



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA E INORGÂNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

FRANCISCA MAYARA SANTOS DE ALENCAR

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDOS DE REATIVIDADE DE NOVOS
COMPOSTOS DE RUTÊNIO COM LIGANTES DERIVADOS TERPIRIDÍNICOS E
BENZIMIDAZÓLICOS**

FORTALEZA

2019

FRANCISCA MAYARA SANTOS DE ALENCAR

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDOS DE REATIVIDADE DE NOVOS
COMPOSTOS DE RUTÊNIO COM LIGANTES DERIVADOS TERPIRIDÍNICOS E
BENZIMIDAZÓLICOS

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

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Henrique Silva de Sousa.

Coorientador: Prof. Dr. Luiz Gonzaga de França Lopes.

FORTALEZA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- A353s Alencar, Francisca Mayara Santos de.
Síntese, caracterização e estudos de reatividade de novos compostos de rutênio com ligantes derivados terpiridínicos e benzimidazólicos / Francisca Mayara Santos de Alencar. – 2019.
161 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-Graduação em Química, Fortaleza, 2019.
Orientação: Prof. Dr. Eduardo Henrique Silva de Sousa.
Coorientação: Prof. Dr. Luiz Gonzaga de França Lopes.
1. Rutênio. 2. Fotoquímica. 3. Isoniazida. 4. Mycobacterium Tuberculosis. I. Título.

CDD 540

FRANCISCA MAYARA SANTOS DE ALENCAR

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDOS DE REATIVIDADE DE NOVOS
COMPOSTOS DE RUTÊNIO COM LIGANTES DERIVADOS TERPIRIDÍNICOS E
BENZIMIDAZÓLICOS

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

Aprovada em: ___/___/____.

BANCA EXAMINADORA

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

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

Prof. Dra. Idalina Maria Moreira de Carvalho
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

Aos meus pais, Margarida Bandeira e Raimundo Alencar (*in memoriam*). Ao meu amor Ricardo Douglas.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela força, inspiração, por ser tudo em minha vida e em muitos momentos difíceis ter me ajudado para que eu pudesse realizar este sonho!

À minha mãe, Margarida, por ser um exemplo constante e diário, por todo o amor, carinho, educação, paciência, valores e dedicação. Palavras não poderão descrever minha gratidão e meu amor. Obrigada pela inspiração e incentivo e por ter sido a primeira juntamente com meu pai a acreditar em mim!

Ao meu pai, Raimundo (*in memoriam*) por ser meu primeiro fã, e apesar de não participar diretamente desta conquista, foi o primeiro e maior incentivador em meus estudos, o primeiro a acreditar no potencial da sua menina. Obrigada por tudo e por ser meu maior protetor.

À minha família pelo apoio e por também acreditar nesse sonho, quer seja com apoio, ajuda, incentivo e encorajamento. Muito obrigada!

Ao professor Eduardo Henrique Silva de Sousa, pela dedicação e orientação durante mais essa etapa acadêmica, especialmente no momento de concepção deste trabalho, tendo paciência, dedicação, profissionalismo e constante disponibilidade em me orientar na elaboração e conclusão desta dissertação. Obrigada também por ter sido inspiração ainda no período de graduação para que não somente eu, mas também outros colegas sonhassem com o mundo da pesquisa em inorgânica.

Ao professor Luiz Gonzaga de França Lopes pela coorientação neste trabalho, e pela ajuda, apoio, questionamentos e discussões sempre tão produtivas.

Aos professores Izaura Cirino Nogueira Diógenes, Francisco Audísio Dias Filho, Jackson Rodrigues de Sousa, Idalina Maria Moreira de Carvalho e demais professores do grupo de Bioinorgânica por todo apoio e organização do laboratório, e pelo auxílio e conversas em vários momentos.

Aos amigos mais próximos que me acompanham desde o período da graduação, e mais uma vez me fizeram perceber que uma verdadeira amizade ainda existe, mesmo neste mundo acadêmico concorrido, e resiste as muitas crises que passamos... meu muito obrigada a vocês: Armando Diego e Geângela Sousa. Obrigada por tornarem a vida acadêmica mais alegre e divertida, e pelas incontáveis horas dedicadas de estudo e companheirismo.

Ao doutorando Florêncio Júnior por toda a paciência ao me ensinar um mundo que era totalmente desconhecido para mim, pelo apoio, dedicação e pelas longas conversas e constante aprendizado, por toda a dedicação mesmo em sua vida corrida. Obrigada por ter repassado toda a dedicação ao mundo da pesquisa!

Ao doutorando Ricardo Douglas que foi sempre um grande apoio e amigo, e que me ajudou bastante na reta final deste trabalho, obrigada por toda a paciência, dedicação, carinho e pela mão amiga quando mais precisei.

Aos meus amigos companheiros de laboratório, que tornaram a vida acadêmica mais leve e compartilharam de momentos felizes e alegres, que me ensinaram as técnicas para utilizar os equipamentos com paciência e disposição, e juntos também fazem parte desta conquista! Obrigada Florêncio Junior, Auridéia Possidônio, Karolina Abreu, Ricardo Douglas, Wellinson Gadelha, Ednilton Muniz, Lucas Fonseca, Allan Santos, Josiane Bezerra e Iury Paz.

Aos meus amigos que me acompanham desde sempre, quer seja com carinho, apoio e um ombro amigo quando mais precisei: Bruna Barbosa e Fábio Menezes.

Aos amigos recém-chegados em minha vida, mas que a presença foi bem marcante principalmente na etapa final de conclusão deste trabalho, como também no atual momento em que vivemos: Dyon, Felipe, Luanna, Lucas, Naty, Pedro, Rafael, Soares, Virgínia, Wendell e Xunho.

Aos membros da banca examinadora, Prof^a Idalina Maria e Prof. Adonay Loiola, que tão gentilmente aceitaram participar e colaborar com esta dissertação.

Ao CENAUREMN, pela obtenção dos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio.

Ao Centro de Pesquisas em Biologia Molecular e Funcional (CPBMF) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, pela parceria na realização de ensaios biológicos em cepas de *Mycobacterium tuberculosis*.

Ao Laboratório Integrado de Biomoléculas (LIBS) da UFC, pela realização de experimentos de citotoxicidade, MIC e MBC em bactérias.

Ao grupo de Bionorgânica da UFC pelos ensinamentos e experiências trocadas.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química, pela oportunidade de realização desta etapa acadêmica.

À Universidade Federal do Ceará (UFC) por me oportunizar um aperfeiçoamento gratuito e de excelência, a CAPES, FUNCAP, CNPq pelo auxílio financeiro.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para essa conquista, minha eterna gratidão!

“Some days are meant to be remembered, those days we rise above the stars. So, I'll go the distance this time seeing more, the higher I climb, that the more I believe, all the more that this dream will be mine...”

Gloria Estefan

RESUMO

A tuberculose (TB) é uma doença que atinge majoritariamente países pobres, cujos problemas de resistência bacteriana tem levado a preocupações mundiais. O emprego de complexos metálicos como agentes anti-TB tem sido bastante estudado nos últimos anos. Complexos polipiridínicos de rutênio vêm sendo desenvolvidos como possíveis agentes terapêuticos, inclusive em fototerapia. Assim, foram sintetizadas novas possíveis pró-drogas com ligantes polipiridínicos e benzimidazólicos coordenados ao centro metálico de rutênio (II), estudando suas propriedades tais como estabilidade e reatividade, verificando possíveis mecanismos de ação frente às condições biológicas e de fotoativação. Os compostos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas (RMN de ^1H , espectroscopia eletrônica e vibracional), eletroquímicas (voltametria cíclica), e análise elementar, juntamente com simulações computacionais (DFT e TD-DFT). Estudos de reatividade fotoquímica foram realizados por espectroscopia eletrônica e a fotogeração de espécies radicalares, tais como oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$). Ensaio de atividade biológica foram realizados frente a bactérias Gram positivas e negativas, *Mycobacterium tuberculosis*, bem como também frente a linhagens celulares de mamíferos. Os resultados obtidos mostraram-se consistentes com a obtenção dos complexos propostos. O complexo *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] mostrou-se capaz de gerar $^1\text{O}_2$ de maneira satisfatória com $\Phi_{\Delta} = 0,38$, e similarmente *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] apresentaram geração $^1\text{O}_2$ de $\Phi_{\Delta} = 0,37$. Os ensaios fotoquímicos indicam a fotoisomerização dos complexos com ligante feniliterpiridina em suas conformações *cis* e *trans* com provável liberação da isoniazida sob irradiação de luz visível. Nos estudos com bactérias Gram positivas e negativas, não se observou atividade bacteriostática e nem bactericida nos experimentos realizados com e sem irradiação. Nos ensaios biológicos em cepas de *M. tuberculosis* os complexos *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], apresentaram valores de MIC de 44,8 e 40,6 μM , respectivamente. Nos ensaios de lipofilicidade (logP) os compostos apresentaram perfil de compostos hidrofílicos. Os complexos apresentaram baixa citotoxicidade seja em células saudáveis ou cancerígenas, mesmo com luz, sugerindo segurança em seu uso biológico. Assim, tem-se como perspectiva a modificação desses sistemas a fim de conferir melhores potencialidades biológicas, bem como estudos com outras linhagens celulares.

Palavras-chave: rutênio; fotoquímica; isoniazida; *Mycobacterium tuberculosis*.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a disease that reaches mainly poor Countries but has caught worldwide attention due to the number of resistant strains. During the last years, metal complexes have been studied as potential anti-TB agents. Polypyridine ruthenium complexes have been developed as potential therapeutic agents, including in phototherapy. Thus, new potential prodrugs with polypyridinic and benzimidazolic ligands coordinated to a ruthenium metal center were synthesized, their properties, such as stability and reactivity, were studied and possible biological activity and photoactivation were evaluated. All compounds were characterized employing spectroscopic (^1H NMR, electronic and vibrational spectroscopy), electrochemical technique (cyclic voltammetry) and elemental analysis along with computational simulations (DFT and TD-DFT). Photochemical reactivity studies were carried out by electronic spectroscopy and photogeneration of radical species, such is singlet oxygen ($^1\text{O}_2$) measured. Biological activity assays were done using Gram-positive and Gram-negative bacteria, *Mycobacterium tuberculosis*, and also using mammalian cell lines. Our results supported the proposed structures for the metal complexes prepared. The complex *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] showed appealing $^1\text{O}_2$ generation yield even using red light (Φ_{Δ} = 0.38), while *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] promising yield using blue light (Φ_{Δ} = 0.37). Interestingly, it was also noticed suggestive data of photoisomerization of the metal complexes containing phenylterpyridine ligand in the conformation *cis* and *trans* with likely release of isoniazid. Microbiological investigation using Gram-positive and Gram-negative bacteria did not show any bacteriostatic/bactericidal activity either with or without light irradiation for the metal complexes. However, assays with *M. tuberculosis* using the metal complexes *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] and *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], exhibited MIC values of 44.8 and 40.6 μM , respectively, supporting a moderated activity. The metal compounds showed hydrophilic profile in the lipophilicity assays (LogP). In general, all the compounds showed low cytotoxicity either in healthy or cancer cells, even upon light irradiation, preliminarily suggesting they might be safe for biological applications. Based on that, new structural changes in these metal complexes aiming to improve their biological activity, along with the investigation of other cell lines, are new steps of this work.

Keywords: ruthenium; photochemistry; isoniazid; *Mycobacterium tuberculosis*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Estruturas químicas das metalodrogas TLD1433 e NKP1339 de Rutênio	26
Figura 2	– Estimativa da incidência de TB em 2017, para países com pelo menos 100.000 casos incidentes	30
Figura 3	– Estruturas das principais drogas de primeira linha empregadas no tratamento da Tuberculose	31
Figura 4	– Proposta de mecanismo de ativação da isoniazida por KatG (catalase-peroxidase)	32
Figura 5	– Estruturas dos Compostos Sintetizados: a-) <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂], b-) <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂], c-) <i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂], d-) <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] e e-) <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂]	34
Figura 6	– Espectro vibracional na região do Infravermelho do ligante 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina em pastilha de KBr com suas atribuições de bandas..	49
Figura 7	– Espectro vibracional na região do Infravermelho do ligante 4'-fenil-2,2':6',2''-terpiridina em pastilha de KBr com suas atribuições de bandas	50
Figura 8	– Espectro de Ressonância Magnética de ¹ H para o ligante 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina em DMSO deuterado obtido em 300 MHz	52
Figura 9	– Espectro de Ressonância Magnética de ¹ H para o ligante 4'-fenil-2,2':6',2''-terpiridina em DMSO deuterado obtido em 300 MHz	53
Figura 10	– Espectro vibracional na região do infravermelho do ligante a-) 4'-fenil-2,2':6',2''-terpiridina (phtpy), b-) <i>cis</i> -[Ru(DMSO) ₄ Cl ₂], c-) <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂], d-) <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂], em pastilha de KBr	55
Figura 11	– Espectros eletrônicos do complexo <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] (0,1 mmol L ⁻¹) em DMSO, experimental (-----) e teórico (-----)	58
Figura 12	– Contribuições dos orbitais moleculares: <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] em função de seus fragmentos: Ru (----), phtpy (----), Cl ⁻ (----), DMSO (----)...	59
Figura 13	– Espectros eletrônicos do complexo <i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] (0,1 mmol L ⁻¹) em DMSO, experimental (-----) e teórico (-----)	60
Figura 14	– Contribuições dos orbitais moleculares: <i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] em função de seus fragmentos: Ru (----), phtpy (----), Cl ⁻ (----), DMSO (----) ...	61

Figura 15	– Espectros eletrônicos do complexo <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂] (10 ⁻⁴ mol L ⁻¹) em DMSO, experimental (-----) e teórico (-----)	62
Figura 16	– Contribuições dos orbitais moleculares: <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂] em função de seus fragmentos: Ru (----), phtpy (----), Cl ⁻ (----), INH (----)	63
Figura 17	– Voltamogramas cíclicos do complexo <i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] (1,0 x 10 ⁻⁴ mol L ⁻¹), obtidos em eletrólito 0,1 mol L ⁻¹ de perclorato de tetrametilbutilamônio em acetonitrila (A, B) e DMSO (C, D eE), e voltamograma em do ligante phtpy (F) em DMSO, usando carbono vítreo, platina e Ag AgCl como eletrodos de trabalho, auxiliar e referência, respectivamente. Essa medidas foram obtidas na velocidade de varredura de 100 mV/s. Linha tracejada em vermelho em (E) representa a varredura eletroquímica somente do eletrólito 0,1 mol L ⁻¹ de perclorato de tetrametilbutilamônio em DMSO	66
Figura 18	– Voltamograma cíclico do complexo <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] obtidos em eletrólito suporte 0,1 mol L ⁻¹ de perclorato de tetrametilbutilamônio em DMSO, usando carbono vítreo, platina e Ag AgCl como eletrodos de trabalho, auxiliar e referência, respectivamente, obtidos na velocidade de varredura de 100 mV/s. Linha tracejada em vermelho em (A) representa o somente o eletrólito suporte 0,1 mol L ⁻¹ de perclorato de tetrametilbutilamônio em DMSO	67
Figura 19	– Voltamograma cíclico do complexo <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂] obtido no eletrólito de suporte 0,1 mol L ⁻¹ de perclorato de tetrametilbutilamônio em DMSO, usando carbono vítreo, platina e Ag AgCl como eletrodos de trabalho, auxiliar e referência, respectivamente, obtidos na velocidade de varredura de 100 mV/s. Linha tracejada em vermelho em (A) representa somente o eletrólito de suporte 0,1 mol L ⁻¹ de perclorato de tetrametilbutilamônio em DMSO	69
Figura 20	– Ilustração dos processos eletroquímicos descritos neste trabalho, 1- centrados no metal e 2 – centrados no ligante tetradentado	70
Figura 21	– Espectro de Ressonância Magnética de ¹ H para o complexo precursor <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] em DMSO deuterado, obtido em 300 MHz...	72

Figura 22	– Espectro de Ressonância Magnética de ^1H bidimensional (COSY) para o complexo <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] em DMSO deuterado, obtido na frequência de 300 MHz	72
Figura 23	– Espectro de Ressonância Magnética de ^1H para o precursor <i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] em DMSO deuterado obtido em 300 MHz	74
Figura 24	– Espectro de Ressonância Magnética de ^1H bidimensional (COSY) para o complexo <i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] em DMSO deuterado, obtido na frequência de 300 MHz	74
Figura 25	– Espectro de Ressonância Magnética de ^1H para o ligante Isoniazida(INH) em DMSO deuterado obtido em 300 MHz	75
Figura 26	– Espectro de Ressonância Magnética de ^1H para o complexo <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂] em DMSO deuterado obtido em 300 MHz	76
Figura 27	– Espectro de Ressonância Magnética de ^1H bidimensional COSY para o complexo <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂] em DMSO deuterado, obtido na frequência de 300 MHz	76
Figura 28	– Espectro vibracional na região do infravermelho do ligante 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina (a), complexo precursor <i>cis</i> -[Ru(DMSO) ₄ Cl ₂] (b), <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂] (c), <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂] (d), em pastilha de KBr	80
Figura 29	– Espectros eletrônicos do complexo <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂] (0,1 mmol L ⁻¹) em DMSO, experimental (-----) e teórico (-----)	82
Figura 30	– Contribuições dos orbitais moleculares: <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂] em função de seus fragmentos: Ru (----), pybbzd (----), Cl ⁻ (----), DMSO (----)	83
Figura 31	– Espectros eletrônicos do complexo <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂] (0,1 mmol L ⁻¹) em DMSO, experimental (-----) e teórico (-----)	84
Figura 32	– Contribuições dos orbitais moleculares: <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂] em função de seus fragmentos: Ru (----), pybbzd (----), Cl ⁻ (----), INH (----)	86
Figura 33	– Voltamograma cíclico do complexo <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂] (A, B) e do ligante 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina (C), obtidos em eletrólito suporte 0,1 mol L ⁻¹ de perclorato de tetrametilbutilamônio em DMSO, usando carbono vítreo, platina e Ag AgCl como eletrodos de trabalho, auxiliar e referência, respectivamente, e obtidos a 100 mV/s. Linha	

	tracejada em vermelho em (A) representa somente o eletrólito suporte 0,1 mol L ⁻¹ de perclorato de tetrametilbutilamônio em DMSO	88
Figura 34	– Voltamograma cíclico dos compostos <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂] (A), <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂] (B) e INH (C) obtidos em eletrólito suporte 0,1 mol L ⁻¹ de perclorato de tetrametilbutilamônio em DMSO, usando carbono vítreo, platina e Ag AgCl como eletrodos de trabalho, auxiliar e referência, respectivamente, obtidos na velocidade de varredura de 100 mV/s. Linha tracejada em vermelho em (A) representa somente o eletrólito suporte 0,1 mol L ⁻¹ de perclorato de tetrametilbutilamônio em DMSO	89
Figura 35	– Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H para o precursor <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂] em DMSO deuterado obtido em 300 MHz	91
Figura 36	– Espectro de Ressonância Magnética de ¹ H bidimensional (COSY) para o complexo <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂] em DMSO deuterado, obtido na frequência de 300 MHz	92
Figura 37	– Espectro de Ressonância Magnética de ¹ H para o complexo <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂] em DMSO deuterado obtido em 300 MHz	93
Figura 38	– Monitoramento por espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-Vis para o complexo <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] sob irradiação de (a) luz azul e (b) luz vermelha, na concentração de 30 μmol L ⁻¹ em DMSO. Foram plotados também gráficos de Abs x Tempo (min) para as bandas MLCT (<i>insets</i>)	95
Figura 39	– Monitoramento por espectroscopia de absorção na região do UV-Vis para o complexo <i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] sob irradiação de (a) luz azul onde linhas representam: Antes da irradiação (----), após 5 minutos de irradiação (----), após término do tempo de irradiação (----), e (b) luz vermelha na concentração de 30 μmol L ⁻¹ em DMSO. Foram plotados também gráficos de Abs x Tempo (min) para as bandas MLCT (<i>insets</i>)	96
Figura 40	– Processo de fotoisomerização proposto para os complexos em estudo: <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] (A) e <i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] (B)	97
Figura 41	– Monitoramento por espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-Vis para o complexo <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂] sob irradiação de (a) luz azul e (b) luz vermelha na concentração de 30 μmol L ⁻¹ em DMSO.	

	Foram plotados também gráficos de Abs x Tempo (min) para as bandas MLCT (<i>insets</i>)	98
Figura 42	– Monitoramento por espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-Vis para os complexos <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂] sob irradiação de (a) luz azul e (b) vermelha 30 μmol L ⁻¹ em DMSO em temperatura ambiente de 25°C. Foram plotados também gráficos de Abs x Tempo (min) para as bandas MLCT (<i>insets</i>)	100
Figura 43	– Monitoramento por espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-Vis para os complexos <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂], sob irradiação de (a) luz azul e (b) vermelha 40 e 50 μmol L ⁻¹ ambos em DMSO em temperatura ambiente 25°C. Foram plotados também gráficos de Abs x Tempo (min) para as bandas MLCT (<i>insets</i>)	100
Figura 44	– Monitoramento por espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-Vis para os complexos (a) <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂] e (b) <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂] na concentração de 30 μmol L ⁻¹ sob irradiação de luz azul por 24h ambos em DMSO em temperatura ambiente 25°C. Antes (----) e após (----) a adição de 0 e 100 uL (3,33 mmol.L ⁻¹) de ácido ascórbico 0,1 mol L ⁻¹	101
Figura 45	– Monitoramento espectroscópico do complexo <i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂], em DMSO na concentração de 1 mmol L ⁻¹ , na ausência de luz por 100 min a 25° C	103
Figura 46	– Monitoramento espectroscópico do complexo final <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂], em DMSO na concentração de 1 mmol L ⁻¹ , na ausência de luz por 100 min a 25° C	103
Figura 47	– Monitoramento espectroscópico do complexo <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂], em DMSO na concentração de 1,0 mmol L ⁻¹ , na ausência de luz por 100 min a 25° C	104
Figura 48	– Monitoramento espectroscópico do complexo <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂], em <i>Etanol</i> na concentração de 1 mmol L ⁻¹ , na ausência de luz, por 100 min a 25° C	105
Figura 49	– Monitoramento espectroscópico do complexo <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂], em água na concentração de 1 mmol L ⁻¹ , na ausência de luz por 100 min a 25° C	106

Figura 50	– Monitoramento espectroscópico do complexo <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂], em Metanol na concentração de 1 mmol L ⁻¹ , na ausência de luz por 100 min a 25° C	106
Figura 51	– Monitoramento espectroscópico do complexo <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂], em DMSO na concentração de 1 mmol L ⁻¹ , na ausência de luz por 100 min a 25° C	107
Figura 52	– Monitoramento espectroscópico do complexo <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂], em DMSO na concentração de 1 mmol L ⁻¹ , na ausência de luz por 100 min a 25° C	108
Figura 53	– Monitoramento espectroscópico do complexo <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂], em água na concentração de 1 mmol L ⁻¹ , na ausência de luz por 100 min a 25° C	109
Figura 54	– Monitoramento espectroscópico do complexo <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂], em EtOH na concentração de 1 mmol L ⁻¹ , na ausência de luz por 100 min a 25° C	109
Figura 55	– Espectros eletrônicos de absorção para o complexo <i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] em solventes de distintas polaridades, na concentração de 1 mmol L ⁻¹	111
Figura 56	– Espectros eletrônicos de absorção para o complexo <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] em solventes de distintas polaridades, na concentração de 1 mmol L ⁻¹	111
Figura 57	– Estruturas espaciais para os complexos <i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] e <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂]	113
Figura 58	– Ilustração do fenômeno de solvatocromismo para solventes apróticos. (a) estado excitado interage mais com o meio do que o estado fundamental, diminuindo a energia de estabilização. (b) O processo inverso é observado, a interação com o estado fundamental é maior do que no estado excitado, fazendo com que a energia do estado fundamental diminua, aumentando a energia de estabilização	114
Figura 59	– Espectro eletrônico de absorção para o complexo <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂] em solventes de distintas polaridades, na concentração de 1 mmol L ⁻¹	115

Figura 60	– Espectro eletrônico de absorção para o complexo <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂] em solventes de distintas polaridades na concentração de 1 mmol L ⁻¹	117
Figura 61	– Espectro eletrônico de absorção para o complexo <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂] em solventes de distintas polaridades na concentração de 1 mmol L ⁻¹	117
Figura 62	– Equação química da reação entre DPBF e oxigênio singlete	119
Figura 63	– Espectro de emissão do DPBF em função do tempo de irradiação na (a) ausência e (b) presença de Azul de Metileno; (c) <i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂]; (d) <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂], e (e) <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂], ambos nas mesmas concentrações de 16 μmol L ⁻¹ em acetonitrila. Fendas:0,3 mm, λ _{exc} = 410 nm e emissão de 420-610 nm. Amostras irradiada ex situ usando LED vermelho	120
Figura 64	– Consumo de DPBF em função do tempo de irradiação como controle e na presença de azul de metileno e dos complexos <i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂], <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] e <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂]	121
Figura 65	– Espectro de emissão do DPBF em função do tempo de irradiação na (a) ausência e (b) presença de [Ru(bpy) ₃] ²⁺ ; (c) <i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂]; (d) <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂], e (e) <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂], ambos nas mesmas concentrações de 16 μmol L ⁻¹ em acetonitrila. Fendas:0,3 mm, λ _{exc} = 410 nm e emissão de 420-610 nm. Amostra irradiada ex situ usando LED azul	122
Figura 66	– Consumo do DPBF em função do tempo de irradiação como controle e na presença de [Ru(bpy) ₃] ²⁺ e dos complexos <i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂], <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] e <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂]	123
Figura 67	– Espectro de emissão do DPBF em função do tempo de irradiação na (a) presença de azul de metileno; (b) ausência de azul de metileno; (c) <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂]; (d) <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂], ambos nas mesmas concentrações de 16 μmol L ⁻¹ em Acetonitrila. Fendas:0,3 mm, λ _{exc} = 410 nm e emissão de 420-610 nm. Amostra irradiada <i>ex situ</i> usando LED vermelho	124

Figura 68	– Consumo do DPBF em função do tempo de irradiação como controle e na presença de azul de metileno e dos complexos <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂] e <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂]	125
Figura 69	– Espectro de emissão do DPBF em função do tempo de irradiação na (a) ausência e (b) presença de [Ru(bpy) ₃] ²⁺ ; (c) <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂]; (d) <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂], ambos nas mesmas concentrações de 16 μmol L ⁻¹ em acetonitrila. Fendas:0,3 mm, λ _{exc} = 410 nm e emissão de 420-610 nm. Amostra irradiada ex situ usando LED azul	126
Figura 70	– Consumo do DPBF em função do tempo de irradiação como controle e na presença de [Ru(bpy) ₃] ²⁺ e dos complexos <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂] e <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂]	127
Figura 71	– Ensaio de citotoxicidade do complexo <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂] frente às células das linhagens: L929 (Fibroblasto murino), A549 (carcinoma de pulmão), MCF-7 (adenocarcinoma de mama) e LNCAP (carcinoma de próstata): (A) incubadas sem irradiação (B) e com 1h de irradiação (LED luz); todas as células foram incubadas por 72h com os complexos	130
Figura 72	– Ensaio de citotoxicidade do complexo <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂] frente às células das linhagens: L929 (Fibroblasto murino), A549 (carcinoma de pulmão), MCF-7 (adenocarcinoma de mama) e LNCAP (carcinoma de próstata): (A) incubadas sem irradiação (B) e com 1h de irradiação (LED luz); todas as células foram incubadas por 72h com os complexos	130
Figura 73	– Ensaio de citotoxicidade do complexo <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] frente às células das linhagens: L929 (Fibroblasto murino), A549 (carcinoma de pulmão), MCF-7 (adenocarcinoma de mama) e LNCAP (carcinoma de próstata): (A) incubadas sem irradiação (B) e com 1h de irradiação (LED luz); todas as células foram incubadas por 72h com os complexos	131
Figura 74	– Ensaio de citotoxicidade do complexo <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂] frente às células das linhagens: L929 (Fibroblasto murino), A549 (carcinoma de pulmão), MCF-7 (adenocarcinoma de mama) e LNCAP (carcinoma de próstata): (A) incubadas sem irradiação (B) e com 1h de irradiação (LED luz); todas as células foram incubadas por 72h com os complexos	131

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Reagentes utilizados e suas respectivas procedências	35
Tabela 2	– Resultado de análise elementar de CHN para o ligante 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina (pybbzd)	48
Tabela 3	– Bandas mais relevantes dos ligantes sintetizados medidos por FTIR	51
Tabela 4	– Dados de análise elementar de C, H e N para o precursor <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂], <i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] e o complexo <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂] e seus erros relativos	53
Tabela 5	– Bandas mais relevantes dos ligantes sintetizados medidos por FTIR	56
Tabela 6	– Bandas de transição eletrônica e atribuições para os complexos <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂], <i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] e <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂], em DMSO	64
Tabela 7	– Deslocamentos químicos de RMN ¹ H e atribuições para os complexos <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂], <i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] e <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂]	78
Tabela 8	– Dados de análise elementar de C, H e N para o precursor <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂] e o complexo <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂] e seus erros relativos	79
Tabela 9	– Bandas mais relevantes dos ligantes sintetizados medidos por FTIR	81
Tabela 10	– Dados de transição eletrônica no UV-Vis para os complexos <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂] e <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂] em DMSO	87
Tabela 11	– Deslocamentos químicos de RMN ¹ H e atribuições para o complexo <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂]	93
Tabela 12	– Efeito dos solventes na banca MLCT dos complexos <i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] e <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂]	112
Tabela 13	– Efeito dos solventes nas bancas MLCT do complexo <i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂]	116
Tabela 14	– Efeitos dos solventes na banca MLCT dos compostos <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂] e <i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂] em diversos solventes	118
Tabela 15	– Dados de geração de ¹ O ₂ (Φ _Δ) obtidos para os complexos metálicos em estudo usando como solvente a acetonitrila	127

Tabela 16 – Determinação do MIC dos complexos frente ao <i>M. tuberculosis</i> H37Rv.....	128
Tabela 17 – Medidas dos coeficientes de partição (logP) para alguns complexos de rutênio	133

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$^1\text{O}_2$	Oxigênio Singlete
Abs	Absorbância
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
COSY	Espectroscopia de correlação homonuclear
DFT	Teoria do Funcional de Densidade
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsufóxido
DPBF	1,3-difenilisobenzofurano
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (Human Immunodeficiency Virus)
HOMO	Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia
IL	Transições Inter e intraligante
INH	Isoniazida
IR	Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho
Kat-G	Enzima catalase-peroxidase
LED	Diodo emissor de luz (Light Emitting Diode)
LUMO	Orbital Molecular Desocupado de Menor Energia
MDR-TB	Tuberculose multirresistente
MIC	Concentração Inibitória Mínima
MLCT	Transferência de Carga do metal para o Ligante.
Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
PCM	Solvatação Polarizada Contínua
PDT	Terapia fotodinâmica (Photodynamic Therapy)
Phtpy	4-fenil-terpiridina
PTBA	Perclorato de tetrabutílamônio
RMN ^1H	Ressonância magnética nuclear de próton
ROS	Espécies reativas de oxigênio (Reactive Oxygen Species)
RR-TB	Tuberculose resistente
TB	Tuberculose
TD-DFT	Teoria do Funcional de Densidade Dependente do Tempo
UV-Vis	Ultravioleta-visível

WHO Organização mundial da saúde (World Health Organization)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	25
1.1	Rutênio	25
1.2	Complexos de Rutênio	25
1.3	Fotoquímica e fototerapia	26
1.4	Ligantes N-Heterocíclicos: derivados piridínicos e imidazólicos	28
1.5	Tuberculose	29
1.6	Isoniazida	31
2	JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	33
3	MATERIAIS E MÉTODOS	35
3.1	Argônio	35
3.2	Reagentes, solventes e soluções	35
3.3	Equipamentos e técnicas experimentais	36
3.3.1	<i>Espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-Vis</i>	36
3.3.2	<i>Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho</i>	37
3.3.3	<i>Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H</i>	37
3.3.4	<i>Medidas Eletroquímicas</i>	37
3.3.5	<i>Rendimento Quântico (geração de ¹O₂)</i>	37
3.3.6	<i>Coeficiente de Partição (LogP)</i>	38
3.4	Síntese dos complexos e ligantes	39
3.4.1	<i>Síntese do precursor cis-[Ru(DMSO)₄Cl₂]</i>	39
3.4.2	<i>Síntese dos ligantes dos ligantes 2,6-bis-(2-benzimidazol)piridina e 4'-fenil-2,2':6',2''-terpiridina</i>	39
3.4.3	<i>Síntese dos complexos cis-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e trans-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂]</i>	41
3.4.4	<i>Síntese do complexo trans-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂]</i>	42
3.4.5	<i>Síntese do complexo trans-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂]</i>	42
3.4.6	<i>Síntese do complexo trans-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂]</i>	43
3.5	Estudos de Reatividade	44
3.5.1	<i>Monitoramento espectrofotométrico da fotólise dos complexos sintetizados empregando LED azul e vermelho</i>	44

3.5.2	<i>Monitoramento espectroscópico da estabilidade dos complexos na ausência de luz</i>	44
3.5.3	<i>Monitoramento espectroscópico da estabilidade dos complexos em diversos solventes</i>	44
3.6	Cálculos teóricos	44
3.7	Ensaio farmacológicos	45
3.7.1	<i>Citotoxicidade in vitro</i>	45
3.7.2	<i>Avaliação do efeito dos complexos na viabilidade celular de células saudáveis e tumorais</i>	46
3.7.3	<i>Atividade antibacteriana</i>	46
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	48
4.1	Caracterização dos ligantes 2,6-bis-(2-benzimidazol)piridina e 4'-fenil-2,2':6',2"-terpiridina	48
4.1.1	<i>Análise elementar</i>	48
4.1.2	<i>Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho</i>	49
4.1.3	<i>Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H</i>	51
4.2	Caracterização dos complexos <i>cis</i>-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], <i>trans</i>-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e <i>trans</i>-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂]	53
4.2.1	<i>Análise elementar</i>	53
4.2.2	<i>Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho</i>	54
4.2.3	<i>Espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV-Vis</i>	57
4.2.4	<i>Voltametria Cíclica</i>	65
4.2.5	<i>Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H</i>	70
4.3	Caracterização dos complexos <i>trans</i>-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e <i>trans</i>-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂]	78
4.3.1	<i>Análise Elementar</i>	78
4.3.2	<i>Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho</i>	79
4.3.3	<i>Espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-Vis</i>	81
4.3.4	<i>Voltametria Cíclica</i>	87
4.3.5	<i>Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H</i>	90
4.4	Estudos de reatividade	94
4.4.1	<i>Estudo fotoquímico dos complexos <i>cis</i>-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], <i>trans</i>-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], <i>trans</i>-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], <i>trans</i>-</i>	

	<i>[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e trans-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂], monitorado por espectroscopia de absorção eletrônica</i>	94
4.4.2	<i>Monitoramento espectroscópico da estabilidade dos complexos na ausência de luz</i>	102
4.4.3	<i>Efeito solvatoacrômico dos solventes nos complexos em estudo</i>	110
4.5	Estudo de geração de radical reativo de oxigênio singlete ¹ O ₂	119
4.6	Ensaio de concentração inibitória mínima (MIC) e atividade bactericida (MBC) em bactérias Gram positivas e negativas	127
4.7	Ensaio biológicos com <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	128
4.8	Estudo de Citotoxicidade	129
4.9	Lipofilicidade (LogP)	132
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	135
	REFERÊNCIAS	137
	APÊNDICE A – ESPECTRO ELETRÔNICO NA REGIÃO DO UV-VIS PARA O LIGANTE 4'-FENIL-2,2-':6',2"-TERPIRIDINA EM DMSO NA CONCENTRAÇÃO DE 1 MMOL L ⁻¹	145
	APÊNDICE B – ESPECTRO ELETRÔNICO NA REGIÃO DO UV-VIS PARA O LIGANTE 2,6-BIS(2-BENZIMIDAZOL) EM DMSO NA CONCENTRAÇÃO DE 1 MMOL L ⁻¹	145
	APÊNDICE C – ESPECTRO ELETRÔNICO NA REGIÃO DO UV-VIS PARA O LIGANTE ISONIAZIDA EM DMSO NA CONCENTRAÇÃO DE 1 MMOL L ⁻¹	146
	APÊNDICE D – CONTORNOS DOS ORBITAIS MOLECULARES SELECIONADOS DO COMPLEXO <i>TRANS</i> -[RU(PHTPY)(DMSO)Cl ₂]	147
	APÊNDICE E – CONTORNOS DOS ORBITAIS MOLECULARES SELECIONADOS DO COMPLEXO <i>CIS</i> -[RU(PHTPY)(DMSO)Cl ₂]	149
	APÊNDICE F – CONTORNOS DOS ORBITAIS MOLECULARES SELECIONADOS DO COMPLEXO <i>TRANS</i> -[RU(PHTPY)(INH)Cl ₂]	151

APÊNDICE G – CONTORNOS DOS ORBITAIS MOLECULARES SELECIONADOS DO COMPLEXO <i>TRANS</i> -[RU(PYBBZD)(DMSO)Cl ₂]	153
APÊNDICE H – CONTORNOS DOS ORBITAIS MOLECULARES SELECIONADOS DO COMPLEXO <i>TRANS</i> -[RU(PYBBZD)(INH)Cl ₂]	155
APÊNDICE I – ESPECTROS OBTIDOS POR ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO UV-VIS PARA OS COMPLEXOS <i>CIS</i> -[RU(PHTPY)(DMSO)Cl ₂], <i>TRANS</i> -[RU(PHTPY)(DMSO)Cl ₂], <i>TRANS</i> -[RU(PHTPY)(INH)Cl ₂], <i>TRANS</i> -[RU(PYBBZD)(DMSO)Cl ₂] E <i>TRANS</i> -[RU(PYBBZD)(INH)Cl ₂] UTILIZADOS PARA OS CÁLCULOS DE LOG P, REALIZADOS NA CONCENTRAÇÃO DE 1 MMOL L ⁻¹	157
ANEXO A – PERMISSÃO DE DIREITOS AUTORAIS PARA A FIGURA 3	158

1 INTRODUÇÃO

1.1 Rutênio

O rutênio é um metal pouco abundante na natureza, e pode ser encontrado junto com demais metais: Pt, Pd, Ir, Os e Rh (GREENWOOD; EARNSHAW, 1993). Ele se localiza no bloco d, grupo 8, quinto período, possuindo a seguinte configuração eletrônica: $[\text{Kr}] 4d^7 5s^1$; é um metal relativamente caro, duro, quebradiço, brilhante, resistente à corrosão, de densidade $12,45 \text{ g cm}^{-3}$ e ponto de fusão elevado, pode possuir os seguintes estados de oxidação mais comuns +2, +3 e +4, mas podem ser encontrados compostos desse metal cujos números de oxidação variam de -2 a +8 (LEE, 1999). O rutênio só foi isolado e identificado como um novo elemento no ano de 1844 pelo químico russo Karl Karlovitch Klaus, enquanto este analisava resíduos de platina, o novo elemento ganhou seu nome em homenagem a terra natal de seu descobridor, Ruthenia (do latim Rússia) (SILVA; GUERRA, 2012).

A maior parte do rutênio é proveniente de jazidas de minérios localizadas na África do Sul, nas Américas do Norte e do Sul e nos Montes Urais (Rússia). No Brasil, a quantidade de rutênio encontrado no subsolo é bastante escassa. O rutênio pode possuir as mais variadas aplicações, tais como: produção de ornamentos; chips e discos rígidos para computadores modernos; telas de plasma; fabricação de polímeros; na microeletrônica em geral (na forma de filmes); sendo também é utilizado em diversos processos catalíticos, tais como oxidação, hidrogenação etc. (SILVA; GUERRA, 2012).

1.2 Complexos de Rutênio

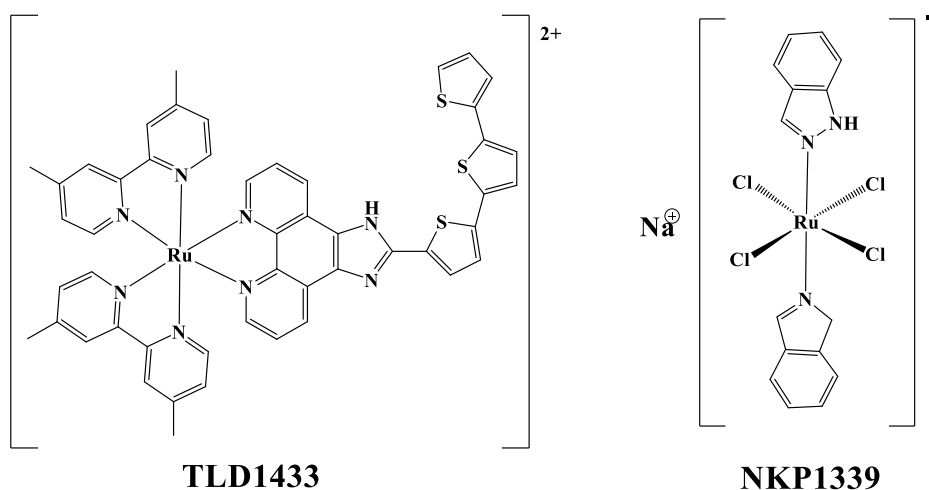
O rutênio pode formar um elevado número de compostos de coordenação. Os complexos de rutênio apresentam uma ampla janela de aplicação, incluindo potencial uso terapêutico contra agentes infecciosos, câncer e outras doenças (ZENG *et al.*, 2017), aplicações como catalisadores; sensibilizadores em processos de degradação fotocatalítica, envolvendo compostos orgânicos; sensibilizadores em células solares; dentre outras aplicações (ALVES *et al.*, 2010). O rutênio tem sido estudado amplamente como um potencial quimioterápico nas últimas duas décadas.

Os compostos de rutênio oferecem diferentes mecanismos de ação, combinando alvos distintos e diversas respostas biológicas, tendo ainda, geralmente, toxicidade mais seletiva quando comparados aos complexos de platina, por exemplo, além de poder ligar-se a macromoléculas biológicas como albumina e transferrina. (BERGAMO, *et al.*, 2012).

Características únicas do rutênio o tornam um potencial agente anticancerígeno atraente tais como: o acúmulo seletivo em células tumorais via interação com receptores de transferrina (superexpressos em células cancerígenas), cinética favorável de troca de ligantes, efeitos antimetastáticos (de alguns agentes de rutênio), inibição do descolamento de células tumorais, com invasão, migração, e readesão, além de padrões únicos de ligação ao DNA promovidos via ligantes periféricos e geometria espacial, dentre outras (ANTONARAKIS, 2010).

Os complexos polipiridínicos de Ru (II) frequentemente utilizam ligantes quelantes como 1,10-fenantrolina e seus derivados, podendo apresentar-se biquelato ou triquelato, podendo ter caráter lipofílico e catiônico e geometria octaédrica. A sua geometria e número de ligantes contribuem para sua diversidade de arranjos tridimensionais e possivelmente esteja associado a vasta atividade biológica destes complexos. Em 1952, Dwyer e colaboradores mostraram que esses tipos de complexos e seus enantiômeros possuíam diferentes atividades biológicas, tais como toxicidade em modelo murino, ação inibitória de enzimas e bactericida. Dois complexos de rutênio, denominados TLD1433 e NKP1339 (ver figura 1), encontram-se em fase de testes clínicos e exibem promissoras atividades antitumorais (ANTONARAKIS, 2010; TRONDL, *et al.*, 2014).

Figura 1 - Estruturas químicas das metalodrogas TLD1433 e NKP1339 de Rutênio



Fonte: A autora

1.3 Fotoquímica e Fototerapia

Denomina-se fotoquímica a área de estudo das reações químicas provocadas pela luz. Na realidade, a fotoquímica abrange todos os aspectos da química e física de estados eletronicamente excitados da matéria, desde a sua criação até a sua eventual desativação de volta ao estado fundamental. Esta abrange as seguintes áreas: processos de criação do estado

excitado, dinâmica de relaxação e da redistribuição da energia de excitação entre estados excitados da molécula imediatamente após a excitação, diversos processos de luminescência, transformações químicas sofridas pelo estado excitado etc. (NEUMANN; QUINA, 2002).

As transformações químicas típicas de estados excitados incluem a fragmentação homolítica ou heterolítica da molécula, com a produção de intermediários reativos (radicais livres, carbenos, cátions), rearranjos estruturais da molécula, reações bimoleculares como substituição ou dimerização e reações de óxido-redução (NEUMANN; QUINA, 2002).

Os complexos metálicos com configuração eletrônica d^6 de baixo spin representam provavelmente os sistemas mais estudados em fotoquímica inorgânica. Os complexos de Ru(II) são de interesse tanto por suas características individuais como pela similaridade de seu comportamento com outros complexos nd^6 . Esses complexos têm como característica comum altos rendimentos quânticos de formação de produtos resultantes da irradiação luminosa (CARLOS, *et al.*, 1997).

A ativação fotoquímica é uma maneira atrativa de alcançar controle espacial e temporal preciso da ação biológica de complexos de metais de transição, que se comportam como pró-fármacos inativos no escuro. Na maioria das vezes, a atividade desses sistemas baseia-se na formação de espécies radicalares reativas. Outra abordagem promissora é a geração (labilização) fotoquímica de ligantes covalentemente associados aos metais de transição. A labilização fotolítica de moléculas pequenas, biologicamente ativas, do centro metálico, que se encontravam inativas nos complexos, também se tornaram alvo de esforços de pesquisa, chamada no inglês de *photo-uncaging* (SCHATZSCHNEIDER, 2010).

Os complexos de rutênio têm sido utilizados como possíveis sensibilizadores em terapia fotodinâmica (PDT, do inglês *Photodynamic Therapy*), que envolve o uso de luz para tratamentos clínicos com a geração de ROS (espécies reativas de oxigênio). O uso mais amplo destes complexos em fototerapias, mesmo sem a geração de ROS, tem sido explorado e mostrado potencialidades, como por exemplo na eliminação de células tumorais, liberação/ativação de moléculas biologicamente ativas ou pró-drogas, etc. (XIANG, *et al.*, 2017; RAU; ZHENG, 2012). Para que um composto seja útil em fototerapia este deve conter usualmente sítios de interação hidrofóbica para que possa ser incorporado nas biomembranas e eventualmente ao DNA (LIANG *et al.*, 2007; ZAKI *et al.*, 2016), além de ser estável em meio fisiológico, e deve, idealmente, absorver luz entre 600 nm a 800 nm (também conhecida como janela terapêutica), que é uma radiação que possui boa penetração em tecidos de organismos vivos (MACHADO, 2000), gerando uma resposta biológica terapêutica. Recentemente Smith e colaboradores (2017) mostraram como complexos de rutênio podem ter atividade

antibacteriana seletiva, além de liberar uma molécula ativa de isoniazida quando este era fotoirradiado, promovendo sua ação microbicida. O planejamento desses compostos exige uma combinação entre propriedades do metal e de sua associação a ligantes específicos.

1.4 Ligantes N-Heterocíclicos: derivados piridínicos e imidazólicos

Os ligantes N-heterocíclicos podem possuir sistemas aromáticos ou não, e possuir anéis conjugados ou não, podendo ainda possuir grupos substituintes em suas estruturas. Sua versatilidade estrutural afeta diretamente suas propriedades físicas e químicas (GERASIMCHUK; BOWMAN-JAMES, 1994). Estes podem realizar interações diversas no organismo com ácidos nucleicos, proteínas, enzimas, alcaloides etc. (KAIM; SCHWEDERSKI, 1994). Ligantes N-heterocíclicos possuem orbitais π -antiligantes vazios e uma par de elétrons que é capaz de formar ligações σ , ocasionando assim o efeito de retrodoação, doando elétrons através da ligação σ e recebendo elétrons do metal através do orbital π antiligante (DUPONT, 2005).

A piridina e seus derivados são um dos muitos outros ligantes N-heterocíclicos estudados. Compostos metálicos com piridina e seus derivados são estudados desde a década de 60, seus estudos foram motivados pelo fato destes ligantes possuírem estabilidade química, propriedades eletroquímicas e fotoquímicas, o que tornaria complexos que possuísse estes tipos de ligantes interessantes para as mais diversas aplicações (SANTIAGO, 2004). A 4-fenil-terpiridina (phtpy) é uma destas muitas diversas estruturas polipiridínicas, formando complexos metálicos com uma grande variedade de íons metálicos em uma ampla faixa de estados de oxidação (PROKOP, *et al.*, 2017; MA, *et al.*, 2005; FIK, *et al.*, 2015).

Compostos imidazólicos e seus derivados constituem outro tipo de conjunto de ligantes N-heterocíclicos que são de grande relevância devido a sua também vasta aplicação química e biológica. Apresentando uma estrutura simples, o anel imidazólico está presente na natureza e desempenha um papel crítico em muitas estruturas dentro do corpo humano, tais como histamina e histidina, oferecendo muitas interações biológicas, incluindo sua capacidade de ligação de hidrogênio com drogas e proteínas (ANDERSON; LONG, 2010).

O benzimidazol, um dos derivados do imidazol, também possui grande relevância por apresentar atividade biológica contra parasitas (RIZK, 1993) e bactérias (EL-MASRY, *et al.*, 2000). Algumas unidades heterocíclicas com núcleo triazólico possuem propriedades antibacterianas e fungicidas (GREENFIELD, *et al.*, 1975). O ligante 2,6-bis(benzimidazol-2-il)piridina coordenado a metais possui atividade catalítica (DAI, *et al.*, 2017; GÜNNAZ, *et al.*, 2018; GÜNNAZ, *et al.*, 2011), fotossensibilizadora (IMER, *et al.*, 2019), atividade

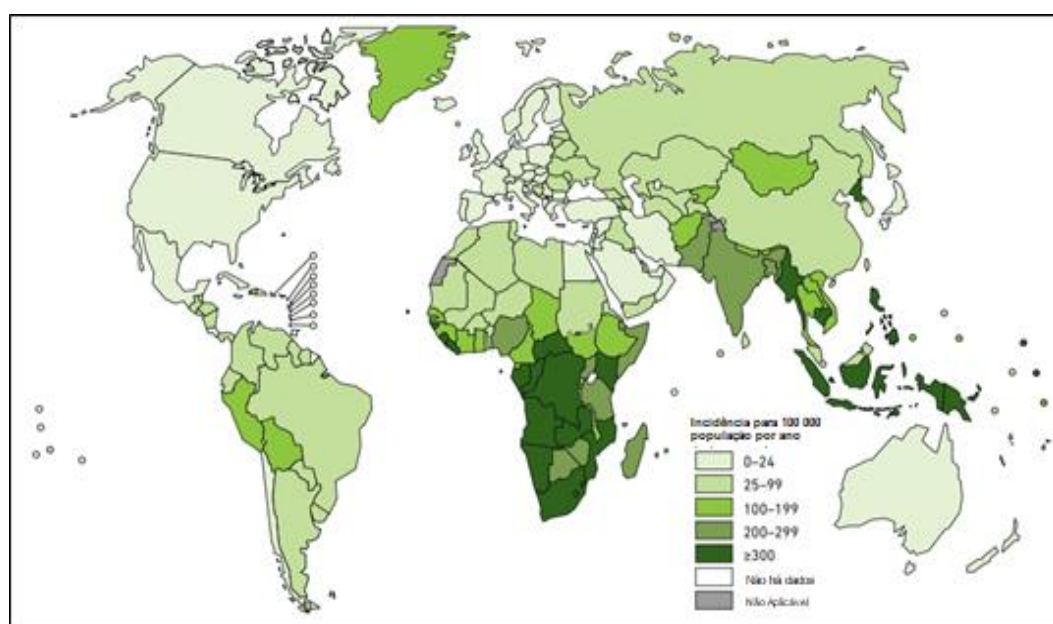
anticancerígena, capacidade de liberação fotoinduzida de CO (MANSOUR; SHEHAB, 2017) etc.

1.5 Tuberculose

A tuberculose (TB) é a segunda doença com maior causa de mortes provocada por um único agente infeccioso em todo o mundo, atrás apenas da AIDS, sendo transmitida pelo agente patogênico *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), descoberto pelo pesquisador Robert Koch em 1882 (SAKULA, 1982). A TB tem cura e tratamento na grande maioria dos casos, e conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), apresentou um decaimento de cerca de 40% em seus números de transmissão na última década. Os dados alarmantes são parcialmente associados a coinfeção pelo vírus HIV sendo que dentre os pacientes portadores de AIDS, cerca de $\frac{1}{4}$ do total de infectados morrem em virtude da tuberculose, estando este grupo com 20 a 30 vezes mais chances de se infectar devido ao enfraquecimento das defesas imunológicas. (WHO, 2018)

Em 2017, a tuberculose causou cerca de 1,3 milhões de mortes (figura 2), e entre pessoas portadoras de HIV houve um aumento de 300.000 mortes em relação a anos anteriores. Em todo o mundo, estima-se que 10 milhões de pessoas desenvolvam a doença; dentre estes 5,8 milhões serão homens, 3,2 milhões serão mulheres e 1 milhão serão crianças. A tuberculose resistente aos medicamentos continua sendo um grave problema e fonte de crise de saúde pública. A estimativa é que em todo o mundo, em 2017, 558.000 pessoas desenvolveram TB resistente à rifampicina (RR-TB), (uma das drogas de primeira linha mais eficazes), e destes, 82% tinham tuberculose multirresistente (MDR-TB) (WHO, 2018).

Figura 2- Estimativa da incidência de TB em 2017, para países com pelo menos 100.000 casos incidentes.



Fonte: Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.

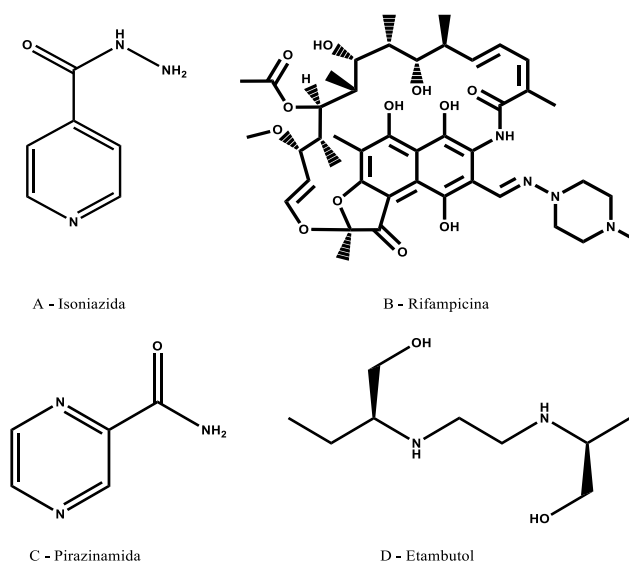
Três países representaram quase metade dos casos mundiais de MDR / RR-TB: Índia (24%), China (13%) e a Rússia (10%). Além disso, estima-se que 23% da população mundial (cerca de 1,7 bilhão de pessoas) tenham uma infecção latente por TB e correm o risco de desenvolver doença tuberculosa ativa durante o tempo de vida (WHO, 2018).

Atualmente o tratamento da TB tem duração de 6 a 12 meses, e consiste no uso de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol por dois meses na fase intensiva, e no uso de rifampicina e isoniazida por quatro meses na fase de manutenção (figura 3). Este tratamento pode variar de acordo com a resposta do paciente. (SOUSA; VASCONCELOS, 2005) Entretanto, nas últimas décadas vem surgindo expressivo número de bactérias multirresistentes aos atuais medicamentos utilizados, trazendo uma preocupação adicional, deixando a comunidade médica em intenso alerta (VIGANOR *et al.*, 2015). O surgimento dessas bactérias multirresistentes se deve em grande parte ao abandono do tratamento pelos pacientes, e também pelo uso indiscriminado de medicamento antibacterianos sem prescrição médica. A TB multirresistente requer tratamento por dois anos com coquetel de pelo menos cinco drogas que tendem a ser mais caras, dentre eles estão: bedaquilina, etionamida, cicloserina, moxifloxacina e estreptomomicina, além de drogas de primeira linha: pirazinamida e etambutol. Alguns pacientes têm problemas de toxicidade, incluindo cardiotoxicidade, hepatotoxicidade e ototoxicidade. (YUAN; SAMPSON, 2018) A busca por novos agentes antituberculose tem se intensificado nas últimas décadas de forma a suprir um necessário arsenal de novas drogas.

1.6 Isoniazida

A hidrazida do ácido isonicotínico, isoniazida (piridina-4-carbohidrazida, ou INH) é um dos agentes terapêuticos mais eficazes, amplamente utilizada e econômica para tratar a tuberculose. (LABORDE; DERA EVE; BERNARDES-GENISSON, 2017) Este composto foi sintetizado por H. Meyer e J. Mally em 1912 como parte de seu trabalho de doutorado, a partir do tratamento do éster do ácido isonicotínico com solução aquosa de hidrato de hidrazina. (HARDMAN; LIMBIRD; GILMAN, 2001) Foi inicialmente introduzida no tratamento antituberculose em 1952, e é usado desde então como droga de primeira linha, juntamente com rifampicina, pirazinamida e etambutol. (LABORDE; DERA EVE; BERNARDES-GENISSON, 2017).

Figura 3 - Estruturas das principais drogas de primeira linha empregadas no tratamento da Tuberculose



Fonte: A autora

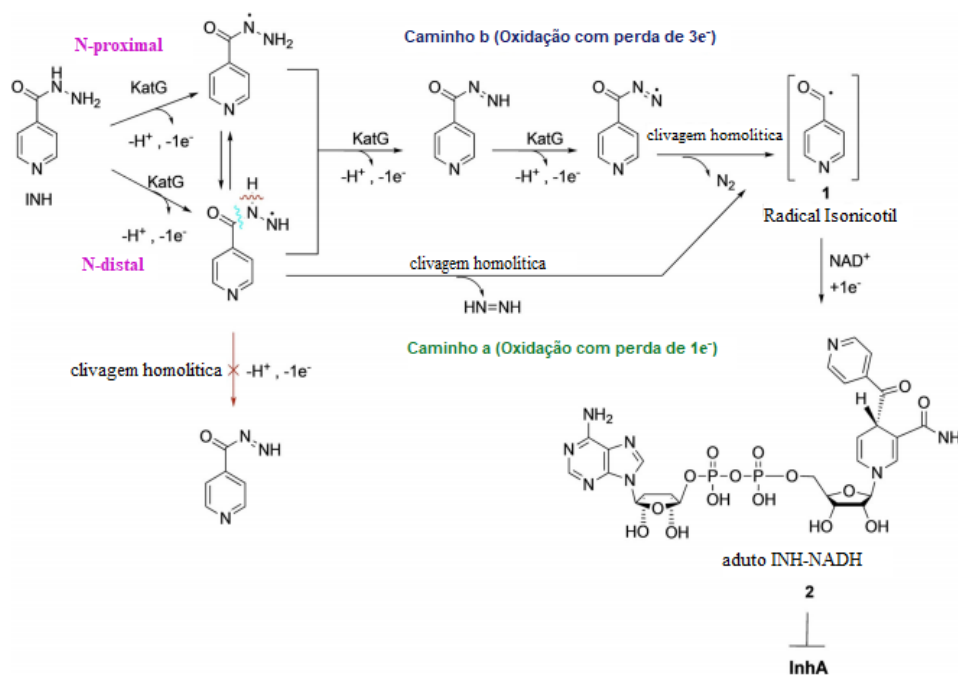
Apesar de muitos estudos terem sido realizados durante as últimas décadas a fim de melhor compreender o mecanismo de ação da isoniazida, este ainda não é completamente elucidado. Takayama, Wang e David (1972) sugeriram que a inibição da síntese dos ácidos micólicos estava intimamente associada ao mecanismo primário de ação da isoniazida nos bacilos da tuberculose. Posteriormente, Zhang *et al.* (1992) observaram que a multirresistência do *Mycobacterium tuberculosis* estava ligada diretamente a mutações da enzima KatG (catalase-peroxidase), que não conseguem ativar a isoniazida. Em 1994, Johnsson e Schultz mostraram que a enzima KatG teria papel chave na ativação da isoniazida em célula

micobacteriana. A importância da isoniazida como inibidor da enzima enoil redutase (InhA) foi descrito por Li, Wei e Tu (2000), enquanto Wilming e Johnsson (1999) evidenciaram a importância do cofator NAD^+/NADH no mecanismo de ação da isoniazida.

Atualmente há um expressivo número de estudos sustentando que a isoniazida é uma pró-droga, que é ativada por meio oxidativo catalisado pela enzima KatG, de forma que assim ela possa inibir a enzima InhA (enoil-acil redutase (ACP)) que está envolvida na síntese de ácidos graxos da parede celular do Mtb. A ação oxidativa da KatG na isoniazida produz várias formas de adutos INH-NAD, resultantes da reação com NAD^+/NADH , que inibem InhA. Este aduto INH-NAD se origina da reação entre o intermediário ativo, o radical isonicotil, como o cofator NAD^+/NADH . (LABORDE; DERAEEVE; BERNARDES-GÉNISSON, 2017) A figura 4 mostra o mecanismo atualmente proposto e mais aceito para ativação da isoniazida.

Por meio de diversos estudos espectroscópicos e teóricos, acredita-se que o mecanismo de ativação da INH envolve a sua oxidação, ocorrendo primeiro a oxidação da função hidrazil no átomo de nitrogênio proximal seguida por uma transposição para o radical de nitrogênio distal que induz uma clivagem homolítica da ligação $\text{C}(=\text{O})-\text{N}$ para gerar a espécie radicalar isonicotil e outros produtos.

Figura 4 - Proposta de mecanismo de ativação da isoniazida por KatG (catalase-peroxidase).



Fonte: Adaptado de Laborde; Deraeve; Bernardes-Génisson, 2017. Com permissão de (ChemMedChem, 2017, v. 12, n. 20, p. 1657-1676). Direitos autorais de John Wiley and Sons. Número de licença 5278541363821.

Copyright pode ser encontrado no Anexo A.

2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

As atuais drogas empregadas no combate ao *Mycobacterium tuberculosis* encontram-se em número limitado, e causam diversos efeitos colaterais, tais como: náuseas, vômitos, icterícia, perda de equilíbrio, asma, alterações visuais, diminuição da audição, neuropatia periférica e até cegueira. (SOUZA; VASCONCELOS, 2005) Esses efeitos colaterais e o longo tratamento levam a um grande abandono do tratamento por parte dos pacientes, que podem causar adicionais malefícios, tal como o surgimento de cepas resistentes aos medicamentos utilizados. O aumento da resistência a múltiplas drogas traz a necessidade de novos medicamentos eficazes frente a estas cepas. Além disso o tratamento de pacientes portadores de cepas com múltipla resistência aumenta de 10 a 15 vezes os custos e o tempo de tratamento, além de que drogas de segunda linha apresentam elevada toxicidade causando adicionais danos secundários ao paciente. (ARBEX, *et al.*, 2015)

A isoniazida é uma das drogas de primeira linha mais eficazes no tratamento da tuberculose; uma das rotas mais frequentes de resistência a esta droga se deve a inatividade da enzima de ativação, KatG, que impede a oxidação da isoniazida e geração do radical isonicotinoil que irá atuar diretamente inibindo a formação da parede celular da bactéria, levando assim a sua morte. Outros meios de ativação da isoniazida tem sido de grande interesse por parte da comunidade científica, quer seja por meios de fotoativação ou oxidação mediada. Um trabalho dentro dessas perspectivas já foi desenvolvido pelo grupo da Bioinorgânica (UFC), tendo originado um candidato a droga com oxidação mediada (IQG607).

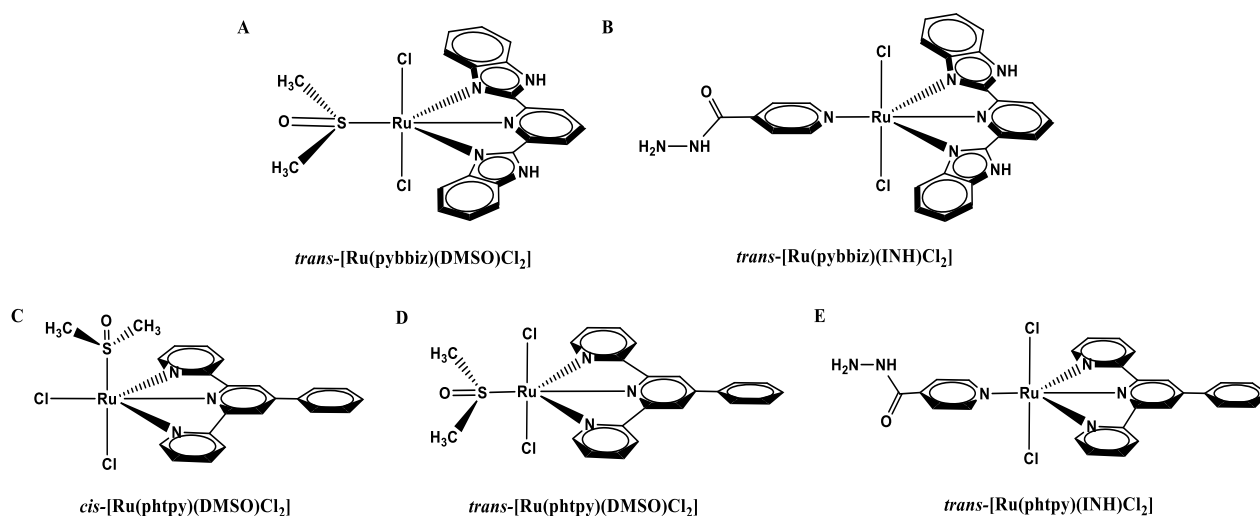
Assim, o objetivo deste trabalho é sintetizar novas possíveis pró-drogas com ligantes polipiridínicos e benzimidazólicos coordenados ao centro metálico de rutênio (II), estudando suas propriedades tais como estabilidade, reatividade e eficácia no combate ao *Mycobacterium tuberculosis*, verificando possíveis mecanismos de ação frente às condições biológicas e de fotoativação.

São objetivos específicos deste trabalho:

- Sintetizar complexos do tipo *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] (ver figura 5);
- Caracterizar estruturalmente estes complexos através das técnicas de espectroscópicas (ex. eletrônica na região do ultravioleta e visível, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear de ¹H), voltametria cíclica e análise elementar;

- Estudar a reatividade fotoquímica dos complexos sintetizados empregando luz visível (nas regiões do azul e vermelho) e ao abrigo de luz, monitorando mudanças espectrais por espectroscopia de absorção na região do UV-Vis;
- Realizar cálculos teóricos de DFT e TD-DFT, a fim de fornecer informações eletrônicas e estruturais dos complexos sintetizados.
- Avaliar a capacidade de fotogeração de espécies reativas de oxigênio como $^1\text{O}_2$;
- Determinar a lipofilicidade do complexo (LogP);
- Realizar ensaios biológicos em cepas de *Mycobacterium tuberculosis* e bactérias Gram positivas e negativas;

Figura 5 - Estruturas dos Compostos Sintetizados: a-) $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{pybbzd})(\text{DMSO})\text{Cl}_2]$, b-) $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{pybbzd})(\text{INH})\text{Cl}_2]$, c-) $\text{cis-}[\text{Ru}(\text{phtpy})(\text{DMSO})\text{Cl}_2]$, d-) $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{phtpy})(\text{DMSO})\text{Cl}_2]$ e e-) $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{phtpy})(\text{INH})\text{Cl}_2]$.



Fonte: A autora

3 MATERIAIS E MÉTODOS

As sínteses dos complexos foram realizadas no Laboratório de Bioinorgânica, do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica (DQOI), da UFC. As análises de RMN ^1H foram realizadas no Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear – CENAUREMN (UFC). Os ensaios biológicos foram realizados no Laboratório Integrado de Biomoléculas - LABS (UFC).

3.1 Argônio

Durante a síntese dos precursores *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], foi utilizado argônio de procedência WHITE MARTINS[®]. O gás foi tratado em um sistema constituído de colunas contendo sílica gel, cloreto de cálcio e o catalisador BTS-R-11.9, para remoção de traços de oxigênio e água.

3.2 Reagentes, solventes e soluções

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

Tabela 1 – Reagentes utilizados e suas respectivas procedências.

Reagentes/Solventes	Procedência
RuCl ₃ .3H ₂ O	SIGMA-ALDRICH
Isoniazida	SIGMA-ALDRICH
Etanol	TEDIA
Dimetilsufóxido	SYNTH
Acetona	SYNTH
Pyridine-2,6-dicarboxylic acid	SIGMA-ALDRICH
o-phenylenediamine	SIGMA-ALDRICH
Phosphoric acid	SIGMA-ALDRICH
NaHCO ₃	SYNTH
Metanol	TEDIA
Benzaldehyde	SIGMA-ALDRICH

Etanol	SYNTH
2-acetylpyridine	SIGMA-ALDRICH
NaOH	SYNTH
NH ₄ OAc	VETEC
CHCl ₃	SYNTH
Et ₂ O	VETEC
Ácido trifluoroacético	TEDIA
NaOH	TEDIA
Perclorato de tetrabutilamônio	FLUKA
DMF	VETEC
KBr	SIGMA-ALDRICH

Fonte: A autora

Os reagentes cloreto de rutênio(III) hidratado ($\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$), etanol, DMSO, e acetona foram utilizados na síntese do precursor $[\text{Ru}(\text{DMSO})_4\text{Cl}_2]$. Os reagentes ácido piridina-2,6-dicarboxílico, o-fenilenodiamina, bicarbonato de sódio, metanol, ácido polifosfórico foram utilizados na síntese do ligante 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina, e os reagentes benzaldeído, etanol, 2-acetilpiridina, hidróxido de sódio, e acetato de amônia foram utilizados na síntese do ligante 4'-fenil-2,2':6',2''-terpiridina. Os solventes orgânicos clorofórmio e éter etílico foram utilizados nas etapas sintéticas para obtenção dos complexos. DMSO foi utilizado na obtenção dos espectros eletrônicos.

As medidas eletroquímicas foram realizadas utilizando-se como eletrólito suporte uma solução $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ de perclorato de tetrabutilamônio (PTBA) em acetonitrila, grau HPLC, de procedência Tedia. N-octanol proveniente da Sigma-Aldrich foi utilizado nos ensaios de lipofilicidade.

3.3 Equipamentos e técnicas experimentais

3.3.1 Espectroscopia Eletrônica de Absorção na Região do UV-vis

Os espectros eletrônicos na região do ultravioleta e visível foram obtidos utilizando-se um espectrofotômetro Varian, modelo CARY 5000 UV-Vis-NIR. As medidas foram feitas usando-se cubetas de quartzo retangulares com caminho óptico de 1 cm.

3.3.2 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

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

3.3.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e COSY foram obtidos a partir de um espectrômetro AVANCE DPX 300 Bruker, a 300 MHz, utilizando-se como solvente dimetilsulfóxido (DMSO) deuterado e metanol deuterado.

3.3.4 Medidas eletroquímicas

As medidas eletroquímicas dos complexos sintetizados foram realizadas utilizando-se um sistema eletroquímico potenciostato/galvanostato BAS Epsilon E2 818 à temperatura ambiente, utilizando uma célula convencional de três eletrodos. As medidas eletroquímicas para os compostos foram realizadas em solução de perclorato de tetrabutylamônio (PTBA) 0,1 mol L^{-1} em acetonitrila e DMSO, utilizando eletrodos de carbono vítreo, platina e Ag/AgCl imerso em solução contendo o eletrólito utilizado como eletrodos de trabalho, auxiliar e referência, respectivamente. Utilizou-se ferroceno como padrão interno, admitindo que o par redox ferroceno ($\text{Fc}^{+}/0$) apresenta $E_{1/2} = 0,326 \text{ V vs Ag/AgCl}$. Sendo esse previamente desaerado por 20 minutos antes das medidas.

3.3.5 Rendimento quântico (geração de $^1\text{O}_2$)

O cálculo da geração de oxigênio singlete (Φ_{Δ}) foi determinada aplicando 1,3-difenilisobenzofurano (DPBF) como sonda, via fluorescência (DING *et al.*, 2006). Os espectros foram obtidos nas seguintes condições: $\lambda_{\text{exc}} = 410 \text{ nm}$, varredura = 420 - 550 nm e fendas = 0,3 mm. O experimento foi realizado com 2,5 mL das soluções dos complexos (20 $\mu\text{mol L}^{-1}$) em etanol ou acetonitrila contendo 20 $\mu\text{mol L}^{-1}$ de DPBF adicionados em uma cubeta de quartzo. A irradiação das amostras foi efetuada com um sistema de mono LED, LEDs de $\lambda_{\text{máx}} = 632 \text{ nm}$ (vermelho) e $\lambda_{\text{máx}} = 463 \text{ nm}$ (azul) em intervalos de 4 minutos e 5 segundos,

respectivamente. Azul de metileno e $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ foram usados como padrões. O valor de Φ_{Δ} para os complexos foi determinado a partir da equação (1): (WILKINSON *et al.*, 1995).

$$\frac{k_a}{k_p} = \frac{\Phi_{\Delta}(\text{amostra})}{\Phi_{\Delta}(\text{padrão})} \quad (1)$$

Sendo que k_a e k_p são os coeficientes angulares das curvas cinéticas do gráfico $\ln(I/I_0)$ vs tempo de irradiação da amostra e do complexo padrão. I e I_0 são as intensidades dos espectros de emissão em vários tempos e no tempo zero, respectivamente.

3.3.6 Coeficiente de Partição (LogP)

Os valores de coeficiente de partição ($\log P$) para os complexos sintetizados foram determinadas pelo método “*shake-flask*”, utilizando-se como fase orgânica *n*-octanol e uma fase aquosa. Uma alíquota de 3 mL da solução de partição (complexo em água) foi transferida para uma cubeta de quartzo para que seja lida e registrada a absorbância inicial da solução para a partição. Posteriormente, 3 mL da solução de partição (fase aquosa) foi transferido para um béquer e 3 mL de *n*-octanol foi adicionado. Em seguida, a solução foi submetida a agitação magnética por 24 horas. Após esse período, a solução foi transferida para tubos de eppendorf e submetidos a centrifugação (7 minutos) para separar totalmente as duas fases. Posteriormente, uma alíquota de 2,5 mL da fase aquosa é transferida para uma cubeta de quartzo, de caminho óptico de 1 cm, e realizada a leitura da absorbância final. Os procedimentos foram realizados em temperatura de 25°C e o $\log P$ foi calculado através da equação 2 abaixo:

$$\text{Lipofilicidade} = \text{LogP} = \text{Log}\left(\frac{[\text{Ru}](\text{octanol})}{[\text{Ru}](\text{água})}\right) \quad (2)$$

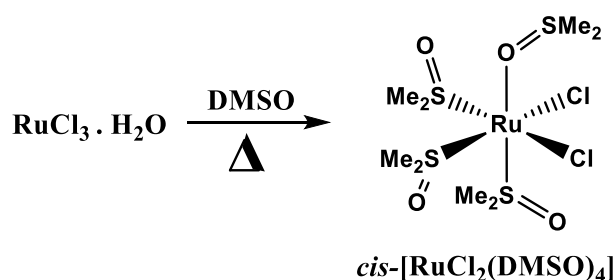
Sendo que $[\text{Ru}](\text{octanol})$ é a concentração do composto em 1-octanol e $[\text{Ru}](\text{água})$ é a concentração do composto na fase aquosa. A concentração em fase orgânica foi obtida de maneira indireta, através da determinação da absorção inicial e final, ou seja, antes e depois da partição do complexo (RAMA *et al.*, 2006). Para a quantificação da concentração em fase aquosa foi realizado curvas de calibração para cada um dos complexos. As medidas foram realizadas em duplicata.

3.4 Síntese dos complexos e ligantes

3.4.1 Síntese do precursor *cis*-[Ru(DMSO)₄Cl₂]

Esse composto precursor foi preparado conforme metodologia descrita na literatura, cujas caracterizações se mostraram consistentes com o reportado (RAUCHFUSS, 2010).

Em um balão de 100 mL de fundo redondo equipado com um condensador e uma barra de agitação magnética foram adicionados RuCl₃·3H₂O (2,00 g, 7,65 mmol) parcialmente dissolvido em etanol (50 mL). A mistura foi agitada e aquecida sob refluxo durante 3h e durante esse tempo o material de partida se dissolveu completamente mudando a cor da solução de marrom para verde escuro. Após o primeiro tempo reacional o etanol foi removido por rotaevaporação e o resíduo oleoso verde escuro restante foi dissolvido em DMSO (cerca de 8 mL) num balão de fundo redondo de 100 mL. A mistura foi colocada novamente em um banho de glicerina a 150 °C e agitado por 2h. Nos primeiros minutos, a solução torna-se mais fluida e sua cor muda de verde escuro para laranja (cor típica de intermediários Ru(III)-cloreto-dms). Após 1 h, foi possível observar-se a formação de um produto sólido amarelo. Após o resfriamento à temperatura ambiente, mais produtos precipitaram. A formação do sólido cristalino amarelo é completada pela adição de acetona (60 mL) após manter a suspensão em repouso à temperatura ambiente durante 1 dia, o produto final foi recolhido por filtração e cuidadosamente lavado com acetona (cerca de 5 mL), e seco a vácuo. Rendimento: 3,02g (5,72 mmol, 75%).

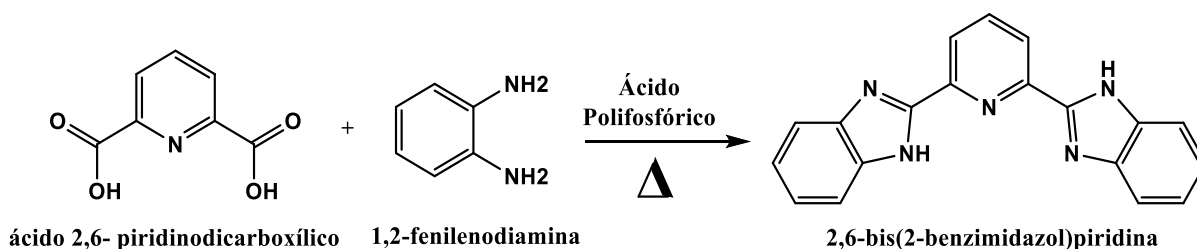


Fonte: A autora

3.4.2 Síntese dos ligantes 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina e 4'-fenil-2,2':6',2''-terpiridina

O ligante 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina foi preparado conforme metodologia descrita na literatura, cujas caracterizações se mostraram consistentes com o seu preparo (LI *et al.*, 2008), obtendo-se 56 % de rendimento.

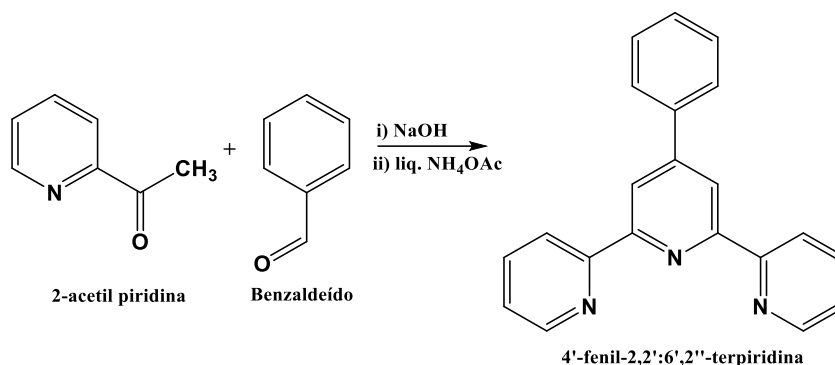
Em um balão de fundo redondo de 125 mL foram adicionados 3,35 g (20 mmol) de ácido 2,6- piridinodicarboxílico, 4,7 g (44 mmol) de 1,2-fenilenodiamina e 160 g de ácido polifosfórico. A mistura foi aquecida em um banho de areia a 210 °C durante 6 h sob agitação magnética. Após o resfriamento à temperatura ambiente a mistura foi lavada com cerca de 500 mL de água em pequenas quantidades para obtenção do precipitado azul esverdeado que foi recolhido por filtração e em seguida suspenso sob aquecimento com cerca de 10g de carbonato de sódio em solução aquosa (300 ml) para neutralização da mistura a pH 8. O sólido resultante foi filtrado e recristalizado a partir de metanol para dar origem a um sólido amarelo pálido.



Fonte: A autora

O ligante terpiridínico (4'-fenil-2,2':6',2"-terpiridina) foi preparado de acordo com metodologia descrita na literatura, cujas caracterizações se mostraram consistentes com o reportado. (HARRISON *et al.*, 2013; ZIESSEL *et al.*, 2004) Com rendimento de 69,21%.

Parte 1: Benzaldeído (12,2 mL, 12,7 g, 0,120 mol) foi adicionado a um balão de fundo redondo contendo 126 mL de EtOH e 90 mL de H₂O MilliQ seguido por 2-acetilpiridina (30,1 mL, 32,5 g, 0,268 mol). NaOH (7,2 g, 0,18 mol) também foi adicionado ao meio reacional e a solução rapidamente ficou vermelha. Em cerca de 1-2 minutos um sólido branco começou a precipitar. Depois de agitar a solução por 1 hora o precipitado branco foi recolhido por filtração à vácuo em um funil de porosidade média, e lavado com EtOH gelado e seco ao ar (35,0 g, 0,106 mol, 88% de rendimento). Parte 2: Ao precipitado recolhido na etapa 1 (17,5 g, 0,0530 mol) foi adicionado EtOH (500 mL) e em seguida NH₄OAc (35 g, 0,45 mol). A solução foi mantida sob refluxo e agitação magnética. Após cerca de 37 horas de reação, a solução mostrou-se homogênea e amarela. Após resfriamento, um precipitado amarelo formou-se, o qual foi recolhido por filtração à vácuo em funil de porosidade média, e lavado com EtOH, e seco ao ar (7,8 g, 0,025 mol, 48% de rendimento). O filtrado foi posteriormente diluído com 500 mL de H₂O, e mais precipitado amarelo formou-se. O sólido foi coletado e filtrado à vácuo, em funil de porosidade média, e em seguida lavado com uma quantidade mínima de EtOH, e seco ao ar.

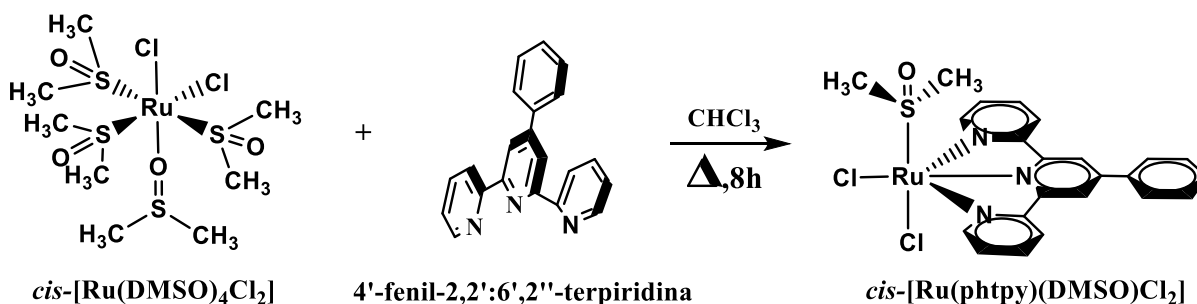


Fonte: A autora

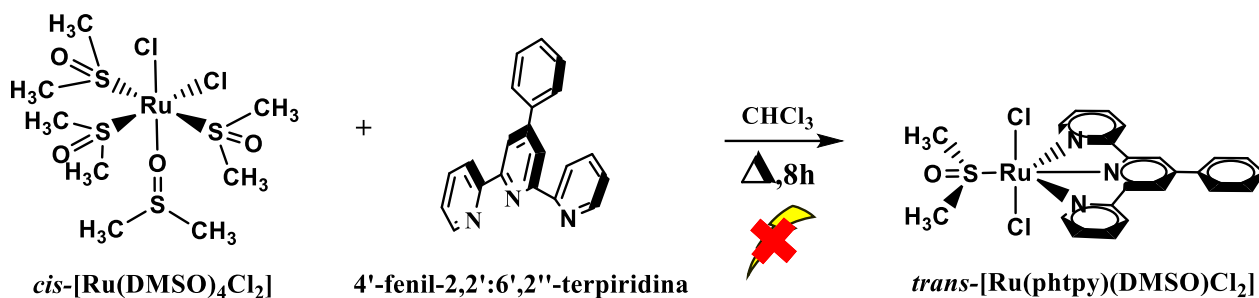
3.4.3 Síntese dos complexos *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂]

Os complexos *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] foram preparados conforme metodologia descrita na literatura, cujas caracterizações se mostraram consistentes com o reportado (ZIESSEL *et al.*, 2004). Para obtenção do complexo na conformação *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] faz-se necessário que a síntese seja realizada sem abrigo de luz, deste modo, para obtenção do complexo na outra conformação: *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] faz-se necessária proteção à exposição à luz.

Uma mistura de *cis*-[Ru(DMSO)₄Cl₂] (0,212 g, 0,44 mmol) e 4'-fenil-2,2':6',2''-terpiridina (0,102 g, 0,44 mmol) em 20 mL de CHCl₃ foi desaerada com argônio por 10 minutos, e logo após foi aquecida a 80 °C e mantida sob agitação magnética por 12h em um frasco Schlenk. Durante esse tempo a solução tornou-se marrom e um precipitado marrom (para o complexo *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂]) ou púrpura (para o complexo *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂]) se formou lentamente. Depois de ser resfriada à temperatura ambiente, a solução foi concentrada sob vácuo para cerca de 2 mL e resfriado a -20 °C, o sólido foi recuperado por filtração e lavado com Et₂O (cerca de 10 mL) e posto sob vácuo até *secura*. O complexo na forma *cis* foi isolado com rendimento de 57 % (0,3187 g, 0,572 mmol). O complexo na forma *trans* foi isolado com rendimento de 19,82% (0,1105 g, 0,198 mmol).



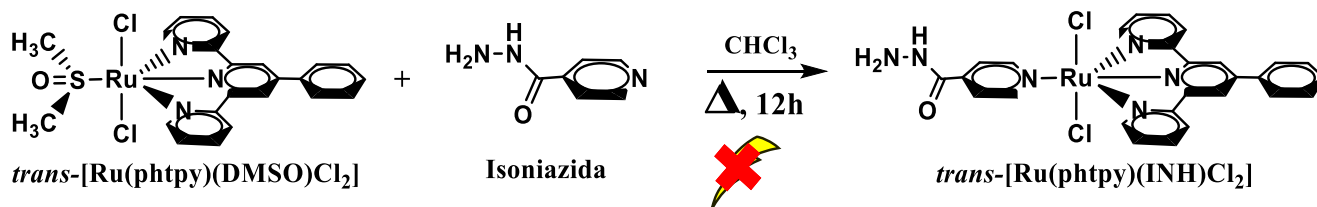
Fonte: A autora



Fonte: A autora

3.4.4 Síntese do complexo *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂]

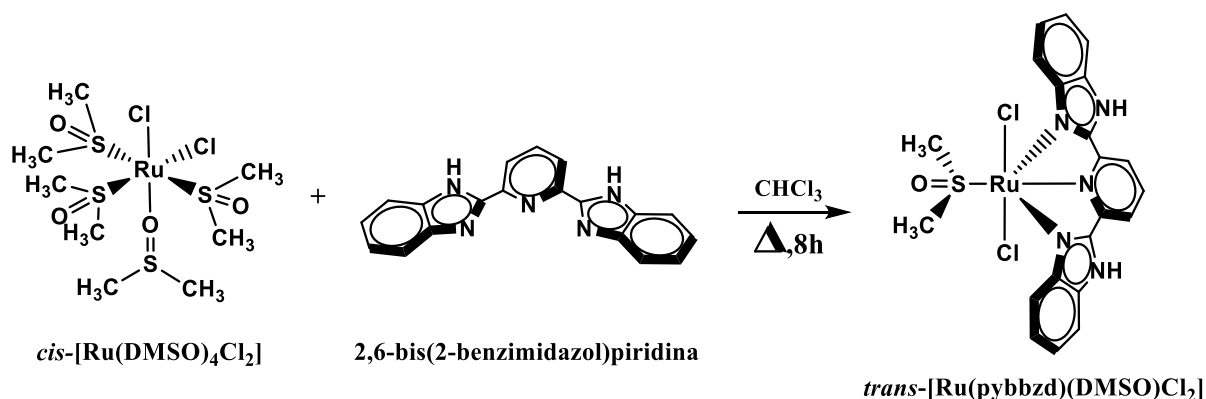
Uma mistura contendo *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] (0,150 g, 0,27 mmol) e isoniazida (0,0403 g, 0,29 mmol), em 20 mL de CHCl₃, sob abrigo de luz, foi aquecida a 80 °C e agitada por cerca de 12h em um frasco Schlenk. Durante este tempo a solução tornou-se marrom clara e um precipitado cinza escuro se formou lentamente. Depois de ser resfriada à temperatura ambiente, a solução foi concentrada sob vácuo para cerca de 2 mL e o sólido marrom formado foi isolado por filtração em funil de placa porosa, sendo lavado com éter etílico (cerca de 10 mL). O rendimento desta síntese foi de 66 % (0,1090 g, 0,177 mmol).



Fonte: A autora

3.4.5 Síntese do complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂]

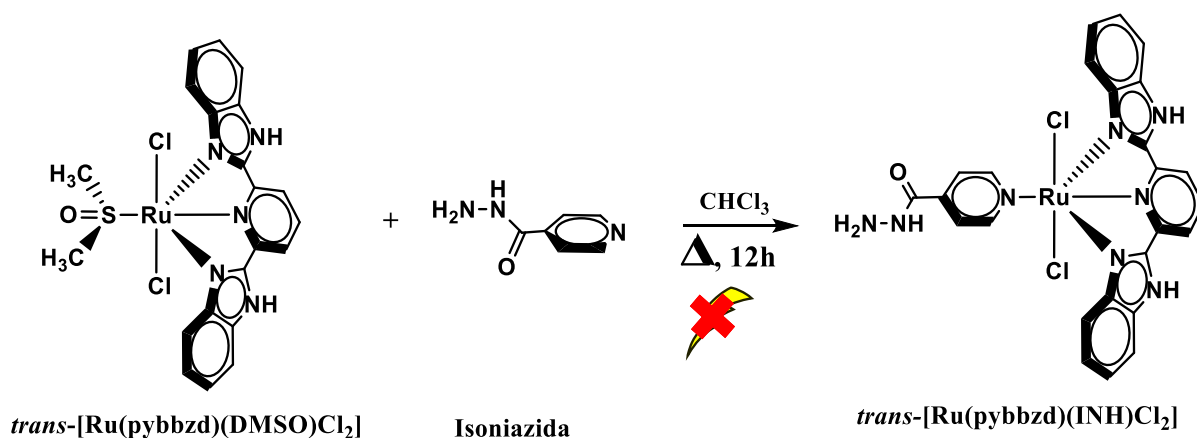
Uma mistura contendo *trans*-[Ru(DMSO)₄Cl₂] (0,4845 g, 1 mmol) e 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina (0,3113 g, 1 mmol), em 20 mL de CHCl₃, foi desaeurada com argônio por 10 minutos, e em seguida mantida aquecida a 80 °C e sob agitação por 12h em um frasco Schlenk. Durante este tempo a solução mudou de amarelo para violeta e um precipitado marrom se formou lentamente. Depois de resfriada à temperatura ambiente, a solução foi concentrada sob vácuo para cerca de 2 mL e o sólido marrom castanho foi isolado por filtração sob vácuo, e em seguida lavado com Et₂O (cerca de 10 mL), (0,2705 g, 0,482 mmol, 48 % de rendimento).



Fonte: A autora

3.4.6 Síntese do complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂]

Uma mistura contendo *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] (0,150 g, 0,267 mmol) e isoniazida (0,0403 g, 0,294 mmol), em 20 mL de acetonitrila, foi aquecida a 80 °C e agitado magneticamente durante cerca de 8 h em um frasco Schlenk. Durante este tempo a solução tornou-se marrom clara e um precipitado cinza escuro se formou lentamente. Depois de ser resfriada à temperatura ambiente, a solução foi concentrada sob vácuo para cerca de 2 mL e o sólido marrom foi filtrado sob vácuo até securo e lavado com Et₂O (cerca de 10 mL). (0,1541 g, 0,000248 mol, 92,96 % de rendimento).



Fonte: A autora

3.5 Estudos de reatividade

3.5.1 Monitoramento espectrofotométrico da fotólise dos complexos sintetizados empregando LED azul e vermelho

Empregando-se espectroscopia eletrônica na região do UV-Visível, avaliou-se a fotorreatividade dos complexos sintetizados em diferentes condições de irradiação, e pH 7,4, observando-se suas mudanças espectrais. Os ensaios fotoquímicos foram realizados irradiando-se uma solução dos complexos nas seguintes concentrações: 30, 40 e 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ com LED azul e vermelho de 20 W por tempos variados até a estabilização do processo fotoquímico. A mistura fotolisada foi monitorada periodicamente por UV-vis. As medidas foram realizadas em intervalos iniciais de 5-10 min e posteriormente de 20-30 min, por um tempo total de até cerca de 350 min (média) de irradiação.

3.5.2 Monitoramento espectroscópico da estabilidade dos complexos na ausência de luz

Empregou-se espectroscopia eletrônica na região do UV-Visível e avaliou-se a estabilidade dos complexos na ausência de luz. Os ensaios foram realizados com soluções dos complexos nas seguintes concentrações: 30, 40 e 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ nos solventes DMSO, EtOH, MeOH e H₂O. As análises foram monitoradas pelo tempo de 100 min, e acompanhadas periodicamente por UV-Vis (leitura a cada 5 minutos).

3.5.3 Monitoramento espectroscópico da estabilidade dos complexos em diversos solventes

Empregou-se espectroscopia eletrônica na região do UV-Visível e avaliou-se a estabilidade dos complexos em diversos solventes próticos e apróticos. Os ensaios foram realizados com soluções dos complexos na concentração 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$ nos solventes DMSO, DMF, EtOH, MeOH, H₂O, acetonitrila, acetona, diclorometano.

3.6 Cálculos teóricos

Cálculos computacionais foram realizados no Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho da Universidade Federal do Ceara (CENAPAD-UFC), utilizando os softwares GaussView 5.0 (DENNINGTON, *et al.*, 2009), para geração dos inputs e o

Gaussian09 (FRISCH, *et al.*, 2009) para execução dos cálculos. A otimização das geometrias dos complexos foi realizada utilizando Teoria do Funcional de Densidade (DFT), por meio do funcional híbrido B3LYP (LEE, *et al.*, 1988; BECKE, 1992; STEPHENS, *et al.*, 1994). Usando-se como conjunto de bases LANL2DZ (HAY; WADT, 1985) para descrição do átomo de rutênio e 6-31G (FRENKING; KOCH, 1986) para os demais átomos. Simulações envolvendo a presença de solvente serão efetuadas com uso do modelo de solvatação polarizada contínua (PCM)(MENNUCCI, 1997). Os espectros eletrônicos teóricos foram simulados através de Teoria do Funcional de Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT) (MARQUES, *et al.*, 2012) também utilizando o funcional B3LYP e o conjunto misto de bases citado anteriormente. A determinação dos valores de contribuições percentuais de orbitais bem como análise das transições eletrônicas foram efetuadas utilizando os softwares Chemission 4.23 e GaussSum 3.0.

3.7 Ensaios farmacológicos

3.7.1 Citotoxicidade *in vitro*

A determinação do potencial citotóxico foi realizada no Laboratório Integrado de Biomoléculas (LIBS), coordenado pelo prof Dr Edson Teixeira do Departamento de Engenharia de Pesca da UFC, através do método do MTS. As linhagens MCF-7 (adenocarcinoma de mama), LNCaP clone FGC (carcinoma da próstata metastático), A549 (carcinoma de pulmão humano) e L929 (fibroblastos murino), foram obtidas da ATCC® (*American Type Culture Collection*), EUA, através do Banco de células do Rio de Janeiro (BCRJ). As linhagens MCF-7 e LNCaP foram cultivadas em frascos T-25 contendo meio RPMI 1640 *Medium* (GE-Hyclone®) suplementado com 10% de Soro Fetal Bovino (FBS) (GIBCO® - *life Technologies*), 1% de L- Glutamina, 100 U/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina (GIBCO® - *life Technologies*) e mantidos a 37°C, em uma atmosfera de 95% de umidade e 5% de CO₂. As linhagens A549 e NCTC929 foram cultivadas em meio DMEM (GE-Hyclone®) suplementado com 10% de Soro Fetal Bovino (FBS) (GIBCO® - *life Technologies*), 1% de L-Glutamina, 100 U/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina (GIBCO® - *life Technologies*) e mantidos nas mesmas condições descritas acima. O meio foi trocado a cada três dias e ao atingirem 90% de confluência as células foram tripsinizadas (0,025% tripsina / 0,1% EDTA) para subcultura e/ou ensaios.

3.7.2 Avaliação do efeito dos complexos na viabilidade celular de células saudáveis e tumorais

Após a tripsinização, as células ($2 \times 10^4/200 \mu\text{L}/\text{poço}$) foram incubadas em placas de poliestireno de fundo chato (96 poços), e mantidas por 24 horas em estufa a 37°C , 95% de umidade e 5% de CO_2 . Posteriormente, o meio foi retirado e adicionou-se $200 \mu\text{L}$ de meio contendo os complexos (*trans*-[Ru(pybbzd)](DMSO)Cl₂] (chamado de Rutênio-A); *trans*-[Ru(pybbzd)](INH)Cl₂] (chamado de Rutênio-B); *trans*-[Ru(phtpy)](DMSO)Cl₂] (chamado de Rutênio-C); e *trans*-[Ru(phtpy)](INH)Cl₂] (chamado de Rutênio D) em diferentes concentrações (0,1-100 μM). O experimento foi realizado em dois grupos: **A**: Após a adição do composto as placas foram incubadas por 72 horas a 37°C ; **B**: Após a adição do composto as placas foram incubadas por 2 horas, submetidas à ação de luz azul durante uma hora e posteriormente incubadas por 72 horas antes da análise. Após, essa etapa o meio foi retirado e substituído por $100 \mu\text{L}$ de meio não suplementado no qual foi adicionado $20 \mu\text{L}$ da solução de sal tetrazolium MTS (*CellTiter 96® Aqueous MTS Reagent Powder*; Promega, WI, USA) de acordo com recomendações do fabricante.

A densidade ótica foi mensurada em um leitor de microplacas (SpectraMax i3 *Multi-Mode Microplate Reader*) com comprimento de onda de 490 nm. Foram realizados três ensaios de viabilidade independentes e em triplicata. A viabilidade celular foi calculada pela equação 3 abaixo, e posteriormente calculou-se o IC₅₀.

$$\text{Viabilidade celular (\%)} = \frac{\overline{Abs}_{490 \text{ nm}}(\text{compostos})}{\overline{Abs}_{490 \text{ nm}}(\text{controle})} \times 100\% \quad (3)$$

3.7.3 Atividade antibacteriana

A susceptibilidade bacteriana dos complexos de rutênio sintetizados neste trabalho foi avaliada pela concentração bactericida mínima (MBC) e pela concentração mínima inibitória (MIC) dos complexos. O ensaio foi testado com a metodologia de microdiluição em caldo seguindo as normas padronizadas pelo CLSI (CLSI, 2015), de microdiluição seriada em placas de 96 poços. Primeiramente o complexo foi solubilizado em uma emulsão (água destilada estéril e DMSO 8%). Posteriormente, realizou-se uma diluição seriada para obtenção de diferentes concentrações (500 a $7.8 \text{ in } \mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$) da substância. Para a determinação da atividade antimicrobiana, os complexos foram submetidos ao teste de microdiluição utilizando placas de poliestireno de 96 poços. Cada poço da placa foi preenchido inicialmente com 100

μL dos complexos de rutênio em diferentes concentrações. Em seguida, adicionou-se 100 μL da suspensão bacteriana (concentração de 2×10^6 cfu mL^{-1}), obtendo-se um volume final de 200 μL . Essas placas foram submetidas a irradiação com LED azul ou LED vermelho por 1 hora, a 37°C com 5% de CO_2 . Como não houve nenhuma atividade, os experimentos foram refeitos após uma hora de incubação na estufa, para logo em seguida serem irradiados novamente pelos LED's.

A avaliação do crescimento bacteriano foi mensurada através da turbidez dos poços com auxílio do leitor de microplacas (SpectraMax i3), a um comprimento de onda de 620 nm. Para a medição de MBC, foram removidos 10 μL de cada poço onde não apresentaram crescimento microbiano após 24 horas de incubação, seguido de inoculação em placas de petri com meio BHI ágar e posteriormente incubadas sobre as mesmas condições já descritas. Após o período de 24 horas avaliou-se a presença de unidades formadoras de colônias (ufc).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Caracterização dos ligantes 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina e 4'-fenil-2,2':6',2''-terpiridina

4.1.1 Análise Elementar

A fim de validar a formulação proposta dos ligantes sintetizados, empregou-se a técnica de análise elementar de carbono, nitrogênio e hidrogênio (CHN), cujos resultados estão apresentados na tabela 2 para os ligantes 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina e 4'-fenil-2,2':6',2''-terpiridina. Convém mencionar que se considerou a presença de água proveniente da síntese do ligante 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina.

Tabela 2 - Resultado de análise elementar de CHN para o ligante 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina (pybbzd).

Ligante 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina (pybbzd) - C ₁₉ H ₁₃ N ₅ .2H ₂ O	Elemento químico/(%)		
	C	N	H
Valor Experimental	65,52	20,02	4,71
Valor Teórico (+2H ₂ O)	65,69	20,16	4,93
Erro relativo para pybbzd + 2H ₂ O	0,25	0,69	4,46
Ligante 4'-fenil-2,2':6',2''-terpiridina (phtpy) – C ₂₁ H ₁₅ N ₃	Elemento químico/(%)		
	C	N	H
Valor Experimental	80,84	13,31	4,77
Valor Teórico	81,53	13,58	4,89
Erro relativo	0,85	1,98	2,45

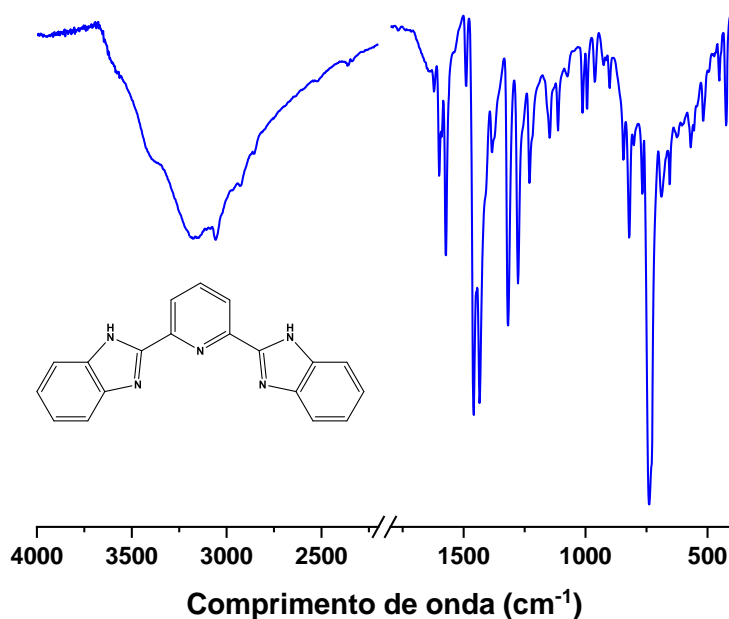
Fonte: A autora

Os resultados desta medida mostraram valores percentuais para C, H e N para os dois ligantes consistentes com as formulações propostas apresentando erro percentual menor que 5% para o ligante 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina (considerando a presença de 2 moléculas de água) e erro menor que 2,5% para o ligante 4'-fenil-2,2':6',2''-terpiridina.

4.1.2 Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho

As figuras 6 e 7 ilustram os espectros vibracionais na região do infravermelho para os ligantes 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina e 4'-fenil-2,2':6',2''-terpiridina, respectivamente, os quais foram usados no preparo dos complexos *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂], e *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂]. As atribuições das bandas observadas foram feitas com base na literatura (LI *et al.*, 2008; e KATCKA e URBANSKI, 1964).

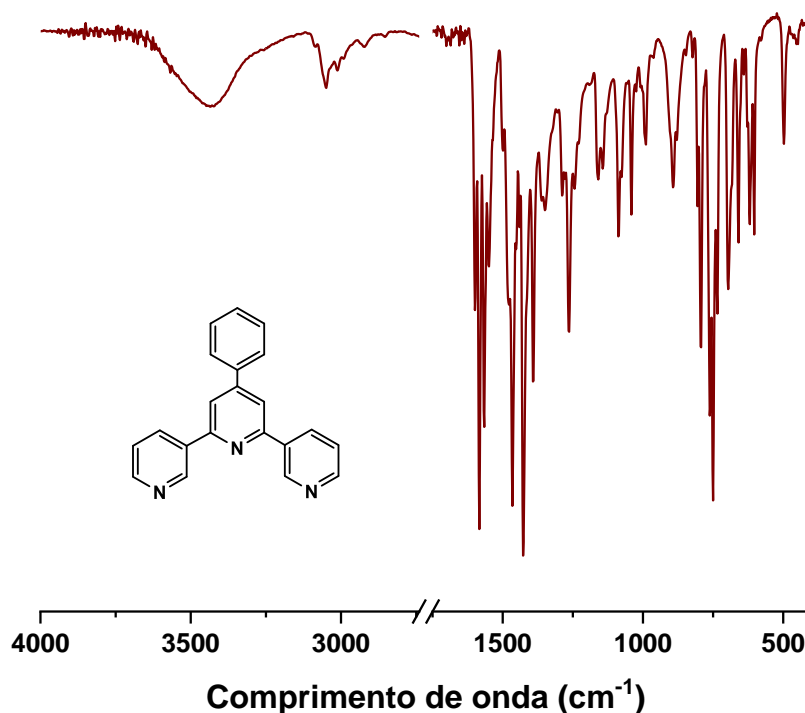
Figura 6 - Espectro vibracional na região do Infravermelho do ligante 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina em pastilha de KBr.



Fonte: A autora

Para o ligante 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina foram identificadas bandas referentes ao estiramento da ligação N-H em 3404, 3190 e 3056 cm⁻¹; estiramentos simétricos das ligações C=C e C=N em 1604 e 1573 cm⁻¹, respectivamente; estiramento C-N característico dos anéis aromáticos em 1276 cm⁻¹, deformação angular N-H em 1319, 1433 e 1458 cm⁻¹, deformação angular fora do plano da C-H (oop) de anéis aromáticos em 740 e 821 cm⁻¹.

Figura 7 - Espectro vibracional na região do Infravermelho do ligante 4'-fenil-2,2':6',2''-terpiridina em pastilha de KBr.



Fonte: A autora

Com respeito ao ligante 4'-fenil-2,2':6',2''-terpiridina, foram identificadas bandas referentes ao estiramento da ligação C-H característica de aromáticos em 3061 e 3013 cm^{-1} ; estiramentos simétricos das ligações C=C e C=N em aromáticos em 1611 e 1436 e 1428 cm^{-1} , respectivamente; estiramento C-C em aromáticos em 1583 cm^{-1} , deformação angular do anel aromático em 1384 cm^{-1} , e deformação angular fora do plano da C-H Csp^2 (oop) de anéis aromáticos em 775 cm^{-1} .

Um resumo das atribuições pode ser visualizado na tabela 3 a seguir:

Tabela 3: Bandas mais relevantes dos ligantes sintetizados medidos por FTIR.

Número de onda (cm ⁻¹)		
2,6-bis(2-benzimidazol)piridina	4'-fenil-2,2':6',2''-terpiridina	Atribuição
3404, 3190 e 3056	3061 e 3013	v (C-H) aromáticos
1604	1611	v (C=C) aromáticos
1573	1436 e 1428	v (C=N)
1569	1583	v C—C aromáticos
1321, 1433 e 1458		δ (N-H)
1315	1384	δ anel aromático
1232	1276	v (C-N) aromáticos
740 e 821		v (N-H)
742	775	δ C-H Csp ² (oop) anel aromático

*oop= Out-of-plane

Fonte: A autora

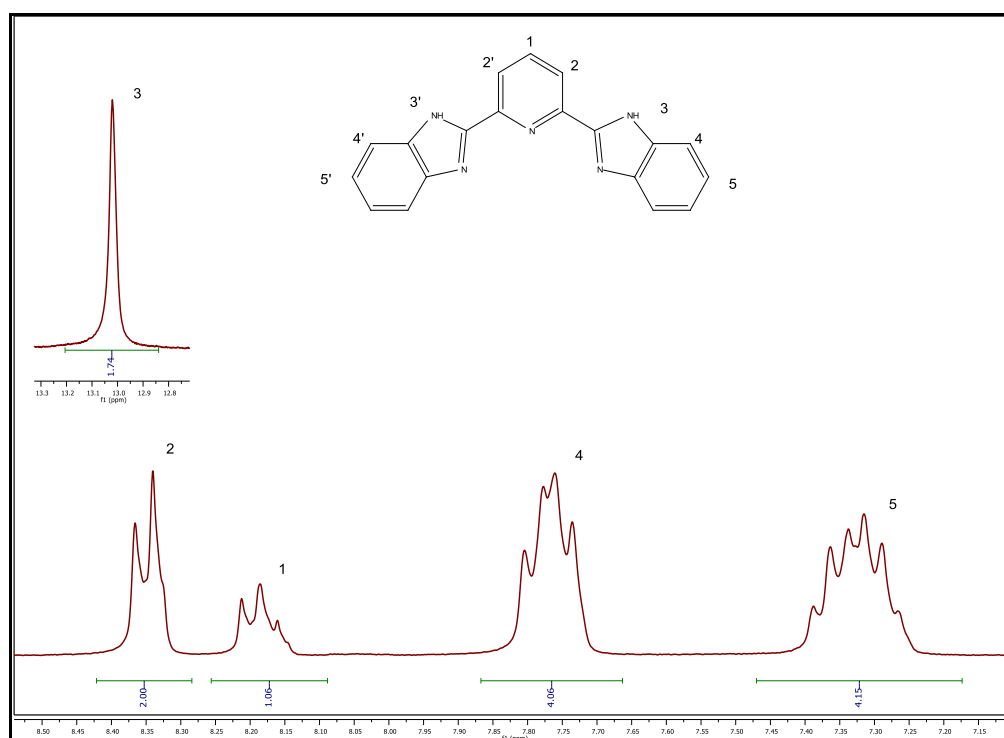
4.1.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H.

Os espectros de RMN de ¹H para os ligantes 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina e 4'-fenil-2,2':6',2''-terpiridina foram obtidos e são ilustrados nas figuras 8 e 9. As atribuições foram realizadas conforme a literatura. (HARRISON *et al.*, 2015; ZHANG *et al.*, 2005).

Para o ligante 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina os sinais de multipletos em 7,33 ppm e 7,77 ppm foram atribuídos aos hidrogênios benzílicos no anel aromático (H-5 e H-4,

respectivamente). O tripleto em 8,18 ppm e o dubleto em 8,35 ppm são atribuídos aos hidrogênios H-1 e H-2 do anel piridínico, respectivamente. O singlete em 13,0 ppm foi atribuído ao hidrogênio (H-3) do grupo imina.

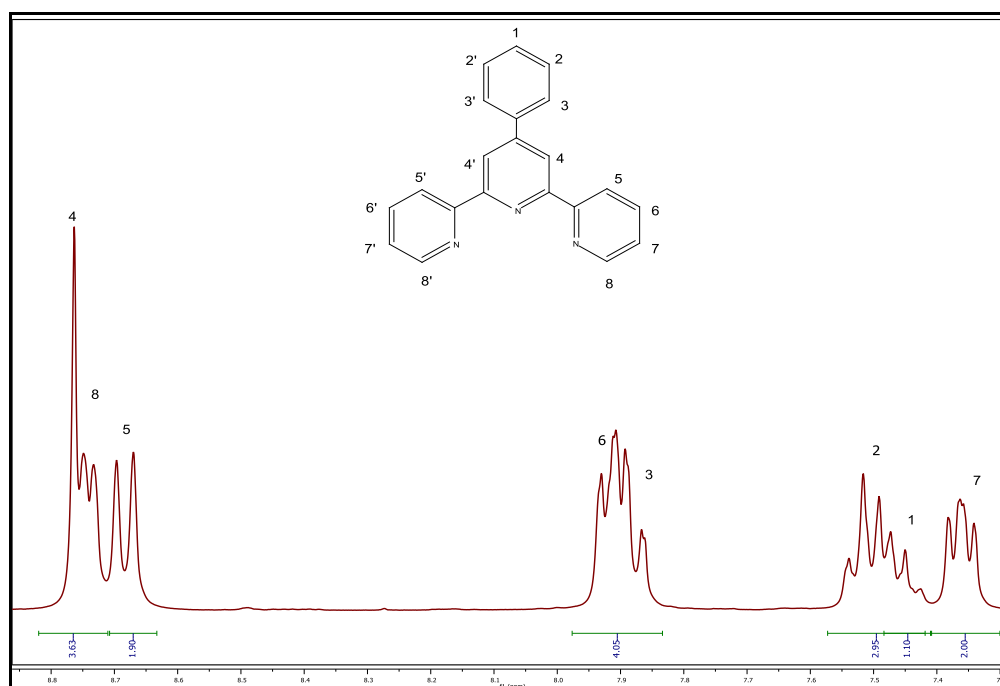
Figura 8 - Espectro de Ressonância Magnética de ^1H para o ligante 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina em DMSO deuterado obtido em 300 MHz.



Fonte: A autora

Com relação ao ligante 4'-fenil-2,2':6',2''-terpiridina (phtpy), observou-se um tripleto em 7,35 ppm que foi atribuído ao hidrogênio H-7, enquanto os tripletos mais protegidos em 7,45 ppm e 7,52 ppm foram atribuídos aos hidrogênios H-1 e H-2, respectivamente. O dupleto de dupletos em 7,87 ppm e 7,92 ppm são atribuídos aos hidrogênios H-3 e H-6, respectivamente. O dupleto em 8,67 ppm foi atribuído ao hidrogênio 5. O sinal em 8,76 ppm (singlete sobreposto por um dupleto) é referente ao hidrogênio H-4 que não acopla com nenhum outro hidrogênio e H-8, respectivamente.

Figura 9 - Espectro de Ressonância Magnética de ^1H para o ligante 4'-fenil-2,2':6',2''-terpiridina em DMSO deuterado obtido em 300 MHz.



Fonte: A autora

4.2 Caracterização dos complexos *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂].

4.2.1 Análise Elementar

Realizou-se análise elementar de carbono, hidrogênio e nitrogênio (CHN) nos complexos, conforme apresentado na tabela 4. Os percentuais teóricos e os erros relativos de C, H e N para os dois complexos precursores e *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] (considerando-se a presença de 1 molécula de água de cristalização) são apresentados logo a seguir.

Tabela 4. Dados de análise elementar de C, H e N para o precursor *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e o complexo *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] e seus erros relativos.

<i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] - C ₂₃ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ ORuS	Elemento químico/(%)		
	C	N	H
<i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] - Experimental	47,08	10,91	3,27
<i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] - Teórico	49,56	7,54	3,44

<i>trans</i>-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] - Erro relativo	5,00	44,59	4,95
<i>cis</i>-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] - C₂₃H₂₁Cl₂N₃ORuS	Elemento químico/(%)		
	C	N	H
<i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] - Experimental	46,54	7,14	3,89
<i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] - Teórico	49,56	7,54	3,44
<i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂] - Erro relativo	6,09	5,23	13,08
<i>trans</i>-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] - C₂₇H₂₂Cl₂N₆ORu.H₂O	Elemento químico/(%)		
	C	N	H
<i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂] - Experimental	50,54	12,06	3,59
<i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂] - Teórico	52,61	13,63	3,27
<i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂] - Erro relativo	3,94	11,52	9,78
Erro relativo para Complexo + 1H ₂ O	1,11	8,98	2,57

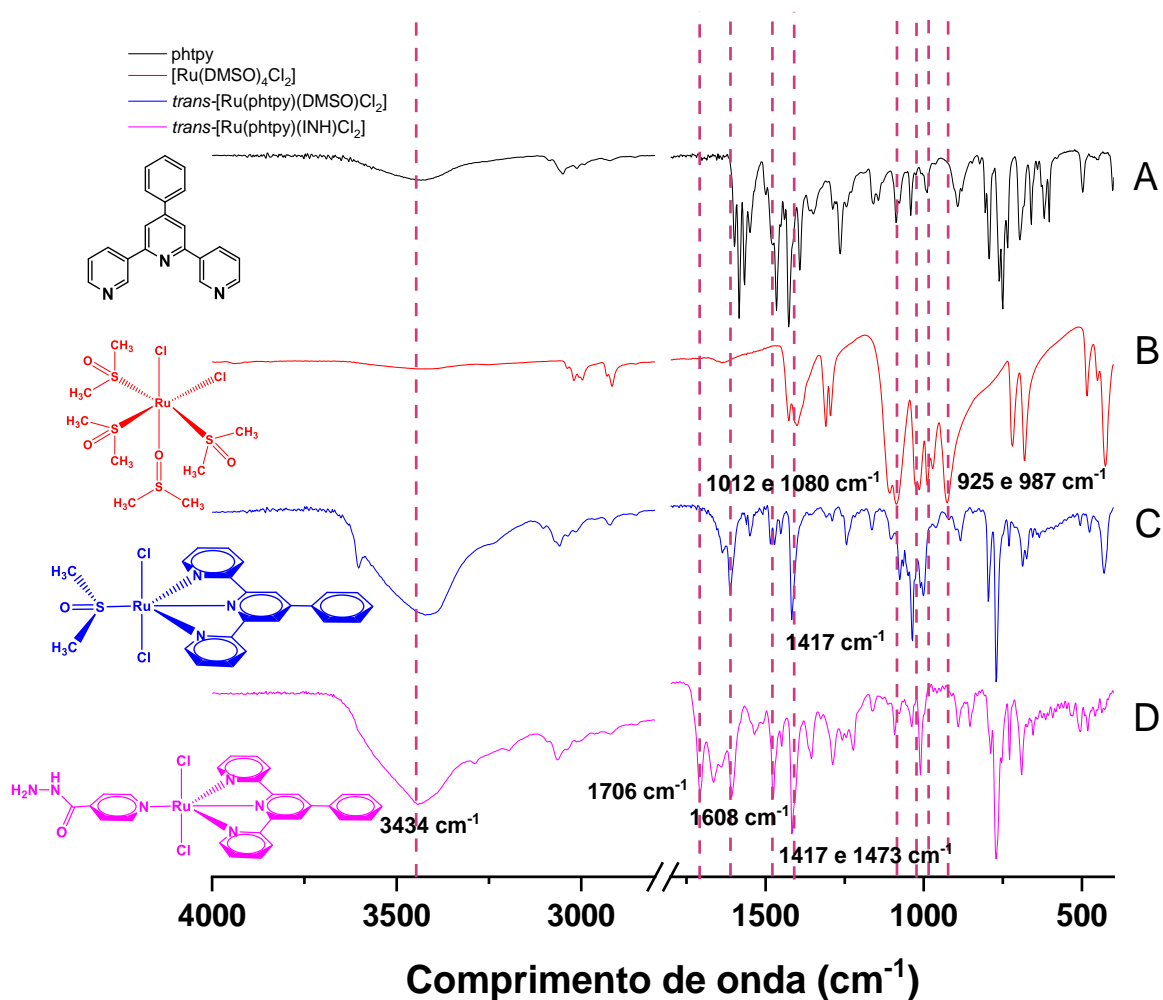
Fonte: A autora

Observou-se que os valores obtidos para o produto isolado em comparação ao esperado pela formulação proposta foram moderadamente satisfatórios para o complexo *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], considerando ainda presença de água de cristalização, possivelmente proveniente da síntese. Todavia, os resultados para o complexo precursor *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], mesmo com tentativas de águas de cristalização, se mostrou insatisfatório, exigindo que novas medidas sejam realizadas, entretanto outras técnicas sustentam a obtenção desse precursor, como posteriormente descrito. Os resultados para o complexo *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] apresentaram valores moderadamente satisfatórios, que em conjunto com outras técnicas de caracterização sustentam a obtenção desse precursor. Ainda assim, novas análises deverão ser realizadas para esses três complexos metálicos, a fim de se obter valores mais satisfatórios.

4.2.2 Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho

A figura 10 ilustra os espectros vibracionais na região do infravermelho para os complexos *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], bem como para o precursor *cis*-[Ru(DMSO)₄Cl₂] e para o ligante 4'-fenil-2,2':6',2"-terpiridina. As atribuições foram feitas com base na literatura. (RAUCHFUSS, 2010; HARRISON *et al.*, 2013; e ZIESSEL *et al.*, 2004).

Figura 10 - Espectro vibracional na região do infravermelho do ligante a-) 4'-fenil-2,2':6',2''-terpiridina (phtpy), b-) *cis*-[Ru(DMSO)₄Cl₂], c-) *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], d-) *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], em pastilha de KBr.



Fonte: A autora

Nos espectros apresentados na figura 10, não mais se observa, para o complexo final contendo o ligante isoniazida (*cis*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], linha em rosa), as bandas vibracionais em 987 cm⁻¹, 1012 cm⁻¹, 1080 cm⁻¹ e 929 cm⁻¹ referentes ao ligante DMSO oriundas do precursor *cis*-[Ru(DMSO)₄Cl₂], consistentes com a completa substituição do DMSO. Pode-se verificar também a presença das bandas em 3434 cm⁻¹ no complexo final referente ao grupo amida do grupo hidrazina da INH, uma banda mais intensa em 1417 e 1473 cm⁻¹ referente ao grupamento C=C dos anéis aromáticos, e em 1706 cm⁻¹ referente ao estiramento C=O da isoniazida, também há uma banda em 1417 e 1473 cm⁻¹ referente ao dobramento N-H característico das amidas. (PAVIA *et al.*, 2010; BECK, 1965). Um resumo dos

dobramentos e estiramentos para o ligante, precursor e complexos pode ser observado abaixo na tabela 5:

Tabela 5: Bandas mais relevantes dos ligantes sintetizados medidos por FTIR.

Número de onda (cm ⁻¹)				
4'-fenil- 2,2':6',2''- terpiridina	<i>cis</i> - [Ru(DMSO) ₄ Cl ₂]	<i>trans</i> - [Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂]	<i>trans</i> - [Ru(phtpy)(INH)Cl ₂]	Atribuição
-	-	-	3434	v (N-H)
3061 e 3013	-	3062	3068	v (C-H) aromáticos
-	-	-	1706	v (C=O)
1611	-	1635	1660	v (C=C) aromáticos
1583	-	1606	1608	v C—C aromáticos
1600	-	1614	1615	v (C=N)
1427	-	1417	1415	v (C-N) aromáticos
-	-	-	1417 e 1473	δ (N-H)
-	925, 987, 1080 e 1012	997	-	δ (DMSO)
752	-	769	767	δ C-H Csp ² (oop) anel aromático

Fonte: A autora

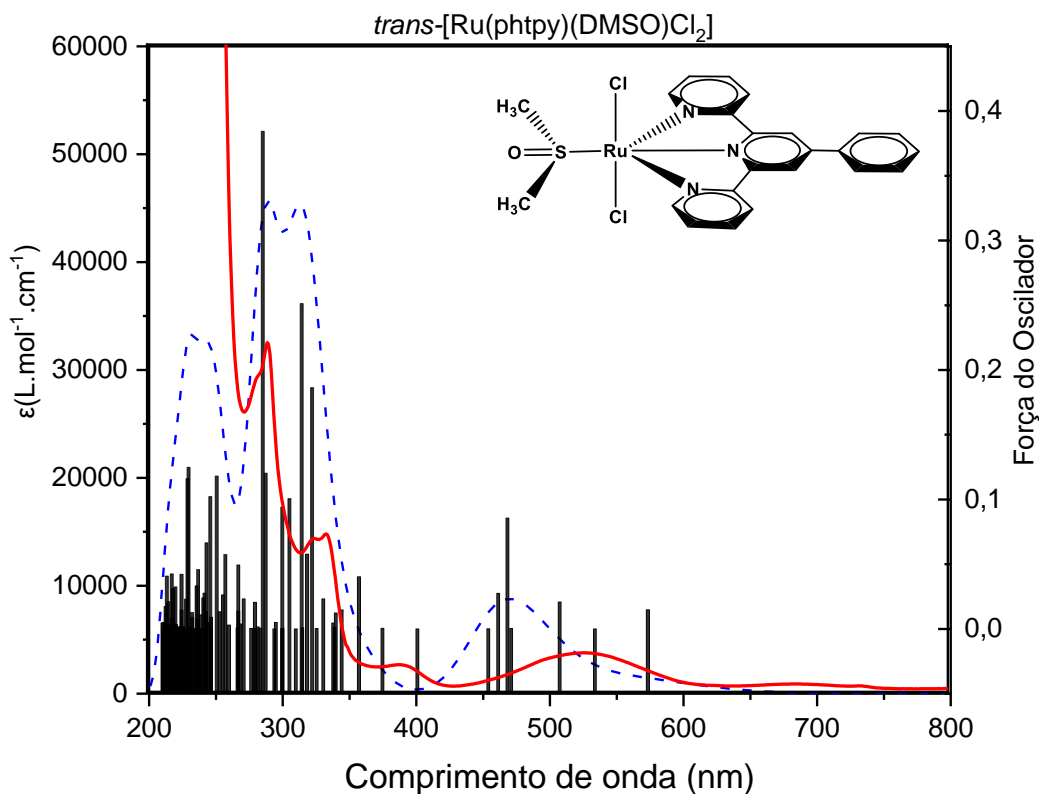
4.2.3 Espectroscopia de absorção eletrônica na região do UV-Vis

Realizou-se também análise por meio de espectroscopia eletrônica na região do UV-vis para obtenção do espectro de absorção dos complexos *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] (HARRISON *et al.*, 2013; ZIESSEL *et al.*, 2004). Adicionalmente, utilizou-se cálculo computacional para estimar a natureza e energias das transições eletrônicas dos complexos, empregando teoria do funcional da densidade dependente do tempo (TD-DFT), a fim de auxiliar na interpretação dos resultados experimentais. Os espectros calculados via TD-DFT são apresentados nas figuras 11 a 16, correspondendo aos complexos estudados neste trabalho. Há satisfatória concordância entre os espectros teóricos e experimentais para os complexos. Desse modo, podemos interpretar as propriedades espectroscópicas dos complexos em termos de suas energias e distribuições espaciais dos seus orbitais moleculares.

Para o complexo *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], o espectro eletrônico obtido experimentalmente e por cálculos computacionais está representado na figura 11, bem como a distribuição dos orbitais HOMOs e LUMOs na figura 12.

Ziessel e colaboradores (2004) trabalharam com um sistema análogo tendo como ligante terpiridina, neste trabalho foi empregado um derivado terpiridínico contendo o grupo fenil modificando a terpiridina. Os autores atribuíram as bandas de forte intensidade e de maior energia localizadas em torno de 286-330 nm, para ambos os complexos contendo DMSO, às transições π - π^* do ligante derivado terpiridínico (IL, intraligantes)(ver apêndice A).(DEARMOND; CARLIN, 1981)

Figura 11- Espectros eletrônicos do complexo *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] (0,1 mmol L⁻¹) em DMSO, experimental (---) e teórico (---).



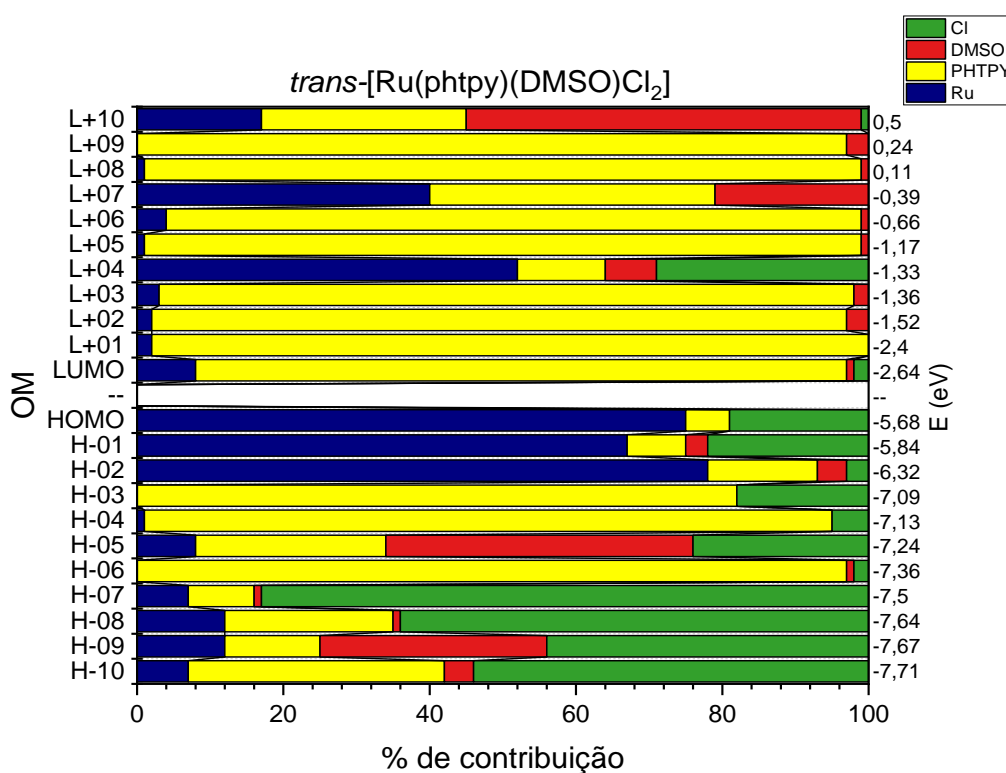
Fonte: A autora

Observa-se para o espectro eletrônico, em DMSO, na região do ultravioleta, a presença de bandas intensas em 281 e 330 nm. Os dados de TD-DFT indicam que a transição em 281 nm tem contribuições dos orbitais moleculares HOMO-6 → LUMO+1 (95%) (majoritária) e HOMO-10 → LUMO (3%), enquanto a banda em 330 nm tem contribuição majoritária dos orbitais moleculares HOMO-8 → LUMO (92%), conforme pode ser visto na Figura 8. Os orbitais HOMO-6, HOMO-8 e HOMO-10 apresentam diferentes contribuições dos ligantes e do metal, mas, tem contribuição majoritária dos ligantes cloretos e phtpy, podendo-se afirmar que as bandas em 281 e 330 serão classificadas como do tipo intraligantes (IL) e transferência de carga ligante-ligante (LLCT), respectivamente.

Na região do UV próximo e visível, observa-se para o *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], bandas em 392, 526 e 685 nm, sendo que a banda em 392 nm, conforme os cálculos teóricos, é composta pela transição HOMO-2 → LUMO+1 (98%). Uma vez que o orbital HOMO-2 tem composição predominante do átomo de rutênio, isso permite classificar aquela transição como de transferência de carga metal ligante (MLCT). A banda em 526 nm tem a seguinte contribuição majoritária: HOMO-1 → LUMO (34%), HOMO →

LUMO+1 (60%), HOMO-1 \rightarrow LUMO+1 (4%). Sabendo-se que os orbitais HOMO e HOMO-1 também tem componente majoritário do metal, e que LUMO e LUMO+1 tem caráter essencialmente do ligante phtpy, essa banda também é denominada como uma transição do tipo MLCT. A banda mais deslocada para região do vermelho, em 685 nm, é composta pelas transições HOMO \rightarrow LUMO (99%), o que também a caracteriza como uma transição MLCT, uma vez que o orbital HOMO é composto majoritariamente pelo centro metálico e o LUMO pelo ligante phtpy.

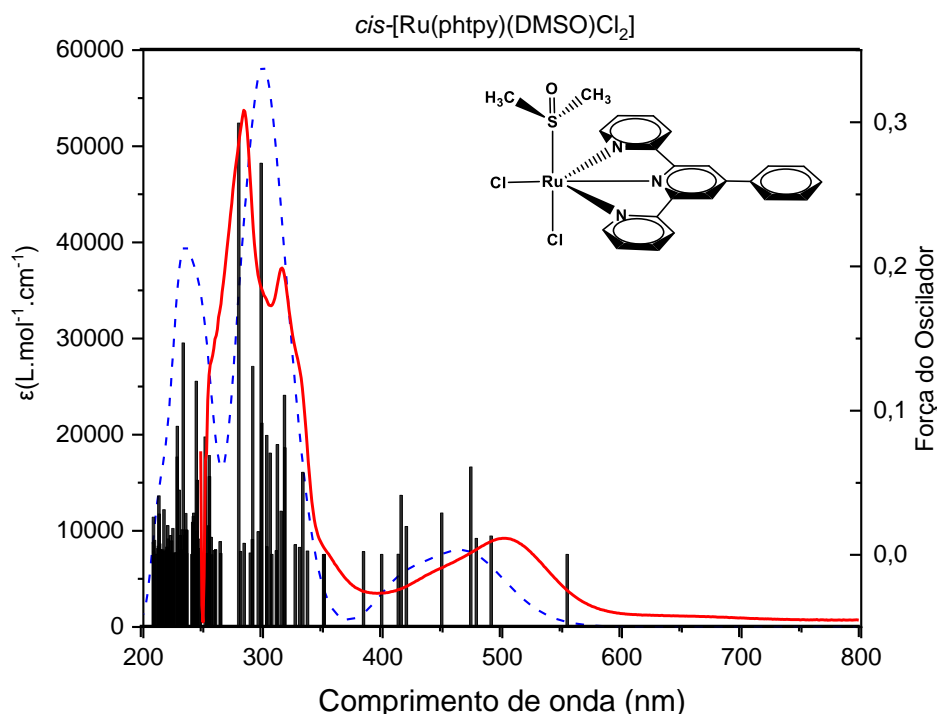
Figura 12- Contribuições dos orbitais moleculares: *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] em função de seus fragmentos: Ru (----), phtpy (---), Cl- (---), DMSO (---).



Fonte: A autora

Para o complexo *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] o espectro teórico obtido por cálculo computacional está apresentado na figura 13, bem como alguns de seus orbitais moleculares na figura 14.

Figura 13 - Espectros eletrônicos do complexo *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] (0,1 mmol L⁻¹) em DMSO, experimental (---) e teórico (----).



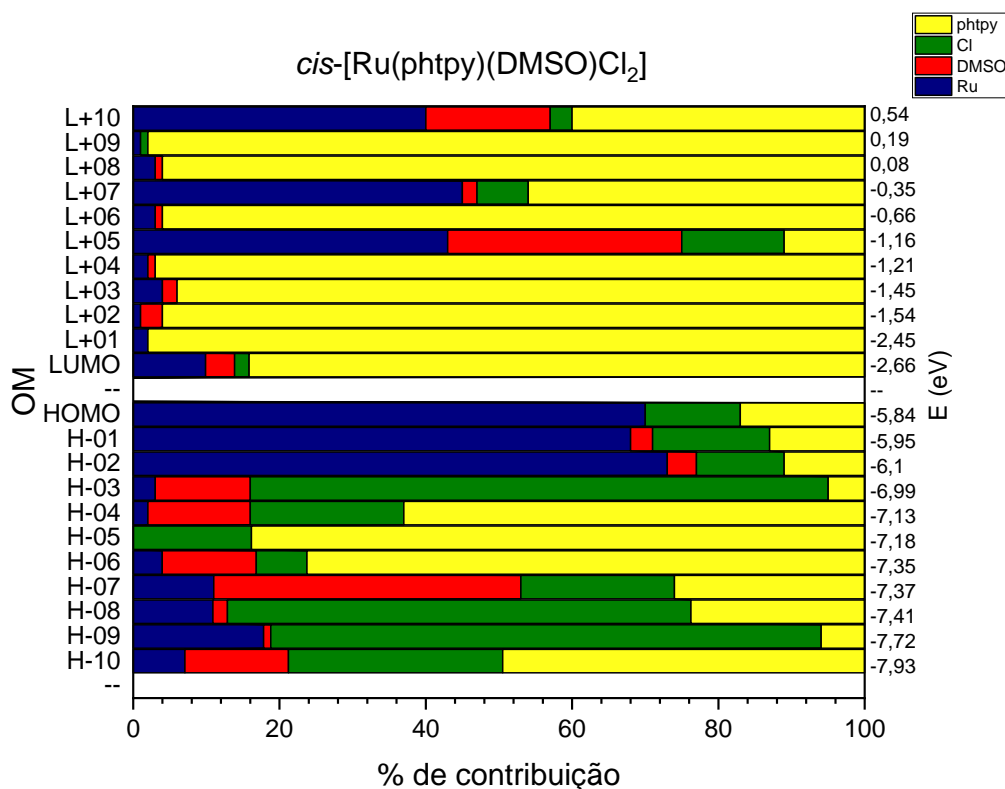
Fonte: A autora

No espectro teórico do complexo *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], na região do ultravioleta, observa-se a presença de bandas intensas em 286 e 318 nm. Os dados de TD-DFT indicam que a transição em 286 nm tem contribuições dos orbitais moleculares HOMO-7 → LUMO+1 (46%), HOMO-6 → LUMO+1 (16%), HOMO-2 → LUMO+4 (30%) HOMO-4 → LUMO+1 (4%), enquanto a banda em 318 nm tem contribuições majoritárias dos orbitais moleculares HOMO-1 → LUMO+4 (88%) e HOMO-5 → LUMO+1 (4%). Conforme pode ser visto na figura 14 com as contribuições de cada orbital, a transição do HOMO-7 para o LUMO+1 tem maior contribuição dos ligantes DMSO e phtpy será classificada como do tipo ligante para ligante, já os orbitais HOMO-6 e HOMO-4 tem contribuições majoritárias do ligante phtpy podendo-se afirmar que essa transição da banda em 286 nm será classificada como do tipo intraligante. Os orbitais HOMO-1 e HOMO-5 tem diferentes contribuições dos ligantes e do metal sendo esta classificada como do tipo LLCT, similarmente ao observado para o complexo na configuração *trans*.

Na região do visível, observa-se uma banda em 506 nm, a qual, conforme indicado pelo cálculo teórico, é composta pelas transições HOMO-1 → LUMO (72%), HOMO →

LUMO+1 (17%), HOMO-2 → LUMO+1 (8%). Os orbitais HOMO, HOMO-1, HOMO-2 tem composição predominante do centro metálico, sendo esta uma transição do tipo transferência de carga metal ligante (MLCT).

Figura 14 - Contribuições dos orbitais moleculares: *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] em função de seus fragmentos: Ru (----), phtpy (----), Cl⁻ (----), DMSO (----).

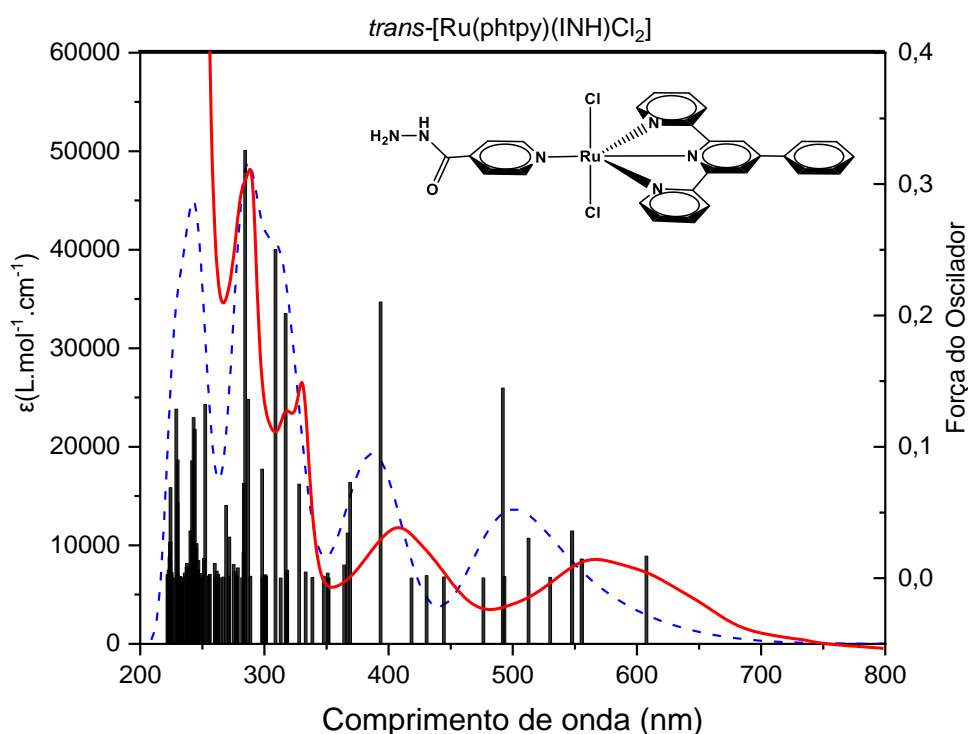


Fonte: A autora

Interessante observar que para os complexos precursores nas formas isoméricas *cis* e *trans* há um distinto comportamento espectral. Essa diferença se mostra particularmente distinta no visível, tendo o complexo *trans* uma banda mais deslocada para a região do vermelho, em 526 nm, além de outra transição em torno de 685 nm, enquanto o complexo *cis* apresenta apenas uma banda MLCT em 506 nm. É provável que o deslocamento batocrômico observado para o complexo *trans* esteja relacionado a uma diminuição da diferença de energia entre os orbitais HOMO/LUMO (tendo as simetrias C₁ e C_s os complexos *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], respectivamente), sendo que o complexo *trans* tem na posição oposta à piridina central o ligante DMSO, que retira densidade eletrônica do centro metálico mais fortemente que na conformação *cis*.

Para o complexo *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], o espectro obtido por TD-DFT está apresentado na figura 15. Para este complexo observa-se que o espectro teórico, na região do ultravioleta, exibe bandas intensas em 286, 317 e 324 nm. Os resultados de TD-DFT, para a banda em 286 nm, indicam contribuições dos orbitais moleculares HOMO-10 → LUMO (48%), HOMO-9 → LUMO (23%), HOMO-8 → LUMO (8%), HOMO-7 → LUMO (7%), HOMO-7 → LUMO+2 (2%), HOMO-4 → LUMO (2%), HOMO-3 → LUMO+1 (3%), cujos orbitais HOMO tem diferentes contribuições dos ligantes isoniazida, cloreto e phtpy, sendo esta transições classificadas como do tipo LLCT.

Figura 15- Espectros eletrônicos do complexo *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] (10⁻⁴ mol L⁻¹) em DMSO, experimental (---) e teórico (---).

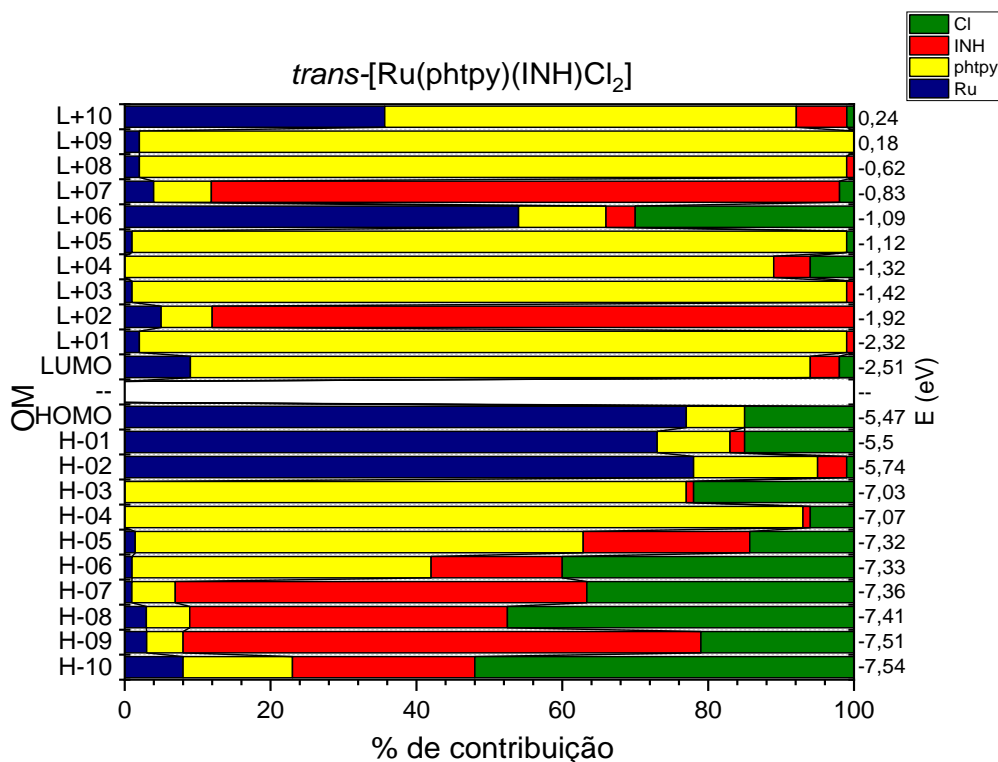


Fonte: A autora

A banda em 317 nm tem contribuições HOMO-4 → LUMO (72%), HOMO-3 → LUMO+1 (16%), HOMO-1 → LUMO+7 (3%), conforme pode ser visto pelo diagrama com às contribuições de cada orbital, HOMO-1, HOMO-3 e HOMO-4 tem contribuições no metal, phtpy e Cl⁻ podendo-se afirmar que esta banda contém dois tipos diferentes de transições eletrônicas, sendo do tipo MLCT bem como intraligante (ver apêndice A e C, que contém espectros UV-Vis experimentais dos ligantes phtpy e INH). A banda em 324 nm tem contribuições dos orbitais HOMO-1 → LUMO+5 (88%), HOMO-1 → LUMO+3 (4%), com

contribuições do metal, phtpy e Cl⁻ sendo classificada como do tipo MLCT. A figura 16 apresenta a contribuição de cada orbital molécula em cada fragmento da molécula.

Figura 16 - Contribuições dos orbitais moleculares: *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] em função de seus fragmentos: Ru (---), phtpy (---), Cl⁻ (---), INH (---).



Fonte: A autora

Na região do visível observam-se duas bandas de transição em 409 e 566 nm, que, conforme indicado pelos cálculos teóricos, a primeira banda é composta pelos orbitais moleculares HOMO-2 → LUMO (14%), HOMO-1 → LUMO (53%), HOMO → LUMO+1 (28%) e HOMO → LUMO+6 (3%), cujos orbitais HOMO, HOMO-1, HOMO-2 tem composição predominante do centro metálico de rutênio, enquanto LUMO do ligante, sendo possível atribuir uma transição de transferência de carga metal ligante (MLCT). A banda em maior comprimento de onda, em 566 nm, é composta por HOMO-2 → LUMO (74%), HOMO-1 → LUMO (14%), HOMO → LUMO+1 (3%), HOMO → LUMO+6 (6%), tendo contribuição dos orbitais HOMO, HOMO-1 e HOMO-2 com predominância do rutênio, LUMO e LUMO+1 maior contribuição do ligante phtpy, entretanto o LUMO+6 tem contribuição (6%) do centro metálico também, tendo assim, esta banda uma mistura de tipos de transições eletrônicas, consistente com uma transição de transferência de carga metal ligante (MLCT) e “d-d”.

O complexo final obtido com a coordenação do ligante isoniazida (INH) apresentou uma banda de maior intensidade em 409 nm, quando comparado ao complexo precursor *trans*, que apresentava uma banda discreta de menor intensidade em 392 nm. Essa alterações podem ser atribuídas possivelmente ao efeito de retrodoação do ligante INH, que compete com o ligante terpiridínico, alterando as transições de transferência de carga. Essa perturbação pode ser ainda observada no significativo deslocamento da banda em 526 nm do complexo precursor para 566 nm, quando coordenado à isoniazida.

A Tabela 6 apresenta um resumo com os valores das bandas de absorções (máximos) e suas atribuições baseadas em TD-DFT. Os apêndices D, E e F trazem os desenhos dos contornos dos orbitais moleculares dos complexos em estudo.

Tabela 6 - Bandas de transição eletrônica e atribuições para os complexos *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], em DMSO.

Complexos	$\lambda_{\text{máx}} / \text{nm} (\epsilon \times 10^4 \text{ mol L}^{-1} \text{ cm}^{-1})$	Maior Contribuição	Caráter
<i>trans</i> - Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂	281 (16,4)	HOMO-6 → LUMO+1 (95%) HOMO-10 → LUMO (3%)	$p\pi^*$ (phtpy) ← $p\pi$ (phtpy) (ILCT) $p\pi^*$ (phtpy) ← $p\pi$ (Cl) (LLCT)
	330 (7,7)	HOMO-8 → LUMO (92%)	$p\pi^*$ (phtpy) ← $p\pi$ (Cl) (LLCT)
	392 (1,8)	HOMO-2 → LUMO+1 (98%)	$p\pi^*$ (phtpy) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT)
	526 (2,1)	HOMO-1 → LUMO (34%), HOMO → LUMO+1 (60%), HOMO-1 → LUMO+1 (4%)	$p\pi^*$ (phtpy) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT) $p\pi^*$ (phtpy) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT) $p\pi^*$ (phtpy) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT)
	685 (0,5)	HOMO → LUMO (99%)	$p\pi^*$ (phtpy) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT)
<i>cis</i> - Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂	286 (12,6)	HOMO-7 → LUMO+1 (46%), HOMO-6 → LUMO+1 (16%), HOMO-2 → LUMO+4 (30%) HOMO-4 → LUMO+1 (4%)	$p\pi^*$ (phtpy) ← $p\pi$ (DMSO) (LLCT) $p\pi^*$ (phtpy) ← $p\pi$ (phtpy) (ILCT) $p\pi^*$ (phtpy) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT) $p\pi^*$ (phtpy) ← $p\pi$ (phtpy) (ILCT)
	318 (6,5)	HOMO-1 → LUMO+4 (88%), HOMO-5 → LUMO+1 (4%)	$p\pi^*$ (phtpy) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT) $p\pi^*$ (phtpy) ← $p\pi$ (phtpy) (ILCT)
	506 (1,7)	HOMO-1 → LUMO (72%), HOMO → LUMO+1 (17%), HOMO-2 → LUMO+1 (8%)	$p\pi^*$ (phtpy) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT) $p\pi^*$ (phtpy) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT) $p\pi^*$ (phtpy) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT)
<i>trans</i> - [Ru(phtpy)(INH)Cl ₂]	286 (7,3)	HOMO-10 → LUMO (48%), HOMO-9 → LUMO (23%), HOMO-8 → LUMO (8%), HOMO-7 → LUMO (7%), HOMO-3 → LUMO+1 (3%)	$p\pi^*$ (phtpy) ← $p\pi$ (Cl) (LLCT) $p\pi^*$ (INH) ← $p\pi$ (phtpy) (LLCT) $p\pi^*$ (phtpy) ← $p\pi$ (Cl e INH) (LLCT) $p\pi^*$ (Cl) ← $p\pi$ (INH) (LLCT) $p\pi^*$ (phtpy) ← $p\pi$ (phtpy) (ILCT)

317 (3,6)	HOMO-4 → LUMO (72%), HOMO-3 → LUMO+1 (16%), HOMO-1 → LUMO+7 (3%)	$p\pi^*$ (phtpy) ← $p\pi$ (phtpy) (ILCT) $p\pi^*$ (phtpy) ← $p\pi$ (phtpy) (ILCT) $p\pi^*$ (INH) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT)
324 (4,6)	HOMO-1 → LUMO+5 (88%), HOMO-1 → LUMO+3 (4%)	$p\pi^*$ (phtpy) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT) $p\pi^*$ (phtpy) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT)
409 (2,2)	HOMO-2 → LUMO (14%), HOMO-1 → LUMO (53%), HOMO → LUMO+1 (28%), HOMO → LUMO+6 (3%)	$p\pi^*$ (phtpy) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT) $p\pi^*$ (phtpy) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT) $p\pi^*$ (phtpy) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT) $d\pi^*$ (Ru) ← $d\pi$ (Ru) (MMCT)
566 (1,6)	HOMO-2 → LUMO (74%), HOMO-1 → LUMO (14%), HOMO → LUMO+1 (3%), HOMO → LUMO+6 (6%)	$p\pi^*$ (phtpy) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT) $p\pi^*$ (phtpy) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT) $p\pi^*$ (phtpy) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT) $d\pi^*$ (Ru) ← $d\pi$ (Ru) (MMCT)

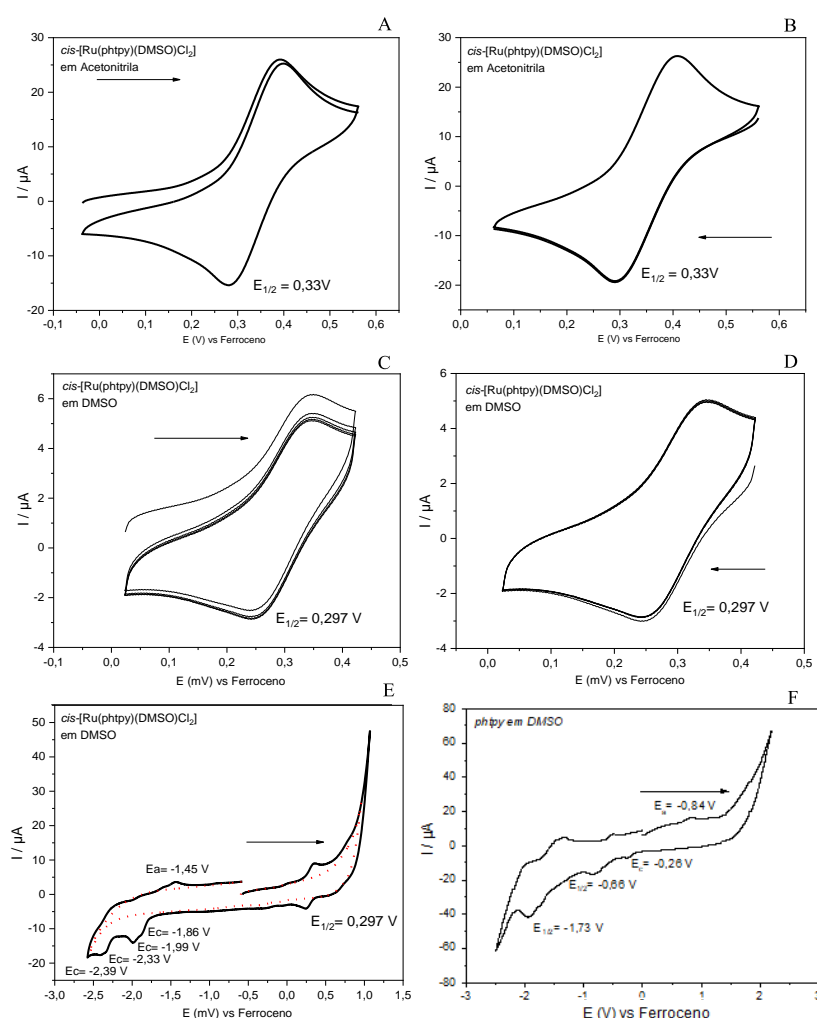
Fonte: A autora

4.2.4 Voltametria cíclica

Estudos foram realizados por voltametria cíclica em solução de acetonitrila e DMSO com eletrólito suporte PTBA 0,1 mol L⁻¹ e utilizando ferroceno como padrão interno. A voltametria cíclica é uma técnica de significativa relevância no estudo de complexos metálicos, fornecendo informações relacionadas a natureza dos complexos e ligantes. Isto decorre do fato de que a natureza dos ligantes está diretamente relacionada com a magnitude do potencial em que os processos redox acontecem (ELGRISHI *et al.*, 2017) (ROCHA; TOMA, 2002). As figuras 17 e 18 ilustram os voltamogramas cíclicos para os complexos *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], em DMSO e acetonitrila, apresentando processos redox numa ampla faixa de potencial.

Os voltamogramas cíclicos revelaram processos quasi-reversíveis, sendo possível verificar através de pelo menos um dos critérios de reversibilidade, tal como $\Delta E_p > 59/n$, ou a razão entre $|i_{pa}/i_{pc}|$ próximo a 1 (MABBOTT, 1983). O voltamograma cíclico apresenta potenciais de meia onda ($E_{1/2}$) para o processo Ru^{3+/2+} em 0,33 V e 0,295 V para o complexo *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], em acetonitrila e DMSO, respectivamente. Os potenciais observados na região negativa (Figura 17 E) caracterizam a redução da 4-fenil-terpiridina (phtpy) como pode ser visto pela Figura 17 F e também já reportado na literatura (RAO *et al.*, 1976)(YOSHIKAWA *et al.*, 2004) (SALVATORE, 2011), sugerindo, portanto, a coordenação do ligante ao centro metálico.

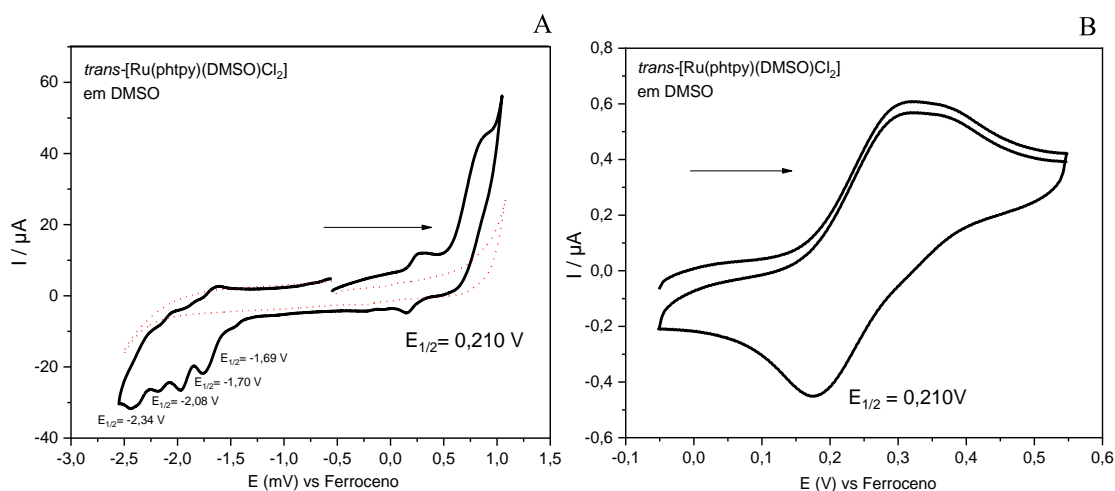
Figura 17- Voltamogramas cíclicos do complexo *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] ($1,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹), obtidos em eletrólito 0,1 mol L⁻¹ de perclorato de tetrametilbutilamônio em acetonitrila (A, B) e DMSO (C, D e E), e voltamograma em do ligante phtpy (F) em DMSO, usando carbono vítreo, platina e Ag|AgCl como eletrodos de trabalho, auxiliar e referência, respectivamente. Essa medidas foram obtidas na velocidade de varredura de 100 mV/s. Linha tracejada em vermelho em (E) representa a varredura eletroquímica somente do eletrólito 0,1 mol L⁻¹ de perclorato de tetrametilbutilamônio em DMSO.



Fonte: A autora

A figura 18 apresenta o voltamograma cíclico para o complexo *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] em DMSO. Infelizmente não foi possível obter resultados eletroquímicos com processos redox bem definidos para este complexo em acetonitrila.

Figura 18 - Voltamograma cíclico do complexo *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] obtidos em eletrólito suporte 0,1 mol L⁻¹ de perclorato de tetrametilbutilamônio em DMSO, usando carbono vítreo, platina e Ag|AgCl como eletrodos de trabalho, auxiliar e referência, respectivamente, obtidos na velocidade de varredura de 100 mV/s. Linha tracejada em vermelho em (A) representa o somente o eletrólito suporte 0,1 mol L⁻¹ de perclorato de tetrametilbutilamônio em DMSO.



Fonte: A autora

Os voltamogramas cíclicos revelaram processos quasi-reversíveis, com potencial de meia onda ($E_{1/2}$) de 0,210 V para o processo $\text{Ru}^{3+/2+}$ do complexo *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], em DMSO. Pode-se verificar que para o processo redox do centro metálico no complexo na conformação *trans*, há um alargamento do sinal com aparente sinal adicional em cerca de 50 mV deslocado no pico anódico. Trabalhos realizados por (ZIESSEL *et al.*, 2004) e (KNÖDLER; KAIM, 2005) com complexos de Ru, contendo ligantes terpiridínicos e DMSO, relatam a formação de isômeros de ligação do DMSO, cujo estímulo eletroquímico pode alterar o átomo coordenado. Desta forma, apresentando assim uma mistura de Ru-SO e Ru-OS, sendo para o estado redox Ru^{II} a forma mais estável ligada através do átomo de S, enquanto na forma de Ru^{III} ligado através do O do DMSO.

Os processos eletroquímicos também observados na região negativa de potencial (figura 18 A) caracterizaram novamente a redução do ligante 4-fenil-terpiridina (phtpy). Os valores de redução já foram bastante reportados por autores para a terpiridina e seus derivados em faixa de valores negativos também, sendo que Ziessel *et al.*(2004) relatou potencial de redução em -1,63 V para o primeiro processo catódico. Knödler e Kaim (2005) relataram

potencial em -1,84 V para o ligante terpiridina. Rao (1967) reporta o valor em -2,07 V, Yoshikawa (2004) em -1,37 V.

Interessante mencionar que os complexos nas conformações *cis*- e *trans*-apresentam potenciais de meia onda ($E_{1/2}$) diferentes em cerca de 90 mV, comportamento comumente observado, inclusive descrito para complexos análogos na literatura (ZIESSEL *et al.*, 2004). Além das diferenças presentes nos espectros eletrônicos na região do UV-vis e RMN, as medidas eletroquímicas também permitem diferenciar e caracterizar esses dois complexos em suas distintas geometrias espaciais.

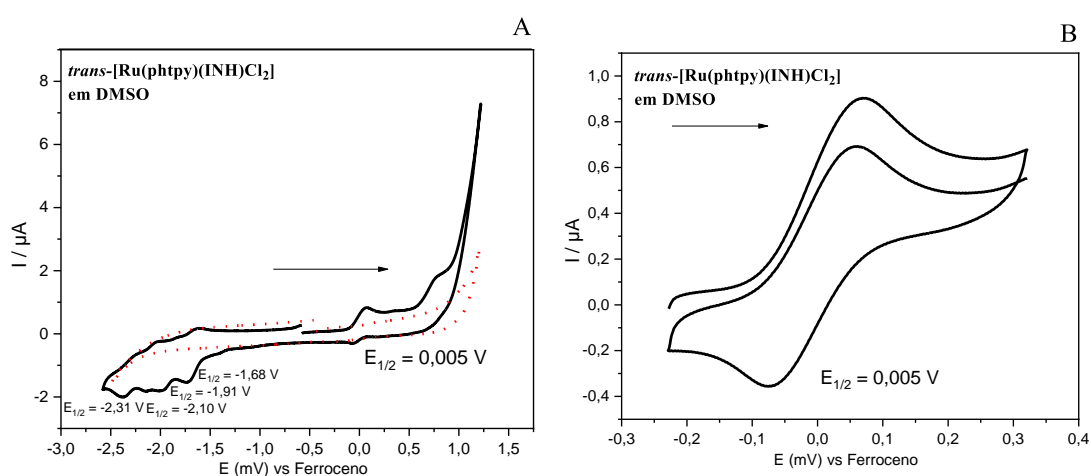
O orbital de fronteira participante no processo de oxidação dessas moléculas, HOMO, está localizado sobre o grupo phtpy. Os estudos de TD-DFT confirmam a proximidade dos valores de energia entre os orbitais HOMO destes complexos, -5,68 eV para *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e -5,84 eV para *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], e sendo mais estável para o complexo *cis*, consistente com os dados de voltametria cíclica. Os dados de TD-DFT e de voltametria cíclica também podem ser comparados sabendo que a redução ocorre para o complexo *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] nos orbitais LUMO (-2,64 eV), LUMO+1 (-2,40 eV) e LUMO+2 (- 1,52 eV), enquanto para o complexo *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] nos orbitais LUMO (-2,66 eV), LUMO+1 (-2,45 eV) e LUMO+2 (- 1,54 eV).

As médias de energias calculadas para os orbitais LUMO, LUMO+1 e LUMO+2 são iguais a -2,19 eV e -2,22 eV para os complexos *trans* e *cis*, respectivamente, sendo a distribuição destes orbitais, de acordo com dados de TD-DFT, centrados majoritariamente sobre o fragmento fenil terpiridínico, e assim dando suporte que as reduções em baixos potenciais devam ser predominantes nessa região do complexo.

Estudo eletroquímico também foi realizado para o complexo final *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], cujo voltamograma cíclico se encontra na figura 19, empregando como eletrólito suporte PTBA 0,1 mol L⁻¹ em DMSO. O voltamograma cíclico do complexo *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] exibiu um processo aparentemente irreversível quando a varredura passa pelo potencial de 0,8V, entretanto ao realizar varredura evitando alcançar 0,8V, o processo se mostrou quasi-reversível, com potencial de meia onda em 0,005 V, associado ao par redox Ru^{II}/Ru^{III}, apresentando uma expressiva redução de potencial em comparação aos complexos precursores. Sugere-se que haja uma dependência do processo anódico quando se realiza o processo catódico em 0,8 V, possivelmente a oxidação da isoniazida. Esta observação pode ser explicada pelos dados obtidos por TD-DFT, comparando-se as energias de estabilização dos orbitais de fronteira, o complexo final *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] tem valor de energia do orbital HOMO em -5,47 eV, significativamente superior aos valores de energia dos HOMO dos

precursores (-5,68 eV, *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e -5,84 eV, *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂]), consistente com seu menor potencial eletroquímico medido.

Figura 19 - Voltamograma cíclico do complexo *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] obtido no eletrólito de suporte 0,1 mol L⁻¹ de perclorato de tetrametilbutilamônio em DMSO, usando carbono vítreo, platina e Ag|AgCl como eletrodos de trabalho, auxiliar e referência, respectivamente, obtidos na velocidade de varredura de 100 mV/s. Linha tracejada em vermelho em (A) representa somente o eletrólito de suporte 0,1 mol L⁻¹ de perclorato de tetrametilbutilamônio em DMSO.

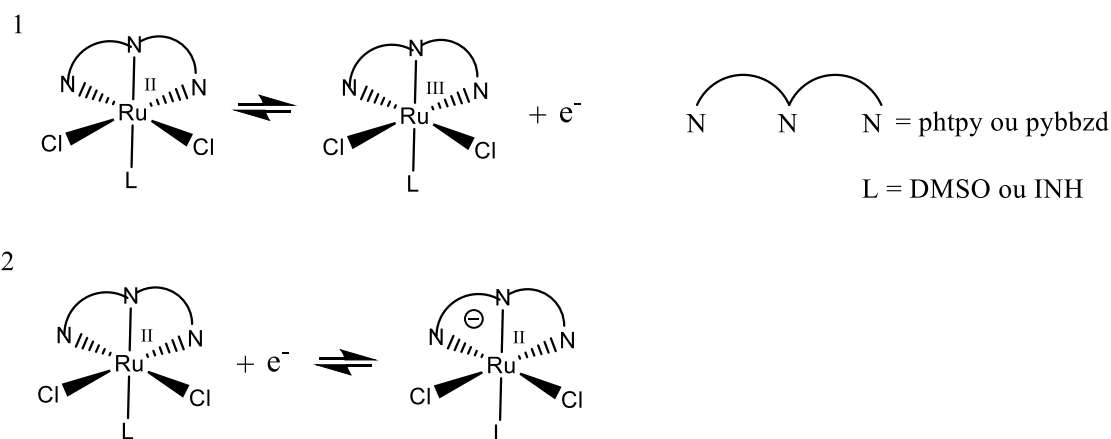


Fonte: A autora

O comportamento apresentado pelos complexos precursores, sendo mais estáveis na forma reduzida, pode ser explicado por conterem um ligante DMSO coordenado ao centro metálico. Em trabalho realizado por Rack & Gray (1999) com complexos de Ru^{II} contendo DMSO como ligante quando estes estavam coordenados via átomo de enxofre, foi observado que estes poderiam apresentar também a coordenação via átomo de oxigênio quando sofriam um estímulo eletroquímico, apresentando o estado de oxidação mais alto do Ru^{III}, apresentando extensa capacidade σ -doadora, bem como π -aceptora para os dois casos. O ligante INH também apresenta a capacidade de realizar retrodoação com o centro metálico, mas pode-se sugerir que a capacidade do ligante DMSO em se coordenar aos complexos com Ru-phtpy tanto via átomo de S ou O, para ambos os estados de oxidação do rutênio. Isso estabilizaria o metal em seus estados redox e poderia assim corroborar para essa estabilização eletroquímica maior do complexo precursor comparado ao complexo final com INH coordenada.

Adicionalmente, em todos os voltamogramas cíclicos observou-se também os processos característicos da redução da 4-fenil-terpiridina em potenciais mais negativos, na faixa entre -2,44 a -1,74 V. Esses processos já foram reportados e mencionados anteriormente, sendo referentes ao processo redox da terpiridina (MORRIS *et al.*, 1982), sendo a 4-fenil-terpiridina um de seus derivados, espera-se que esta apresente comportamento redox semelhante. Baseando-se no comportamento eletroquímico dos compostos estudados, os esquemas a e b na figura 20 ilustram os processos eletroquímicos descritos neste trabalho:

Figura 20 - Ilustração dos processos eletroquímicos descritos neste trabalho, 1- centrados no metal e 2 – centrados no ligante tetradentado.



Fonte: A autora

4.2.5 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H

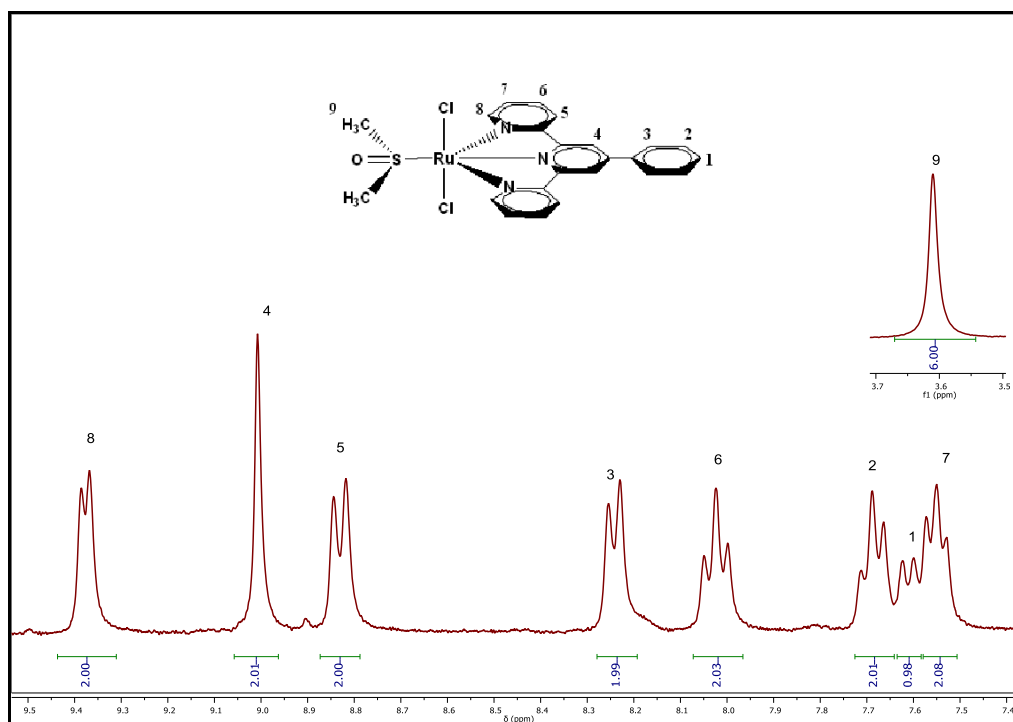
Os espectros de RMN de ^1H para os complexos precursores *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], bem como para o complexo final *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], foram obtidos em DMSO deuterado e são apresentados nas figuras 21, 23 e 26. As atribuições dos sinais de hidrogênios observados foram realizadas de acordo com a literatura (HARRISON *et al.*, 2015; ZHANG *et al.*, 2005), bem como dos espectros de ressonância magnética de ^1H bidimensional COSY, na qual são detectados acoplamentos ^1H - ^1H até uma distância de 2 ligações (ver figuras 22, 24 e 27).

Comparando-se os espectros de RMN de ^1H dos complexos precursores (figuras 21 e 23) com o espectro do ligante phtpy livre (ver figura 9) nas mesmas condições de análise, observou-se uma melhor separação dos sinais de hidrogênio do ligante quando este se encontra coordenado. A coordenação quebra a simetria presente no ligante livre, além de haver o processo de retrodoação, em que redistribuição de densidade eletrônica entre o ligante e centro

metálico de rutênio, bem como outros processos devido ao massivo centro diamagnético de rutênio, o que deve promover também um deslocamento dos sinais de hidrogênio para regiões menos protegidas.

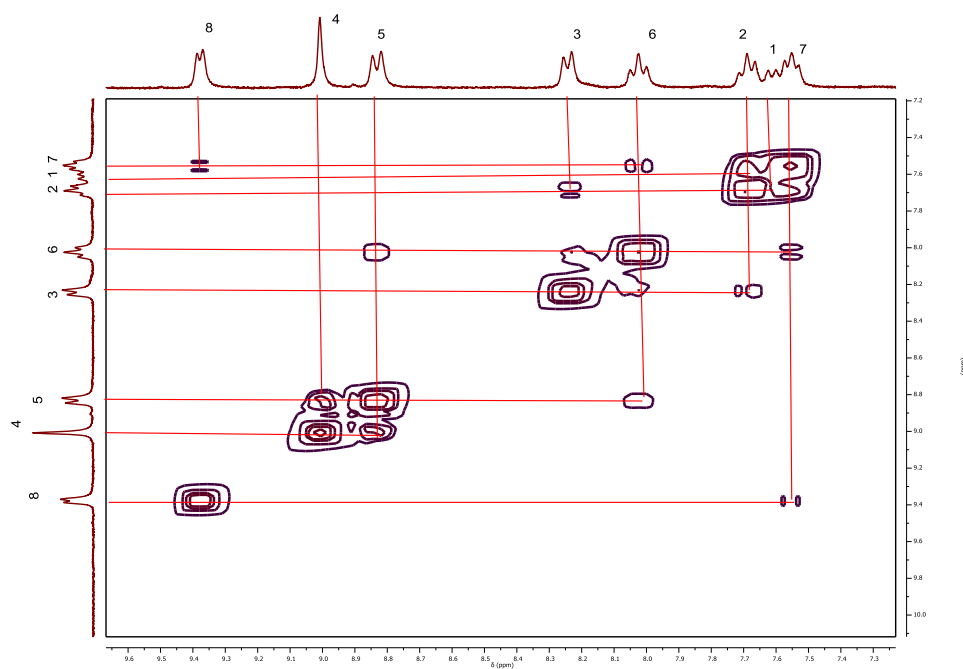
Inicialmente para o complexo precursor *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], atribuiu-se que o sinal de tripleto em torno de 7,55 ppm refere-se ao H-7, atribuição confirmada pelo espectro bidimensional *COSY* (ver figura 22), no qual apresenta que este núcleo de hidrogênio acoplado com os sinais em 8,02 ppm (tripleto) e em 9,38 ppm (dubleto), que foram atribuídos aos H-6 e H-8 respectivamente. O núcleo H-8 apresenta apenas um único acoplamento já mencionado anteriormente, e se encontra mais desprotegido, uma vez que está ao lado do nitrogênio do anel terpiridínico. O núcleo H-6, além de apresentar acoplamento com o H-7, também apresenta outro acoplamento em 8,83 ppm (dubleto), atribuído ao H-5. O espectro mostra um singlete em 8,24 ppm que não faz interação com nenhum dos outros sinais de hidrogênio e foi atribuído ao H-4. Ainda por meio do espectro bidimensional pode-se observar um acoplamento entre dois sinais em 7,69 ppm (tripleto) e em 8,24 ppm (dubleto) atribuídos aos H-2 e H-3 respectivamente. Por meio da integração dos sinais observou-se ainda um singlete em torno de 3,61 ppm, que apresenta integração correspondente ao ligante DMSO, possuindo 6 hidrogênios. O H-1 está em 7,61 ppm, em uma região mais protegida do espectro, e este sinal apresentou integração para 1 hidrogênio. O espectro experimental de Ressonância Magnética de ¹H para o complexo precursor *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] se encontra a seguir na figura 21.

Figura 21 - Espectro de Ressonância Magnética de ^1H para o complexo precursor *trans*- $[\text{Ru}(\text{phtpy})(\text{DMSO})\text{Cl}_2]$ em DMSO deuterado, obtido em 300 MHz.



Fonte: A autora

Figura 22 - Espectro de Ressonância Magnética de ^1H bidimensional (*COSY*) para o complexo *trans*- $[\text{Ru}(\text{phtpy})(\text{DMSO})\text{Cl}_2]$ em DMSO deuterado, obtido na frequência de 300 MHz.



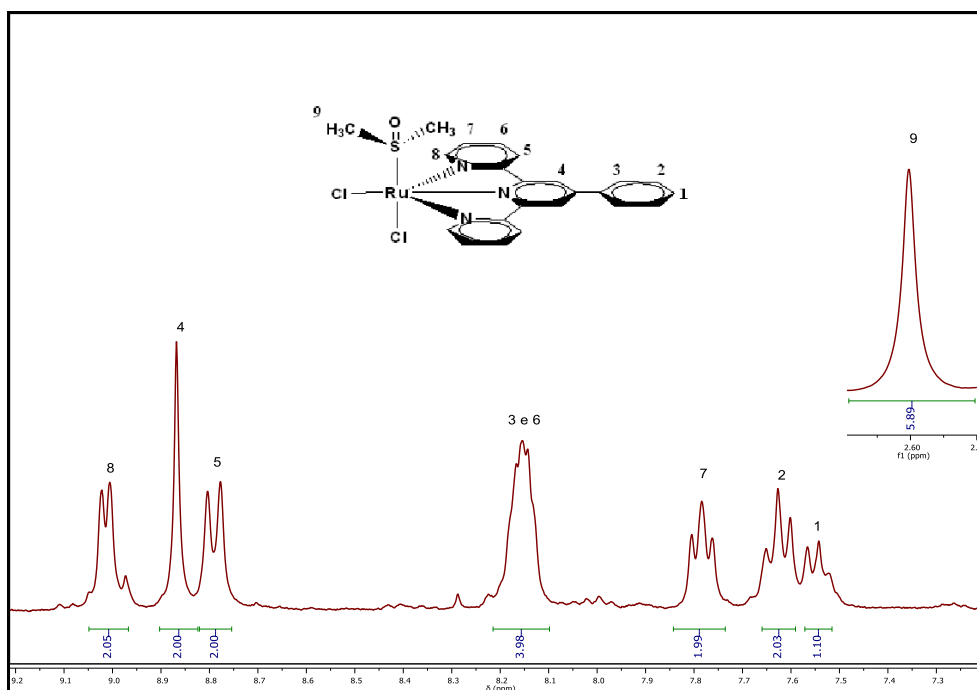
Fonte: A autora

Por meio do espectro obtido de RMN de ^1H do complexo *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], observa-se, possivelmente, um efeito de coalescência dos sinais, que pode ser visto através do sinal em 8,15 ppm que não se desdobrou quando na forma do complexo *trans*, enquanto os demais sinais se apresentaram mais próximos uns dos outros. Verificou-se que os sinais dos H-3 e H-6, que haviam se apresentado distintos, sofreram bastante influência com a mudança de posição estrutural do ligante DMSO, deslocando ambos os sinais, e colocando-os aglutinados em um sinal em 8,18 ppm (triplete), com integração para 4 hidrogênios. Verificando-se mais uma vez os dados obtidos pelo espectro *COSY* (ver figura 24), observa-se que este sinal em 8,18 ppm faz acoplamento com outros núcleos de hidrogênio previstos na estrutura, que nos auxilia a fazer as atribuições destes.

Um único acoplamento apresentado pelo sinal em 8,18 ppm com um triplete em 7,66 ppm, nos orienta a nomeá-los como H-3 (apresentado em 8,18 ppm) e H-2 em 7,66 ppm. Ainda por meio do *COSY*, o sinal em 8,18 ppm apresenta mais dois acoplamentos, sendo um com um dubleto em 8,82 ppm, e com um triplete em 7,81 ppm, os quais através da análise da estrutura do complexo foram definidos como H-5 (8,82 ppm) e H-7 (7,81 ppm). O H-7 além de interagir com o H-6, também apresenta acoplamento com um dubleto em uma região mais desprotegida em 9,04 ppm, que semelhantemente ao sinal apresentando no complexo na conformação *-trans*, corresponde ao sinal do H-8 mais próximo ao nitrogênio presente no anel terpiridinico coordenado ao centro metálico.

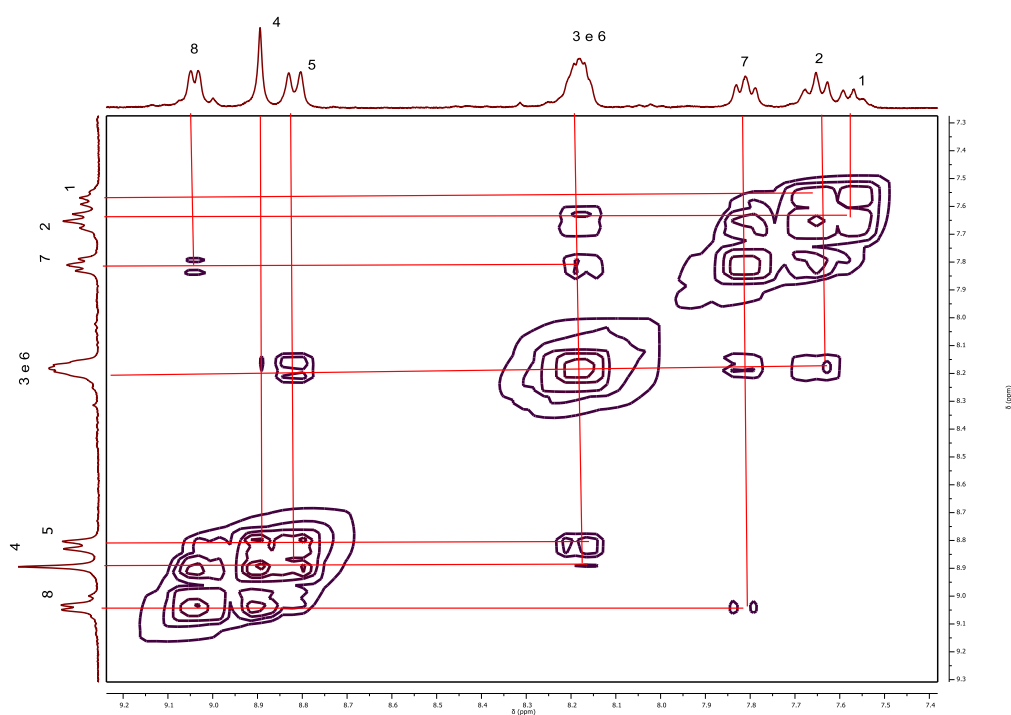
Observa-se também um singlete em 2,60 ppm com integração referente a 6 hidrogênios, que representa o sinal do ligante DMSO (H-9). O sinal do H-1 se encontra em uma região mais protegida do espectro em 7,57 ppm. O espectro experimental para o precursor *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] está representado a seguir na figura 23.

Figura 23 - Espectro de Ressonância Magnética de ^1H para o precursor *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] em DMSO deuterado obtido em 300 MHz.



Fonte: A autora

Figura 24 - Espectro de Ressonância Magnética de ^1H bidimensional (COSY) para o complexo *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] em DMSO deuterado, obtido na frequência de 300 MHz.



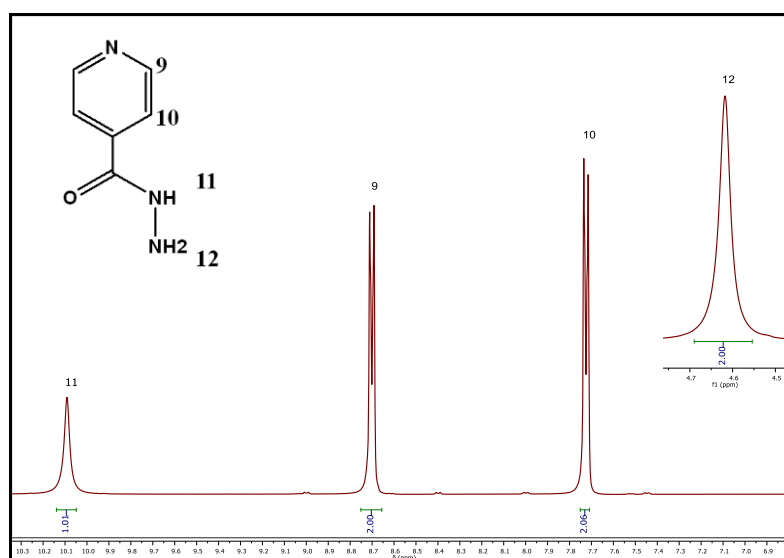
Fonte: A autora

Para o complexo precursor *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] observou-se que o espectro de RMN de ¹H obtido apresenta algumas semelhanças com o espectro para o complexo na conformação *trans*, entretanto alguns sinais apresentaram deslocamentos diferentes. Pode-se observar, por exemplo, a diferença espectral entre os isômeros ocorrida entre os sinais de dubletos em 9,38 e 9,04 ppm (para os precursores *trans* e *cis*, respectivamente, referentes ao H-8), cuja desproteção ocorreu em cerca de $\Delta = 0,34$ ppm, analisando a estrutura pode-se observar também que para ambos os complexos o sinal referente ao hidrogênio H-8 encontra-se próximo ao ligante cloro, que pode induzir um campo magnético, que se soma ao campo externo, deslocando mais este sinal. Na conformação *trans* o H-8 localiza-se vizinho a dois ligantes de cloro, o que pode justificar o seu maior deslocamento químico, uma vez que na conformação *cis*- o H-8 tem como vizinhança os ligantes cloro e DMSO.

Convém ainda mencionar que os valores de deslocamentos para o ligante DMSO distinguiram bastante para os dois complexos (2,60 ppm para o *cis* e 3,63 ppm para o *trans*), observando-se que na posição *trans* há uma maior competição com o anel central terpiridínico, aumentando a densidade eletrônica e desprotegendo mais o sinal do ligante nessa conformação.

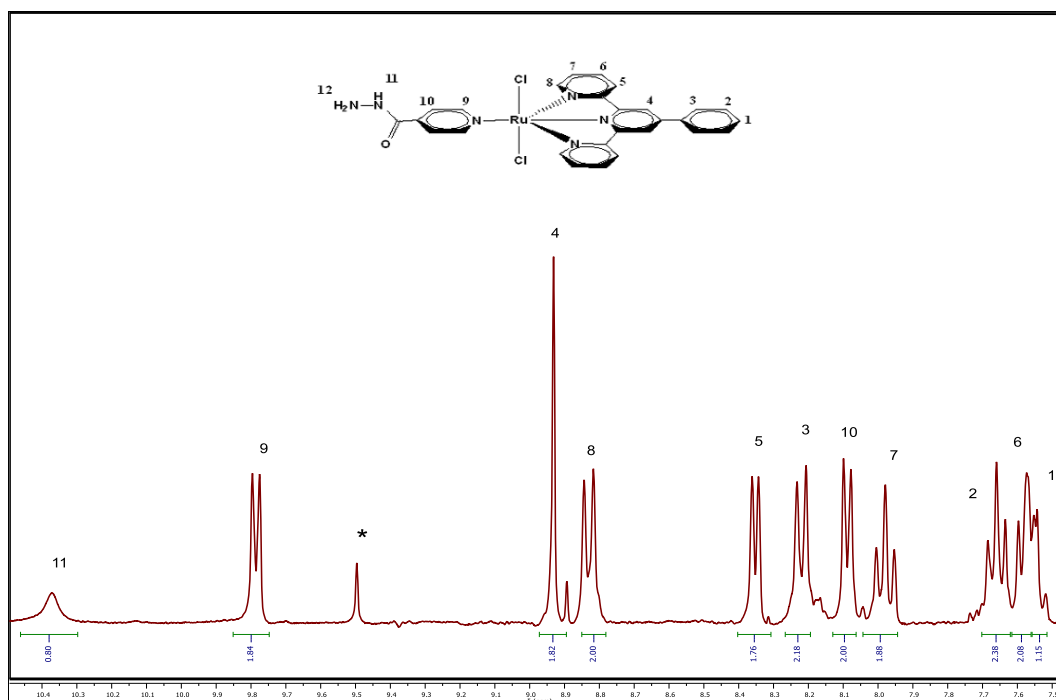
O espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio da isoniazida livre encontra-se a seguir, e foi obtido para auxiliar na caracterização do complexo final. Além deste, o espectro de ressonância magnética de ¹H bidimensional *COSY* (ver figura 27) também foi consultado para auxiliar nesta caracterização. O espectro experimental obtido para o complexo final encontra-se na figura 26.

Figura 25 - Espectro de Ressonância Magnética de ¹H para o ligante Isoniazida(INH) em DMSO deuterado obtido em 300 MHz.



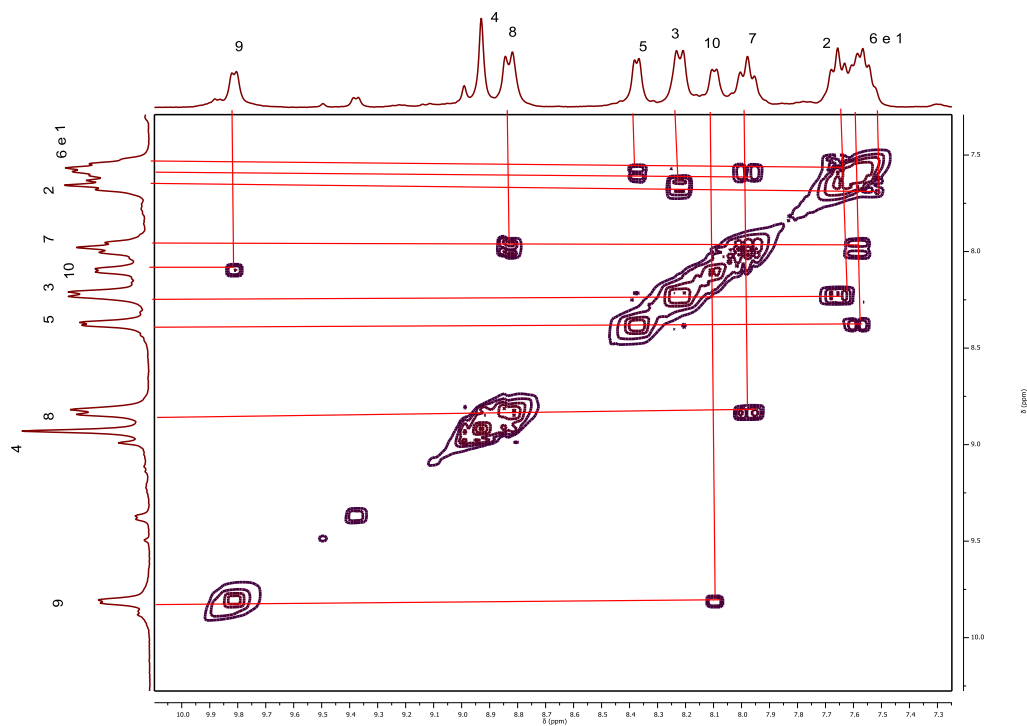
Fonte: A autora

Figura 26 - Espectro de Ressonância Magnética de ^1H para o complexo *trans*- $[\text{Ru}(\text{phtpy})(\text{INH})\text{Cl}_2]$ em DMSO deuterado obtido em 300 MHz



Fonte: A autora

Figura 27 - Espectro de Ressonância Magnética de ^1H bidimensional COSY para o complexo *trans*- $[\text{Ru}(\text{phtpy})(\text{INH})\text{Cl}_2]$ em DMSO deuterado, obtido na frequência de 300 MHz.



Fonte: A autora

O espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para o complexo final *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] apresentou mais uma vez semelhanças com os complexos precursores. O sinal do H-1 apresenta-se como um multipletto em 7,54 ppm uma região bem protegida do espectro. Os sinais dos H-2 e H-3 da porção fenólica apresentam-se como sinais de tripleto e dubleto em 7,66 e 8,22 ppm respectivamente, por meio do espectro bidimensional (ver figura 27) pode-se constatar que estes dois sinais apresentam acoplamento entre si. Um singletto aparece em 8,93 ppm é referente ao H-4 do anel central terpiridinico que não apresenta acoplamento com sua vizinhança. Os hidrogênios H-5, H-6, H-7 e H-8 do anel terpiridínico aparecem em 8,37, 7,58, 7,97 e 8,83 ppm respectivamente, e essas atribuições podem ser confirmadas pelo *COSY*, no qual o H-6 (7,58 ppm) apresenta acoplamento com os sinais em 8,37 ppm (H-5, dubleto) e em 7,97 ppm (H-7, tripleto), complementar a essas informações, pode-se verificar um acoplamento entre os núcleos de hidrogênio em 7,97 ppm (H-7, tripleto) e 8,83 ppm (H-8, dubleto), confirmando a proposta de atribuição descrita.

Os hidrogênios H-9 e H-10 presentes no ligante isoniazida aparecem em 9,81 e 8,09 ppm como dois dubletos, que apresentam acoplamentos entre si. Quando se compara esses sinais após a coordenação da isoniazida ao centro metálico com o ligante livre (figura 25), observamos uma expressiva desproteção dos sinais. Um singletto com integração para um hidrogênio aparece em 10,37 ppm, e é atribuído ao H-11 da porção hidrazida da isoniazida. Pode-se observar que o sinal do hidrogênio H-12 da região da hidrazida da INH não apareceu no espectro, pode ter havido uma troca com o solvente, ou pode ter-se estabelecido ligações de hidrogênio intermoleculares ou até mesmo com a água residual ainda presente da síntese, que não permitiram que seu sinal aparecesse.

É interessante notar o deslocamento para regiões mais protegidas dos hidrogênios H-5 e H-6, quando ocorre a coordenação do ligante INH ao centro metálico, os anéis piridínicos dos ligantes phtpy e INH ficam ortogonais, os hidrogênios H-5 e H-6 que estão nos anéis centrais da phtpy ficam localizados acima do anel aromático da INH, e sofrem influência da corrente do anel, que blinda esses 2 prótons, deslocando os sinais para regiões mais protegidas quando comparados aos precursores *trans* e *cis*, como também ao ligante livre.

A tabela 7 apresenta um resumo dos valores dos deslocamentos e atribuições para os complexos apresentados nesse estudo.

Tabela 7 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e atribuições para os complexos *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂].

	(δ) / ppm			
	^1H	<i>trans</i> - Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂	<i>cis</i> - Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂	<i>trans</i> - [Ru(phtpy)(INH)Cl ₂]
Sistema phtpy	1	7,61 (2H)	7,57 (2H)	7,54 (2H)
	2	7,69 (2H)	7,66 (2H)	7,66 (2H)
	3	8,24 (2H)	8,18 (2H)	8,22 (2H)
	4	9,01 (2H)	8,89 (2H)	8,93 (2H)
	5	8,83 (2H)	8,82 (2H)	8,37 (2H)
	6	8,02 (2H)	8,18 (2H)	7,58 (2H)
	7	7,55 (2H)	7,81 (2H)	7,97 (2H)
	8	9,38 (2H)	9,04 (2H)	8,83 (2H)
	9	3,63 (6H)	2,60 (6H)	9,81 (2H)
	10	-	-	8,09 (2H)
	11	-	-	10,37 (1H)
	12	-	-	-

Fonte: A autora

4.3 Caracterização dos complexos *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂].

4.3.1 Análise Elementar

De forma a validar a formulação do composto sintetizado, realizamos análise elementar de carbono, nitrogênio e hidrogênio (CHN), conforme apresentado na tabela 8. Os percentuais teóricos, experimentais e erros relativos foram considerados para a proposta de formulação apresentada logo a seguir.

Tabela 8 - Dados de análise elementar de C, H e N para o precursor *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e o complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] e seus erros relativos.

<i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂] – C ₂₁ H ₁₉ Cl ₂ N ₅ ORuS	Elemento químico/(%)		
	C	N	H
<i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂] – Experimental	43,22	12,44	3,03
<i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂] – Teórico	45,01	12,50	3,24
Erro relativo	3,98	0,48	6,50
<i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂] ·H ₂ O - C ₂₅ H ₂₀ Cl ₂ N ₈ ORu.H ₂ O	Elemento químico/(%)		
	C	N	H
<i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂] ·H ₂ O - Valor Experimental	46,38	14,77	3,51
<i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂] ·H ₂ O - Valor Teórico	48,47	18,09	3,09
Erro relativo para Complexo + 1H ₂ O	1,38	15,84*	1,15

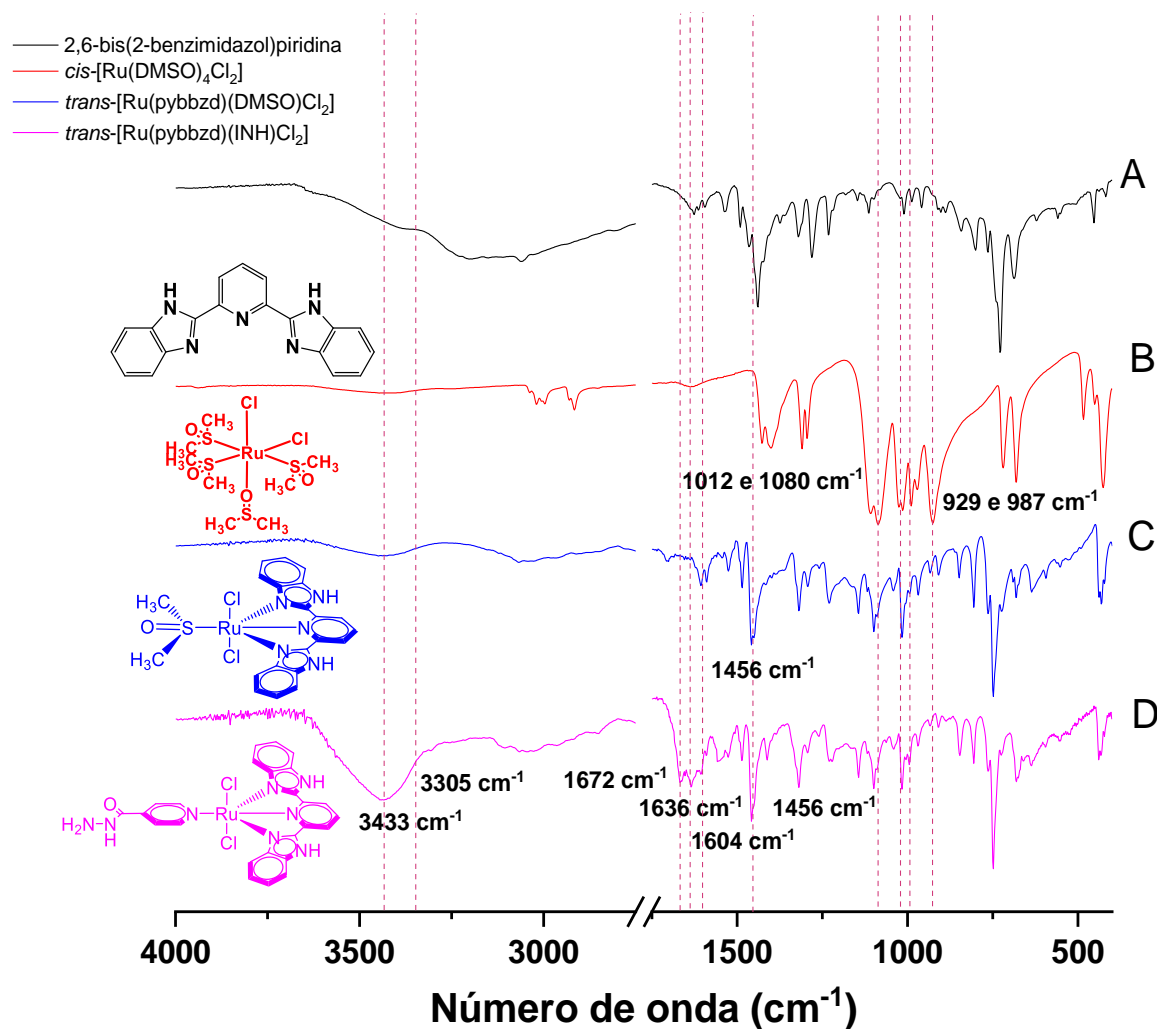
Fonte: A autora

Para o complexo precursor *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] os erros relativos são moderados, consistentes com o composto preparado. Entretanto, para o complexo final *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] os valores obtidos ainda apresentaram erros elevados, o que exigirá novas medidas com nova síntese. Entretanto, outras medidas espectroscópicas bem como RMN ¹H apresentados neste trabalho, sustentam que o composto preparado deva ser consistente com a formulação.

4.3.2 Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho.

A figura 28 ilustra os espectros vibracionais na região do Infravermelho para os complexos *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂], bem como para o precursor *cis*-[Ru(DMSO)₄Cl₂] e para o ligante 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina. As suas atribuições foram feitas com base na literatura (ZHANG *et al.*, 2006; LI *et al.*, 2008).

Figura 28. Espectro vibracional na região do infravermelho do ligante 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina (a), complexo precursor *cis*-[Ru(DMSO)₄Cl₂] (b), *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] (c), *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] (d), em pastilha de KBr.



Fonte: A autora

Similarmente ao observado no sistema terpiridínico anteriormente descrito, observou-se o desaparecimento das bandas em 987 cm⁻¹, 1012 cm⁻¹, 1080 cm⁻¹ e 929 cm⁻¹ referente a substituição do DMSO pela isoniazida. Pode-se ainda verificar também a presença das bandas em 3433 e 3305 cm⁻¹ referente ao grupo N-H do grupo hidrazida da INH. Adicionalmente, a banda mais intensa em 1456 ao dobramento N-H, e em 1672 cm⁻¹ ao estiramento C=O. Também há uma banda em 1637 cm⁻¹ referente ao estiramento C=C em amidas. (PAVIA *et al.*, 2010; BECK, 1965).

Tabela 9: Bandas mais relevantes dos ligantes sintetizados medidos por FTIR.

Número de onda (cm ⁻¹)				
2,6-bis(2-benzimidazol)piridina	<i>cis</i> - [Ru(DMSO) ₄ Cl ₂]	<i>trans</i> - [Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂]	<i>trans</i> - [Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂]	Atribuição
3392	-	3438	3434	ν (N-H)
3062	-	3068	3066	ν (C-H) aromáticos
-	-	-	1672	ν (C=O)
1623	-	1635	1636	ν (C=C) aromáticos
1612	-	1604	1604	ν C—C aromáticos
1627	-	1610	1631	ν (C=N)
1595	-	1591	1600	ν (C-N) aromáticos
1436	-	1454	1456	δ (N-H)
-	929, 987, 1080 e 1012	1099	-	δ (DMSO)
725	-	746	750	δ C-H C _{sp} ² (oop) anel aromático

Fonte: A autora

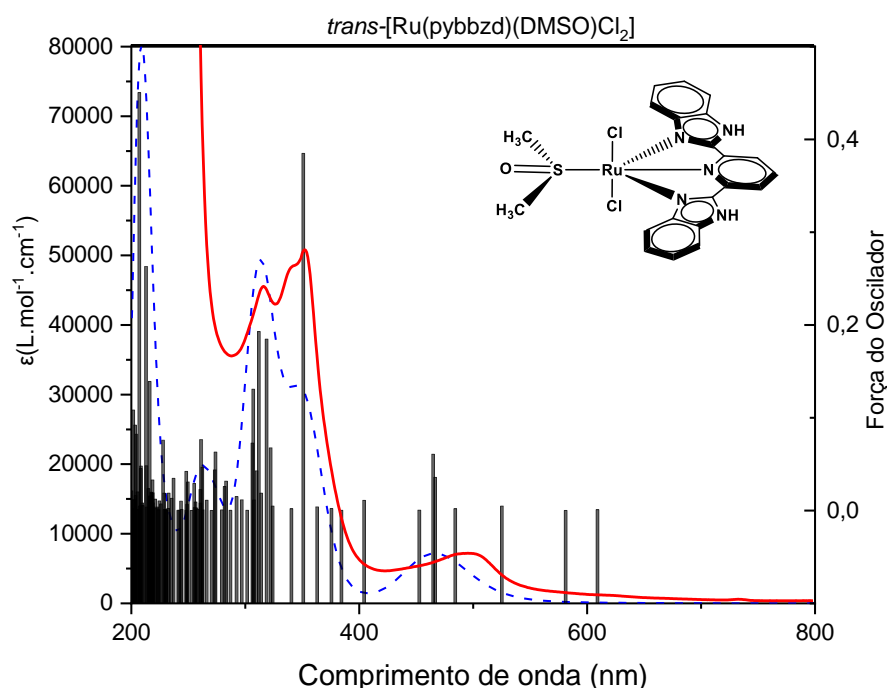
4.3.3 Espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-Vis

Para os complexos com o ligante 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina pode ser observado o espectro eletrônico na região do UV-Vis (figura 29) para os complexos *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂]. As atribuições das bandas de

transição eletrônica foram realizadas com base na literatura (MANSOUR; SHEHAB, 2017; NAZEERUDDIN *et al.*, 1997), além do uso de cálculos computacionais para se obter as transições eletrônicas teóricas presentes nestes complexos, a fim de auxiliar na interpretação dos dados experimentais.

Para o complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂], o espectro eletrônico obtido por TD-DFT e experimental está representado na figura 29. Os espectros teóricos obtidos por TD-DFT apresentaram também satisfatória concordância entre os espectros teóricos e experimentais dos complexos. Desse modo, podemos interpretar as propriedades eletrônicas dos complexos em termos de energia e distribuição espacial dos orbitais moleculares. Observa-se para o espectro obtido em DMSO, na região do ultravioleta, a presença de duas bandas intensas em 316 e 339 nm. A primeira transição teve sua natureza indicadas por TD-DFT, envolvendo as transições HOMO-4 → LUMO+1 (87%), HOMO-6 → LUMO+1 (9%).

Figura 29 - Espectros eletrônicos do complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] (0,1 mmol L⁻¹) em DMSO, experimental (---) e teórico (- - -).

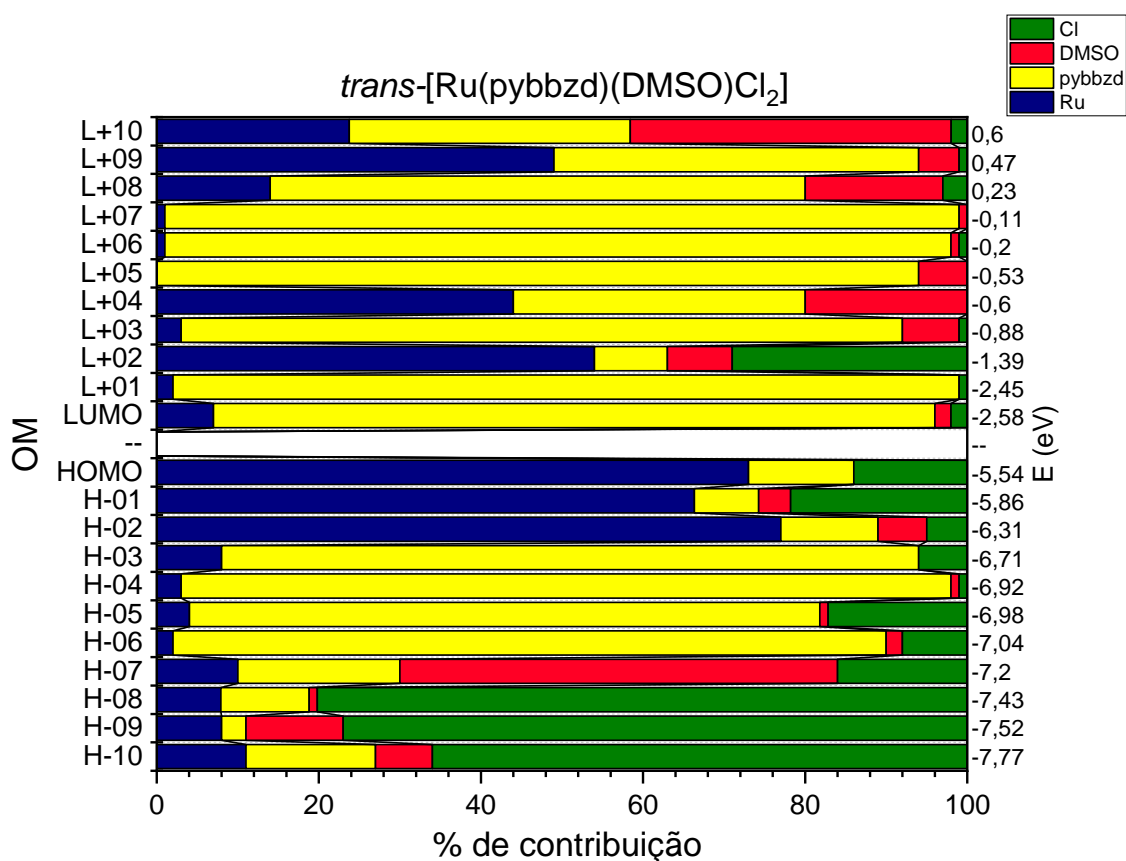


Fonte: A autora

Conforme pode ser observado na figura 30 (ver também apêndice B), os orbitais HOMO-4 e HOMO-6 são majoritariamente compostos pelo ligante pybbzd, bem como o orbital LUMO+1, assim caracterizando uma transição do tipo intraligante (IL). A banda em 339 nm, por sua vez, tem composição percentual, segundo cálculos de TD-DFT, HOMO-1 → LUMO+4

(86%), HOMO-1 \rightarrow LUMO+2 (4%), HOMO-1 \rightarrow LUMO+3 (5%), tendo o orbital HOMO-1 composição principalmente do rutênio e cloreto, enquanto os orbitais LUMO+2, LUMO+3 e LUMO+4 tem composição tanto do centro metálico como de todos os ligantes, com isso pode-se afirmar que essa banda é uma mistura de transições, contendo transição do tipo “d-d”, IL e LLCT. A banda em 352 nm tem composição percentual HOMO-3 \rightarrow LUMO (93%), HOMO-2 \rightarrow LUMO+4 (2%), o que indica contribuição do centro metálico e ligantes pybbzd e DMSO, tendo assim caráter de uma mistura de transições, envolvendo transições do tipo intraligante, que devem ser majoritárias, e transferência de carga metal ligante (MLCT).

Figura 30 - Contribuições dos orbitais moleculares: *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] em função de seus fragmentos: Ru (----), pybbzd (----), Cl⁻ (----), DMSO (----).



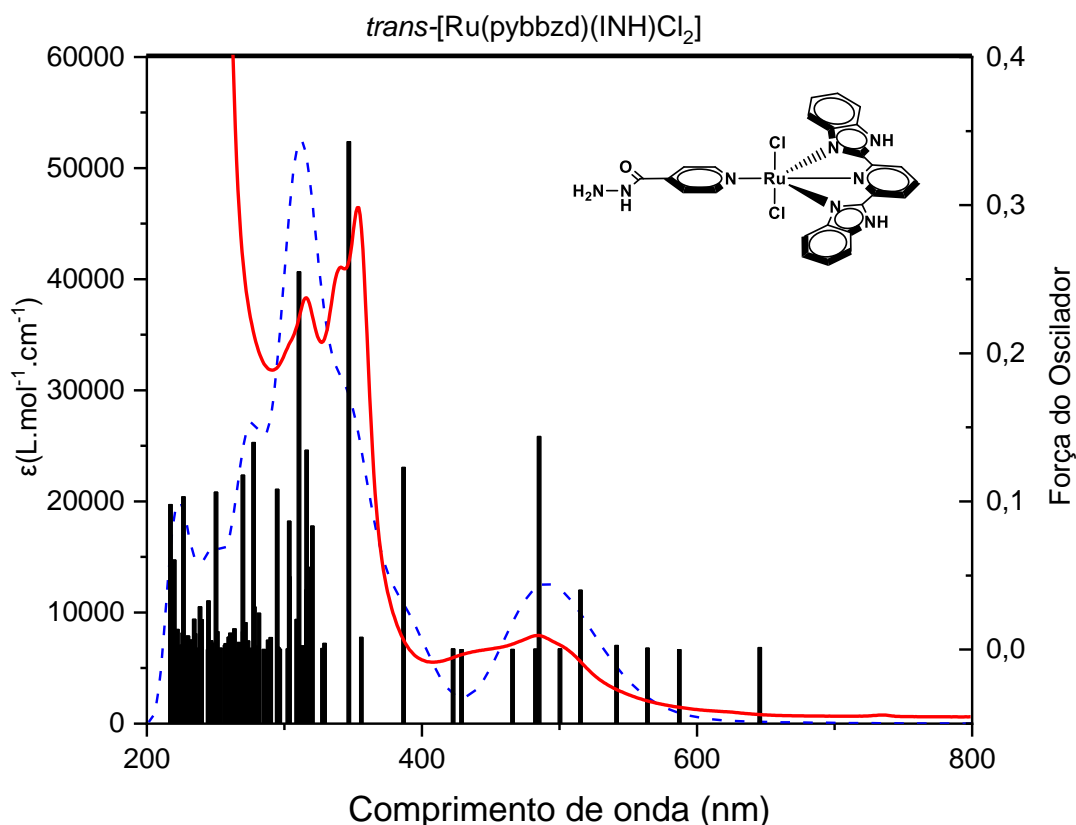
Fonte: A autora

Para a transição eletrônica na região no visível, em 497 nm, os cálculos computacionais realizados indicaram as contribuições das seguintes transições HOMO-1 \rightarrow LUMO (13%), HOMO-1 \rightarrow LUMO+1 (80%), HOMO \rightarrow LUMO+1 (4%), o que indica que essa banda pode ser classificada como MLCT, dado o caráter majoritário dos orbitais HOMO

de fronteira localizados no átomo de rutênio e dos orbitais LUMO de fronteira localizados no ligante pybbzd.

Para o complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] o espectro obtido por TD-DFT e experimental está apresentado na figura 31 (ver apêndices B e C, que contém os espectros UV-Vis dos ligantes pybbzd e INH, para fins de comparação).

Figura 31 - Espectros eletrônicos do complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] (0,1 mmol L⁻¹) em DMSO, experimental (---) e teórico (---).



Fonte: A autora

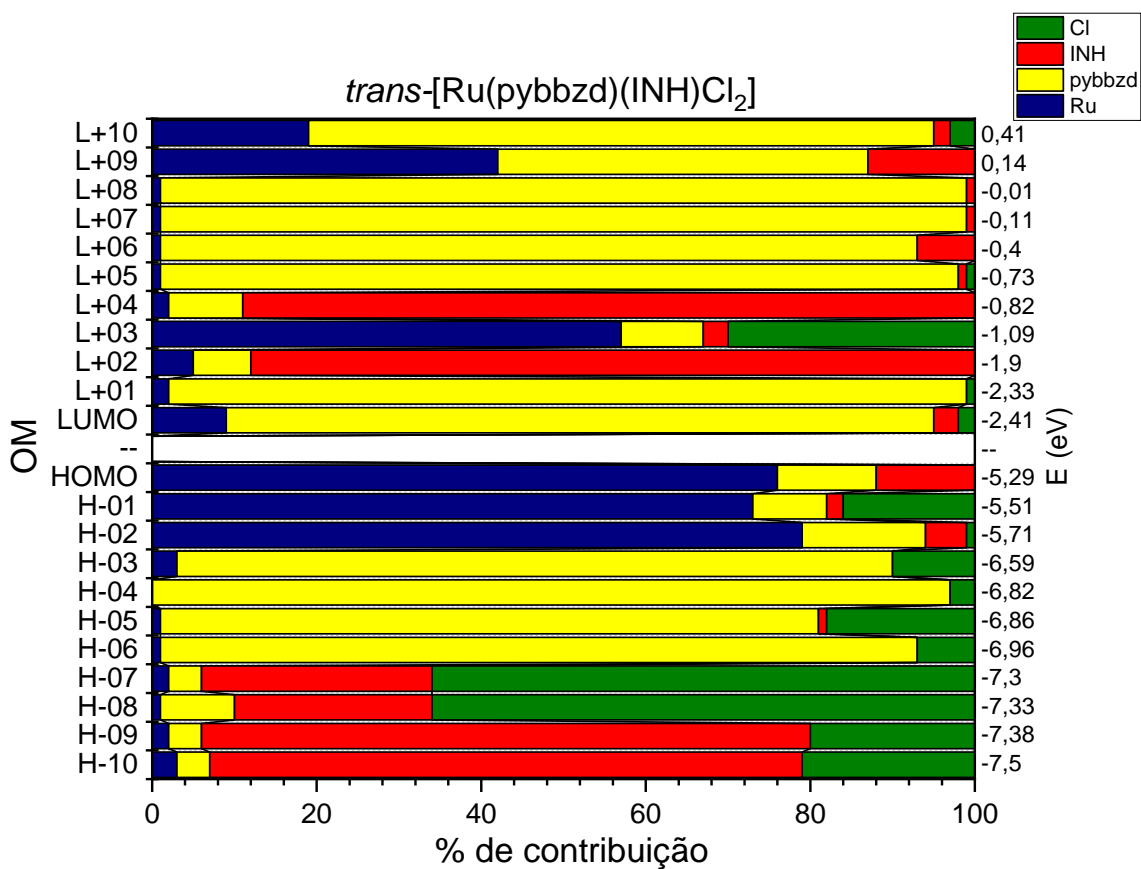
Na região do ultravioleta existem três bandas em 277, 316 e 339 nm. A primeira banda teve por TD-DFT sua natureza indicada pelas transições HOMO-5 → LUMO+2 (80%), HOMO-10 → LUMO (4%). Conforme pode ser observado na Figura 27, os orbitais HOMO-5 e HOMO-10 são distribuídos nos ligantes pybbzd, INH e Cl⁻, enquanto LUMO+2 e LUMO, majoritariamente, INH e pybbzd, respectivamente, caracterizando como uma banda de transição do tipo LLCT. A banda em 316 nm, por sua vez tem composição percentual, segundo cálculos de TD-DFT: HOMO-5 → LUMO (19%), HOMO → LUMO+5 (78%), sendo os orbitais HOMO e HOMO-5 tem contribuições do centro metálico e da pybbzd, podendo essa

banda ser caracterizada como uma mistura de tipos de transição, envolvendo MLCT (majoritária) e IL. A banda em 339 nm é composta pela transição HOMO \rightarrow LUMO+4 (99%), caracterizada pelos orbitais centrados no metal transitando para orbitais centrados majoritariamente no ligante INH, indicando ser esta banda do tipo MLCT.

Na região do ultravioleta próximo e visível observam-se bandas em 353, 434 e 487 nm. Conforme indicado pelo cálculo teórico a banda em 353 nm é composta por HOMO-2 \rightarrow LUMO+9 (88%) e HOMO-3 \rightarrow LUMO (6%), sendo os orbitais HOMO-2 e HOMO-3 majoritariamente centrados no rutênio, e a transição ocorre para os orbitais LUMO e LUMO+9 cuja presença majoritária encontram-se nos ligantes pybbzd e INH, sendo esta banda classificada como uma banda de transição de carga do metal para o ligante (MLCT). A banda em 434 nm é composta por HOMO-2 \rightarrow LUMO+2 (15%), HOMO-1 \rightarrow LUMO+2 (83%), sendo os orbitais HOMO-1 e HOMO-2 tendo contribuição do centro metálico, enquanto o orbital LUMO+2 tem contribuição majoritária da INH, sendo esta banda do tipo MLCT. Por fim, a banda em 487 nm é composta por: HOMO-1 \rightarrow LUMO (65%), HOMO \rightarrow LUMO+1 (26%). Sendo o orbital HOMO e HOMO-1 de composição majoritária do rutênio, enquanto os orbitais LUMO e LUMO+1 no ligante pybbzd, caracterizando também essa banda do tipo MLCT.

Nazeeruddin e colaboradores (1997) também fizeram estudos com complexos análogos contendo ligantes piridil benzimidazólicos, e atribuíram as bandas em regiões de mais altas energias (entre 300 a 365 nm) às transições intraligantes π - π^* do próprio ligante pybbzd. Nos espectros observados as 3 bandas observadas em 316 nm, 338 nm e 352 nm são atribuídas a essas transições π - π^* IL. Estes autores destacaram também uma característica interessante destes complexos contendo o ligante pybbzd, apresentarem uma banda de transição do tipo MLCT bem larga na faixa de absorção na região visível com um máximo em 500 nm. Os complexos preparados aqui apresentaram bandas similares com máximos em 498 nm e 487 nm, que também apresentam um desvio para o vermelho, observado como resultado do aumento da energia causado pelo aumento do efeito de conjugação no sistema do ligante (piridina com porção benzimidazólica). O gráfico com as contribuições de cada orbital molecular se encontra na figura 32.

Figura 32 - Contribuições dos orbitais moleculares: *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] em função de seus fragmentos: Ru (----), pybbzd (----), Cl⁻ (----), INH (----).



Fonte: A autora

A tabela 10 apresenta um resumo com a bandas de absorção (máximos), contribuições e atribuições para os complexos *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂]. Os apêndices G e H trazem os desenhos dos contornos dos orbitais para estes dois complexos.

Tabela 10 - Dados de transição eletrônica no UV-Vis para os complexos *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] em DMSO.

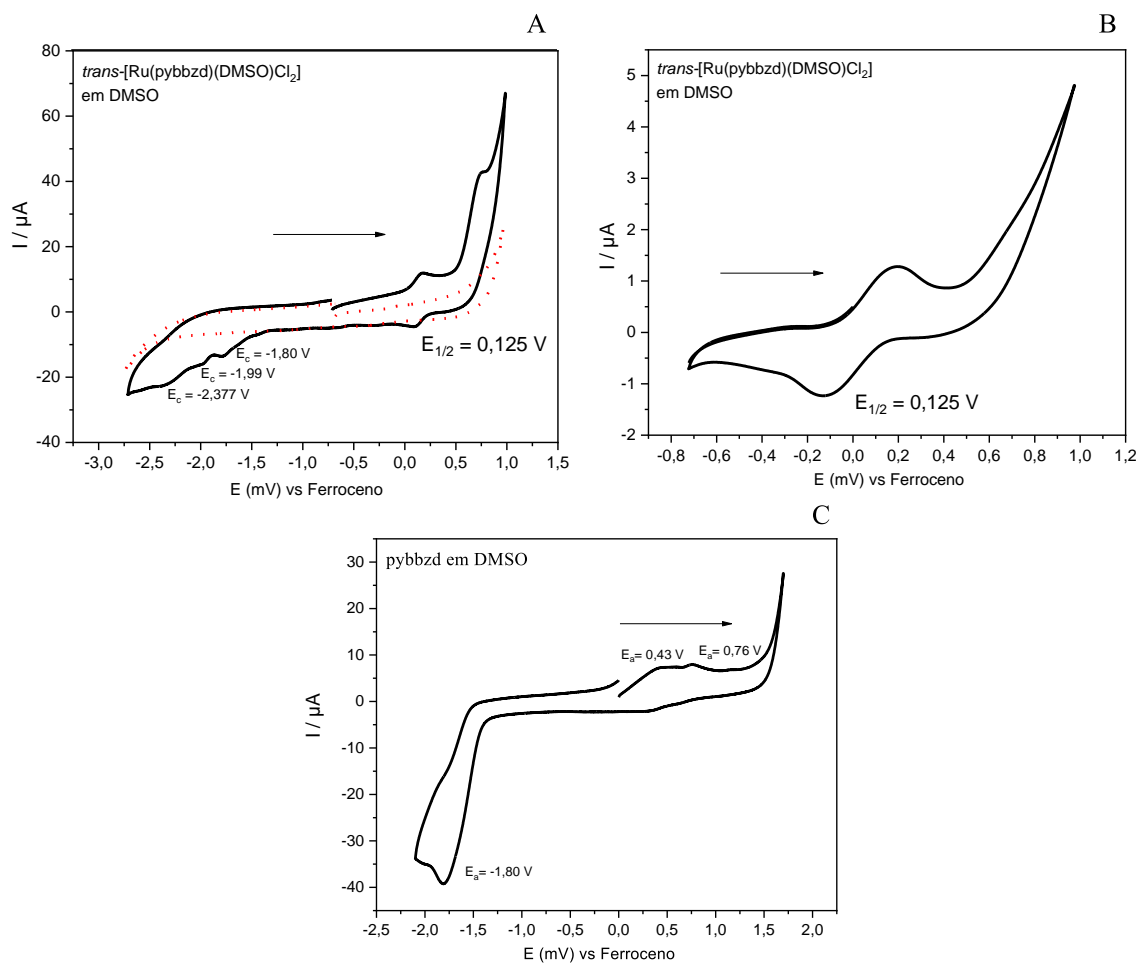
Complexos	$\lambda_{\text{máx}} / \text{nm} (\epsilon \times 10^4 \text{ mol L}^{-1} \text{ cm}^{-1})$	Maior Contribuição	Caráter
<i>trans</i> - [Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂]	316 (21,5)	HOMO-4 → LUMO+1 (87%), HOMO-6 → LUMO+1 (9%)	$p\pi^*$ (pybbzd) ← $p\pi$ (pybbzd) (ILCT) $p\pi^*$ (pybbzd) ← $p\pi$ (pybbzd) (ILCT)
	339 (22,8)	HOMO-1 → LUMO+4 (86%), HOMO-1 → LUMO+2 (4%), HOMO-1 → LUMO+3 (5%)	$p\pi^*$, $d\pi^*$ (Ru e pybbzd) ← $p\pi$ (pybbzd) (LLCT e MLCT) $d\pi^*$ (Ru) ← $d\pi$ (Ru) (MMCT) $p\pi^*$ (pybbzd) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT)
	352 (24,0)	HOMO-3 → LUMO (93%), HOMO-2 → LUMO+4 (2%)	$p\pi^*$ (pybbzd) ← $p\pi$ (pybbzd) (ILCT) $p\pi^*$ (pybbzd) ← $p\pi$ (pybbzd) (ILCT)
	497 (3,8)	HOMO-1 → LUMO (13%), HOMO-1 → LUMO+1 (80%), HOMO → LUMO+1 (4%)	$p\pi^*$ (pybbzd) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT) $p\pi^*$ (pybbzd) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT) $p\pi^*$ (pybbzd) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT)
<i>trans</i> - [Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂]	316 (24,0)	HOMO-5 → LUMO (19%), HOMO → LUMO+5 (78%)	$p\pi^*$ (pybbzd) ← $p\pi$ (pybbzd) (ILCT) $p\pi^*$ (pybbzd) ← $p\pi$ (Ru) (MLCT)
	339 (26,1)	HOMO → LUMO+4 (99%)	$p\pi^*$ (INH) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT)
	353 (30,1)	HOMO-2 → LUMO+9 (88%) HOMO-3 → LUMO (6%)	$d\pi^*$, $p\pi^*$ (Ru e pybbzd) ← $p\pi$ (Ru) (MMCT e MLCT) $p\pi^*$ (pybbzd) ← $p\pi$ (pybbzd) (ILCT)
	434 (4,5)	HOMO-2 → LUMO+2 (15%), HOMO-1 → LUMO+2 (83%)	$p\pi^*$ (INH) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT) $p\pi^*$ (INH) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT)
	487 (5,3)	HOMO-1 → LUMO (65%), HOMO → LUMO+1 (26%)	$p\pi^*$ (pybbzd) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT) $p\pi^*$ (pybbzd) ← $d\pi$ (Ru) (MLCT)

Fonte: A autora

4.3.4 Voltametria Cíclica

As propriedades eletroquímicas dos complexos *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] foram estudadas também por voltametria cíclica em eletrólito suporte PTBA 0,1 mol L⁻¹ em DMSO, utilizando ferroceno como padrão interno, similarmente ao descrito anteriormente para complexos terpiridínicos. As figuras 33 e 34 ilustram os voltamogramas cíclicos para os complexos em estudo. Os processos redox obtidos são característicos de sistemas de Ru (II/III).

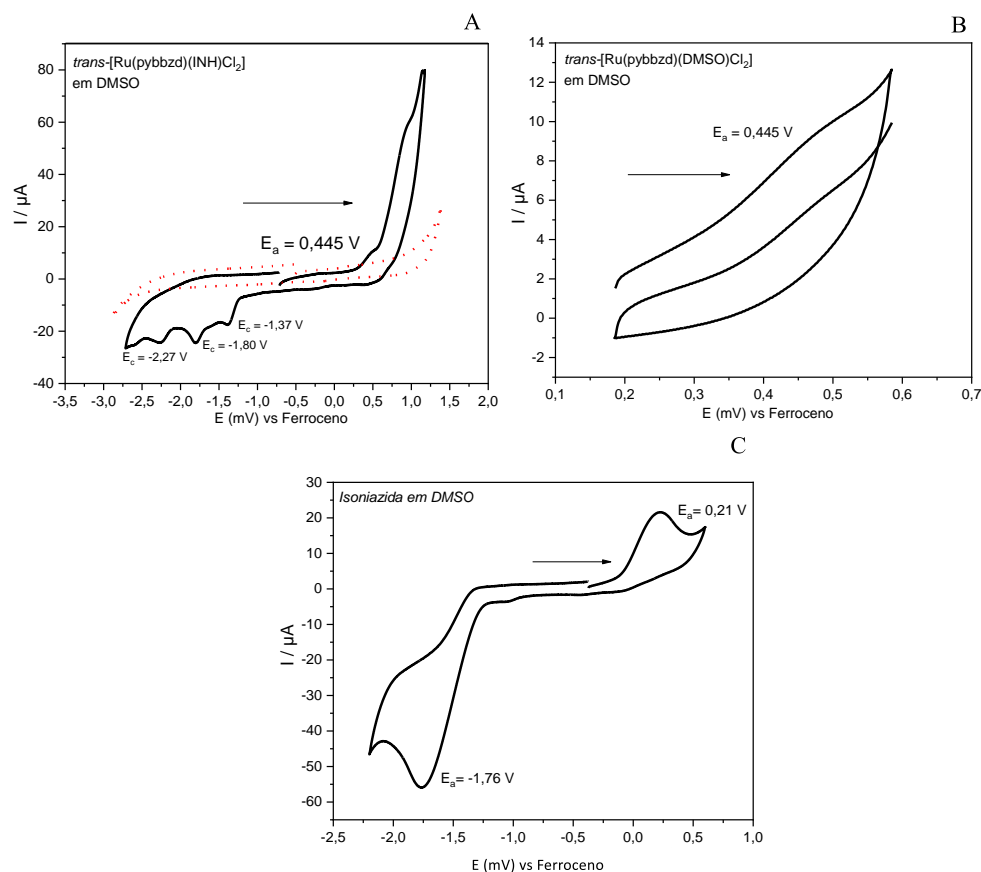
Figura 33 - Voltamograma cíclico do complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] (A, B) e do ligante 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina (C), obtidos em eletrólito suporte 0,1 mol L⁻¹ de perclorato de tetrametilbutilamônio em DMSO, usando carbono vítreo, platina e Ag|AgCl como eletrodos de trabalho, auxiliar e referência, respectivamente, e obtidos a 100 mV/s. Linha tracejada em vermelho em (A) representa somente o eletrólito suporte 0,1 mol L⁻¹ de perclorato de tetrametilbutilamônio em DMSO.



Fonte: A autora

Os voltamogramas cíclicos revelaram processos eletroquímicos quase-reversíveis, apresentando critérios de reversibilidade tais como $\Delta E_p > 59/n$, processo anódico e catódico bem definidos (MABBOTT, 1983), com potenciais de meia onda ($E_{1/2}$) em 0,125 V para o complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] associado ao par redox Ru^{II}/Ru^{III}. Os potenciais de meia onda observados na região negativa de potencial (figura 33 A em -1,80, -1,99 e -2,37 V) caracterizam a redução do ligante 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina sugerindo, portanto, a sua coordenação ao centro metálico.

Figura 34 - Voltamograma cíclico dos compostos *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] (A), *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] (B) e INH (C) obtidos em eletrólito suporte 0,1 mol L⁻¹ de perclorato de tetrametilbutilamônio em DMSO, usando carbono vítreo, platina e Ag|AgCl como eletrodos de trabalho, auxiliar e referência, respectivamente, obtidos na velocidade de varredura de 100 mV/s. Linha tracejada em vermelho em (A) representa somente o eletrólito suporte 0,1 mol L⁻¹ de perclorato de tetrametilbutilamônio em DMSO.



Fonte: A autora

O voltamograma cíclico revelou um processo irreversível para o par redox Ru^{II}/Ru^{III}, sendo possível observar apenas o processo anódico com potencial (E_{pa}) em 0,445 V para o complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂]. Novamente observam-se potenciais na região negativa (figura 34 A, em -1,37, -1,80 e -2,27 V), característicos das reduções dos ligantes pybbzd e INH. A partir desses dados pode-se verificar que houve um deslocamento positivo no valor do potencial de pico anódico, bem como os catódicos, referentes ao ligante quando comparado ao complexo precursor. Esse resultado indica uma maior estabilidade do complexo final *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] na forma de Ru(II). O complexo com ligante pybbzd tem em sua composição a presença de benzimidazol, que é um forte doador de elétrons, Yang (2011)

sugere que os anéis desse tipo de ligante diminuem substancialmente o potencial nos complexos de rutênio. Moorlag e colaboradores (2004) atestam a importância dos ligantes benzimidazólicos para estabilizar do estado de oxidação mais elevado do centro metálico, devido a sua natureza σ -doadora mais forte que as piridinas. Por outro lado, o ligante INH tem forte caráter π -receptor e dessa forma promove o processo de π -backbonding (retrodoação) com o centro metálico, o que estabilizaria melhor a molécula na sua forma de Ru(II) quando comparado ao precursor.

Os estudos de TD-DFT indicaram que os orbitais de fronteira, possivelmente participantes do processo de oxidação do complexo, estão localizados e distribuídos sobre o grupo 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina (ligante). Estes estudos confirmaram a proximidade dos valores de energia dos orbitais moleculares HOMO, -5,79 eV para *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e -5,46 eV para *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂]. Os dados de TD-DFT e voltametria cíclica podem ainda ser comparados quando se assume que a redução ocorre para o complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] nos orbitais LUMO (-2,57 eV), LUMO+1 (-2,46 eV) e LUMO+2 (- 1,16 eV), enquanto para o complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] nos orbitais LUMO (-2,51 eV), LUMO+1 (-2,44 eV) e LUMO+2 (- 1,99 eV). Esses dados reforçam a consistência entre os dados teóricos e voltamétricos, auxiliando a se compreender melhor e confirmar as propriedades eletrônicas dos compostos.

4.3.5 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H

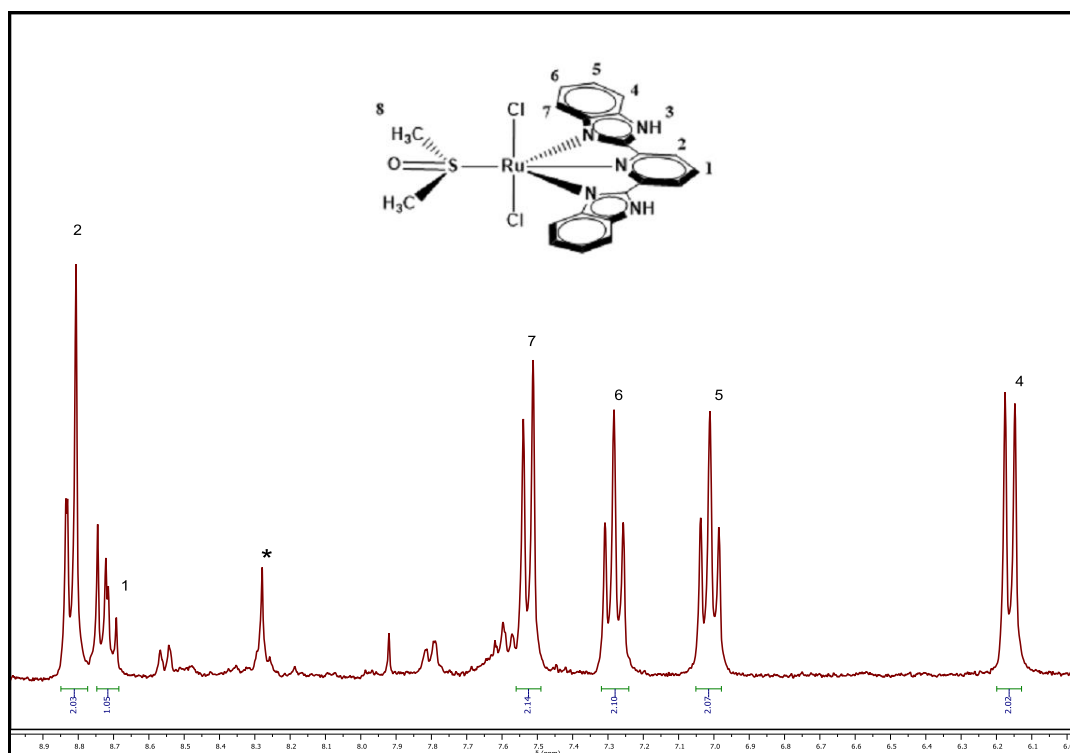
Os espectros de RMN de ¹H para o precursor *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e o complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] foram obtidos, e encontram-se ilustrados nas figuras 35 e 37. As atribuições dos sinais observados foram realizadas com ajuda da literatura (MANSOUR; SHEHAB, 2017; NAZEERUDDIN *et al.*, 1997) e do espectro de ressonância magnética de ¹H bidimensional (COSY), na qual são detectados acoplamentos H-H até uma distância de 2 ligações (figura 36).

Comparando-se o RMN de ¹H do ligante pybbzd livre (ver figura 8) nas mesmas condições, observou-se uma melhor separação dos sinais de hidrogênio do ligante quando coordenado. A coordenação mais uma vez quebrou a simetria presente no ligante livre, e assim como a phtpy, o ligante pybbzd também é um ligante π retirador que promove a retrodoação com o centro metálico e resulta nos deslocamentos dos picos distribuídos por todo o espectro. Os tripletos em torno de 7,02 ppm e 7,28 ppm são referentes aos hidrogênios H-5 e H-6 do anel benzimidazólicos, através dos dados obtidos pelo espectro bidimensional (ver figura 36), pode-

se observar que estes sinais apresentam acoplamento entre si. Adicionalmente, o tripleto em 7,02 ppm (H-5) acopla com um dubleto em 6,15 ppm, que é atribuído ao H-4. O tripleto em 7,28 ppm (H-6) por sua vez apresenta acoplamento com um dubleto em 7,53 ppm, que é atribuído ao núcleo de hidrogênio H-7.

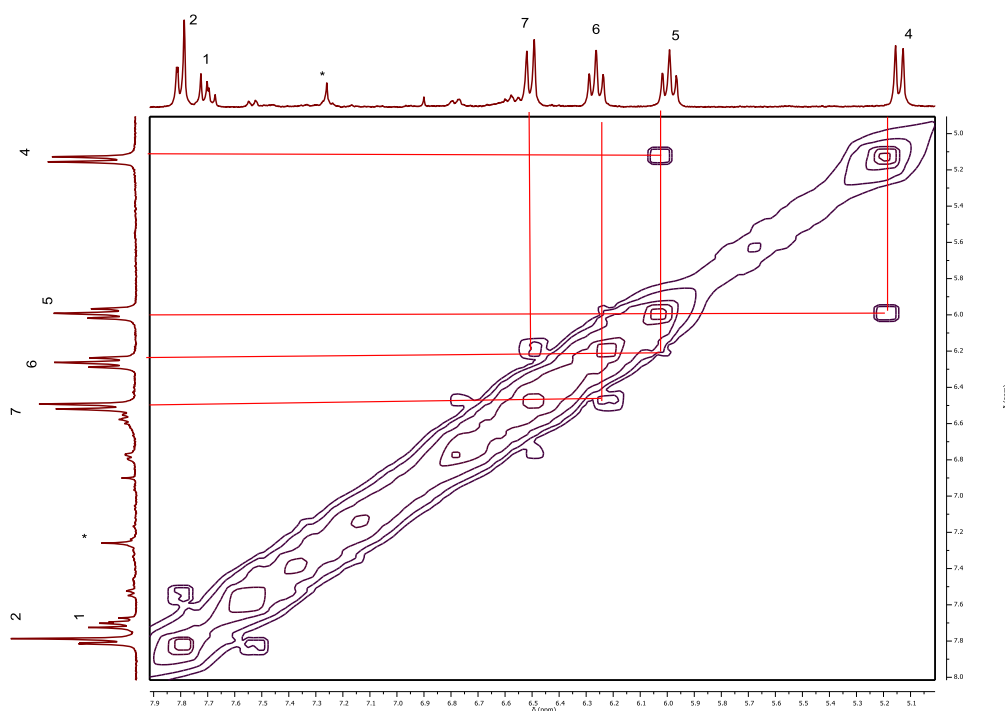
O sinal de multipletto com integração para um núcleo de hidrogênio em 8,71 ppm, foi atribuído ao H-1 do anel central piridínico. O dubleto em 8,81 ppm foi por fim atribuído ao H-2 do anel central piridínico. Os sinais dos hidrogênios H-1, H-2 são os que estão em regiões mais desprotegidas, observando-se a estrutura para o complexo precursor *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] verifica-se que estes núcleos de hidrogênio são os que estão presentes na parte do ligante que se coordena diretamente ao centro metálico, e devido ao efeito σ -doador, desprotege bastante esses sinais. O espectro experimental para o precursor *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] pode ser observado a seguir na figura 35.

Figura 35 - Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H para o precursor *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] em DMSO deuterado obtido em 300 MHz.



Fonte: A autora

Figura 36 - Espectro de Ressonância Magnética de ^1H bidimensional (COSY) para o complexo $\text{trans}[\text{Ru}(\text{pybbzd})(\text{DMSO})\text{Cl}_2]$ em DMSO deuterado, obtido na frequência de 300 MHz.



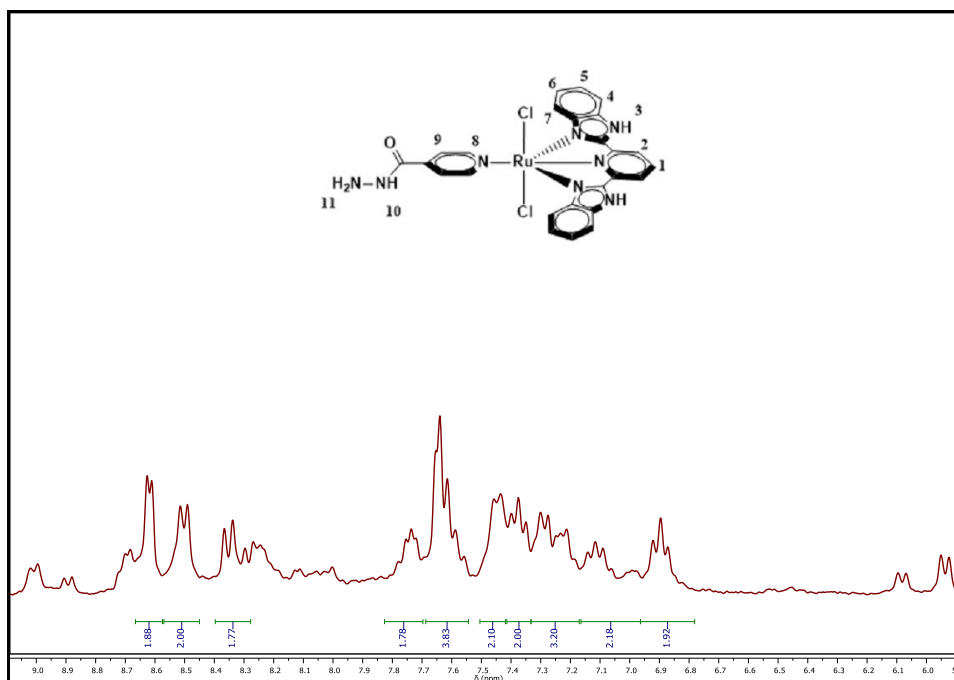
Fonte: A autora

O sinal referente ao DMSO coordenado, como também do H-3 não apareceram no espectro, mas esperava-se que o sinal de DMSO se encontrasse em regiões mais protegidas (em torno 3,0-4,0 ppm), e o H-3 ligado a porção imidazólica em uma região mais desprotegida (em torno de 10,0-11,0 ppm). Uma vez que na região entre 3,0-4,0 ppm se encontram também sinais do solvente, o sinal do DMSO pode ter sido sobreposto. A estrutura também apresenta algumas impurezas, tal como um singlete em torno de 8,28 ppm que é referente ao clorofórmio residual do processo de síntese (GOTTLIEB *et al.*, 1997).

O espectro de ressonância magnética de ^1H para o complexo final $\text{trans}[\text{Ru}(\text{pybbzd})(\text{INH})\text{Cl}_2]$ não apresenta resolução satisfatória para elucidação da estrutura proposta, sendo necessários estudos posteriores. Mesmo tendo-se o cuidado em relação aos reagentes utilizados e a proteção fotoquímica, não se conseguiu ainda um espectro que se mostrasse isento de sinais adicionais, possivelmente de impurezas. O espectro apresenta ainda sinais de baixa resolução e com integração muito superior ao esperado. Isso pode ser oriundo da fotossensibilidade do complexo, que geraria produtos de amostra decomposta, e como consequência o aumento de sinais que podem estar sobrepostos. O espectro experimental de

Ressonância Magnética de ^1H para o complexo final *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] pode ser visualizado a seguir na figura 37.

Figura 37 - Espectro de Ressonância Magnética de ^1H para o complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] em DMSO deuterado obtido em 300 MHz.



Fonte: A autora

A Tabela 11 apresenta um resumo dos valores dos deslocamentos e suas atribuições.

Tabela 11 - Deslocamentos químicos de RMN ^1H e atribuições para o complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂].

	^1H	<i>trans</i> - [Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂]
Sistema pybbzd	1	8,70
	2	8,81
	3	-
	4	6,15
	5	7,02
	6	7,28
	7	7,53
	8	-

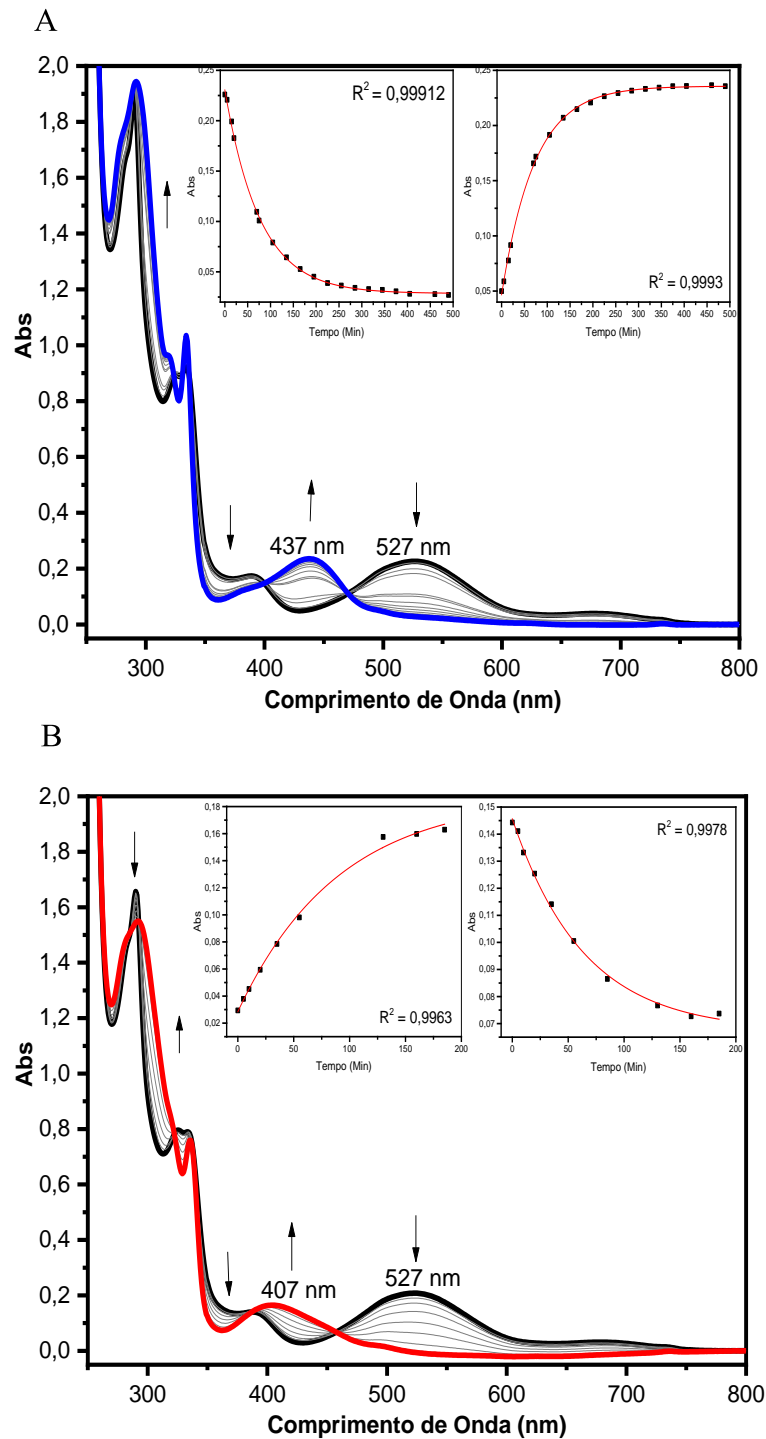
Fonte: A autora

4.4 Estudos de reatividade

4.4.1 Estudo Fotoquímico dos complexos *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂], monitorado por espectroscopia eletrônica de absorção

A fim de estudar o comportamento fotoquímico dos complexos sintetizados, e identificar possíveis produtos gerados após sua fotoirradiação e suas potencialidades terapêuticas, foram realizados ensaios de fotólise monitorados por espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-vis. Esse tipo de estudo deve fornecer informações úteis em termos qualitativos de estabilidade fotoquímica para estes complexos, servindo como forma de monitoramento e base para possíveis aplicações em terapia fotodinâmica (PDT), que é limitada aos processos que geram espécies radicalares reativas de oxigênio, tal como oxigênio singlete, ¹O₂. Garner *et al.* (2017), investigaram a fotoquímica de complexos polipiridínicos de rutênio com ligantes terpiridina e bipyridina apresentando a isoniazida como um dos ligantes também coordenado ao centro metálico, mostrando que havia liberação de isoniazida no meio reacional quando o complexo era irradiado com luz azul. Naquele trabalho, observou-se que durante as fotoirradiações ocorriam alterações expressivas dos espectros eletrônicos dos complexos estudados, mais particularmente das bandas MLCT. As Figuras 38, 39, 41, 42 e 43 ilustram a alteração fotoquímica dos complexos sintetizados nessa dissertação, monitorados por espectroscopia de absorção na região do UV-Vis e sob irradiação com LED azul e vermelho (potência de 20W).

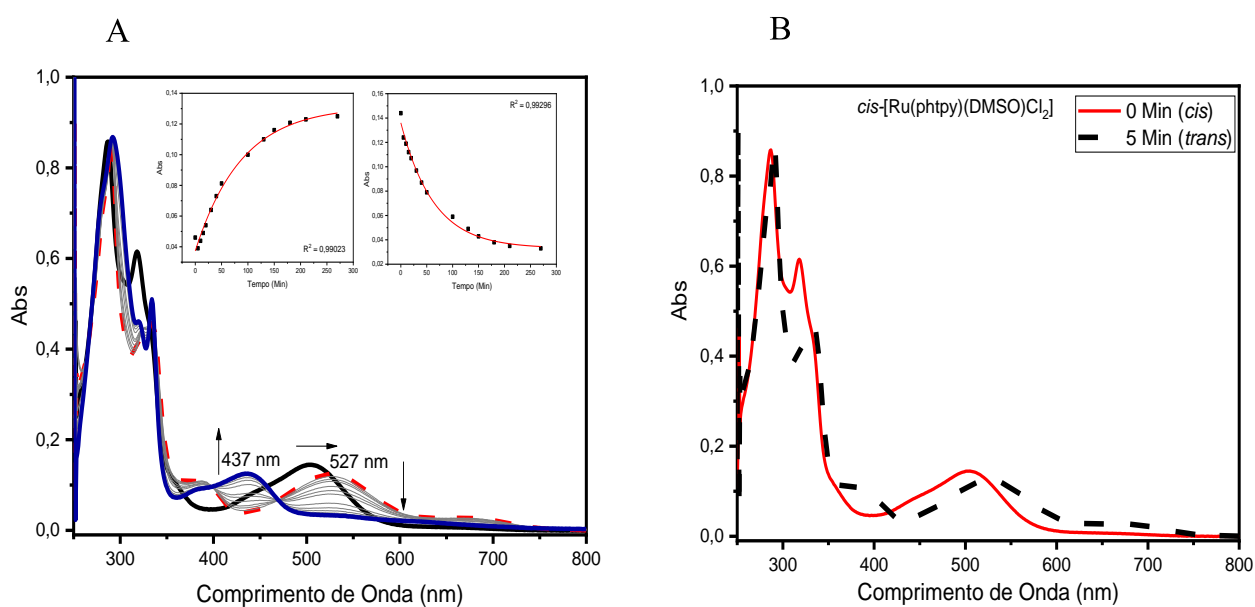
Figura 38 - Monitoramento por espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-Vis para o complexo *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] sob irradiação de (a) luz azul e (b) luz vermelha, na concentração de 30 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em DMSO. Foram plotados também gráficos de Abs x Tempo (min) para as bandas MLCT (*insets*).



Fonte: A autora

Observando-se o espectro obtido para o precursor *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] (figura 38 A e B), após o término do tempo de irradiação, este apresenta dois pontos isobésticos em 388 nm e 457 nm indicando que novas espécies foram formadas, possivelmente em um processo de uma etapa. A banda em 527 desapareceu enquanto uma nova banda surge em 437 nm (quando irradiado com LED azul) e em 407 nm (quando irradiado com com LED vermelho), estas novas bandas apresentam perfil espectral semelhante ao obtido para o complexo na conformação *cis*.

Figura 39 - Monitoramento por espectroscopia de absorção na região do UV-Vis para o complexo *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] sob irradiação de (a) luz azul onde linhas representam: Antes da irradiação (----), após 5 minutos de irradiação (----), após término do tempo de irradiação (----), e (b) luz vermelha na concentração de 30 μmol L⁻¹ em DMSO. Foram plotados também gráficos de Abs x Tempo (min) para as bandas MLCT (*insets*).



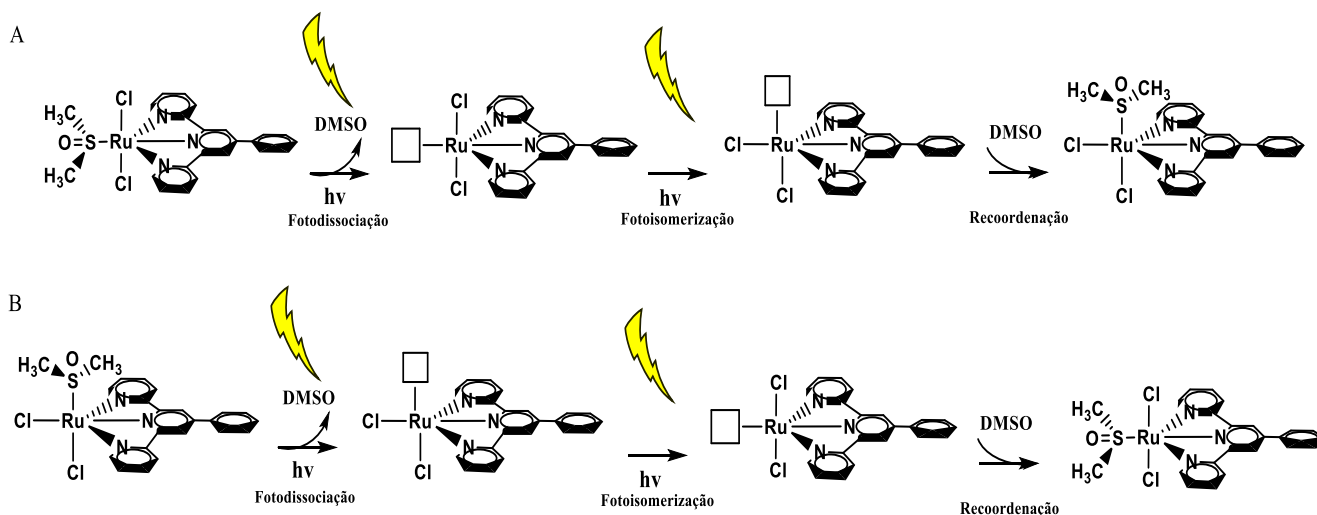
Fonte: A autora

Para o complexo *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], o espectro eletrônico apresentado na figura 39 (A), após o término da irradiação luminosa, apresenta perfil semelhante ao obtido também após irradiação luminosa do complexo *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂]. Todavia, ambos inicialmente apresentam mudanças espectrais diferentes, como pode ser visualizado nas figuras 38 e 39. Interessantemente, quando o complexo *cis* é irradiado com LED azul, logo após 5

minutos de irradiação, o complexo assume a conformação *trans* (figura 39 B), e com o decorrer do tempo de irradiação, este gradativamente reassume um perfil espectral que não se assemelha ao perfil espectral para nenhuma das conformações (*cis* ou *trans*). Até o final da escrita deste documento não pode-se ainda confirmar qual estrutura final após a fotoirradiação é obtida para os complexos em estudo, necessitando de estudo adicionais.

Um esquema é proposto na figura 40, em que o complexo *trans* primeiramente sofreria fotoliberação do DMSO coordenado, posteriormente a irradiação promoveria a sua fotoisomerização, assim o sítio livre seria coordenado novamente pelo ligante DMSO. Para o complexo *cis* o mesmo comportamento é apresentado semelhante ao complexo *trans*.

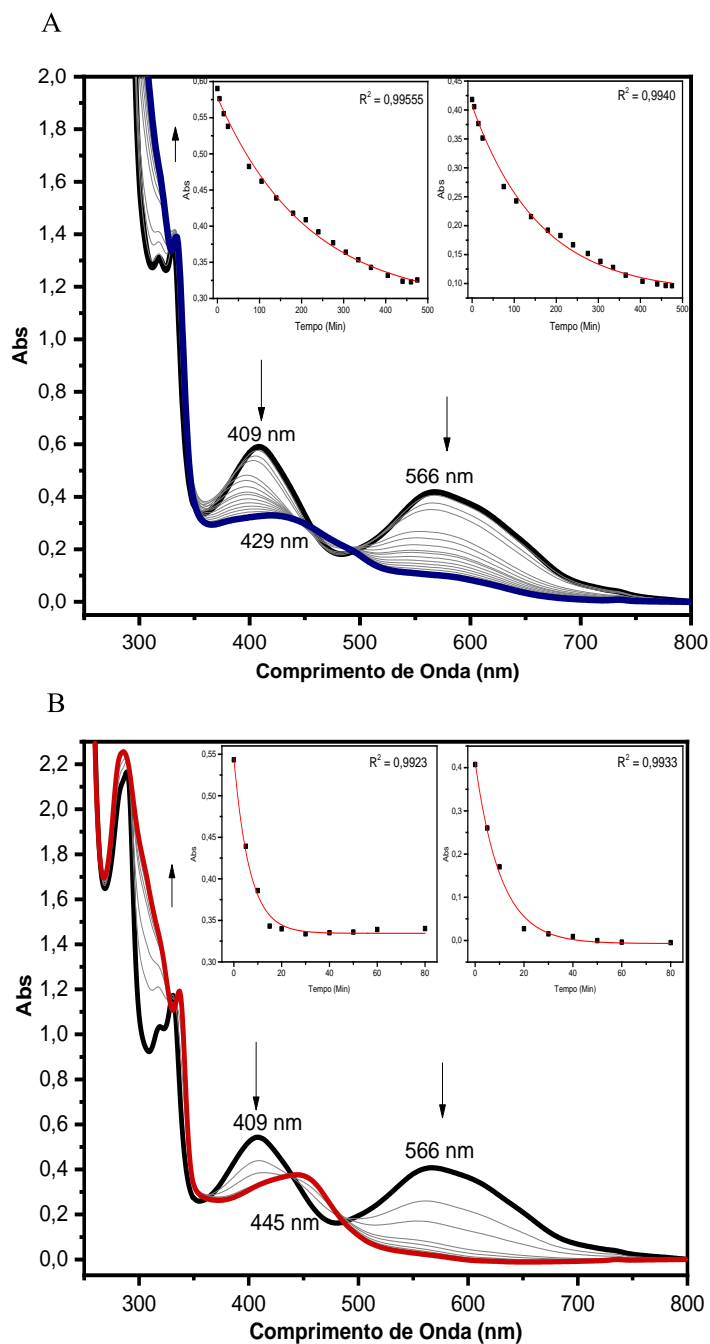
Figura 40 - Processo de fotoisomerização proposto para os complexos em estudo: *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] (A) e *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] (B).



Fonte: A autor

O mesmo estudo foi realizado para o complexo final *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] e está representado na figura 41.

Figura 41 - Monitoramento por espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-Vis para o complexo *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] sob irradiação de (a) luz azul e (b) luz vermelha na concentração de 30 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em DMSO. Foram plotados também gráficos de Abs x Tempo (min) para as bandas MLCT (*insets*).



Fonte: A autora

Um comportamento espectral interessante é observado para o complexo final *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], pois após a fotoirradiação o perfil espectral se apresenta completamente diferente do inicial e também não é semelhante ao perfil espectral apresentados pelos precursores *cis* e *trans*.

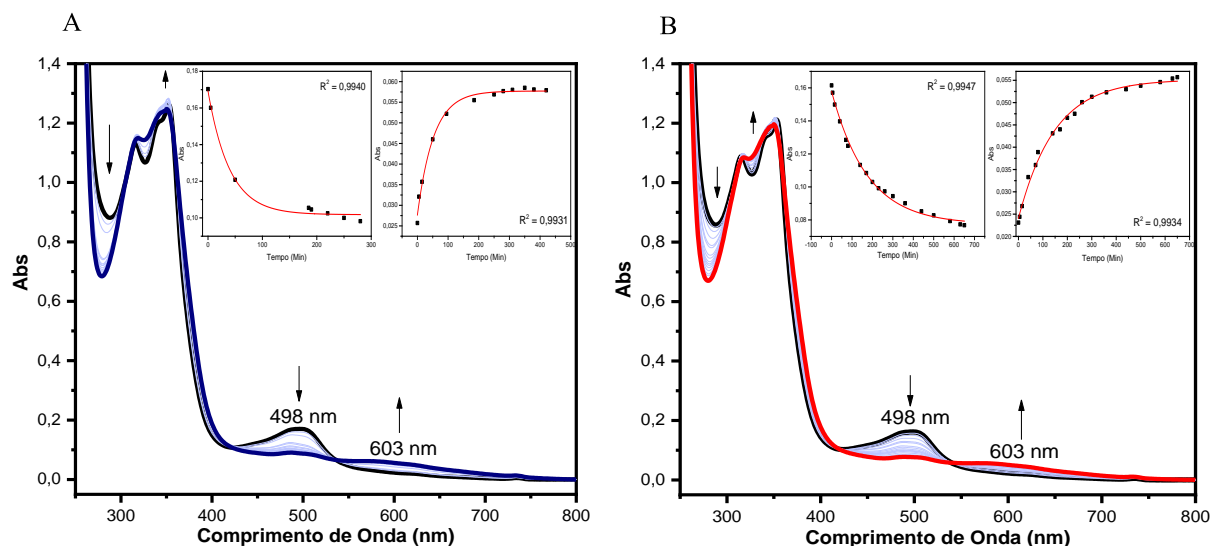
As duas bandas iniciais em 409 nm e 566 nm do tipo MLCT desaparecem. Diante disso, sugere-se que haja a liberação do ligante INH, e a coordenação no ligante DMSO, após fotoisomerização. Isso é de grande relevância para o trabalho, uma vez que se propõe a fotoliberar INH capacitando sua interação aos seus alvos biológicos. Além disso, o perfil com luz vermelha é diferente e bem mais rápido do que com luz azul.

Em trabalhos realizados por Planas e colaboradores (2011) e Porter e colaboradores (2010), os autores investigaram a capacidade que certos compostos de rutênio contendo ligantes bipyridínicos tinham em mudar sua conformação espacial após irradiados. Pode-se observar significativas mudanças nos espectros eletrônicos dos compostos estudados tanto quando irradiados no azul ou no vermelho. A luz vermelha tem grande uso particularmente na terapia fotodinâmica, funcionando como forma de ativação menos invasiva, devido sua alta penetrabilidade na pele, sendo assim de grande interesse. Em trabalhos recentes (Rohrbaugh *et. al.*, 2018; Wang, *et. al.*, 2018; Huang *et. al.*, 2018) destacaram a importância da terapia fotodinâmica e sua crescente necessidade, além do surgimento de moléculas que além de serem fotoativas liberam também substâncias desejadas e nas formas ativadas (com produção de ¹O₂ que está diretamente interligado ao processo de ativação destas substâncias).

As figuras 42 e 43 mostram os espectros eletrônicos obtidos nas mesmas condições para os complexos *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] irradiados com LED azul e vermelho, ambos em DMSO.

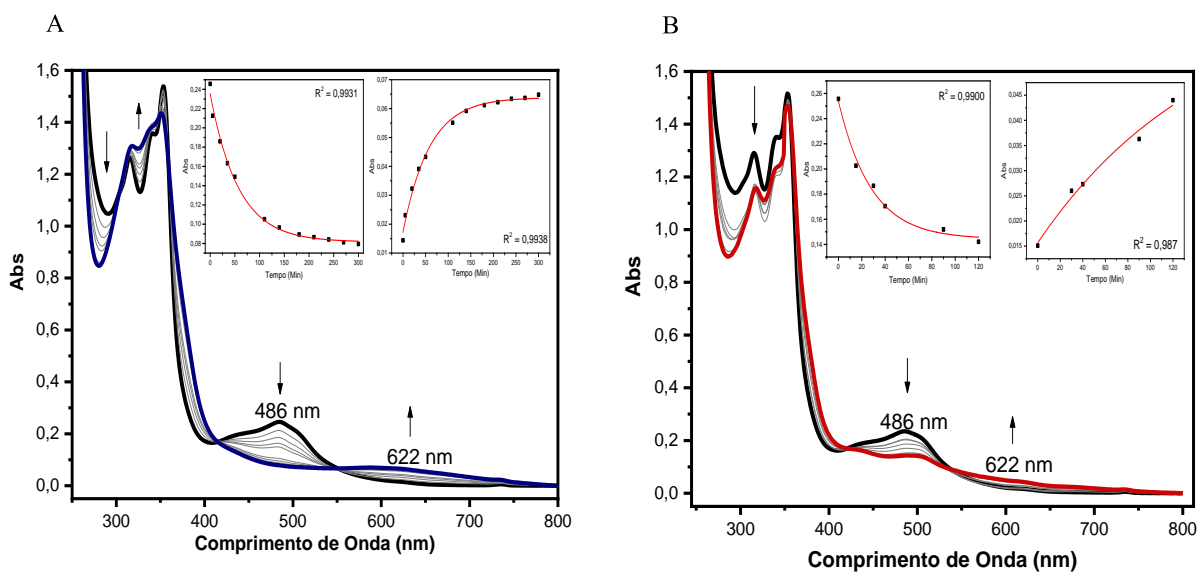
Observa-se nos espectros obtidos para o precursor *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] que existem dois pontos isobésticos o primeiro em 415 (quando este é irradiado no azul) e em 420 nm (quando este é irradiado no vermelho), e um segundo ponto isobéstico em 536 (quando este é irradiado no azul) e em 550 nm (quando este é irradiado no vermelho), o que indica, mais uma vez, que novas espécies químicas foram formadas através de um processo em única etapa. Todavia, os espectros finais, após irradiação, não mais se assemelham aos espectros iniciais do precursor *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂]. Sugere-se que o processo de fotoisomerismo não ocorreu para estes compostos, o que se pode observar mais claramente por meio do desaparecimento das bandas MLCT para ambos os complexos em diferentes comprimentos de irradiação, necessitando de estudos adicionais para avaliar-se a natureza desse processo.

Figura 42 - Monitoramento por espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-Vis para os complexos *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] sob irradiação de (a) luz azul e (b) vermelha 30 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em DMSO em temperatura ambiente de 25°C. Foram plotados também gráficos de Abs x Tempo (min) para as bandas MLCT (*insets*).



Fonte: A autora

Figura 43 - Monitoramento por espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-Vis para os complexos *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂], sob irradiação de (a) luz azul e (b) vermelha 40 e 50 $\mu\text{mol L}^{-1}$ ambos em DMSO em temperatura ambiente 25°C. Foram plotados também gráficos de Abs x Tempo (min) para as bandas MLCT (*insets*).

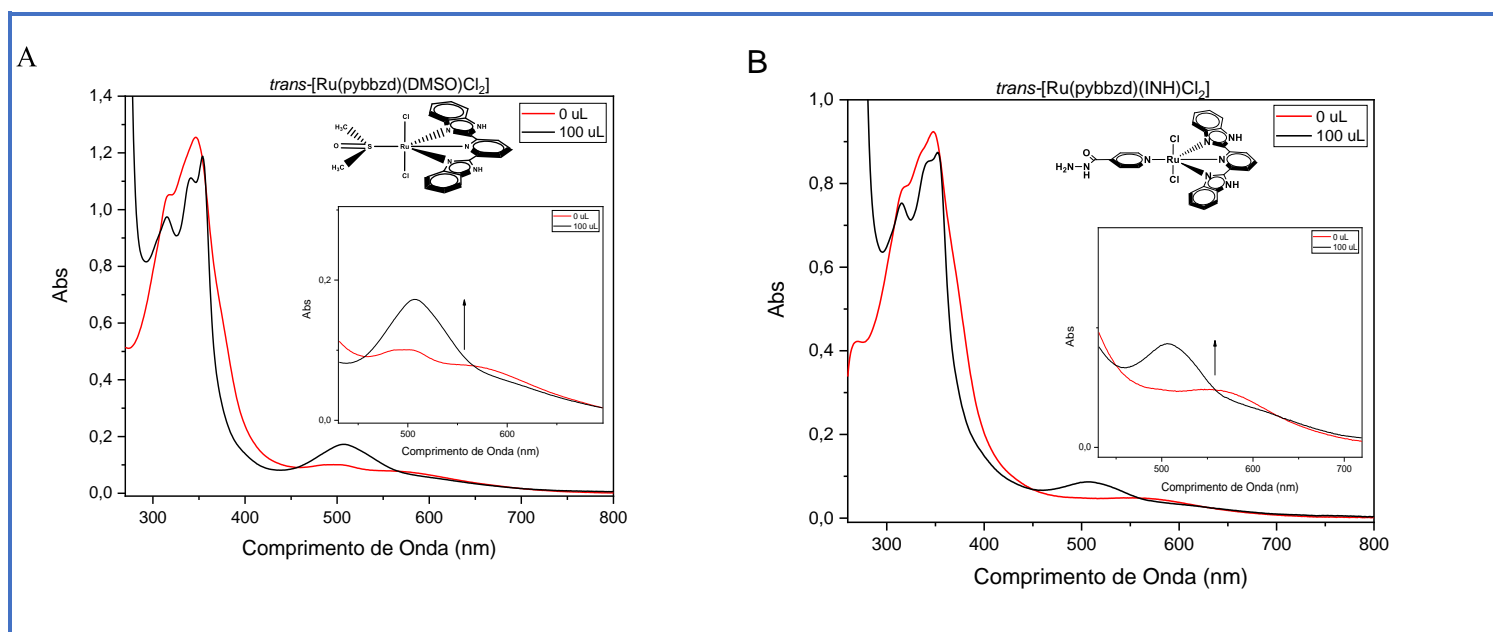


Fonte: A autora

Para o complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] a banda que decresce em 498 nm se trata de uma banda do tipo MLCT, enquanto a nova banda que surge em 603 nm (figura 42 A e B) sugere-se que se trata de uma banda de caráter “d-d”, oriunda da oxidação do centro metálico após a fotoirradiação. Para o complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] há também o desaparecimento da banda em 486 nm e o surgimento de uma banda alongada em 622 nm (figura 43 A e B), que também sugere-se ser uma banda de caráter “d-d”, do Ru³⁺. Testes adicionais foram então realizados com agentes que promovem oxidações e reduções químicas, adicionando-se agentes redutores como ácido ascórbico, para comprovar o estado de oxidação 3+ do rutênio. Após a adição deste redutor químico promoveu-se a redução do centro metálico e o desaparecimento da banda característica do estado de oxidação, sustentando a hipótese de oxidação (POSSATO, 2013).

Os resultados das adições de ácido ascórbico podem ser vistos na figura 44 A e B. Ambos os complexos foram dissolvidos em DMSO.

Figura 44 - Monitoramento por espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-Vis para os complexos (a) *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e (b) *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] na concentração de 30 μmol L⁻¹ sob irradiação de luz azul por 24h ambos em DMSO em temperatura ambiente 25°C. Antes (---) e após (----) a adição de 0 e 100 uL (3,33 mmol.L⁻¹) de ácido ascórbico 0,1 mol L⁻¹.



Fonte: A autora

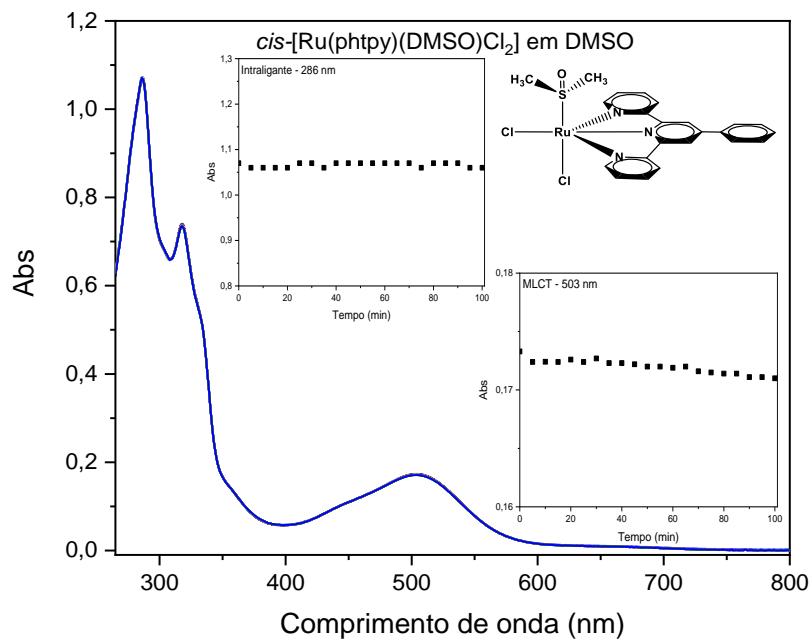
Os resultados indicaram que após a adição, mesmo que de uma quantidade pequena de ácido ascórbico $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ($3,33 \text{ mmol.L}^{-1}$), há o reaparecimento imediato da banda MLCT dos dois complexos que havia desaparecido após a irradiação desses compostos pelo período de 24h, esse tempo de irradiação foi escolhido baseando nos estudos anteriores (ver figuras 42 e 43) e para garantir que houvesse uma total conversão fotoquímica, apresentando assim os complexos perfis espectrais diferentes antes e após a irradiação.

Os resultados, aparentemente, corroboram para explicar que diferentemente dos complexos com o ligante phtpy, os com ligante piridil bis-benzimidazol não sofrem fotoisomerização ou fotolabilização, mas sim sofrem a oxidação do centro metálico indo de Ru^{2+} a Ru^{3+} quando irradiados, ocasionando o desaparecimento da banda de transferência de carga, mas que após a adição do agente redutor pode ser visualizado o reaparecimento da banda de transferência de carga MLCT em torno de 505 nm para ambos os complexos (antes as bandas eram localizadas em 498 nm e 486 nm para os complexos *trans*- $[\text{Ru}(\text{pybbzd})(\text{DMSO})\text{Cl}_2]$ e *trans*- $[\text{Ru}(\text{pybbzd})(\text{INH})\text{Cl}_2]$ respectivamente).

4.4.2 Monitoramento espectroscópico da estabilidade dos complexos na ausência de luz

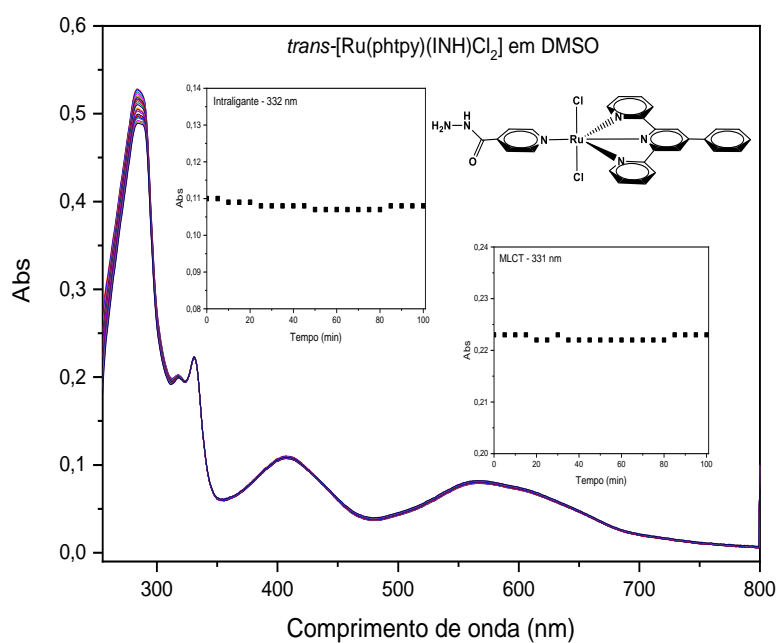
Para os complexos em estudo, as suas estabilidades térmicas, ao abrigo da luz, foram investigadas em DMSO, na concentração de 1 mmol L^{-1} , durante 100 minutos. Com respeito ao complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{phtpy})(\text{DMSO})\text{Cl}_2]$ e *trans*- $[\text{Ru}(\text{phtpy})(\text{INH})\text{Cl}_2]$, não se observou qualquer variação espectroscópica. As figuras 45 e 46 apresentam os espectros eletrônicos nas condições estudadas para os complexos.

Figura 45 - Monitoramento espectroscópico do complexo *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], em DMSO na concentração de 1 mmol L⁻¹, na ausência de luz por 100 min a 25° C



Fonte: A autora

Figura 46 - Monitoramento espectroscópico do complexo final *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], em DMSO na concentração de 1 mmol L⁻¹, na ausência de luz por 100 min a 25° C.

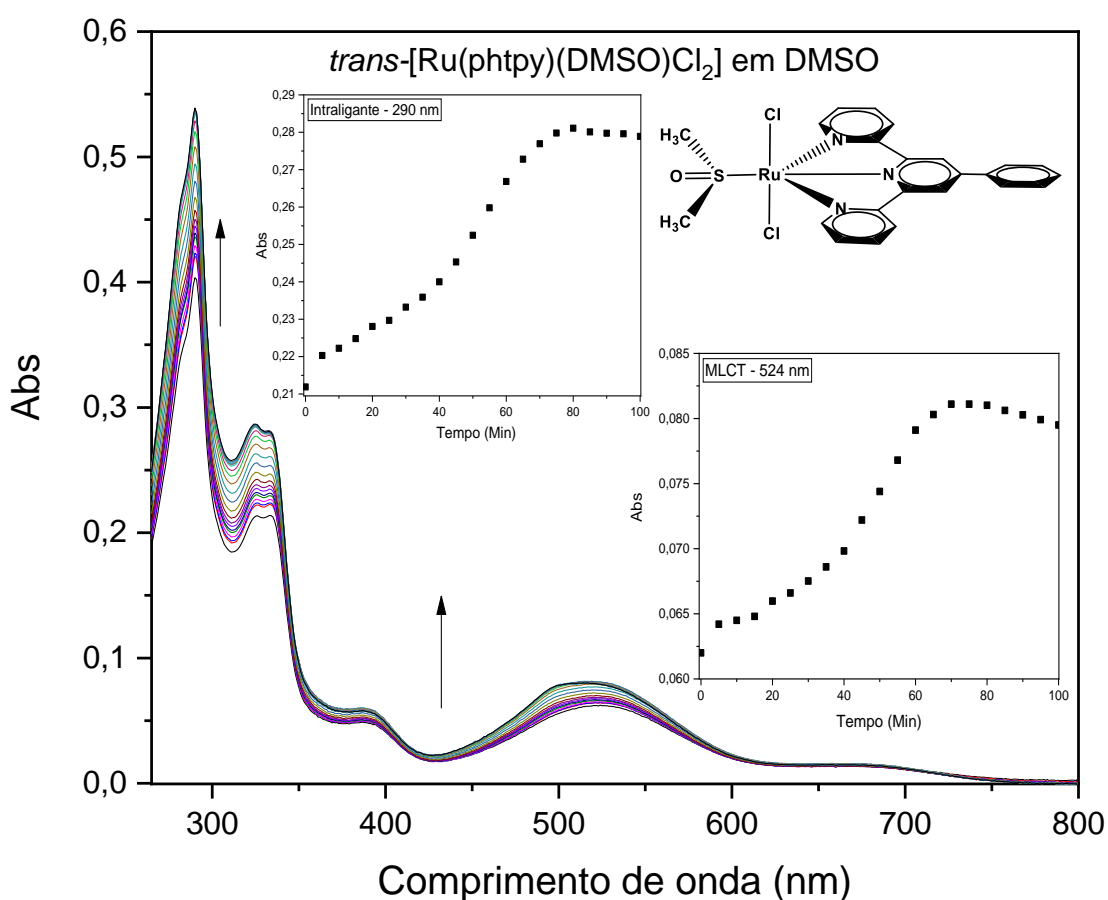


Fonte: A autora

Entretanto, estudo similar realizado com o complexo *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] indicou mudanças expressivas em seu espectro eletrônico, com aumento da intensidade tanto da banda MLCT quanto das bandas intraligantes, no tempo, como ilustrada na figura 47, não sendo evidente nenhum ponto isobéstico. Os gráficos de Abs x tempo, monitorados tanto nas bandas intraligantes quanto na MLCT, indicam que após 85 min esse processo se encerra (figura 47).

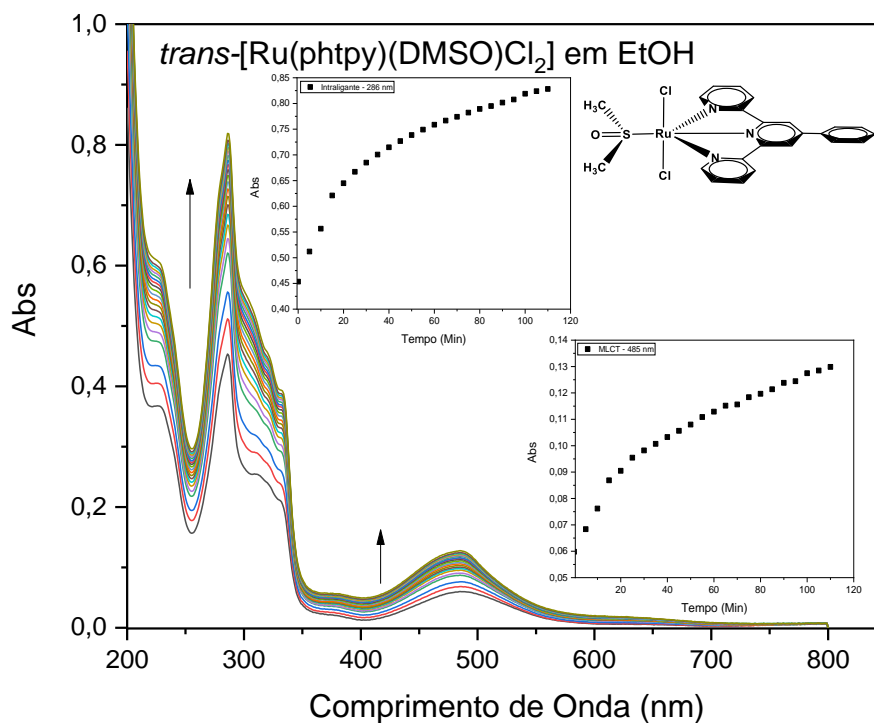
Devido à instabilidade desse complexo, ou sua alteração estrutural, apresentada já nos minutos iniciais, optou-se por realizar novos estudos em outro solvente, mantendo-se a temperatura constante (25°C). Selecionou-se como solvente alternativo o etanol (EtOH), sendo iniciado monitoramento térmico cujo resultado encontra-se na figura 48.

Figura 47 - Monitoramento espectroscópico do complexo *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], em DMSO na concentração de 1,0 mmol L⁻¹, na ausência de luz por 100 min a 25° C.



Fonte: A autora

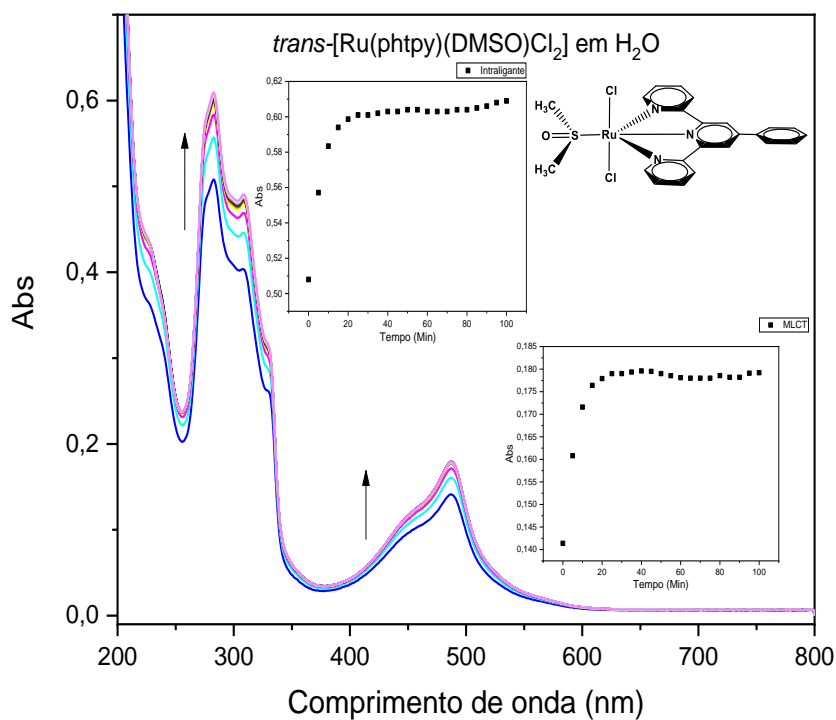
Figura 48 - Monitoramento espectroscópico do complexo *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], em EtOH na concentração de 1 mmol L⁻¹, na ausência de luz, por 100 min a 25° C.



Fonte: A autora

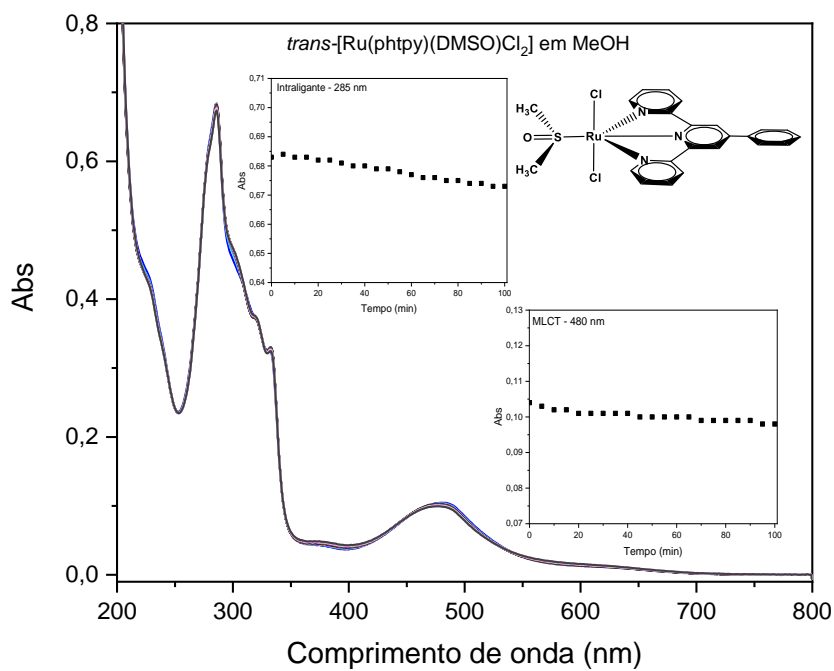
Esse monitoramento cinético, na ausência de luz, em EtOH, apresentou comportamento similar ao observado em DMSO, como ilustrado na figura 47. Outros dois solventes, água e metanol (figura 49 e 50), foram ainda investigados a fim de identificar se o complexo se manteria inalterado. Em água houve mudanças espectroscópicas significativas, mas aparentemente mais lentas, todavia, em metanol, mesmo após 100 min, não se observou alterações espectroscópicas, indicando ser o complexo estável naquele solvente. Esse comportamento instável em vários solventes poderia ser decorrente de troca de ligantes com o solvente ou mesmo alteração configuracional; a ausência de ponto isobéstico sugere que mais de um processo esteja ocorrendo.

Figura 49 - Monitoramento espectroscópico do complexo *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], em água na concentração de 1 mmol L⁻¹, na ausência de luz por 100 min a 25° C.



Fonte: A autora

Figura 50 - Monitoramento espectroscópico do complexo *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], em MeOH na concentração de 1 mmol L⁻¹, na ausência de luz por 100 min a 25° C.

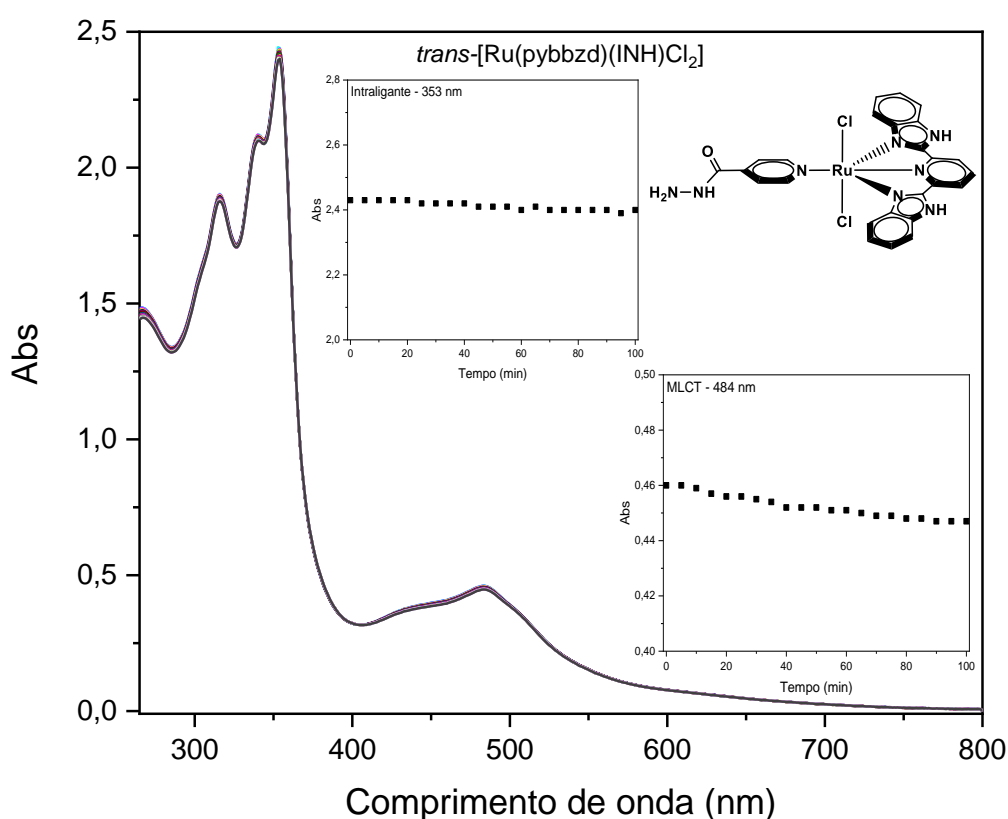


Fonte: A autora

Através destes estudos cinéticos percebeu-se a influência do solvente em promover alterações no composto na conformação *trans*. Esse estudo se faz relevante para orientar quais solventes empregar, por exemplo, nos ensaios biológicos ou outros tipos de estudos de reatividade. Em nenhum dos solventes estudado, após o tempo reacional de 100 min, houve conversão da conformação *trans* para *cis*, esse tipo de isomerização só foi possível quando o composto foi irradiado.

Para os complexos contendo o ligante 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina as suas estabilidades ao abrigo da luz foram investigadas em DMSO, na concentração de 1 mmol L⁻¹, durante 100 minutos, similarmente aos estudos anteriores. Nessas condições o complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] mostrou-se aparentemente estável, sem variação espectral como ilustrado na figura 51.

Figura 51 - Monitoramento espectroscópico do complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂], em DMSO na concentração de 1 mmol L⁻¹, na ausência de luz por 100 min a 25° C.



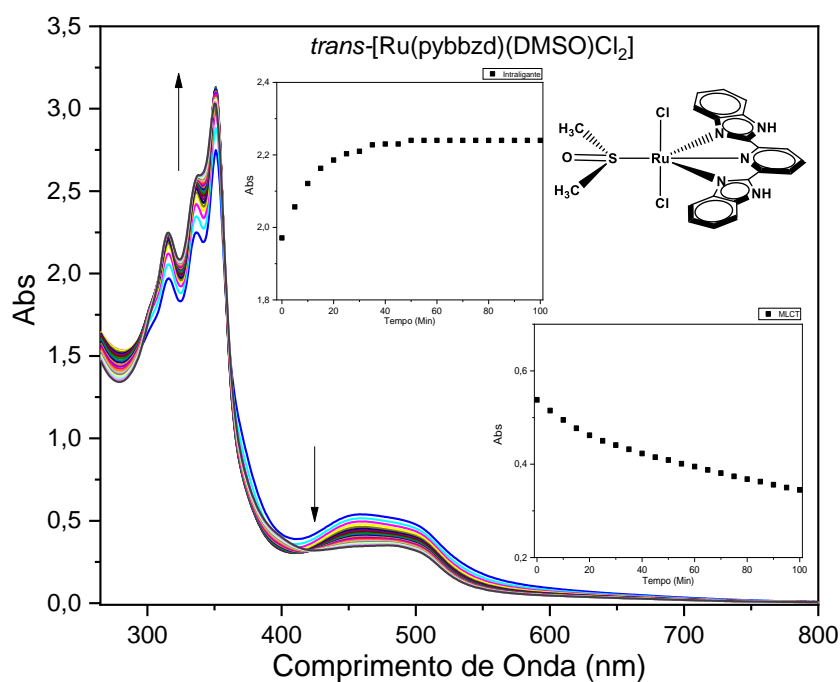
Fonte: A autora

Entretanto, o complexo precursor apresentou-se bastante instável, na ausência de luz, com expressiva mudança de seu perfil espectral após 100 minutos, sem a identificação de qualquer ponto isobéptico, a figura 52 ilustra este comportamento.

Constatou-se uma sucessiva redução da intensidade das bandas na região do visível (MLCT) e um aumento nas bandas intraligantes, comportamento que se repetiu com irradiação de luz, evidenciando que o composto é instável. Entretanto, somente essa observação, apesar de sugestiva, não é suficiente para inferir que esteja ocorrendo a troca de ligantes com o solvente, sendo necessário estudos adicionais para identificar que alterações estão ocorrendo.

Assim, similarmente ao descrito anteriormente, investigou-se outros solventes a fim de identificar se o complexo se manteria inalterado, tendo sido empregado etanol e água. O comportamento nestes solventes foi bastante promissor, havendo mudanças lentas e discretas em água, enquanto em etanol o complexo se manteve plenamente inalterado como ilustrado nas figuras 53 e 54.

Figura 52 - Monitoramento espectroscópico do complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂], em DMSO na concentração de 1 mmol L⁻¹, na ausência de luz por 100 min a 25° C.



Fonte: A autora

Figura 53 - Monitoramento espectroscópico do complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂], em água na concentração de 1 mmol L⁻¹, na ausência de luz por 100 min a 25° C.

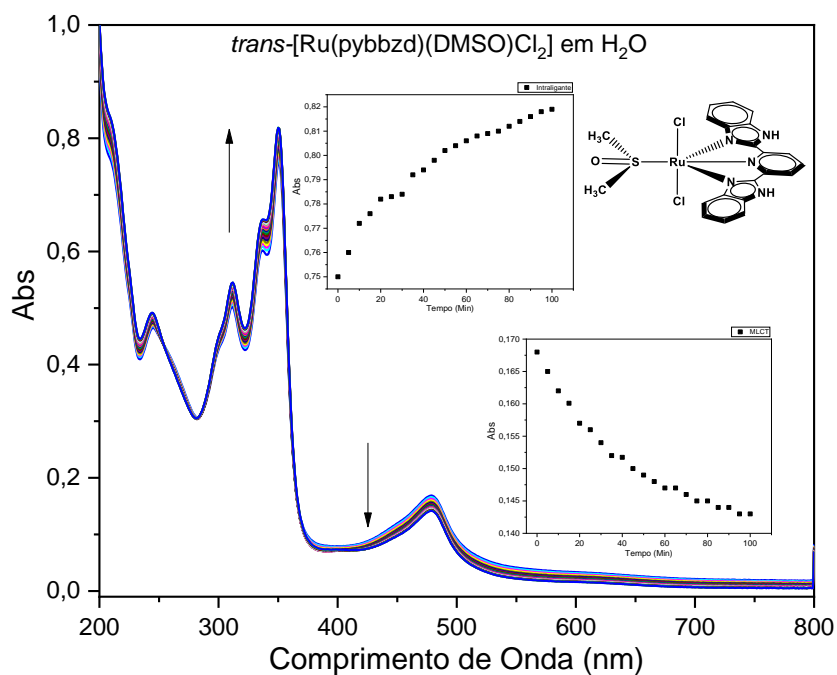
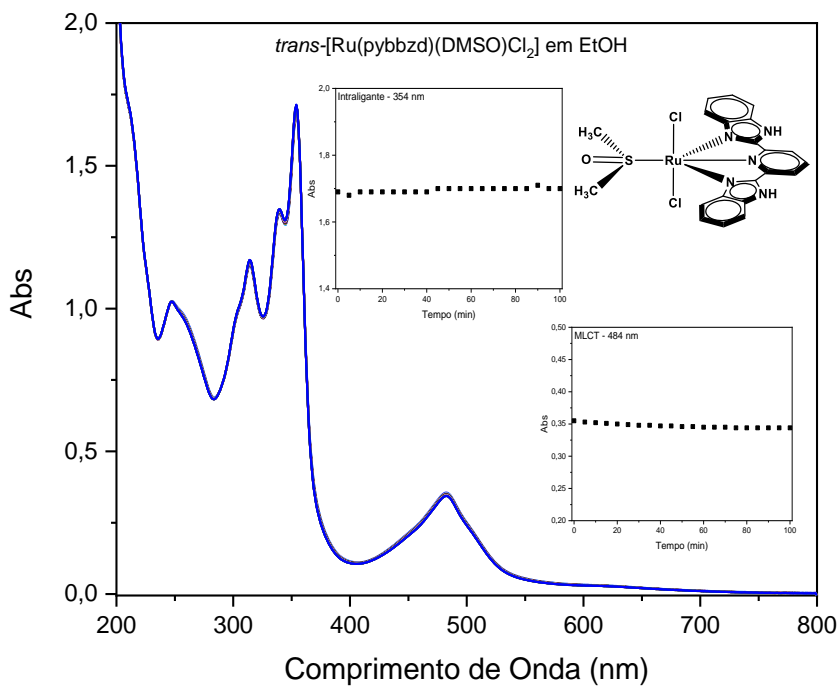


Figura 54 - Monitoramento espectroscópico do complexo *trans*-[Ru(pybbiz)(DMSO)Cl₂], em EtOH na concentração de 1 mmol L⁻¹, na ausência de luz por 100 min a 25° C.



Os dados obtidos pelos estudos de estabilidade térmica são de grande importância para conhecimento da reatividade/estabilidade dos complexos em vários solventes, e estes servirão para direcionar futuros experimentos que dependam da reatividade destes compostos, particularmente, os estudos biológicos.

4.4.3 Efeito solvato-crômico dos solventes nos complexos metálicos

Os efeitos dos solventes sobre os fenômenos químicos são complexos porque existem vários mecanismos de interação soluto-solvente. Todavia, há uma necessidade de se entender melhor os processos de solvatação nos fenômenos químicos, uma vez que a maioria das reações são realizados na fase líquida.

O solvente participa no processo de transferências de prótons e na solvatação de íons, espécies dipolares, capacidade de doação de ligações de hidrogênio ou “acidez”, e capacidade de aceitação de ligação de hidrogênio ou “basicidade”, etc. (EL SEOUD, 2010). Tendo em vista o efeito do processo de solvatação sobre os processos químicos, inclusive estabilizando espécies ou conduzindo-as a outros isômeros, realizou-se um estudo com os complexos sintetizados neste trabalho, a fim de verificar se estes sofreriam alterações espectroscópicas na região do UV-Vis ao interagirem com solventes diferentes.

As Figuras 55 e 56 trazem os espectros eletrônicos na região do UV-Vis para os complexos *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], solubilizados em diferentes solventes (acetonitrila, acetona, DMF, DMSO, etanol, metanol e água), na concentração de 1 mmol L⁻¹. As leituras dos espectros ocorreram logo após a total dissolução dos complexos nos respectivos solventes, avaliou-se os deslocamentos das bandas MLCT's dos complexos ao longo da faixa espectral da região do UV-Vis.

Figura 55 - Espectros eletrônicos de absorção para o complexo *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] em solventes de distintas polaridades, na concentração de 1 mmol L⁻¹.

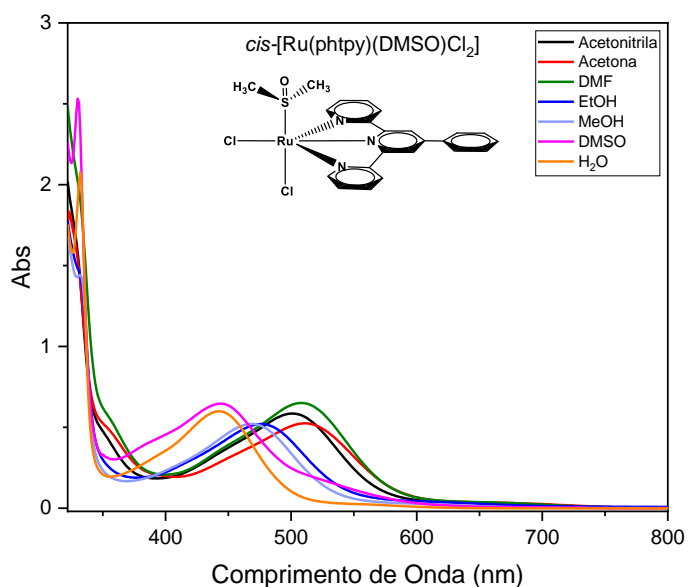
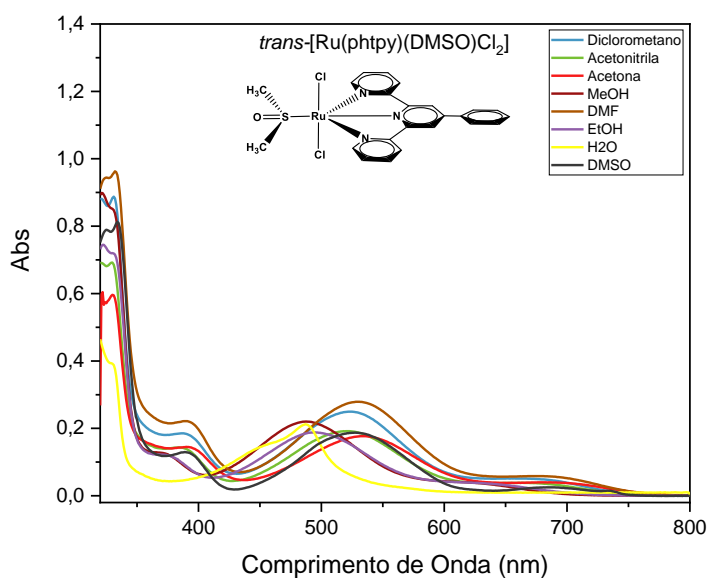


Figura 56 - Espectros eletrônicos de absorção para o complexo *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] em solventes de distintas polaridades, na concentração de 1 mmol L⁻¹.



A Tabela 12 apresenta os valores de máximos de absorção da banda MLCT para esses dois complexos nas conformações *cis* e *trans*.

Tabela 12 - Efeito dos solventes na banca MLCT dos complexos *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂].

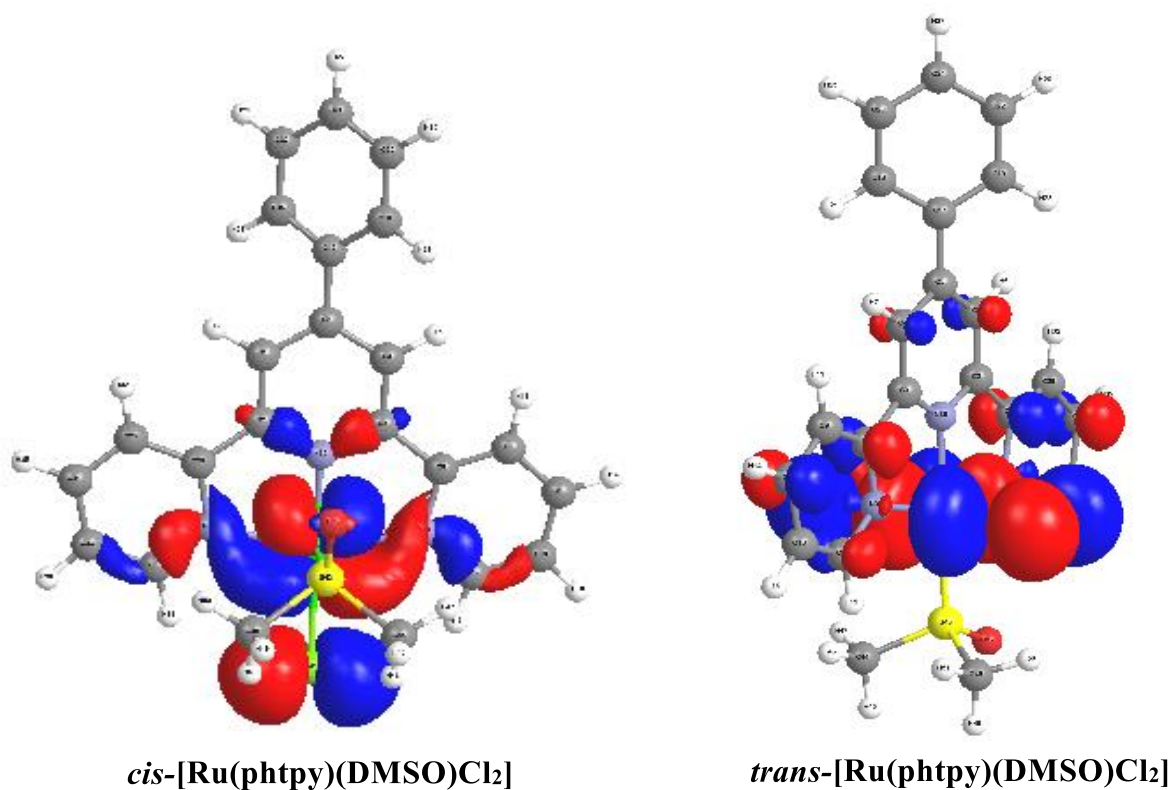
Solvente		Momento Dipolar (μ)*	Número de Doador** (kcal/mol)	<i>cis</i> $\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	<i>trans</i> $\lambda_{\text{máx}}$ (nm)
Aprótico	DMF	3,37	26,6	508	530
	DMSO	3,96	29,8	444	527
	Acetonitrila	3,92	14,1	502	521
	Acetona	2,88	17	512	535
	Diclorometano	1,6	1	-	524
Prótico	H ₂ O	1,85	18	443	487
	MeOH	1,7	19	469	488
	EtOH	1,69	32	476	495

Fonte: A autora

*Romero *et al.* (2002) **Nelson (2003) Chipperfield (1999)

Com base nos valores apresentados na Tabela 9, pode-se verificar que os dois compostos se comportam de maneira semelhante dependendo do meio em que estão dissolvidos, apresentando deslocamentos batocrômicos e hipsocrômicos nas bandas MLCT's. Sabe-se que a polaridade da molécula e do meio são determinantes para o tipo de interação que ocorrerá entre ambos. A geometria conformacional dos dois complexos *cis* e *trans* faz com que estes tenham polaridades distintas (μ *cis* = 14,79 e *trans* = 9,75, dados obtidos pelos cálculos TD-DFT) e cada um interagirá diferentemente com o solvente ou mesmo possibilitará mudanças químicas do próprio complexo, como substituições de ligantes por moléculas do solvente. A figura 57 apresenta as estruturas espaciais dos dois complexos *cis* e *trans*, assim como também o contorno dos orbitais de fronteira HOMO e LUMO para os dois complexos.

Figura 57 - Estruturas espaciais para os complexos *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂].



Fonte: A autora

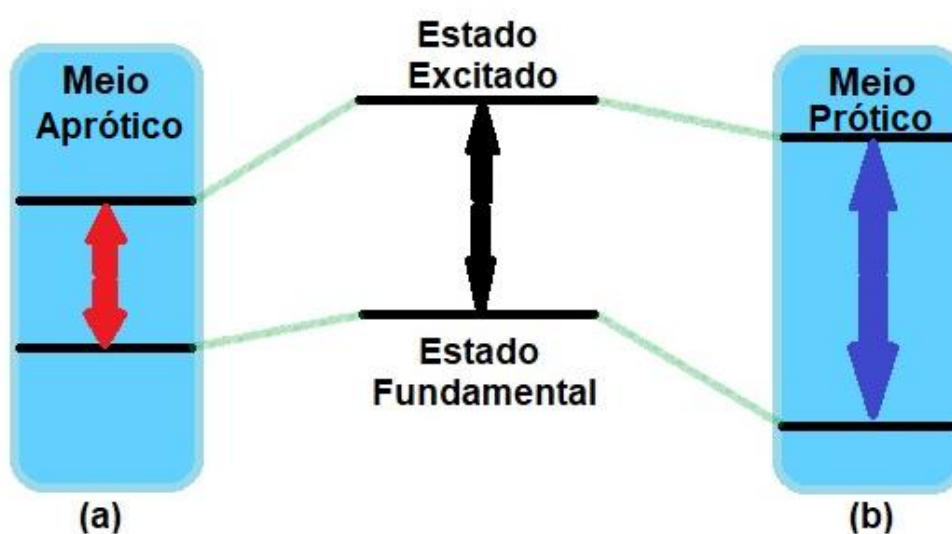
A posição axial e meridional do ligante DMSO influencia diretamente a interação com os solventes, uma vez que o grupo sulfóxido (S=O) pode formar ligações de hidrogênio com solventes polares próticos por exemplo (NIGAM; RUTAN, 2001) (GEORG, 2006). Essa tendência pode ser vista pelos valores apresentados na tabela 9, sendo constatado que para o complexo na conformação *trans* os valores de $\lambda_{\text{máx}}$ se encontram um pouco mais deslocados para maiores comprimentos de onda do que os compostos na conformação *cis*, para os solventes próticos. Isso pode ser explicado, uma vez que o grupo sulfóxido na conformação *trans* se encontra menos impedido estericamente para realizar ligações de hidrogênio com os solventes.

Para os solventes H₂O, EtOH e MeOH há um desvio hipsocrômico para menores comprimentos de onda quando comparado aos solventes apróticos (ambos polares) para ambos os complexos (*cis* e *trans*) nestes solventes. Em solventes com a possibilidade de promoverem ligações de hidrogênio com os complexos, é esperado que a energia de estabilização do estado

excitado do meio se torne mais polarizável, aumentando o *gap* de energia deslocando estes para regiões de menor comprimento de onda (MARINI, 2010) (GEORG, 2006)

No caso de solventes apróticos, em que não há a formação de ligações de hidrogênio, mas ocorrem transições do tipo $\pi-\pi^*$ e $n-\pi^*$, dependendo do tipo de interação com esses orbitais, elas se deslocam para o vermelho ou para o azul. Na transição $n-\pi^*$, por exemplo, no estado excitado o elétron ocupará um orbital geralmente deslocalizado, fazendo com que esse estado excitado seja mais localizado que o estado fundamental que interagirá mais com o solvente, aumentando o *gap* de energia, levando ao desvio para o azul (GEORG, 2006). Para as interações $\pi-\pi^*$, a interação com o solvente no estado excitado é maior, tornando este mais polarizável e deslocando-o deslocado para o vermelho (MARINI, 2010) (GEORG, 2006). Pode-se observar que para os complexos estudados, o seu estado excitado é mais estabilizado que o estado fundamental, e assim diminui a energia deslocando os comprimentos de onda para maiores valores, apresentando assim deslocamento batocrômico. Esses fenômenos podem ser visualizados na figura 58.

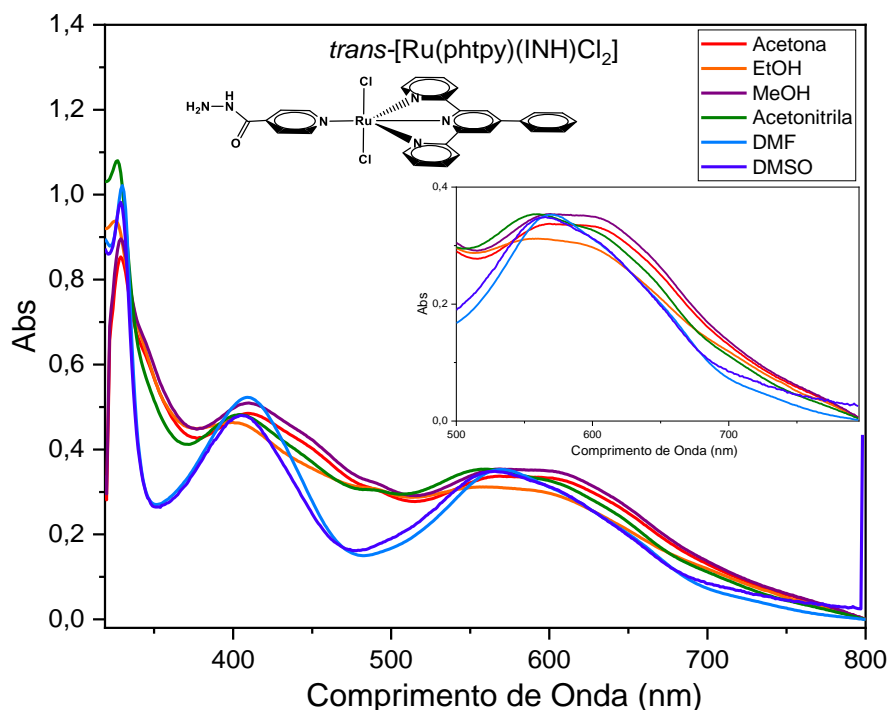
Figura 58 - Ilustração do fenômeno de solvatocromismo para solventes apróticos. (a) estado excitado interage mais com o meio do que o estado fundamental, diminuindo a energia de estabilização. (b) O processo inverso é observado, a interação com o estado fundamental é maior do que no estado excitado, fazendo com que a energia do estado fundamental diminua, aumentando a energia de estabilização.



Fonte: Adaptado de Georg (2006).

O mesmo estudo foi realizado para o complexo final contendo o ligante INH coordenado. A figura 59 apresenta o espectro eletrônico na região do UV-Vis para o complexo *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂].

Figura 59 - Espectro eletrônico de absorção para o complexo *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] em solventes de distintas polaridades, na concentração de 1 mmol L⁻¹.



Fonte: A autora

Por meio do espectro eletrônico experimental, para a primeira banda MLCT, localizada próximo a 400 nm, não há desvios espectroscópicos consideráveis para o complexo final *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂]. Já para a segunda banda, localizada próximo a 600 nm, há desvios para regiões de menor ou maior energia entre os solventes utilizados. A tabela 13 apresenta os valores de máximos de absorção das bandas MLCT para este complexo.

A energia do *gap* de transição entre os orbitais HOMO e LUMO para a banda MLCT próximo a região do UV para este complexo não sofre grandes desvios espectrais com o meio em que este composto está solvatado. Por outro lado, a banda MLCT próxima a 600 nm sofre desvios batocrômico e hipsocrômicos, apresentando comportamento semelhante aos complexos precursores, só que mais discretos. O ligante INH poderia, em princípio, estabelecer ligações do tipo hidrogênio com solventes próticos, mas este comportamento não foi tão observado. Pelos cálculos TD-DFT pode-se obter o valor do momento dipolar do complexo

final *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] com valor $\mu = 5,61$, comparando este valor aos dos precursores (μ *cis* = 14,79 e *trans* = 9,75) pode-se verificar que houve decréscimo no momento dipolar da molécula, e esta não interagirá tão fortemente com o solvente polares como os precursores, o que justificaria os desvios espectrais mais discretos apresentados.

Tabela 13 - Efeito dos solventes nas bandas MLCT do complexo *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂].

Solvente		Momento Dipolar (μ)*	Número de Doador** (Kcal/mol)	MLCT 1 $\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	MLCT 2 $\lambda_{\text{máx}}$ (nm)
Aprótico	DMF	3,37	26,6	410	571
	DMSO	3,96	29,8	407	566
	Acetonitrila	3,92	14,1	407	561
	Acetona	2,88	17	410	568
Prótico	MeOH	1,7	19	404	545
	EtOH	1,69	32	406	552

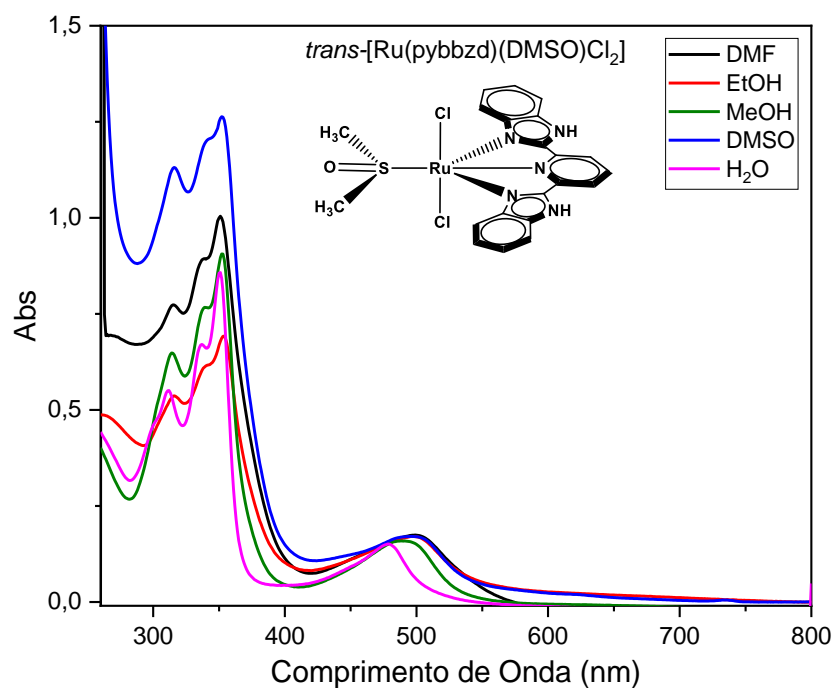
Fonte: A autora

*Romero et al. (2002) **Nelson (2003) Chipperfield (1999)

Esses estudos foram relevantes para apresentar o quanto o solvente pode influenciar diretamente nas mudanças espectrais e nos níveis energéticos dos complexos sintetizados. Os espectros eletrônicos na região do UV-Vis apresentam desvios batocrômicos e hipsocrômicos, mas não a formação de pontos isobésticos com o passar do tempo, o que nos permite sugerir que não houve a formação de novas espécies químicas, e somente a influência do solvente no meio reacional. Mais uma vez os estudos são de grande relevância para a escolha do solvente em futuros estudos com estes complexos.

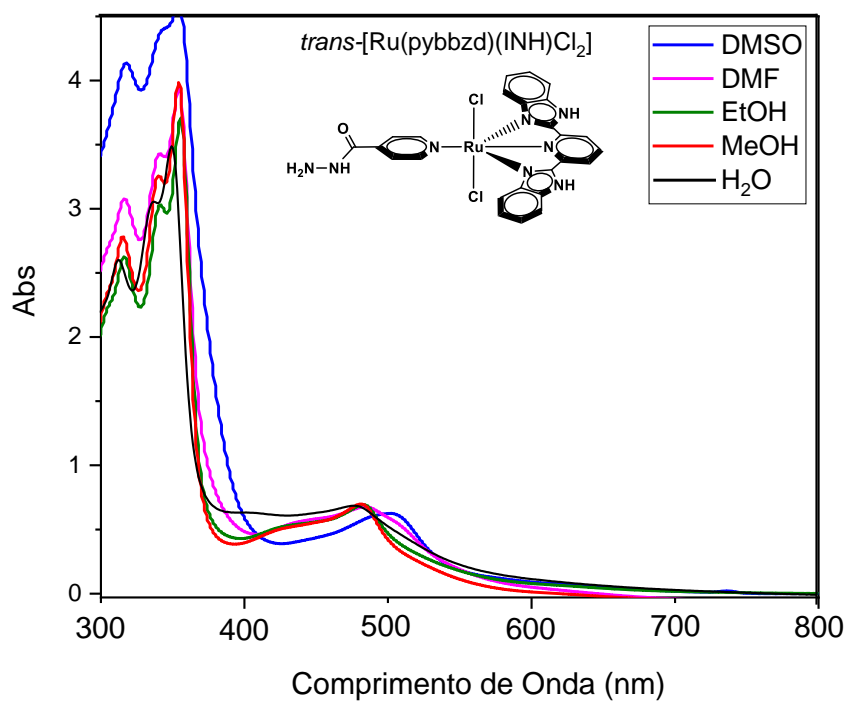
Estudos similares foram realizados para os complexos contendo o ligante pybbzd. As figuras 60 e 61 apresentam os espectros eletrônicos na região do UV-Vis para os complexos *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂]. Mais uma vez as leituras dos espectros ocorreram logo após a total dissolução dos complexos nos respectivos solventes, avaliou-se os deslocamentos das bandas MLCT's dos complexos ao longo da faixa espectral da região do UV-Vis.

Figura 60 - Espectro eletrônico de absorção para o complexo $trans$ -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] em solventes de distintas polaridades na concentração de 1 mmol L⁻¹.



Fonte: A autora

Figura 61 - Espectro eletrônico de absorção para o complexo $trans$ -[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] em solventes de distintas polaridades na concentração de 1 mmol L⁻¹.



Fonte: A autora

A tabela 14 abaixo apresenta os valores de absorção eletrônica ($\lambda_{\text{máx}}$) da banda MLCT para esses dois compostos, precursor e o final.

Tabela 14 - Efeitos dos solventes na banca MLCT dos compostos *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] em diversos solventes.

	Solvente	Momento Dipolar (μ)*	Número de Doador** (Kcal/mol)	<i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂] $\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	<i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂] $\lambda_{\text{máx}}$ (nm)
Aprótico	DMSO	3,96	29,8	498	651
	DMF	3,37	26,6	500	643
Prótico	H ₂ O	1,85	1,85	480	639
	MeOH	1,7	1,7	496	641
	EtOH	1,69	1,69	498	642

Fonte: A autora

*Romero et al. (2002) **Nelson (2003) Chipperfield (1999)

Para o complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] observou-se deslocamentos muito discretos de natureza hipsocrômica ou batocrômica para a maioria dos solventes, exceto para H₂O, cujo desvio foi hipsocrômico. Esse fenômeno pode ser explicado tal como anteriormente, sendo que a H₂O foi o único solvente capaz de estabelecer ligações mais fortes de hidrogênio, esse tipo de interação aumenta o desdobramento entre os orbitais exigindo mais energia para as transições eletrônicas. Para os demais solventes pode-se levar a inferir que o *gap* de energia entre os orbitais HOMO e LUMO para este complexo não sofre grandes alterações com o meio, e o complexo permanece praticamente estável e com basicamente os mesmos níveis energéticos.

Para o complexo final *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] o mesmo comportamento foi observado, quase todos os solventes não apresentaram desvios no espectro eletrônico, apenas o solvente DMSO apresentou desvio considerável batocrômico para o vermelho. Dentre os solventes utilizados este é o que apresenta maior momento dipolar (μ) o que lhe permite maior interação com o estado excitado dipolar da molécula, estabilizando a molécula e necessitando de menor energia para a transição eletrônica, logo deslocando o espectro para regiões com maiores comprimentos de onda.

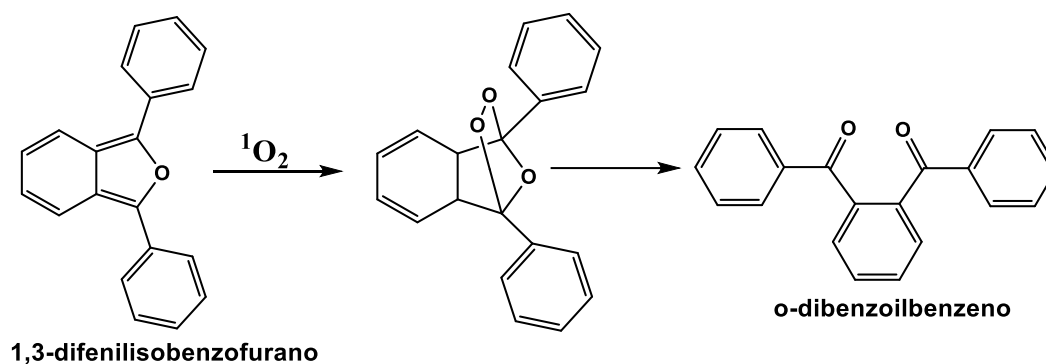
A ausência de mudança nos perfis espectroscópicos dos complexos *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] na presença de vários solventes, torna-os interessante para termos um padrão espectroscópico fundamental, uma vez que

dependendo do meio em que estes estejam solvatados, os solventes não influenciarão nos níveis energéticos destes compostos.

4.5 Estudo da geração de radical reativo de oxigênio singlete $^1\text{O}_2$.

O composto 1,3 difenilisobenzofurano (DPBF) foi utilizado como sonda para detectar a formação de oxigênio singlete, via fluorescência, através da reação entre $^1\text{O}_2$ e essa sonda orgânica. A reação que ocorrer é descrita na figura 62, em que se busca monitorar a geração de oxigênio singlete pelos compostos irradiados com luz.

Figura 62 - Equação química da reação entre DPBF e oxigênio singlete.

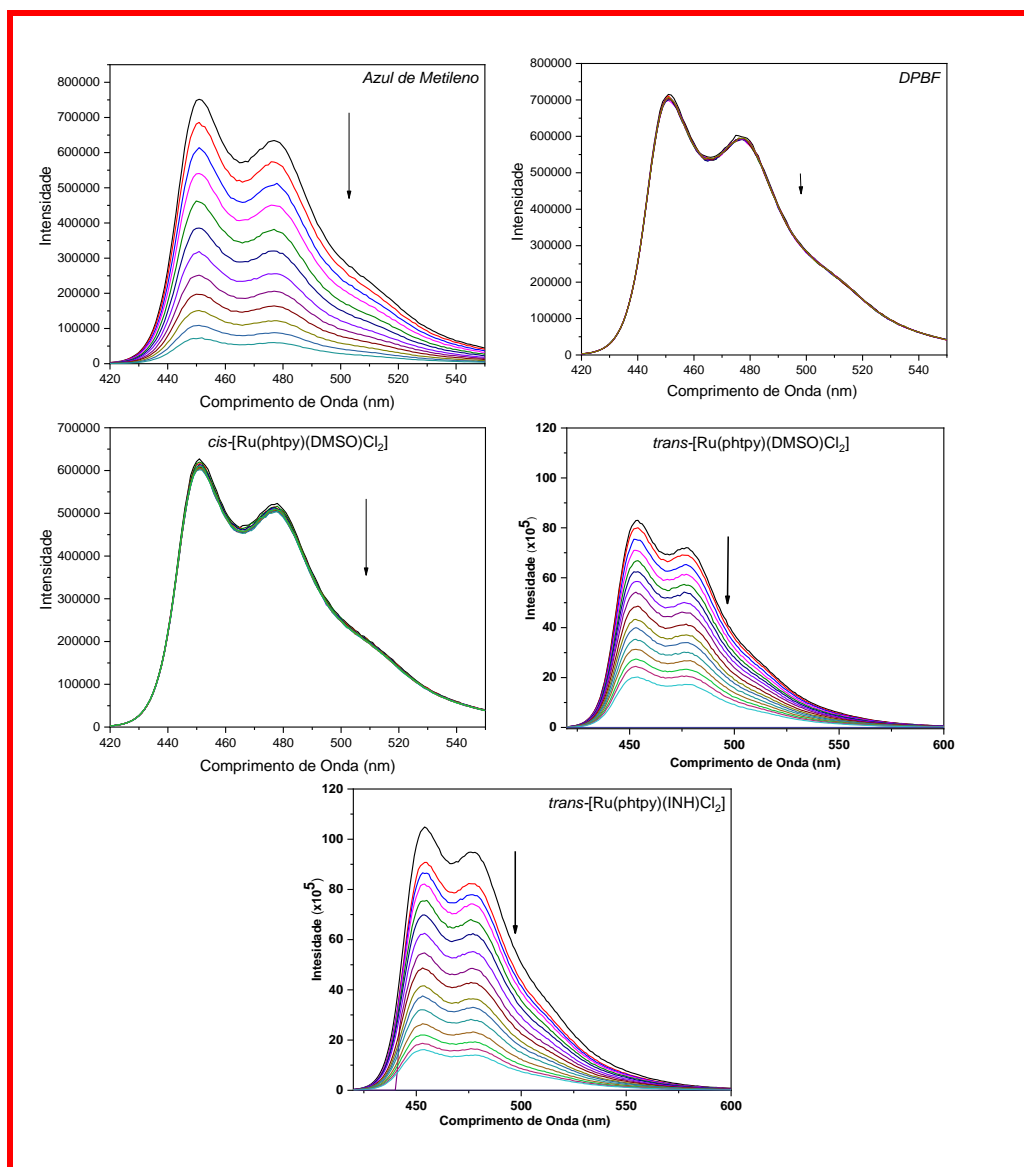


Fonte: A autora

Os estudos para os complexos com ligante phtpy foram realizados irradiando as amostras no vermelho e no azul em diversos solventes. Os espectros de emissão apenas do DPBF e deste na presença dos complexos *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] irradiados com luz vermelha foram obtidos em acetonitrila e seguem apresentados na figura 63. Observa-se para ambos os espectros uma diminuição na intensidade luminescente da banda do DPBF, contudo, na presença do padrão de geração de $^1\text{O}_2$ na região do vermelho, o azul de metileno, o decaimento foi maior, revelando a possível geração de oxigênio singlete.

Figura 63 - Espectro de emissão do DPBF em função do tempo de irradiação na (a) ausência e (b) presença de Azul de Metileno; (c) *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂]; (d) *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], e (e) *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], ambos nas mesmas concentrações de 16 μmol L⁻¹ em acetonitrila. Fendas:0,3 mm, λ_{exc}= 410 nm e emissão de 420-610 nm.

Amostras irradiada *ex situ* usando LED vermelho.

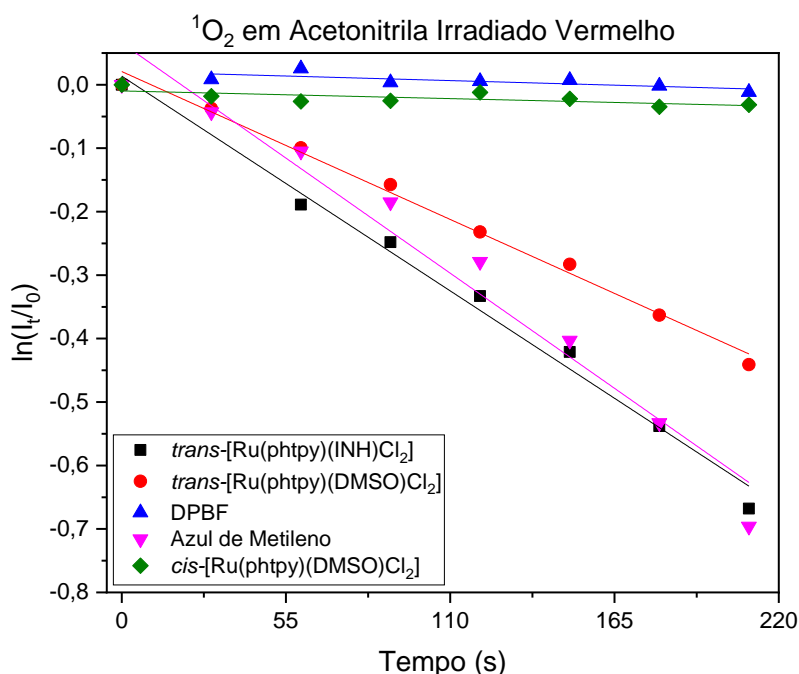


Fonte: A autora

Os coeficientes angulares das curvas cinéticas do gráfico $\ln(I/I_0)$ (variação das intensidades de emissão em vários tempos) vs tempo (figura 64) de irradiação da amostra e do complexo padrão quando aplicados na equação (1) (WILKINSON et al, 1995), é possível obter os rendimentos quânticos de geração de oxigênio singlete. O complexo *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] apresentou valores significativos de geração de ¹O₂ (Φ_{Δ} = 0,38), quando

comparado ao padrão azul de metileno ($\Phi_{\Delta}= 0,64$, em acetonitrila). O complexo precursor *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] também apresentou um perfil de geração de ¹O₂ significativo ($\Phi_{\Delta}= 0,28$), e bem próximo ao complexo *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂]. Sugere-se que o estado MLCT destes complexos possa estar atuando como canal de transferência de energia para excitar o oxigênio molecular (³O₂). Apesar das curvas não se apresentarem tão inclinadas como a do padrão azul de metileno, deve-se avaliar se outros processos que consumam essa espécie não estejam ocorrendo. Esses valores são de grande relevância uma vez que muitos complexos não apresentam ou apresentam baixos valores de geração de ¹O₂ quando irradiados particularmente na região do vermelho. Todavia, convém ainda usarmos posteriormente outras estratégias de medição de oxigênio singlete, a fim de assegurar esse comportamento. Curiosamente, o complexo *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] não apresentou qualquer capacidade de fotogerar oxigênio singlete, bem diferente do complexo na sua forma *trans*.

Figura 64- Consumo de DPBF em função do tempo de irradiação como controle e na presença de azul de metileno e dos complexos *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂].

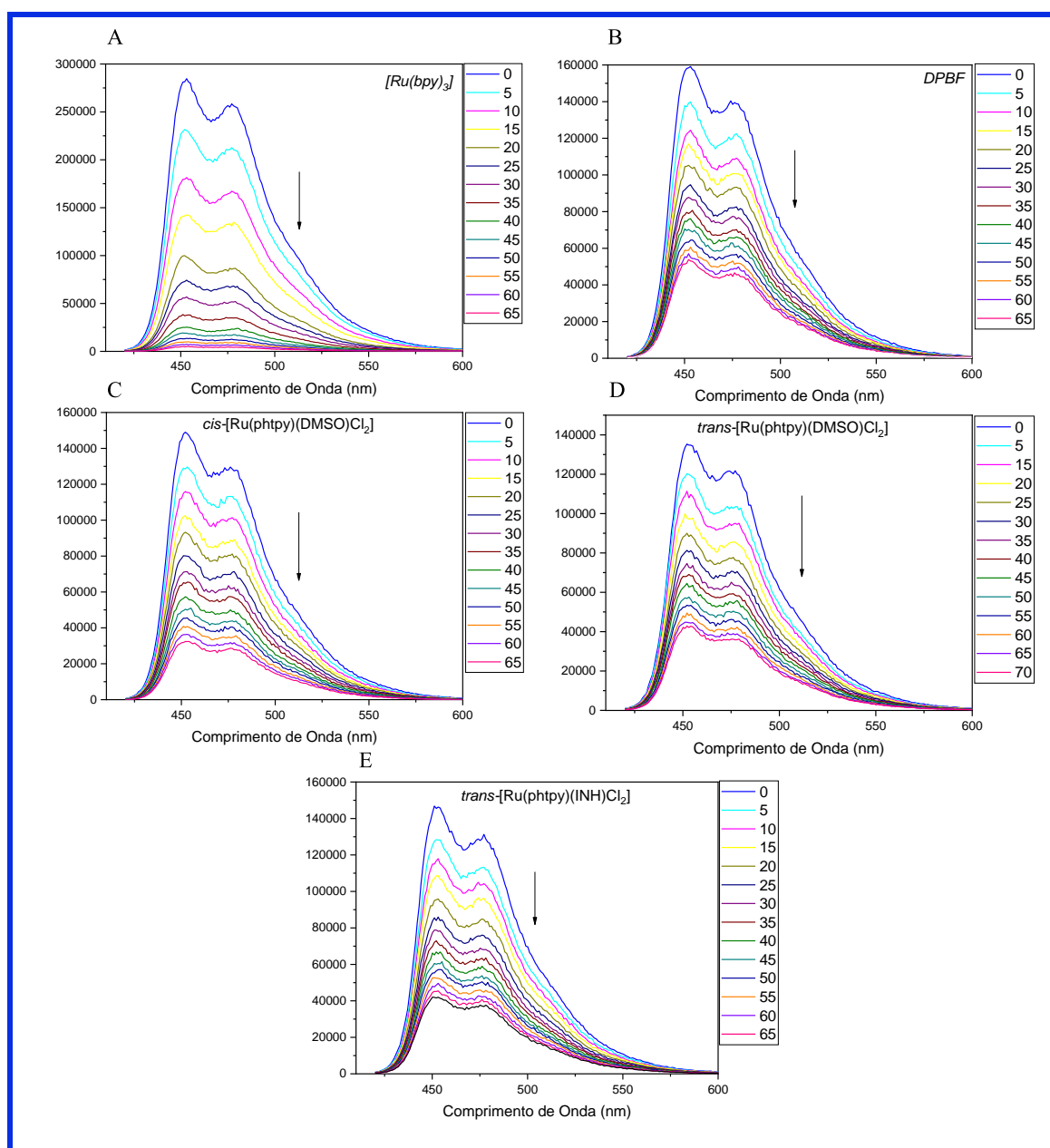


Fonte: A autora

Os espectros de emissão apenas do DPBF e deste na presença dos complexos *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] irradiados com luz azul foram obtidos em acetonitrila e seguem apresentados na figura 65.

Figura 65- Espectro de emissão do DPBF em função do tempo de irradiação na (a) ausência e (b) presença de [Ru(bpy)₃]²⁺; (c) *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂]; (d) *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], e (e) *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], ambos nas mesmas concentrações de 16 μmol L⁻¹ em acetonitrila. Fendas:0,3 mm, λ_{exc}= 410 nm e emissão de 420-610 nm.

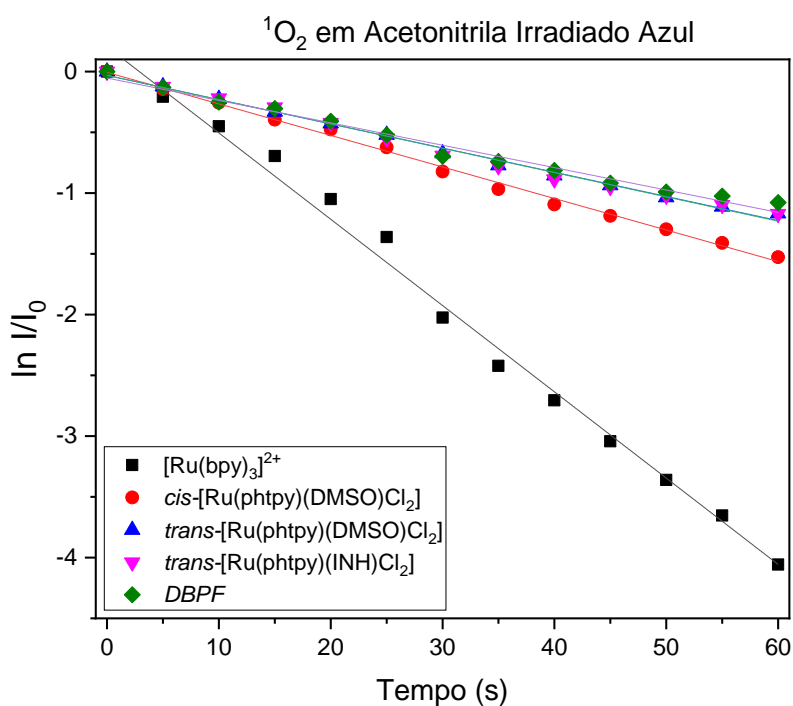
Amostra irradiada *ex situ* usando LED azul.



Fonte: A autora

O mesmo procedimento já descrito anteriormente foi realizado a fim de obtenção dos coeficientes angulares das curvas de decaimento para estes experimentos. Observa-se que para os complexos precursor *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e complexo final *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] (de acordo com a figura 66) os valores de geração de ¹O₂ são praticamente nulos, uma vez que suas retas apresentam perfil semelhante ao da sonda DPBF, estando dentro da margem de erro da análise. Quando comparado ao padrão [Ru(bpy)₃]²⁺ (Φ_{Δ} = 0,84 em acetonitrila) o complexo precursor *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] apresentou um perfil de geração de ¹O₂ mais significativo (Φ_{Δ} = 0,37).

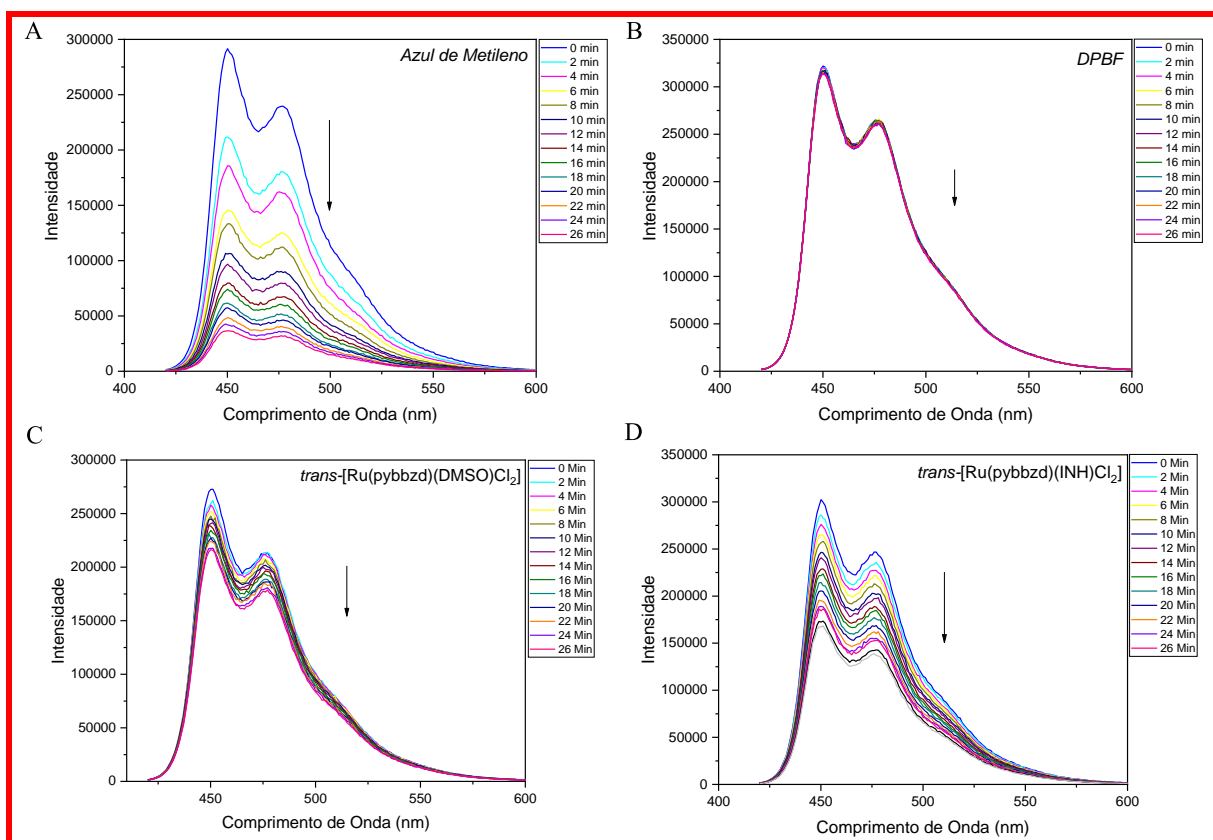
Figura 66 - Consumo do DPBF em função do tempo de irradiação como controle e na presença de [Ru(bpy)₃]²⁺ e dos complexos *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂].



Fonte: A autora

Os mesmos estudos foram realizados para os complexos com ligante pybbzd, estes foram irradiados com LED vermelho e com LED azul em acetonitrila. Os espectros de emissão apenas do DPBF e deste na presença dos complexos *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] irradiados com luz vermelha obtidos em Acetonitrila seguem apresentados na figura 67.

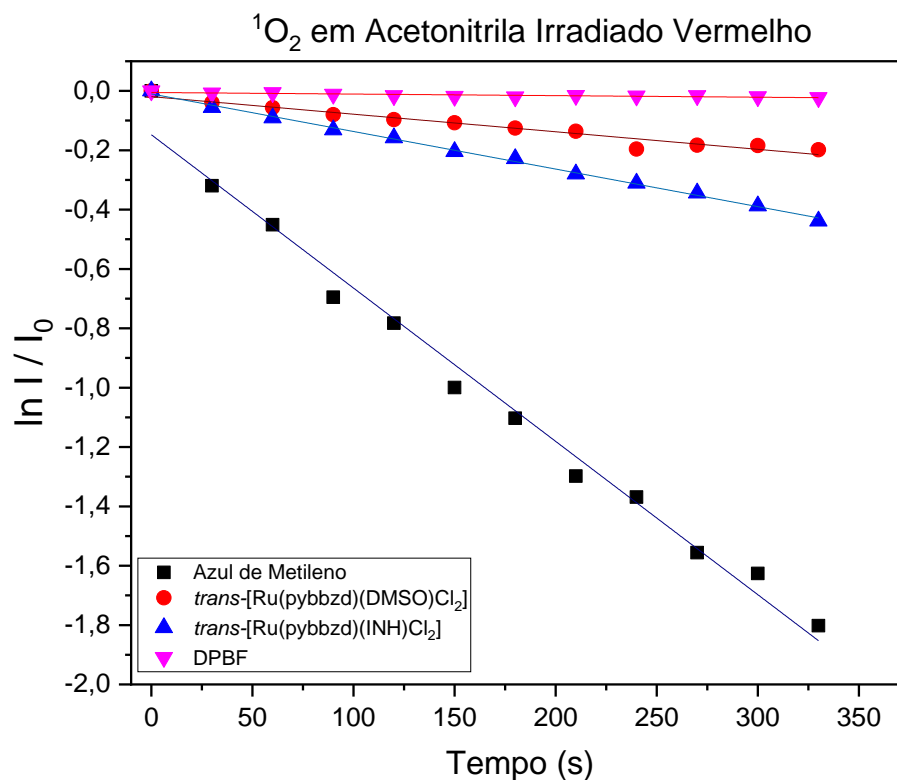
Figura 67 - Espectro de emissão do DPBF em função do tempo de irradiação na (a) presença de azul de metileno; (b) ausência de azul de metileno; (c) *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂]; (d) *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂], ambos nas mesmas concentrações de 16 μmol L⁻¹ em Acetonitrila. Fendas:0,3 mm, λ_{exc}= 410 nm e emissão de 420-610 nm. Amostra irradiada *ex situ* usando LED vermelho.



Fonte: A autora

Observa-se que para o complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] (de acordo com a figura 68) apresenta valores ainda atrativos de geração de ¹O₂ (Φ_{Δ} = 0,13), quando comparado ao padrão azul de metileno (Φ_{Δ} = 0,52 em acetonitrila). O complexo precursor *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] não apresentou um perfil de geração ¹O₂ que fosse mensurável com segurança.

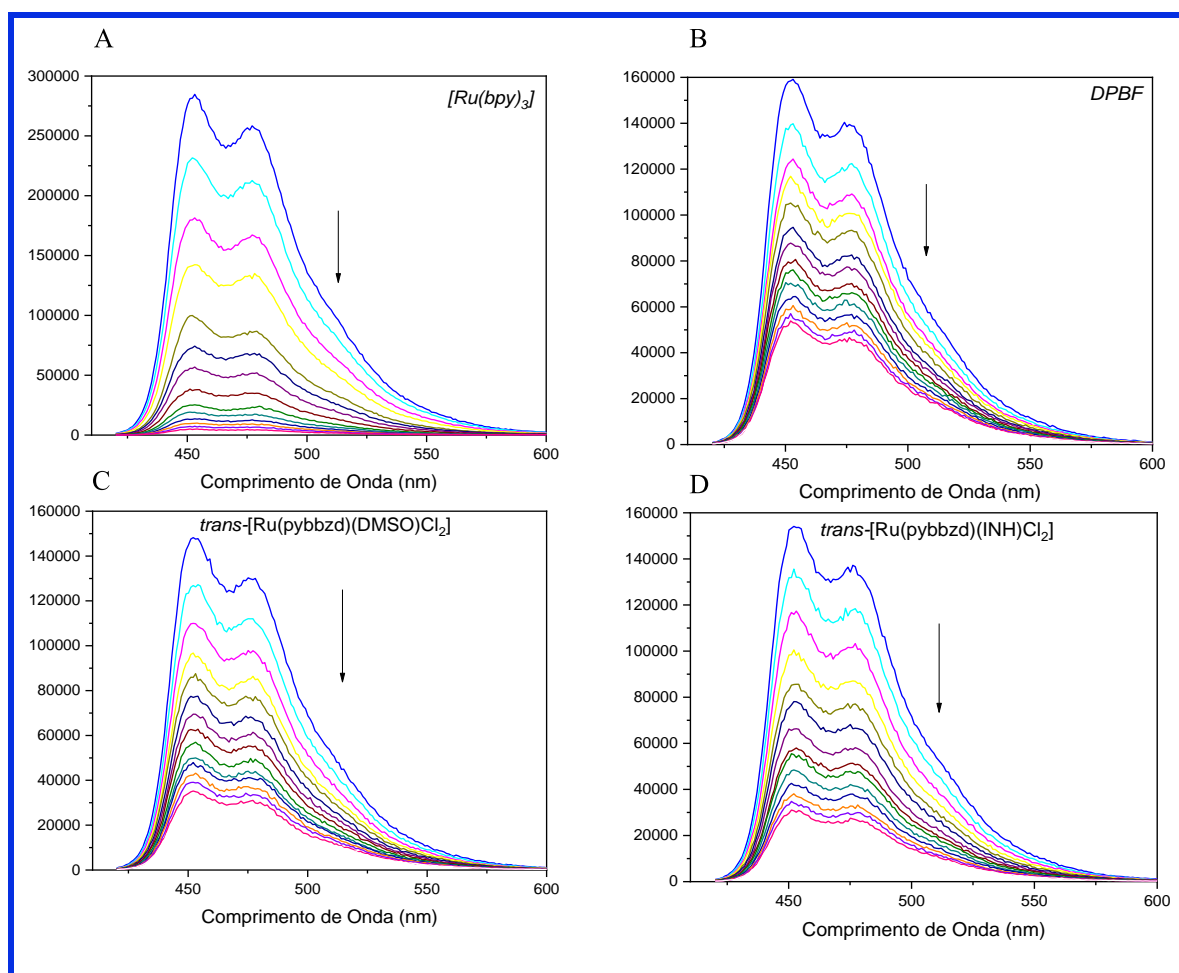
Figura 68- Consumo do DPBF em função do tempo de irradiação como controle e na presença de azul de metileno e dos complexos *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂].



Fonte: A autora

Os espectros de emissão apenas do DPBF e também deste na presença dos complexos *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] irradiados com luz azul foram obtidos em acetonitrila e seguem apresentados na figura 69.

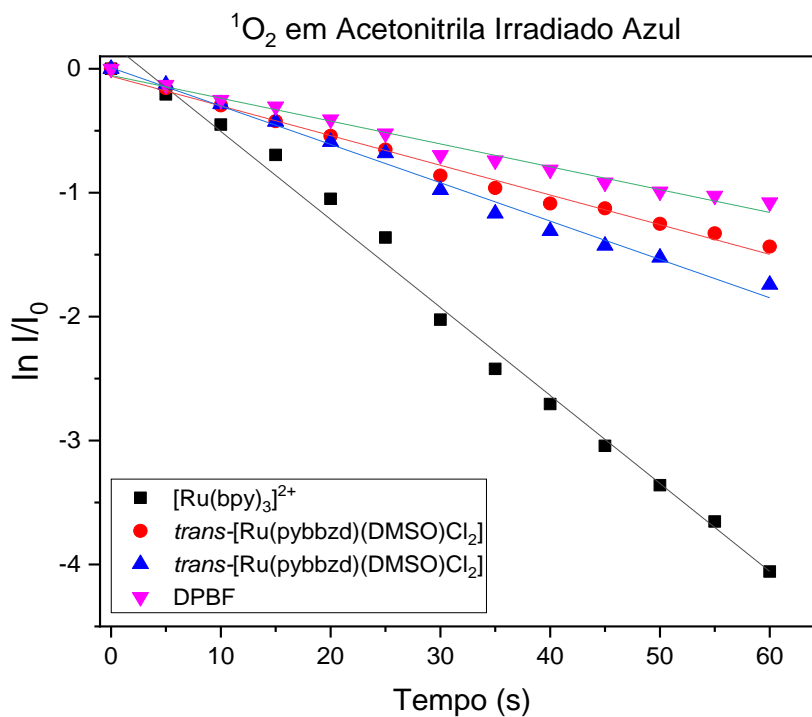
Figura 69 - Espectro de emissão do DPBF em função do tempo de irradiação na (a) ausência e (b) presença de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$; (c) *trans*- $[\text{Ru}(\text{pybbzd})(\text{DMSO})\text{Cl}_2]$; (d) *trans*- $[\text{Ru}(\text{pybbzd})(\text{INH})\text{Cl}_2]$, ambos nas mesmas concentrações de $16 \mu\text{mol L}^{-1}$ em acetonitrila. Fendas: 0,3 mm, $\lambda_{\text{exc}} = 410 \text{ nm}$ e emissão de 420-610 nm. Amostra irradiada *ex situ* usando LED azul.



Fonte: A autora

Observa-se que para o complexo *trans*- $[\text{Ru}(\text{pybbzd})(\text{INH})\text{Cl}_2]$ (de acordo com a figura 70) apresenta valores interessantes de geração de $^1\text{O}_2$ ($\Phi_{\Delta} = 0,37$), quando comparado ao padrão $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ ($\Phi_{\Delta} = 0,84$ em acetonitrila), sendo esse valor é atrativo. O complexo precursor *trans*- $[\text{Ru}(\text{pybbzd})(\text{DMSO})\text{Cl}_2]$ também apresentou um perfil de geração $^1\text{O}_2$, ainda que um pouco menor ($\Phi_{\Delta} = 0,28$). A tabela 15 apresenta os valores de geração de $^1\text{O}_2$ (Φ_{Δ}) para os complexos estudados.

Figura 70 - Consumo do DPBF em função do tempo de irradiação como controle e na presença de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ e dos complexos *trans*- $[\text{Ru}(\text{pybbzd})(\text{DMSO})\text{Cl}_2]$ e *trans*- $[\text{Ru}(\text{pybbzd})(\text{INH})\text{Cl}_2]$.



Fonte: A autora

Tabela 15 - Dados de geração de $^1\text{O}_2$ (Φ_Δ) obtidos para os complexos metálicos em estudo usando como solvente a acetonitrila.

Complexos metálicos	Irradiado (azul)	Irradiado (vermelho)
<i>cis</i> - $[\text{Ru}(\text{phtpy})(\text{DMSO})\text{Cl}_2]$	$\Phi_\Delta = 0,37$	-
<i>trans</i> - $[\text{Ru}(\text{phtpy})(\text{DMSO})\text{Cl}_2]$	-	$\Phi_\Delta = 0,28$
<i>trans</i> - $[\text{Ru}(\text{phtpy})(\text{INH})\text{Cl}_2]$	-	$\Phi_\Delta = 0,38$
<i>trans</i> - $[\text{Ru}(\text{pybbzd})(\text{DMSO})\text{Cl}_2]$	$\Phi_\Delta = 0,28$	-
<i>trans</i> - $[\text{Ru}(\text{pybbzd})(\text{INH})\text{Cl}_2]$	$\Phi_\Delta = 0,37$	$\Phi_\Delta = 0,13$

Fonte: A autora

4.6 Ensaios de concentração inibitória mínima (MIC) e atividade bactericida (MBC) em bactérias Gram positivas e negativas.

Com o objetivo de investigar se os complexos sintetizados apresentariam atividade frente a agentes patogênicos, como bactérias Gram positivas e negativas, foram realizados ensaios de concentração inibitória mínima (MIC) e concentração bactericida mínima (MBC)

com as bactérias *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* e *E. coli* com irradiação de luz azul e vermelha na região do visível e sem irradiação. Essas medidas foram realizadas em uma parceria com o Laboratório Integrado de Biomoléculas - LABS (UFC) do prof. Dr. Edson Holanda Teixeira (UFC).

Os resultados mostraram que os complexos sintetizados, com e sem irradiação de luz, não apresentaram qualquer atividade biológica nas bactérias estudadas, mesmo na concentração máxima de 500 µg/mL. Todavia, convém lembrar que a isoniazida não apresenta atividade microbicida frente aos patógenos empregados, mas é bastante efetiva frente ao *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb).

4.7 Ensaio biológicos com *Mycobacterium tuberculosis*

Foram realizados ensaios biológicos *in vitro* com *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, em uma parceria com o Centro de Pesquisas em Biologia Molecular e Funcional e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Tuberculose da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), para determinação da concentração inibitória mínima (MIC) dos complexos *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂]. Os estudos foram realizados em triplicata, todavia sem o pleno abrigo de luz. Os resultados se encontram resumidos na tabela 16.

Tabela 16 - Determinação do MIC dos complexos frente ao *M. tuberculosis* H37Rv

<i>Amostras</i>	MIC (µM)
<i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂]	44,8
<i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂]	>100
<i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂]	40,6
<i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂]	>100
<i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂]	>100
<i>Isoniazida</i>	2,8

Fonte: A autora

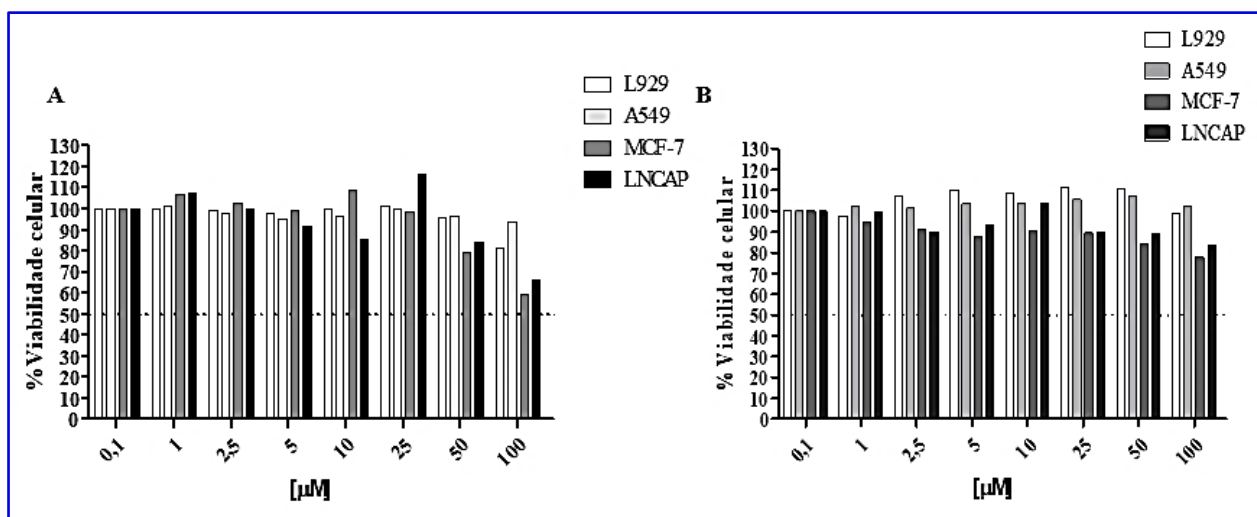
Os resultados de MIC não se mostram promissores para os complexos *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂], cujos valores foram superiores a 100 µM. Todavia, para os complexos *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], os valores de MIC de 44,8 e 40,6 µmol L⁻¹, respectivamente, se mostraram animadores. Esses valores são ainda bastante superiores ao medido para isoniazida,

que é 15 vezes menor, mas quando comparados a outros fármacos de segunda linha empregados no tratamento da tuberculose, como a cicloserina, estes resultados são bem interessantes, uma vez que a cicloserina apresenta MIC para *M. tuberculosis* variando entre 478 $\mu\text{mol L}^{-1}$ e 1920 $\mu\text{mol L}^{-1}$ (COLL, 2009), e em um trabalho recente, este fármaco apresentou valor de MIC frente às cepas MDR no valor de MIC $<313 \mu\text{mol L}^{-1}$ (GONÇALVES, 2015). Os valores de MIC, possivelmente, devem melhorar quando as amostras forem fotoirradiadas com a possível liberação de INH, o que enfrenta, temporariamente, algumas limitações técnicas para essa medida em um laboratório de biossegurança de nível 3.

4.8 Estudos da Citotoxicidade

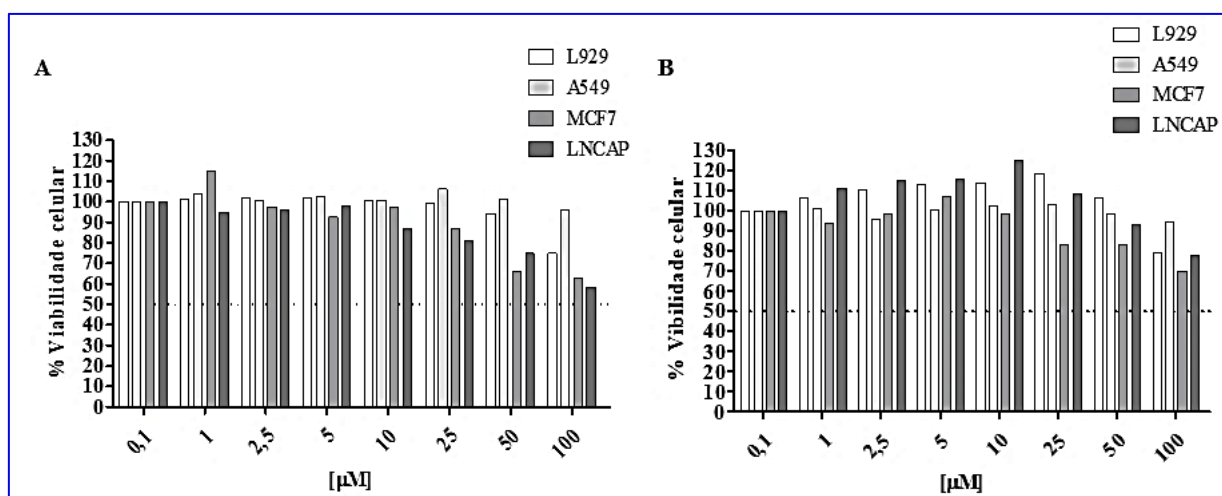
Avaliou-se também em uma colaboração ao Laboratório Integrado de Biomoléculas (LIBS) do prof. Dr Edson Holanda Teixeira (UFC), a citotoxicidade dos complexos *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂], empregando-se células das linhagens: L929 (Fibroblasto murino), A549 (carcinoma de pulmão), MCF-7 (adenocarcinoma de mama) e LNCAP (carcinoma de próstata). As células foram tratadas concentrações variáveis dos compostos (0,1 - 100 μM) por 72 horas, e a viabilidade celular medida através do ensaio de MTS. Os resultados dessas medidas encontram-se apresentados nas Figuras 71, 72, 73 e 74.

Figura 71 - Ensaio de citotoxicidade do complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] frente às células das linhagens: L929 (Fibroblasto murino), A549 (carcinoma de pulmão), MCF-7 (adenocarcinoma de mama) e LNCAP (carcinoma de próstata): (A) incubadas sem irradiação (B) e com 1h de irradiação (LED luz); todas as células foram incubadas por 72h com os complexos.



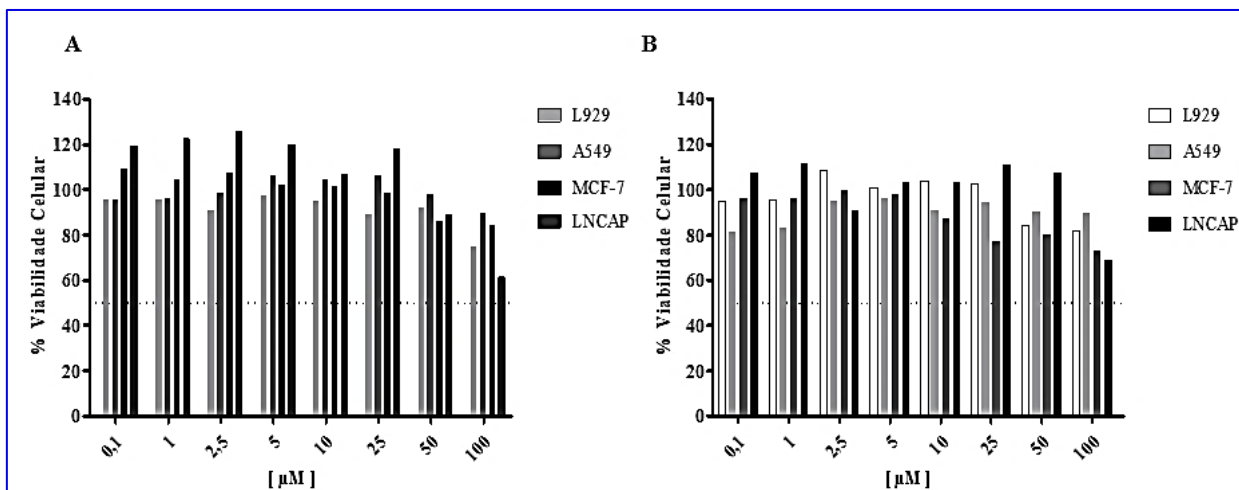
Fonte: A autora

Figura 72 - Ensaio de citotoxicidade do complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] frente às células das linhagens: L929 (Fibroblasto murino), A549 (carcinoma de pulmão), MCF-7 (adenocarcinoma de mama) e LNCAP (carcinoma de próstata): (A) incubadas sem irradiação (B) e com 1h de irradiação (LED luz); todas as células foram incubadas por 72h com os complexos.



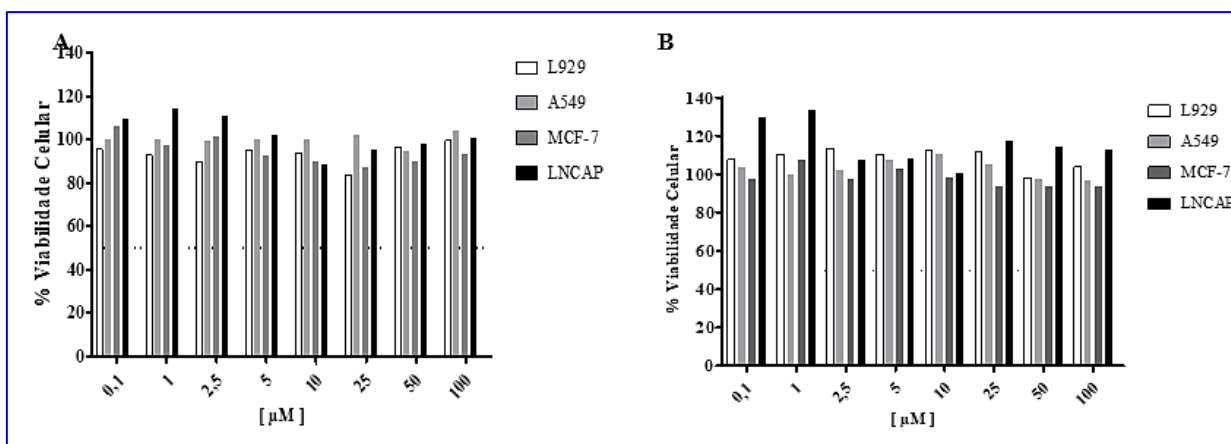
Fonte: A autora

Figura 73 - Ensaio de citotoxicidade do complexo *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] frente às células das linhagens: L929 (Fibroblasto murino), A549 (carcinoma de pulmão), MCF-7 (adenocarcinoma de mama) e LNCAP (carcinoma de próstata): (A) incubadas sem irradiação (B) e com 1h de irradiação (LED luz); todas as células foram incubadas por 72h com os complexos.



Fonte: A autora

Figura 74- Ensaio de citotoxicidade do complexo *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] frente às células das linhagens: L929 (Fibroblasto murino), A549 (carcinoma de pulmão), MCF-7 (adenocarcinoma de mama) e LNCAP (carcinoma de próstata): (A) incubadas sem irradiação (B) e com 1h de irradiação (LED luz); todas as células foram incubadas por 72h com os complexos.



Fonte: A autora

Com base nos dados apresentados nas Figuras 71-74, nota-se que os complexos *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e

trans-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] não apresentam qualquer atividade citotóxica significativa, mesmo nas mais altas concentrações empregadas, ou mesmo após irradiação com luz azul. Para os complexos *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] frente às células LNCaP (carcinoma de próstata) e MCF-7 (adenocarcinoma de mama), estes apresentaram baixa citotoxicidade (com redução entre 10 a 30% na viabilidade) quando estas não são irradiadas, mas somente em concentrações bem mais elevadas, entre 50 µM e 100 µM.

Interessantemente, os complexos apresentaram baixa citotoxicidade seja em células saudáveis ou cancerígenas, mesmo com luz, indicando uma possível segurança em seu uso biológico. Entretanto, os dados indicam que não se mostram promissores para o tratamento dos tipos de câncer investigados. A presença de até três sítios disponíveis para coordenação nesses complexos é um fator positivo, o que potencializa posteriormente coordenar outras moléculas, inclusive algumas já conhecidas na literatura que apresentem elevada atividade citotóxica, e com isso aumentar a seletividade e citotoxicidade para câncer. Posteriormente serão realizados novos ensaios testando esses compostos frente a outras linhagens celulares (como por exemplo células de cólon humano (HCT-116), ovário humano (Ovacar-8), leucemia (HL60)) para revelar sua capacidade de inibir o crescimento celular de tais células.

4.9 Lipofilicidade (LogP)

A lipofilicidade é uma propriedade físico-química amplamente utilizada, sendo quantificada como o logaritmo de um coeficiente de partição de uma molécula entre uma fase orgânica e uma fase aquosa (octanol e água utilizados, neste trabalho) (OU, *et al.*, 2016). Esse parâmetro P é definido como a razão das concentrações da molécula em fase octanol/água, no equilíbrio, que surgem por combinação desses dois solventes imiscíveis. Desta forma, as moléculas de caráter lipofílico possuem logP com valores positivos e moléculas de caráter hidrofílico possuem valores logP negativos.

Além de possuir alguma solubilidade aquosa para produzir uma resposta farmacológica, uma molécula de um possível fármaco deve ser capaz de atravessar as membranas biológicas, constituídas predominantemente de lipídeos e certas proteínas (ALLEN, *et al.*, 2007). Sabe-se que a importância da lipofilicidade no estudo das interações de complexos de Ru(II) com sistemas biológicos é significativa, e alta lipofilicidade poderia aumentar a absorção celular do complexo, que por sua vez aumentaria ainda mais a interação do complexo nas células (MA, *et al.*, 2015). Todavia, compostos muito insolúveis em solução aquosa são limitantes e um balanço deve existir, para uma ótima absorção, biodistribuição e excreção.

A quantificação dos compostos na fase aquosa foi realizada através de espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis. A concentração do composto na fase orgânica foi calculada pela diferença entre a concentração inicial e a final na fase aquosa (RAMA *et al.*, 2006), cujos valores de absorvidade são conhecidos, e foram medidos nesse trabalho (ver apêndice I). A tabela 17 nos mostra a diferença de log P dos complexos *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂].

Tabela 17 - Medidas dos coeficientes de partição (logP) para alguns complexos de rutênio.

Composto	μ (Momento Dipolar) ^a	LogP	Ref.
<i>cis</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂]	14,79	-1,76	Este trabalho
<i>trans</i> -[Ru(phtpy)(DMSO)Cl ₂]	9,75	-1,33	Este trabalho
<i>trans</i> -[Ru(phtpy)(INH)Cl ₂]	5,61	-1,00	Este trabalho
<i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl ₂]	15,14	-0,16	Este trabalho
<i>trans</i> -[Ru(pybbzd)(INH)Cl ₂]	8,18	-0,79	Este trabalho
[Pt(tpy)(L)] L = 4-aminonafitalimida	-	-0,37	OU, Zhize <i>et al.</i> (2016)
[Pd(tpy)(L)] L = 4-aminonafitalimida	-	-0,56	OU, Zhize <i>et al.</i> (2016)
[Ru(tpy)(bpy)(Cl)]Cl	-	-0,81	LAMEIJER, Lucien <i>et al.</i> (2018)
[Ru(tpy)(pymi)(Cl)]Cl	-	-1,80	LAMEIJER, Lucien <i>et al.</i> (2018)
Derivados Benzimidazólicos	-	1,53 – 3,45	PODUNAVAC- KUZMANOVIĆ; CVETKOVIĆ (2011)

a- calculado por DFT

Fonte: A autora

Os complexos estudados exibiram valores de $\log P < 0$, o que os caracteriza com perfil hidrofílico. A cisplatina, que é um composto bastante empregado em tratamentos anticâncer, tem valor de $\log P$ igual a -2,53 (SCRENCI, *et al.*, 2000), sendo considerada bastante hidrofílica também. Apesar do seu valor de $\log P$ negativo, esse parâmetro não parece ser um empecilho para a sua atividade biológica, e sua aplicabilidade de grande relevância.

A tabela 16 apresenta os valores de $\log P$ de alguns complexos metálicos já descritos na literatura que contêm 2,2':6',2"-terpiridina, 4-fenil-terpiridina (e/ou seus derivados) em sua composição. Assim, é possível verificar que os valores de $\log P$ para estes compostos, também são negativos, o que não parece inviabilizar os complexos sintetizados neste trabalho de terem aplicações biológicas, uma vez que os complexos já descritos na literatura possuem alguma atividade biológica promissora, mesmo tendo caráter mais hidrofílico. Todavia, é uma motivação para que possamos alterar esse perfil e avaliar se assim conferimos potencialidades biológicas.

Lameijer e colaboradores (2018) descrevem a importância dos ligantes na lipofilicidade dos compostos, destacando que complexos com ligantes maiores geralmente possuem essa propriedade. Os mesmos autores mencionam também que os ligantes cloretos afetam diretamente na lipofilicidade ou hidrofilicidade das moléculas. Os complexos sintetizados neste trabalho permitem ainda a coordenação de novos ligantes que possam afetar diretamente as propriedades de lipofilicidade e hidrofílicidade da molécula. A fim de alcançar esses valores, futuras modificações serão realizadas nas moléculas, e assim permitam uma promissora taxa de permeabilidade pelas biomembranas hidrofóbicas, tal como a do *Mycobacterium tuberculosis*, agente patogênico de estudo deste trabalho.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse trabalho foram sintetizados e caracterizados cinco complexos de rutênio (II) contendo os ligantes 2,6-bis(2-benzimidazol)piridina ou 4'-fenil-2,2':6',2''-terpiridina, cuja pureza se mostrou de satisfatória a moderada, todavia suas formulações se apresentaram de maneira geral consistentes com as formulações propostas, comprovadas pelas técnicas de caracterização.

Os complexos *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], se mostraram possivelmente fotoisoméricos quando irradiados no azul e no vermelho. Avaliando a estabilidade dos complexos no escuro constatou-se que os complexos *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂], *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] e *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂], se mostraram estáveis quando monitorados por espectroscopia eletrônica na região do UV-vis na ausência de luz. Entretanto o complexo *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] se mostrou estável em MeOH, e o complexo *trans*-[Ru(pybbzd)(DMSO)Cl₂] em EtOH.

A formação de espécie reativa de oxigênio, como ¹O₂, foi evidenciada para vários dos complexos investigados utilizando-se LEDs azul e vermelho, sendo o complexo *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] (Φ_{Δ} = 0,38) o que fotogerou mais ¹O₂ quando irradiado no vermelho quando comparado ao padrão azul de metileno (Φ_{Δ} = 0,52). Adicionalmente, quando os complexos com ligante phtpy foram irradiados no azul os resultados também foram atrativos, sendo o *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂] com maior fotogeração de ¹O₂ (Φ_{Δ} = 0,23), comparativamente ao padrão [Ru(bpy)₃]²⁺ (Φ_{Δ} = 0,84 em acetonitrila). O complexo precursor *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] apresentou um perfil de fotogeração de ¹O₂ bastante promissor (Φ_{Δ} = 0,37), enquanto o *trans*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] apresentou uma menor fotogeração (Φ_{Δ} = 0,23), semelhante ao complexo final contendo INH. O complexo final *trans*-[Ru(pybbzd)(INH)Cl₂] apresentou também um atrativo rendimento de ¹O₂ (Φ_{Δ} = 0,37), ao ser irradiado no azul em acetonitrila. Desta forma, os complexos metálicos preparados podem ter potencialidades em terapia fotodinâmica, o que merece ser melhor investigado.

Os complexos apresentaram ainda valores de logP negativos indicando serem de natureza hidrofílica. Novas modificações deverão ser realizadas em sua esfera de coordenação a fim de inserir um ligante que promova um maior caráter lipofílico para esses compostos, e assim possam permear a membrana celular das bactérias e possivelmente conferir atividade biológica.

Os complexos metálicos não apresentaram atividades antibióticas frente às bactérias Gram positivas e negativas, mesmo com e sem a presença de luz. Os ensaios

biológicos *in vitro* com *M. tuberculosis* mostraram-se bastante satisfatórios para dois dos complexos: *cis*-[Ru(phtpy)(DMSO)Cl₂] e *trans*-[Ru(phtpy)(INH)Cl₂], apresentando valores de MIC de 44,8 e 40,6 μM, respectivamente, são animadores e se mostram melhores do que alguns fármacos antituberculose de segunda linha. O emprego de luz possivelmente deve melhorar estes resultados, e ainda pode fazer com que os outros complexos também apresentem atividade anti-Mtb.

Ensaio *in vitro* dos compostos não apresentaram ação citotóxica específica mesmo quando irradiados. De maneira geral, os complexos apresentam baixa citotoxicidade, seja em células saudáveis ou cancerígenas, mesmo com luz, indicando uma possível segurança em seu uso biológico. Posteriormente, novos testes deverão ser realizados com outras linhagens celulares, bem como a incorporação de novos ligantes ao centro metálico com o objetivo de potencializar as suas atividades biológicas.

REFERÊNCIAS

- ALLEN JUNIOR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8 ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- ALVES, F. E.; SILVA, P. P.; GUERRA, W. Metais do grupo da platina: história, propriedades e aplicações. **Revista da Sociedade Portuguesa de Química**, v. 119, p. 27-33, 2010. Disponível em: <https://www.spq.pt/magazines/BSPQuimica/649/article/30001594/pdf>. Acesso: 20 jul. 2019.
- ANDERSON, E. B.; LONG, T., E. Imidazole-and imidazolium-containing polymers for biology and material science applications. **Polymer**, v. 51, n. 12, p. 2447-2454, 2010.
- ANTONARAKIS, E. S.; EMADI, A. Ruthenium-based chemotherapeutics: are they ready for prime time?. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 66, n. 1, p. 1-9, 2010.
- ARBEX, M. A., SIQUEIRA, H. R., D'AMBROSIO L., *et al.* The challenge of managing extensively drug-resistant tuberculosis at a referral hospital in the state of São Paulo, Brazil: a report of three cases. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 41, n. 6, p. 554-559, 2015.
- BECK, W. Infrared Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. **Kolloid - Zeitschrift e Zeitschrift Fur Polymere**, v. 202, n. 2, p. 171, 1965.
- BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. I. The effect of the exchange-only gradient correction. **The Journal of chemical physics**, v. 96, n. 3, p. 2155-2160, 1992.
- BERGAMO, A., GAIDDON, C., SCHELLENS, J. H. M., BEIJNEN, J. H., SAVA, G. Approaching tumour therapy beyond platinum drugs: status of the art and perspectives of ruthenium drug candidates. **Journal of inorganic biochemistry**. v. 106, n. 1, p. 90-99, 2012.
- BORUAH, R. C.; SKIBO, E. B. A comparison of the cytotoxic and physical properties of aziridiny quinone derivatives based on the pyrrolo [1, 2-a] benzimidazole and pyrrolo [1, 2-a] indole ring systems. **Journal of medicinal chemistry**, v. 37, n. 11, p. 1625-1631, 1994.
- CARLOS, R. M.; TFOUNI, E.; NEUMANN, M. G. The photochemical behaviour of pentaamineruthenium (ii) complexes with unsaturated π ligands. **Química Nova**, v. 20, n. 3, p. 270-278, 1997.
- CHIPPERFIELD, J. R. Non-aqueous solvents. **Oxford Chemistry Primers**, v. 69, n. 1, p. ALL-ALL, 1999.
- COLL, P. Fármacos con actividad frente a Mycobacterium tuberculosis. **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica**, v. 27, n. 8, p. 474-480, 2009.
- DAI, Z. *et al.* Ru (II) complexes bearing 2, 6-bis(benzimidazole-2-yl) pyridine ligands: A new class of catalysts for efficient dehydrogenation of primary alcohols to carboxylic acids and H₂ in the alcohol/CsOH system. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 830, p. 11-18, 2017.
- DEARMOND, M. K., CARLIN, C. M. Multiple state emission and related phenomena in transition metal complexes. **Coordination Chemistry Reviews**. v. 36, n. 3, p. 325-355, 1981.

DENNINGTON, R. *et al.* GaussView, version 5. Semichem Inc.: **Shawnee Mission, KS**, 2009.

DING, H.-Y. *et al.* Aryl-modified ruthenium bis(terpyridine) complexes: Quantum yield of $^{1}O_2$ generation and photocleavage of DNA. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 177, n. 2-3, p. 286–294, 2006.

DUPONT, J. **Química organometálica: elementos do Bloco d**. n. 1, Porto Alegre: Bookman. 2005. ISBN 9788536304922.

DWYER, F. P., GYARFAS, E. C., ROGERS, W. P., KOCH, J. H. Biological activity of complex ions. **Nature**, v. 170, n. 4318, p. 190-191, 1952

ELGRISHI, Noémie *et al.* A practical beginner's guide to cyclic voltammetry. **Journal of chemical education**, v. 95, n. 2, p. 197-206, 2017.

EL-MASRY, A.; FAHMY, H.; ALI ABDELWAHED, S. Synthesis and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives. **Molecules**, v. 5, n. 12, p. 1429-1438, 2000.

EL SEOUD, O. A. Solvation simplified. **Química Nova**, v. 33, n. 10, p. 2187-2192, 2010.

FIK, M. A. *et al.* New vanadium complexes with 6,6''-dimethyl-2,2':6',2''-terpyridine in terms of structure and biological properties. **Polyhedron**, v. 97, p. 83-93, 2015.

FRENKING, G.; KOCH, W. A Muller–Plesset study of the electron affinities of the diatomic hydrides XH (X= Li, B, Be, C, N, O). **The Journal of chemical physics**, v. 84, n. 6, p. 3224-3229, 1986.

FRISCH, M. J. *et al.* Gaussian09 Revision D. 01, Gaussian Inc. Wallingford CT. 2009. Disponível em: <http://www.gaussian.com>. Acesso: 20 jul. 2019.

GARNER, R. N., PIERCE, C. G., REED, C. R., BRENNESSEL, W. W. Photoinitiated treatment of *Mycobacterium* using Ru (II) isoniazid complexes. **Inorganica Chimica Acta**. v. 461, p. 261-266, 2017.

GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. ISBN 978-92-4-156564-6. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>.

GEORG, Herbert de Castro. **Efeitos do meio em propriedades conformacionais e eletrônicas de moléculas**. 2006. 202 f. Tese (Doutorado em Física) - Instituto de Física, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

GERASIMCHUK, N. N.; BOWMAN-JAMES, K. Mixed Donor Ligands. **Encyclopedia of Inorganic Chemistry**. v. 5, p. 2254-2269, 1994

GONÇALVES, Alan Douglas. **Concentração inibitória mínima de fármacos de primeira e segunda linha do *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente e mutações relacionadas à isoniazida e rifampicina em laboratório de referência de Minas Gerais, Brasil**. 2015.

100 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015.

GOTTLIEB, H. E., KOTLYAR, V., NUDELMAN, A. NMR chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities. **The Journal of organic chemistry**, v. 62, n. 21, p. 7512-7515, 1997.

GREENFIELD, S. A.; MICHAEL, C. S.; VON MEYER, W. C. (Rohm and Hass Co.) Ger. Offen., 1, 966,806, 1974. In: **Chem. Abstr.** p. 150485, 1975.

GREENWOOD, N. N.; EARNSHAW, A. **Chemistry of the Elements**. Elsevier, reprinted, 2012. ISBN: 0750633654.

GÜNNAZ, S.; GÖKÇE, A. G.; TÜRKMEN, H. Synthesis of bimetallic complexes bridged by 2, 6-bis (benzimidazol-2-yl) pyridine derivatives and their catalytic properties in transfer hydrogenation. **Dalton Transactions**, v. 47, n. 48, p. 17317-17328, 2018.

GÜNNAZ, S. *et al.* Synthesis of Ruthenium (II) Complexes Containing Tridentate Triamine ('N N N') and Bidentate Diamine Ligands (N N'): as Catalysts for Transfer Hydrogenation of Ketones. **Organometallics**, v. 30, n. 15, p. 4165-4173, 2011.

HARDMAN J. G., LIMBIRD L. E., GILMAN A. G. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 10 ed. New York: McGraw-Hill, 2001.

HARRISON, D. P., LAPIDES, A. M., BINSTEAD, R. A., CONCEPCION, J. J., MÉNDEZ, M. A., TORELLI, D. A., TEMPLETON, J. L., MEYER, T. J.. Coordination Chemistry of Single-Site Catalyst Precursors in Reductively Electropolymerized Vinylbipyridine Films. **Inorganic Chemistry**. v. 52, n. 9, p. 4747-4749, 2013.

HAY, P. J.; WADT, W. R. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for K to Au including the outermost core orbitals. **The Journal of Chemical Physics**. v. 82, n. 1, p. 299-310, 1985.

HUANG, H., BANERJEE, S., SADLER, P. J. Recent Advances in the Design of Targeted Iridium (III) Photosensitizers for Photodynamic Therapy. **ChemBioChem**, v. 19, n. 15, p. 1574-1589, 2018.

IMER, A. G. *et al.* Photosensing properties of ruthenium (II) complex-based photodiode. **Applied Physics A**, v. 125, n. 3, p. 204, 2019.

JOHNSSON K., SCHULTZ P.G. Mechanistic studies of the oxidation of isoniazid by the catalase peroxidase from Mycobacterium tuberculosis. **Journal of the American Chemical Society**. v. 116, n. 16, p. 7425-7426, 1994.

KAIM, W.; SCHWEDERSKI, B. **Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life**, v. 367. 1994. ISBN 0471-94-369 X.

KATCKA, M.; URBANSKI, T. Infrared absorption spectra of quaternary salts of pyridine. **Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.** v. 12, n. 9, p. 615-621, 1964.

KNÖDLER, A.; KAIM, W. *Cis/trans*-Isomerie von $[\text{RuCl}_2(\text{S-dmsso})(\text{tpy})]$ Komplexen, tpy= Terpyridin-Ligand. **Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie**, v. 631, n. 2-3, p. 491-495, 2005.

LABORDE, J., DERAËVE, C., BERNARDES-GENISSON, V. Update of antitubercular prodrugs from a molecular perspective: mechanisms of action, bioactivation pathways, and associated resistance. **ChemMedChem**. v. 12, n. 20, p. 1657-1676, 2017.

LAMEIJER, L. N. *et al.* Effects of the Bidentate Ligand on the Photophysical Properties, Cellular Uptake, and (Photo) cytotoxicity of Glycoconjugates Based on the $[\text{Ru}(\text{tpy})(\text{NN})(\text{L})]$ $2+$ Scaffold. **Chemistry. A European Journal**, v. 24, n. 11, p. 2709-2717, 2018.

LEE, J. D. *et al.* **Química inorgânica não tão concisa**. Tradução de: Henrique E. Toma, Koiti Araki, Reginaldo C. Rocha. São Paulo: Edgard Blücher, 1999. ISBN 8429174818.

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**, v. 37, n. 2, p. 785, 1988.

LI, G., HUANG, J., ZHANG, M., ZHOU, Y., ZHANG, D., WU, Z., WANG, S., WENG, X., ZHOU X., YANG, G. Bis(benzimidazole)pyridine derivative as a new class of G-quadruplex inducing and stabilizing ligand. **Chemical Communications**. v. 38, p. 4564-4566, 2008.

LIANG, X.; CAMPOPIANO, D. J.; SADLER, P. J. Metals in membranes. **Chemical Society Reviews**, v. 36, n. 6, p. 968-992, 2007.

MA, L. *et al.* Ruthenium complexes as inhibitors of human islet amyloid polypeptide aggregation, an effect that prevents beta cell apoptosis. **RSC Advances**, v. 5, n. 23, p. 17405-17412, 2015.

MA, D. *et al.* Water soluble luminescent platinum terpyridine complexes with glycosylated acetylde and arylacetylde ligands: photoluminescent properties and cytotoxicities. **Chemical Communications**, n. 37, p. 4675-4677, 2005.

MACHADO, A. E. H. Photodynamic therapy: principles, potential of application and perspectives. **Química Nova**, v. 23, n. 2, p. 237-243, 2000.

MABBOTT, G. A. An introduction to cyclic voltammetry. **Journal of Chemical education**, v. 60, n. 9, p. 697, 1983.

MANSOUR, A. M., SHEHAB, O. R. Photoactivatable CO-Releasing Properties of $\{\text{Ru}(\text{CO})_2\}$ -Core Pyridylbenzimidazole Complexes and Reactivity towards Lysozyme. **European Journal of Inorganic Chemistry**. v. 37, p. 4299-4310, 2017.

MARINI, A. *et al.* What is solvatochromism?. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 114, n. 51, p. 17128-17135, 2010.

MARQUES, M. AL *et al.* (Ed.). Fundamentals of time-dependent density functional theory. **Springer Science & Business Media**, v. 837, 2012.

- MENNUCCI, B.; CANCES, 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**, v. 101, n. 49, p. 10506-10517, 1997.
- MOORLAG, C. *et al.* Reversible molecular switching of ruthenium bis (bipyridyl) groups bonded to oligothiophenes: Effect on electrochemical and spectroscopic properties. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 17, p. 6382-6393, 2005.
- MORRIS, D. E.; HANCK, K. W.; DEARMOND, M. K. Electrochemical and ESR studies of [Fe (terpy) 2] 2+ and [Ru (terpy) 2] 2+ and their reduction products. **Journal of Electroanalytical Chemistry and Interfacial Electrochemistry**, v. 149, n. 1-2, p. 115-130, 1983.
- NAZEERUDDIN, M. K., MÜLLER, E., HUMPHRY-BAKER, R., VLACHOPOULOS, N., GRÄTZEL, M. Redox regulation in ruthenium (II) polypyridyl complexes and their application in solar energy conversion. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**. v. 23, p. 4571-4578, 1997.
- NELSON, W. M. **Green solvents for chemistry: perspectives and practice**. Oxford University Press, 2003.
- NEUMANN, M. G.; QUINA, F. H. A fotoquímica no Brasil. **Química Nova**, v. 25, n. 6b, p. 34-38, 2002.
- NIGAM, S.; RUTAN, S. **Principles and applications of solvatochromism. Applied Spectroscopy**, v. 55, n. 11, p. 362A-370A, 2001.
- OU, Z. *et al.* Photophysical, G-quadruplex DNA binding and cytotoxic properties of terpyridine complexes with a naphthalimide ligand. **Rsc Advances**, v. 6, n. 43, p. 36923-36931, 2016.
- PAVIA, D. L., L., G. M., Kriz, G. S., & Vyvyan, J. R. (2010). **Introdução à Espectroscopia – Tradução da 4ª ed. norte-americana**. São Paulo: Cengage Learning, 2010.
- PLANAS, N., VIGARA, L., CADY, C., MIRÓ, P., HUANG, P., HAMMARSTROM, L., GAGLIARDI, L. Electronic structure of oxidized complexes derived from *cis*-[RuII(bpy)₂(H₂O)₂]²⁺ and its photoisomerization mechanism. **Inorganic chemistry**. v. 50, n. 21, p. 11134-11142, 2011.
- PODUNAVAC-KUZMANOVIĆ, S. O.; CVETKOVIĆ, D. D. Lipophilicity and antifungal activity of some 2-substituted benzimidazole derivatives. **Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly/CICEQ**, v. 17, n. 1, p. 9-15, 2011.
- POPP, F. D. Synthesis of Potential Antineoplastic Agents. X. Preparation and Reactions of Aldehydes Related to Benzaldehyde Mustard1-3. **Journal of medicinal chemistry**, v. 7, n. 2, p. 210-212, 1964.
- PORTER, B. L., MCCLURE, B. A., ABRAMS, E. R., ENGLE, J. T., ZIEGLER, C. J., RACK, J. J. Photoisomerization in an analogous set of ruthenium sulfoxide complexes. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 217, n. 2-3, p. 341-346, 2011.

POSSATO, Bruna. **Algumas considerações sobre a síntese de complexos de rutênio com ligantes tetraazamacrocíclicos insaturados. Precursores para a formação de novos nitrosilo complexos para aplicações fotoquímicas.** 2013. 103 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

PROKOP, A. *et al.* Iridium (III) Complexes of Terpyridine-and Terpyridine-Analogous Ligands Bearing Sugar Residues and Their in vitro Activity. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2016, n. 21, p. 3480-3488, 2016.

RACK, J. J.; GRAY, H. B. Spectroscopy and Electrochemistry of mer-[RuCl₃(dmsO)(tmen)]. Dimethylsulfoxide Is Sulfur-Bonded to Ru (II), Ru (III), and Ru (IV). **Inorganic Chemistry**, v. 38, n. 1, p. 2-3, 1999.

RAMA, A. C. R. *et al.* Complexos de inclusão de indometacina com hidroxipropil-β-ciclodextrina. Estudos de dissolução e coeficiente de partição. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 1, p. 59-68, 2006.

RAO, J. M.; HUGHES, M. C.; MACERO, D. J. Voltammetry of terpyridine and terosine complexes of cobalt (II) and iron (II). **Inorganica Chimica Acta**, v. 16, p. 231-236, 1976.

RAU, S.; ZHENG, S. Therapeutic potential of photochemically active metal complexes based on interaction with enzymes. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 12, n. 3, p. 197-209, 2012.

RAUCHFUSS, T. B. **Ruthenium Complexes. In Inorganic Syntheses.** ed: John Wiley & Sons, Inc, v. 35, 2010. Disponível em: doi:10.1002/9780470651568.ch8.

REICHARDT, C. Solvatochromism, thermochromism, piezochromism, halochromism, and chiro-solvatochromism of pyridinium N-phenoxide betaine dyes. **Chemical Society Reviews**, v. 21, n. 3, p. 147-153, 1992.

RIZK, M. The antischistosomal activity of some benzothiazole derivatives. **Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 34, p. 243-243, 1993.

ROCHA, R. C.; TOMA, H. E. Transferência de elétrons em sistemas inorgânicos de valência mista. **Química Nova**, v. 25, n. 4, p. 624-638, 2002.

ROHRABAUGH, T. N., COLLINS, K. A., XUE, C., WHITE, J. K., KODANKO, J. J., TURRO, C. New Ru (ii) complex for dual photochemotherapy: release of cathepsin K inhibitor and ¹O₂ production. **Dalton Transactions**, v. 47, n. 34, p. 11851-11858, 2018.

ROMERO, A. L. E. *et al.* Estudio del efecto solvato-crómico en derivados fenólicos naturales. **Ars Pharm.** v. 43, n. 1-2, p. 57-71, 2002.

SAKULA A. Robert Koch: centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. **Thorax**, v. 37, n. 4, p. 246-51, 1982.

SALVATORE, Princia *et al.* Voltammetry and in situ scanning tunnelling spectroscopy of osmium, iron, and ruthenium complexes of 2, 2': 6', 2''-terpyridine covalently linked to Au (111)-electrodes. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 13, n. 32, p. 14394-14403, 2011.

SANTIAGO, Marcelo Oliveira. **Síntese, caracterização e estudos cinéticos da isomerização de compostos de Ru (II) contendo ligantes (X-bipy)(X=-H,-NO₂,-Me,-COOH,-SMe, O= SMe,-Cl,-OMe)**. 2004. 147 f. Tese (doutorado em Ciências) - Centro de Ciências Exatas e Tecnologia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2004.

SCHATZSCHNEIDER, U. Photoactivated biological activity of transition-metal complexes. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2010, n. 10, p. 1451-1467, 2010.

SCRENCI, D. *et al.* Relationships between hydrophobicity, reactivity, accumulation and peripheral nerve toxicity of a series of platinum drugs. **British Journal of Cancer**, v. 82, n. 4, p. 966, 2000.

SILVA, P. P.; GUERRA, W. Rutenio. **Química Nova na Escola**, v. 34, p. 99-100, 2012.

SMALLWOOD, I. **Handbook of organic solvent properties**. Butterworth-Heinemann. Oxford, 2012.

SMITH, N. A., ZHANG, P., GREENOUGH, S. E., HORBURY, M. D., CLARKSON, G. J., MCFEELY, D., SADLER, P. J. Combatting AMR: photoactivatable ruthenium (II)-isoniazid complex exhibits rapid selective antimycobacterial activity. **Chemical science**, v. 8, n. 1, p. 395-404, 2017.

SOUZA, M. V. N. de; VASCONCELOS, T. R. A. Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. **Química Nova**. São Paulo. v. 28, n. 4, p. 678-682, 2005.

STEPHENS, P. J. *et al.* Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. **The Journal of physical chemistry**, v. 98, n. 45, p. 11623-11627, 1994.

TAKAYAMA K., WANG L., DAVID H. L. Effect of isoniazid on the in vivo mycolic acid synthesis, cell growth, and viability of *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrob. Agents Chemother.** v. 2, p. 29-35, 1972.

VIGANOR, L., SKERRY, C., MCCANN M., DEVEREUX, M. Tuberculosis: An Inorganic Medicinal Chemistry Perspective. **Current Medicinal Chemistry**. v. 22, n. 18, p. 2199-2224, 2015.

WANG, X., WANG, X., JIN, S., MUHAMMAD, N., GUO, Z. Stimuli-Responsive Therapeutic Metallodrugs. **Chemical reviews**. v. 119, n. 2, p. 1138-1192, 2018.

WILKINSON, F.; HELMAN, W. P.; ROSS, A. B. Quantum yields for the photosensitized formation of the lowest electronically excited singlet state of molecular oxygen in solution. **Journal of physical and chemical reference data**, v. 22, n. 1, p. 113-262, 1993.

WILMING M., JOHNSON K. Spontaneous formation of the bioactive form of the tuberculosis drug isoniazid. **Angewandte Chemie International Edition**. v. 38, n. 17, p. 2588-2590, 1999.

WYPYCH, G. **Handbook of solvents**. Toronto: ChemTec Publishing, 2001. p. 583.

XIANG, H.; GUO, M.; LIU, J. Transition-Metal Nitrosyls for Photocontrolled Nitric Oxide Delivery. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2017, n. 12, p. 1586-1595, 2017.

YANG, W. *et al.* Tuning of redox potentials by introducing a cyclometalated bond to bis-tridentate ruthenium (II) complexes bearing bis (N-methylbenzimidazolyl) benzene or-pyridine ligands. **Inorganic chemistry**, v. 51, n. 2, p. 890-899, 2011.

YOSHIKAWA, N. *et al.* Electrochemical and luminescent properties of new mononuclear ruthenium (II) and binuclear iridium (III)-ruthenium (II) terpyridine complexes. **Analytical sciences**, v. 20, n. 12, p. 1639-1644, 2004.

YUAN T., SAMPSON N. S. Hit Generation in TB Drug Discovery: From Genome to Granuloma. **Chemical Reviews**. v. 118, n. 4, p. 1887-1916, 2018.

ZAKI, M.; ARJMAND, F.; TABASSUM, S. Current and future potential of metallo drugs: Revisiting DNA-binding of metal containing molecules and their diverse mechanism of action. **Inorganica Chimica Acta**, v. 444, p. 1-22, 2016.

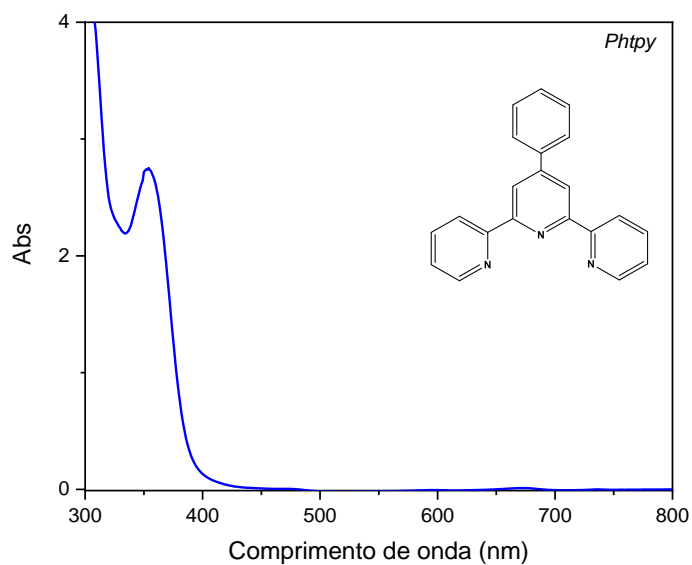
ZENG, L., GUPTA, P.; CHEN, Y.; WANG, E.; JI, L.; CHAO, H.; CHEN, Z. S. The development of anticancer ruthenium (II) complexes: from single molecule compounds to nanomaterials. **Chemical Society Reviews**. v. 46, n. 19, p. 5771-5804, 2017.

ZHANG, W., SUN, W. H., ZHANG, S., HOU, J., WEDEKING, K., SCHULTZ, S., SONG, H. Synthesis, characterization, and ethylene oligomerization and polymerization of [2, 6-bis (2-benzimidazolyl) pyridyl] chromium chlorides. **Organometallics**. v. 25, n. 8, p. 1961-1969, 2006.

ZHANG Y., HEYM B., ALLEN B., YOUNG D., COLE S. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of Mycobacterium tuberculosis. **Nature**. v. 358, n. 6387, p. 591, 1992.

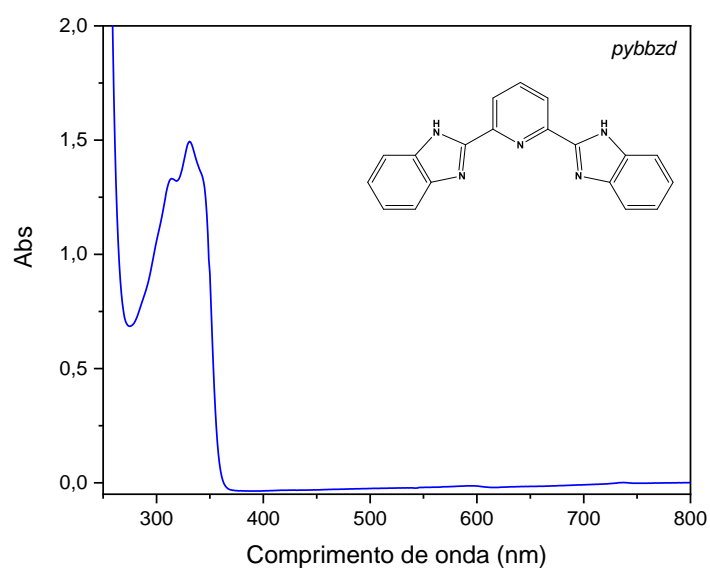
ZIESEL, R., GROSSHENNY, V., HISSLER, M., STROH, C. *Cis*-[Ru(2,2':6',2' '-terpyridine)(DMSO)Cl₂]: Useful Precursor for the Synthesis of Heteroleptic Terpyridine Complexes under Mild Conditions. **Inorganic Chemistry**. v. 43, n. 14, p. 4262-4271, 2004.

**APÊNDICE A – ESPECTRO ELETRÔNICO NA REGIÃO DO UV-VIS PARA O
LIGANTE 4'-FENIL-2,2':6,2''-TERPIRIDINA EM DMSO NA CONCENTRAÇÃO DE
1 MMOL L⁻¹.**



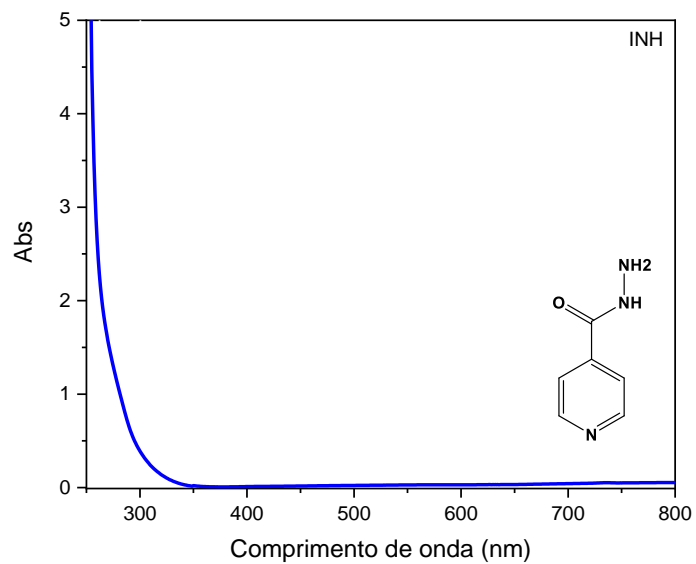
Fonte: A autora

**APÊNDICE B - ESPECTRO ELETRÔNICO NA REGIÃO DO UV-VIS PARA O
LIGANTE 2,6-BIS(2-BENZIMIDAZOL)PIRIDINA EM DMSO NA
CONCENTRAÇÃO DE 1 MMOL L⁻¹.**



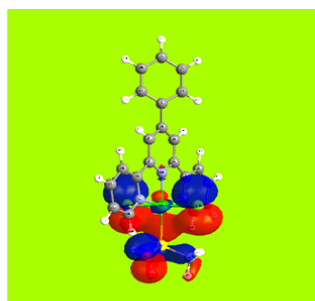
Fonte: A autora

**APÊNDICE C - ESPECTRO ELETRÔNICO NA REGIÃO DO UV-VIS PARA O
LIGANTE ISONIAZIDA EM DMSO NA CONCENTRAÇÃO DE 1 MMOL L⁻¹.**

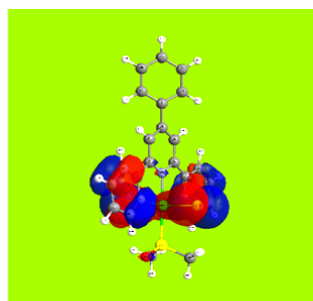


Fonte: A autora

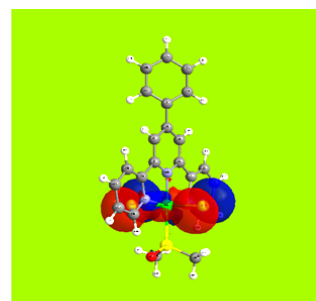
APÊNDICE D - CONTORNOS DE ORBITAIS MOLECULARES SELECIONADOS
DO COMPLEXO *TRANS*-[RU(PHTPY)(DMSO)Cl₂]



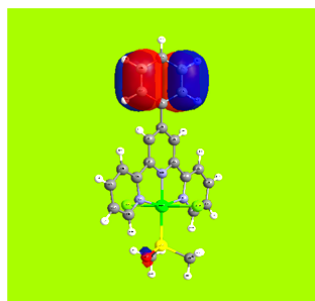
HOMO-9



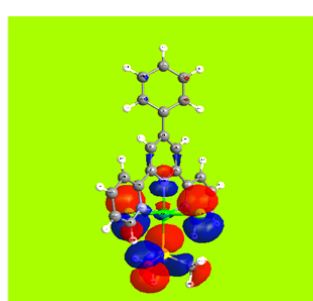
HOMO-8



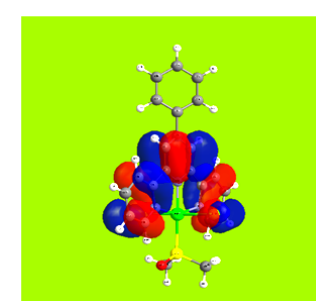
HOMO-7



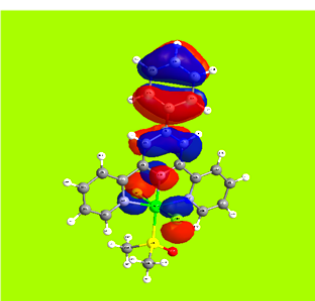
HOMO-6



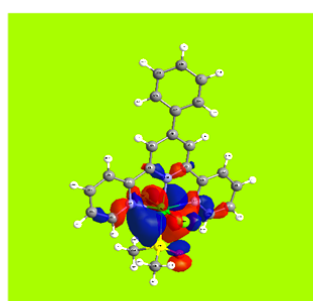
HOMO-5



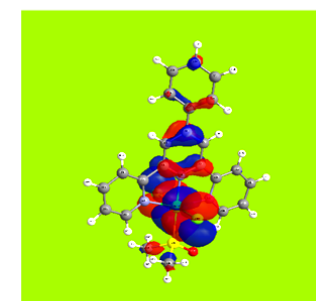
HOMO-4



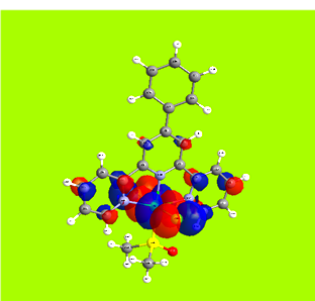
HOMO-3



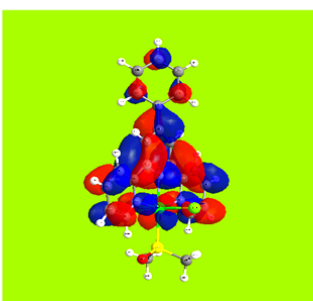
HOMO-2



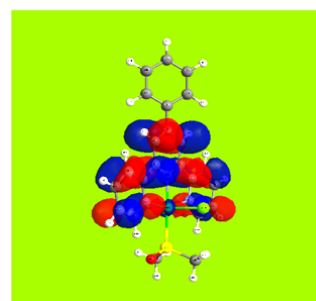
HOMO-1



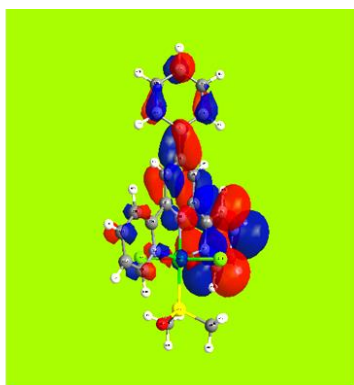
HOMO



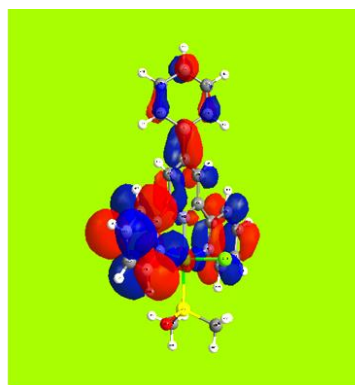
LUMO



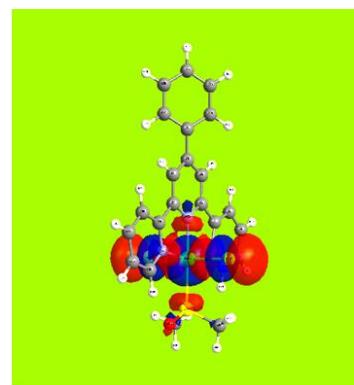
LUMO+1



LUMO+2



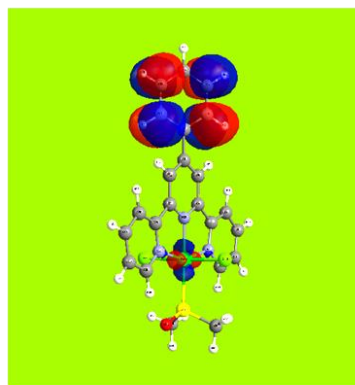
LUMO+3



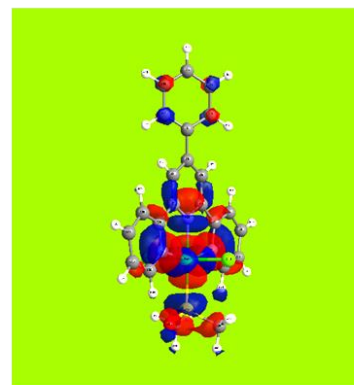
LUMO+4



LUMO+5



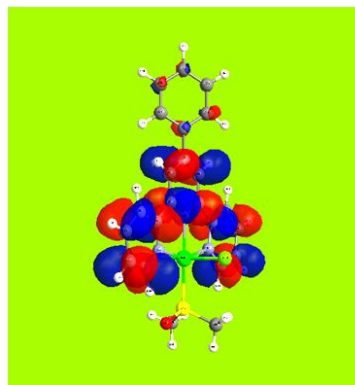
LUMO+6



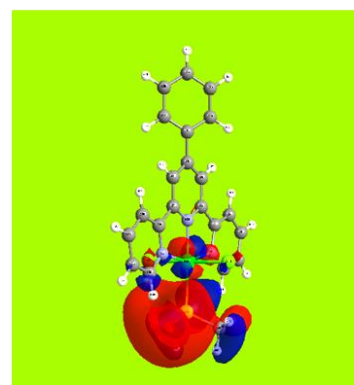
LUMO+7



LUMO+8



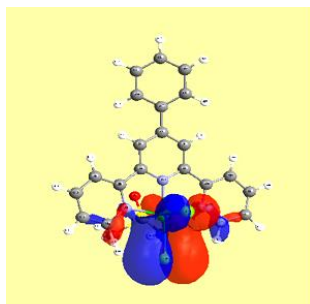
LUMO+9



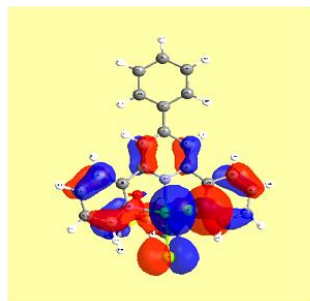
LUMO+10

Fonte: A autora

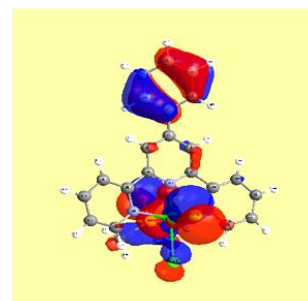
APÊNDICE E – CONTORNOS DE ORBITAIS MOLECULARES SELECIONADOS
DO COMPLEXO *CIS*-[RU(PHTPY)(DMSO)Cl₂]



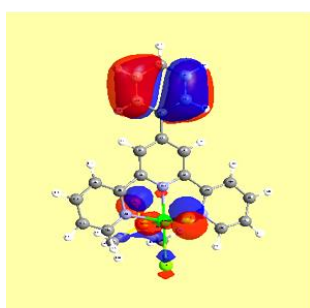
HOMO-9



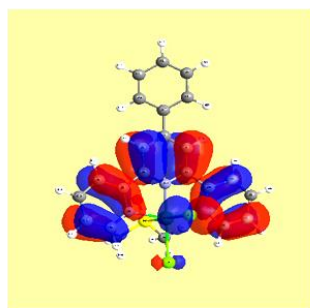
HOMO-8



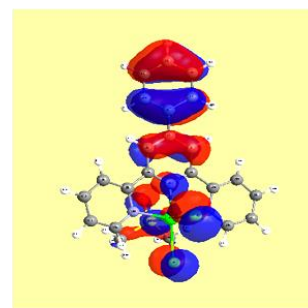
HOMO-7



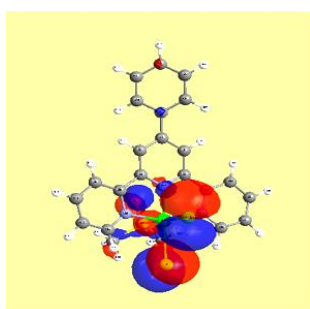
HOMO-6



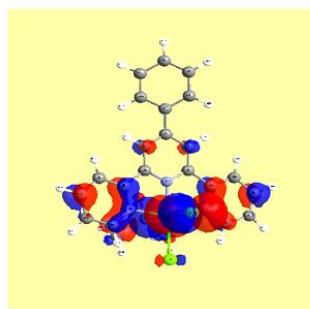
HOMO-5



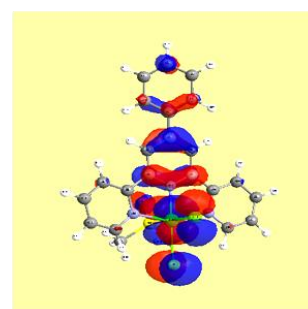
HOMO-4



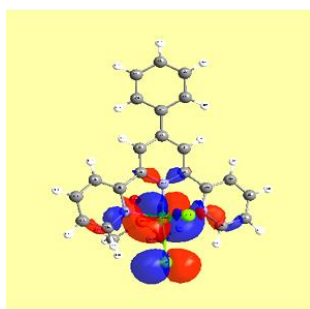
HOMO-3



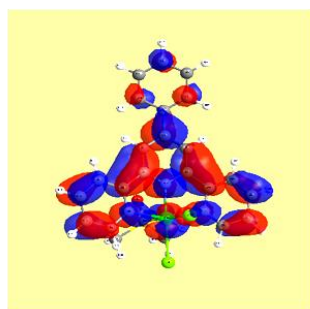
HOMO-2



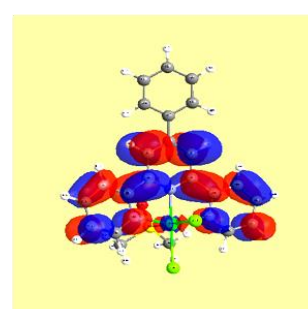
HOMO-1



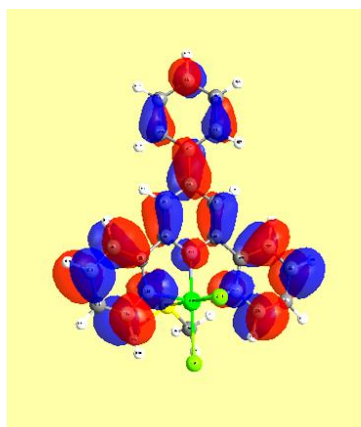
HOMO



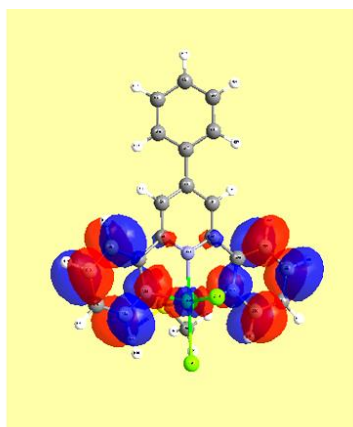
LUMO



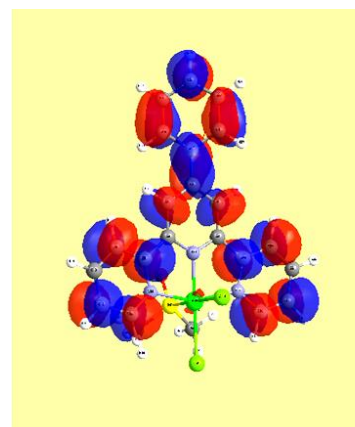
LUMO+1



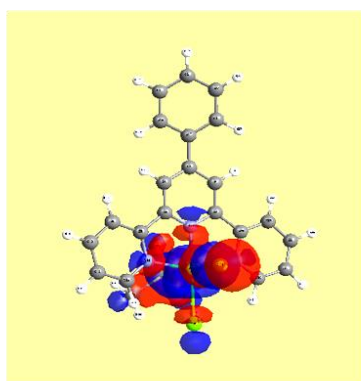
LUMO+2



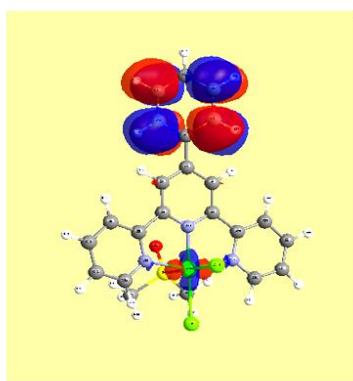
LUMO+3



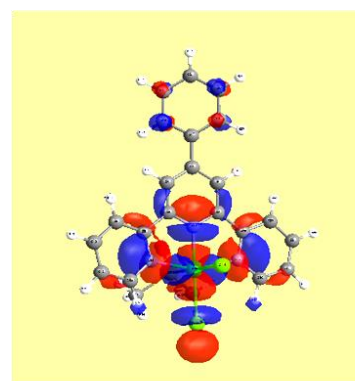
LUMO+4



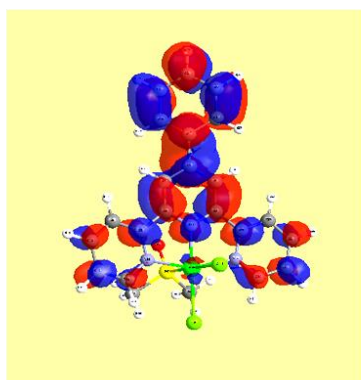
LUMO+5



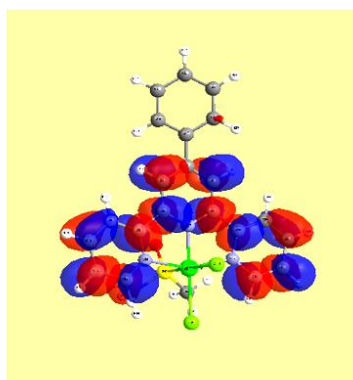
LUMO+6



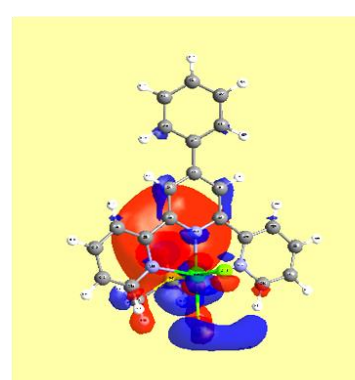
LUMO+7



LUMO+8



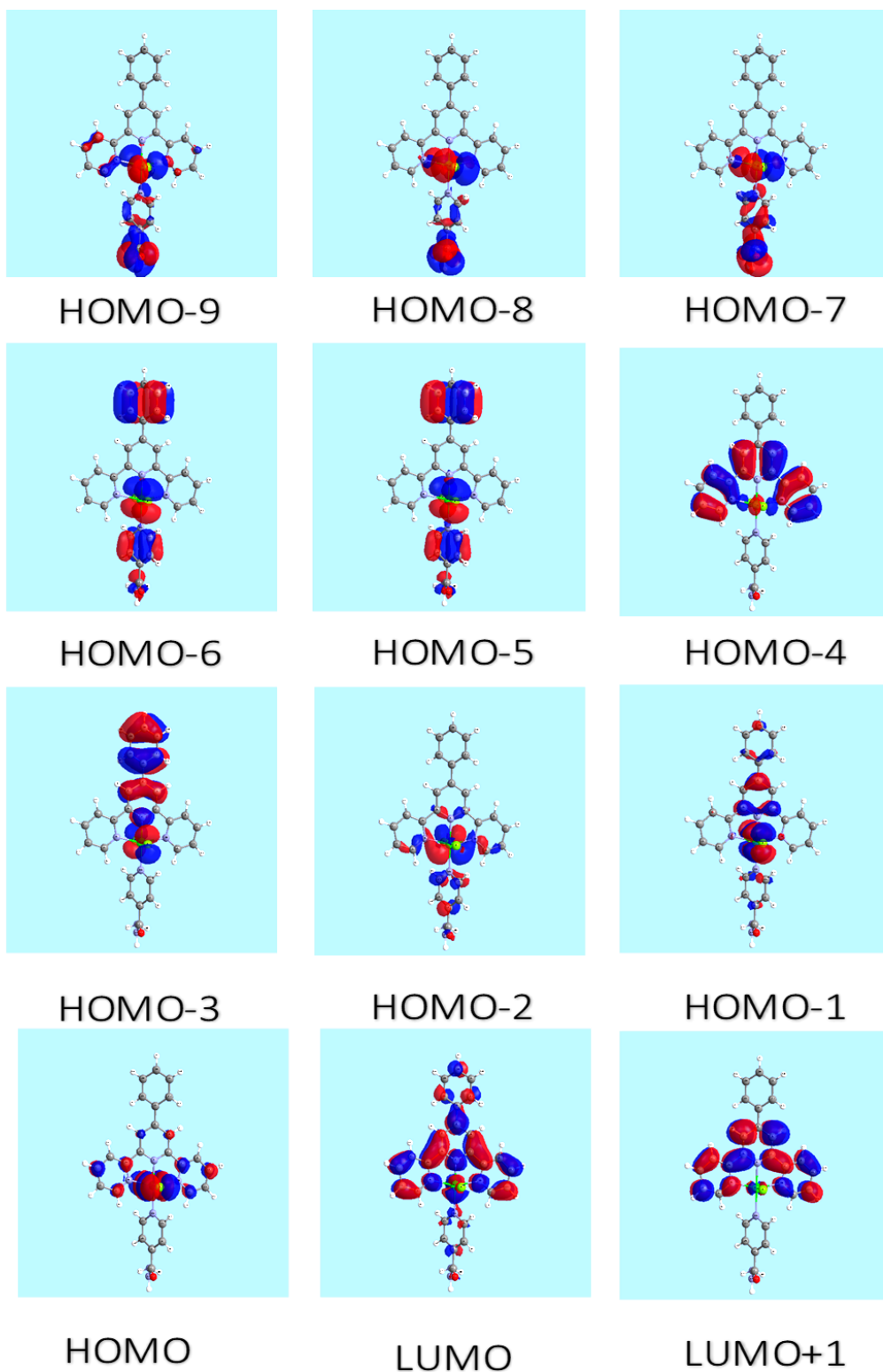
LUMO+9

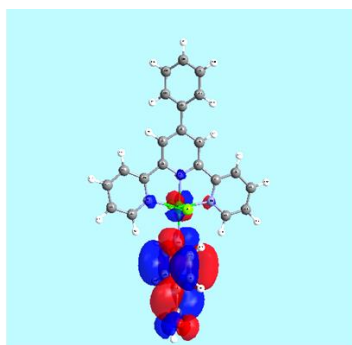


LUMO+10

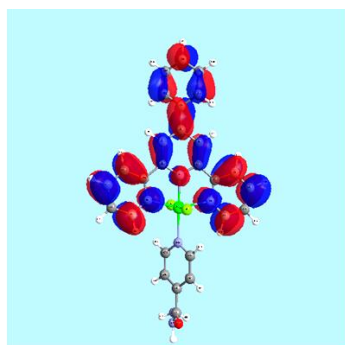
Fonte: A autora

APÊNDICE F - CONTORNOS DE ORBITAIS MOLECULARES SELECIONADOS
DO COMPLEXO *TRANS*-[RU(PHTPY)(INH)Cl₂].

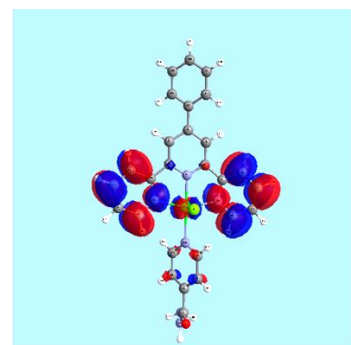




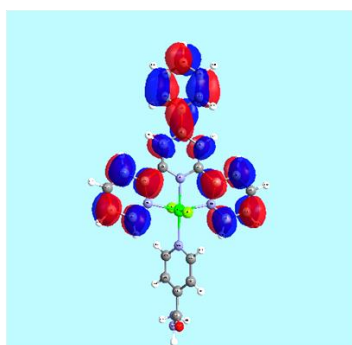
LUMO+2



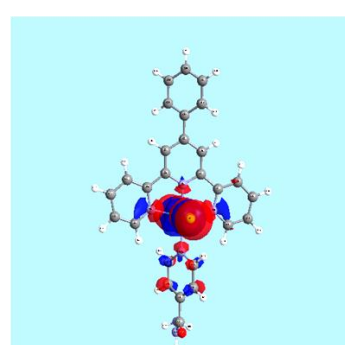
LUMO+3



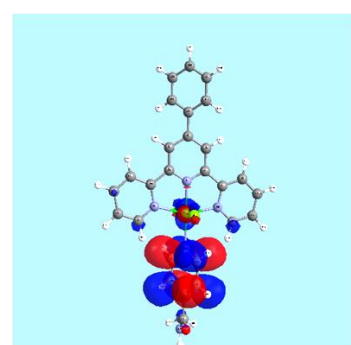
LUMO+4



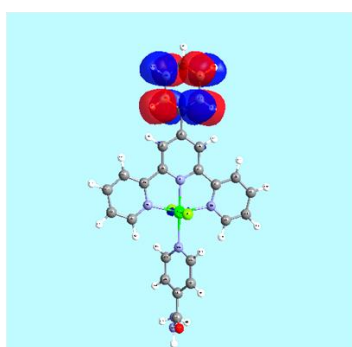
LUMO+5



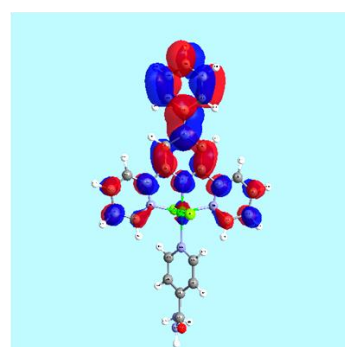
LUMO+6



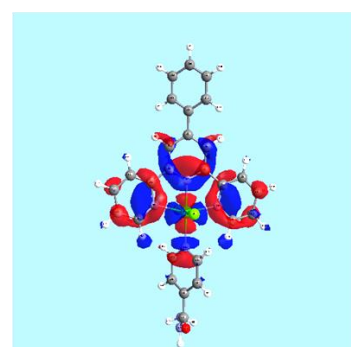
LUMO+7



LUMO+8



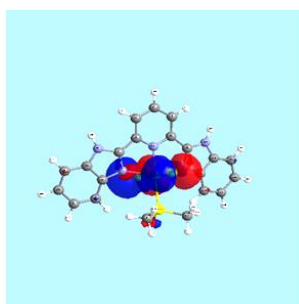
LUMO+9



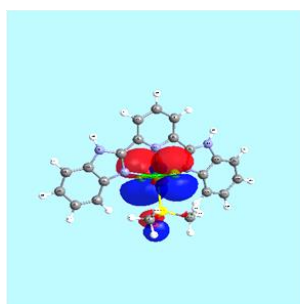
LUMO+10

Fonte: A autora

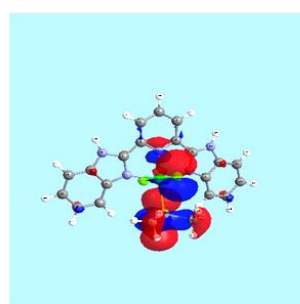
APÊNDICE G – CONTORNOS DE ORBITAIS MOLECULARES SELECIONADOS
DO COMPLEXO *TRANS*-[RU(PYBBZD)(DMSO)Cl₂].



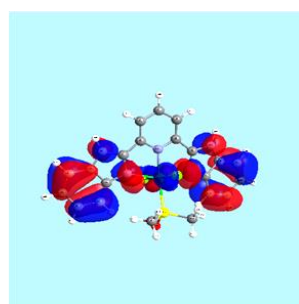
HOMO-9



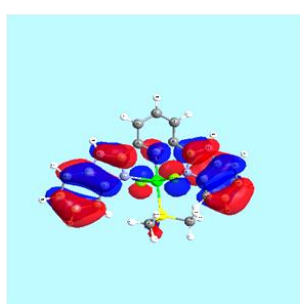
HOMO-8



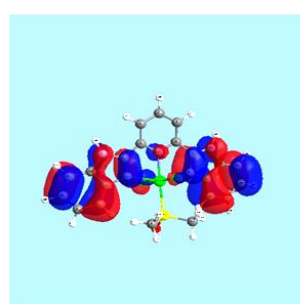
HOMO-7



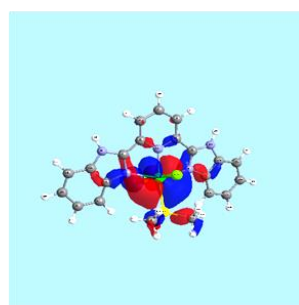
HOMO-6



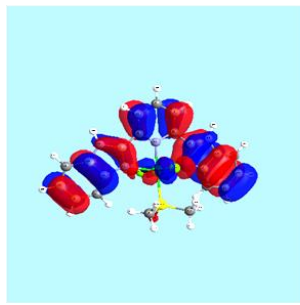
HOMO-5



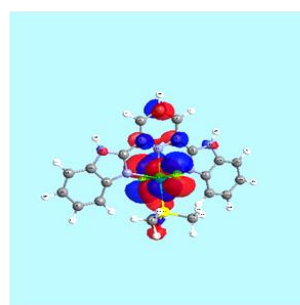
HOMO-4



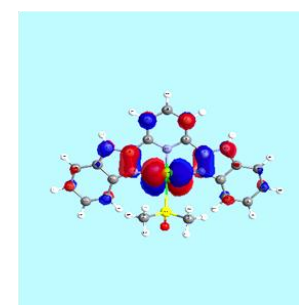
HOMO-3



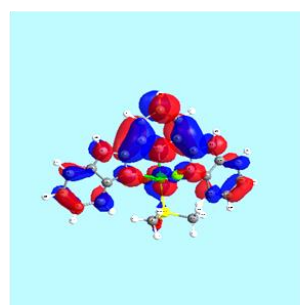
HOMO-2



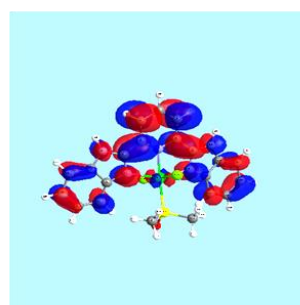
HOMO-1



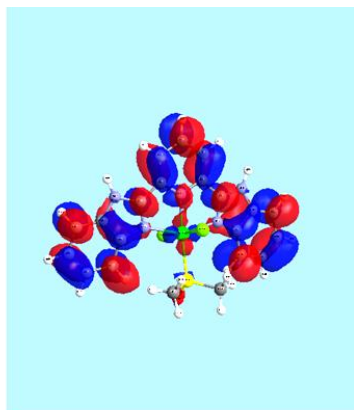
HOMO



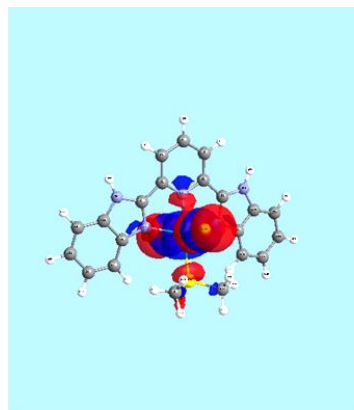
LUMO



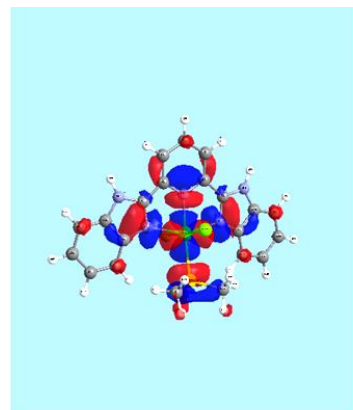
LUMO+1



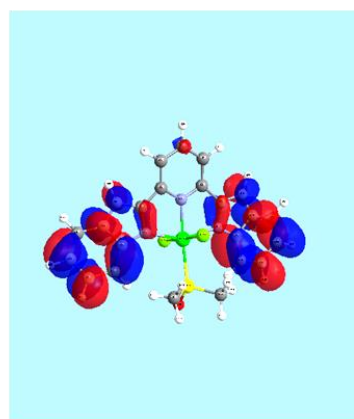
LUMO+2



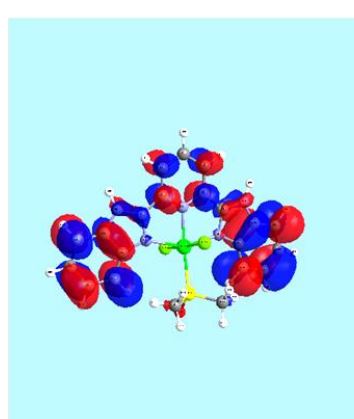
LUMO+3



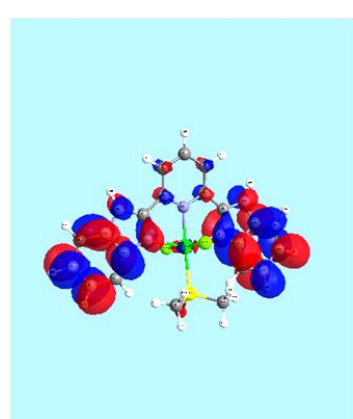
LUMO+4



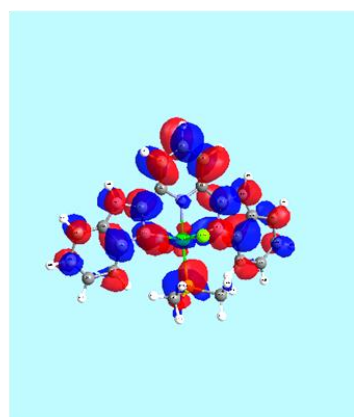
LUMO+5



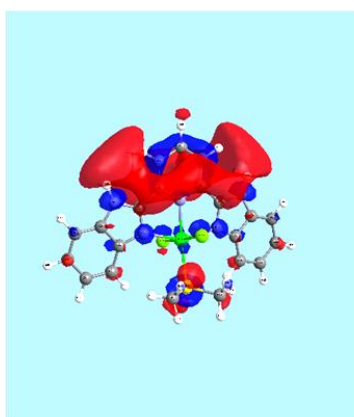
LUMO+6



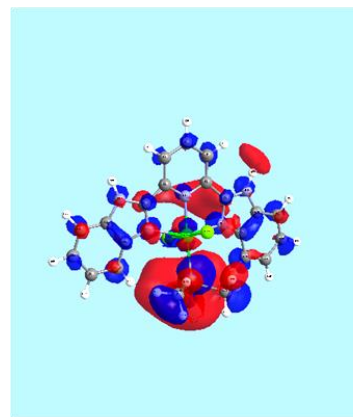
LUMO+7



LUMO+8



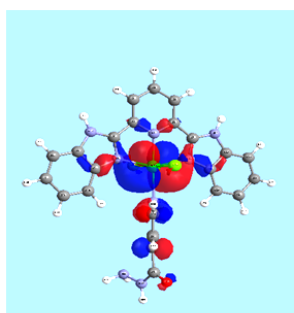
LUMO+9



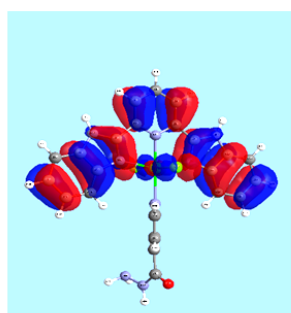
LUMO+10

Fonte: A autora

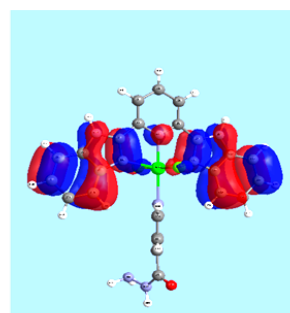
APÊNDICE H – CONTORNOS DE ORBITAIS MOLECULARES SELECIONADOS
DO COMPLEXO *TRANS*-[RU(PYBBZD)(INH)Cl₂].



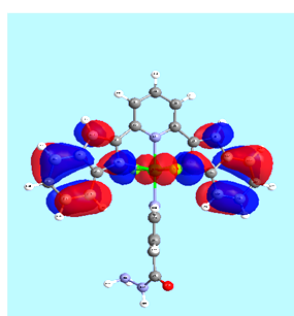
HOMO+9



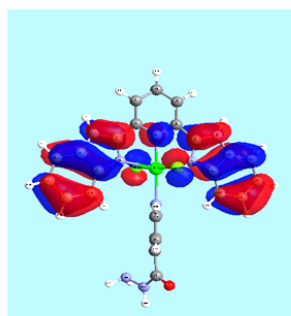
HOMO+8



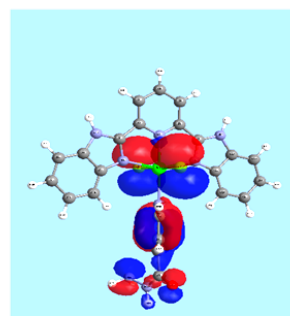
HOMO+7



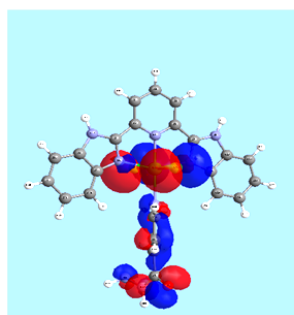
HOMO+6



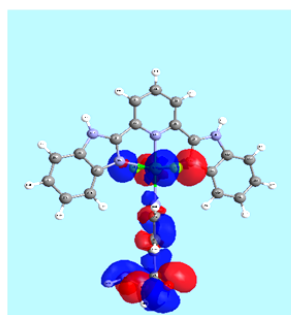
HOMO+5



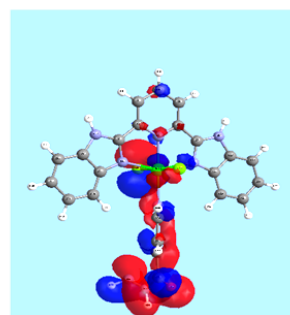
HOMO+4



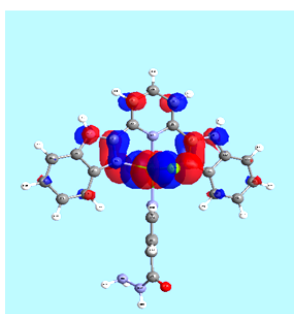
HOMO+3



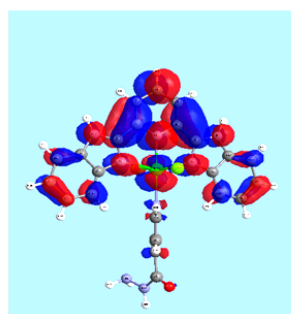
HOMO+2



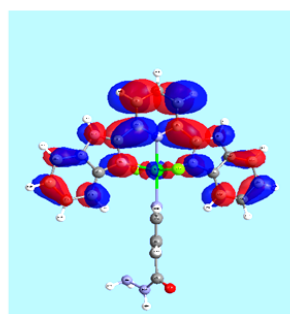
HOMO+1



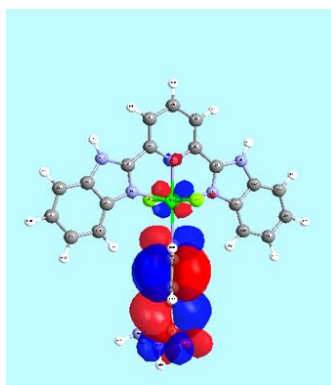
HOMO



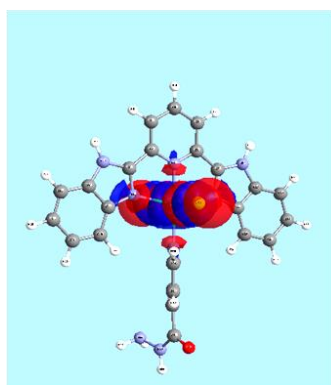
LUMO



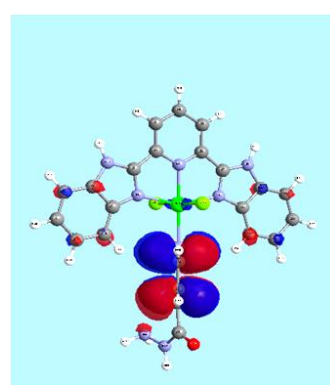
LUMO +1



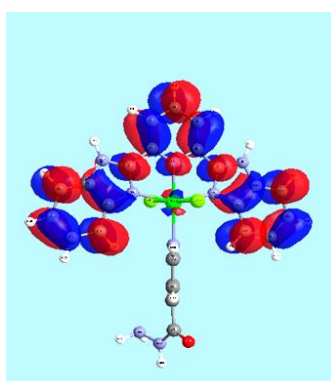
LUMO+2



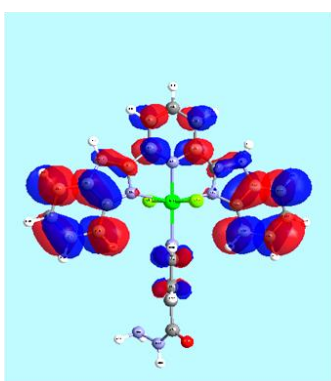
LUMO+3



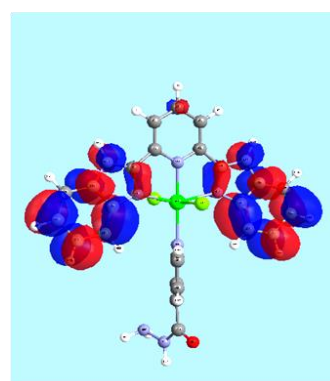
LUMO+4



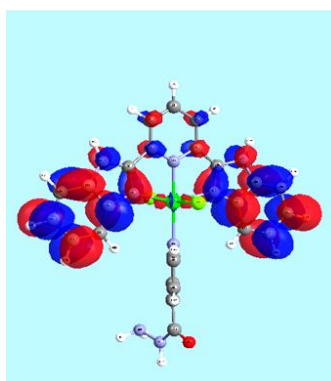
LUMO+5



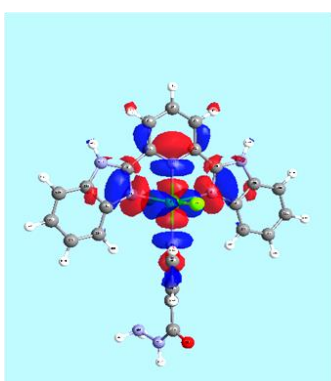
LUMO+6



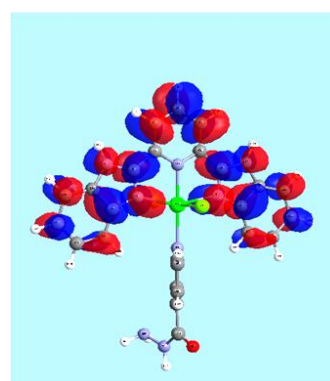
LUMO+7



LUMO+8



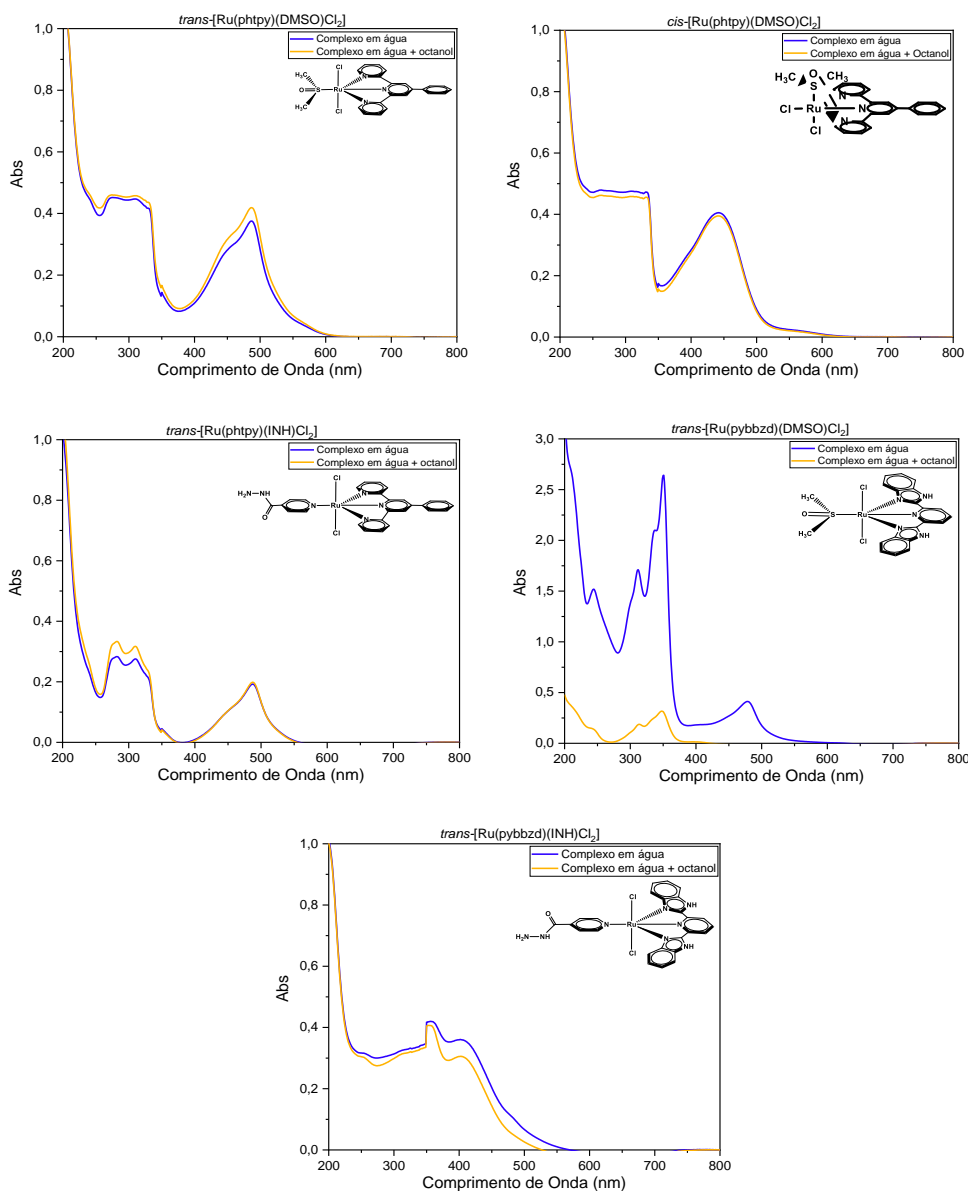
LUMO+9



LUMO+10

Fonte: A Autora

APÊNDICE I - ESPETROS OBTIDOS POR ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO UV-VIS PARA OS COMPLEXOS *TRANS*-[RU(PHTPY)(DMSO)Cl₂], *CIS*-[RU(PHTPY)(DMSO)Cl₂], *TRANS*-[RU(PHTPY)(INH)Cl₂], *TRANS*-[RU(PYBBZD)(DMSO)Cl₂] E *TRANS*-[RU(PYBBZD)(INH)Cl₂] UTILIZADOS PARA O CÁLCULOS DE LOG P, REALIZADOS NA CONCENTRAÇÃO DE 1 MMOL L⁻¹.



Fonte: A Autora

ANEXO A - PERMISSÃO DE DIREITOS AUTORAIS PARA FIGURA 3.

30/09/2022 00:12

RightsLink - Your Account

JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Mar 29, 2022

This Agreement between Federal University of Ceará – Francisco Santos de Alencar ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	5276541363621
License date	Mar 29, 2022
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	ChemMedChem
Licensed Content Title	Update of Antitubercular Prodrugs from a Molecular Perspective: Mechanisms of Action, Bioactivation Pathways, and Associated Resistance
Licensed Content Author	Vanila Bernardes-Génisson, Céline Deraeve, Julie Laborde
Licensed Content Date	Oct 5, 2017
Licensed Content Volume	12
Licensed Content Issue	20
Licensed Content Pages	20
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	1
Will you be translating?	Yes, without English rights
Number of languages	1
Title	SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND REACTIVITY STUDIES OF NEW RUTHENIUM COMPOUNDS WITH TERPYRIDINE AND BENZIMIDAZOLIC DERIVATIVE LIGANDS.
Institution name	Federal University of Ceará
Expected presentation date	Apr 2022
Order reference number	250322
Portions	Scheme 4. Proposed oxidation pathway for isoniazid.
Specific Languages	Portuguese
Requestor Location	Federal University of Ceará Av. Mr. Hull, s/n, P.º I Campus do Pici, DQOI, Bloco 935 superior Bioinorganic Laboratory Fortaleza, Ceará 60455-760 Brazil Attn: Federal University of Ceará
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

Terms and Conditions

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.
- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the STM Permissions Guidelines only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts. You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto.
- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.
- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.
- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.
- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.

30/03/2022 00:12

RightsLink - Your Account

- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.
- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.
- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives, and authorized assigns.
- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall prevail.
- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regard to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription Journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access Journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription Journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

The Creative Commons Attribution License

The [Creative Commons Attribution License \(CC-BY\)](#) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

Creative Commons Attribution Non-Commercial License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial \(CC-BY-NC\) License](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes. (see below)

Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License \(CC-BY-NC-ND\)](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

Use by commercial "for-profit" organizations

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online Library <http://onlinelibrary.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410886.html>

Other Terms and Conditions:

v1.10 Last updated September 2015

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-878-646-2777.

