



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA E INORGÂNICA
QUÍMICA - BACHARELADO

PAULO EDUARDO CAVALCANTI MARTINS FILHO

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)]
(PF₆)₂ (onde bpy = 2,2'-bipiridina, 1-meimN = 1-metilimidazol e 4-bzpy = 4-benzoilpiri-
dina)

FORTALEZA

2022

PAULO EDUARDO CAVALCANTI MARTINS FILHO

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO cis -[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)]
(PF₆)₂ (onde bpy = 2,2'-bipiridina, 1-meimN = 1-metilimidazol e 4-bzpy = 4-benzoilpiridina)

Monografia apresentada ao Curso de Química
Bacharelado da Universidade Federal do Ceará
como requisito parcial para a obtenção do título
de Bacharel em Química.

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

FORTALEZA

2022

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

M345s Martins Filho, Paulo Eduardo Cavalcanti.
Síntese e caracterização do complexo cis-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂ (onde bpy = 2,2'-bipiridina, 1-meimN = 1-metilimidazol e 4-bzpy = 4-benzoilpiridina) / Paulo Eduardo Cavalcanti Martins Filho. – 2022.
55 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Curso de Química, Fortaleza, 2022.
Orientação: Prof. Dr. Luiz Gonzaga de França Lopes.

1. Rutênio. 2. Câncer. 3. PACT. I. Título.

CDD 540

PAULO EDUARDO CAVALCANTI MARTINS FILHO

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)]
(PF₆)₂ (onde bpy = 2,2'-bipiridina, 1-meimN = 1-metilimidazol e 4-bzpy = 4-benzoilpiridina)

Monografia apresentada ao Curso de Química
Bacharelado da Universidade Federal do Ceará
como requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Química.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Eduardo Henrique Silva de Sousa
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Ms. Walysson Gomes Pereira
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará (IFCE)

Dedico a *Arabesque no. 1*, de Debussy.
Se trabalhos acadêmicos costumassem ter
sua própria trilha sonora,
essa peça seria a deste.

AGRADECIMENTOS

À minha família, por serem as pessoas mais maravilhosas do mundo. Aos meus pais, Marisa e Paulo, por terem me criado com amor e liberdade. À Marília, por ser a melhor irmã que eu poderia ter. À Natália, por ser incrível e por estar sempre junta em todos os momentos.

Aos meus tios Álvaro, Ana e Julieta e aos meus padrinhos Rogério e Patrícia, por terem sempre me apoiado durante toda minha educação. Sou profundamente grato a todos vocês.

Ao Prof. Dr. Luiz Gonzaga de França Lopes, pela solicitude desde o primeiro momento em me aceitar como seu orientando e pela excelente orientação.

Ao Prof. Dr. Eduardo Henrique Silva de Sousa, pelas valorosas críticas e sugestões a esse trabalho.

A Walysson, por ter tido paciência e didática em me ensinar quase tudo que sei sobre síntese inorgânica.

A Florêncio, pela ajuda com os dados teóricos.

Aos meus colegas do laboratório de bioinorgânica, pelos ensinamentos e pela convivência.

Aos meus amigos de graduação, pela companhia durante essa jornada.

*“O corpo é purificado pela água;
o ego pelas lágrimas;
o intelecto pelo conhecimento;
e a alma pelo amor.”*

Ali ibn Abi Talib.

RESUMO

Ao longo da maior parte da história da ciência, as pesquisas voltadas para o desenvolvimento de fármacos e compostos bioativos se concentraram quase que exclusivamente no estudo de moléculas orgânicas. Entretanto, desde algumas décadas atrás, após a descoberta e o estabelecimento de muitos compostos de coordenação em tratamentos médicos, passaram a ser intensos o desenvolvimento e o estudo de novos complexos com promissoras propriedades biológicas. Nesse sentido, o presente trabalho tem por objetivo sintetizar e caracterizar um novo complexo de fórmula $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(1\text{-meimN})(4\text{-bzpy})](\text{PF}_6)_2$, sendo bpy = 2,2'-bipiridina, 1-meimN = 1-metilimidazol e 4-bzpy = 4-benzoilpiridina. A caracterização foi realizada através de técnicas de espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia eletrônica, ressonância magnética nuclear e voltametria cíclica, com o objetivo de sustentar a estrutura proposta. Tendo em vista seu caráter inédito e a fim de se avaliar de maneira inicial a possibilidade de o complexo ser um agente PACT (*Photoactivated Chemotherapy*) útil no tratamento de câncer, realizou-se acompanhamento espectroscópico do complexo $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(1\text{-meimN})(4\text{-bzpy})](\text{PF}_6)_2$ sob irradiação de luz azul ($\lambda_{\text{máx}} = 460 \text{ nm}$). Com base nos perfis espectroscópicos observados, mostrou-se que ocorre a dissociação do ligante 4-benzoilpiridina e a formação de um novo complexo de fórmula $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(1\text{-meimN})(\text{solvente})]^{2+}$, sendo solvente = água ou acetonitrila. Este resultado indica que o complexo sintetizado exibe propriedades de interesse biológico, as quais poderão ser oportunamente exploradas em futuras investigações.

Palavras-chave: Rutênio; Câncer; PACT.

ABSTRACT

Throughout most of science history, the development of medicines and bioactive compounds were almost entirely focused on the investigation of organic molecules. However, a few decades ago, after the discovery and establishment of many coordination compounds in medical treatments, these studies have gained intense interest and new complexes with promising biological properties have emerged. In this regard, the main goal of this work is to synthesize and characterize a new metal complex with formula $cis\text{-[Ru(bpy)}_2(1\text{-meimN})(4\text{-bzpy)](PF}_6)_2$, where bpy = 2,2'-bipyridine, 1-meimN = 1-methylimidazole e 4-bzpy = 4-benzoylpyridine. Characterization was held using infrared spectroscopy, electronic spectroscopy, nuclear magnetic resonance and cyclic voltammetry, with the purpose to support the proposed structure. In order to evaluate initially the possibility that the complex can act as useful PACT agent in cancer treatment, it was carried out spectroscopic monitoring of the complex $cis\text{-[Ru(bpy)}_2(1\text{-meimN})(4\text{-bzpy)](PF}_6)_2$ under blue light irradiation ($\lambda_{\text{max}} = 460 \text{ nm}$). Based on the observed spectroscopic profiles, it was shown that the metal complex undergoes dissociation of the 4-benzoylpyridine ligand and forms a new complex with formula $cis\text{-[Ru(bpy)}_2(1\text{-meimN})(\text{solvent})]^{2+}$, where solvent = water or acetonitrile. This result indicates that the synthesized metal complex has interesting biological properties, which can be explored in future investigations.

Keywords: Ruthenium; Cancer; PACT.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura dos complexos de platinas aprovados pela FDA como fármacos no tratamento de tumores malignos.....	17
Figura 2 – Estrutura de complexos de rutênio que entraram em testes clínicos.....	18
Figura 3 – Esquema do mecanismo geral de funcionamento da terapia fotodinâmica. O termo “fotosensibilizador metálico” refere-se a um complexo fotoativável genérico atuando em PDT.....	20
Figura 4 – Princípio geral da <i>Photoactivated Chemotherapy</i> . M representa o complexo metálico e L o ligante. M e/ou L podem apresentar atividade biológica.....	21
Figura 5 – Estrutura de importantes ligantes N-heterocíclicos: em (a) 2,2'-bipiridina, (b) 1-metilimidazol, (c) 4-benzoilpiridina.....	23
Figura 6 – Estrutura do novo complexo de Ru (II) discutido neste trabalho (<i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (1-meimN)(4-bzpy)] ²⁺).....	25
Figura 7 – Reator fotoquímico utilizado no acompanhamento espectroscópico sob irradiação de luz azul das soluções do complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (1-meimN)(4-bzpy)] ²⁺	29
Figura 8 – Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H para o complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (1-meimN)(4-bzpy)](PF ₆) ₂ em acetona deuterada.....	32
Figura 9 – Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ¹³ C para o complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (1-meimN)(4-bzpy)](PF ₆) ₂ em acetona deuterada.....	33
Figura 10 – Espectros eletrônicos para a espécie <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (1-meimN)(4-bzpy)] ²⁺ em água e em acetonitrila.....	35
Figura 11 – Espectro eletrônico teórico da espécie <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (1-meimN)(4-bzpy)] ²⁺ simulado em acetonitrila.....	36
Figura 12 – Contribuições dos orbitais moleculares da espécie <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (1-meimN)(4-bzpy)] ²⁺ em função de seus fragmentos: Ru (-), bpy (-), 1-meimN (-) e 4-bzpy (-).....	37
Figura 13 – Espectros eletrônicos na região do UV-Vis para diferentes concentrações do	

complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (1-meimN)(4-bzpy)] ²⁺ em água.....	38
Figura 14 – Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (1-meimN)(4-bzpy)](PF ₆) ₂ em KBr.....	39
Figura 15 – Sobreposição dos espectros vibracionais na região do infravermelho dos complexos <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (1-meimN)(4-bzpy)](PF ₆) ₂ e <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (1-meimN)Cl](PF ₆) em KBr.....	40
Figura 16 – Voltamograma cíclico para o complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (1-meimN)(4-bzpy)](PF ₆) ₂ em acetonitrila PTBA 0,1 mol L ⁻¹	41
Figura 17 – Relação obtida entre <i>i</i> _{pc} e <i>v</i> ^{1/2} para diferentes voltamogramas do complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (1-meimN)(4-bzpy)](PF ₆) ₂ em acetonitrila PTBA 0,1 mol L ⁻¹ .	43
Figura 18 – Voltamograma do complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (1-meimN)(4-bzpy)](PF ₆) ₂ obtido em solução aquosa NaFTA 0,1 mol L ⁻¹ (pH= 2,0).....	44
Figura 19 – Monitoramento através dos espectros eletrônicos na região do UV-Vis do complexo <i>cis</i> - [Ru(bpy) ₂ (1-meimN)(4-bzpy)](PF ₆) ₂ , em acetonitrila, submetido à irradiação com luz azul.....	45
Figura 20 – Cinética de fotoliberação entre a absorvância em λ = 463 nm e o tempo de irradiação, em acetonitrila.....	46
Figura 21 – Monitoramento através dos espectros eletrônicos na região do UV-Vis do complexo <i>cis</i> - [Ru(bpy) ₂ (1-meimN)(4-bzpy)](PF ₆) ₂ , em água, submetido à irradiação com luz azul.....	47
Figura 22 – Espectros eletrônicos na região do UV-Vis do complexo [Ru(bpy) ₂ (1-meimN)(4-bzpy)](PF ₆) ₂ após ser irradiado por luz azul (-) e do complexo [Ru(bpy) ₂ (1-meimN)(H ₂ O)](PF ₆) ₂ (-).....	48
Figura 23 – Cinética de fotoliberação entre a absorvância em λ = 463 nm e o tempo de irradiação, em água.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Lista dos reagentes e solventes usados nas sínteses e caracterizações dos complexos deste trabalho.....	26
Tabela 2 – Deslocamentos químicos (RMN ^{13}C) observados para o complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy) $_2$ (1-meimN)(4-bzpy)](PF $_6$) $_2$ em acetona deuterada.....	34
Tabela 3 – Dados teóricos de UV-Visível para o complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy) $_2$ (1-meimN)(4-bzpy)] $^{2+}$ em acetonitrila.....	37
Tabela 4 – Valores dos ϵ determinados para as principais bandas da espécie <i>cis</i> -[Ru(bpy) $_2$ (1-meimN)(4-bzpy)] $^{2+}$ em água e comparação com os resultados teóricos.....	38
Tabela 5 – Modos vibracionais selecionados do complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy) $_2$ (1-meimN)(4-bzpy)] (PF $_6$) $_2$ obtido em pastilha de KBr.....	40
Tabela 6 – Valores de $E_{1/2}$ para os pares de processos do voltamograma cíclico do complexo em acetonitrila PTBA 0,1 mol L $^{-1}$. V = 100 mV s $^{-1}$	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1-meimN	1-metil imidazol
4-bzpy	4-benzoilpiridina
bpy	2,2'-bipiridina
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
DFT	<i>Density Functional Theory</i> (Teoria do Funcional de Densidade)
DMSO	Dimetilsufóxido
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
E _{1/2}	Potencial de meia onda
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HOMO	<i>Highest occupied molecular orbital</i> (Orbital molecular ocupado de maior energia)
HTFA	Ácido trifluoracético
IL	Transição Intraligante
IV	Infravermelho
LUMO	<i>Lowest unoccupied molecular orbital</i> (Orbital molecular desocupado de menor energia)
MLCT	<i>Metal-ligand charge-transfer</i> (Transferência de carga metal-ligante)
mV	milivolt
PACT	<i>Photoactivated Chemotherapy</i> (Quimioterapia Fotoativada)
PDT	<i>Photodynamic Therapy</i> (Terapia Fotodinâmica)
pH	Potencial hidrogeniônico
PTBA	Perclorato de tetrabutílamônio
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i> (Espécies Reativas de Oxigênio)
TD-DFT	<i>Time-dependent density functional theory</i> (Teoria do funcional de densidade dependente do tempo)
UV-Vis	Ultravioleta-Visível

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	A química inorgânica e suas aplicações na medicina	16
1.2	Metalodrogas de rutênio no tratamento de câncer	17
1.3	PDT e PACT: duas modalidades de fotoativação para agentes anticâncer	19
1.4	Ligantes N-heterocíclicos	22
1.4.1	Bipiridinas.....	22
1.4.2	1-Metilimidazol.....	23
1.4.3	4-Benzoilpiridina.....	23
2	OBJETIVOS	24
2.1	Objetivos Gerais	24
2.2	Objetivos Específicos	25
3	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	25
3.1	Reagentes e soluções	25
3.1.1	Procedência de reagentes e soluções.....	26
3.1.2	Argônio.....	26
3.2	Instrumentação e metodologia experimental	26
3.2.1	Espectroscopia Eletrônica de Absorção na Região do Ultravioleta e Visível....	26
3.2.2	Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho.....	27
3.2.3	Medidas eletroquímicas.....	27
3.2.4	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	27
3.2.5	Determinação do coeficiente de absorvidade molar (ϵ).....	27
3.2.6	Cálculo do coeficiente de partição ($\log P$).....	28
3.3	Estudo fotoquímico	28
3.4	Cálculos quantum-mecânicos	29
3.5	Procedimentos sintéticos	30
3.5.1	<i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ Cl ₂].....	30
3.5.2	<i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (1-meimN)Cl](PF ₆).....	30
3.5.3	<i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (1-meimN)(4-bzpy)](PF ₆).....	30

4.0	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	31
4.1	Caracterização do complexo <i>cis</i>-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂.....	31
4.1.1	Caracterização por espectroscopia de ressonância magnética nuclear ¹ H e ¹³ C	31
4.1.2	Caracterização por espectroscopia eletrônica na região do Ultravioleta-Visível.....	35
4.1.3	Cálculo do coeficiente de absorvidade molar (ε).....	38
4.1.4	Caracterização por espectroscopia vibracional na região do infravermelho.....	39
4.1.5	Voltametria Cíclica.....	41
4.1.6	Cálculo do coeficiente de partição (log P).....	44
4.1.7	Estudo fotoquímico preliminar em acetonitrila.....	45
4.1.8	Estudo fotoquímico preliminar em água.....	46
5	CONCLUSÃO.....	49
	REFERÊNCIAS.....	51
	APÊNDICE A – ESPECTRO BIDIMENSIONAL COSY PARA O COMPLEXO <i>cis</i>-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂ EM ACETONA <i>d</i>₆.....	54
	APÊNDICE B – CURVAS UTILIZADAS PARA A DETERMINAÇÃO DOS VALORES DE COEFICIENTE DE ABSORTIVIDADE MOLAR, EM ÁGUA, PARA O COMPLEXO SINTETIZADO.....	55

1 INTRODUÇÃO

1.1 A química inorgânica e suas aplicações na medicina

Embora sua importância tenha sido subestimada até poucas décadas atrás, a química inorgânica é utilizada para fins medicinais desde tempos remotos pelos seres humanos. Na Antiguidade, os egípcios e os astecas utilizavam sulfato de cobre e óxido de cobre para a esterilização de ferimentos e tratamento de doenças de pele (MIRANDA, 2021). Na mesma época, no Egito e na Grécia, óxido de ferro era utilizado para tratar queda de cabelo e sais de ferro eram usados no tratamento de anemia (MIRANDA, 2021). Adicionalmente, é reportado que em civilizações antigas na Arábia, China e Grécia eram usados compostos de ouro e prata para fins medicinais (BARILLO et al., 2014; HUAIZHI et al., 2001).

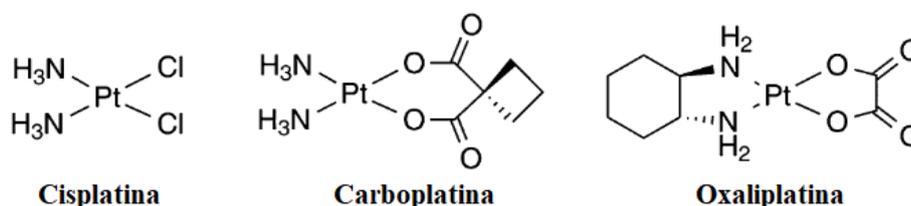
Em tempos mais recentes, muitos compostos metálicos foram desenvolvidos e encontraram aplicabilidade dentro da medicina, tais como o $K[Au(CN)_2]$, investigado por Robert Koch por volta de 1890 e responsável por abrir caminho para o desenvolvimento de agentes antiartrite à base de Au (PEDROSA et al., 2018); a arsfenamina desenvolvida em 1910 para tratar sífilis (PEDROSA et al., 2018); e a cisplatina (*cis*- $[Pt(Cl)_2(NH_3)_2]$), descoberta por Barnett Rosenberg no final da década de 1960 e aprovada em 1978 pela FDA para tratamento de câncer (ANTHONY et al., 2020).

Desde a descoberta e o estabelecimento da cisplatina como uma droga quimioterápica de uso clínico, mais de 3000 derivados de platina foram sintetizados e testados como possíveis agentes antitumorais (JOHNSTONE e LIPPARD, 2014). Atualmente, existem seis drogas de platinas usadas clinicamente, sendo três delas aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) e utilizadas em vários países – cisplatina, carboplatina e oxaliplatina (Figura 1) –, enquanto as outras três encontram-se aprovadas apenas em países específicos. (PEDROSA et al. 2018).

Apesar de todos os avanços, metalodrogas de platina ainda apresentam dois grandes problemas: 1) os acentuados efeitos colaterais provocados em pacientes por conta da citotoxicidade intrínseca e não seletiva desses tipos de complexos e 2) a aquisição de resistência múltipla a drogas, comum em alguns casos de tratamento com esses complexos, o que limita suas

aplicabilidades (LEE et al., 2020).

Figura 1 – Estrutura dos complexos de platinas aprovados pela FDA como fármacos no tratamento de tumores malignos.



Fonte: Adaptado de Mjos e Orvig (2014)

Nesse sentido, metalodrogas baseadas em outros metais de transição, especialmente o rutênio (Ru), têm sido investigadas como potenciais candidatos para superar os obstáculos associados aos derivados de platina no tratamento de câncer.

1.2 Metalodrogas de rutênio no tratamento de câncer

O rutênio apresenta diversas propriedades: 1) pode existir em múltiplos estados de oxidação (II, III e IV), todos acessíveis sob condições fisiológicas, o que é uma vantagem no ambiente redutor de tecidos cancerosos; 2) possui a possibilidade de se coordenar a ligantes que podem ajustar sua atividade e possuir a mesma cinética de substituição de ligante em meio aquoso que os complexos de Pt(II) (MUHAMMAD e GUO, 2014); 3) devido a sua geometria octaédrica, há maior número de posições espaciais livres nos complexos de rutênio, permitindo explorar mais ligantes comparados aos complexos de platina; 4) seus complexos apresentam menor toxicidade e maior seletividade que os de platina (LEE et al. 2020).

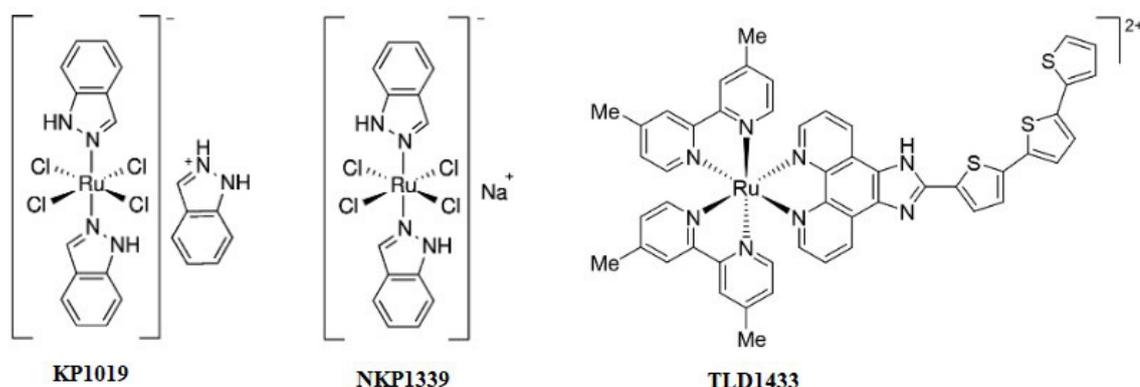
A razão dessa última característica dos complexos de rutênio está relacionada a proposta de que esse metal, por ser da mesma família do ferro, teria a capacidade de imitá-lo no meio fisiológico. Assim, o rutênio poderia se ligar a glicoproteína transferrina – proteína plasmática do sangue que transporta ferro – e ser transportado para as células do corpo, sendo preferencialmente entregue às células cancerosas, pois estas tendem a possuir mais receptores de transferrina do que as células saudáveis (MOTSWAINYANA e AJIBADE, 2015; CLARKE et al., 1999; ALLARDYCE e DYSON, 2001).

Devido às propriedades mencionadas, complexos de rutênio têm recebido particular atenção no campo da química inorgânica medicinal. Desde o começo da investigação de metalodrogas de rutênio como agentes anticâncer e bacteriostáticos por Dwyer na década de 1950 (MJOS e ORVIG, 2014), muitos outros complexos com esse metal foram desenvolvidos, embora nenhum atualmente esteja em uso clínico. Entre aqueles que entraram em testes clínicos destacam-se o KP1019, NKP1339 e TLD1443 (Figura 2).

O complexo KP1019 apresentou ação contra uma grande faixa de tumores primários (KAPITZA et al., 2005). O NKP1339, um sal de sódio do KP1019, foi avaliado como candidato clínico devido a sua elevada hidrofiliçidade, o que possibilita sua aplicação em maiores doses para pacientes (THOMPSON et al., 2012). Além disso, estudos mostraram que o referido complexo – administrado intravenosamente – apresentou resultados promissores no tratamento de tumores sólidos, tais como nos casos de carcinomas colorretais e de tumores neuroendócrinos (PEDROSA et al., 2018).

O complexo TLD1433 atualmente está sendo avaliado na fase II de testes clínicos para o tratamento de câncer na bexiga com terapia fotodinâmica (PDT) (MONRO et al., 2019). Uma característica interessante desse tratamento é a necessidade do uso de luz verde (radiação com menor alcance de penetração), a fim de se evitar danos na camada sob o tecido muscular urotelial. Os resultados iniciais sugerem que o tratamento é seguro, sendo observado efetiva regressão dos tumores (CHAMBERLAIN et al., 2020).

Figura 2 – Estrutura de complexos de rutênio que entraram em testes clínicos.



Fonte: Adaptado de Lee et al. (2020).

Em razão do sucesso do TLD1433 nos testes clínicos até o presente momento, algumas pesquisas vêm sendo desenvolvidas com a finalidade de expandir a aplicabilidade do complexo para o tratamento de outros tipos de câncer, como no caso do câncer de pulmão (CHAMBERLAIN et al., 2020).

1.3 PDT e PACT: duas modalidades de fotoativação para agentes anticâncer

Entre os grandes desafios encontrados nos tratamentos atuais de diversos tipos de câncer, destaca-se a necessidade de se desenvolver novas técnicas e novos agentes quimioterápicos que assegurem maior seletividade e eficiência no combate a tumores malignos. Nesse sentido, a possibilidade do uso de agentes fotoativáveis que possam ser entregues a células cancerosas e, então, exercerem atividade antitumoral a partir de irradiação de luz tornou-se uma ideia atrativa porque oferece um aumento da citotoxicidade ao mesmo tempo que minimiza os efeitos colaterais em células saudáveis.

Para compostos anticâncer baseados em rutênio, duas modalidades de fotoativação são comumente exploradas: a PDT (*Photodynamic Therapy*) e a PACT (*Photoactivated Chemotherapy*). Na primeira delas, um fotossensibilizador – droga que é ativada por luz – é administrado topicamente ou intravenosamente ao paciente e, após o tempo necessário para internalização da droga nas células cancerosas, a região do tumor é irradiada com luz de comprimento de onda específico.

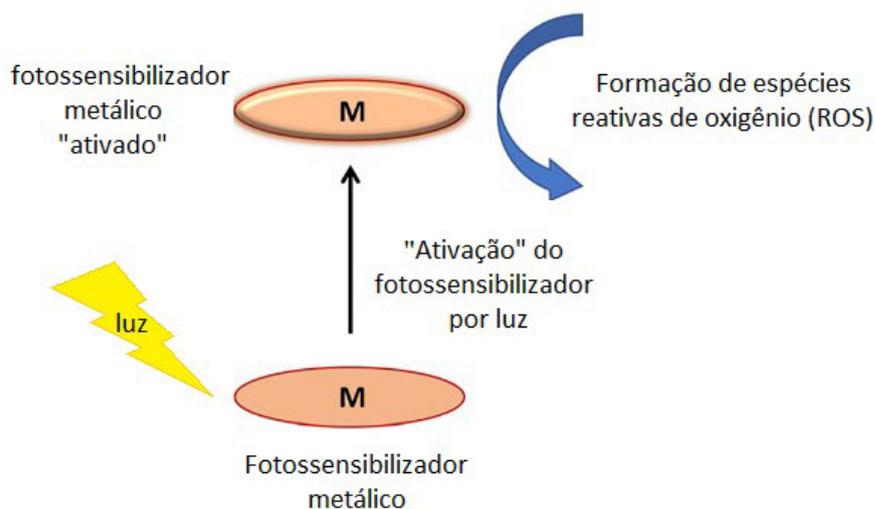
A luz incidida excita as moléculas do fotossensibilizador, as quais acabam transferindo energia e ativando moléculas de O_2 e/ou biomoléculas próximas, as quais geram, por sua vez, espécies reativas de oxigênio (ROS) no meio, principalmente o oxigênio singlete 1O_2 (HU et al., 2021; JAKUBASZEK et al., 2018). Esse estresse oxidativo criado é o responsável pela morte das células tumorosas e por essa razão a PDT é dependente da presença de oxigênio (Figura 3). Em consequência de tal fato, a PDT é eficiente em tecidos bem oxigenados, enquanto que em regiões com tumores hipóxicos, cuja pressão parcial de O_2 é muito menor do que o normal, a PDT é praticamente ineficaz, pois não há a geração de ROS suficiente para eliminar as células cancerosas (DELAEY et al., 2000).

Em contraste, a concentração de O_2 não influencia no mecanismo de funcionamento da

PACT. Os compostos PACT possuem baixa citotoxicidade quando não irradiados, mas são ativados e tornam-se citotóxicos a partir do momento em que são submetidos à incidência de luz com certo comprimento de onda (Figura 4).

Comumente para os complexos de Ru(II) o mecanismo de ativação é baseado em uma fotossustituição: sob irradiação de luz, são gerados estados excitados tripleto com característica metal para ligante ($^3\text{MLCT}$), os quais se interconvertem em estados tripleto metal centrado de mais baixa energia (^3MC ou estados d-d). Esses estados excitados apresentam uma forte característica dissociativa, o que leva a substituição de um ligante do complexo por uma molécula do solvente, geralmente a água (CHEN et al. 2021).

Figura 3 – Esquema do mecanismo geral de funcionamento da terapia fotodinâmica. O termo “fotossensibilizador metálico” refere-se a um complexo fotoativável genérico atuando em PDT.

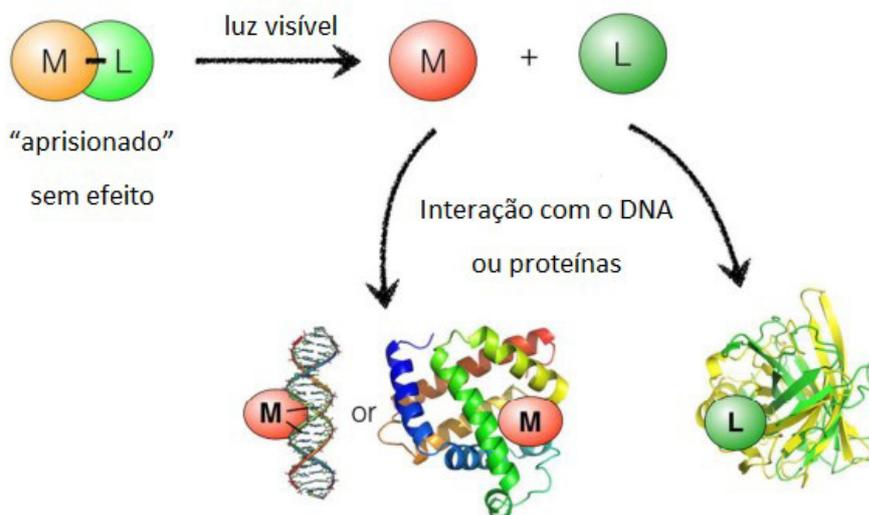


Fonte: Adaptado de Miranda (2021)

Embora a PDT seja mais bem estabelecida e consolidada no cenário de terapias oncológicas atuais, a PACT oferece vantagens – que podem superar essa primeira modalidade em alguns tratamentos – e novas perspectivas, podendo inclusive ser aplicada em tratamentos quimioterápicos nos quais não é viável o uso da PDT. Como já abordado, por sustentar seu mecanismo de morte celular na geração de ROS, a eficiência da terapia fotodinâmica depende da concentração de O_2 na região do tumor, o que faz com que em casos de hipóxia tumoral a PACT seja uma modalidade muito mais adequada e eficaz (EALES et al., 2016; COSSE e MI-

CHIELS, 2008).

Figura 4 – Princípio geral da *Photoactivated Chemotherapy*. M representa o complexo metálico e L o ligante. M e/ou L podem apresentar atividade biológica.



Fonte: Adaptado de Bonnet (2018)

Além disso, a PACT tem a possibilidade de oferecer espécies biologicamente ativas tais como complexos metálicos capazes de se ligarem ao DNA, inibidores de proteínas e até mesmo moléculas inorgânicas com propriedades terapêuticas – como NO, CO e H₂S. Dependendo do composto PACT, vários modos de ação e diversas funções biológicas podem ser exploradas, o que faz com que essa modalidade tenha uma abordagem muito mais geral, adaptável e possivelmente mais seletiva do que a PDT (BONNET, 2018).

Um último ponto a ser abordado é o fato de que a terapia fotodinâmica, quando aplicada em tecidos bem oxigenados, tende a gerar um estresse redox massivo, o qual pode levar a necrose dos tecidos na região irradiada, incluindo tecidos saudáveis (CASTANO et al., 2006). No tratamento via PACT essa desvantagem pode ser minimizada, uma vez que, por não haver a produção de ROS, a morte celular pode ser mais bem controlada, como é o caso dos muitos compostos PACT reportados na literatura que atuam induzindo apoptose – morte celular programada – (BONNET, 2018).

1.4 Ligantes N-heterocíclicos

Um composto é classificado com heterociclo quando apresenta um heteroátomo substituindo um dos carbonos em um anel. No caso dos N-heterocíclicos, como o próprio nome sugere, tratam-se de heterociclos em que o heteroátomo é o nitrogênio. A maioria dos fármacos, vitaminas e produtos naturais são compostos heterocíclicos, como a cafeína, a serotonina e a histamina.

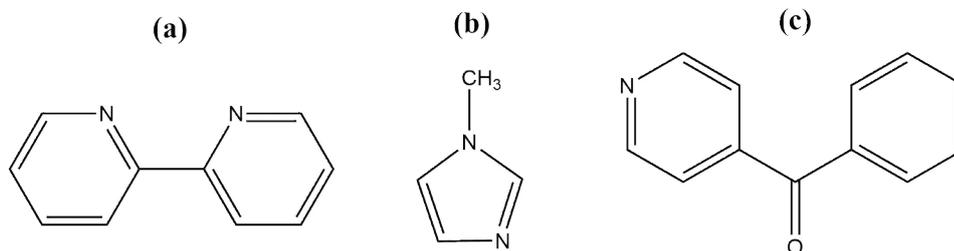
Os compostos N-heterocíclicos são particularmente interessantes devido às suas versatilidades, tais como: podem formar anéis com diferentes estruturas (conjugadas ou não), sistemas aromáticos ou não e podem gerar uma grande variedade de derivados a partir da adição de substituintes em posições específicas (DIAS, 2016).

Como ligantes, uma característica relevante de alguns N-heterocíclicos é que eles possuem orbitais π antiligantes vazios e um par de elétrons livres capaz de realizar ligações σ fortes. Tal fato faz com que esses ligantes participem de uma retrodoação, doando elétrons ao metal pela ligação σ e recebendo densidade eletrônica do metal para os seus orbitais π antiligantes (SANTIAGO, 2004). Em razão de suas interessantes propriedades e de suas diversas funções biológicas já conhecidas e reportadas na literatura, compostos N-heterocíclicos vêm sendo intensamente investigados como novos ligantes na química de coordenação (DIAS, 2016).

1.4.1 Bipyridinas

As bipyridinas são uma classe de substâncias derivadas de piridinas. Na área da química de coordenação, o isômero mais importante desse conjunto é a 2,2'-bipyridina (Figura 5a), a qual atua como ligante bidentado na formação de complexos com muitos metais. No contexto de complexos de rutênio, a 2,2'-bipyridina é um ligante largamente investigado por suas propriedades fotofísicas e por sua potencial atividade biológica. Além disso, o referido ligante estabiliza o rutênio no estado de oxidação (II) e pode conferir propriedades fotoluminescentes para os complexos de Ru(II) a partir de uma transferência de energia entre o metal e o ligante (MEDICI et al., 2014).

Figura 5 – Estrutura de importantes ligantes N-heterocíclicos: em (a) 2,2'-bipiridina, (b) 1-metilimidazol, (c) 4-benzoilpiridina.



Fonte: Elaborado pelo autor

1.4.2 1-Metilimidazol

O imidazol é um anel aromático de cinco membros com dois heteroátomos de nitrogênio. Devido ao fato de vários fármacos e moléculas de origem natural com importantes atividades biológicas apresentarem um anel imidazólico em suas estruturas, derivados imidazólicos vêm sendo cada vez mais investigados por suas potenciais propriedades medicinais. Na literatura já são reportados muitos derivados imidazólicos com variadas propriedades terapêuticas, como atividade anti-inflamatória, antimicrobiana, antimalárica e antitumoral (DIAS, 2016).

Nesse sentido, o 1-metilimidazol (Figura 5b) apresenta-se como um ligante notável e promissor em aplicações biológicas e que, conjuntamente com o metal em que está coordenado, pode atuar como um possível agente terapêutico.

1.4.2 4-Benzoilpiridina

Embora na química de coordenação outros derivados piridínicos sejam mais comumente usados, a 4-benzoilpiridina (Figura 5c) é um ligante que apresenta características interessantes e pertinentes no que diz respeito a aplicações terapêuticas. Além de ser um ligante π acceptor, a 4-benzoilpiridina possui um sistema π mais estendido do que outros derivados piridínicos, o que pode refletir em diferentes propriedades fotoquímicas, fotofísicas e/ou biológicas.

Algumas dessas propriedades já são reportadas na literatura, como o estudo que mos-

trou que o composto cis -[Ru(bpy)₂(4-bzpy)Cl](PF₆), quando irradiado em comprimento de onda da luz azul (463 nm), é submetido a uma fotólise, sofrendo labilização do ligante 4-benzoilpiridina e formando um novo complexo, o cis -[Ru(bpy)₂(H₂O)Cl]⁺, o qual exibiu capacidade de se ligar com o DNA (DE SOUSA et al., 2017). Devido a tal particularidade, neste trabalho escolheu-se a 4-benzoilpiridina como ligante na construção de um complexo de Ru(II) como possível agente PACT.

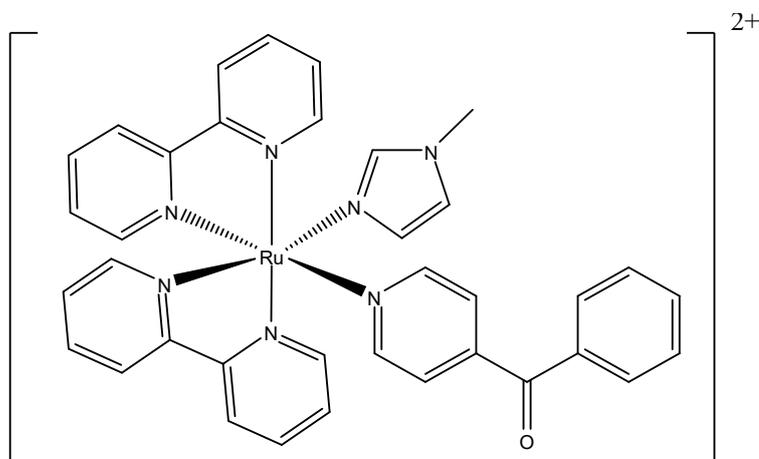
2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Nos últimos anos, vem se tornando cada vez mais expressivo o interesse em complexos fotoativáveis que possam ser utilizados em aplicações terapêuticas. Nesse sentido, complexos de rutênio (II) contendo o ligante 2,2'-bipiridina são de particular relevância em aplicações medicinais devido a suas propriedades fotofísicas e fotoquímicas já conhecidas (KILAH e MEGGERS, 2013).

Similarmente, outros dois ligantes N-heterocíclicos, 1-metilimidazol e 4-benzoilpiridina, apresentam características interessantes ao campo da química bioinorgânica, tanto por suas possibilidades de atividades biológicas individuais quanto por suas capacidades de modular as propriedades do complexo metálico. Assim, neste presente trabalho objetiva-se sintetizar e caracterizar um novo complexo de rutênio (II) de fórmula cis -[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂, onde bpy = 2,2'-bipiridina, 1-meimN = 1-metilimidazol e 4-bzpy = 4-benzoilpiridina (Figura 6). Além disso, busca-se investigar o comportamento deste complexo sob irradiação de luz, avaliando-se suas características como eventual agente em PACT.

Figura 6 – Estrutura do novo complexo de Ru(II) discutido neste trabalho (*cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)]²⁺).



Fonte: Elaborado pelo autor

2.2 Objetivos específicos

- Sintetizar, a partir do complexo precursor [Ru(bpy)₂Cl₂], o complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂.
- Caracterizar o novo complexo pelas técnicas de espectroscopia vibracional na região do infravermelho, de espectroscopia de absorção na região do UV-Vis, de voltametria cíclica, de espectroscopia de ressonância magnética nuclear e por cálculos computacionais.
- Determinar o coeficiente de absorvidade molar (ϵ) para as principais bandas complexo e calcular seu o coeficiente de partição ($\log P$).
- Avaliar o comportamento fotoquímico do complexo a partir de um acompanhamento espectroscópico sob irradiação com luz azul, de modo a buscar uma relação entre os perfis observados e a estrutura do complexo.

3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

3.1 Reagentes e soluções

3.1.1 Procedência de reagentes e soluções

Na Tabela 1 estão listados de maneira esquemática os reagentes e as soluções utilizados, bem como suas respectivas procedências.

Tabela 1 – Lista dos reagentes e solventes usados nas sínteses e caracterizações dos complexos deste trabalho.

Reagentes	Procedência
2,2'-bipiridina	Aldrich
Acetona	Start BioScience
Álcool etílico	Synth
Éter etílico	Synth
Dimetilformamida	Synth
Metanol	Synth
Acetonitrila	Synth
Cloreto de lítio	Tedia
Ácido trifluoracético	Aldrich
Tricloreto de rutênio hidratado	Merck
1-metilimidazol	Aldrich
4-benzoilpiridina	Acros Organics
Perclorato de tetrabutílamônio	Acros Organics
Hexafluorofosfato de amônio	Fluka Analytical

Fonte: Elaborado pelo autor

3.1.2 Argônio

Nos experimentos em que se fez necessário atmosfera inerte usou-se argônio 98% de procedência White Martins. Este foi tratado com a finalidade de remover traços de oxigênio e água, presentes no gás comercial, em um sistema de colunas contendo sílica gel, cloreto de cálcio e catalisador BTS-R-11.9 (FLUKA Chemika).

3.2 Instrumentação e metodologia experimental

3.2.1 Espectroscopia Eletrônica de Absorção na Região do Ultravioleta e Visível

Os espectros eletrônicos na região do ultravioleta e visível foram obtidos em espectrofotômetro Hewlett-Packard, modelo 8453 com arranjo de diodos. As amostras foram analisa-

das em solução aquosa e de acetonitrila usando-se uma cubeta de quartzo de 1 cm de caminho óptico.

3.2.2 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Os espectros de absorção no infravermelho dos compostos foram obtidos em pastilhas de brometo de potássio (KBr) em um espectrômetro de infravermelho da Shimadzu modelo IRTracer-100, com varredura espectral de 4000 a 400 cm^{-1} .

3.2.3 Medidas eletroquímicas

Os complexos sintetizados foram caracterizados utilizando-se o potenciostato/galvanostato BAS EpsilonE2 818, tendo carbono vítreo, platina e Ag/AgCl como eletrodos de trabalho, auxiliar e de referência, respectivamente. Uma solução aquosa de NaTFA 0,1 mol.L^{-1} com $\text{pH} = 2,0$ foi usada como eletrólito de suporte. Para medidas em soluções não aquosas, utilizou-se uma solução 0,1 mol L^{-1} de perclorato de tetrabutylamônio (PTBA), como eletrólito de suporte, em acetonitrila. Sob essas condições, ferroceno foi usado como referência, de forma que os voltamogramas deste foram registrados paralelamente às medidas feitas com o composto deste trabalho.

3.2.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (^1H e ^{13}C) foram obtidos no espectrômetro AVANCE DPX 500 Bruker 500 MHz. As medidas foram realizadas em solução de acetona deuterada.

3.2.5 Determinação do coeficiente de absorvidade molar (ϵ)

Para o complexo, preparou-se uma solução aquosa com concentração igual a 72,93 $\mu\text{mol L}^{-1}$. A referida solução foi transferida para uma cubeta de caminho óptico de 1 cm, sen-

do submetida a uma série de medidas espectrofotométricas realizadas a partir de diluições sucessivas da solução de concentração conhecida. Para cada comprimento de onda de interesse, traçou-se uma curva entre absorbância e concentração e determinou-se o valor da absorvidade molar a partir do coeficiente angular da reta que melhor correlacionava a tendência linear dos pontos obtidos.

3.2.6 Cálculo do coeficiente de partição (log P)

O coeficiente de partição (log P) para o composto deste trabalho foi determinado pelo método *shake-flask* e a partir de leituras espectrofotométricas. Uma solução aquosa do complexo foi preparada e sua absorbância foi medida em uma cubeta de 1 cm de caminho óptico. Em tubos do tipo Falcon, adicionou-se 1 mL da referida solução e 1 mL de 1-octanol, os quais foram deixados por 24 h em um agitador orbital tipo *shaker*.

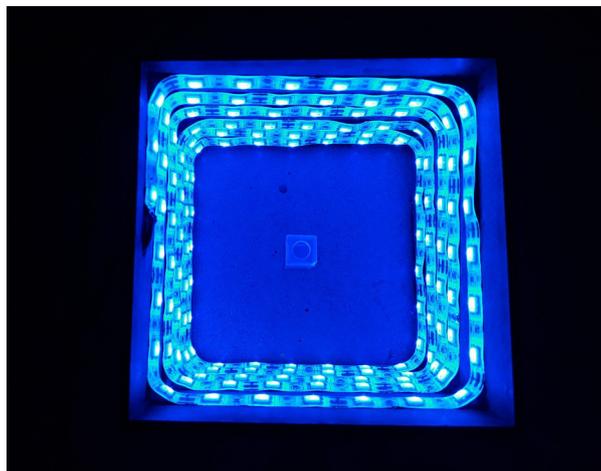
Após esse período, realizou-se uma nova medida da absorbância da fase aquosa e, a partir da conversão entre absorbância e concentração usando o coeficiente de absorvidade molar, determinou-se o log P para o complexo de acordo com a Equação 1. As medidas foram feitas em triplicatas. Ao longo de todo o experimento protegeu-se o sistema do contato com a luz.

$$\log P = \log \left(\frac{[\text{complexo}]_{\text{octanol}}}{[\text{complexo}]_{\text{água}}} \right) = \log \left(\frac{[\text{complexo}]_{\text{inicial}} - [\text{complexo}]_{\text{água}}}{[\text{complexo}]_{\text{água}}} \right) \quad (1)$$

3.3 Estudo fotoquímico

Soluções de acetonitrila e de água do complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂ foram irradiadas em um reator fotoquímico contendo fonte de luz azul ($\lambda_{\text{máx}} = 460 \text{ nm}$). Com o propósito de observar o comportamento fotoquímico de cada uma das soluções, estas foram acompanhadas por espectroscopia eletrônica ao longo do tempo decorrido de irradiação, sendo o perfil de cada um dos espectros registrados para cada intervalo de tempo correspondente.

Figura 7 – Reator fotoquímico utilizado no acompanhamento espectroscópico sob irradiação de luz azul das soluções do complexo cis -[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)]²⁺.



Fonte: Elaborado pelo autor.

3.4 Cálculos quantum-mecânicos

Cálculos computacionais foram realizados no Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho em Fortaleza (CENAPAD-UFC) localizado na Universidade Federal do Ceará (UFC). Utilizou-se os softwares GaussView 5.0 para geração dos inputs e o Gaussian09 para execução dos cálculos em máquinas disponíveis em um ambiente IBM Power 750 Express Server. A otimização das geometrias dos complexos foi realizada utilizando Teoria do Funcional de Densidade (DFT), por meio do funcional híbrido B3LYP (restrito). Usou-se como conjunto de bases LANL2DZ70, para descrição do átomo de rutênio e 6-31G(d) para os demais átomos. A qualidade das otimizações foi atestada pela ausência de frequências negativas nas simulações dos espectros vibracionais.

Simulações envolvendo a presença de solvente foram efetuadas com o uso do modelo de solvatação polarizada contínua (PCM), nas quais foram utilizadas acetonitrila como solvente. Os espectros eletrônicos teóricos foram simulados através de Teoria do Funcional de Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT), também utilizando o funcional B3LYP e o conjunto misto de bases citado anteriormente.

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

Sum 3.0.

3.4 Procedimentos sintéticos

3.4.1 *cis*-[Ru(bpy)₂Cl₂]

A síntese deste complexo foi feita de acordo com o método descrito na literatura (SULLIVAN et al., 1978). Rendimento: 65%.

3.4.2 *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)Cl](PF₆)

200 mg (0,41 mmol) do complexo *cis*-[Ru(bpy)₂Cl₂] foram dissolvidos em 10 mL de etanol. O sistema permaneceu em aquecimento por 20 min e adicionou-se 36,25 µL (0,45 mmol) do ligante 1-metilimidazol, deixando o sistema por 8 h sob agitação magnética e refluxo. Decorrido esse tempo, rotoevaporou-se o solvente até diminuir o volume inicial pela metade, adicionou-se uma solução aquosa saturada de NH₄PF₆ e armazenou-se a solução com o precipitado a 4 °C por 24 h. O sólido foi filtrado, lavado com éter gelado e armazenado ao abrigo da luz em um dessecador sob vácuo. Rendimento: 58%.

3.4.3 *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂

100 mg (0,148 mmol) do complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)Cl]PF₆ foram dissolvidos em uma mistura etanol-água 1:1 e deixados sob aquecimento em condição de refluxo por 1 h. Em seguida, 135 mg (0,74 mmol) do ligante 4-benzoilpiridina (4-bzpy) foram dissolvidos em 5 mL de etanol e adicionados ao sistema, mantido sob agitação e refluxo por 21 h. Após esse tempo, a solução foi resfriada e rotoevaporada até que permanecesse apenas metade do volume inicial. Foi então adicionada solução aquosa saturada de NH₄PF₆ para a precipitação do produto. O balão permaneceu a 4 °C por 2 h, quando foi filtrado e lavado com água gelada, metanol gelado e éter. Rendimento: 62%.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Caracterização do complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂

4.1.1 Caracterização por espectroscopia de ressonância magnética nuclear ¹H e ¹³C

O espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H) em acetona deuterada para o complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂ foi obtido conforme apresentado na Figura 8. Pode-se observar que, após a integração dos sinais (tomando como integração referencial o sinal em 9,37 ppm), a existência de 28 sinais entre 6,9 e 9,4 ppm, região característica de hidrogênios ligados a carbono insaturado. O singlete com integração igual a 3 em 3,70 ppm ratifica a presença do ligante 1-meimN na esfera de coordenação, corroborando um total de 31 sinais de hidrogênio, conforme o número de hidrogênios presentes na estrutura química proposta para o composto.

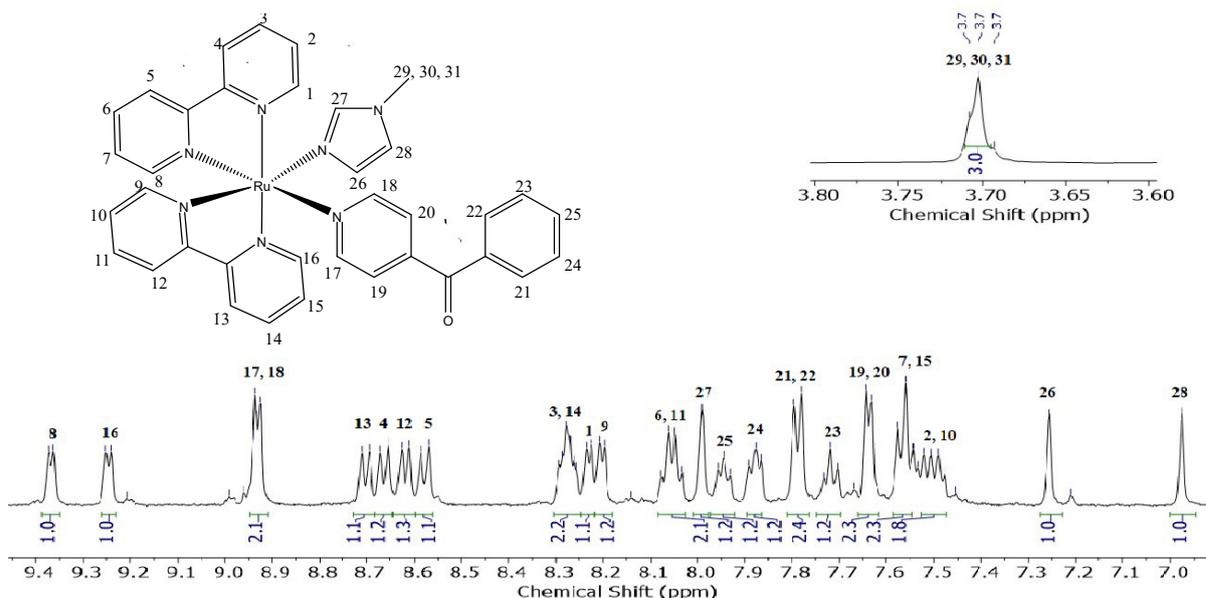
Para atribuir os sinais referentes aos hidrogênios dos ligantes 4-bzpy, 1-meimN e bpy foi obtido o espectro bidimensional COSY (Apêndice A). Os sinais de hidrogênio referente ao ligante 1-metilimidazol puderam ser facilmente atribuídos. Aqueles característicos do grupo metila ligado ao átomo de nitrogênio (H-29, H-30 e H-31) aparecem como singlete de integração 3,0 em 3,7 ppm.

Por outro lado, o H-27 foi atribuído ao singlete em 7,99 ppm, com integração 1,2. Este é o sinal para o hidrogênio mais desblindado no ligante 1-meimN visto que encontra-se entre dois átomos de N mais eletronegativos e próximo ao sítio de coordenação. Por sua vez os sinais em 7,26 e 6,98 ppm foram atribuídos a H-26 e H-28, respectivamente. Embora, seja esperado que os sinais fossem dubletos, complexos com imidazóis coordenados apresentam comumente tais hidrogênios como singletos (DIAS, 2016).

Para se atribuir os sinais dos hidrogênios do ligante 4-bzpy coordenado parte-se da premissa que os H-17 e H-18 deveriam ser os mais desprotegidos naquele ligante, pela proximidade do heteroátomo de nitrogênio e do sítio de coordenação. Devido a simetria do ligante, estes sinais devem aparecer como um dubleto para dois hidrogênios. Assim H-17 e H-18 são

muito provavelmente correlacionados ao duplete em 8,93 ppm com integração de 2,1. Pelo espectro de COSY é observado que este sinal guarda forte correlação com o duplete em 7,64 ppm, sendo este sinal atribuído a H-19 e H-20.

Figura 8 – Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H para o complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(1\text{-meimN})(4\text{-bzpy})](\text{PF}_6)_2$ em acetona deuterada.



Fonte: Elaborado pelo autor

Outro sinal de hidrogênio que aparece como duplete com integração próximo a 2 é aquele em 7,79 ppm, sendo atribuído a H-21 e H-22. Este sinal se correlaciona com os tripletos em 7,72 e 7,87 ppm, atribuídos portanto a H-23 e H-24. É interessante notar que, diferentemente dos outros sinais, no ligante 4-bzpy, H-23 e H-24 não se apresentaram como magneticamente idênticos. Tal fato pode estar associado a presença do grupo carbonila ou a interação do ligante com ligantes vizinhos na esfera de coordenação. Por fim, no espectro COSY o sinal em 7,87 ppm apresenta correlação com aquele em 7,94 ppm, um sinal com multiplicidade de tripleto que pode ser atribuído a H-25.

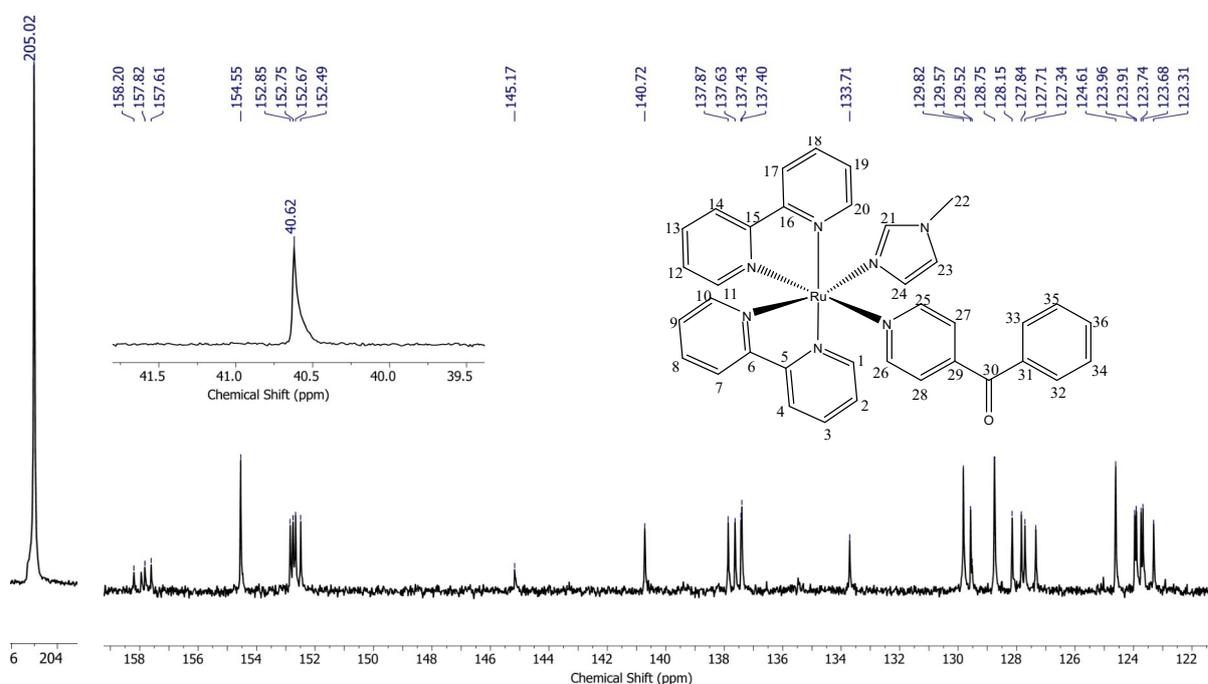
Para as bipyridinas, considerou-se o anel piridínico diretamente trans ao ligante 4-bzpy como o mais desprotegido, visto que ocorre uma interação π *back-bonding* do rutênio com o 4-bzpy, a qual retira densidade eletrônica do metal e diminui a retrodoação para a bipyridina, causando, conseqüentemente, uma desproteção dos hidrogênios deste último ligante. Os valo-

res atribuídos para esses hidrogênios estão mostrados na Figura 8.

O espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C encontra-se na Figura 9. O mesmo raciocínio empregado na atribuição de sinais para os hidrogênio foi também usado para os sinais de carbono, os quais estão organizados na Tabela 2, acompanhados de seus respectivos deslocamentos químicos (δ). Devido a sua expressiva intensidade, o sinal em 205,02 ppm de possivelmente está relacionada à carbonila do solvente – acetona deuterada.

Para o sinal do carbono carbonílico do ligante 4-bzpy, esperar-se-ia valores em torno de $\delta^{13}\text{C} = 193,3$ ppm – conforme observado para complexos semelhantes (DE SOUSA, 2015) –, entretanto tal expectativa não ocorre, isto porque não há sinais nessa região com exceção àquele correspondente ao solvente em 205,02 ppm. Assim, não conseguiu-se obter no espectro um sinal relacionado ao C-30 do complexo, possivelmente em razão da baixa intensidade do mesmo e/ou da interferência do solvente.

Figura 9 – Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C para o complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN(4-bzpy))](PF₆)₂ em acetona deuterada.



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 2 – Deslocamentos químicos (RMN ^{13}C) observados para o complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(1\text{-meimN})(4\text{-bzpy})](\text{PF}_6)_2$ em acetona deuterada.

Sítio	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)
22	40,62
36	123,31
17	123,68
34, 35	123,74
18	123,91
19	123,96
32, 33	124,61
20	127,34
27, 28	127,71
4	127,84
3	128,15
2	128,75
7	129,52
24	129,57
23	129,82
1	133,71
25, 26	137,4
9	137,43
8	137,63
10	137,87
21	140,72
14	145,17
31	152,49
13	152,67
29	152,75
5	152,85
12	154,55
11	157,61
16	157,82
6	157,95
15	158,2
30	—

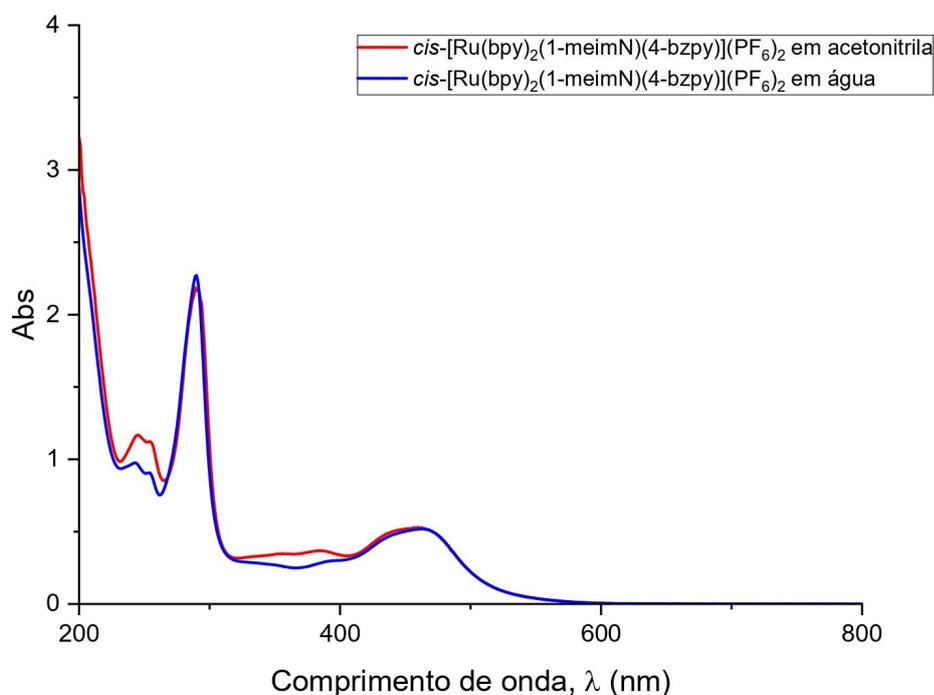
Fonte: Elaborado pelo autor

Não obstante, tal situação não é um problema relevante, uma vez que, além da quantidade de sinais obtidos (32) estar de acordo com o esperado para o espectro de RMN de ^{13}C , a técnica de espectroscopia vibracional na região do infravermelho – discutida em um tópico mais a frente deste trabalho – assegura a presença da carbonila do ligante 4-bzpy no complexo. De uma maneira geral, os resultados obtidos por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C corroboram a estrutura proposta para o complexo sintetizado.

4.1.2 Caracterização por espectroscopia eletrônica na região do Ultravioleta-Visível

Os espectros eletrônicos na região do Ultravioleta-Visível para a espécie *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)]²⁺ foram obtidos em acetonitrila e água. Complementarmente, a fim de auxiliar na interpretação de dados, realizou-se cálculo computacional de TD-DFT para simular as transições eletrônicas do complexo em acetonitrila. Na Figura 10 apresentam-se os espectros eletrônicos na região do UV-Vis para o complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)]²⁺ em água e acetonitrila.

Figura 10 – Espectros eletrônicos para a espécie *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)]²⁺ em água e em acetonitrila.

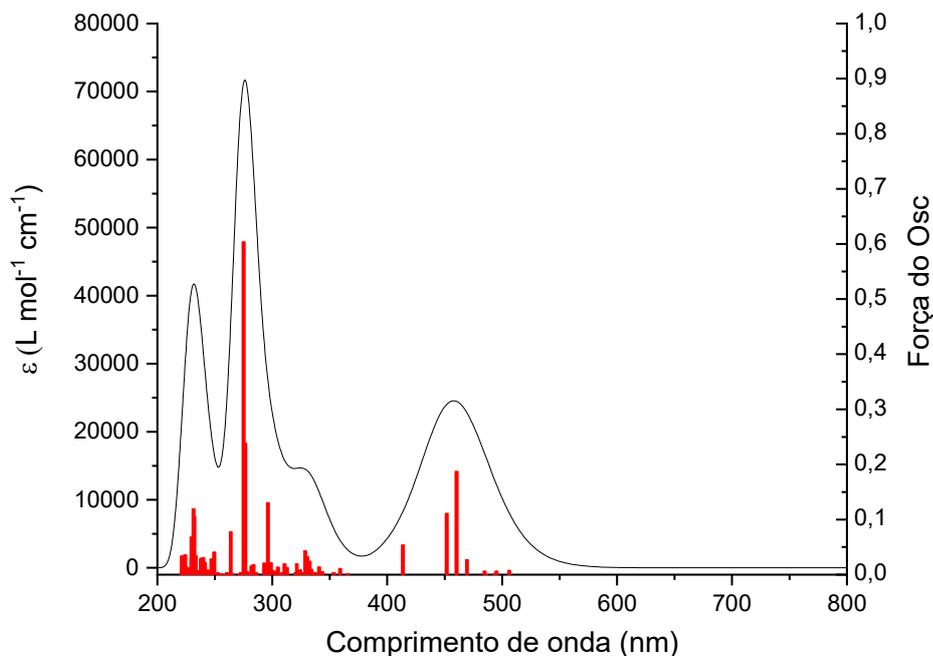


Fonte: Elaborado pelo autor

O espectro eletrônico na região do ultravioleta-visível teórico para o complexo está apresentado na Figura 11, no qual foi considerado acetonitrila como solvente. Segundo os dados obtidos por TD-DFT, as contribuições para banda em 276 nm são majoritariamente compostas pelas transições HOMO-6→LUMO+2 (53%), HOMO-5→LUMO+1 (13%) e HOMO-7→LUMO+2 (8%). Conforme os resultados obtidos para a contribuição dos orbitais moleculares da espécie *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)]²⁺ (Figura 12), nota-se que ambos os orbitais HOMO-6 e LUMO+2 são quase que exclusivamente relativos ao ligante bipyridina. Nesse

sentido, considerando a expressiva contribuição dessa transição para a banda em 276 nm (53%), tem-se que a mesma trata-se de uma transição intraligante.

Figura 11 – Espectro eletrônico teórico da espécie $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(1\text{-meimN})(4\text{-bzpy})]^{2+}$ simulado em acetonitrila.



Fonte: Elaborado pelo autor

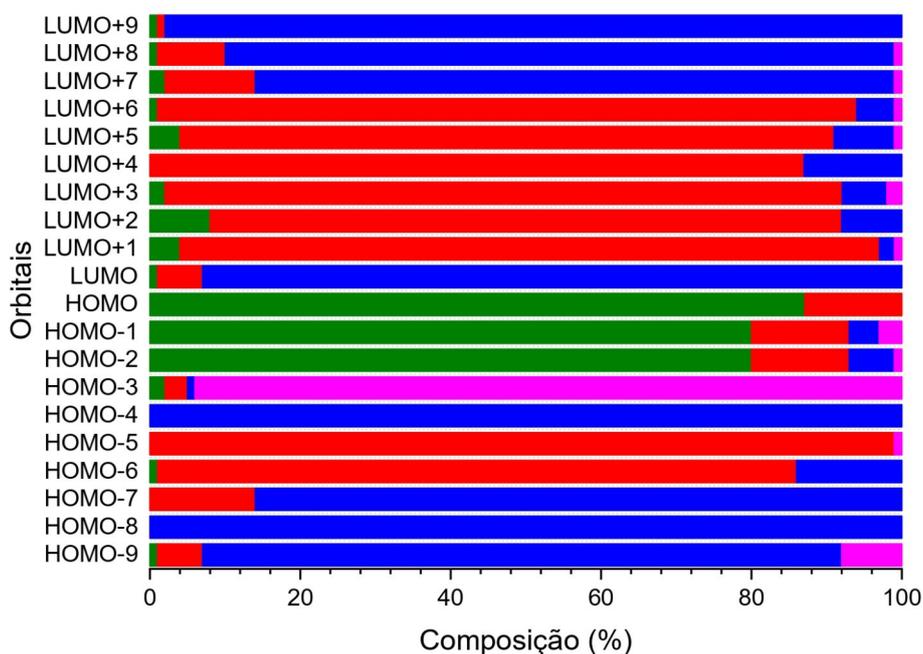
Os cálculos teóricos indicam que a banda em 457 nm é resultado predominantemente das transições HOMO-2 \rightarrow LUMO (57%), HOMO-2 \rightarrow LUMO+1 (13%) e HOMO-1 \rightarrow LUMO+2 (12%). O caráter HOMO-2 e LUMO, como mostrado na Figura 12, é majoritariamente atribuído ao átomo de rutênio e o ligante 4-benzoilpiridina, respectivamente. Assim, essa transição é referente a uma transferência de carga do metal para o ligante (MLCT).

Por sua vez, a banda em 232 nm possui HOMO-12 \rightarrow LUMO (25%), HOMO-5 \rightarrow LUMO+5 (34%) e HOMO-11 \rightarrow LUMO+2 (9%) como transições prevaletentes. Considerando que tanto o orbital HOMO-5 quanto o LUMO+5 apresentam contribuições dominantes do ligante bipyridina, presume-se que nesse caso trata-se de uma transição intraligante.

Com relação a pequena banda observada em 325 nm, os dados teóricos mostram que a mesma decorre principalmente das transições HOMO-2 \rightarrow LUMO+4 (34%), HOMO \rightarrow LUMO+6 (15%), HOMO \rightarrow LUMO+13 (12%). Nesse sentido, observa-se que tal

banda refere-se a uma transição de transferência de carga do metal para o ligante (MLCT), uma vez que os orbitais HOMO-2 e LUMO+4 possuem caráter essencialmente do átomo de rutênio e do ligante bipyridina, respectivamente. Os dados aqui apresentados encontram-se esquematizados na Tabela 3.

Figura 12 – Contribuições dos orbitais moleculares da espécie *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)]²⁺ em função de seus fragmentos: Ru (-), bpy (-), 1-meimN (-) e 4-bzpy (-).



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 3 – Dados teóricos de UV-Visível para o complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)]²⁺ em acetonitrila.

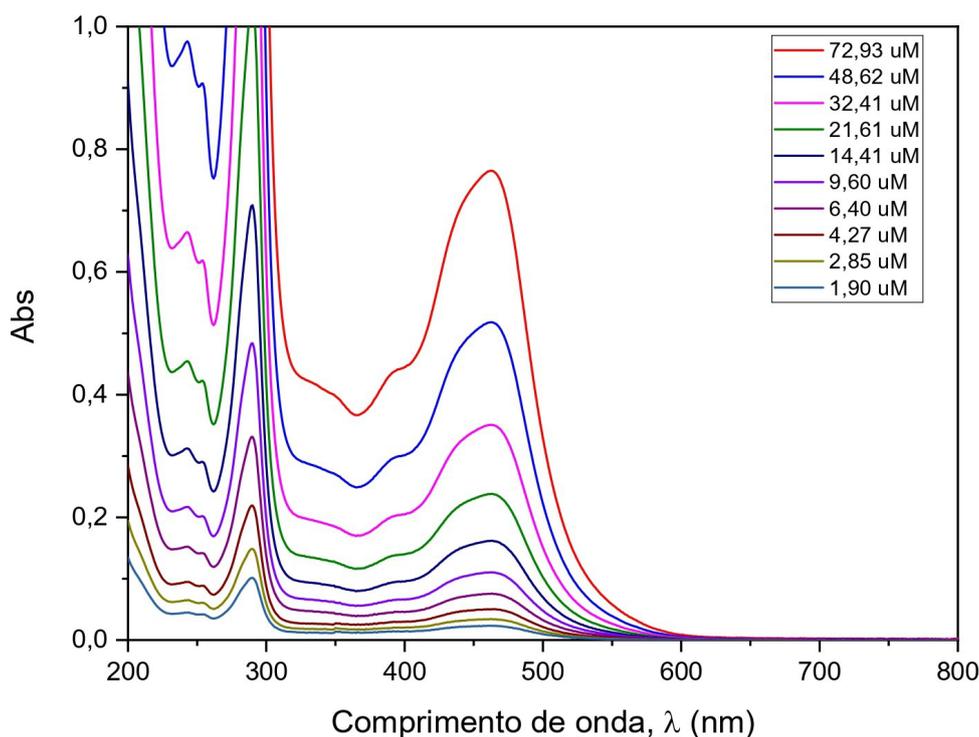
Comprimento de onda, λ (nm)	ϵ (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	Atribuição
232	$4,17 \cdot 10^4$	IL (π^* (bpy) $\leftarrow\pi$)
276	$7,17 \cdot 10^4$	IL (π^* (bzpy) $\leftarrow\pi$)
325	$1,47 \cdot 10^4$	MLCT (π^* (bpy) $\leftarrow d\pi Ru^{II}$)
457	$2,45 \cdot 10^4$	MLCT (π^* (bzpy) $\leftarrow d\pi Ru^{II}$)

Fonte: Elaborado pelo autor

4.1.3 Cálculo do coeficiente de absorvidade molar (ϵ)

Os valores de ϵ para o íon complexo $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(1\text{-meimN})(4\text{-bzpy})]^{2+}$ foram calculados com base no conjunto de espectros eletrônicos apresentados na Figura 13.

Figura 13 – Espectros eletrônicos na região do UV-Vis para diferentes concentrações do complexo $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(1\text{-meimN})(4\text{-bzpy})]^{2+}$ em água.



Fonte: Elaborado pelo autor

Para cada comprimento de onda de interesse, traçou-se uma curva relacionando absorvância e concentração do complexo, sendo o valor de ϵ determinado pelo coeficiente angular da reta que melhor correlacionava a tendência linear dos pontos (Apêndice B). Os ϵ calculados se encontram organizadas na Tabela 4.

Tabela 4 – Valores dos ϵ determinados para as principais bandas da espécie $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(1\text{-meimN})(4\text{-bzpy})]^{2+}$ em água e comparação com os resultados teóricos.

Comprimento de onda, λ (nm)	$\epsilon_{\text{EXPERIMENTAL}}$ ($\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	$\epsilon_{\text{TEÓRICO}}$ ($\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	Atribuição
-------------------------------------	---	--	------------

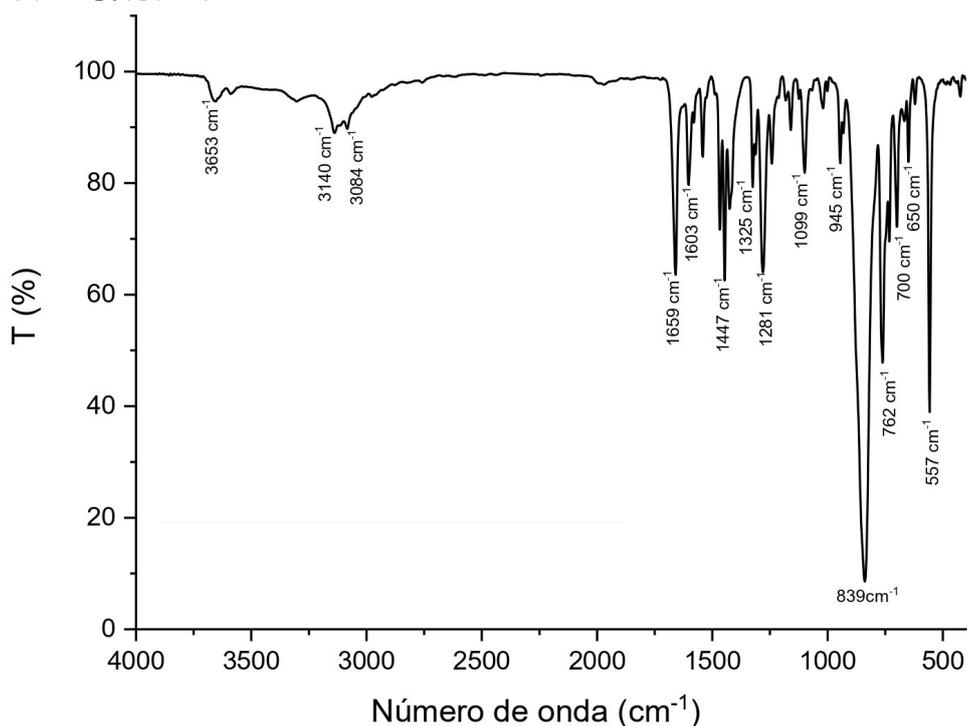
243	$1,99 \cdot 10^4$	$4,17 \cdot 10^4$	IL (π^* (bpy) $\leftarrow\pi$)
254	$1,85 \cdot 10^4$	$7,17 \cdot 10^4$	IL (π^* (bzpy) $\leftarrow\pi$)
290	$4,87 \cdot 10^4$	–	–
337	$5,52 \cdot 10^3$	$1,47 \cdot 10^4$	MLCT (π^* (bpy) $\leftarrow d\pi Ru^{II}$)
394	$5,90 \cdot 10^3$	–	–
463	$1,04 \cdot 10^4$	$2,45 \cdot 10^4$	MLCT (π^* (bzpy) $\leftarrow d\pi Ru^{II}$)

Fonte: elaborado pelo autor.

4.1.4 Caracterização por espectroscopia vibracional na região do infravermelho

O espectro de absorção na região do infravermelho do complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂ apresentou bandas características de seus ligantes (Figura 14). Em relação ao ligante 4-bzpy, destacam-se os estiramentos C=O em 1659 cm⁻¹ pertinente ao grupo carbonila e o estiramento assimétrico em 1279 cm⁻¹ relativo ao átomo de carbono do anel piridínico associado à carbonila (C_RC) (SETT et al., 2010). Os estiramentos C-H (3140 cm⁻¹), C=N (1447 cm⁻¹), C=C (1467 cm⁻¹) e a deformação C-H (762 cm⁻¹) são representativos do ligante bipyridina. Associado à presença do ligante 1-meimN, tem-se o estiramento C_{sp3}-H em 3084 cm⁻¹.

Figura 14 – Espectro vibracional na região do infravermelho do complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂ em KBr.



Fonte: Elaborado pelo autor

Na Tabela 5 reúnem-se os modos vibracionais mais relevantes obtidos a partir do espectro do complexo.

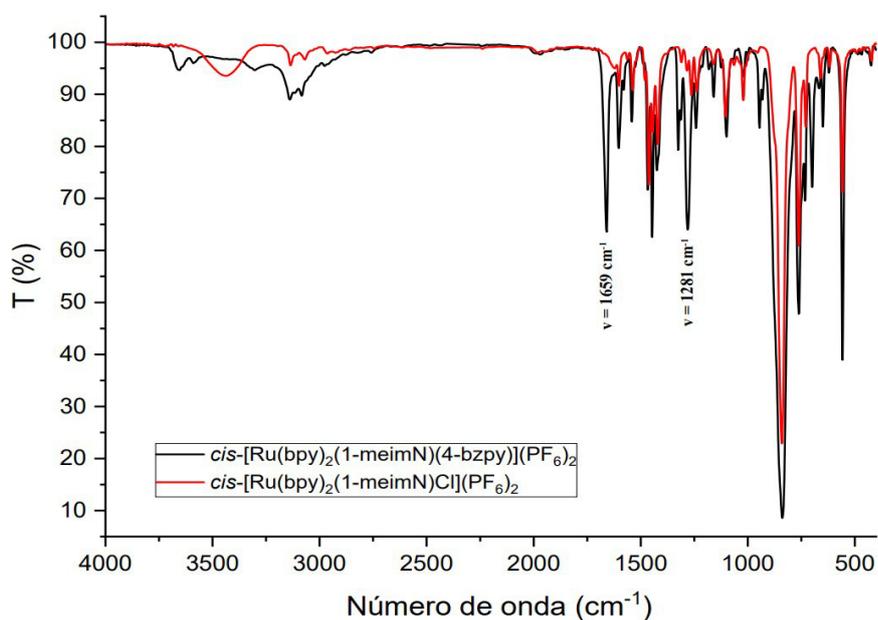
Tabela 5 – Modos vibracionais selecionados do complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂ obtido em pastilha de KBr.

Número de onda (cm ⁻¹)	Modos vibracionais
3140	ν(C-H)
3084	ν(CH ₃)
1659	ν(C=O)
1467	ν(C=C)
1447	ν(C=N)
1281	ν _{assim} (C _R C)
762	δ(C-H)
839	ν(P-F)
557	δ(P-F)

Legenda: ν = estiramento, δ = deformação. Fonte: elaborado pelo autor.

Comparando-se os espectros vibracionais na região do infravermelho para os complexos *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂ e *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)Cl](PF₆) (Figura 15), observa-se que a diferença mais relevante entre os dois são as bandas as 1659 e 1281 cm⁻¹. Dessa maneira – como a única alteração marcante entre os complexos é o ligante 4-bzpy –, tal circunstância pode ser utilizada como argumento para assegurar que essas duas bandas, com efeito, são referentes a este ligante.

Figura 15 – Sobreposição dos espectros vibracionais na região do infravermelho dos complexos *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂ e *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)Cl](PF₆) em KBr.

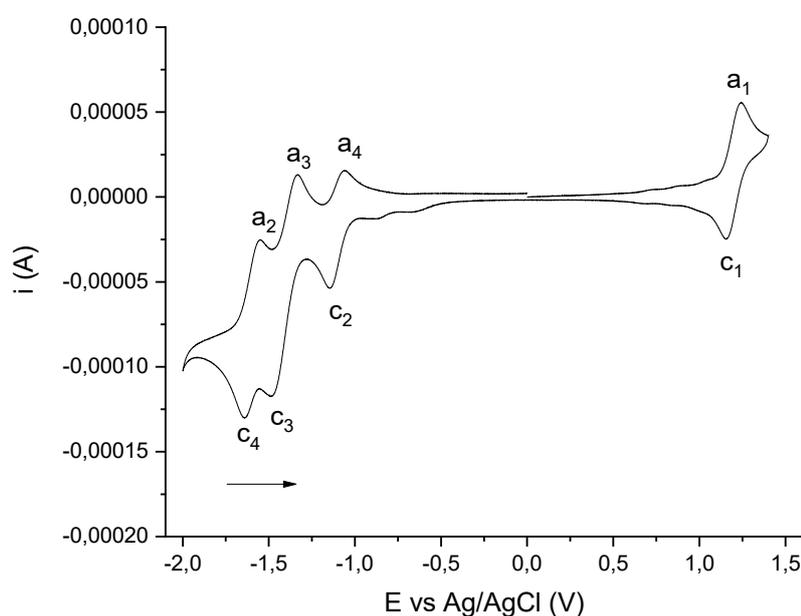


Fonte: Elaborado pelo autor

4.1.5 Voltametria Cíclica

O voltamograma cíclico para o complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂ em acetonitrila PTBA 0,1 mol L⁻¹ está mostrado na Figura 16. Os E_{1/2} calculados para cada par de processos estão organizados na Tabela 06.

Figura 16 – Voltamograma cíclico para o complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂ em acetonitrila PTBA 0,1 mol L⁻¹ (V = 100 mV s⁻¹)



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 06 – Valores de E_{1/2} para os pares de processos do voltamograma cíclico do complexo em acetonitrila PTBA 0,1 mol L⁻¹. V = 100 mV s⁻¹.

Processos	E _{1/2} (mV)
a ₁ e c ₁	1200,5
a ₄ e c ₂	-1104
a ₃ e c ₃	-1409,5
a ₂ e c ₄	-1595

Fonte: Elaborada pelo autor

O processo a₁/c₁, com E_{1/2} = 1200,5 mV, foi atribuído ao par redox Ru^{III/II} no complexo. O elevado valor obtido para o E_{1/2} desse processo, quando comparado com outros complexos do tipo geral *cis*-[Ru(bpy)₂(L₁)(L₂)], está relacionado ao fato de o ligante 4-bzpy ter conferido

uma maior estabilidade ao centro metálico na forma reduzida. Tal característica, por sua vez, decorre da expressiva capacidade π -aceptora do ligante citado, a qual provoca diminuição da densidade eletrônica em torno do centro metálico do complexo de Ru(II), dificultando sua consequente oxidação.

Além daquele atribuído ao par redox Ru^{III/II}, observa-se no voltamograma a presença de outros processos de oxirredução, os quais estão relacionados aos ligantes do complexo. Nessa perspectiva, o processo a₄ e c₂, com E_{1/2} = -1104 mV, provavelmente refere-se ao processo redox do ligante 4-bzpy. Essa hipótese é fundamentada pelo resultado dos cálculos teóricos que mostram que o LUMO do complexo possui essencialmente natureza da 4-benzoilpiridina e, à vista disso, é razoável considerar que o primeiro processo – com menor E_{1/2} absoluto entre os ligantes – corresponde a esse ligante.

Os dois outros processos, a₃/c₃ e a₂/c₄, estão associados à oxirredução sequencial sofrida por cada ligante bipyridina, conforme é comumente observado para complexos de Ru(II) contendo dois ligantes bpy (RAPP et al., 2016).

A fim de se investigar a reversibilidade do processo de oxirredução do par Ru^{III/II}, analisou-se a relação entre os valores da corrente de pico catódica e da velocidade de varredura de potencial. De acordo com a equação de Randles-Sevcik, a corrente de pico catódica é dada por:

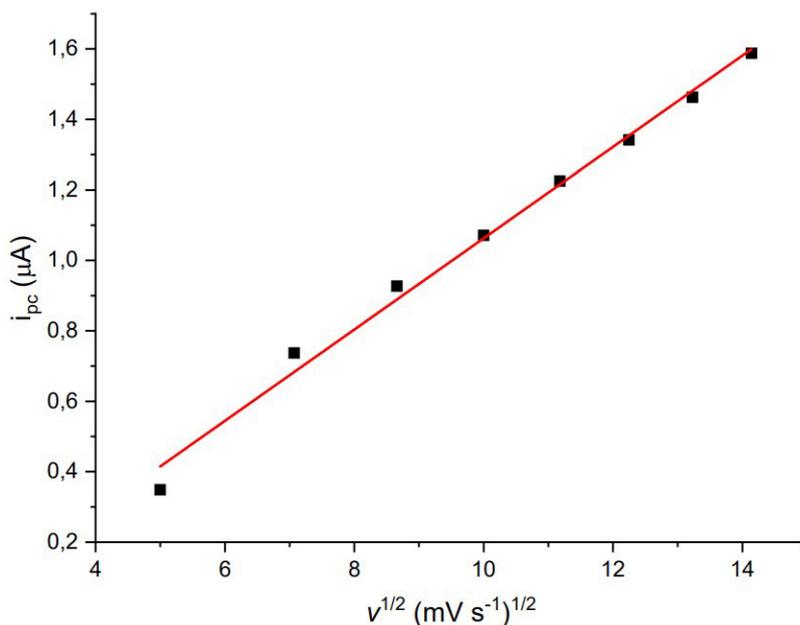
$$i_{pc} = 2,69 \cdot 10^5 n^{3/2} A D^{1/2} v^{1/2} C \quad (2)$$

Em que i_{pc} é a corrente de pico catódica, n o número de elétrons, A a área do eletrodo, C a concentração da espécie eletroativa, D o coeficiente de difusão e v a velocidade de varredura.

Assim, para uma situação reversível, i_{pc} e $v^{1/2}$ apresentam uma relação linear e a identificação de tal tendência em um processo eletroquímico pode ser utilizada como um parâmetro na avaliação de sua reversibilidade. Os dados obtidos para a i_{pc} do processo Ru^{III/II} para diferentes velocidades de varreduras, em acetonitrila PTBA 0,1 mol L⁻¹, estão mostrados na Figura 17. Nesse sentido, nota-se uma boa correlação linear entre os valores i_{pc} e $v^{1/2}$ ($R^2 = 0,992$), o que é um indicativo de que a oxidação/redução do centro metálico do complexo é um proces-

so consideravelmente reversível.

Figura 17 – Relação obtida entre i_{pc} e $v^{1/2}$ para diferentes voltamogramas do complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂ em acetonitrila PTBA 0,1 mol L⁻¹.

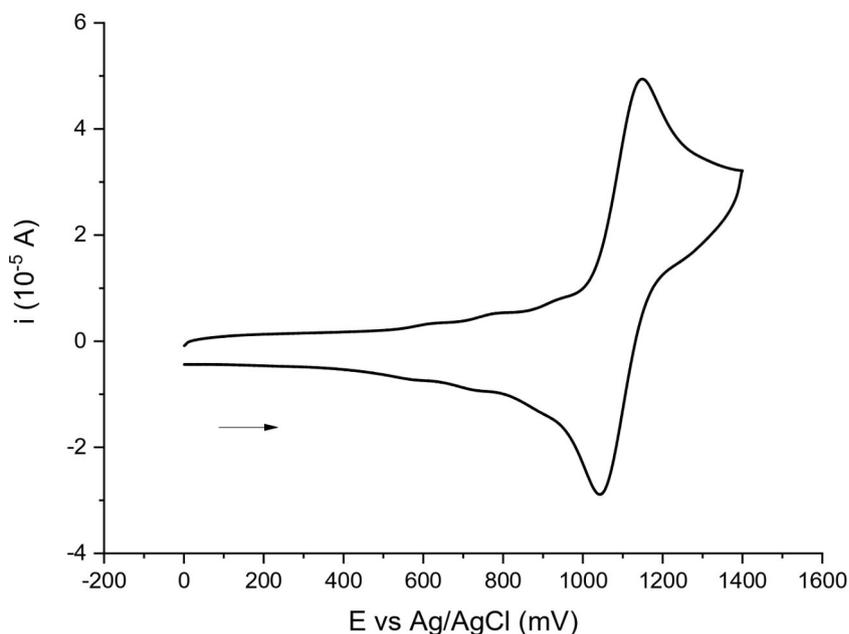


Fonte: Elaborado pelo autor.

Em solução aquosa NaFTA 0,1 mol L⁻¹ (pH = 2,0), o voltamograma obtido para o complexo apresentou o perfil mostrado na Figura 18. Conduziu-se a análise em pH baixo com o intuito de simular o comportamento que o complexo teria em ambientes fisiológicos sob essas condições, como no estômago, tendo em vista a possibilidade de uma administração por via oral para o mesmo.

O processo com $E_{1/2} = 1094,5$ mV refere-se ao par redox Ru^{III/II}, o que evidencia que esse processo é deslocado para menores valores de potencial quando comparado com aqueles obtidos em acetonitrila.

Figura 18 – Voltamograma do complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂ obtido em solução aquosa NaFTA 0,1 mol L⁻¹ (pH= 2,0).



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.1.6 Cálculo do coeficiente de partição (log P)

Considerando que a biodisponibilidade de um fármaco depende da sua distribuição em sistemas de fases lipofílica e hidrofílica, costuma-se utilizar o log P como um parâmetro útil na determinação da lipofilicidade de compostos bioativos (MALVEZZI, 2003). Como previamente abordado, o log P é dado por:

$$\log P = \log \left(\frac{[\text{complexo}]_{\text{octanol}}}{[\text{complexo}]_{\text{água}}} \right) = \log \left(\frac{[\text{complexo}]_{\text{inicial}} - [\text{complexo}]_{\text{água}}}{[\text{complexo}]_{\text{água}}} \right) \quad (1)$$

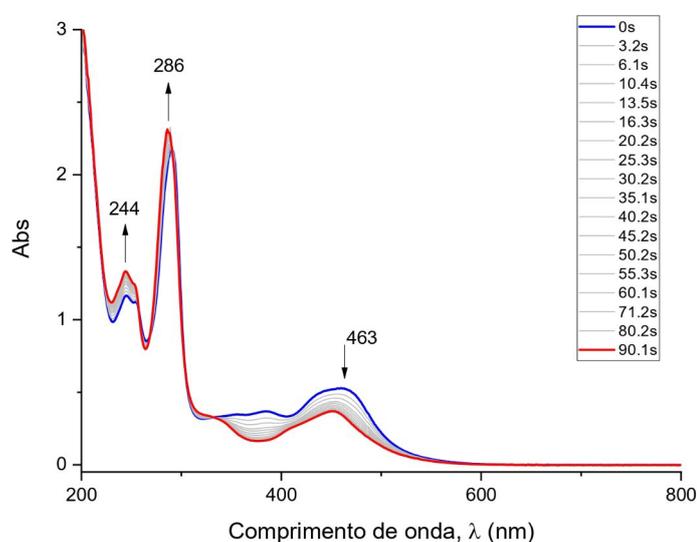
Nas condições experimentais usadas na determinação do log P do complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂, obteve-se [complexo]_{inicial} = 33,15 μM e [complexo]_{água} = 31,37 μM, resultando em log P = -1,23. Assim, o log P indica que a concentração do complexo na fase hidrofílica é mais de 10 vezes superior a sua concentração na fase lipofílica (octanol). Tal resultado pode ser um obstáculo na viabilidade de aplicações biológicas do complexo, uma vez que sua baixa lipofilicidade pode dificultar seu acesso ao interior das células, dado que estas são envoltas por uma membrana essencialmente hidrofóbica.

Entretanto, é relevante mencionar que a lipofilicidade é apenas um dos fatores envolvidos na viabilidade e distribuição de um composto bioativo, o que impossibilita – somente com base nesse dado – antever com exatidão o real comportamento do *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂ em sistemas biológicos.

4.1.7 Estudo fotoquímico preliminar em acetonitrila

Uma solução do complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂ em acetonitrila foi submetida à irradiação de luz azul e o seu espectro eletrônico foi monitorado durante intervalos sucessivos ao longo do experimento, conforme mostrado na Figura 19.

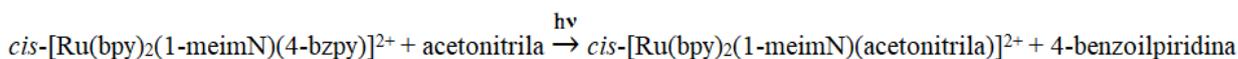
Figura 19 – Monitoramento através dos espectros eletrônicos na região do UV-Vis do complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂, em acetonitrila, submetido à irradiação com luz azul.



Fonte: Elaborado pelo autor

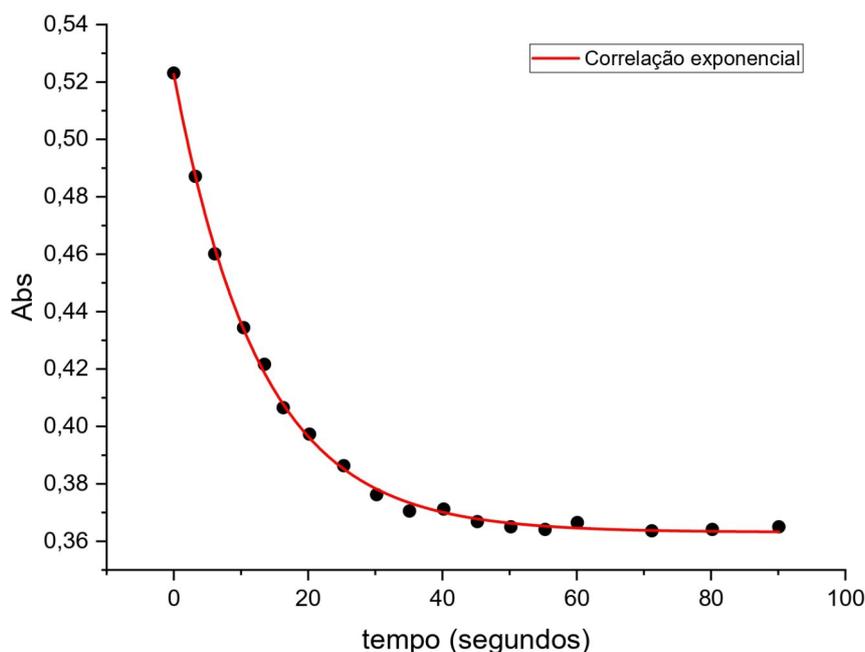
O aspecto apresentado pela curva acima, sugere que o complexo, sob luz azul, sofre fotólise, uma vez que é evidente a mudança de absorvância e o perfil entre as bandas no instante $t = 0$ s e $t = 90$ s. Considerando que já foi demonstrado na literatura que o complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(4-bzpy)Cl]⁺, sob ativação com luz azul em DMSO/D₂O (5/95), sofre perda do ligante 4-bzpy e produz o complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(D₂O)Cl]⁺ (DE SOUSA et al., 2017), então é

razoável supor que provavelmente o que ocorre na situação aqui analisada é a substituição do ligante 4-bzpy por uma molécula de acetonitrila do solvente, conforme a reação:



Na figura 20, apresenta-se a diminuição da absorvância, monitorada no comprimento de onda $\lambda = 463$ nm, a medida que o tempo de irradiação de luz azul aumenta. Nesse contexto, dois fatos são particularmente interessantes de se notar. O primeiro é a nítida correlação exponencial entre os pontos da curva e o segundo é a rápida velocidade com que a absorvância decai até se estabilizar, levando apenas cerca de 50 segundos.

Figura 20– Cinética de fotoliberação entre a absorvância em $\lambda = 463$ nm e o tempo de irradiação, em acetonitrila.



Fonte: Elaborado pelo autor

4.1 Estudo fotoquímico preliminar em água

Diversos espectros eletrônicos foram coletados para uma solução aquosa do complexo $cis-[Ru(bpy)_2(1-meimN)(4-bzpy)](PF_6)_2$, a qual foi irradiada com luz azul em intervalos de tempo sucessivos, totalizando um período de 600 min (10 horas). O resultado obtido nesse experimento está mostrado na Figura 21.

Analogamente ao caso em acetonitrila, constata-se a evidente mudança nos perfis das bandas e de suas respectivas absorbâncias com o decorrer do tempo, em especial na banda em $\lambda = 463 \text{ nm}$, de modo que se observa que a luz azul é capaz de induzir a fotólise do complexo $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(1\text{-meimN})(4\text{-bzpy})]^{2+}$ em água.

Na Figura 22, apresenta-se a comparação entre os espectros eletrônicos do complexo $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(1\text{-meimN})(4\text{-bzpy})]^{2+}$ após ser submetido a irradiação com luz azul, em água, e do complexo $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(1\text{-meimN})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$. Verifica-se que ambos apresentam exatamente o mesmo perfil, o que sugere que a fotólise promove a substituição do ligante 4-bzpy por uma molécula de água, gerando um novo complexo no meio, de acordo com a reação:

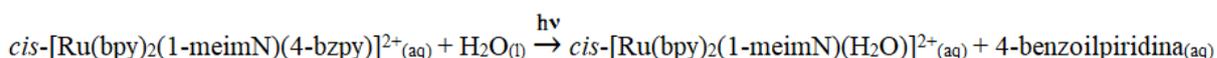
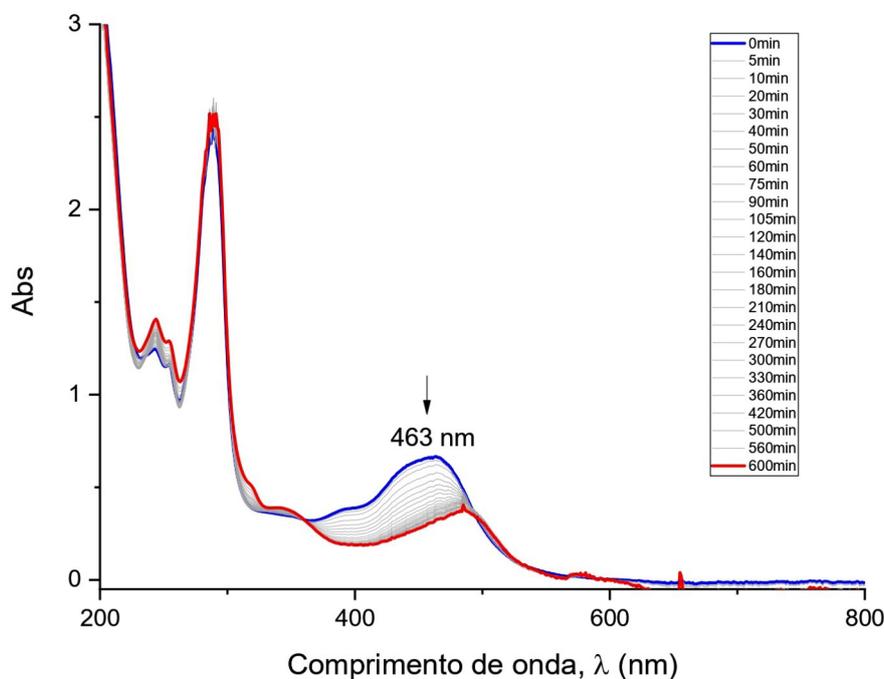
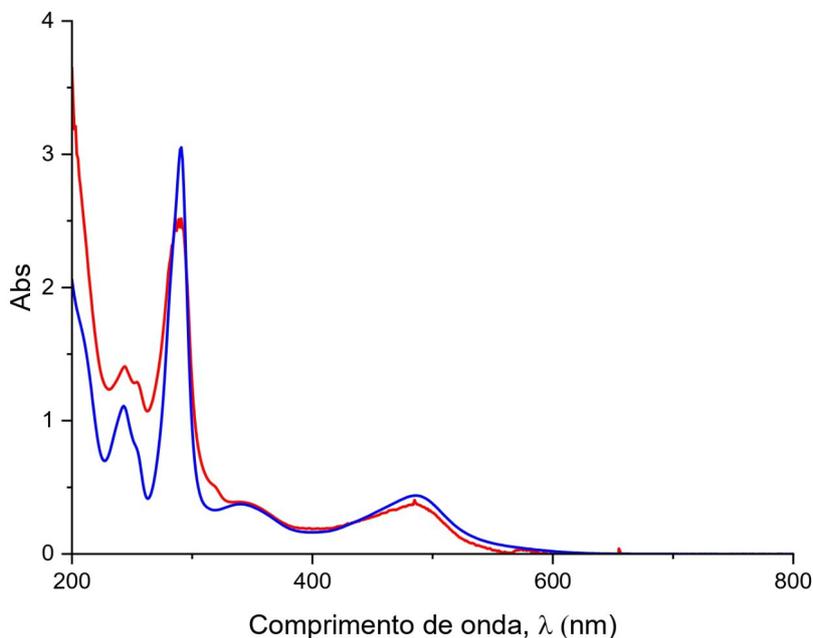


Figura 21 – Monitoramento através dos espectros eletrônicos na região do UV-Vis do complexo $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})_2(1\text{-meimN})(4\text{-bzpy})](\text{PF}_6)_2$, em água, submetido à irradiação com luz azul.



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 22 – Espectros eletrônicos na região do UV-Vis do complexo $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(1\text{-meimN})(4\text{-bzpy})](\text{PF}_6)_2$ após ser irradiado com luz azul (-) e do complexo $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(1\text{-meimN})(\text{H}_2\text{O})](\text{PF}_6)_2$ (-).

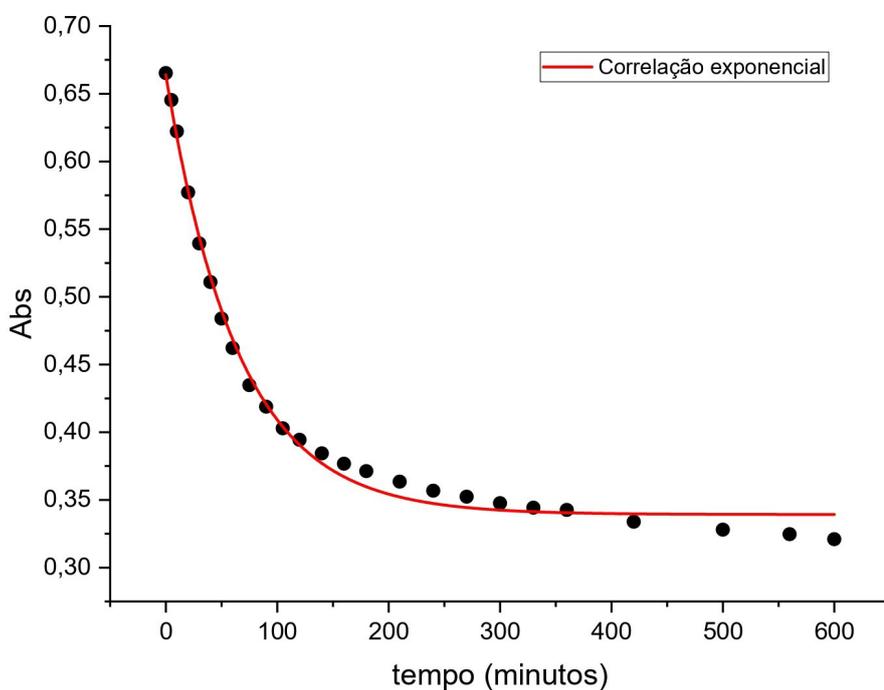


Fonte: Elaborado pelo autor

Considerando o comprimento de onda 463 nm, a relação entre absorvância e tempo decorrido está apresentada na Figura 23. Nessa situação, diferentemente do caso em acetonitrila, percebe-se que a velocidade do processo de fotólise é extremamente lenta: mesmo após 10 horas ainda não ocorre uma estabilização de fato, uma vez que os últimos pontos ainda apresentam uma notória tendência descendente.

Comparando essa característica com aquela observada em acetonitrila (tempo de estabilização menor do que 90 segundos), concebe-se que fatores distintos entre os dois solventes são os responsáveis por levar a tempos de cinética tão desiguais. Nesse sentido, levando em conta o contexto aqui apresentado, é razoável conjecturar que a acetonitrila é um solvente com capacidade coordenante maior do que a da água, e isso poderia implicar na velocidade de reação de substituição do ligante 4-bzpy ser significativamente mais rápida.

Figura 23 – Cinética de fotoliberação entre a absorvância em $\lambda = 463$ nm e o tempo de irradiação, em água.



Fonte: Elaborado pelo autor

5 CONCLUSÃO

Considerando os resultados obtidos neste trabalho, as técnicas de caracterização realizadas corroboram a estrutura proposta para o complexo sintetizado e confirmam que o mesmo se trata do *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂. A espectroscopia vibracional na região do infravermelho indica a presença dos ligantes enquanto a espectroscopia eletrônica na região UV-Vis assinala o surgimento de bandas associadas a transições intraligantes e a transferência de carga do metal para os ligantes 4-bzpy e bpy, conforme esperado pelos cálculos teóricos.

Além das técnicas já citadas, a espectroscopia de ressonância magnética nuclear também mostra uma excelente correlação entre a estrutura proposta para o complexo e o resultado obtido experimentalmente, verificando-se a presença dos sinais esperados para os ligantes coordenados ao complexo.

Estudos preliminares sobre o comportamento fotoquímico do complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂ revelam que a luz azul pode induzir a fotólise do mesmo,

tanto em acetonitrila quanto em água. O tempo total de irradiação acompanhado para cada solvente mostra que a cinética em acetonitrila é expressivamente mais rápida do que aquela em água, sendo este fator provavelmente explicado pela maior capacidade coordenante do primeiro solvente.

Além disso, com base em estudos semelhantes reportados na literatura (DE SOUSA et al., 2017) e na comparação feita entre espectros eletrônicos na região do UV-Vis, demonstrou-se que a espécie *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)]²⁺, sob luz azul, perde o ligante 4-bzpy e forma um complexo de fórmula geral *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(solvente)]²⁺ (onde solvente = água ou acetonitrila). Embora estudos mais aprofundados sejam necessários, especialmente no que se refere a ensaios de reatividade – a fim de se ter uma noção mais abrangente das propriedades do complexo em questão –, pelo menos de maneira preliminar infere-se que o *cis*-[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)]²⁺ possui um comportamento fotoquímico típico de um agente PACT, o que o torna promissor para futuras aplicações biológicas.

REFERÊNCIAS

- ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J. Ruthenium in medicine: Current clinical uses and future prospects. **Platinum Metals Review**, vol. 2, p. 62-69, 2001.
- ANTHONY, E. J.; BOLITHO, E. M.; BRIDGEWATER, H. E.; CARTER, O. W. L.; DONNELLY, J. M.; IMBERTI, C.; LANT, E. C.; LERMYTE, F.; NEEDHAM, R. J.; PALAU, M.; SADLER, P. J.; SHI, H.; WANG, F. X.; ZHANG, W. Y.; ZHANG, Z. Metallodrugs are unique: opportunities and challenges of discovery and development. **Chemical Science**, vol. 11, p. 12888-12917, 2020.
- BARILLO, D. J.; MARX, D. E. Silver in medicine: a brief history BC 335 to present. **Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries**, vol. 40, p. 3-8, 2014.
- BONNET, S. Why develop photoactivated chemotherapy? **Dalton Transactions**, vol. 47, p. 10330-10334, 2018.
- CASTANO, P.; MROZ, P.; HAMBLIN, M. R. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity. **Nature Reviews Cancer**, vol. 6, p. 535-545, 2006.
- CHAMBERLAIN, S.; COLE, H. D.; ROQUE III, J.; BELLNIER, D.; McFARLAND, S. A.; SHAFIRSTEIN, G. TLD1433-Mediated Photodynamic Therapy with an Optical Surface Applicator in the Treatment of Lung Cancer Cells In Vitro. **Pharmaceuticals**, vol. 13, p. 137-146, 2020.
- CHEN, Y.; BAI, L.; ZHANG, P.; Zhao, H.; Zhou, Q. The development of Ru(II)-based photoactivated chemotherapy agents. **Molecules**, vol. 26, p. 43-63, 2021.
- CLARKE, M. J.; ZHU, F.; FRASCA, D.R.; **Non-platinum chemotherapeutic metallopharmaceuticals**. *Chemical Reviews*, vol. 99, p. 2511-2534, 1999.
- COSSE, P.; MICHIELS, C. Tumour hypoxia affects the responsiveness of cancer cells to chemotherapy and promotes cancer progression. **Anti-Cancer Agent Med. Chem.**, vol.8, p. 790-797, 2008.
- DELAEY E.; VANDENBOGAERDE, A.; MERLEVEDE, W.; DE WITTE, P. Photocytotoxicity of hypericin in normoxic and hypoxic conditions. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, vol. 56, p. 19-24, 2000.
- DE SOUSA, A. P. **Síntese, caracterização e estudo de reatividade dos complexos cis-[Ru(bpy)₂(4-bzpy)NO](PF₆)₃ e cis-[Ru(bpy)₂(4-bzpy)CO](PF₆)₂ (onde bpy = 2,2'-bipiridina e 4-bzpy = 4-benzoilpiridina)**. Dissertação (Mestrado em Química)- Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2015.
- DE SOUSA, A. P.; CARVALHO, E. M.; ELLENA, J.; SOUSA, E. H. S.; DE SOUSA, J. R.; LOPES, L. G. F.; FORD, P. C.; HOLANDA, A. K. M. Photochemical studies of *cis*-[Ru(bpy)₂(4-bzpy)(CO)](PF₆)₂ and *cis*-[Ru (bpy)₂(4-bzpy)(Cl)](PF₆): blue light-induced nucleobase binding. **Journal of Inorganic Biochemistry**, vol. 173, p. 144-151, 2017.

DIAS, J. S. M. **Síntese, caracterização e avaliação da atividade citotóxica de complexos de Ru(II) com cimetidina e 1-metil imidazol**. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2016.

EALES, K. L.; HOLLINSHEAD, K. E. R.; TENNANT, D. A. Hypoxia and metabolic adaptation of cancer cells. **Oncogenesis**, vol. 5, p. 190- 197, 2016.

HU, X.; LIU, N. Y.; DENG, Y. Q.; WANG, S.; LIU, T.; LIU, X. W. Photoinduced DNA Cleavage and Photocytotoxic of Phenanthroline-Based Ligand Ruthenium Compounds. **Molecules**, vol. 26, p. 3471. 2021.

HUAIZHI, Z.; YUANTAO, N. China's ancient gold drugs. **Gold Bulletin**, vol. 31, p. 24-29, 2001

JAKUBASZEK, M.; GOUD, B.; FERRARI, S.; GASSER, G. Mechanisms of action of Ru(II) polypyridyl complexes in living cells upon light irradiation. **Chem. Commun**, vol. 54, p. 13040-13059, 2018.

JOHNSTONE T. C.; PARK, G. Y.; LIPPARD S. J. Understanding and improving platinum anticancer drugs—Phenanthriplatin. **Anticancer Research**, vol. 34, p. 471-476, 2014.

KAPITZA, S.; PONGRATZ M.; JAKUPEC M.; HEFFETER, P.; BERGER, W.; LACKINGER, L.; KEPPLER, B. K.; MARIAN, B. Heterocyclic complexes of ruthenium(III) induce apoptosis in colorectal carcinoma cells. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, vol. 131, p. 101-110, 2005.

KILAH, N.; MEGGERS, E. Sixty years young: the diverse biological activities of metal polypyridyl complexes pioneered by Francis P. Dwyer. **Australian Journal of Chemistry**, vol. 42, p. 1325-1332, 2013.

LEE, S. Y.; KIM, C. Y.; NAM T. Ruthenium Complexes as Anticancer Agents: A Brief History and Perspectives. **Drug Design, Development and Therapy**, vol. 14, p. 5375-5392, 2020.

MALVEZZI, A. **Estudo comparativo de parâmetros hidrofóbicos e relacionados à ionização, de série de derivados da procaína com atividade bloqueadora neuromuscular**. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 2003.

MEDICI, S.; PEANA, M.; MARINA, V.; LACHOWICZ, J. I.; CRISPONI, G.; ANTONIETTA, M. Noble metals in medicine: Latest advances. **Coordination Chemistry Reviews**, vol. 284, p. 329-350, 2015.

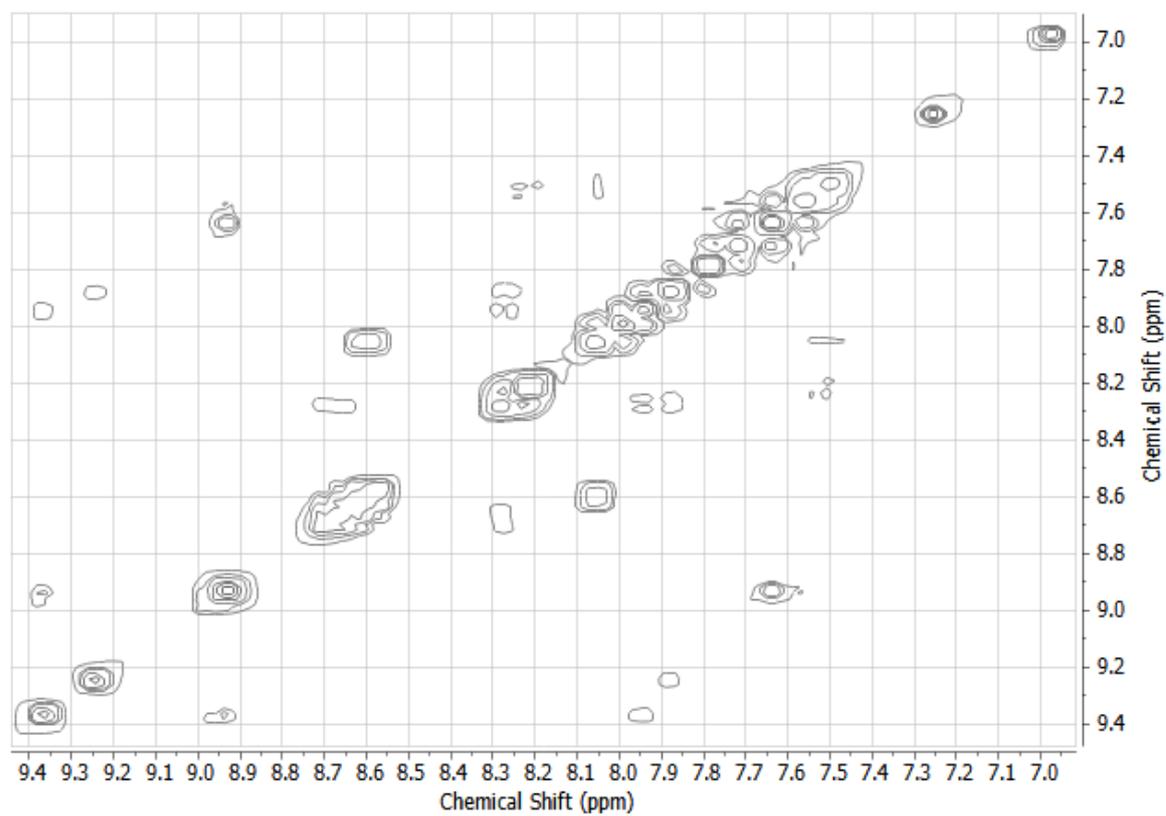
MIRANDA, V. M. Medicinal inorganic chemistry: an updated review on the status of metallo-drugs and prominent metallodrug candidates. **Reviews in Inorganic Chemistry**, vol. , p. , 2021.

MJOS, K. D.; ORVIG C. Metallodrugs in medicinal inorganic chemistry. **Chem Rev.**, vol. 114, p. 4540-4563, 2014.

MONRO, S.; COLON, K. L.; YIN, H.; ROQUE, J.; KONDA, P.; GUJAR, S.; THUMMEL,

- R. P.; LILGE, L.; CAMERON, C. G.; MCFARLAND, S. A. Transition metal complexes and photodynamic therapy from a tumor-centered approach: challenges, opportunities, and highlights from the development of TLD1433. **Chemical Review**, vol. 119, p. 797-828, 2019.
- MOTSWAINYANA, W. M.; AJIBADE, P. A. Anticancer activities of mononuclear ruthenium(II) coordination complexes. **Advances in Chemistry**, vol. 2015, p. 1-21, 2015.
- MUHAMMAD, N.; GUO, Z. Metal-based anticancer chemotherapeutic agents. **Current Opinion in Chemical Biology**, vol. 19, p. 144-153, 2014.
- PEDROSA, P.; CARVALHO, A.; BAPTISTA, P. V.; FERNANDES, A. R. Inorganic Coordination Chemistry: Where We Stand in Cancer Treatment? **Basic Concepts Viewed from Frontier in Inorganic Coordination Chemistry**, vol. 21, p. 37-66, 2018
- RAPP, T. L.; PHILLIPS, S. R.; DMOCHOWSKI, I. J. Kinetics and Photochemistry of Ruthenium Bisbipyridine Diacetonitrile Complexes: An Interdisciplinary Inorganic and Physical Chemistry Laboratory Exercise. **Journal of Chemical Education**, vol. 93, p. 2101-2105, 2016.
- SANTIAGO, M. O. **Síntese, caracterização e estudos cinéticos da isomerização decompostos de Ru(II) contendo ligantes X-bipy, onde (X = -H, -NO₂, -Me, -COOH, -SMe, O=SMe, Cl, -OMe)**. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, 2004.
- SETT, P.; DATTA, S.; MALLICK, P. K. Vibrational dynamics and structural investigation of 4-benzoylpyridine. **Journal of Raman Spectroscopy**, vol. 42, p. 859-869, 2010.
- SULLIVAN, B. P.; SALMON, D. J.; MEYER, T. J. Mixed phosphine 2,2'-bipyridine complexes of ruthenium. **Inorg. Chem**, vol. 17, p. 3334-3341, 1978.
- THOMPSON, D. S.; WEISS, G. J.; JONES, S. F.; BURRIS, H. A.; RAMANATHAN, R. K.; JEFFREY, R.; BENDELL, I. C.; OGDEN, A.; HOFF D. D. V. NKP-1339: maximum tolerated dose defined for first-in-human GRP78 targeted agent. **J Clin Oncol**, vol. 30, p. 3033, 2012.

APÊNDICE A – ESPECTRO BIDIMENSIONAL COSY PARA O COMPLEXO *cis*-
[Ru(bpy)₂(1-meimN)(4-bzpy)](PF₆)₂ EM ACETONA *d*₆



APÊNDICE B – CURVAS UTILIZADAS PARA A DETERMINAÇÃO DOS VALORES DE COEFICIENTE DE ABSORTIVIDADE MOLAR, EM ÁGUA, PARA O COMPLEXO SINTETIZADO

