxide synthases in mammals. **Biochemical Journal**, Beckenham, v. 258, p. 249-258, 1994.
12. KEMP-HARPER, B. K. Nitroxyl (HNO): A Novel Redox Signaling Molecule. **Antioxidants & Redox Signaling**, Australia, v. 14, n. 9, p. 1609-1613, 2011.
13. LEI, J.; VODOVOTZ, Y.; TZENG, E.; BILLIAR, T.R. Nitric oxide, a protective molecule in the cardiovascular system. **Nitric Oxide**, EUA, v. 35, p. 175-85, 2013.
14. BUTLER, A. R.; NICHOLSON, R. Life, Death and Nitric Oxide. **RSC**, 2003.
15. GOUVEIA JÚNIOR, F. Sousa. **Novos Complexos de Rutênio Contendo Derivados Imidazólicos: síntese, caracterização e avaliação do potencial terapêutico**. 2017. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017.
16. IGNARRO, L. J. **Nitric Oxide: Biology and Pathobiology**. Elsevier Science, EUA, 2009.
17. ARTIN, E; BERKA, V; TSAI, A. L; MURAD, F. Soluble Guanylyl Cyclase: The Nitric Oxide Receptor. **Methods in Enzymology**, v. 396, p. 478-492, 2005.
18. BRUNTON, L; CHABNER, B; KNOLLMAN, B. **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 12th ed. [S.I.]: McGraw-Hill Education, 2011.
19. LI, H. Y.; GUO, M.; SHI, W. S.; ZHANG, L. Q.; YANG, P. S.; LIU, G. J. A ruthenium-nitrosyl-functionalized nanoplatfom for the targeting of liver cancer cells and NIR-

- light-controlled delivery of nitric oxide combined with photothermal therapy. **Journal of Materials Chemistry B**, Reino Unido, v. 5, p. 7831-7838, 2017.
20. HOTTINGER, G. D.; BEBE, S. D.; KOZHIMANNIL, T.; PRIELIPP, C. R.; BELANI, G. Sodium nitroprusside in 2014: a clinical concepts review. **Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology**, Índia, v. 30, p. 462-471, 2014.
21. JACKSON, R. S.; CHANG, D. C.; FREISCHLAG, J. A. Comparison of long-term survival after open vs endovascular repair of intact abdominal aortic aneurysm among Medicare beneficiaries. **Journal of the American Medical Association**, EUA, v. 307, p. 1621-1628, 2012.
22. CLARKE, M. J. Ruthenium metallopharmaceuticals. **Coordination Chemistry Reviews**, Amsterdam, v. 232, n. 1-2, p. 69-93, 2002.
23. CRAVER, E.; MCCRATE, A.; NIELSEN, M.; SWAVEY, S. Tris-ruthenium (II)/copper (II) multimetallic porphyrin: Synthesis, characterization, DNA binding and supercoiled DNA photocleavage studies. **Inorganica Chimica Acta**, EUA, v. 363, n. 2, p. 453-456, 2010.
24. KEPPLER, B. K.; HENN, M.; JUHL, U. M.; BERGER, M. R.; NIEBL, R.; WAGNER, F. E. New Ruthenium Complexes for the Treatment of Cancer. *In*: BAULIEU, D. T.; SUNDBERG, M. I.; JAENICKE, L.; KELLEN, J. A.; NAGAI, Y.; SPRINGER, G. F.; TRÄGER, L. W.; WITTLIFF, J. L. **Ruthenium and Other Non-Platinum Metal Complexes in Cancer Chemotherapy**. Clinical Biochemistry and Medicine. Berlin: Springer-Verlag, 1989. p. 41-69. (Progress in clinical biochemistry and medicine, 10)
25. GELASCO, A.; LIPPARD, S. J. Anticancer activity of cisplatin and related complexes. *In*: CLARKE, M. J.; SADLER, P. J. (ed.). **Metallopharmaceuticals I: DNA interactions**. Berlin, p. 1-43, 1999.
26. JOHNSON, N. P.; CLARKE, M. J.; KEPPLER, B. K.; MESTRONI, G.; FARRELL, N.; SCRIVASTAVA, S. C.; KÖPF-MAIER, P.; SCOTT, E.V.; SCHURING, J. E.;

- HEIM, M. E. Chemical, Biological and Antitumor Properties of Ruthenium (II) Complexes with Dimethylsulfoxide. *In*: MESTRONI, G.; ALESSIO, M.; CALLIGARIS, M.; ATTIA, W. M.; QUADRIFOGLIO, F.; CAUCI, S.; SAVA, G.; ZORZET, S.; PACOR, S.; MONTI-BRAGDIN, C.; TAMARO, M.; DOLZANI, L. **Ruthenium and other non-platinum metal complexes in cancer chemotherapy**. *In*: Clinical biochemistry and medicine. Berlin: Springer-Verlag, 1989. p. 71-88 (Progress in clinical biochemistry, 10)
27. PIZARRO, A. M.; SADLER, P. J. Unusual DNA binding modes for metal anticancer complexes. **Biochimie**, Reino Unido, v. 9, n. 10, p. 1198-211, 2009.
28. SINGH, V.; AZAD, G. K.; MANDAL, P.; REDDY, M. A.; TOMAR, R. S. Anti-cancer drug KP1019 modulates epigenetics and induces DNA damage response in *Saccharomyces cerevisiae*. **FEBS Lett**, Índia, v. 588, n. 6, p. 1044-52, 2014.
29. BARTHI, S. K.; SINGH, S. K. Recent developments in the field of anticancer metallopharmaceuticals. **International Journal of PharmTech Research**, Índia, v.1, n. 4, p. 1406-1420, 2009.
30. GERASIMCHUK, N. N.; BOWMAN-JAMES, K. Mixed donor ligands. *In*: LAWRENCE, G. A. (ed.). *Encyclopedia of inorganic chemistry*. Chichester: John Wiley & Sons, 2006.
31. HOUSECROFT, C. E.; SHARPE, A. G. **Inorganic Chemistry**. 2 ed. Reino Unido: Pearson Prentice Hall, 2005.
32. SOLTAU, S. R.; NIKLAS, J.; DAHLBERG, P. D.; POLUEKTOV, O. G.; TIEDE, D. M.; MULFORT, K. L.; UTSCHIG, L. M. Aqueous light driven hydrogen production by a Ru-ferredoxin-Co biohybrid. **Chem Commun (Camb)**, EUA, v.51, n. 53, p. 10628-31, 2015.
33. ANDERSON, E. B.; LONG, T. E. Imidazole- and imidazolium-containing polymers for biology and material science applications. **Polymer**, EUA, v. 51, n. 12, p. 2447-2454, 2010.

34. EBEL, K.; KOEHLER, H.; GAMER, A. O.; JÄCKH, R. **Imidazole and Derivatives, in Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry**. Alemanha: Wiley-VCH, 2012. p. 637-635.
35. ZENG, L.; CHEN, Y.; LIU, J.; HUANG, H.; GUAN, R.; JI, L.; CHAO, H. Ruthenium (II) Complexes with 2-Phenylimidazo[4,5-f] [1,10] phenanthroline Derivatives that Strongly Combat Cisplatin-Resistant Tumor Cells. **Sci Rep**, v. 6, p. 194-197, 2016.
36. CAO, W.; ZHENG, W.; CHEN, T. Ruthenium polypyridyl complex inhibits growth and metastasis of breast cancer cells by suppressing FAK signaling with enhancement of TRAIL-induced apoptosis. **Sci Rep**, v. 5, p. 9157, 2015.
37. OPKINSON, M. N.; RICHTER, C.; SCHEDLER, M.; GLORIUS, F. An overview of N-heterocyclic carbenes. **Nature**, Alemanha, v. 510, n.7506, p. 485-96, 2014.
38. LOPES, L. G. F.; WIERASZKO, A.; EL-SHERIF, Y.; CLARKE, M. J. The trans-labilization of nitric oxide in RuII complexes by C-bound imidazoles. **Inorganica Chimica Acta**, EUA, v. 312, n. 1-2, p. 15-22, 2001.
39. SULLIVAN, B. P.; SALMON, D. J.; MEYER, T. J. Mixed phosphine 2,2'-bipyridine complexes of ruthenium. **Inorganic Chemistry**, Londres, v. 17, n.12, p. 3334-3341, 1978.
40. HEINRICH, T. A.; VON POELHSITZ, G.; REIS, R. I.; CASTELLANO, E. E.; NEVES, A.; LANZMASTER, M.; MACHADO, S.P.; BATISTA, A. A.; COSTA165NETO, C. M. A new nitrosyl ruthenium complex: synthesis, chemical characterization, in vitro and in vivo antitumor activities and probable mechanism of action. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Brasil, v. 46, n. 9, p.3616-22, 2011.
41. DENNINGTON, R.; KEITH, T.; MILLAM, J. **GaussView**, Version 5. 2009: Semi-chem Inc., Shawnee Mission, KS.
42. FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; PE-

- TERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; CARICATO, M.; LI, X.; HRATCHIAN, H. P.; IZMAYLOV, A. F.; BLOINO, J.; ZHENG, G.; SONNENBERG, J. L.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; VREVEN, T.; MONTGOMERY, J.; PERALTA, J. E.; OGLIARO, F.; BEARPARK, M. J.; HEYD, J.; BROTHERS, E. N.; KUDIN, K. N.; STAROVEROV, V. N.; KOBAYASHI, R.; NORMAND, J.; RAGHAVACHARI, K.; RENDELL, A. P.; BURANT, J. C.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; COSSI, M.; REGA, N.; MILLAM, N. J.; KLENE, M.; KNOX, J. E.; CROSS, J. B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERTS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; MARTIN, R. L.; MOROKUMA, K.; ZAKRZEWSKI, V. G.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; FARKAS, Ö.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V.; CIOSLOWSKI, J.; FOX, D. J.; **Gaussian 09**. EUA: Gaussian Inc, 2009.
43. LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, EUA, v.37, n. 2, p. 785-789, 1988.
44. BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics**, Canadá, v. 98, n.7, p. 5648-5652, 1993.
45. STEPHENS, P. J.; DEVLIN, F. J.; CHABALOWSKI, C. F.; FRISCH, M. J. An Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. **The Journal of Physical Chemistry**, EUA, v. 98, n.45, p. 11623-11627, 1994.
46. HAY, P. J.; WADT, W. R. An initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for K to Au including the outermost core orbitals. **The Journal of Chemical Physics**, EUA, v. 82, n.1, p. 299-310, 1985.
47. WADT, W. R.; HAY, P. J. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for main group elements Na to Bi. **The Journal of Chemical Physics**, EUA, v. 82, n.1, p. 284-298, 1985.

48. FRENKING, G.; KOCH, W. A Moller-Plesset study of the electron affinities of the diatomic hydrides XH (X=Li, B, Be, C, N, O). **The Journal of Chemical Physics**, EUA, v. 84, n.6, p. 3224-3229, 1986.
49. MENNUCCI, B.; CANCÈS, E.; TOMASI, J. Evaluation of Solvent Effects in Isotropic and Anisotropic Dielectrics and in Ionic Solutions with a Unified Integral Equation Method: Theoretical Bases, Computational Implementation, and Numerical Applications. **The Journal of Physical Chemistry B**, Itália, v. 101, n. 49, p. 10506-10517, 1997.
50. MARQUES, M. A. L.; MAITRA, N. T.; NOGUEIRA, F. M. S.; GROSS, E. K. U.; RUBIO, A. **Fundamentals of Time-Dependent Density Functional Theory**. Lecture Notes in Physics, 1ed. EUA: Springer Verlag, 2012.
51. DURHAM, B.; WALSH, J. L.; CARTER, C. L.; MEYER, T. J. Synthetic applications of photosubstitution reactions of poly(pyridyl) complexes of ruthenium (II). **Inorganic Chemistry**, EUA, v. 19, n.4, p. 860-865, 1980.
52. SILVA, C. D. S.; PAZ, A. I.; ABREU, F. D.; DE SOUSA, A. P.; VERÍSSIMO, C. P.; NIBERTO, R. F.; NASCIMENTO, T. F. P.; ZAMPIERI, D.; EBERLIN, N. M.; GODIM, A. C. S.; ANDRADE, L. C.; CARVALHO, I. M. M.; SOUSA, E. H. S.; LOPES, L. G. F. Thiocarbonyl-bound metallonitrosyl complexes with visible-light induced DNA cleavage and promising vasodilation activity. **J Inorg Biochem**, Brasil, v. 182, p. 83-91, 2018.
53. NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds, Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry**. Canadá: Wiley, 2009.
54. PAVIA, D.; LAMPMAN, G.; KRIZ, G.; VYVYAN, J. **Introduction to Spectroscopy**. EUA: Cengage Learning, 2008.

55. SABO-ETIENNE, S.; GRELLIER, M. Ruthenium: Inorganic & Coordination: Inorganic & Coordination Chemistry. LAWRENCE, G. A. (ed.). *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*. Chichester: Jhon Wiley & Sons, 2006.
56. RACK, J. J.; GRAY, H. B. Spectroscopy and Electrochemistry of $[RuCl_3(dmsO)(tmen)]$. Dimethylsulfoxide Is Sulfur-Bonded to Ru(II), Ru(III), and Ru(IV). **Inorganic Chemistry**, EUA, v. 38, n. 1, p. 2-3, 1999.
57. BRISSARD, M.; CONVERT, O.; GRUSELLE, M.; GUYARD-DUHAYON, C.; THOUVENOT, R. Enantiospecific synthesis of delta and lambda $[Ru(bpy)_2(ppy)]^+$ and $[Ru(bpy)_2(quo)]^+$ (bpy = 2,2'-bipyridine, ppy = phenylpyridine-H(+), quo = 8-hydroxyquinolate): (1)H and (13)C NMR studies and X-ray structure determination of rac- $[Ru(bpy)_2(quo)]PF_6$. **Inorganic Chemistry**, França, v. 42, n. 4, p. 1378-85, 2003.
58. LLANGURI, R.; MORRIS, J. J.; STANLEY, W. C.; BELL-LONCELLA, E. T.; TURNER, M.; BOYKO, W. J.; BESSEL, C. A. Electrochemical and spectroscopic investigations of oxime complexes of bis(bipyridyl)ruthenium (II). **Inorganic Chemical Acta**, EUA, v. 315, n. 1, p. 53-65, 2001.
59. GEARY, W. J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterization of coordination compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, Amisterdam, v. 7, n.1, p. 81-122, 1971.
60. ALDRIK, H. V.; HOTZE, G. A.; JAAP, G. H.; REEDIJK, J.; GERARD, A. A. Tuning the Rotational Behavior of Lopsided Heterocyclic Nitrogen Ligands (L) in Octahedral cis - $[Ru(bpy)_2(L)_2] (PF_6)_2$ Complexes. A Variable - Temperature 1H NMR Study. **Inorganic Chemistry**, Leiden, v. 39, p. 4073 - 4080, 2000.
61. SALES, K. S. D.; SIMPLÍCIO, M. T. L.; DA SILVA, S. D. C.; ENJU, M. B. C.; SILVA, B. V.; PAULO, F. T.; SANTOS, P. I.; QUADROS, C. H.; MOREIRA, S. C.; SOARES, B. P. M.; LOPES, F. G. L.; SOUSA, H. S. E.; DE SÁ, S. D. A bis-indazolic ruthenium (II) complex: reactivity and biological studies on cancer cells. **Inorganica Chimica Acta**, Brasil, v. 516, p. 120-125, 2021.

62. CARDOSO, C. R.; LIMA, M. V.; CHELESKI, J.; PETERSON, E. J.; VENANCIO, T.; FARRELL, N. P.; CARLOS, R. M. Luminescent ruthenium complexes for theranostic applications. **Journal of Medicinal Chemistry**, Brasil, v. 57, n. 11, p. 4906-15, 2014.
63. WEBSTER, R. S. F. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. Nova York: Wiley India Pvt. Limited, 2006.
64. RONCAROLI, F.; RUGGIERO, M. E.; FRANCO, D. W.; ESTIÚ, G. L.; OLABE, J. A. Kinetic, Mechanistic, and DFT Study of the Electrophilic Reactions of Nitrosyl Complexes with Hydroxide. **Inorganic Chemistry**, São Paulo, v. 41, n. 22, p. 5760-5769, 2002.
65. WEBSTER, R. S. F. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. Nova York: Wiley India Pvt. Limited, 2006.
66. GAMA SAUAIA, M.; SANTANA DA SILVA, R. The reactivity of nitrosyl ruthenium complexes containing polypyridyl ligands. **Transition Metal Chemistry**, v. 28, n.3, p. 254-259, 2003.
67. CÂNDIDO, M. C. L.; OLIVEIRA, A. M.; SILVA, F. O. N.; HOLANDA, A. K. M.; PEREIRA, W. G.; SOUSA, E. H. S.; CARNEIRO, Z. A.; SILVA, R. S.; LOPES, L. G. F. Photochemical and Electrochemical Study of the Release of Nitric Oxide from [Ru(bpy)₂L(NO)](PF₆)_n Complexes (L = Imidazole, 1-Methylimidazole, Sulfite and Thiourea), Toward the Development of Therapeutic Photodynamic Agents. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, Brasil, v. 26, n. 9, p. 1824-1830, 2015.
68. SILVA, F. O. N.; ARAÚJO, S. X. B.; HOLANDA, A. K. M.; MEYER, E.; SALES, F. A. M.; DIÓGENES, I. C. N.; CARVALHO, I. M. M.; MOREIRA, Í. S.; LOPES, L. G. F. Synthesis, Characterization, and NO Release Study of the cis- and trans-[Ru(Bpy)₂(SO₃)(NO)]⁺ Complexes. **European Journal of Inorganic Chemistry**, Alemanha, v. 2006, n. 10, p. 2020-2026, 2006.

69. LEWANDOWSKA, H. Spectroscopic Characterization of Nitrosyl Complexes. *In*: MINGOS, D. M. P. (ed.). **Nitrosyl Complexes in Inorganic Chemistry, Biochemistry and Medicine I**. Heidelberg: Springer, 2014. p. 115-165.
70. RONCAROLI, F.; RUGGIERO, M. E.; FRANCO, D. W.; ESTIÚ, G. L.; OLABE, J. A.; Kinetic, Mechanistic, and DFT Study of the Electrophilic Reactions of Nitrosyl Complexes with Hydroxide. **Inorganic Chemistry**, São Carlos, v. 41, n. 22, p. 5760-5769, 2002.
71. ROVEDA, A. C. J. Light-activated generation of nitric oxide (NO) and sulfite anion radicals (SO₃⁻) from a ruthenium(ii) nitrosylsulphito complex. Líbano, **Dalton Trans**, v. 48, n. 29, p. 10812-10823, 2019.
72. LIMA, R.G. Controlled nitric oxide photo-release from nitro ruthenium complexes: The vasodilator response produced by UV light irradiation. **Inorganic Chemical Acta**, Ribeirão Preto, v. 358, n. 9, p. 2643-2650, 2005.
73. BRUNTON, L.; CHABNER, B.; KNOLLMAN, B. **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 12. ed. [S.l.]: McGraw-Hill Education, 2011.
74. HOTTINGER, D. G.; BEEBE, D. S.; KOZHIMANNIL, T.; PRIELIPP, R. C.; BELANI, K.G. Sodium nitroprusside in 2014: A clinical concepts review. **Jornal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology**, EUA, v. 30, n.4, p. 462-71, 2014.
75. GROSSI, L.; D'ANGELO, S. Sodium nitroprusside: mechanism of NO release mediated by sulfhydryl-containing molecules. **Journal of Medicinal Chemistry**, Itália, v. 48, n. 7, p. 2622-2626, 2005.
76. ANI, M.; SEBAI, H.; REFINETTI, R.; MONDAL, M.; GHANEM-BOUGHANMI, N.; BOUGHATTAS, N. A.; BEN-ATTIA, M. Dosing-time dependent effects of sodium nitroprusside on cerebral, renal, and hepatic catalase activity in mice. **Journal of Drug Delivery**, EUA, v. 2015, p. 790480, 2015.

77. SÁ, D. S.; FERNANDES, A. F.; SILVA, C. D.; COSTA, P. P.; FONTELES, M. C.; NASCIMENTO, N. R.; LOPES, L. G.; SOUSA, E. H. Non-nitric oxide based metal-
lovasodilators: synthesis, reactivity and biological studies. **Dalton Transactions**,
Cambridge, v. 44, n. 30, p. 13633-13640, 2015.

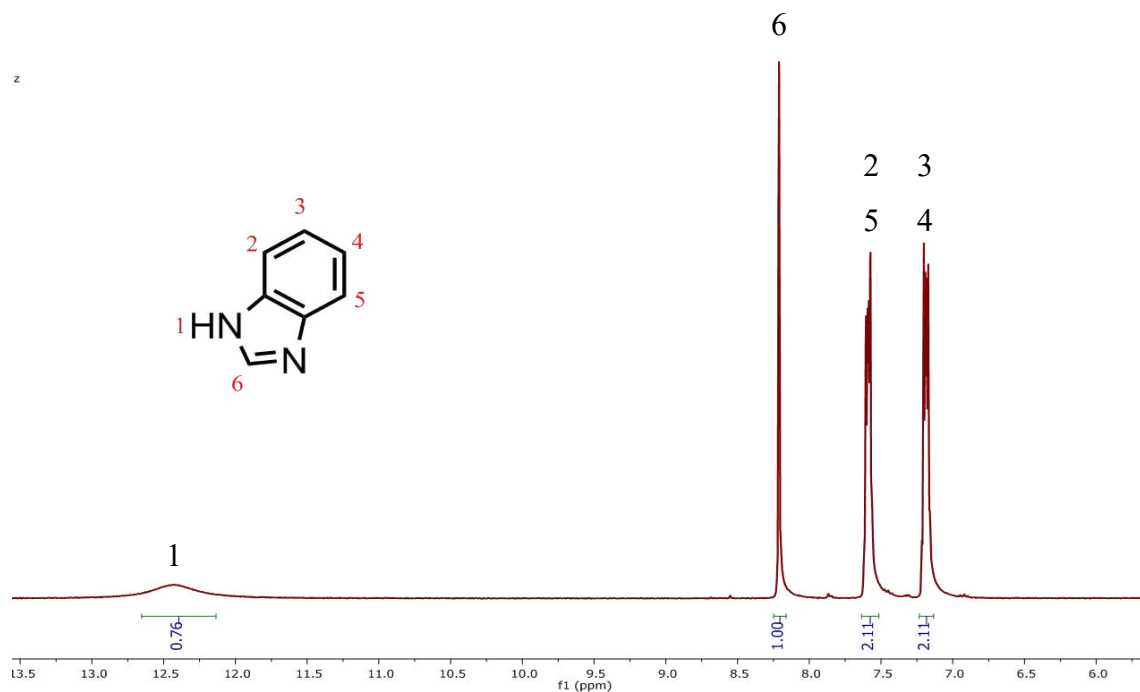
APÊNDICE A – ATRIBUIÇÕES E VALORES DE COEFICIENTE DE ABSORTIVIDADE MOLAR PARA OS COMPLEXOS SINTETIZADOS, EM ACETONITRILA

Complexo	(λ nm)	$\epsilon \cdot 10^3$ (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)	Atribuição
<i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (Bzim)Cl] ⁺	240	64,20	} IL (π^* (bpy) \leftarrow π)
	296	122,50	
	356	18,22	} MLCT (π^* (bpy) \leftarrow d π (Ru))
	515	16,16	
<i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ (Bzim)Cl] ⁺	223	146, 24	} IL (π^* (phen) \leftarrow π)
	269	164,42	
	483	23,04	} MLCT(π^* (phen) \leftarrow d π (Ru))
<i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (Bzim)(NO ₂)] ⁺	239	46,98	} IL (π^* (bpy) \leftarrow π)
	290	88,25	
	339	13,91	} MLCT (π^* (bpy) \leftarrow d π (Ru))
	463	12,55	
<i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ (Bzim)(NO ₂)] ⁺	222	171,26	} IL (π^* phen) \leftarrow (phen)
	264	169,74	} (IL)/(MLCT)
	445	22,86	} MLCT (π^* phen) \leftarrow d π (Ru)

**APÊNDICE B – MODOS VIBRACIONAIS PARA OS COMPLEXOS *cis*-
[Ru(bpy)₂Cl(Bzim)](PF₆) E *cis*-[Ru(bpy)₂Cl(Bzim)](PF₆) EM PASTILHA DE KBr**

Número de onda (cm ⁻¹)		Modos Vibracionais
<i>[Ru(bpy)₂Cl(Bzim)](PF₆)</i>	<i>[Ru(phen)₂Cl(Bzim)](PF₆)</i>	
3383	3443	ν(N-H)
3042	3449	ν(C-H)
1414	1417	δ(N-H)
1460	1628	ν(C=C)
1441	1426	ν(C=N)
760	720	δ(C-H)
841	844	ν(P-F)
556	557	δ(P-F)

APÊNDICE C – ESPECTRO DE RMN ^1H DO LIGANTE BENZIMIDAZOL
EM ACETONA d^6

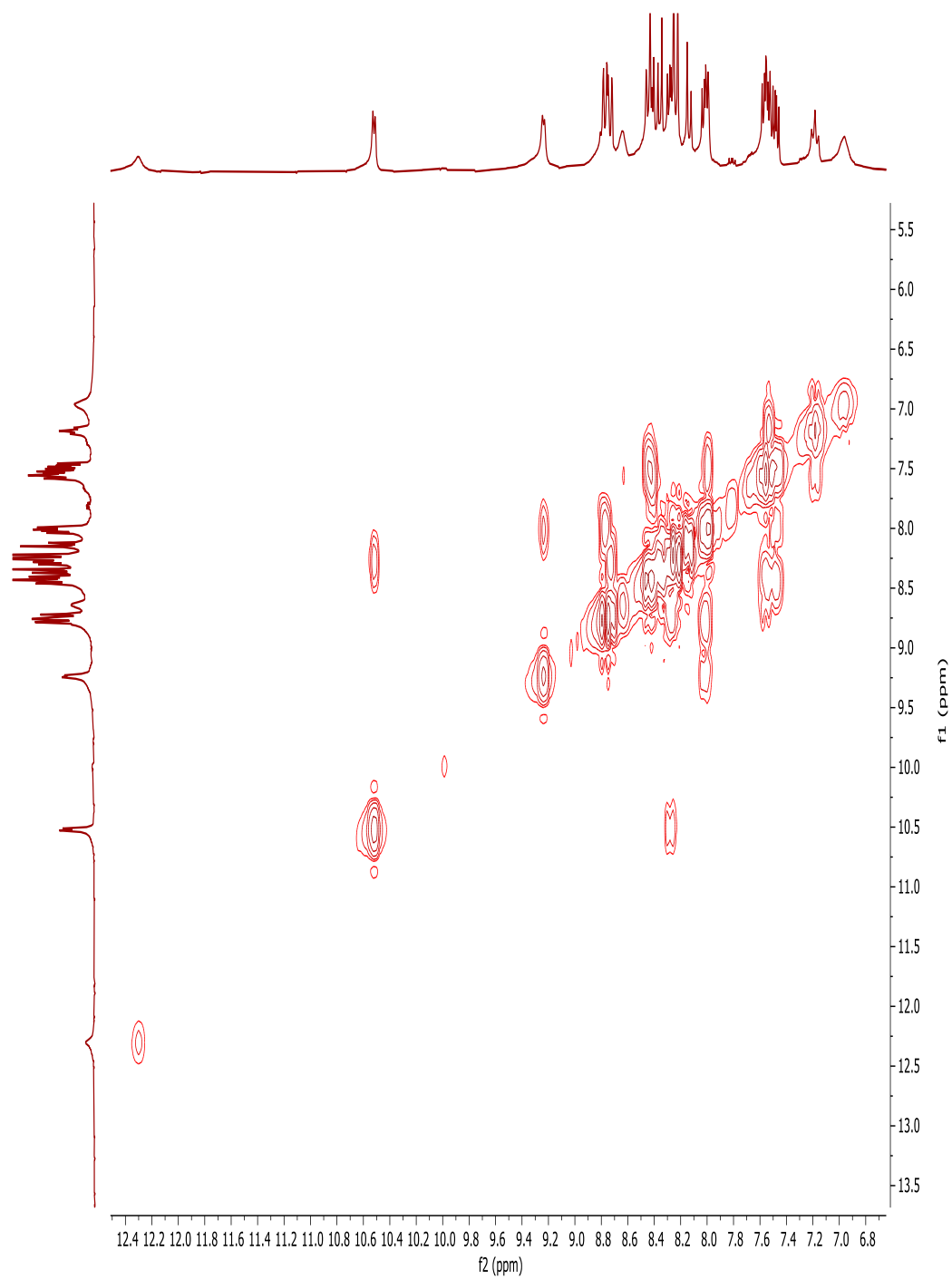


Sinal	Deslocamento Químico (ppm) Benzimidazol
1	12,65
2	7,64
3	7,23
4	7,23
5	7,64
6	8,25

**APÊNDICE D – ATRIBUIÇÕES DOS ESPECTROS DE RMN ¹H DOS COMPLEXOS
cis-[Ru(bpy)₂Cl(Bzim)]⁺ E *cis*-[Ru(phen)₂Cl(Bzim)]⁺ EM ACETONA *d*⁶**

Sinal	Deslocamento químico (ppm)	
	<i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ Cl(Bzim)] ⁺	<i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ Cl(Bzim)] ⁺
1	10,26	10,62
2	7,97	8,07
3	8,18	8,69
4	8,52	8,51
5	8,63	7,64
6	8,18	8,85
7	7,06	8,32
8	7,46	7,27
9	7,97	8,32
10	7,97	8,85
11	8,52	8,39
12	8,78	8,51
13	8,63	7,64
14	7,64	8,51
15	7,64	7,64
16	8,52	8,85
17	7,97	8,32
18	12,45	12,42
19	6,83	7,04
20	7,33	8,07
21	7,33	8,18
22	9,40	9,33

APÊNDICE E – ESPECTRO BIDIMENSIONAL COSY PARA O COMPLEXO *cis*-
[Ru(phen)₂(Bzim)Cl](PF)₆ EM ACETONA *d*⁶.



APÊNDICE F – ATRIBUIÇÕES DAS TRANSIÇÕES ELETRÔNICAS PARA OS COMPLEXOS *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)₂]²⁺ e *cis*-[Ru(phen)₂(Bzim)₂]²⁺ EM ACETONITRILA

Complexo	(λ nm)	ε 10 ³ (mol ⁻¹ L cm ⁻¹)	Atribuição
<i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (Bzim) ₂] ²⁺	236	80,30	} IL (π* (bpy) ← π)
	292	127,4	
	338	34,80	} MLCT (π*(bpy) ← dπ(Ru))
	474	18,43	
<i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ (Bzim) ₂] ²⁺	225	160,20	} IL (π* (phen) ← π)
	265	156,67	
	458	29,53	} MLCT(π*(phen) ← dπ(Ru))

APÊNDICE G – ATRIBUIÇÕES DOS ESPECTROS DE RMN ^1H DOS COMPLEXOS
cis-[Ru(bpy) $_2$ (Bzim) $_2$] $^{2+}$ E *cis*-[Ru(phen) $_2$ (Bzim) $_2$] $^{2+}$ EM ACETONA d^6

Sinal	Deslocamento químico (ppm)	
	<i>cis</i> -[Ru(bpy) $_2$ (Bzim) $_2$] $^{2+}$	<i>cis</i> -[Ru(phen) $_2$ (Bzim) $_2$] $^{2+}$
1	9,59	10,10
2	8,04	8,80
3	8,54	8,19
4	7,76	8,54
5	8,60	8,25
6	8,16	8,62
7	7,31	8,76
8	7,50	7,66
9	7,56	8,18
10	12,30	13,31
11	7,39	7,06
12	7,04	7,20
13	8,58	7,56
14	8,54	7,56

APÊNDICE H – ATRIBUIÇÕES DOS ESPECTROS DE RMN ^1H DOS COMPLEXOS
cis-[Ru(bpy) $_2$ (Bzim)NO $_2$] $^+$ E *cis*-[Ru(bpy) $_2$ (Bzim)NO $_2$] $^+$ EM ACETONA d^6

Sinal	Deslocamento químico (ppm)	
	<i>cis</i> -[Ru(bpy) $_2$ (Bzim)NO $_2$] $^+$	<i>cis</i> -[Ru(phen) $_2$ (Bzim)NO $_2$] $^+$
1	10,33	10,81
2	7,95	7,97
3	8,37	8,18
4	8,85	8,91
5	8,69	7,65
6	8,58	8,34
7	8,58	8,11
8	7,95	8,91
9	7,51	7,27
10	8,05	8,27
11	7,68	8,83
12	7,28	8,91
13	7,35	8,34
14	8,85	8,83
15	8,37	7,64
16	7,17	9,34
17	8,05	8,56
18	12,40	12,53
19	7,17	7,12
20	8,19	8,11
21	7,68	7,33
22	8,05	8,56

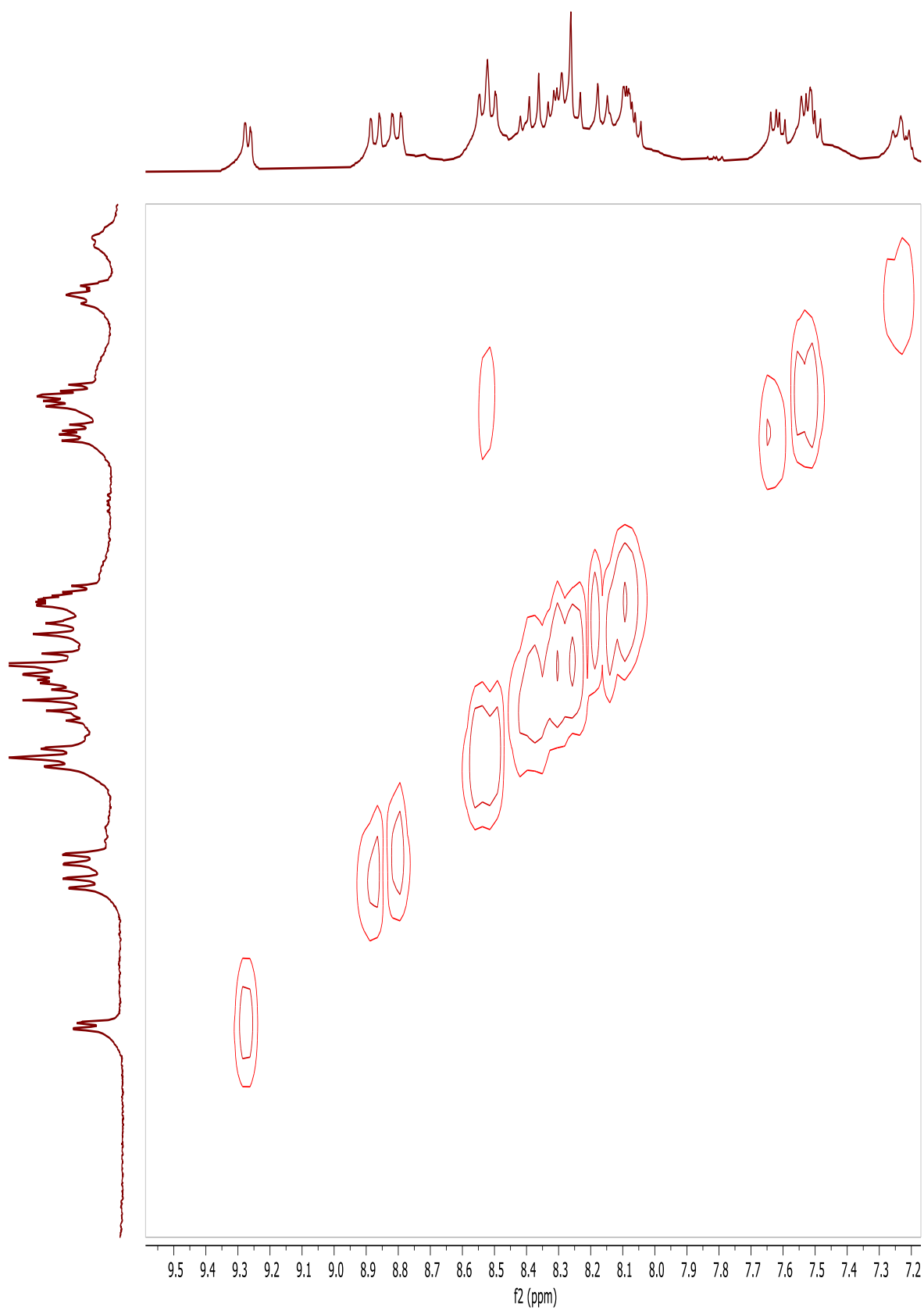
**APÊNDICE I – ATRIBUIÇÕES DOS ESPECTROS DE RMN ¹H DOS COMPLEXOS
cis-[Ru(bpy)₂(Bzim)NO]³⁺ E *cis*-[Ru(bpy)₂(Bzim)NO]³⁺ EM ACETONA *d*⁶**

Sinal	Deslocamento químico (ppm)	
	<i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (Bzim)NO] ³⁺	<i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ (Bzim)NO] ³⁺
1	10,74	10,44
2	8,55	8,68
3	8,33	8,18
4	8,83	8,75
5	7,26	9,64
6	7,71	8,63
7	7,65	7,99
8	7,56	7,68
9	8,19	7,87
10	8,11	8,27
11	8,55	8,68
12	8,40	9,22
13	8,90	9,64
14	8,33	7,99
15	7,31	9,22
16	9,30	9,47
17	8,33	8,43
18	12,45	13,22
19	7,11	7,68
20	8,08	7,99
21	8,33	8,60
22	7,56	8,75

APÊNDICE J – ESPECTRO BIDIMENSIONAL COSY PARA O COMPLEXO *cis*-
[Ru(bpy)₂(Bzim)N O₂](PF₆)₆ EM ACETONA *d*⁶.



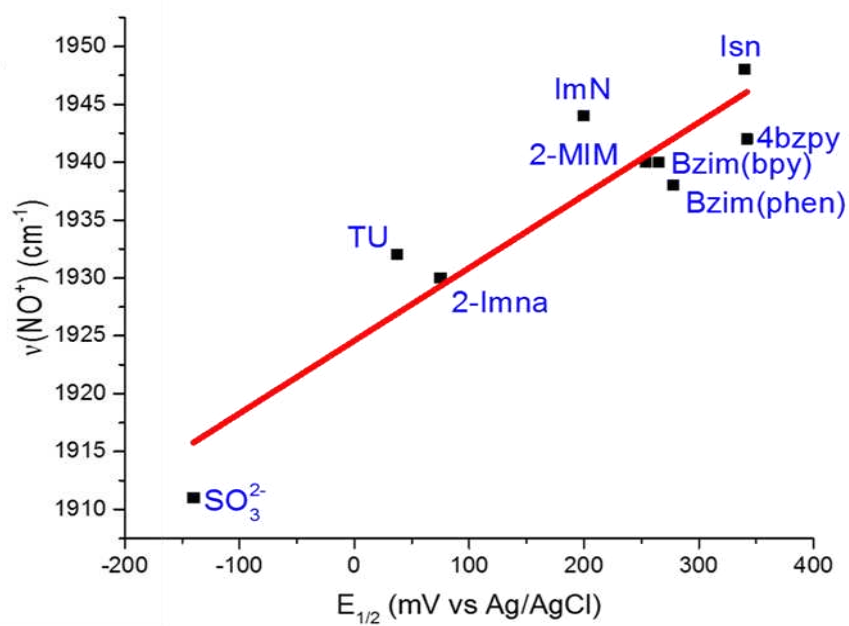
APÊNDICE K – ESPECTRO BIDIMENSIONAL COSY PARA O COMPLEXO *cis*-
 $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}_2](\text{PF}_6)_6$ EM ACETONA d^6 .



APÊNDICE L-VALORES DE CONSTANTE DE EQUILÍBRIO (K_a) PARA REAÇÃO DE INTERCONVERSÃO $\text{NO}^+/\text{NO}_2^-$, FREQUÊNCIA DE ESTIRAMENTO DA LIGAÇÃO $\text{N}\equiv\text{O}^+$, E $E_{1/2}$ vs Ag/AgCl PARA O PROCESSO NO^+/NO^0 COORDENADO, PARA SISTEMAS $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{L})\text{NO}]^{n+}$ e $\text{cis}-[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{L})\text{NO}]^{n+}$

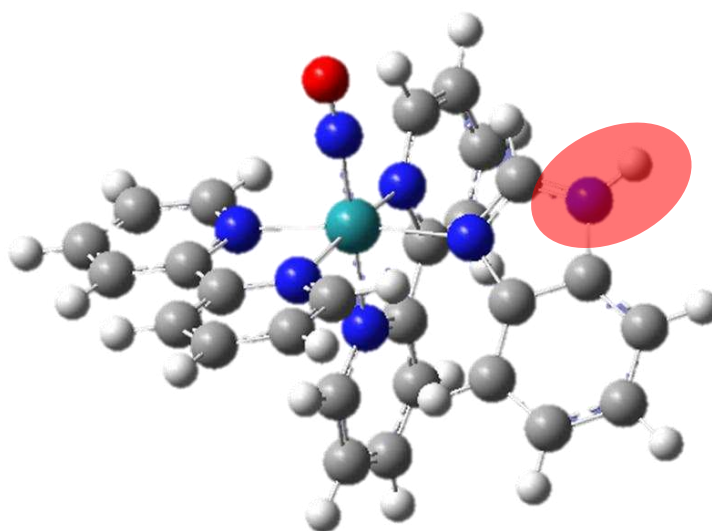
Complexo	$\nu(\text{NO}^+)$ (cm^{-1})	$E_{1/2}$ vs Ag/AgCl	K_a ($\text{L}^2 \text{mol}^{-2}$)
<i>cis</i> - $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{isn})\text{NO}]^{3+}$	1948	340 mV	$1,80 \times 10^{25}$
<i>cis</i> - $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(4\text{-bzpy})\text{NO}]^{3+}$	1942	342 mV	$6,94 \times 10^{22}$
<i>cis</i> - $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{ImN})\text{NO}]^{3+}$	1944	200 mV	$1,42 \times 10^{16}$
<i>cis</i> - $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{TU})\text{NO}]^{3+}$	1931	37,5 mV	$1,26 \times 10^{15}$
<i>cis</i> - $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{SO}_3)\text{NO}]^+$	1911	-140 mV	$1,74 \times 10^7$
<i>cis</i> - $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(2\text{-MIN})\text{NO}]^{3+}$	1940	254 mV	$4,57 \times 10^{16}$
<i>cis</i> - $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{ETU})\text{NO}]^{3+}$	1930	75 mV	$2,75 \times 10^{15}$
<i>cis</i> - $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$	1940	265 mV	$2,50 \times 10^{20}$
<i>cis</i> - $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{Bzim})\text{NO}]^{3+}$	1938	278 mV	$2,53 \times 10^{17}$
<i>cis</i> - $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{TU})\text{NO}]^{3+}$	1932	301 mV	$8,80 \times 10^{13}$
<i>cis</i> - $[\text{Ru}(\text{phen})_2(\text{tbz})\text{NO}]^{3+}$	1923	320 mV	$1,46 \times 10^{15}$

APÊNDICE M – VOLTAMOGRAMA CÍCLICO PARA O ÍON COMPLEXO
[RU(PHEN)₂(BZIM)NO]³⁺ E CORRELAÇÃO DE SINAIS VIBRACIONAIS VS PO-
TENCIAL DE MEIA ONDA PARA COMPOSTOS CONTENDO O GRUPO NITROSIL
COORDENADO AO RUTÊNIO.

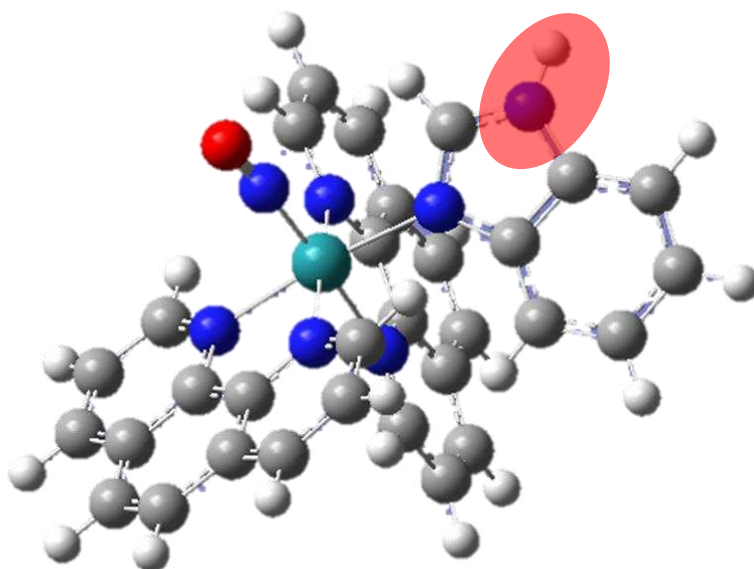


APÊNDICE N – GEOMETRIA DOS NITROSILO COMPLEXOS COM BASE NOS
CÁLCULOS TEÓRICOS COM SOLVENTE H₂O

FOR0803



FOR0903



APÊNDICE O – ESPECTRO E MASSAS PARA O COMPOSTO *cis*-
[Ru(phen)₂(Bzim)NO₂]⁺

