

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



Programa de Pós-Graduação
em Química



Síntese, caracterização, reatividade e avaliação antibacteriana de nitrosilo
complexos de rutênio

Dayana Patrícia da Silva Penha

Dissertação de Mestrado
Natal/RN, janeiro de 2018

DAYANA PATRÍCIA DA SILVA PENHA

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, REATIVIDADE E AVALIAÇÃO ANTIBACTERIANA
DE NITROSILO COMPLEXOS DE RUTÊNIO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Química, pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Ordelei Nascimento da Silva

NATAL, RN

2018

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Central Zila Mamede

Penha, Dayana Patricia da Silva.

Síntese, caracterização, reatividade e avaliação antibacteriana de nitrosilo complexos de rutênio / Dayana Patricia da Silva Penha. - 2018.

128 f.: il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências Exatas e da Terra, Programa de Pós-Graduação em Química. Natal, RN, 2018.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Ordelei Nascimento da Silva.

1. Nitrosilo Complexos - Dissertação. 2. Rutênio - Dissertação. 3. Pseudomonas aeruginosa - Dissertação. 4. Avaliação antibacteriana - Dissertação. I. Silva, Francisco Ordelei Nascimento da. II. Título.

RN/UF/BCZM

CDU 615.33

Dayana Patrícia da Silva Penha

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, REATIVIDADE E AVALIAÇÃO
ANTIBACTERIANA DE NITROSILO COMPLEXOS DE RUTÊNIO

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Química da
Universidade Federal do Rio Grande do
Norte, em cumprimento às exigências para
obtenção do título de Mestre em Química.

Aprovada em: 30 de janeiro de 2018.

Comissão Examinadora:



Dr. Francisco Ordelei Nascimento da Silva – UFRN (orientador)



Dr. Daniel de Lima Pontes – UFRN



Dra. Márcia Rodrigues Pereira – UFRN



Dr. Luiz Gonzaga de França Lopes – UFC

*“O coração do homem planeja o seu caminho,
mas o Senhor determina os seus passos.”*

Provérbios 16:9.

AGRADECIMENTOS

Ao Deus da minha vida por toda paciência, sabedoria, discernimento, força e pelas oportunidades que surgiram ao longo dessa caminhada. Sou grata a ti senhor, por caminhar comigo, sendo sempre a minha fortaleza e refúgio. A cada dia, vejo que o senhor ouve as minhas orações e responde uma a uma no tempo certo. Obrigada, sem ti nada sou.

Aos meus amados pais Maria da Silva Penha e Paulo Roberto Penha, por todo amor, carinho e apoio, dedicados desde sempre. Vocês são meu porto seguro, tudo que aprendi e a pessoa a qual me tornei, agradeço a vocês. A minha avó, Luiza Antônia Ferreira da Silva pelas suas orações e palavras de confiança que alegram o meu coração mesmo em momentos difíceis.

Ao meu noivo Alan Ricardo Matias Macedo que sempre esteve ao meu lado, torcendo pelas minhas conquistas e me apoiando com o seu amor para que eu nunca desista dos meus ideais. Aos meus sogros Ana Lúcia Matias do Nascimento Macedo e Iran Lima Macedo pelo carinho, apoio e por me considerarem como uma filha, saibam que a recíproca é verdadeira.

A toda minha família e amigos pelo carinho, motivação e momentos de descontração.

Ao Prof. Dr. Francisco Ordelei Nascimento da Silva pelos ensinamentos diários, por toda compreensão, paciência, preocupação com a minha saúde e às vezes até em saber se almocei, por me ajudar nas minhas deficiências e por confiar na minha capacidade de desenvolver este trabalho. Sou grata a Deus por ter me presenteado com um orientador tão dedicado e atencioso.

Aos professores Dr. Daniel de Lima Pontes e Dra. Ana Cristina Facundo de Brito Pontes pelo carinho, atenção e sugestões acerca deste trabalho.

Aos meus amigos do Laboratório de Química de Coordenação e Polímero - LQCPol: Aimée, Alexsandro, Anallicy, Andresa, Francimar, Juliane, Katherine, Magno, Marco, Mayara, Thuanny, Talita, Verônica e Wendy, obrigada por todo carinho, incentivo, trocas de experiência e momentos de alegria.

Ao Laboratório de Bioinorgânica, em nome do Prof. Dr. Tércio de Freitas Paulo da Universidade Federal do Ceará pela contribuição dos cálculos teóricos.

Ao laboratório de Microbiologia Clínica em nome da Profa. Dra. Maisa Rocha Abrantes da Universidade Federal do Rio Grande do Norte pela realização dos ensaios antibacterianos.

Ao programa de Pós-Graduação em Química da UFRN e a CAPES pelo apoio financeiro, com concessão de bolsa de estudo.

A todos que de alguma forma contribuíram para realização deste trabalho.

RESUMO

A relevância biológica do óxido nítrico na neurotransmissão, no controle cardiovascular e em mecanismos de defesa contra microorganismos e células tumorais tem acentuado o interesse na química de coordenação em desenvolver complexos capazes de liberar NO no organismo. Neste contexto, nitrosilo complexos de rutênio apresentam potencial biológico em liberar a molécula de NO de forma seletiva e controlada, em razão de serem compostos termodinamicamente estáveis e fotoquimicamente ativos. Deste modo, apresenta-se a síntese, caracterização, reatividade e ensaio antibacteriano de complexos do tipo *cis*-[Ru(bpy)(phen)L(NO)](PF₆)_n, em que L são os ligantes imidazol e sulfito, bpy = 2,2'-bipiridina e phen = 1,10'-fenantrolina. Os nitrosilo complexos foram obtidos dissolvendo-se os nitro complexos em metanol e em seguida adicionando ácido trifluoracético, sob agitação. Através da espectroscopia eletrônica, em metanol, foi possível identificar as bandas intraligantes dos ligantes bipiridina e fenantrolina, bem como as bandas de transferência de carga do metal tanto para os ligantes polipiridínicos na região de 320 e 400 nm, como para o ligante nitrosilo em torno de 469 nm. Os espectros vibracionais em pastilha de KBr, apresentaram o estiramento de NO⁺ em frequências elevadas na região de 1900 cm⁻¹ indicando que o óxido nítrico se encontra coordenado ao centro metálico. Ao analisar os voltamogramas cíclicos, em NaTFA 0,1 mol L⁻¹, dos nitrosilo complexos observou-se um único processo quase reversível referente ao par redox NO⁺⁰. Com relação a reatividade foi realizado o equilíbrio ácido-base, constatando-se que no pH 6,3 e 8,9 ocorre a conversão de nitrosil a nitrito para os complexos com imidazol e sulfito, respectivamente. Ao verificar a liberação do óxido nítrico pela voltametria de onda quadrada, cinética com redutor biológico e estudo fotoquímico com luz branca inferiu-se que a liberação do NO ocorre por uma reação química em que ao reduzir o ligante NO⁺ para NO⁰, este é liberado, devido ao enfraquecimento da ligação Ru^{II} - NO⁰ e em sua posição coordena-se uma molécula de água, formando o aqua complexo. A atividade antibacteriana dos nitrosilo complexos foi testada frente às bactérias *Pseudomonas aeruginosa* ATCC - 9027 utilizando o método de microdiluição em caldo. Assim, foi observado através do MIC, que os complexos são capazes de inibir o desenvolvimento das bactérias em concentrações mínimas de 57,23 μM para o complexo com imidazol e de 200,8 μM com o sulfito.

Palavras Chave: Nitrosilo Complexos. Rutênio. *Pseudomonas aeruginosa*.

ABSTRACT

The biological significance of nitric oxide in cardiovascular control, in neurotransmission and defense mechanisms against microbes and tumor cells has strong interest for coordination chemistry to develop complex capable of releasing NO in the organism. In this context, ruthenium nitrosyl complexes present a biological potential in releasing the NO molecule in a selective and controlled manner, because they are thermodynamically stable and photochemically active compounds. Thus, the synthesis, characterization, reactivity and antibacterial test of complex of the type *cis*-[Ru(bpy)(phen)L(NO)](PF₆)_n, where L are the imidazole and sulfite ligands, bpy = 2,2'-bipyridine and phen = 1,10'-phenanthroline. Complex nitrosyls were obtained by dissolving the nitro complexes in methanol and adding trifluoroacetic acid with stirring. Through electronic spectroscopy in methanol, it was possible to identify as intraligand bands of bipyridine and phenanthroline ligands as well as metal charge transfer bands for both the polypyridine ligands in the region of 320 and 400 nm and for the nitrosyl ligand around 469 nm. The vibrational spectra in KBr pellets showed NO⁺ stretching at high frequencies in the 1900 cm⁻¹ region indicating that nitric oxide is found coordinated to the metal center. When analyzing the cyclic voltammograms, in NaTFA 0,1 mol L⁻¹, of the nitrosyl complex, a single almost reversible process with respect to the NO⁺⁰ redox pair was observed. Regarding the reactivity was done the acid-base equilibrium, noting that pH 6.3 and 8.9 occurs the conversion of nitrosyl to nitrite to the complexes with imidazole and sulfite, respectively. In order to verify the release of nitric oxide by square-wave voltammetry, kinetics with biological reductant and photochemical study with white light, it was inferred that the release of NO occurs by a chemical reaction in which the ligand is reduced in the NO⁺ to NO⁰, this is released due to the weakening of the link Ru^{II} - NO⁰ and in its position coordinates itself to the molecule of water, forming the aqua complex. The antibacterial activity of the nitrosyl complexes was tested on the bacterium *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 using the broth microdilution method. Thus, observed through MIC, the complexes are able to inhibit bacterial growth in minimum concentrations of 57.23 μM for the complex with imidazole and 200.8 μM with sulfite.

Keywords: Nitrosyl complexes. Ruthenium. *Pseudomonas aeruginosa*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Diagrama do orbital molecular do NO.....	22
Figura 2 -	Mecanismo da reação química de formação de NO	23
Figura 3 -	Esquema da ligação σ e π entre um centro metálico e o óxido nítrico.....	27
Figura 4 -	Estrutura molecular da 2,2'-bipiridina.....	29
Figura 5 -	Estrutura molecular da 1,10'-fenantrolina.....	30
Figura 6 -	Bactéria <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	31
Figura 7 -	Estrutura proposta para o complexo precursor NAT00.....	33
Figura 8 -	Estrutura proposta para o íon complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)(H ₂ O) ₂] ²⁺	34
Figura 9 -	Estrutura proposta para o íon complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)(Imd)H ₂ O] ²⁺	35
Figura 10 -	Estrutura proposta para o complexo NAT02.....	35
Figura 11 -	Estrutura proposta para o íon complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)(Imd)NO ₂] ⁺ .	36
Figura 12 -	Estrutura proposta para o íon complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)(SO ₃)NO ₂] ⁻ .	37
Figura 13 -	Estrutura proposta para o íon complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)(Imd)NO] ³⁺ .	37
Figura 14 -	Estrutura proposta para o íon complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)(SO ₃)NO] ⁺ ...	38
Figura 15 -	Espectro Eletrônico do complexo NAT00 em metanol, concentração 2,4 x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ , obtido na região de 200 a 900 nm. Na ampliação é dado destaque a região de 320 a 800 nm em que foi obtida a deconvolução pelo OriginPro 9.0 para estas bandas.....	44
Figura 16 -	Sobreposição dos espectros eletrônicos, em metanol, do complexo NAT00 (preto) com os ligantes (a) bipiridina (vermelho) na região de 200 a 900 nm e (b) fenantrolina (vermelho) na região de 190 a 900 nm.....	46
Figura 17 -	Sobreposição dos espectros do complexo NAT00 em água e metanol, representados em preto e vermelho, respectivamente na região de 200 a 900 nm.....	47
Figura 18 -	Espectros Eletrônicos dos aqua complexos obtidos em metanol, na região de 200 a 900 nm (a) NAT01, na concentração 1,8 x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ (b) NAT02, na concentração 2,7 x 10 ⁻⁵ mol L ⁻¹ . Na ampliação é dado destaque a região em torno de 350 a 650 nm, em meio aquoso, a qual foi obtida a deconvolução pelo OriginPro 9.0.....	48

Figura 19 -	Espectros eletrônicos dos nitro complexos obtidos em metanol, concentração $2,4 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, na região de 200 a 900 nm (a) NAT11 (b) NAT12. Na ampliação é dado destaque a região de 300 a 700 nm, em acetonitrila para o complexo NAT11 e em metanol para o NAT12, a qual foi obtido a deconvolução pelo OriginPro 9.0.....	52
Figura 20 -	Sobreposição dos espectros eletrônicos em água, metanol e acetonitrila, representados em preto, vermelho e verde, respectivamente (a) NAT11 (b) NAT12.....	54
Figura 21 -	Espectros eletrônicos dos nitrosilo complexos obtidos em metanol, na região de 200 a 900 nm (a) NAT21 na concentração $2,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, na ampliação é dado destaque a região de 425 a 625 nm em concentração de $1,2 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ (b) NAT22 na concentração de $2,1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, na ampliação destaca-se a região de 350 a 600 nm em concentração $1,5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$	56
Figura 22 -	Sobreposição dos espectros eletrônicos em água, metanol e acetonitrila, representados em preto, vermelho e verde, respectivamente (a) NAT21, ampliação de 370 a 700 nm em concentração de $10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ (b) NAT22, ampliação de 350 a 700 nm em concentração $10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$	59
Figura 23 -	Estruturas propostas para os nitrosilo complexos de rutênio (a) NO <i>trans</i> a bpy (b) NO <i>trans</i> a phen.....	61
Figura 24 -	Sobreposição dos espectros eletrônicos calculados por TD-DFT para o complexo NAT21, em preto NO <i>trans</i> a bpy e em vermelho NO <i>trans</i> a phen.....	63
Figura 25 -	Sobreposição dos espectros eletrônicos do complexo NAT21 experimental e teórico (NO <i>trans</i> a phen) em água, representados em preto e vermelho, respectivamente.....	65
Figura 26 -	Diagrama de contorno de alguns dos orbitais moleculares do complexo NAT21 para a molécula de NO <i>trans</i> a fenantrolina.....	66
Figura 27 -	Sobreposição dos espectros eletrônicos calculados por TD-DFT para o complexo NAT22, em preto NO <i>trans</i> a bpy e em vermelho NO <i>trans</i> a phen.....	67

Figura 28 -	Sobreposição dos espectros eletrônicos do complexo NAT22 experimental e teórico (NO <i>trans</i> a phen) em água, representados em preto e vermelho, respectivamente.....	69
Figura 29 -	Diagrama de contorno de alguns dos orbitais moleculares do complexo NAT22 para a molécula de NO <i>trans</i> a fenantrolina.....	70
Figura 30 -	Espectro vibracional do complexo NAT00, obtidos (a) na região de 4000 a 400 cm ⁻¹ (b) na região de 1750 a 400 cm ⁻¹	72
Figura 31 -	Sobreposição dos espectros vibracionais dos ligantes bipyridina, fenantrolina e do complexo NAT00, representados em preto, vermelho e azul, respectivamente, na região de 1750 a 400 cm ⁻¹	74
Figura 32	Espectro de infravermelho dos complexos (a) NAT11 (b) NAT12.....	75
Figura 33	Espectros de infravermelho dos complexos (a) NAT11 na região de 1750 a 400 cm ⁻¹ (b) NAT12 na região de 2000 a 400 cm ⁻¹	78
Figura 34	Geometrias de coordenação do NO a um centro metálico.....	80
Figura 35	Espectro de infravermelho dos complexos (a) NAT21 (b) NAT22.....	81
Figura 36 -	Sobreposição dos espectros de infravermelho na região de 2000 a 1840 cm ⁻¹ dos complexos NAT21 em preto e NAT22 em vermelho.....	82
Figura 37 -	Espectros de infravermelho dos complexos na região de 2100 a 400 cm ⁻¹ (a) NAT21 (b) NAT22.....	84
Figura 38 -	Voltamograma cíclico a 100 mV/s para o eletrodo de carbono vítreo na presença do complexo NAT00 em solução aquosa de KCl 0,1 mol L ⁻¹ pH 3,5.....	86
Figura 39 -	Voltamograma cíclico a 100 mV/s para o eletrodo de carbono vítreo na presença do complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)(H ₂ O) ₂](PF ₆) ₂ em solução aquosa de KCl 0,1 mol L ⁻¹ pH 3,5.....	87
Figura 40 -	Voltamogramas cíclicos a 100 mV/s para o eletrodo de carbono vítreo na presença dos complexos (a) NAT11 em solução aquosa de KCl 0,1 mol L ⁻¹ pH 10,0 (b) NAT12 em solução aquosa de NaTFA 0,1 mol L ⁻¹ pH 9,5.....	88
Figura 41 -	Voltamogramas cíclicos a 100 mV/s para o eletrodo de carbono vítreo na presença dos complexos (a) NAT21 (b) NAT22 em solução aquosa de NaTFA 0,1 mol L ⁻¹ pH 3,0.....	90

Figura 42 -	Voltamogramas cíclicos em diferentes velocidades para o eletrodo de carbono vítreo na presença do complexo NAT21 em solução aquosa de NaTFA 0,1 mol L ⁻¹ pH 3,0.....	92
Figura 43 -	Gráfico da corrente do pico catódico (a) e corrente do pico anódico (b) versus a raiz quadrada da velocidade de varredura do complexo NAT21..	93
Figura 44 -	Voltamogramas cíclicos em diferentes velocidades para o eletrodo de carbono vítreo na presença do complexo NAT22 em solução aquosa de NaTFA 0,1 mol L ⁻¹ pH 3,0.....	94
Figura 45 -	Gráfico da corrente do pico catódico (a) e corrente do pico anódico (b) versus a raiz quadrada da velocidade de varredura do complexo NAT22..	94
Figura 46 -	Correlação dos valores de v_{NO^+} e $E_{1/2}$ dos nitrosilo complexos de rutênio.....	96
Figura 47 -	Gráfico de absorvância versus pH dos complexos (a) NAT21 (b) NAT22	97
Figura 48 -	Espectros eletrônicos em diferentes valores de pH dos complexos (a) NAT21 (b) NAT22.....	99
Figura 49 -	Voltamograma de onda quadrada a 100 mV/s para o eletrodo de carbono vítreo na presença do complexo NAT21 em solução aquosa de NaTFA 0,1 mol L ⁻¹ pH 3,0.....	101
Figura 50 -	Voltamograma de onda quadrada a 100 mV/s para o eletrodo de carbono vítreo na presença do complexo NAT22 em solução aquosa de NaTFA 0,1 mol L ⁻¹ pH 3,0.....	102
Figura 51 -	Estrutura química da L-cisteína.....	103
Figura 52 -	Variação espectral na região do Uv-visível da reação do complexo NAT21 com cisteína, em tampão acetato 0,1 mol L ⁻¹ , pH = 3,02.....	104
Figura 53 -	Variação espectral na região do Uv-visível da reação do complexo NAT22 com cisteína, em tampão fosfato 0,1 mol L ⁻¹ , pH = 7,4.....	105
Figura 54 -	Variação de absorvância versus comprimento de onda, em função do tempo, da reação entre a cisteína e os nitrosilo complexos (a) NAT21 (b) NAT22.....	106
Figura 55 -	Mecanismo de reação do complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (SO ₃)NO]PF ₆ com glutationa.....	108

Figura 56 -	Espectros eletrônicos na região do Uv-vis referentes a fotólise na luz branca, em solução tamponada de ácido acético - acetato pH 3,4 dos complexos (a) NAT21 (b) NAT22.....	110
Figura 57 -	Espectros vibracionais na região do infravermelho referentes a fotólise na luz branca, em pastilha de KBr dos complexos (a) NAT21 (b) NAT22	111
Figura 58 -	Gráfico de porcentagem de viabilidade do inóculo pela concentração dos nitrosilo complexos (a) NAT21 (b) NAT22.....	112

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Reagentes e solventes utilizados no procedimento experimental.....	32
Tabela 2 -	Atribuição das bandas encontradas no espectro eletrônico do complexo NAT00 em metanol.....	45
Tabela 3 -	Dados comparativos entre as bandas de absorção do complexo NAT00 utilizando água e metanol como solventes.....	47
Tabela 4 -	Atribuição das bandas encontradas nos espectros eletrônicos dos complexos NAT01 e NAT02 em metanol.....	50
Tabela 5 -	Atribuição das bandas encontradas nos espectros eletrônicos dos complexos NAT11 e NAT12 em metanol.....	53
Tabela 6 -	Dados comparativos entre as bandas de absorção dos complexos NAT11 e NAT12 utilizando água, metanol e acetonitrila como solventes.....	55
Tabela 7 -	Atribuição das bandas encontradas nos espectros eletrônicos dos complexos NAT21 e NAT22 em metanol.....	57
Tabela 8 -	Dados comparativos entre as bandas de absorção dos complexos NAT21 e NAT22 utilizando água, metanol e acetonitrila como solventes.....	60
Tabela 9 -	Relação entre o comprimento de onda, força do oscilador (f) e as contribuições dos orbitais nos tipos de transições presente no espectro teórico do complexo NAT21.....	64
Tabela 10 -	Relação entre o comprimento de onda, força do oscilador (f) e as contribuições dos orbitais nos tipos de transições presente no espectro teórico do complexo NAT22.....	68
Tabela 11 -	Atribuições das principais bandas presentes no espectro de infravermelho do complexo NAT00.....	73
Tabela 12 -	Dados comparativos das deformações angulares C-H fora do plano de complexos com sistema <i>bis</i> -bipiridina e <i>bis</i> -fenantrolina.....	74
Tabela 13 -	Atribuições das principais bandas presentes no espectro de infravermelho dos complexos NAT11, RBINO2 = <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (Imd)NO ₂]PF ₆ , NAT12, RBSONO2 = <i>cis</i> -Na[Ru(bpy) ₂ (SO ₃)NO ₂] em cm ⁻¹	79
Tabela 14 -	Dados comparativos das frequências de estiramento NO ⁺ presentes em complexos similares da literatura.....	83

Tabela 15 -	Atribuições das principais bandas presentes no espectro de infravermelho dos complexos NAT21 e NAT22 em cm^{-1}	85
Tabela 16 -	Dados comparativos dos potenciais de meia-onda entre complexos da literatura com os complexos precursor e o diaqua.....	87
Tabela 17 -	Valores dos potenciais de meia-onda para os complexos NAT11 e NAT12 em solução aquosa de KCl 0,1 mol L^{-1} pH 10,0 e NaTFA 0,1 mol L^{-1} pH 9,5, respectivamente.....	89
Tabela 18 -	Valores dos potenciais de meia-onda para os complexos NAT21 e NAT22 em solução aquosa de NaTFA 0,1 mol L^{-1} pH 3,0.....	91
Tabela 19 -	Potenciais de pico catódico (E_{pc}) e anódico (E_{pa}) dos processos redox, diferença de potencial (ΔE_p) versus Ag/AgCl, correntes de pico catódico (i_{pc}) e anódico (i_{pa}) e o módulo da razão entre as correntes, resultados para a velocidade de 100 mV/s.....	93
Tabela 20 -	Potenciais de pico catódico (E_{pc}) e anódico (E_{pa}) dos processos redox, diferença de potencial (ΔE_p) versus Ag/AgCl, correntes de pico catódico (i_{pc}) e anódico (i_{pa}) e o módulo da razão entre as correntes, resultados para a velocidade de 100 mV/s.....	95
Tabela 21 -	Dados comparativos dos potenciais de meia-onda e frequência de estiramento NO^+ entre nitrosilo complexos de rutênio.....	95
Tabela 22 -	Valores para a constante de equilíbrio ácido-base e νNO^+ dos complexos NAT21, RBINO = <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (Imd)NO](PF ₆) ₃ , NAT22, RBSONO = <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (SO ₃)NO]PF ₆	100
Tabela 23 -	Valores de K_{Obs} para formação do primeiro intermediário e decaimento do segundo do complexo NAT21.....	105
Tabela 24 -	Dados comparativos das concentrações inibitórias mínima entre os nitrosilo complexos e os complexos da literatura frente as bactérias <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	113

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

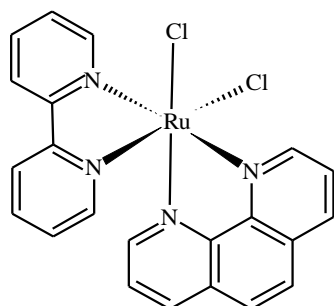
Abs	Absorbância
Bpy	2,2'-bipiridina
DFT	Teoria Funcional de Densidade
DMF	Dimetilformamida
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
GSH	Glutathione
GSSG	Glutathione Dissulfeto
HOMO	Orbital Molecular Ocupado de Mais Alta Energia
HTFA	Ácido Trifluoroacético
IL	Intraligante
Imd	Imidazol
IV	Infravermelho
KCl	Cloreto de Potássio
LLCT	Transferência de Carga Ligante - Ligante
LMCT	Transferência de Carga Ligante - Metal
LUMO	Orbital Molecular Não Ocupado de Mais Baixa Energia
metz	2-mercaptotiazolina
MIC	Concentração Inibitória Mínima
MLCT	Transferência de Carga Metal - Ligante
NaTFA	Trifluoroacetato de Sódio
NO	Óxido Nítrico
NO ₂ ⁻	Íon Nitrito
Phen	1,10-fenantrolina
Ru	Rutênio
SMZ	Sulfametizol
SO ₃ ²⁻	Íon Sulfito
TBAH	Hidróxido de Tetrabutilamônio
TD-DFT	Teoria Funcional de Densidade Dependente do Tempo
Terpy	2,2':6',2''-terpiridina
TU	Tiouréia
Uv-vis	Espectroscopia Eletrônica na Região do Ultravioleta e Visível

<i>V_s</i>	<i>Versus</i>
%T	Transmitância
ppm	2.4-diaminopyrimido[5.6-b]dipyrido[2.3-f:2',3'-h]quinoxaline

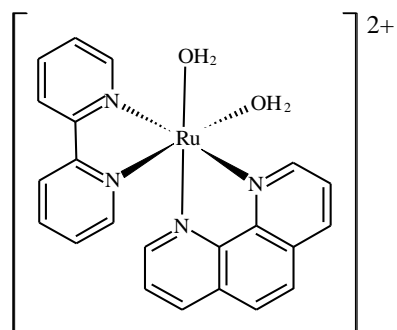
LISTA DE SÍMBOLOS

ϵ	Coefficiente de Absortividade Molar
λ	Comprimento de Onda
i_{pa}	Corrente de Pico Anódico
i_{pc}	Corrente de Pico Catódico
δ	Deformação Angular
ΔE_p	Varição entre os Potenciais de Pico Catódico e Anódico
ν	Frequência de Estiramento
ν_{ass}	Frequência de Estiramento Assimétrico
ν_{sim}	Frequência de Estiramento Simétrico
$E_{1/2}$	Potencial de Meia Onda
E_{pa}	Potencial de Pico Anódico
E_{pc}	Potencial de Pico Catódico

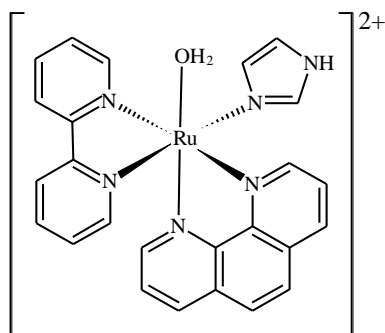
cis-[Ru(bpy)(phen)Cl₂] - NAT00



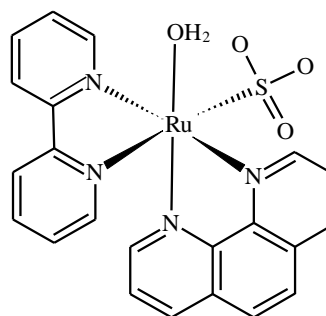
cis-[Ru(bpy)(phen)(H₂O)₂](PF₆)₂



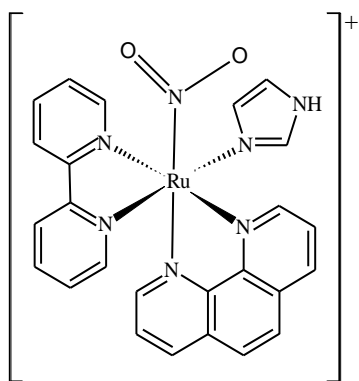
cis-[Ru(bpy)(phen)(Imd)H₂O](PF₆)₂ - NAT01



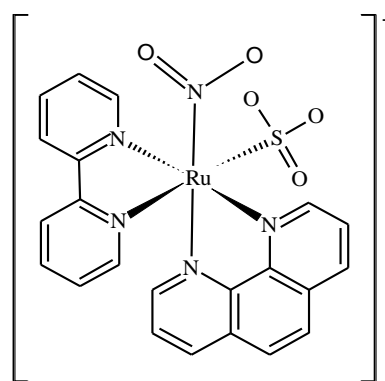
cis-[Ru(bpy)(phen)(SO₃H₂O)] - NAT02



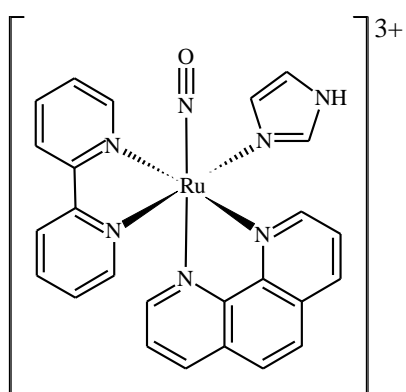
cis-[Ru(bpy)(phen)(Imd)NO₂]⁺PF₆⁻ - NAT11



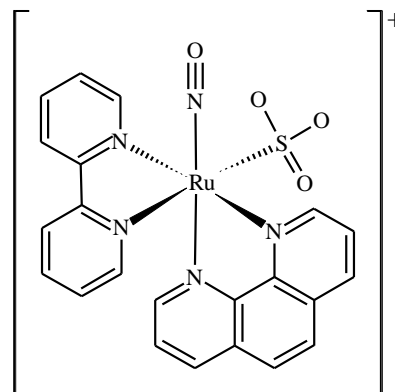
cis-Na[Ru(bpy)(phen)(SO₃NO₂)]⁻ - NAT12



cis-[Ru(bpy)(phen)(Imd)NO]³⁺(PF₆)₃ - NAT21



cis-[Ru(bpy)(phen)(SO₃NO)]⁺PF₆⁻ - NAT22



SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	20
2	OBJETIVOS.....	21
2.1	Objetivo geral.....	21
2.2	Objetivos específicos.....	21
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	22
3.1	Características e síntese do óxido nítrico.....	22
3.2	Principais funções fisiológicas do óxido nítrico.....	24
3.3	A química do rutênio.....	25
3.4	Nitrosilo complexos de rutênio.....	26
3.5	Ligantes polipiridínicos.....	29
3.6	Microorganismos multirresistentes.....	30
4	PARTE EXPERIMENTAL.....	32
4.1	Reagentes utilizados.....	32
4.2	Procedimentos de sínteses.....	33
4.2.1	Síntese do complexo precursor <i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)Cl ₂] - NAT00.....	33
4.2.2	Síntese do complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)(H ₂ O) ₂](PF ₆) ₂	34
4.2.3	Síntese do complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)(Imd)H ₂ O](PF ₆) ₂ - NAT01.....	34
4.2.4	Síntese do complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)(SO ₃)H ₂ O] - NAT02.....	35
4.2.5	Síntese do complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)(Imd)NO ₂]PF ₆ - NAT11.....	36
4.2.6	Síntese do complexo <i>cis</i> -Na[Ru(bpy)(phen)(SO ₃)NO ₂] - NAT12.....	36
4.2.7	Síntese do complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)(Imd)NO](PF ₆) ₃ - NAT21.....	37
4.2.8	Síntese do complexo <i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)(SO ₃)NO]PF ₆ - NAT22.....	38
4.3	Equipamentos e técnicas experimentais.....	38
4.3.1	Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta e visível.....	38
4.3.2	Estudos computacionais.....	39
4.3.3	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho.....	39
4.3.4	Eletroquímica.....	39
4.4	Determinação da constante de equilíbrio.....	40
4.5	Acompanhamento cinético das reações.....	40
4.6	Preparo das soluções.....	41
4.6.1	Solução tampão.....	41

4.6.2	Meio de cultura Ága-BHI.....	41
4.6.3	Caldo Mueller Hinton Broth.....	41
4.7	Ensaio bacteriano.....	41
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	43
5.1	Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta e visível (UV-Vis)...	43
5.1.1	Espectro eletrônico do composto precursor NAT00.....	43
5.1.2	Espectro eletrônico dos complexos NAT01 e NAT02.....	48
5.1.3	Espectro eletrônico dos complexos NAT11 e NAT12.....	51
5.1.4	Espectros eletrônicos dos complexos NAT21 e NAT22.....	55
5.2	Espectroscopia eletrônica na região UV-Vis usando cálculos TD-DFT para os nitrosilo complexos.....	61
5.2.1	Cálculo TD-DFT para o complexo NAT21.....	62
5.2.2	Cálculo TD-DFT para o complexo NAT22.....	66
5.3	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho.....	71
5.3.1	Espectro de infravermelho do complexo NAT00.....	71
5.3.2	Espectro de infravermelho dos complexos NAT11 e NAT12.....	75
5.3.3	Espectro de infravermelho dos complexos NAT21 e NAT22.....	80
5.4	Eletroquímica.....	85
5.4.1	Voltametria cíclica do complexo NAT00.....	85
5.4.2	Voltametria cíclica dos complexos NAT11 e NAT12.....	88
5.4.3	Voltametria cíclica dos complexos NAT21 e NAT22.....	90
5.5	Estudo da reatividade dos nitrosilo complexos.....	96
5.5.1	Reação ácido-base e interconversão nitrosil-nitrito.....	96
5.5.2	Voltametria de onda quadrada.....	100
5.5.3	Acompanhamento cinético da reação dos nitrosilo complexos com cisteína....	103
5.5.4	Estudo fotoquímico dos nitrosilo complexos com luz branca.....	108
5.6	Ensaio de avaliação da atividade antibacteriana.....	112
6	CONCLUSÃO.....	115
	REFERÊNCIAS.....	117

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de compostos que apresentam a molécula de óxido nítrico (NO) tem despertado interesse dos pesquisadores, em razão das propriedades físico-químicas e ação biológica oferecida por essa molécula.

No organismo o óxido nítrico atua como mensageiro biológico, desempenhando funções relacionadas ao controle da pressão arterial (THOMAS; WITTING; DRUMMOND, 2008), ao sistema neurotransmissor (GARTHWAITE, 1991; MONCADA; HIGGS, 2006), as ações antioxidantes (WINK; MITCHELL, 2003) e ao sistema imunológico destruindo células tumorais e parasitas intracelulares (SILVA et al., 2007).

Sabendo-se das atividades biológicas exercidas pelo NO, estudos são realizados em torno de compostos de coordenação capazes de libera-lo. Um dos sistemas mais utilizados são os nitrosilo complexos de rutênio, devido as propriedades oferecidas pelo metal, como estabilidade térmica, baixa toxicidade e capacidade de liberar NO de maneira fotoquímica e através de redução química e eletroquímica (CARAMORI et al., 2015).

A formação de nitrosilo complexos de rutênio que são doadores de NO em alvos biológicos específicos, também dependem da interação bioquímica dos ligantes que estão coordenados ao centro metálico. Os ligantes polipiridínicos, tais como 2,2'-bipiridina e a 1,10'-fenantrolina, possuem coordenação bidentada e por serem quelatos formam compostos de coordenação relativamente estáveis (MORENO et al., 2003; BENCINI; LIPPOLIS, 2010), esses compostos fazem com que haja um aumento na força de interação com o DNA, de modo a apresentar ação como agente antitumoral (KRISHNAMURTY; SARYAN; PETERING, 1980; SMITH, FRASER, 2005; KELLETT, 2012) e agente antimicrobiano (MENGJUN; JIANDING; MOHAMED, 2012).

Dessa forma, buscando desenvolver nitrosilo complexos de rutênio que possam atuar como doadores de NO em sistemas biológicos, neste trabalho foi sintetizado, caracterizado e avaliado a reatividade de complexos *cis*-[Ru(bpy)(phen)L(NO)](PF₆)_n, em que L são ligantes com características distintas como Imidazol e Sulfito. Além disso, foi realizado ensaio biológico com esses complexos com a intenção de analisar a atividade antibacteriana.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O presente trabalho tem como objetivo desenvolver nitrosilo complexos de rutênio que possibilitem a liberação de óxido nítrico em sistemas biológicos.

2.2 Objetivos específicos

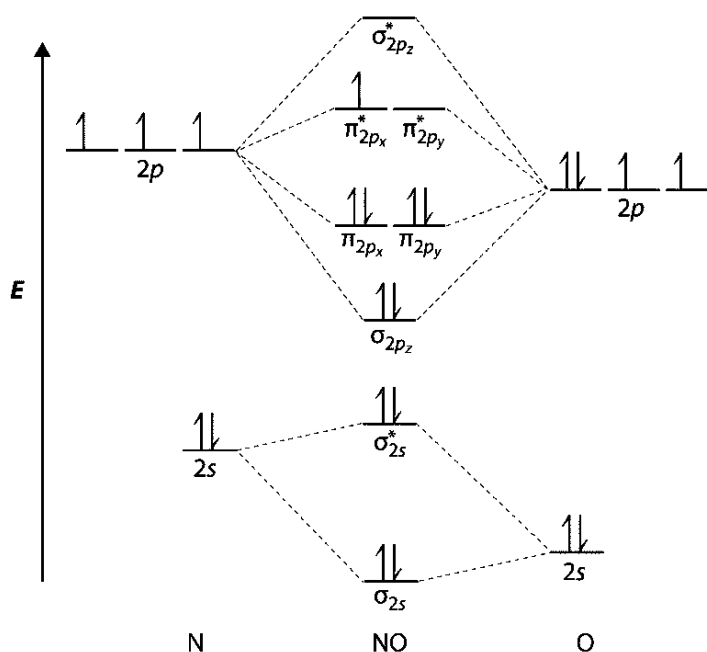
- ✓ Sintetizar nitrosilo complexos do tipo *cis*-[Ru(bpy)(phen)L(NO)](PF₆)_n, em que L são os ligantes imidazol e sulfito, bpy = 2,2'-bipiridina e phen = 1,10'-fenantrolina;
- ✓ Caracterizar os complexos obtidos através das técnicas de Espectroscopia Eletrônica na Região do Ultravioleta e Visível, Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho e Eletroquímica;
- ✓ Realizar estudos de reatividade dos nitrosilo complexos de rutênio através de interconversão nitrosil-nitrito, eletroquímica pela utilização da voltametria de onda quadrada, análise cinética com redutor biológico e estudo fotoquímico com luz branca;
- ✓ Realizar ensaios de atividade antibacteriana para os nitrosilo complexos;

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Características e síntese do óxido nítrico

O óxido nítrico é uma molécula gasosa simples, habitualmente encontrada no ar atmosférico em pequenas quantidades (FLORA FILHO; ZILBERSTEIN, 2000). A presença do elétron desemparelhado na configuração eletrônica $(\sigma 2s)^2 (\sigma 2s^*)^2 (\sigma 2p_z)^2 (\pi 2p)^4 (\pi 2p^*)^1$, como mostra a Figura 1, torna o NO um radical livre altamente reativo. Essa molécula está associada a problemas de poluição ambiental e aplicações em catálise, no entanto sua maior importância está relacionada com os organismos vivos, devido as suas funções e ação biológica. (SNYDER; BREDT, 1992; SOCCO et al., 2017).

Figura 1 - Diagrama do orbital molecular do NO

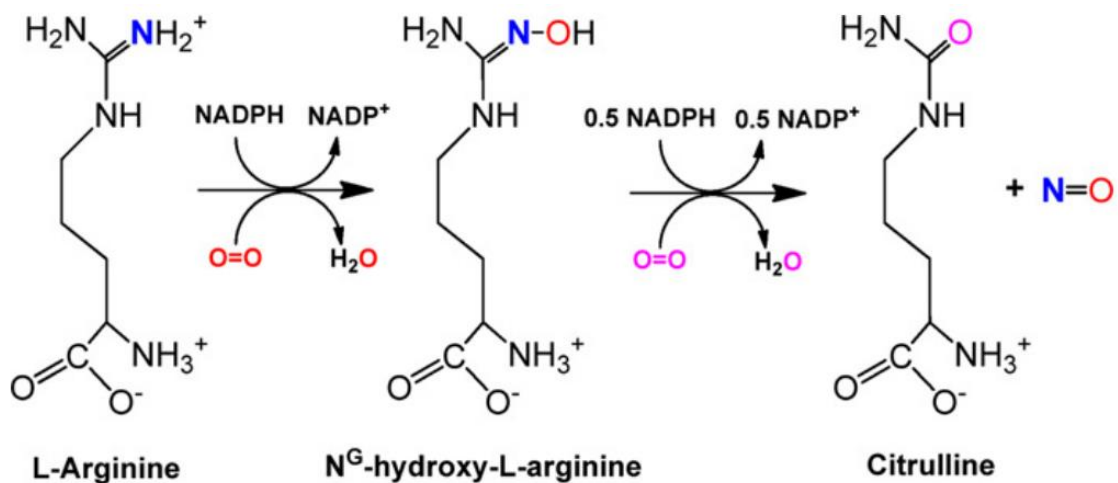


Fonte: Adaptada de TOLEDO; AUGUSTO (2012).

Algumas interações químicas do óxido nítrico em sistemas biológicos ocorrem com a estabilização do seu elétron desemparelhado, através de reações com outra espécie paramagnética ou pela complexação a um metal (KERWIN; LANCASTER; FELDMAN, 1995). Logo, as reações com NO são aquelas que envolvem a remoção do elétron do orbital π^* (oxidação), formando a espécie nitrosônio (NO^+) ou a adição de um elétron a este orbital (redução), formando a espécie nitróxido (NO^-). A oxidação resulta no fortalecimento da ligação N-O e a redução ocorre pelo enfraquecimento desta ligação (MCCLEVERTY, 2004).

No organismo a molécula de NO atua como mensageiro biológico em diversos processos (IGNARRO, 2000; TORSONI et al., 2002; LOK et al., 2014), com um tempo de meia-vida que varia de milissegundos a 2 s (SOCCO et al., 2017), em geral, esse mensageiro apresenta um mecanismo de sinalização intracelular. O óxido nítrico é sintetizado como um subproduto da reação catalítica de L-arginina com nicotinamida-adeninucleotídeo-fostato-hidrogênio (NADPH) e Ca^{2+} , sendo necessário mais NADPH e O_2 para formação do aminoácido L-citrulina e NO (ALDERTON; COOPER; KNOWLES, 2001). A Figura 2 apresenta o mecanismo simplificado dessa reação que ocorre pela enzima sintase do óxido nítrico (NOS) (SELEMIDIS; COCKS, 2000).

Figura 2 - Mecanismo da reação química de formação de NO



Fonte: FENG (2012).

Existem três isoformas de óxido nítrico sintase, responsáveis pela produção de NO no organismo. O óxido nítrico sintase neuronal (nNOS) encontrado em tecidos neuronais, o óxido nítrico sintase induzível (iNOS) que pode ser sintetizado de acordo com a indução por citocinas pró-inflamatórias ou de endotoxinas e óxido nítrico sintase endotelial (eNOS,) expresso em células endoteliais (FORSTERMANN et al., 1994; WEI et al., 2005). O nNOS e eNOS apresentam atividades que são dependentes da concentração intracelular de cálcio, enquanto que a atividade da iNOS depende de um estímulo imunológico ou inflamatório, que pode ser expressa por uma variedade de células, nesse caso sua atividade é independente de cálcio (PAGLIARO, 2003; PACHER; BECKMAN; LIAUDET, 2007; PIAZZA; GUILLEMETTE; DIECKMANN, 2015). Uma diferença importante entre as isoformas diz respeito a concentração de NO, em que a nNOS e eNOS produz NO em concentrações na ordem de nmol/L e a iNOS produz na ordem de μM (PAGLIARO, 2003).

Das três isoformas da NOS, o nNOS constitui a fonte predominante de NO em neurônios e localiza-se nas espinhas sinápticas. Além disso, nNOS também está presente no músculo esquelético, músculo cardíaco e músculo liso, onde há controles do fluxo sanguíneo e da contratilidade muscular (STAMLER; MEISSNER, 2001).

Outra fonte de produzir NO provém de nitrato alimentar encontrado numa variedade de vegetais, cuja enzima Nitrato Redutase (RNO_3) converte o nitrato em nitrito e, posteriormente sob condições ácidas gera óxido nítrico (WEBB et al., 2008).

3.2 Principais funções fisiológicas do óxido nítrico

A presença do óxido nítrico no organismo desempenha funções importantes no sistema imunológico como microbicida (SILVA, 2007), como principal regulador da pressão sanguínea, causando relaxação muscular (THOMAS; WITTING; DRUMMOND, 2008), como neurotransmissor atuando entre os neurônios, coordenando a memória e as funções motoras (MONCADA; HIGGS, 2006), como um antioxidante endógeno, devido a elevada reatividade com outros radicais (MCCLEVERTY, 2004) e como regulador da função renal (LEE, 2008). Dessa forma, sabendo-se das funções do NO, pode-se discutir, de maneira mais abrangente, como este atua em alguns processos dos sistemas imunológico, cardiovascular e nervoso.

No sistema imunológico o NO é produzido nos macrófagos pela enzima iNOS, cuja síntese é estimulada por citocinas. Qualquer tipo de infecção, seja bacteriana, virótica ou mesmo cancerígena, leva à produção de citocinas, que carregam a mensagem do estado de infecção para próximo das células, dando início a síntese de iNOS. Depois de produzido, o NO difunde-se para fora dos macrófagos e penetra na célula infectada, destruindo-a através da inibição de centros de Fe-S em várias enzimas, incluindo a aconitase, uma enzima envolvida no ciclo do ácido tricarboxílico (LAURENT; LEPOIVRE; TENU, 1996; FENG, 2012).

Em relação a pressão sanguínea, existem evidências que o NO seja o principal regulador, produzido nas células endoteliais (FELDMAN; GRIFFITH; STUEHR, 1993; IGNARRO, 2000). Alguns neurotransmissores como acetilcolina provoca o aumento do fluxo de cálcio no interior da célula, iniciando a produção de NO pela enzima eNOS. O óxido nítrico produzido difunde-se da célula endotelial para a célula muscular, onde ativa a enzima guanilato ciclase (GC), causando aumento dos níveis de guanosina monofosfato cíclico (c-GMP). A c-GMP é a molécula responsável pelo relaxamento da musculatura lisa e conseqüentemente pelo aumento do diâmetro dos vasos sanguíneos, aumentando o fluxo sanguíneo e reduzindo a pressão

arterial. O processo de dilatação pode ocorrer também quando nitro-vasodilatadores, como a nitroglicerina, liberam NO diretamente para o endotélio e para a musculatura vascular lisa. Além de causar a vasodilatação, o óxido nítrico altera a frequência cardíaca (SELEMIDIS; COCKS, 2000; ROMAN; MARTASEK; MASTERS, 2002).

No que diz respeito ao sistema nervoso central o NO atua como neurotransmissor multifuncional. No mecanismo tradicional quando um neurônio é ativado, libera neurotransmissores que estão armazenados em vesículas, chamada sinapse e então a célula receptora capta o neurotransmissor e é ativada. No entanto, esse mecanismo não se aplica para o NO, visto que este apresenta um mecanismo de liberação diferente, o qual é produzido apenas quando necessário. Além do mais, enquanto a maioria dos neurotransmissores acopla-se precisamente a um receptor específico na superfície da célula, o NO não necessita de receptores e é capaz de difundir-se livremente do ponto onde foi sintetizado até sítios intracelulares em células vizinhas (HERMAN, 1997; FEIL; KLEPPISCH, 2008).

A atuação benéfica do óxido nítrico é gerenciada por vários fatores, o qual destaca-se a biodisponibilidade dessa molécula no organismo em manter o desempenho das atividades biológicas. No entanto, a deficiência de NO pode ocasionar doenças como hipertensão, doença arterial coronariana, impotência sexual, fibrose hepática, doenças neurodegenerativas e inflamatórias (GOKCE et al., 2000; THOMAS; WITTING; DRUMMOND, 2008). Nesse caso, é fundamental a administração de fármacos que, em meio biológico, atuam como doadores de NO de forma controlada, a fim de reparar essa carência e promover o bom funcionamento fisiológico.

3.3 A química do rutênio

O rutênio é um metal de transição localizado no grupo 8 da tabela periódica, com número atômico 44 e massa molar $101,07 \text{ g mol}^{-1}$, cuja configuração eletrônica é $[\text{Kr}] 4d^7 5s^1$. A temperatura ambiente esse metal encontra-se no estado sólido com características de duro, brilhante, resistente à corrosão, tendo densidade $12,45 \text{ g cm}^{-3}$ e ponto de fusão alto, além de ter boa condutividade térmica. Na natureza o rutênio é pouco abundante, sendo encontrado em uma classe denominada de Metais do Grupo da Platina, MGP, (Rh, Pd, Os, Ir e Pt) (SILVA; GUERRA, 2012).

O metal em estudo apresenta diferentes estados de oxidação, que lhe conferem uma química diversificada. Os estados mais comuns são 2+, 3+ e 4+, no entanto, para os estados 2+ e 3+ são observadas maiores aplicações, em razão da fácil interconversão entre as configurações

eletrônicas d^6 e d^5 . Nesses estados, o centro de rutênio é predominantemente hexacoordenado, com geometria octaédrica e possui capacidade de retrodoação, uma das características que proporciona maior estabilidade para complexos desse tipo. Vale ressaltar que o íon Ru^{2+} apresenta uma retrodoação mais efetiva que Ru^{3+} (ALLARDYCE; DYSON, 2001).

De acordo com suas propriedades, o rutênio apresenta aplicações em catalisadores, sensibilizadores em células solares, ligas metálicas juntamente com platina e paládio, fabricação de polímeros (SILVA; GUERRA, 2012), além de se destacar na química de coordenação, formando complexos que são amplamente estudados.

Os complexos de rutênio, têm sido avaliados como potenciais agentes antitumorais, em razão desses apresentarem uma toxicidade menor que os complexos de platina. Recentemente, foram realizados testes de citotoxicidade em células tumorais com compostos de rutênio que apresentaram atividades promissoras, de modo que estão em fase de testes clínicos (ALESSIO et al., 2001; KOSTOVA, 2006; KOMEDA; CASINI, 2012). Existem ainda estudos de avaliação contra doenças de origem bacteriana, viral e parasitária (CLARKE, 2002; ANTONARAKIS; EMADI, 2010; MJOS; ORVIG, 2014; MEDICI et al., 2015).

O rutênio é um dos metais com maior interesse científico no desenvolvimento de nitrosilo complexos, isto se deve a baixa toxicidade do metal quando coordenado a ligantes. Alguns autores acreditam que o mecanismo de proteção contra a toxicidade no organismo para o rutênio seja o mesmo que o do ferro, em razão das semelhanças físico-químicas entre esses metais (ALLARDYCE; DYSON, 2001).

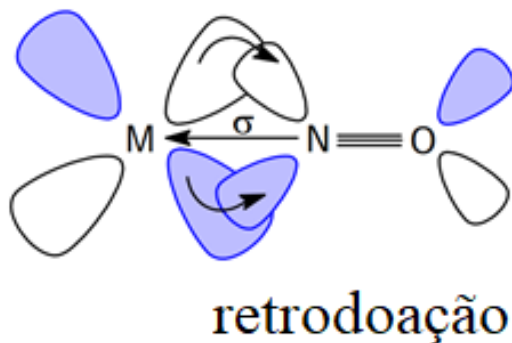
3.4 Nitrosilo complexos de rutênio

O estudo de complexos capazes de liberar NO em sítios biológicos tem despertado o interesse dos pesquisadores, devido as características físico-química e biológica do óxido nítrico. Um dos complexos amplamente estudados e utilizado na medicina no tratamento de hipertensão e insuficiência cardíaca é o nitroprussiato de sódio $Na_2[Fe(CN)_5(NO)]$. No entanto, o fato desse composto liberar cianeto no organismo implica num elevado risco de toxicidade celular. Logo, estudos envolvendo novos liberadores de NO, cujas propriedades farmacológicas e farmacocinéticas sejam ideais, tornam-se importantes (IGNARRO; NAPOLI; LOSCALZO, 2002; HIRAI et al., 2013).

Na literatura, os complexos metálicos doadores de óxido nítrico que se destacam são aqueles com metais de transição como rutênio, ferro, cromo e molibdênio (WANG et al.,

2002). A interação química entre um metal e o NO ocorre pela doação de densidade eletrônica dos orbitais σ do NO para o centro metálico, formando a ligação σ , de modo que o NO atua como base de Lewis, enquanto o íon metálico atua como ácido de Lewis. Em alguns casos, dependendo do estado de oxidação do metal, ocorre também uma doação de densidade eletrônica dos orbitais $d\pi$ do metal para o orbital π^* do NO, constituindo-se a retrodoação, como ilustrado na Figura 3 (FORD, LORKOVIC, 2002; FERREIRA, 2004; SÁ, 2010).

Figura 3 - Esquema da ligação σ e π entre um centro metálico e o óxido nítrico



Fonte: LIMA (2006).

Embora muitas pesquisas envolvam nitrosilo complexos com uma variedade de centros metálicos, o rutênio é o metal com a química mais rica em relação ao óxido nítrico. É interessante destacar que os comportamentos cinéticos, a baixa toxicidade e a solubilidade em água dos nitrosilo complexos de rutênio são consequências do metal apresentar propriedades semelhantes ao do ferro, podendo assim, se ligar a uma variedade de biomoléculas. Outro ponto interessante é que após liberar o NO, os ligantes auxiliares que estão coordenados ao rutênio se mantêm na esfera de coordenação, evitando desta forma, a liberação de moléculas sem interesse no meio biológico (VON POELHSITZ, 2005; TFOUNI et al., 2012).

Nesse contexto, nitrosilo complexos de rutênio são considerados compostos potencialmente capazes de liberar NO *in vivo*. Entre estes, o composto *trans*-[RuCl([15]aneN₄)NO⁺]²⁺, em que [15]aneN₄= 1,4,8,12-tetraazaciclotetradecano é um exemplo de espécie que libera NO de forma redutiva, induzindo o relaxamento da artéria aorta e de forma fotoquímica, apresentando capacidade vasodilatadora quando irradiado luz (TFOUNI et al., 2005). Outros complexos capazes de liberar NO são as tetraminas de rutênio (II), *trans*-[Ru(NO⁺)(NH₃)₄(L)]³⁺ (SAYRE; PERRY; SMITH, 2008), em que L podem ser os ligantes isonicotinamida, picolina, piridina e imidazol. Estes complexos liberam NO após redução monoelétrica do íon nitrosônio coordenado, seguido pela formação do aqua complexo ou

através da irradiação da banda de transferência de carga $d\pi\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \pi^*(\text{NO}^+)$ (TFOUNI et al., 2003).

A literatura também destaca nitrosilo complexos de rutênio que liberam NO através de redutores biológicos. Silva e colaboradores constataram que a reação dos complexos $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{L})\text{NO}^+](\text{PF}_6)_n$, em que L são os ligantes imidazol ou sulfito, com redutores como cisteína e glutathione causam a liberação do óxido nítrico. Isso ocorre, porque estes tióis reduzem a molécula de NO^+ a NO^0 sofrendo oxidação. Dessa forma, NO^0 ou HNO é liberado e em sua posição coordena-se uma molécula de água, formando os aqua complexos (SILVA et al., 2011; SOUSA et al., 2016).

Adicionalmente, complexos de rutênio que reagem rapidamente com óxido nítrico apresentam-se como alternativa em capturar esta molécula no organismo. Deste modo, compostos como $[\text{RuL}(\text{Hedta})]^{n+}$, em que L pode ser H_2O ou Cl e Hedta é o ácido etilenodiaminotetracético, podem ser úteis no tratamento da síndrome do choque tóxico e de uma variedade de estados patológicos em que há excesso de NO, uma vez que esses compostos diminuem rapidamente o nível de óxido nítrico na corrente sanguínea (CLARKE, 2002).

Tanto a liberação quanto a captura do óxido nítrico pode ser modelada de acordo com os tipos de ligantes coordenados ao centro metálico. Nesse caso, os ligantes influenciam na distribuição de densidade eletrônica do NO, de maneira que estes podem causar alterações na frequência de estiramento da ligação NO na região do infravermelho, na constante de liberação do óxido nítrico, na reatividade química e fotoquímica do complexo como um todo e no potencial redox do NO^+ coordenado (COE, GLENWRIGHT, 2000; LOPES et al., 2005; TFOUNI et al., 2012).

Nitrosilo complexos de rutênio são capazes de liberar NO de forma seletiva e controlada por serem termodinamicamente estáveis e apresentarem alto grau de seletividade, por isso são utilizados em testes como antibióticos (NAVARRO; PEREZ; SÁNCHEZ-DELGADO, 1997), anticancerígenos (SAVA et al., 1995), antifúngico (LIMA et al., 2003), intercalador de DNA (STEMP; HOLMLIN; BARTON, 2000) e como agente anti-HIV (MISHRA et al., 2001). A liberação de NO por esses complexos pode ocorrer por meio de redução química, eletroquímica ou através de estímulo fotoquímico (MASCHARAK, 2012). Nesses casos, a liberação de NO acontece em razão do nitrosil perder sua afinidade pelo metal ao ser reduzido a NO^0 (STOCHEL et al., 1998). Portanto ao utilizar estes complexos como metalofarmacêuticos é preciso ter conhecimento do comportamento químico e do mecanismo de ação em sistemas biológicos.

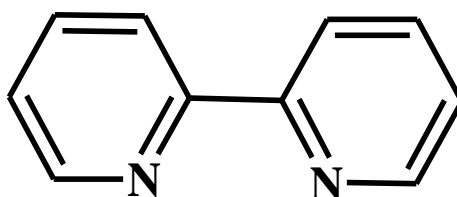
3.5 Ligantes polipiridínicos

A 2,2'-bipiridina e 1,10'-fenantrolina são compostos orgânicos, heterocíclicos aromáticos que originam uma variedade de complexos ao interagirem com metais de transição. O fato desses compostos possuírem pares de elétrons não-ligantes nos átomos de nitrogênio faz com que sejam ligantes de grande interesse na química de coordenação, de modo que apresentam vantagens, tais como estabilidade redox, diversidade na estereoquímica, biodisponibilidade oral e outras propriedades físico-químicas e biológicas (MARCACCINI et al., 2004; GHOSH et al., 2008).

Tanto a bipiridina como a fenantrolina destacam-se pelo seu elevado poder quelato em formar compostos de coordenação relativamente estáveis com a maioria dos íons de metais de transição. Nos complexos, esses ligantes atuam como doadores σ , devido à presença de um par de elétrons em um orbital sp^2 no átomo de nitrogênio e como receptores de elétrons em razão de possuírem orbitais π deslocalizados associados aos sistemas de anéis aromáticos (MORENO et al., 2003; BENCINI; LIPPOLIS, 2010).

A bipiridina apresenta estrutura derivada do acoplamento de dois anéis pirídínicos, podendo existir na forma de diferentes isômeros como 2,2'-bipiridina, 2,3'-bipiridina, 2,4'-bipiridina, 2,6'-bipiridina, 3,3'-bipiridina, 3,4'-bipiridina e 4,4'-bipiridina (TENENBAUM; KLINGSBERG, 1961; TIAN; LUO, 2014; ZASSOWSKIA et al., 2017). Apresentando características de serem pouco polares e insolúveis em água, os isômeros da bipiridina encontram-se no estado de sólidos cristalinos, exceto a 3,3'-bipiridina que é encontrada no estado líquido. Dentre estas formas isoméricas a mais explorada pelos pesquisadores é a 2,2'-bipiridina, com estrutura molecular representada na Figura 4, em razão do poder quelato. Quando coordenada a um centro metálico a 2,2'-bipiridina apresenta diversas aplicações, principalmente na área biológica interagindo com o DNA e atividade antitumoral (DONNICI et al., 2002; SMITH, FRASER, 2005).

Figura 4 - Estrutura molecular da 2,2'-bipiridina

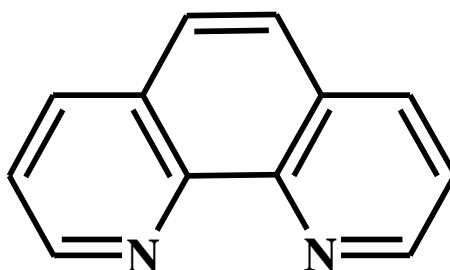


Fonte: Autora (2018).

A fenantrolina, por sua vez, é caracterizada como uma molécula de estrutura rígida, hidrofóbica, heteroaromática deficiente em elétrons, em que átomos de nitrogênio estão em posições favoráveis à formação de ligações com um centro metálico (BENCINI; LIPPOLIS, 2010). De modo geral, a estrutura da fenantrolina apresenta um átomo de nitrogênio em cada um dos anéis periféricos do fenantreno, dispendo, portanto de vários isômeros bidentados, cujos mais comuns são 1,7'-fenantrolina, 1,10'-fenantrolina e 4,7'-fenantrolina, frequentemente conhecidos por meta-, orto- e para-fenantrolina, respectivamente (ANDRIGHETTO, 2010). Dentre os isômeros, o mais utilizado é o 1,10'-fenantrolina, conforme estrutura molecular na Figura 5, em razão da disposição estrutural que o torna um ligante com elevado poder quelato em formar ligações mais estáveis com centros metálicos (ALMEIDA, 2015).

Os complexos de coordenação contendo como ligante a 1,10'-fenantrolina são considerados agentes capazes de induzir toxicidade em células tumorais (KRISHNA; MAJUMDAR; GRISHIN, 2003; WHEATE et al., 2007; PRASHANTHI et al., 2012; KELLETT et al., 2012) e de inibir o crescimento de agentes infecciosos como bactérias (PRASHANTHI et al., 2012; MENGJUN; JIANDING; MOHAMED, 2012) e fungos (COYLE, 2003; MENGJUN; JIANDING; MOHAMED, 2012).

Figura 5 - Estrutura molecular da 1,10'-fenantrolina



Fonte: Autora (2018).

3.6 Microorganismos multirresistentes

O desenvolvimento de pesquisas sobre microorganismos tem ocasionado o interesse dos cientistas, principalmente a respeito da resistência contra os agentes antimicrobiano. Essa resistência está relacionada com à utilização indiscriminada e incorreta de antibióticos, o que favorece o surgimento de microorganismos multirresistente (ROCHA et al., 2011).

Atualmente, as classes de bactérias que causam maior preocupação a saúde pública são *Staphylococcus aureus* metilicina-resistente, *Staphylococcus aureus* vancomicina-resistente, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* (ROCHA et al., 2011). Essa última classe envolve

bactérias encontradas no solo, na água natural, sendo considerada um patógeno humano, responsável por infecções relacionadas à fibrose cística, queimaduras, uso de cateteres e uma das principais causas de infecções hospitalares (GLIŠIĆ et al., 2016).

A *Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria Gram-negativa, aeróbica, com forma de bastonete (ALOUSH et al., 2005), conforme a Figura 6. Nos seres humanos, esse tipo de bactérias causa infecções em indivíduos com o sistema imunológico comprometido, de modo a se manifestar em superfícies mucosas das áreas respiratória, ocular, digestiva, reprodutiva e ainda em células epiteliais de vários tecidos (GALLEGO; HULEN, 2006). Vale destacar, que processos infecciosos gerados por essa bactéria estão associados a alta letalidade, em razão dos fatores de virulência, além disso, essas são altamente resistentes a antibióticos e antissépticos.

Figura 6 - Bactéria *Pseudomonas aeruginosa*.



Fonte: Adaptada de PASTELLS et al., 2016.

Complexos metálicos são estudados, como possíveis agentes antimicrobianos que efetivamente inibem o crescimento de microorganismos. A coordenação de fármacos ou de moléculas biologicamente ativas a metais representam uma das formas de aumentar a quantidade de drogas para o tratamento contra os micróbios (ROCHA et al., 2011).

Nesse contexto, as características biológicas dos nitrosilo complexos de rutênio podem ser moduladas de modo a se tornarem espécies com atividade semelhante à de um antibiótico, apresentando, principalmente, ação contra as bactérias *Pseudomonas aeruginosa*.

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Reagentes utilizados

Os reagentes e os solventes utilizados para a obtenção dos complexos estão discriminados na Tabela 1. A formação dos compostos procedeu sem processos de purificação ou tratamentos adicionais.

Tabela 1 - Reagentes e solventes utilizados no procedimento experimental

Reagente	Fórmula Molecular	Pureza	Fabricante
Acetato de Sódio Anidro P.A.	$C_2H_3NaO_2$	99,0%	Anidrol
Acetona P.A.	C_3H_6O	99,5%	Anidrol
Acetonitrila P.A.	CH_3CN	99,5%	NEON
Ácido Acético Glacial P.A.	$C_2H_4O_2$	99,7%	Vetec Química Fina
Ácido Trifluoracético P.A.	CF_3COOH	99,8%	Vetec Química Fina
Água destilada	H_2O	-	-
Álcool Etílico Absoluto P.A.	CH_3CH_2OH	99,5%	NEON
Álcool Metílico P.A.	CH_3OH	99,8%	NEON
Brometo de Potássio P.A.	KBr	99,0%	Vetec Química Fina
Cisteína L(+) (HCl) Anidra	$C_3H_7NO_2SHCl$	98,0%	Vetec Química Fina
Dimetilformamida-N.N P.A.	C_3H_7NO	99,8%	Vetec Química Fina
Éter Etílico P.A.	$C_4H_{10}O$	98,0%	Dinâmica
Fosfato de Sódio Dibásico P.A.	$Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$	98,0%	Vetec Química Fina
Fosfato de Potássio Monobásico P.A.	KH_2PO_4	99,0%	Vetec Química Fina
Hexafluorofosfato de Amônio	NH_4PF_6	98,0%	Fluka
Hidróxido de sódio P.A.	$NaOH$	99,0%	Êxodo Científica
Imidazol	$C_3H_4N_2$	99,0%	Sigma Aldrich
Iodeto de Sódio	NaI		Vetec Química Fina
Nitrito de Sódio	$NaNO_2$	99,6%	NEON
Solução Tampão pH 4,0	-	-	Química Especializada Erich LTDA
Solução Tampão pH 7,0	-	-	Química Especializada Erich LTDA

Sulfito de Sódio Anidro P.A.	Na ₂ SO ₃	98,0%	Vetec Química Fina
Tricloreto de Rutênio Hidratado	RuCl ₃ .XH ₂ O	99,0%	Sigma Aldrich
1,10'-Fenantrolina Monohidratada	C ₁₂ H ₈ N ₂ .H ₂ O	99,5	Vetec Química Fina
2,2'-Bipiridina	C ₁₀ H ₈ N ₂	99,0%	Sigma Aldrich

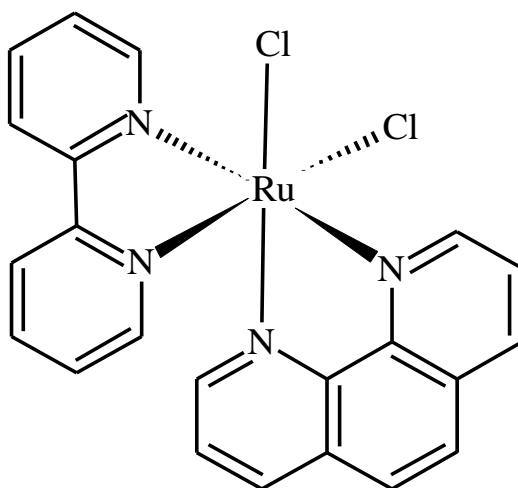
Fonte: Autora (2018).

4.2 Procedimentos de sínteses

4.2.1 Síntese do complexo precursor *cis*-[Ru(bpy)(phen)Cl₂] - NAT00

A síntese para formação do complexo NAT00, com estrutura proposta na Figura 7, processou-se dissolvendo, aproximadamente, 500 mg (2,208 mmol) de tricloreto de rutênio hidratado, 345 mg (2,208 mmol) de 2,2-bipiridina, 438 mg (2,208 mmol) de 1,10-fenantrolina monohidratada e 375 mg (8,833 mmol) de cloreto de lítio em 10 mL de DMF, deixando em agitação e refluxo por 8h a 60°C. Após este período o sólido com coloração preta formado foi filtrado, lavado com acetona e éter e em seguida, armazenado sob vácuo. Reação com rendimento de 49%.

Figura 7 - Estrutura proposta para o complexo precursor NAT00

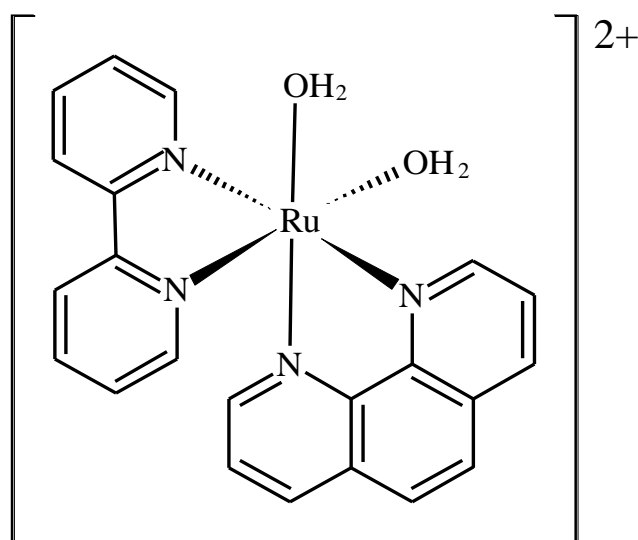


Fonte: Autora (2018).

4.2.2 Síntese do complexo *cis*-[Ru(bpy)(phen)(H₂O)₂](PF₆)₂

O complexo *cis*-[Ru(bpy)(phen)(H₂O)₂](PF₆)₂, cuja estrutura proposta está na Figura 8, foi sintetizado dissolvendo-se 50 mg (0,095 mmol) do complexo precursor NAT00 em 10 mL de água destilada por 3h. O sistema reacional foi mantido sob agitação, refluxo a 60°C e acompanhado por eletroquímica. Ao final deste procedimento a solução foi resfriada, sendo adicionado hexafluorofosfato de amônio. O precipitado obtido de cor preta foi filtrado e mantido em dessecador. Reação com rendimento de 93%.

Figura 8 - Estrutura proposta para o íon complexo *cis*-[Ru(bpy)(phen)(H₂O)₂]²⁺

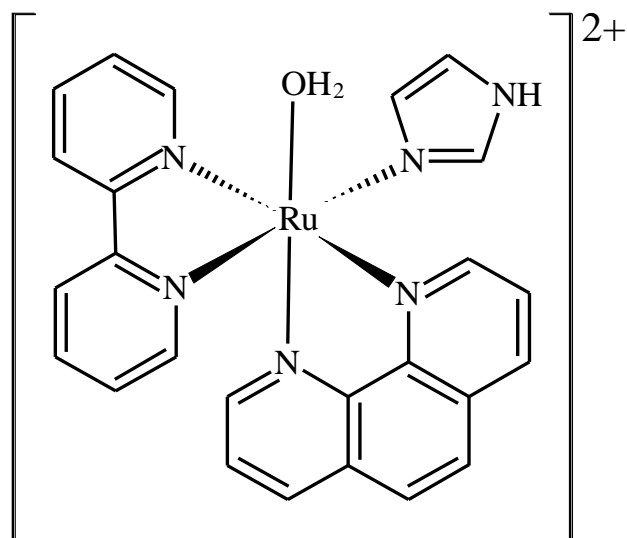


Fonte: Autora (2018).

4.2.3 Síntese do complexo *cis*-[Ru(bpy)(phen)(Imd)H₂O](PF₆)₂ - NAT01

O complexo NAT01, com estrutura proposta na Figura 9, foi sintetizado através da reação entre 50 mg (0,095 mmol) do complexo precursor NAT00 e 7,76 mg (0,114 mmol) do ligante imidazol, ambos dissolvidos em água e etanol na proporção 1:1. O sistema reacional foi mantido em agitação e refluxo a 60°C durante 48h, sendo acompanhado pela técnica eletroquímica. Ao final da síntese a solução foi resfriada e adicionou-se hexafluorofosfato de amônio. O precipitado obtido de coloração vermelha foi filtrado e acondicionado em dessecador. Reação com rendimento de 94%.

Figura 9 - Estrutura proposta para o íon complexo *cis*-[Ru(bpy)(phen)(Imd)H₂O]²⁺

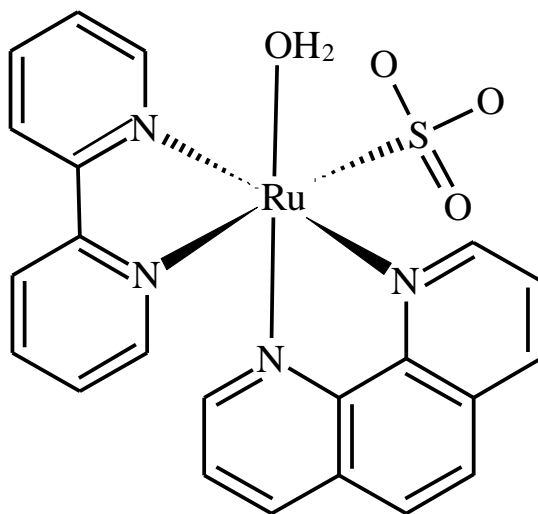


Fonte: Autora (2018).

4.2.4 Síntese do complexo *cis*-[Ru(bpy)(phen)(SO₃)H₂O] - NAT02

A síntese do complexo NAT02, cuja estrutura proposta está presente na Figura 10, foi realizada a partir de 50 mg (0,095 mmol) do complexo precursor NAT00 com 14,36 mg (0,114 mmol) de sulfito de sódio anidro, dissolvidos em água e metanol na proporção de 1:1. O meio reacional foi mantido sob agitação e refluxo a 60°C por 10h, sendo acompanhado por eletroquímica. Após este período, evaporou-se o solvente até a secura, coletou-se o precipitado de cor preta e, em seguida estocou no dessecador. Reação com rendimento de 86%.

Figura 10 - Estrutura proposta para o complexo NAT02

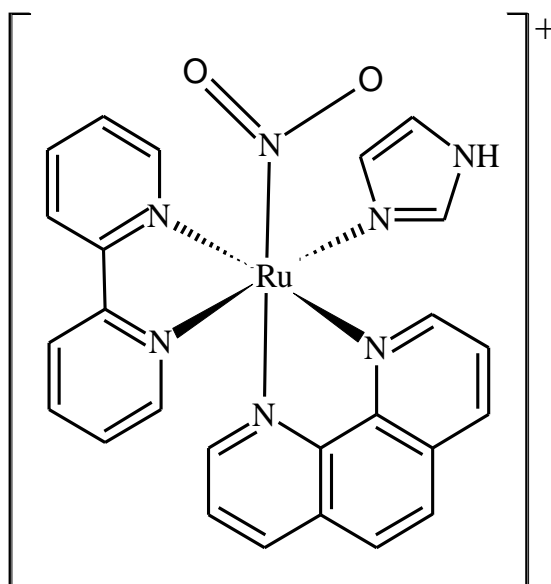


Fonte: Autora (2018).

4.2.5 Síntese do complexo *cis*-[Ru(bpy)(phen)(Imd)NO₂]PF₆ - NAT11

O complexo NAT11, com estrutura proposta na Figura 11, foi sintetizado dissolvendo-se 100 mg (0,190 mmol) do complexo NAT00 em 10 mL da mistura de água e etanol na proporção 1:1, em seguida foi adicionado 15,57 mg (0,228 mmol) do ligante imidazol, deixando o sistema reagir por 3h em agitação e refluxo a 60°C. Após esse tempo, acrescentou-se ao sistema reacional 15,73 mg (0,228 mmol) de nitrito de sódio, deixando a reação se processar por mais 2h nas mesmas condições. Ao final da síntese a solução foi resfriada e posteriormente, adicionou-se hexafluorofosfato de amônio. O precipitado obtido com coloração vermelha foi filtrado e acondicionado sob vácuo. Reação com rendimento de 88%.

Figura 11 - Estrutura proposta para o íon complexo *cis*-[Ru(bpy)(phen)(Imd)NO₂]⁺

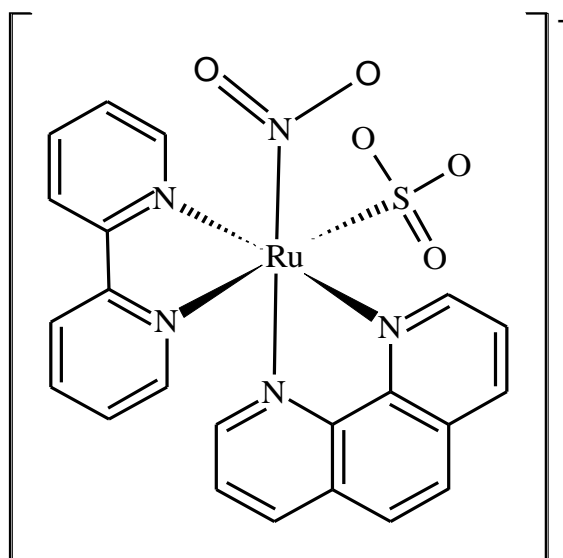


Fonte: Autora (2018).

4.2.6 Síntese do complexo *cis*-Na[Ru(bpy)(phen)(SO₃)NO₂] - NAT12

Para a síntese do complexo NAT12, cuja estrutura proposta está na Figura 12, foram dissolvidos 100 mg (0,190 mmol) do complexo precursor NAT00 em 10 mL de água e etanol na proporção 1:1. Em seguida foi adicionado 28,73 mg (0,228 mmol) do sulfito de sódio anidro, deixando o sistema reagir por 3h em agitação e refluxo a 60°C. Após esse período, acrescentou-se ao sistema reacional 15,73 mg (0,228 mmol) de nitrito de sódio, deixando a reação em processamento por mais 2h nas mesmas condições. Ao final da síntese a solução foi resfriada e posteriormente, adicionou-se etanol e éter para facilitar a precipitação. O precipitado obtido com coloração vermelha foi filtrado e mantido sob vácuo. Reação com rendimento de 70%.

Figura 12 - Estrutura proposta para o íon complexo *cis*-[Ru(bpy)(phen)(SO₃NO₂)]⁻

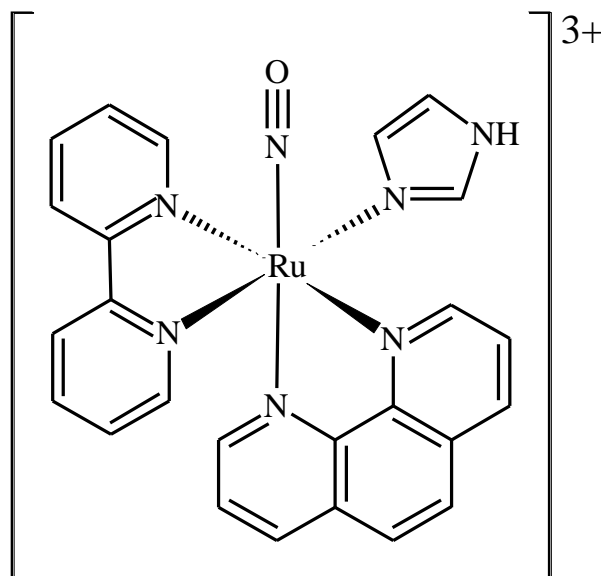


Fonte: Autora (2018).

4.2.7 Síntese do complexo *cis*-[Ru(bpy)(phen)(Imd)NO](PF₆)₃ - NAT21

A síntese do complexo NAT21, com estrutura proposta na Figura 13, foi realizada dissolvendo-se 50 mg (0,072 mmol) do complexo NAT11 em 5 mL de metanol e em seguida adicionou-se 2 mL de ácido trifluoracético na concentração de 4,0 mol L⁻¹, deixando em agitação por 1h. Ao final deste procedimento, acrescentou-se a solução hexafluorofosfato de amônio. O precipitado obtido de cor marrom foi filtrado e estocado em dessecador. Reação com rendimento de 65%.

Figura 13 - Estrutura proposta para o íon complexo *cis*-[Ru(bpy)(phen)(Imd)NO]³⁺

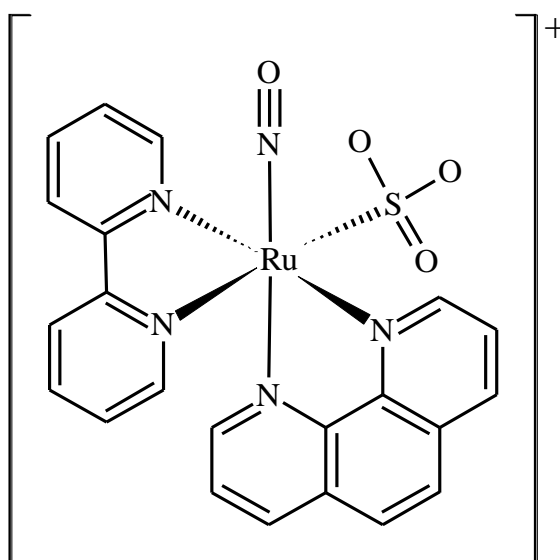


Fonte: Autora (2018).

4.2.8 Síntese do complexo *cis*-[Ru(bpy)(phen)(SO₃)NO]PF₆ - NAT22

O complexo NAT22, cuja estrutura proposta está na Figura 14, foi sintetizado dissolvendo-se 50 mg (0,085 mmol) do complexo NAT12 em 5 mL de metanol e em seguida acrescentou-se 2 mL de ácido trifluoracético na concentração de 4,0 mol L⁻¹. O sistema reacional foi mantido sob agitação por 1h. Após esse período, adicionou-se a solução hexafluorofosfato de amônio. O precipitado obtido de cor marrom foi filtrado e acondicionado em dessecador. Reação com rendimento de 58%.

Figura 14 - Estrutura proposta para o íon complexo *cis*-[Ru(bpy)(phen)(SO₃)NO]⁺



Fonte: Autora (2018).

4.3 Equipamentos e técnicas experimentais

4.3.1 Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta e visível

Os espectros eletrônicos, nas regiões do visível e do ultravioleta, foram obtidos em um espectrofotômetro Uv-visível Agilent, modelo 8453, e Uv-visível 1800, da Shimadzu. As amostras foram analisadas em solução utilizando célula de quartzo retangular de caminho ótico de 1 cm. Os espectros foram submetidos à varredura de 190 a 1100 nm e os coeficientes de absorvidade molar das principais bandas foram determinados a partir da lei de Lambert-Beer, através de valores de absorbância obtidos nos espectros das soluções de amostras com concentrações definidas.

4.3.2 Estudos computacionais

As otimizações geométricas foram conduzidas utilizando-se a Teoria Funcional de Densidade (DFT), implementadas no pacote de bases do Software Gaussian09 (Gaussian Inc., Wallingford, CT). As distâncias de ligação foram previstas com a utilização do funcional híbrido B3LYP (restrito). Os elétrons mais internos (elétrons core) de 1s até 4f foram descritos pelo Los Alamos National Laboratory, através da utilização da função de base de pseudo potencial de núcleo efetivo do tipo duplo - ZETA; (LANL2DZ), cuja aplicação serviu para otimizar e descrever o átomo de Ru. Entretanto, para caracterização dos outros átomos (C, H, N, O e S) utilizou-se o conjunto de base 6-31G (d,p) (WADT, 1985; JENSEN, 2007).

Os espectros eletrônicos teóricos foram calculados utilizando a Teoria Funcional de Densidade Dependente do Tempo (TD-DFT), para investigar as propriedades eletrônicas do estado excitado dos nitrosilo complexos de rutênio (JENSEN, 2007). Os valores de energia e as contribuições percentuais dos orbitais envolvidos nas transições eletrônicas foram obtidos por meio da utilização do software Multiwfn e GaussSum 3.0 (O'BOYLE; TENDERHOLT; LANGNER, 2008). Foi utilizado o modelo de solvatação contínua polarizada (polarizable continuum model), para simular o efeito do solvente (MENNUCCI; CANCE; TOMASI, 1997).

Os cálculos computacionais foram realizados no Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho, CENAPAD (Universidade Federal do Ceará), pelo professor Dr. Tércio de Freitas Paulo.

4.3.3 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos a partir das amostras em meio sólido em pastilhas de brometo de potássio. A leitura foi realizada utilizando um espectrofotômetro de Infravermelho, série IRAffinity-1, modelo FTIR-8400S, software IRSOLUTION, versão 1.60, da Shimadzu com janela espectral de 400 a 4000 cm^{-1} .

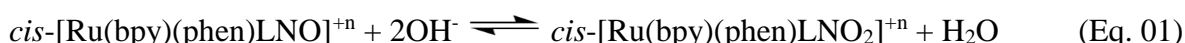
4.3.4 Eletroquímica

As medidas eletroquímicas foram realizadas em um potenciostato modelo Epsilon da Bioanalytical Systems, Inc (BASi). Foi utilizada uma célula eletroquímica constituída por três eletrodos: Ag/AgCl como eletrodo de referência, eletrodo de trabalho de carbono vítreo e o

auxiliar de platina. Dependendo do complexo em análise foram utilizados os eletrólitos de KCl 0,1 mol L⁻¹ ou NaTFA 0,1 mol L⁻¹.

4.4 Determinação da constante de equilíbrio

A determinação da constante de equilíbrio para o sistema com os nitrosilo complexos de rutênio, em que L são os ligantes imidazol e sulfito, é dada conforme a equação seguinte:



As leituras foram realizadas usando o método espectrofotométrico com variação de pH, a fim de determinar os valores de pK dos complexos NAT21 e NAT22 para compreender os possíveis equilíbrios de protonação e desprotonação.

Para realizar a análise, inicialmente dissolveu-se os complexos em estudo na concentração 10⁻⁴ mol L⁻¹ em 100 mL de solução de ácido trifluoracético com concentração 0,1 mol L⁻¹. O pH desta solução variou de 1 até 11 com a adição de hidróxido de sódio ou ácido trifluoracético em diferentes concentrações. Em cada condição de pH foi feita a leitura, obtendo-se o espectro eletrônico.

As medidas de pH foram monitoradas com auxílio de um pHmetro de bancada modelo NI PHM. Para os cálculos da constante de equilíbrio utilizou-se a seguinte equação:

$$2pOH = -pK_{eq} + \log (A - A_f) / (A_o - A) \quad (\text{Eq. 02})$$

Onde pOH = -log [OH⁻]; pK_{eq} = -log K_{eq}; A = Absorbância da mistura; A_f = Absorbância da espécie B; A_o = Absorbância da espécie A.

4.5 Acompanhamento cinético das reações

O acompanhamento cinético das reações entre os complexos NAT21 e NAT22 com a cisteína foi realizado no equipamento de Espectroscopia Eletrônica na Região do Ultravioleta e Visível especificado no item 4.3.1. As cinéticas de reação foram caracterizadas através do monitoramento das variações espectrais na faixa de 200 a 900 nm, no intervalo de tempo diferente determinado para cada complexo e a temperatura ambiente.

Para preparar as amostras adicionou-se 2,0 mL do nitrosilo complexo de rutênio com concentração 10^{-4} mol L⁻¹ a 0,2 mL da solução de cisteína com concentração 20 vezes maior para os complexos NAT21 e NAT22. A homogeneização foi feita com auxílio de uma pipeta, de modo que imediatamente foram iniciadas as medidas no espectrofotômetro.

4.6 Preparo das soluções

4.6.1 Solução tampão

As soluções tampão de acetato e fosfato foram preparadas conforme o método de solução tampão ácido acético - acetato e solução tampão de Sørensen, respectivamente, descrito no Manual de Soluções, Reagentes e Solventes (MORITA; ASSUMPCÃO, 2007).

4.6.2 Meio de cultura Ága-BHI

O meio de cultura Ága-BHI foi preparado utilizando dois reagentes, o caldo Brain-Heart infusion e o Agar Agar (type I). A proporção é de 52 g do caldo Brain-Heart e 15 g de Agar Agar para um litro.

4.6.3 Caldo Mueller Hinton Broth

O Caldo Mueller Hinton Broth foi preparado utilizando o caldo Mueller Hinton no estado sólido dissolvido em água, na proporção de 21 g para 1000 mL.

4.7 Ensaios bacterianos

A avaliação da atividade antimicrobiana iniciou-se com o pré-inóculo, a qual foi preparado repicando a cepa do estoque em placas de Agar BHI, em seguida deixou-se na estufa por 24 horas a temperatura de 37°C. Após esse período, preparou-se o inóculo ressuspendendo colônias do pré-inóculo em solução salina (soro fisiológico 0,9%) até atingir turbidez de 0,5 na escala McFarland, correspondente a 10^8 UFC/mL (unidade formadora de colônia por mililitro). Depois, retirou-se 100 µL da solução do inóculo transferindo-a para um tubo de 9,9 mL de salina, obtendo uma concentração de 10^6 UFC/mL.

A triagem da atividade antimicrobiana foi obtida utilizando o método de microdiluição em caldo, partindo da metodologia descrita por *CLSI* (COCKERILL et al., 2012), com algumas modificações. Primeiramente, em uma microplaca de 96 poços foi adicionado 100µL do caldo Mueller-Hinton (MH), 100 µL do complexo na concentração inicial de 800 µM para o NAT21 e 400 µM para NAT22, sendo seguido de concentrações seriadas e por último, 100 µL da suspensão do inóculo. A microplaca foi incubada por 18 horas a 35 ± 2 °C sob agitação (200 rpm) e a avaliação da densidade óptica foi realizada em um leitor de microplacas (Epoch Biotek, Winooski, EUA) no comprimento de 595 nm.

Os microorganismos utilizados no ensaio da atividade antimicrobiana dos nitrosilo complexo NAT21 e NAT22 foram obtidos no laboratório de Microbiologia Clínica da Universidade Federal do Rio Grande do Norte em colaboração com a professora Dra. Maisa Rocha Abrantes.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta e visível (UV-Vis)

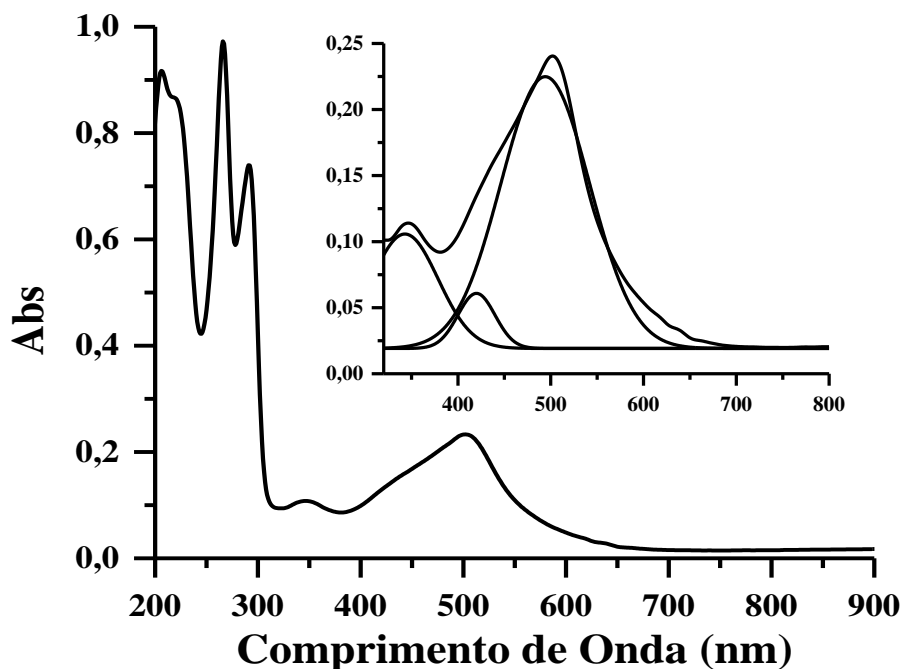
A espectroscopia de absorção na região do ultravioleta e visível é uma técnica instrumental de análise utilizada para verificação e estudo das transições eletrônicas de uma substância em decorrência da absorção de radiação eletromagnética. Esta técnica fornece informações relevantes que permitem uma maior compreensão estrutural e estabilidade dos compostos de coordenação bem como dos seus ligantes.

A técnica Uv-vis foi utilizada, neste trabalho, para a caracterização dos complexos NAT00, NAT01, NAT02, NAT11, NAT12, NAT21 e NAT22.

5.1.1 Espectro eletrônico do composto precursor NAT00

O espectro eletrônico de absorção na região do ultravioleta visível do complexo NAT00, obtido em metanol, conforme mostrado na Figura 15, apresenta as bandas intraligantes do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ em 221 nm referente aos ligantes bipyridina e fenantrolina, em 291 nm atribuída ao ligante bipyridina e em 266 nm referente ao ligante fenantrolina. O espectro ainda apresenta outras bandas em 346 e 502 nm, atribuídas a transições de transferência de carga do metal para os ligantes (MLCT) do tipo $d\pi\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \pi^*(\text{bpy}/\text{phen})$. Tais transições apresentam valores condizentes a complexos semelhantes na literatura como o descrito por Durham (1980), o *cis*-[Ru(bpy)₂Cl₂], em que as MLCT estão em torno de 380 e 556 nm e o estudado por Deshmukh (2010), o *cis*-[Ru(phen)₂Cl₂] que apresenta um banda de baixa intensidade que varia de 340 a 390 e uma banda mais intensa a cerca de 500 a 530 nm.

Figura 15 - Espectro Eletrônico do complexo NAT00 em metanol, concentração $2,4 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, obtido na região de 200 a 900 nm. Na ampliação é dado destaque a região de 320 a 800 nm em que foi obtida a deconvolução pelo OriginPro 9.0 para estas bandas



Fonte: Autora (2018).

Na ampliação do espectro pode-se observar a partir da deconvolução bandas mais definidas em 343, 420 e 494 nm, cujas absorvidades molares são $4,4 \times 10^3$, $2,5 \times 10^3$ e $9,4 \times 10^3 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, referentes as transições de transferência de carga para os ligantes polipiridínicos.

Na Tabela 2 são apresentadas as atribuições de todas as bandas obtidas no espectro do complexo NAT00, como também seus respectivos coeficientes de absorvidade molar.

Tabela 2 - Atribuição das bandas encontradas no espectro eletrônico do complexo NAT00 em metanol

Comprimento de Onda (nm)	Atribuição das Transições Eletrônicas	Absortividade Molar (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)
221	IL ($\pi \rightarrow \pi^*$ (bpy)/(phen))	3,6 x 10 ⁴
266	IL ($\pi \rightarrow \pi^*$ (phen))	4,3 x 10 ⁴
291	IL ($\pi \rightarrow \pi^*$ (bpy))	3,1 x 10 ⁴
346	MLCT ($d\pi Ru^{II} \rightarrow \pi^*$ (bpy/phen))	4,5 x 10 ³
424	MLCT ($d\pi Ru^{II} \rightarrow \pi^*$ (bpy/phen))	5,6 x 10 ³
502	MLCT ($d\pi Ru^{II} \rightarrow \pi^*$ (bpy/phen))	9,8 x 10 ³

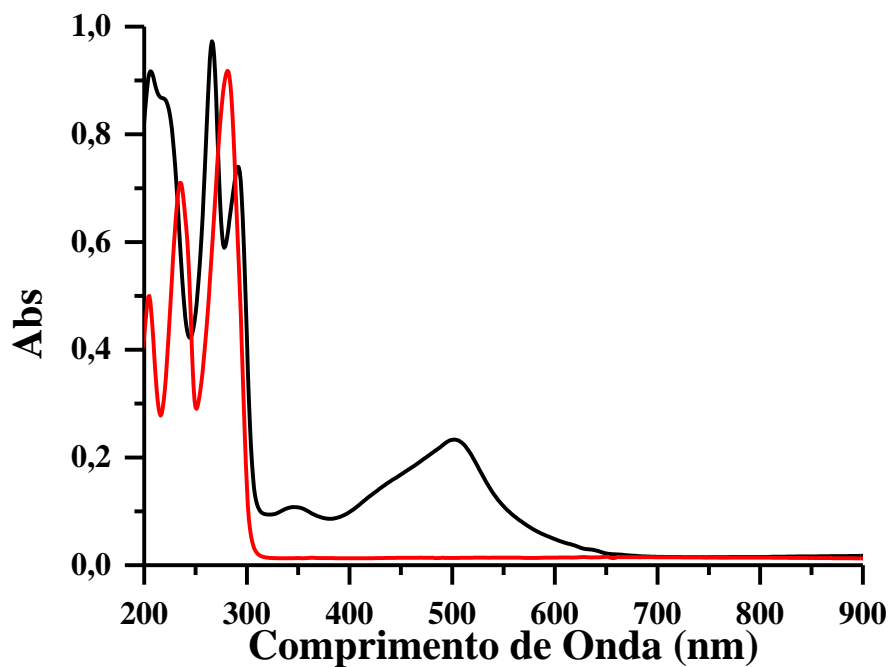
Fonte: Autora (2018).

Os espectros eletrônicos da biperidina e da fenantrolina livre em metanol, foram obtidos com o objetivo de comparar as transições dos ligantes livres e coordenados ao rutênio (II). O espectro da biperidina apresenta três bandas bem definidas com máximos de absorção em 204, 235 e 281 nm, referentes a transições de caráter $\pi \rightarrow \pi^*$. O espectro da fenantrolina também apresenta três bandas em 199, 227 e 264 nm referente a transição intraligante $\pi \rightarrow \pi^*$.

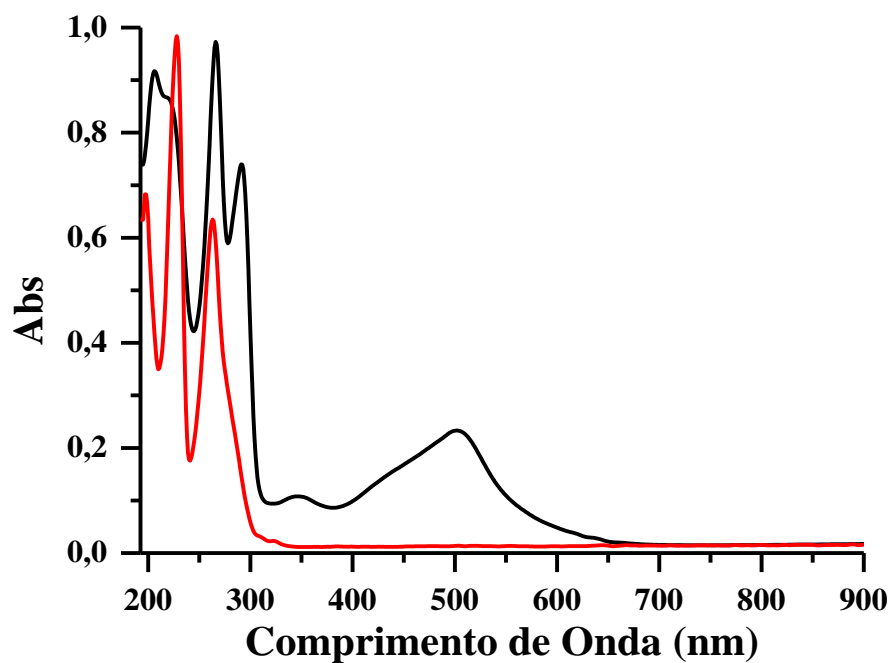
Ao comparar os espectros, em metanol Figura 16, dos ligantes livres com o complexo precursor observa-se que a banda em 221 nm apresenta deslocamento hipsocrômico, devido a coordenação dos ligantes ao centro metálico.

A banda em 291 nm referente a biperidina no complexo de partida apresenta deslocamento batocrômico, em razão da coordenação desse ligante ao metal. Essa banda está de acordo com os valores obtidos na literatura para complexos similares de rutênio biperidina, como no *cis*-[Ru(bpy)₂(NH₃)₂]²⁺ banda em torno de 292 nm (ASSEFA; STANBURY, 1997), no [(bpy)₂Ru{S₂(CH₂COO)₂C₂(CN)₂}] banda em 296 nm (PRASAD, KUMAR, KUMAR, 2006) e no *cis*-[Ru(bpy)₂L](PF₆)₂, em que L = 1,5-di-hidro-2-H-ciclopenta [1,2-b: 5,4-b']diperidina-2-ona, banda em 286 nm (BAYSAL et al., 2015). A transição 266 nm atribuída ao ligante fenantrolina no complexo de partida apresenta um pequeno deslocamento batocrômico, em virtude da coordenação ao centro metálico. Essa transição está conforme valores obtidos na literatura, como nos complexos [(phen)₂Ru{S₂(CH₂COO)₂C₂(CN)₂}] em torno de 266 nm (PRASAD, KUMAR, KUMAR, 2006) e no [Ru(phen)₂(ppn)]²⁺ banda em 262 nm (LI et al., 2016).

Figura 16 - Sobreposição dos espectros eletrônicos, em metanol, do complexo NAT00 (preto) com os ligantes (a) bipyridina (vermelho) na região de 200 a 900 nm e (b) fenantrolina (vermelho) na região de 190 a 900 nm



(a)

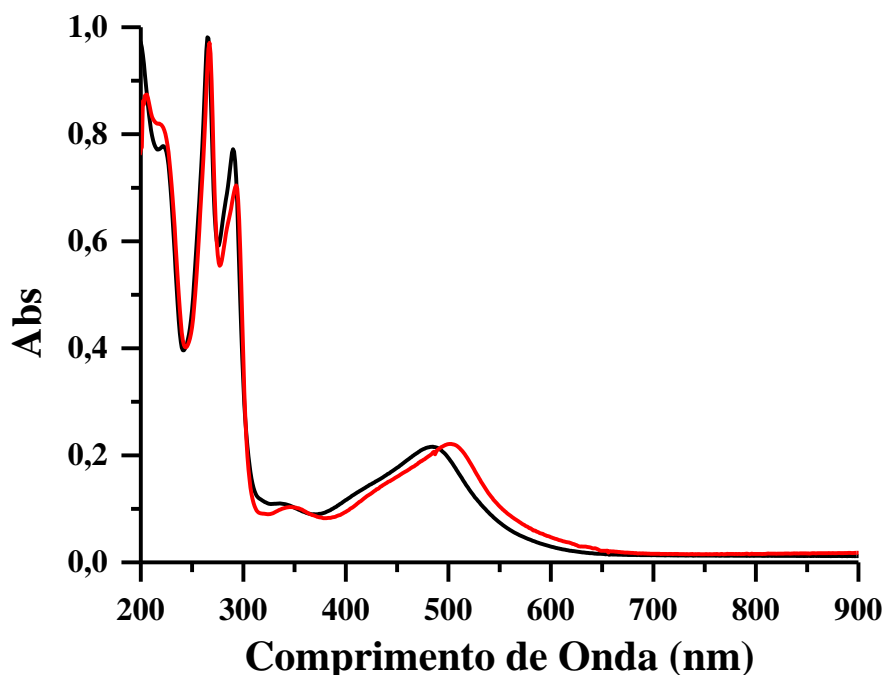


(b)

Fonte: Autora (2018).

Ao analisar o complexo precursor em solventes com diferentes polaridades tais como água e metanol, constata-se que as bandas apresentam modificações do comprimento de onda, como sobrepostos na Figura 17.

Figura 17 - Sobreposição dos espectros do complexo NAT00 em água e metanol, representados em preto e vermelho, respectivamente na região de 200 a 900 nm



Fonte: Autora (2018).

Com a variação do solvente, as bandas intraligantes, cujas transições internas ocorrem entre orbitais da própria molécula ou átomo, geralmente apresentam deslocamentos pouco significativos, devido à pequena interação dessas transições com o solvente. Para as bandas de transferência de carga, no entanto, é de se esperar que sofram deslocamentos significativos, por se tratar de uma transição mais externa, que ocorre do orbital de um átomo para outro, por isso tem maior interação com os solventes e, conseqüentemente, obtém maiores variações na energia de transição com a mudança destes (LEVER, 1984; GLÖCKLE et al., 2002), conforme pode ser observado na Tabela 3.

Tabela 3 - Dados comparativos entre as bandas de absorção do complexo NAT00 utilizando água e metanol como solventes

Solvente	Comprimento de Onda (nm)				
Água	222	265	290	338	484
Metanol	221	266	291	346	502

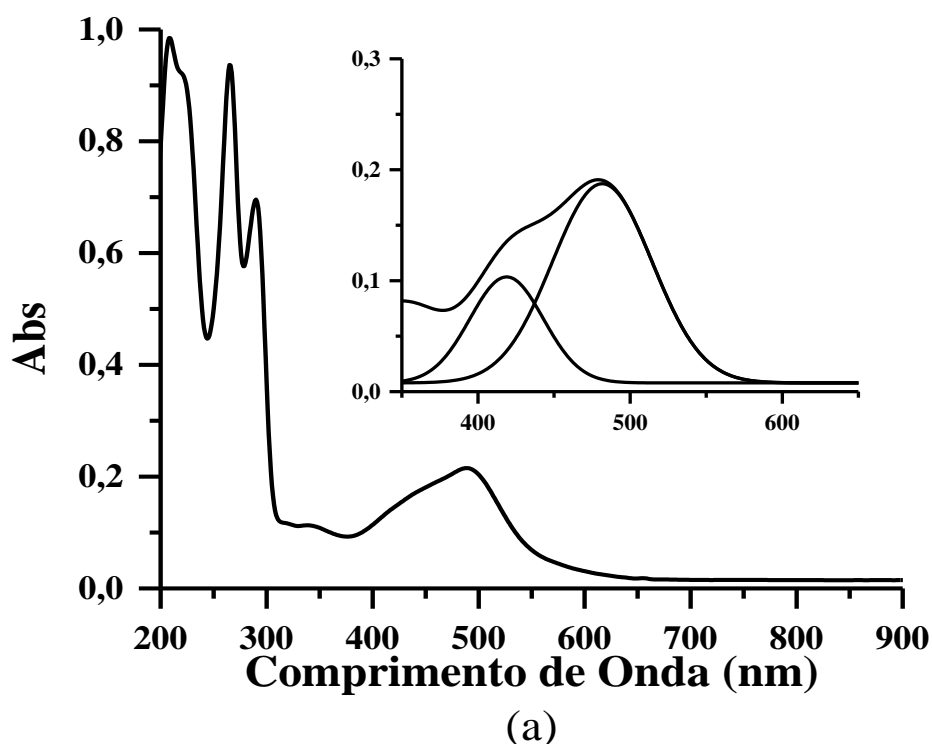
Fonte: Autora (2018).

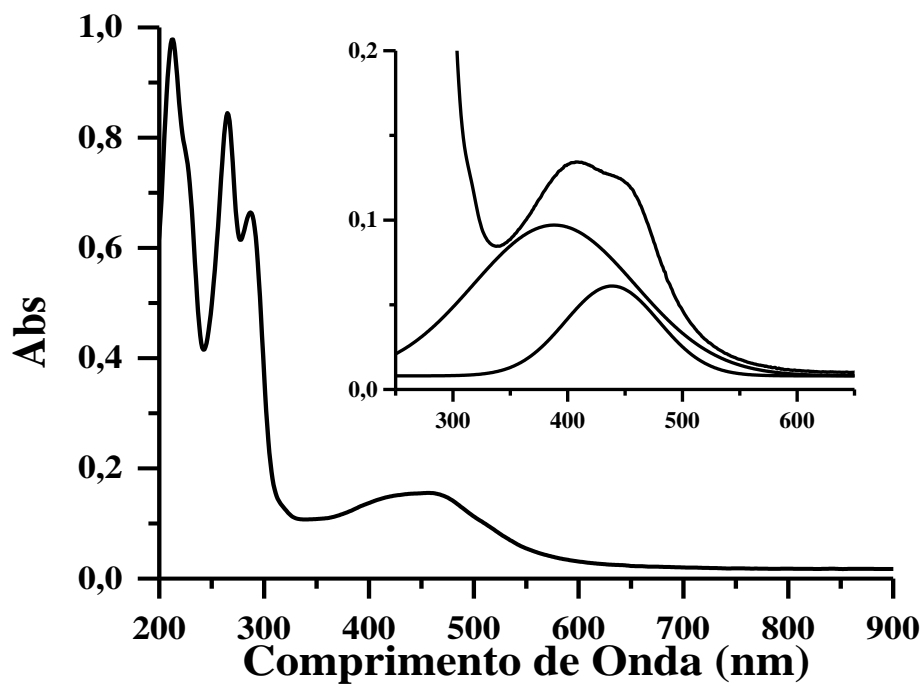
5.1.2 Espectro eletrônico dos complexos NAT01 e NAT02

A análise do espectro eletrônico dos complexos NAT01 e NAT02 obtidos em metanol, como mostra a Figura 18, foi realizada com a intenção de verificar o efeito dos ligantes auxiliares imidazol e sulfito sobre as bandas intraligantes e principalmente as de transferência de carga.

Os dois aqua complexos apresentam bandas em comum em torno de 224 nm atribuída a transição intraligantes do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ dos ligantes bipyridina e fenantrolina, por volta de 289 nm referente a intraligante do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ do ligante bipyridina e a banda em 265 nm referente a intraligante do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ do ligante fenantrolina. Adicionalmente, foram observadas duas bandas de transferência de carga do metal para os ligantes polipiridínicos (MLCT) do tipo $d\pi Ru^{II} \rightarrow \pi^*(bpy/phen)$.

Figura 18 - Espectros Eletrônicos dos aqua complexos obtidos em metanol, na região de 200 a 900 nm (a) NAT01, na concentração $1,8 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ (b) NAT02, na concentração $2,7 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. Na ampliação é dado destaque a região em torno de 350 a 650 nm, em meio aquoso, a qual foi obtida a deconvolução pelo OriginPro 9.0





(b)

Fonte: Autora (2018).

O estudo da deconvolução para os aqua complexos foi realizado em meio aquoso, em razão desse solvente ter se ajustado melhor a esse método computacional. Ao analisar a ampliação na Figura 18, observa-se que os complexos apresentam duas bandas bem definidas em torno de 418 e 481 nm referentes ao complexo NAT01 e em 408 e 454 nm para o complexo NAT02.

Na Tabela 4 são exibidas as atribuições das bandas obtidas no espectro dos aqua complexos, como também suas absorvidades molares.

Tabela 4 - Atribuição das bandas encontradas nos espectros eletrônicos dos complexos NAT01 e NAT02 em metanol

Complexos	Comprimento de Onda (nm)	Atribuição	Absortividade Molar (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)
NAT01	223	IL ($\pi \rightarrow \pi^*(\text{bpy})/(\text{phen})$)	4,8 x 10 ⁴
	266	IL ($\pi \rightarrow \pi^*(\text{phen})$)	5,3 x 10 ⁴
	291	IL ($\pi \rightarrow \pi^*(\text{bpy})$)	3,7 x 10 ⁴
	340	MLCT ($d\pi\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \pi^*(\text{bpy}/\text{phen})$)	5,0 x 10 ³
	490	MLCT ($d\pi\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \pi^*(\text{bpy}/\text{phen})$)	1,0 x 10 ⁴
NAT02	225	IL ($\pi \rightarrow \pi^*(\text{bpy})/(\text{phen})$)	2,9 x 10 ⁴
	265	IL ($\pi \rightarrow \pi^*(\text{phen})$)	3,2 x 10 ⁴
	287	IL ($\pi \rightarrow \pi^*(\text{bpy})$)	2,5 x 10 ⁴
	322	MLCT ($d\pi\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \pi^*(\text{bpy}/\text{phen})$)	4,6 x 10 ³
	448	MLCT ($d\pi\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \pi^*(\text{bpy}/\text{phen})$)	5,9 x 10 ³

Fonte: Autora (2018).

Ao comparar os dados dos complexos da Tabela 4, pode-se observar pequenos deslocamentos no comprimento de onda de transições intraligantes e uma diferença significativa no comprimento de onda das transições de transferência de carga do metal para os ligantes, essa diferença ocorre em razão da natureza dos ligantes auxiliares, cujo imidazol tem caráter π receptor e o sulfito tem forte caráter σ doador.

No complexo NAT01 verifica-se que assim como a bipyridina e a fenantrolina, o imidazol apresenta caráter π receptor, no entanto o caráter é menos acentuado que nos demais ligantes coordenados. Desse modo, o metal além de doar densidade eletrônica do orbital $d\pi$ de simetria apropriada para o orbital π^* dos ligantes polipiridínicos, também doará densidade eletrônica para os orbitais π^* do imidazol. Portanto, haverá uma nova distribuição eletrônica de natureza π que desloca as transições de transferência de carga desses ligantes para região de menor energia quando comparado com o NAT02.

Quando se tem o ligante sulfito coordenado ao centro metálico Ru^{2+} , observa-se que as transições de transferência de carga são deslocadas para menores comprimentos de onda. Nesse caso como a molécula de sulfito tem forte caráter σ doador, ocorrerá doação de densidade eletrônica do orbital σ preenchido dessa molécula para o orbital d do metal. Dessa forma o metal experimenta uma maior densidade eletrônica, que causa uma estabilização dos seus orbitais $d\pi$ e provoca, conseqüentemente, o deslocamento das MLCT dos ligantes polipiridínicos para região de maior energia quando comparado com o complexo NAT01.

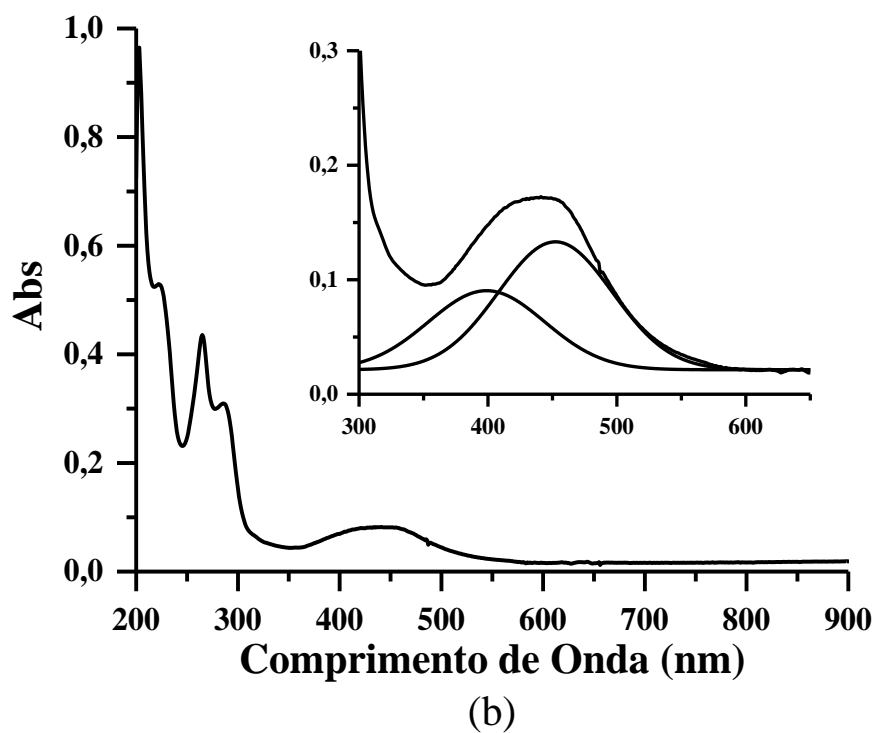
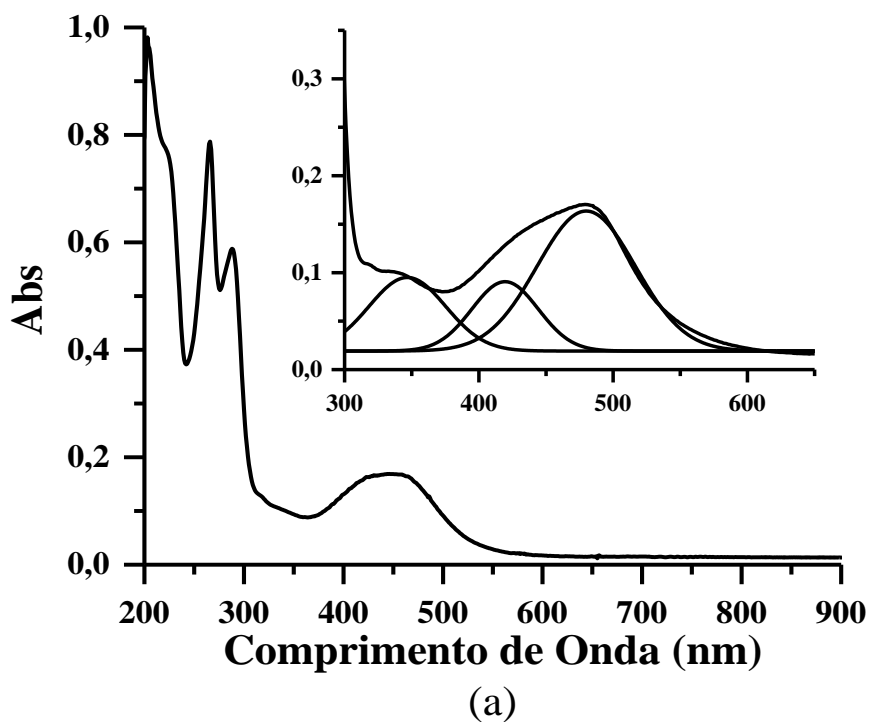
Adicionalmente, comparando os aqua complexos com o complexo de partida NAT00 observa-se que as bandas de transferência de carga são deslocadas para menores comprimento de onda. Isto ocorre, em razão da coordenação dos cloretos, cujo comportamento é de σ e π doador, por isso, além de participar da ligação σ , o cloreto pode doar densidade eletrônica do orbital $p\pi$ preenchido para orbital $d\pi$ do metal. Essa interação π aproxima os orbitais $d\pi$ do rutênio dos orbitais π^* da bipyridina e da fenantrolina, de modo a facilitar a transferência de carga para esses ligantes polipiridínicos, por essa razão essa transição é deslocada para região de menor energia.

Outra diferença entre esses complexos é a coordenação da água no aqua complexo, ao analisar a série espectroquímica observa-se a água no meio da série, mostrando ser um ligante mais forte e com uma tendência de desdobrar mais os orbitais do metal que o cloreto que se encontra no início da série e é considerado um ligante fraco.

5.1.3 Espectro eletrônico dos complexos NAT11 e NAT12

O espectro eletrônico dos complexos NAT11 e NAT12 presentes na Figura 19, apresentam transições intraligantes já mencionadas anteriormente em torno de 222, 265 e 286 nm referente aos ligantes bipyridina e fenantrolina. Para esses complexos também foram observadas bandas de transferência de carga do metal para os ligantes (MLCT) do tipo $d\pi\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \pi^*(\text{bpy}/\text{phen})$.

Figura 19 - Espectros eletrônicos dos nitro complexos obtidos em metanol, concentração $2,4 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, na região de 200 a 900 nm (a) NAT11 (b) NAT12. Na ampliação é dado destaque a região de 300 a 700 nm, em acetonitrila para o complexo NAT11 e em metanol para o NAT12, a qual foi obtido a deconvolução pelo OriginPro 9.0



Fonte: Autora (2018).

Na ampliação do espectro da Figura 19, observa-se que no complexo NAT11 a deconvolução foi obtida em acetonitrila, em virtude desse solvente ter se ajustado melhor a esse método computacional. Dessa forma, ao analisar os dados da deconvolução, verifica-se que as bandas de transferência de carga do metal para os ligantes polipiridínicos estão bem definidas em 348, 418 e 480 nm para o complexo NAT11 e em 398 e 452 nm para o complexo NAT12.

Na Tabela 5 são exibidas as atribuições e as absorvidades molares obtidas no espectro dos nitro complexos.

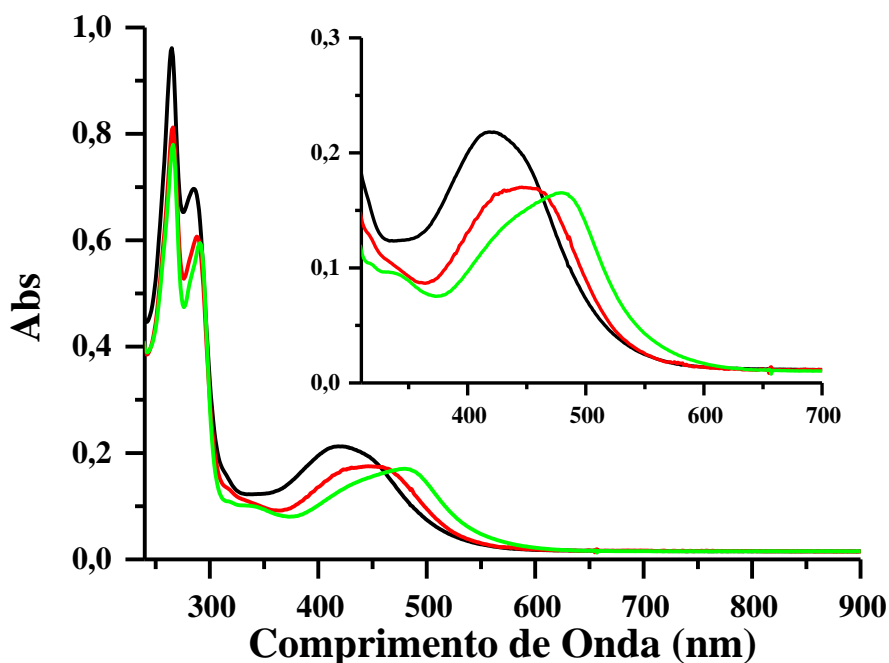
Tabela 5 - Atribuição das bandas encontradas nos espectros eletrônicos dos complexos NAT11 e NAT12 em metanol

Complexos	Comprimento de Onda (nm)	Atribuição das Transições Eletrônicas	Absortividade Molar (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)
NAT11	222	IL ($\pi \rightarrow \pi^*(\text{bpy})/(\text{phen})$)	3,2 x 10 ⁴
	265	IL ($\pi \rightarrow \pi^*(\text{phen})$)	3,3 x 10 ⁴
	288	IL ($\pi \rightarrow \pi^*(\text{bpy})$)	2,5 x 10 ⁴
	318	MLCT ($d\pi\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \pi^*(\text{bpy}/\text{phen})$)	5,4 x 10 ³
	450	MLCT ($d\pi\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \pi^*(\text{bpy}/\text{phen})$)	7,2 x 10 ³
NAT12	222	IL ($\pi \rightarrow \pi^*(\text{bpy})/(\text{phen})$)	2,1 x 10 ⁴
	265	IL ($\pi \rightarrow \pi^*(\text{phen})$)	1,7 x 10 ⁴
	286	IL ($\pi \rightarrow \pi^*(\text{bpy})$)	1,2 x 10 ⁴
	315	MLCT ($d\pi\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \pi^*(\text{bpy}/\text{phen})$)	2,8 x 10 ³
	440	MLCT ($d\pi\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \pi^*(\text{bpy}/\text{phen})$)	3,4 x 10 ³

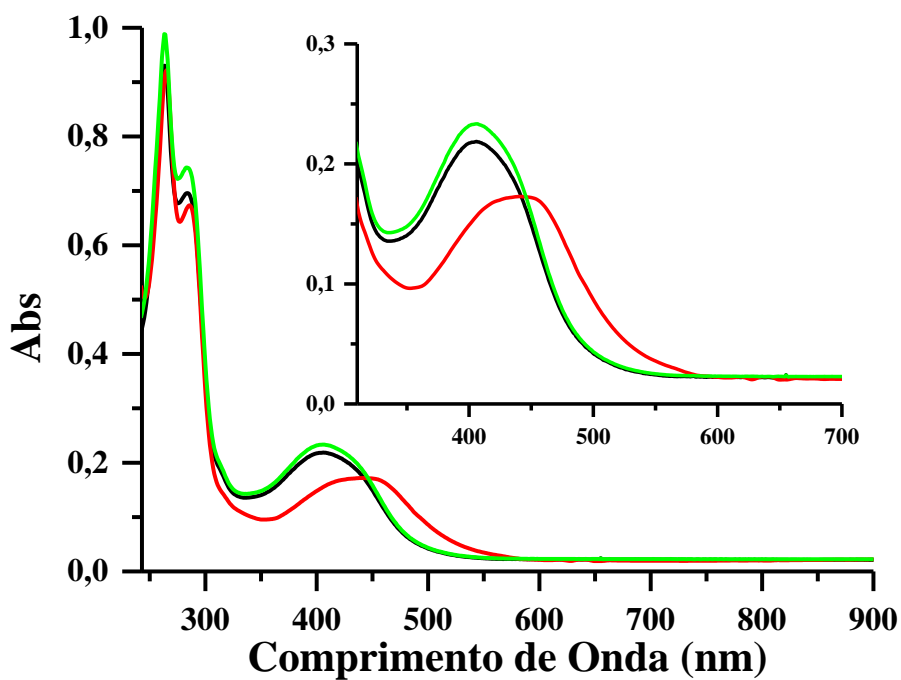
Fonte: Autora (2018).

Com o propósito de analisar o comportamento Uv-vis dos nitro complexos de rutênio em solventes com polaridade distinta, espectros obtidos em água, metanol e acetonitrila foram sobrepostos para facilitar visualização e comparação entre as alterações ocorridas, como mostra a Figura 20.

Figura 20 - Sobreposição dos espectros eletrônicos em água, metanol e acetonitrila, representados em preto, vermelho e verde, respectivamente (a) NAT11 (b) NAT12



(a)



(b)

Fonte: Autora (2018).

Em decorrência da alteração do solvente, foram constatadas pequenas modificações no comprimento de onda das transições intraligantes dos ligantes coordenados e alterações significativas no comprimento de onda das transições de transferência de carga. Como já

explicado, o solvente influencia nas interações dos orbitais mais externos, tanto do ligante quanto do metal, sendo, portanto, os orbitais envolvidos nas transferências de carga.

Na Tabela 6 observa-se que as bandas de transferência de carga do nitro complexo NAT11 em acetonitrila são deslocadas para região de maior comprimento de onda, com máximo de absorção em 340 e 480 nm, enquanto que em água e metanol essa transição apresenta os valores de 315, 420 e 318, 450 nm, respectivamente. Já o complexo NAT12 em metanol com banda em 315 e 440 nm, apresenta deslocamento batocrômico quando comparado a MLCT dos espectros em meio aquoso e acetonitrila, cujas absorções estão em 313 e 405 nm.

Tabela 6 - Dados comparativos entre as bandas de absorção dos complexos NAT11 e NAT12 utilizando água, metanol e acetonitrila como solventes

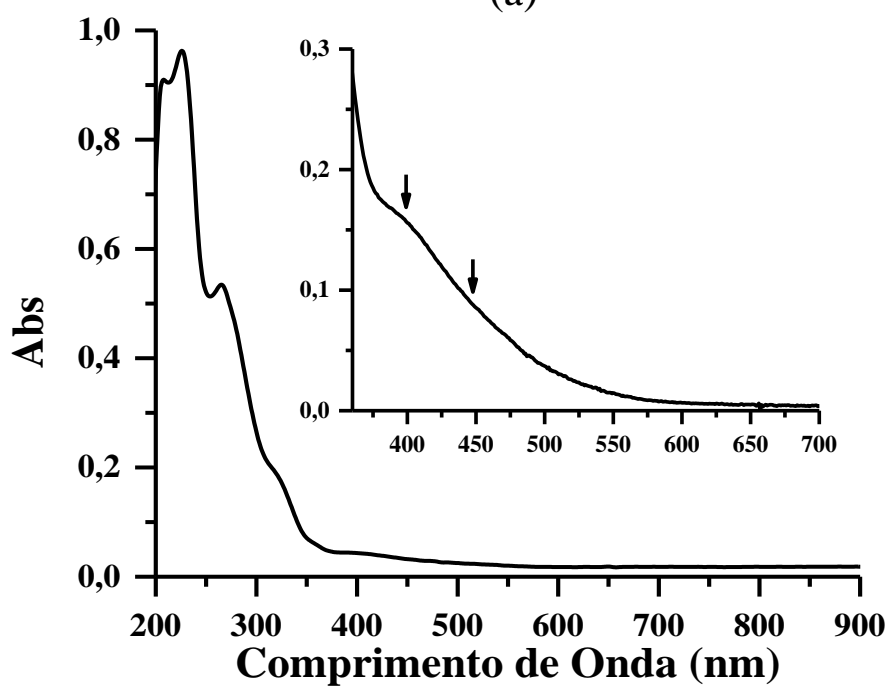
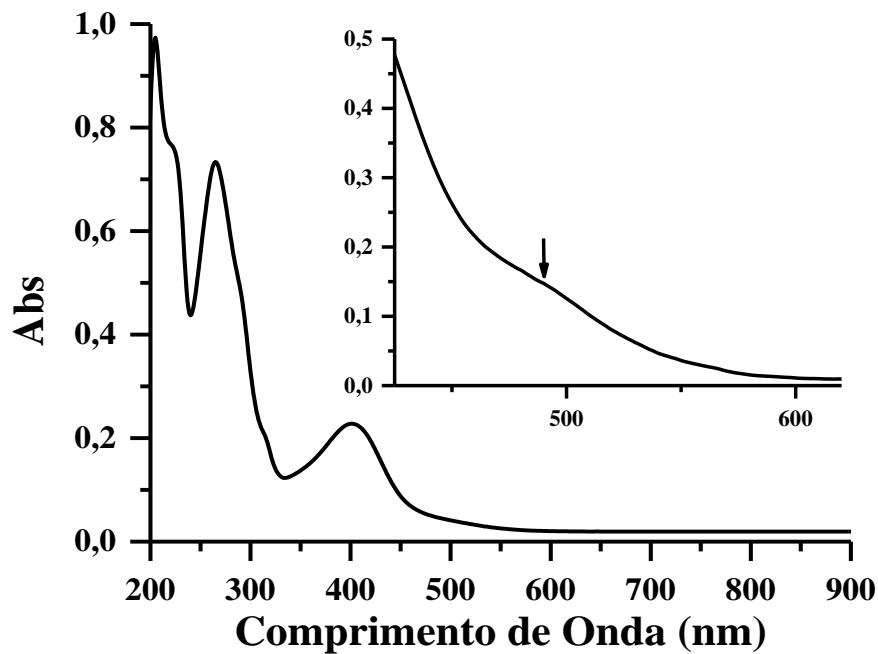
Complexos	Comprimento de Onda (nm)		
	Água	Metanol	Acetonitrila
NAT11	265	265	266
	286	288	291
	315	318	340
	420	450	480
NAT12	263	265	263
	285	286	285
	313	315	313
	405	440	405

Fonte: Autora (2018).

5.1.4 Espectros eletrônicos dos complexos NAT21 e NAT22

Os espectros eletrônicos dos nitrosilo complexos de rutênio NAT21 e NAT22 obtidos em metanol, como ilustrado na Figura 21, apresentam bandas intraligantes do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ dos ligantes fenantrolina e bipyridina. Além dessas, ainda observam-se bandas de transferência de carga do metal tanto para os ligantes polipidínicos como para o ligante nitrosil.

Figura 21 - Espectros eletrônicos dos nitrosilo complexos obtidos em metanol, na região de 200 a 900 nm (a) NAT21 na concentração $2,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, na ampliação é dado destaque a região de 425 a 625 nm em concentração de $1,2 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ (b) NAT22 na concentração de $2,1 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, na ampliação destaca-se a região de 350 a 600 nm em concentração $1,5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$



Fonte: Autora (2018).

Na Tabela 7 são encontradas as atribuições das bandas obtidas nos espectros dos nitrosilo complexos de rutênio como também seus respectivos coeficientes de absorvidade molar.

Tabela 7 - Atribuição das bandas encontradas nos espectros eletrônicos dos complexos NAT21 e NAT22 em metanol

Complexos	Comprimento de Onda (nm)	Atribuição das Transições Eletrônicas	Absortividade Molar (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)
NAT21	223	IL ($\pi \rightarrow \pi^*(\text{bpy})/(\text{phen})$)	3,8 x 10 ⁴
	265	IL ($\pi \rightarrow \pi^*(\text{phen})$)	3,7 x 10 ⁴
	290	IL ($\pi \rightarrow \pi^*(\text{bpy})$)	2,4 x 10 ⁴
	315	MLCT ($d\pi\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \pi^*(\text{bpy}/\text{phen})$)	9,9 x 10 ³
	401	MLCT ($d\pi\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \pi^*(\text{bpy}/\text{phen})$)	1,1 x 10 ⁴
	490	MLCT ($d\pi\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \pi^*(\text{NO}^+)$)	1,2 x 10 ³
NAT22	225	IL ($\pi \rightarrow \pi^*(\text{bpy})/(\text{phen})$)	4,6 x 10 ⁴
	265	IL ($\pi \rightarrow \pi^*(\text{phen})$)	2,5 x 10 ⁴
	325	MLCT ($d\pi\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \pi^*(\text{bpy}/\text{phen})$)	8,1 x 10 ³
	400	MLCT ($d\pi\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \pi^*(\text{bpy}/\text{phen})$)	2,1 x 10 ³
	448	MLCT ($d\pi\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \pi^*(\text{NO}^+)$)	5,6 x 10 ²

Fonte: Autora (2018).

Analisando os comprimentos de onda descritos na Tabela 7, pode-se constatar duas transições MLCT do tipo $d\pi\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \pi^*(\text{bpy}/\text{phen})$ em torno de 320 e 400 nm dos nitrosilo complexos. A transição mais energética apresenta valores condizentes com o da literatura para complexos similares como *cis*-[Ru(bpy)₂(L)NO]ⁿ⁺, onde L = imidazol, 1-metilimidazol, sulfito e tioureia, cuja transição encontra-se em 310-326 nm (CÂNDIDO et al., 2015). Já a transição na região de 400 nm, só é verificada em metanol, como mostra os dados da Tabela 8. Este solvente provavelmente tem uma interação diferente que os demais utilizados, causando,

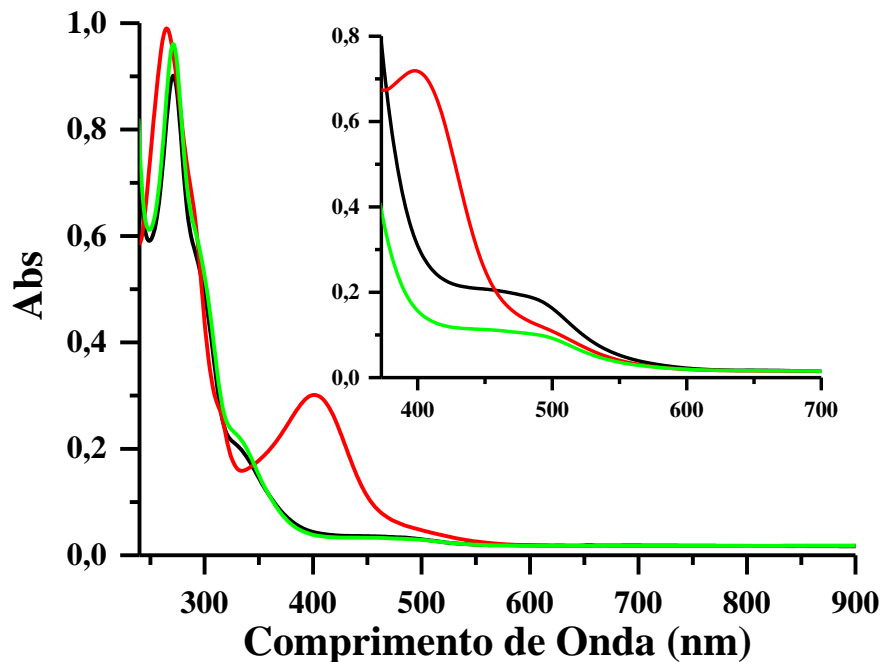
portanto, um maior deslocamento das bandas de transferência de carga para os ligantes polipiridínicos.

A banda na região de menor energia e de mais baixa intensidade presente nos nitrosilo complexos é atribuída por alguns autores como sendo uma MLCT do tipo $d\pi\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \pi^*(\text{NO}^+)$. Armor e Pell (1973) verificaram essa transição na faixa de 420-480 nm para uma série de nitrosilo complexos com tetraminas $\text{Ru}(\text{NH}_3)_4(\text{NO})\text{X}]^{n+}$, em que $\text{X} = \text{OH}^-$, Cl^- , Br^- e I^- , $n = 2$; $\text{X} = \text{OH}_2$, $n = 3$, apresentando o $\epsilon < 50 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Também foi observado que essa transição ocorre em energias mais elevadas quando se tem nitrosilo complexos contendo a 2,2' - bipyridina, em razão da estabilização dos orbitais $d\pi$ do rutênio, causado pela retrodoação que ocorre do metal para o ligante nitrosil (CHEVALIER; GENTIL; OLABE, 1991; RONCAROLI et al., 2002; SILVA et al., 2006).

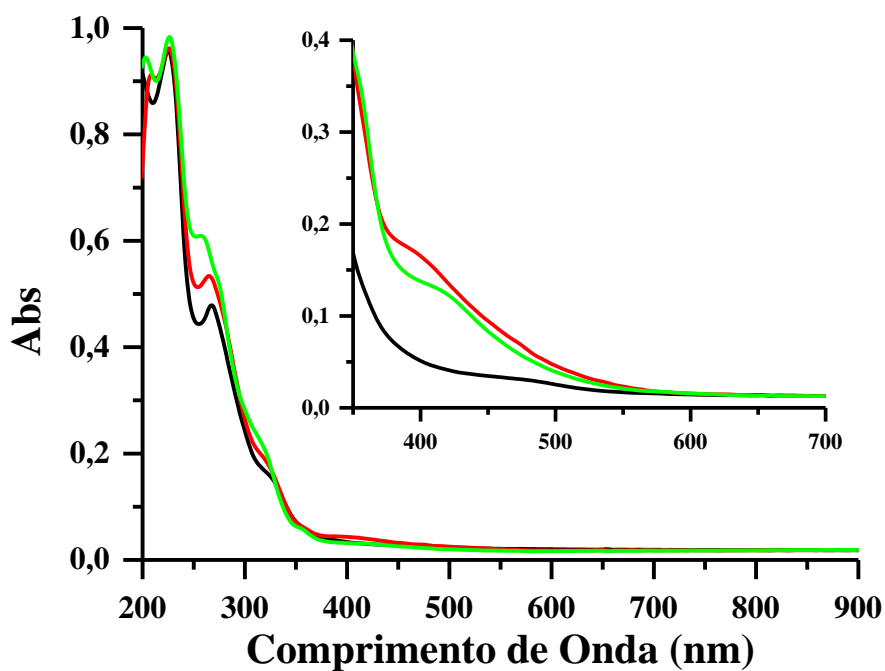
Ao comparar os valores da MLCT ($d\pi\text{Ru}^{\text{II}} \rightarrow \pi^*(\text{bpy}/\text{phen})$) dos nitrosilo com os nitro complexos de rutênio observa-se que nos nitrosilo complexos essa transição é deslocada para região de maior energia, em razão da forte interação π back-bonding do ligante NO^+ . O fato da molécula NO^+ ter um forte caráter retirador de elétrons, faz com que o metal doe densidade eletrônica do seu orbital $d\pi$ de simetria apropriada para o orbital π^* de simetria apropriada do ligante NO^+ , esta retrodoação ocasiona um maior desdobramento dos orbitais $d\pi$ do rutênio que consequentemente aumenta a energia das transições de transferência de carga para a bipyridina e fenantrolina, causando, portanto, uma diminuição no comprimento de onda (CALLAHAN; MEYER, 1977; TREADWAY; MEYER, 1999; SAUAIA; SILVA, 2003; SILVA et al., 2006)

Na Figura 22 foram sobrepostos os espectros eletrônicos dos nitrosilo complexos de rutênio em solventes com diferentes polaridades como água, metanol e acetonitrila.

Figura 22 - Sobreposição dos espectros eletrônicos em água, metanol e acetonitrila, representados em preto, vermelho e verde, respectivamente (a) NAT21, ampliação de 370 a 700 nm em concentração de 10^{-3} mol L⁻¹ (b) NAT22, ampliação de 350 a 700 nm em concentração 10^{-3} mol L⁻¹



(a)



(b)

Fonte: Autora (2018).

De acordo com a Tabela 8 constata-se que todas as bandas apresentam modificações do comprimento de onda, no entanto a banda que sofreu maior influência do solvente foi a de

transferência de carga, como já explicado anteriormente essa banda sofre deslocamentos significativos por se tratar de uma transição mais externa.

Nos nitrosilo complexos observa-se que metanol foi o solvente que mais destacou as transições de transferência de carga que ocorre do metal para os ligantes polipiridínicos por volta de 320 e 400 nm. Em água e acetonitrila verifica-se que a transição mais energética é deslocada para 333 nm no complexo NAT21 e para 328 e 316 nm no complexo NAT22. Na MLCT para o ligante nitrosil verifica-se que em metanol o complexo NAT21 apresentou deslocamento batocrômico quando comparado com água e acetonitrila. No complexo NAT22 esta transição em acetonitrila, por volta de 422 nm, apresenta deslocamento significativo quando comparada à transição em 466 nm em água. Contudo, o espectro obtido em metanol, exibiu deslocamento hipsocrômico comparado ao espectro em meio aquoso, com máximo de absorção em 448 nm.

Tabela 8 - Dados comparativos entre as bandas de absorção dos complexos NAT21 e NAT22 utilizando água, metanol e acetonitrila como solventes

Complexos	Comprimento de Onda (nm)		
	Água	Metanol	Acetonitrila
NAT21	271	265	271
	298	290	295
	333	315	333
	-	401	-
	492	510	496
NAT22	225	225	226
	267	265	258
	328	325	316
	-	400	-
	466	448	422

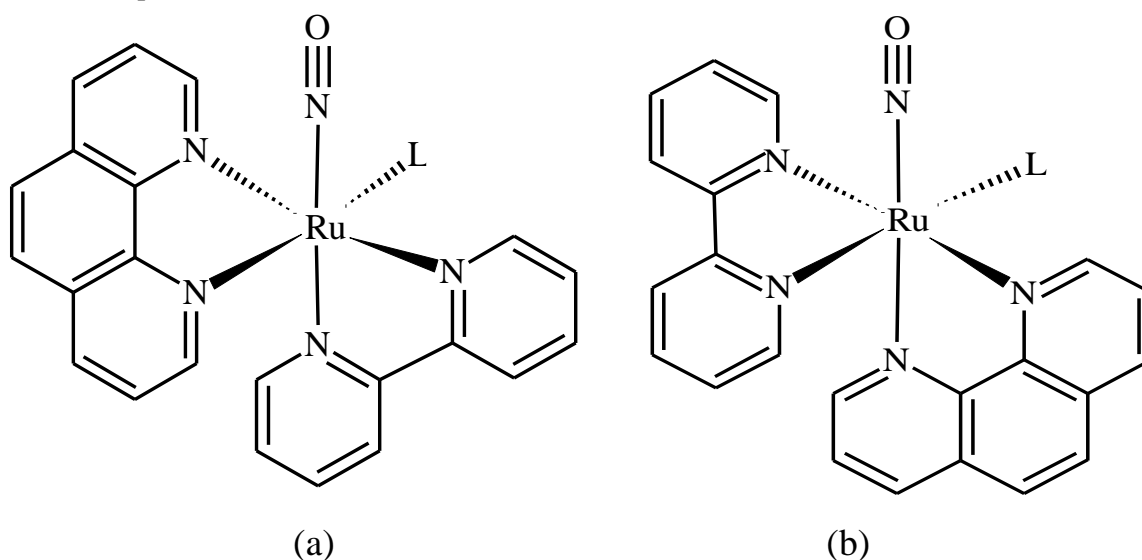
Fonte: Autora (2018).

5.2 Espectroscopia eletrônica na região UV-Vis usando cálculos TD-DFT para os nitrosilo complexos

A Teoria Funcional de Densidade também chamada de DFT é um método computacional utilizado em muitas áreas, principalmente na química, com a finalidade de compreender e prever o comportamento de moléculas através de cálculos de otimização de geometrias, energias, mecanismos de reação, funções de onda e orbitais moleculares, cargas atômicas, momentos de dipolo, multipolo, potenciais eletrostáticos e polarizabilidades, energias dos diferentes estados de spin, constantes de acoplamento, deslocamentos químicos na Ressonância Magnética Nuclear, frequências vibracionais no Infravermelho e Raman, energias de ionização, afinidades eletrônica, espectros eletrônicos no UV-Vis, espectros de Ressonância Paramagnética de Elétrons, efeito de solvatação, entre outros cálculos possíveis para elucidação da estrutura química (TSIPIS, 2014).

Neste trabalho, os espectros eletrônicos dos nitrosilo complexos de rutênio foram estudados teoricamente utilizando espectros do método DFT Dependente do Tempo (TD-DFT) obtidos em meio aquoso. Os dados referentes as transições eletrônicas são atribuídos aos complexos em dois casos: quando se tem a molécula de NO *trans* ao ligante bipyridina e quando o NO está *trans* ao ligante fenantrolina, como mostra as estruturas propostas na Figura 23.

Figura 23 - Estruturas propostas para os nitrosilo complexos de rutênio (a) NO *trans* a bpy (b) NO *trans* a phen



Fonte: Autora (2018).

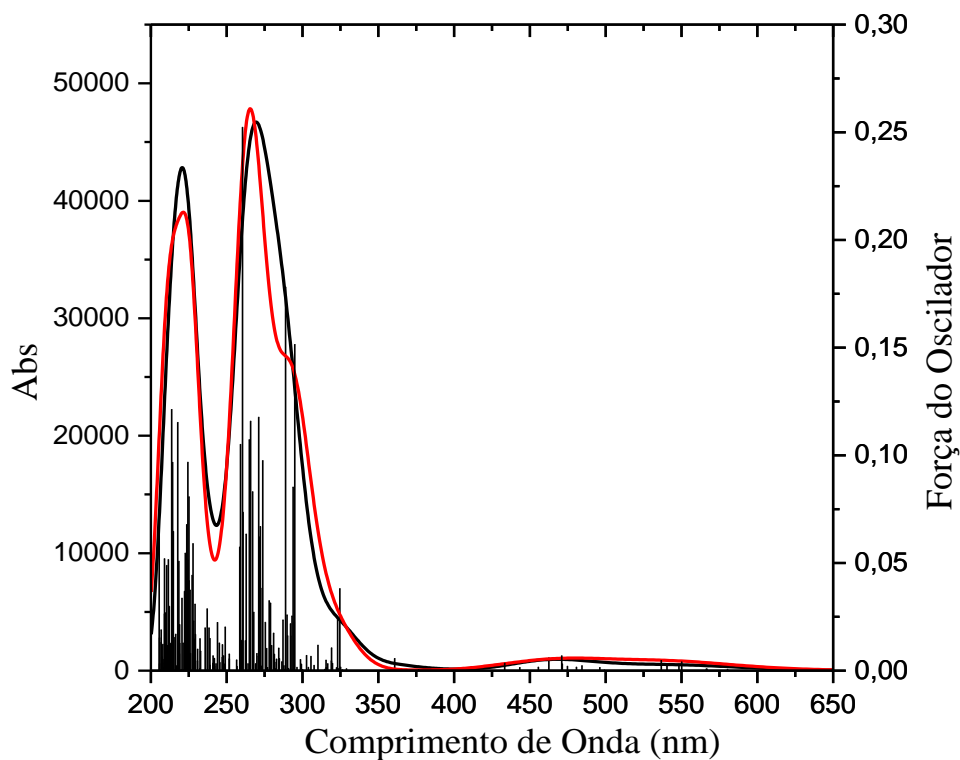
5.2.1 Cálculo TD-DFT para o complexo NAT21

Os espectros eletrônicos calculados para o complexo NAT21 são mostrados na Figura 24. No espectro que simula a molécula de NO *trans* ao anel biperidínico, observam-se bandas que apresentam maior força do oscilador em torno de 220, 271, 324 em forma de ombro, 462 e 548 nm. A força do oscilador assim como a absorvidade molar reflete a intensidade da banda.

Segundo os cálculos teóricos a transição em 220 nm ocorre entre os orbitais HOMO-8 e LUMO+2 (46%), essa transição corresponde a transferência de carga ligante-ligante LLCT da fenantrolina para a biperidina. A banda em 271 nm tem maior contribuição dos orbitais HOMO-2 e LUMO+5 (26%), cuja transição é referente a transferência de carga ligante-metal LMCT da biperidina para o rutênio, essa banda ainda mostra transições de HOMO-3 → LUMO+3 (11%) e HOMO → LUMO+4 (12%) correspondentes a intraligantes do ligante fenantrolina. O ombro em 324 nm ocorre com contribuição de 75% dos orbitais HOMO e LUMO+3 referente a transição intraligante da fenantrolina. As bandas de menor energia em 462 e 548 nm ocorrem com maior contribuição de orbitais HOMO-2 → LUMO+1 (74%) e HOMO → LUMO (85%), sendo atribuídas a transições LLCT da biperidina para NO e da fenantrolina para o NO, respectivamente. Além disso, a banda em 462 nm apresenta uma contribuição de 14% dos orbitais HOMO-4 e LUMO+1 que corresponde a MLCT do rutênio para NO, sendo essa transição muito próxima da absorção observada no espectro experimental.

Quando a molécula de NO está *trans* ao ligante fenantrolina, observam-se bandas com maior força do oscilador em 221, 265, 294 como ombro, 471 e 536 nm. A banda em 221 e 265 nm ocorre com maior contribuição dos orbitais HOMO-7 → LUMO+3 (42%) e HOMO-3 → LUMO+4 (28%), respectivamente, sendo ambos correspondentes a transição intraligante da fenantrolina. O ombro em 294 tem maior contribuição dos orbitais HOMO-2 e LUMO+2 (47%) referente a intraligante da biperidina. A banda em 471 nm apresenta contribuição dos orbitais HOMO-3 → LUMO+1 (39%) referente a transição LLCT da fenantrolina para o NO e também uma contribuição próxima em torno de 30% dos orbitais HOMO-4 → LUMO+1 atribuída a transição MLCT do rutênio para NO, sendo essa condizente com o espectro experimental. Por último, a transição em 536 nm ocorre dos orbitais HOMO → LUMO+1 (91%) correspondente a LLCT do ligante fenantrolina para a molécula NO.

Figura 24 - Sobreposição dos espectros eletrônicos calculados por TD-DFT para o complexo NAT21, em preto NO *trans* a bpy e em vermelho NO *trans* a phen



Fonte: Paulo (2017).

A Tabela 9 apresenta as atribuições detalhadas das transições encontradas no espectro teórico, assim como a força do oscilador para os comprimentos de onda específicos e as contribuições dos orbitais.

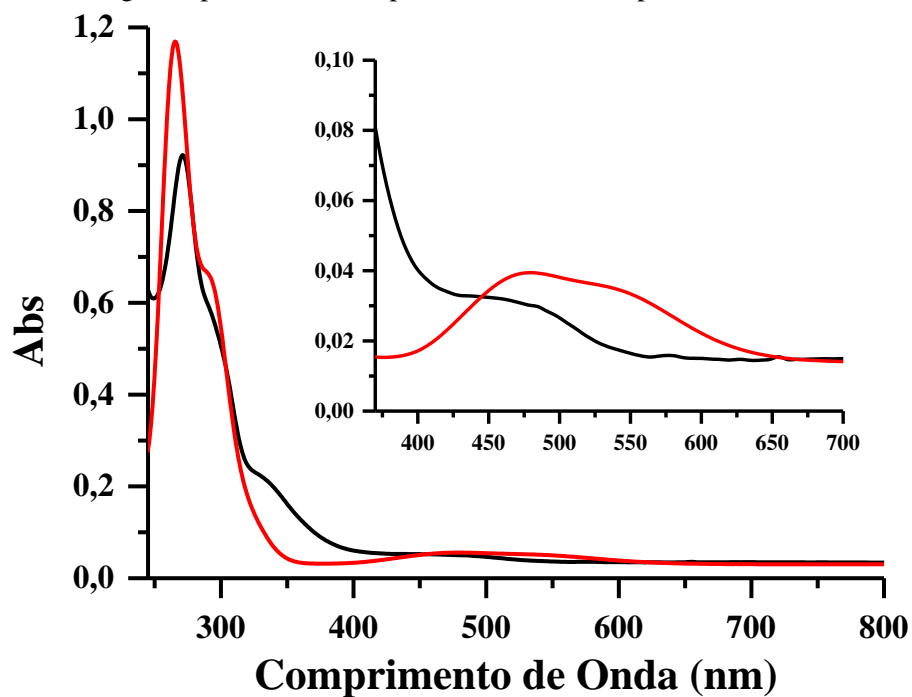
Tabela 9 - Relação entre o comprimento de onda, força do oscilador (f) e as contribuições dos orbitais nos tipos de transições presente no espectro teórico do complexo NAT21

	λ (nm)	f	Contribuições	Tipos de transição
NO <i>trans</i>	220	0,034	HOMO-8 \rightarrow LUMO+2 (46%)	LLCT $\pi(\text{phen}) \rightarrow \pi^*(\text{bpy})$
bpy	271	0,118	HOMO-2 \rightarrow LUMO+5 (26%)	LMCT $\pi(\text{bpy}) \rightarrow d\pi(\text{Ru}^{\text{II}})$
			HOMO-3 \rightarrow LUMO+5 (15%)	LMCT $\pi(\text{phen}) \rightarrow d\pi(\text{Ru}^{\text{II}})$
			HOMO-4 \rightarrow LUMO+3 (14%)	MLCT $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(\text{phen})$
			HOMO \rightarrow LUMO+4 (12%)	IL $\pi(\text{phen}) \rightarrow \pi^*(\text{phen})$
			HOMO-3 \rightarrow LUMO+3 (11%)	IL $\pi(\text{phen}) \rightarrow \pi^*(\text{phen})$
	324	0,038	HOMO \rightarrow LUMO+3 (75%)	IL $\pi(\text{phen}) \rightarrow \pi^*(\text{phen})$
	462	0,006	HOMO-2 \rightarrow LUMO+1 (74%)	LLCT $\pi(\text{bpy}) \rightarrow \pi^*(\text{NO}^+)$
			HOMO-4 \rightarrow LUMO+1 (14%)	MLCT $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(\text{NO}^+)$
	548	0,003	HOMO \rightarrow LUMO (85%)	LLCT $\pi(\text{phen}) \rightarrow \pi^*(\text{NO}^+)$
NO <i>trans</i>	221	0,013	HOMO-7 \rightarrow LUMO+3 (42%)	IL $\pi(\text{phen}) \rightarrow \pi^*(\text{phen})$
phen			HOMO-7 \rightarrow LUMO+2 (19%)	LLCT $\pi(\text{phen}) \rightarrow \pi^*(\text{bpy})$
	265	0,116	HOMO-3 \rightarrow LUMO+4 (28%)	IL $\pi(\text{phen}) \rightarrow \pi^*(\text{phen})$
			HOMO-3 \rightarrow LUMO+5 (10%)	LMCT $\pi(\text{phen}) \rightarrow d\pi(\text{Ru}^{\text{II}})$
	294	0,151	HOMO-2 \rightarrow LUMO+2 (47%)	IL $\pi(\text{bpy}) \rightarrow \pi^*(\text{bpy})$
	471	0,007	HOMO-3 \rightarrow LUMO+1 (39%)	LLCT $\pi(\text{phen}) \rightarrow \pi^*(\text{NO}^+)$
			HOMO-4 \rightarrow LUMO+1 (30%)	MLCT $d\pi(\text{Ru}^{\text{II}}) \rightarrow \pi^*(\text{NO}^+)$
			HOMO-1 \rightarrow LUMO+1 (14%)	LLCT $\pi(\text{Imd}) \rightarrow \pi^*(\text{NO}^+)$
	536	0,005	HOMO \rightarrow LUMO+1 (91%)	LLCT $\pi(\text{phen}) \rightarrow \pi^*(\text{NO}^+)$

Fonte: Autora (2018).

Analisando os dados da Tabela 9 verifica-se que o cálculo TD-DFT apresentou maior concordância com os dados experimentais do complexo com o ligante nitrosilo *trans* ao ligante fenantrolina. Tendo em vista que todas as atribuições do espectro eletrônico experimental se basearam em complexos similares da literatura e comparação com os espectros dos ligantes livres, pode-se afirmar que o estudo do cálculo teórico colabora com a indicação que os ligantes estão coordenados ao centro metálico Ru^{2+} . Na Figura 25 observam-se as semelhanças entre os espectros experimental e teórico.

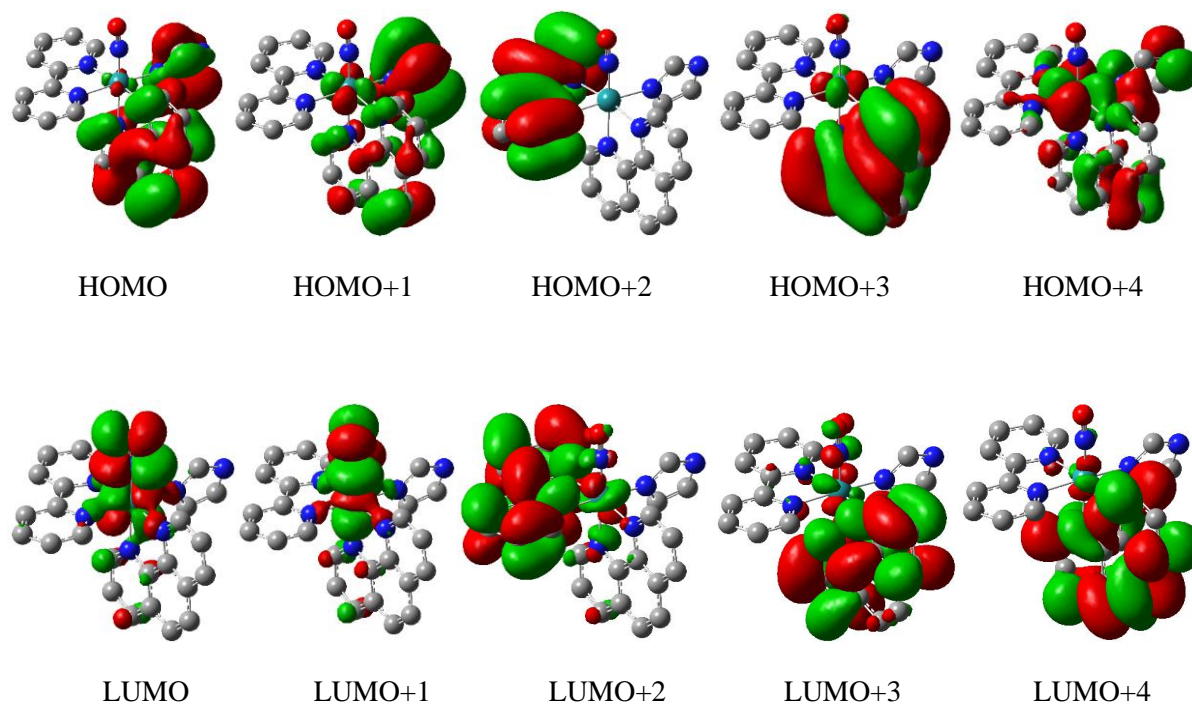
Figura 25 - Sobreposição dos espectros eletrônicos do complexo NAT21 experimental e teórico (NO *trans* a phen) em água, representados em preto e vermelho, respectivamente



Fonte: Autora (2018).

Na Figura 26 é possível observar a participação dos orbitais de fronteira do complexo NAT21 quando se tem a molécula de NO *trans* a fenantrolina. É interessante destacar que o orbital HOMO-4 possui participação dos orbitais d do rutênio, enquanto o LUMO+1 é representado pelos orbitais π^* do NO, constatando-se a transição MLCT.

Figura 26 - Diagrama de contorno de alguns dos orbitais moleculares do complexo NAT21 para a molécula de NO *trans* a fenantrolina



Fonte: Paulo (2017).

5.2.2 Cálculo TD-DFT para o complexo NAT22

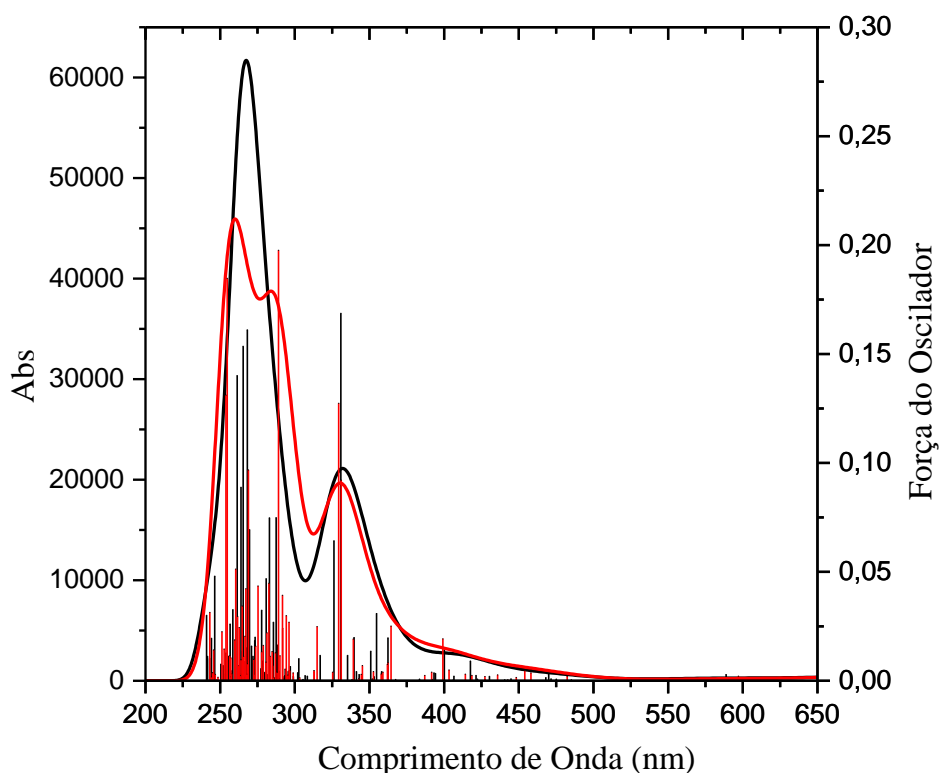
Os espectros teóricos analisados para o complexo NAT22 são apresentados na Figura 27. De acordo com os cálculos observa-se que quando a molécula de NO está *trans* ao ligante bipyridina as bandas que apresentam maior força do oscilador estão em 268, 330 e 417 nm.

De acordo com os cálculos teóricos a banda em 268 nm apresenta contribuição dos orbitais HOMO-6 \rightarrow LUMO+5 (19%) e HOMO-8 \rightarrow LUMO+2 (11%) referente as transições LLCT do sulfito para a fenantrolina e intraligante da fenantrolina, respectivamente. A banda em 330 nm ocorre entre os orbitais HOMO \rightarrow LUMO+5 (17%) e corresponde a LLCT do sulfito para a fenantrolina. Por fim, a banda de menor energia em 417 nm tem maior contribuição dos orbitais HOMO-7 \rightarrow LUMO+1 (47%), sendo atribuída a LLCT do sulfito para a molécula de NO.

No espectro teórico que simula a molécula de NO *trans* a fenantrolina, observa-se transições com maior força do oscilador em torno de 260, 289, 329 e 399 nm. Para a banda em 260 nm tem-se maior contribuição dos orbitais HOMO-8 e LUMO+5 (13%) referente a

transição intraligante da fenantrolina. A banda em 289 nm apresenta contribuição dos orbitais HOMO-6 \rightarrow LUMO+3 (24%) e HOMO-6 \rightarrow LUMO+2 (17%) atribuída a LLCT da bipyridina para a fenantrolina e intraligante da bipyridina, respectivamente. A banda em 329 nm ocorre com maior contribuição dos orbitais HOMO-3 e LUMO+4 (30%) referente a LMCT do sulfito para o rutênio. Por último, a banda em 399 nm tem contribuição dos orbitais HOMO e LUMO+3 (84%) sendo correspondente a transição LLCT do sulfito para a fenantrolina.

Figura 27 - Sobreposição dos espectros eletrônicos calculados por TD-DFT para o complexo NAT22, em preto NO *trans* a bpy e em vermelho NO *trans* a phen



Fonte: Paulo (2017).

A Tabela 10 exibe as atribuições detalhadas das transições analisadas no espectro teórico, bem como a força do oscilador para os comprimentos de onda específicos e as contribuições dos orbitais de fronteira.

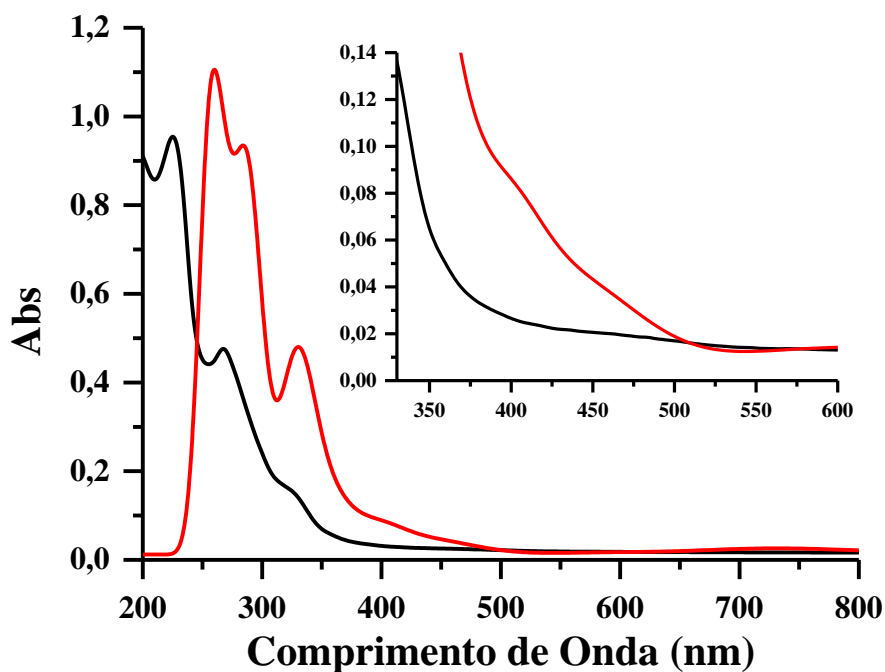
Tabela 10 - Relação entre o comprimento de onda, força do oscilador (f) e as contribuições dos orbitais nos tipos de transições presente no espectro teórico do complexo NAT22

	λ (nm)	f	Contribuições	Tipos de transição	
NO <i>trans</i> bpy	268	0,161	HOMO-6 \rightarrow LUMO+5 (19%)	LLCT $\pi(\text{SO}_3^-) \rightarrow \pi^*(\text{phen})$	
			HOMO-8 \rightarrow LUMO+2 (11%)	IL $\pi(\text{phen}) \rightarrow \pi^*(\text{phen})$	
	330	0,169	HOMO \rightarrow LUMO+5 (17%)	LLCT $\pi(\text{SO}_3^-) \rightarrow \pi^*(\text{phen})$	
			HOMO \rightarrow LUMO+4 (16%)	LLCT $\pi(\text{SO}_3^-) \rightarrow \pi^*(\text{phen})$	
	417	0,009	HOMO-7 \rightarrow LUMO+1 (47%)	LLCT $\pi(\text{SO}_3^-) \rightarrow \pi^*(\text{NO}^+)$	
			HOMO-6 \rightarrow LUMO+1 (14%)	LLCT $\pi(\text{SO}_3^-) \rightarrow \pi^*(\text{NO}^+)$	
			HOMO-5 \rightarrow LUMO+1 (11%)	LLCT $\pi(\text{SO}_3^-) \rightarrow \pi^*(\text{NO}^+)$	
	NO <i>trans</i> phen	260	0,051	HOMO-8 \rightarrow LUMO+5 (13%)	IL $\pi(\text{phen}) \rightarrow \pi^*(\text{phen})$
		289	0,198	HOMO-6 \rightarrow LUMO+3 (24%)	LLCT $\pi(\text{bpy}) \rightarrow \pi^*(\text{phen})$
HOMO-7 \rightarrow LUMO+2 (18%)				LLCT $\pi(\text{SO}_3^-) \rightarrow \pi^*(\text{bpy})$	
HOMO-6 \rightarrow LUMO+2 (17%)				IL $\pi(\text{bpy}) \rightarrow \pi^*(\text{bpy})$	
HOMO-7 \rightarrow LUMO+4 (14%)				LMCT $\pi(\text{SO}_3^-) \rightarrow d\pi(\text{Ru}^{\text{II}})$	
329		0,127	HOMO-3 \rightarrow LUMO+4 (30%)	LLCT $\pi(\text{SO}_3^-) \rightarrow \pi^*(\text{phen})$	
			HOMO \rightarrow LUMO+4 (24%)	LMCT $\pi(\text{SO}_3^-) \rightarrow d\pi(\text{Ru}^{\text{II}})$	
			HOMO-3 \rightarrow LUMO+3 (11%)	LMCT $\pi(\text{SO}_3^-) \rightarrow d\pi(\text{Ru}^{\text{II}})$	
399		0,019	HOMO \rightarrow LUMO+3 (84%)	LMCT $\pi(\text{SO}_3^-) \rightarrow d\pi(\text{Ru}^{\text{II}})$	

Fonte: Autora (2018).

Comparando os dados da Tabela 10 verifica-se certa concordância entre as atribuições do cálculo teórico com os dados experimentais para o complexo com a molécula de NO *trans* ao ligante fenantrolina. No cálculo observa-se que apenas as transições intraligantes estão de acordo com os dados experimentais, as MLCT que foram atribuídas baseando-se em complexos semelhantes da literatura, não estão presentes no cálculo realizado por TD-DFT. A Figura 28 mostra a sobreposição entre os espectros experimental e teórico.

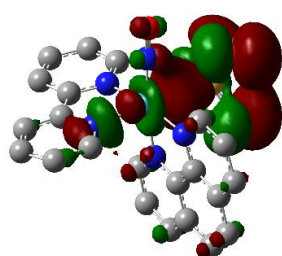
Figura 28 - Sobreposição dos espectros eletrônicos do complexo NAT22 experimental e teórico (NO *trans* a phen) em água, representados em preto e vermelho, respectivamente



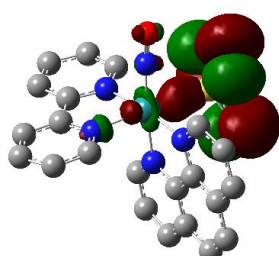
Fonte: Autora (2018).

Na Figura 29 é possível observar a participação dos orbitais atômicos de determinados ligantes nos orbitais moleculares do complexo NAT22 quando se tem o ligante nitrosilo *trans* a fenantrolina.

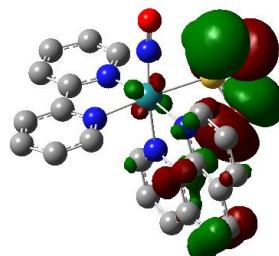
Figura 29 - Diagrama de contorno de alguns dos orbitais moleculares do complexo NAT22 para a molécula de NO *trans* a fenantrolina



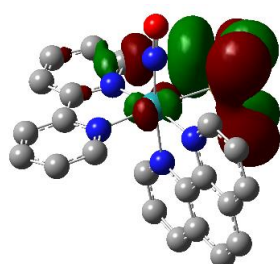
HOMO



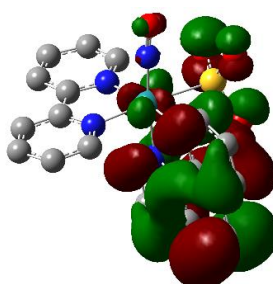
HOMO+1



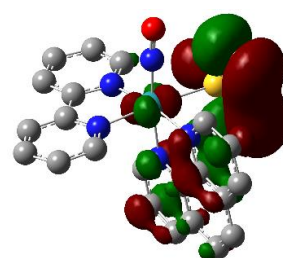
HOMO+2



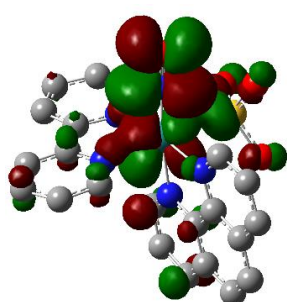
HOMO+3



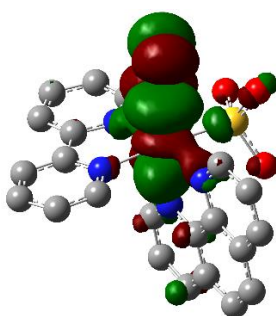
HOMO+4



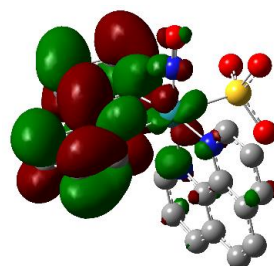
HOMO+5



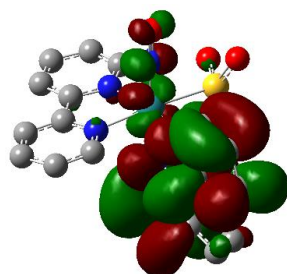
LUMO



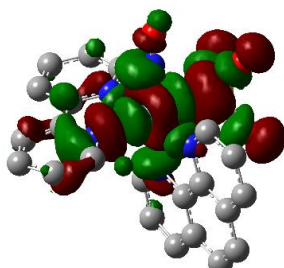
LUMO+1



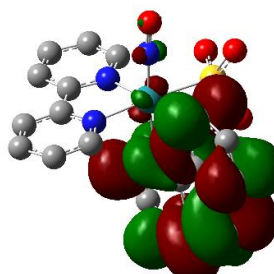
LUMO+2



LUMO+3



LUMO+4



LUMO+5

Fonte: Paulo (2017).

5.3 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

A espectroscopia vibracional na região do infravermelho é uma técnica baseada nas vibrações dos átomos de uma molécula. Nesta técnica se utiliza radiação eletromagnética para pesquisar o comportamento vibracional das moléculas, identificando grupos químicos, interações intermoleculares e os modos de coordenação com associações ao movimento vibracional (NAKAMOTO, 1978; SILVERSTEIN et al., 2007).

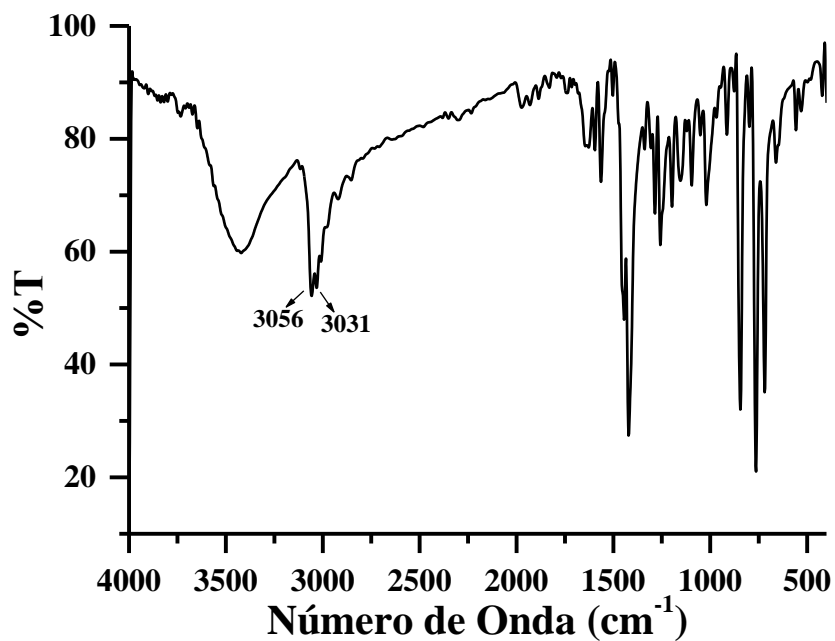
Deste modo, foram estudados os espectros vibracionais dos complexos: NAT00, NAT11, NAT12, NAT21; NAT22.

5.3.1 Espectro de infravermelho do complexo NAT00

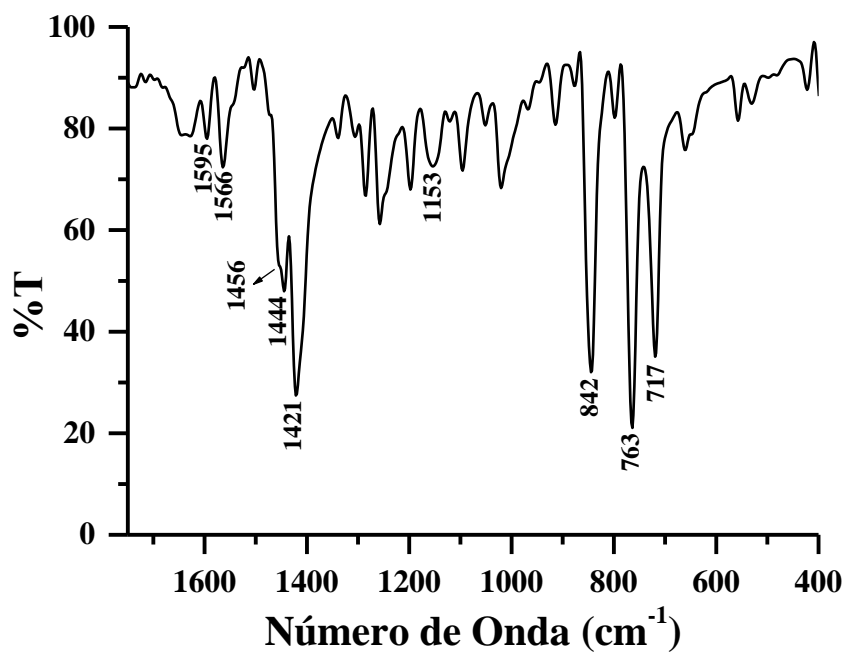
Ao analisar o espectro vibracional na região do infravermelho do complexo precursor NAT00 obtido em pastilha de KBr na região de 4000 a 400 cm^{-1} , como mostra a Figura 30, verifica-se que as bandas em torno de 3056 e 3031 cm^{-1} são referentes aos estiramentos C-H dos carbonos sp^2 presentes nos anéis aromáticos dos ligantes polipiridínicos (SILVERSTEIN et al., 2007).

Na região menos energética do espectro foi observado bandas em 1595 e 1566 cm^{-1} associada ao $\nu\text{C}=\text{C}$, 1456, 1444 e 1421 cm^{-1} referente ao estiramento simétrico C=N, 1153 cm^{-1} referente à deformação angular C-H dentro do plano dos anéis aromáticos e as deformações angulares C-H fora do plano típicas dos ligantes bipyridina e fenantrolina.

Figura 30 - Espectro vibracional do complexo NAT00, obtidos (a) na região de 4000 a 400 cm^{-1} (b) na região de 1750 a 400 cm^{-1}



(a)



(b)

Fonte: Autora (2018).

Na Tabela 11 são apresentadas as atribuições das principais bandas presentes no espectro de infravermelho do complexo precursor.

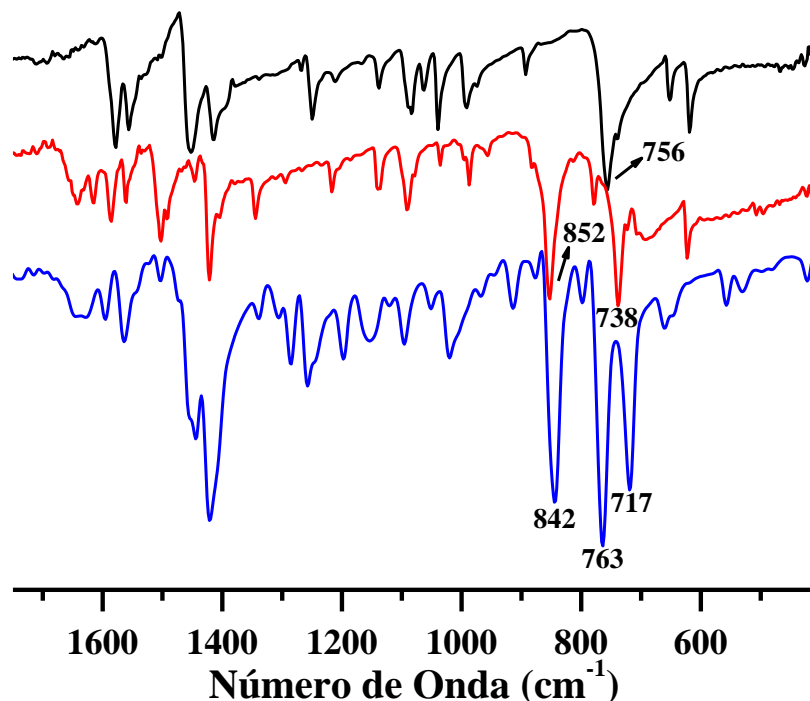
Tabela 11 - Atribuições das principais bandas presentes no espectro de infravermelho do complexo NAT00

Atribuição	Número de Onda (cm ⁻¹)
$\nu_{\text{ass}}\text{C-H}$	3056
$\nu_{\text{sim}}\text{C-H}$	3031
$\nu\text{C=C}$	1595 e 1566
$\nu\text{C=N}$	1456,1444 e 1421
$\delta\text{C-H}$ dentro do plano	1153
$\delta\text{C-H}$ fora do plano	842 e 717
$\delta\text{C-H}$ fora do plano	763

Fonte: Autora (2018).

Adicionalmente, ao analisar os espectros vibracionais dos ligantes polipiridínicos livres com o complexo de partida, na região de 1750 a 400 cm⁻¹, Figura 31, observa-se bandas em comum a esses ligantes referentes aos estiramentos C=C e C=N, entretanto a maior diferença entre os espectros dos ligantes livres corresponde as deformações angulares C-H fora do plano. No anel bipyridínico essa deformação está em 756 cm⁻¹ e no anel da fenantrolina nota-se dois picos vibracionais em torno de 852 cm⁻¹ e 738 cm⁻¹. Consequentemente, verifica-se que essas deformações estão presentes no espectro do complexo com as frequências vibracionais deslocadas, isto ocorre, em razão da coordenação dos ligantes polipiridínicos ao centro metálico.

Figura 31 - Sobreposição dos espectros vibracionais dos ligantes biperidina, fenantrolina e do complexo NAT00, representados em preto, vermelho e azul, respectivamente, na região de 1750 a 400 cm^{-1}



Fonte: Autora (2018).

Comparando as deformações angulares C-H fora do plano com dados relatados na literatura para complexos que apresentam os ligantes biperidina e fenantrolina coordenados, constata-se que os números de onda encontrados na literatura estão condizentes com os obtidos no complexo precursor. A Tabela 12 destaca a deformação angular C-H fora do plano para complexos de rutênio e outros metais do sistema *bis*-biperidina e *bis*-fenantrolina.

Tabela 12 - Dados comparativos das deformações angulares C-H fora do plano de complexos com sistema *bis*-biperidina e *bis*-fenantrolina

Complexos	$\delta\text{C-H}$ fora do plano (cm^{-1})	Referência
<i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ Cl ₂]	760	SÁ, 2015
<i>cis</i> -[Cu(bpy) ₂ Cl ₂]	777	BOLTZ, 2011
<i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ Cl ₂]	910, 717	SÁ, 2015
<i>cis</i> -[Cu(phen) ₂ Cl ₂]	856, 722	AWAD et al., 2010
<i>cis</i> -[Pd(phen) ₂ Cl ₂]	842, 724	AWAD et al., 2010

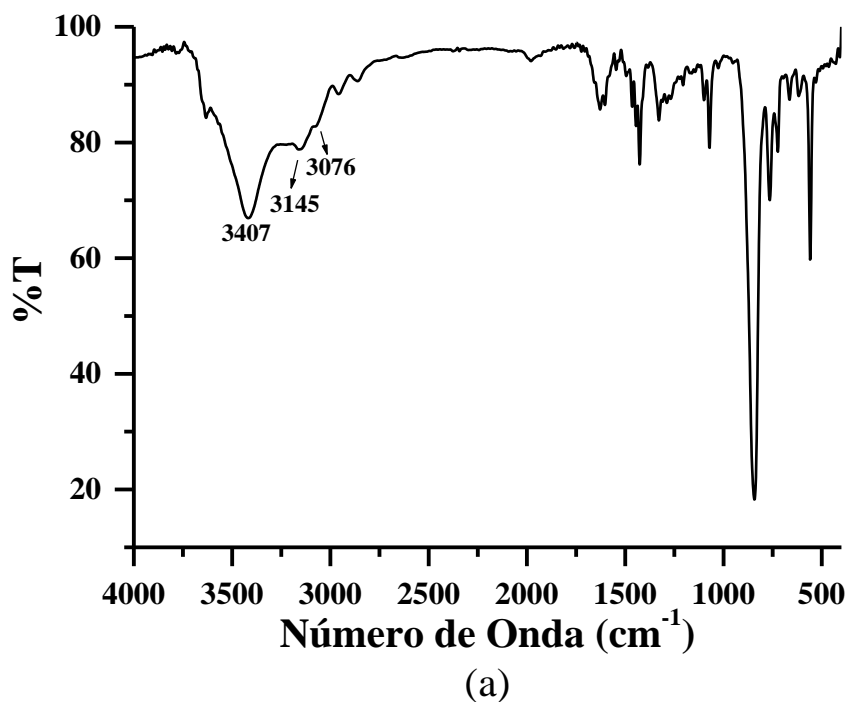
Fonte: Autora (2018).

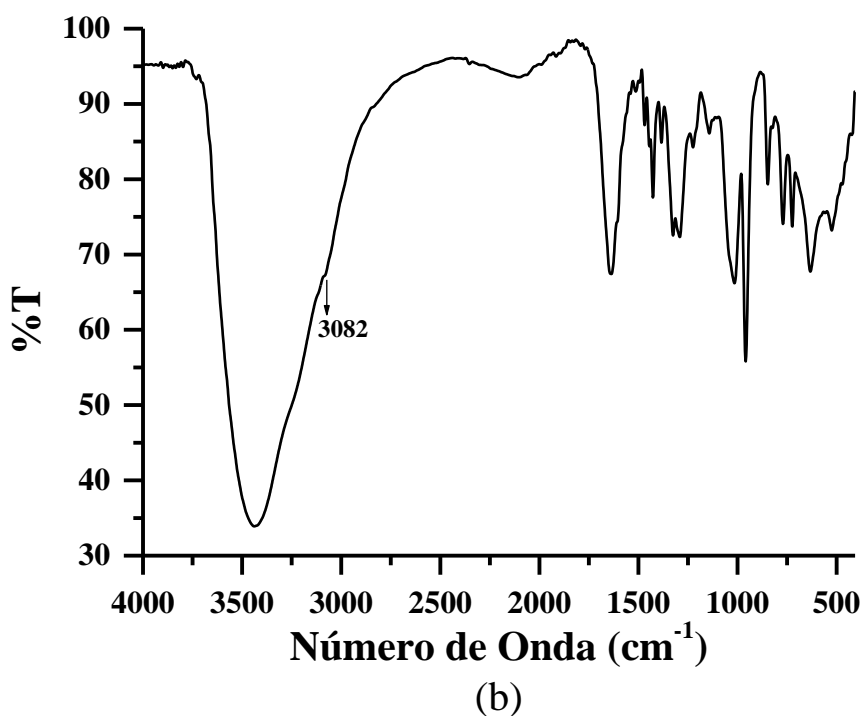
5.3.2 Espectro de infravermelho dos complexos NAT11 e NAT12

Os espectros vibracionais na região do infravermelho dos complexos NAT11 e NAT12 em pastilha de KBr são apresentados na Figura 32.

Na região de maior energia foi observado no complexo com o ligante imidazol a banda em 3407 cm^{-1} referente ao estiramento N-H do anel imidazólico e as bandas em 3145 e 3076 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos C-H assimétrico e simétrico, respectivamente, dos compostos aromáticos correspondentes ao carbono sp^2 . No nitro complexo com o ligante sulfito essa região apresentou uma banda alargada, a qual só foi possível observar o estiramento C-H simétrico em 3082 cm^{-1} .

Figura 32 - Espectro de infravermelho dos complexos (a) NAT11 (b) NAT12





Fonte: Autora (2018).

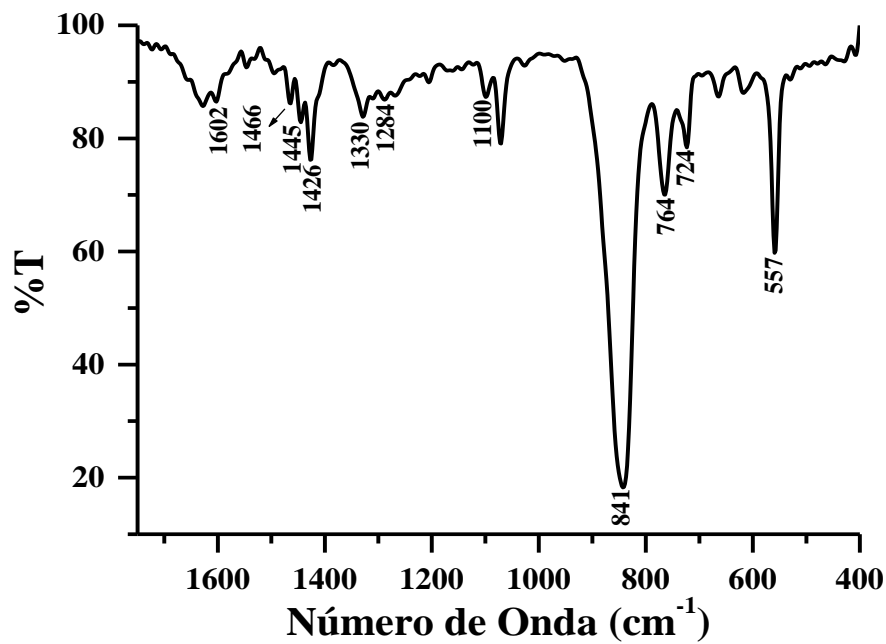
Os modos vibracionais na região de 1600 a 1400 cm^{-1} são atribuídos aos estiramentos C=C e C=N (PAIVA; KRIZ; LAMPMAN, 2010) presentes nos anéis aromáticos dos ligantes bipyridina, fenantrolina e imidazol. De maneira complementar, o espectro vibracional do ligante imidazol livre apresenta bandas associadas ao $\nu\text{C}=\text{C}$ em 1576 cm^{-1} , $\nu\text{C}=\text{N}$ em 1482, 1448 e 1324 cm^{-1} , deformações angulares C-H e N-H dentro do plano em 1262 e 1177 cm^{-1} , respectivamente e em 1155 cm^{-1} deformação angular C-H fora do plano (MIYAN; QAMAR; AHMAD, 2017). Ao analisar a região de menor energia do complexo NAT11 observa-se que as bandas do ligante imidazol foram deslocadas, devido a coordenação e encontram-se na mesma região que as bandas referentes aos ligantes polipiridínicos.

O aparecimento das bandas na região entre 1330 a 1280 nos nitro complexos são atribuídas aos estiramentos simétricos e assimétricos do grupo NO_2^- , mostrando que este ligante também faz parte da esfera de coordenação. Este resultado mostra que a coordenação deste ligante se dar via átomo de nitrogênio, visto que a diferença entre o estiramento assimétrico e simétrico é 50 cm^{-1} . De acordo com Nakamoto (1978), quando se obtém uma diferença de até 100 cm^{-1} entre os dois modos vibracionais a coordenação deste ligante se dar pelo nitrogênio. Se o nitrito estiver coordenado ao íon metálico pelo oxigênio a diferença será maior que 300 cm^{-1} .

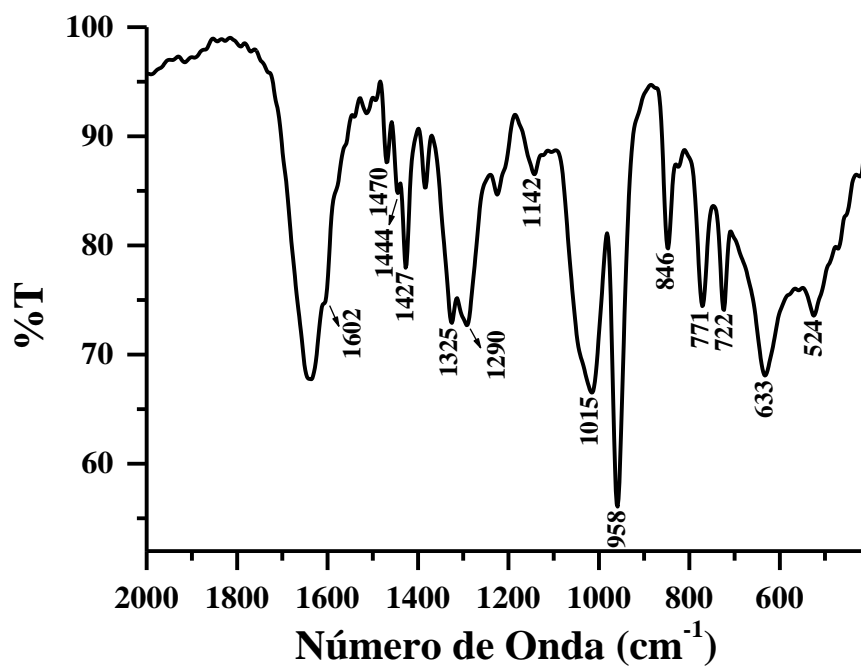
No complexo NAT12 foram observadas frequências típicas do ligante sulfito em torno de 1015, 958, 633 e 524 cm^{-1} referente aos quatro modos de estiramento do grupo SO. Conforme Nakamoto (1978), a molécula de sulfito livre pertence ao grupo de simetria C_{3v} , apresentando quatro frequências vibracionais ativas no infravermelho em 967, 933, 620 e 469 cm^{-1} associadas aos estiramentos $\nu_1(A_1)$, $\nu_3(E)$, $\nu_2(A_1)$ e $\nu_4(E)$. No entanto, ao coordenar esta molécula ao metal observa-se que quando a ligação ocorre pelo átomo de enxofre a simetria do íon livre é mantida e na região de 900 cm^{-1} aparece uma única banda associada a vibração duplamente degenerada ν_3 . Se a coordenação for pelo átomo de oxigênio observa-se que a simetria muda para C_s quebrando a degenerescência, de modo que o espectro mostrará duas bandas na região de 1000 cm^{-1} , referente ao estiramento denominado de E. Portanto, os dados do nitro complexo estão concordantes com a simetria C_{3v} , cuja coordenação ao centro metálico de Ru^{2+} ocorre pelo átomo de enxofre.

Nos nitro complexos ainda foram verificadas as deformações angulares. Para o complexo NAT11 a banda em 1100 cm^{-1} é referente a deformação angular C-H dentro do plano, as bandas em 724 e 764 cm^{-1} são atribuídas as deformações angulares C-H fora do plano da fenantrolina e da bipyridina, respectivamente. Não foi possível observar a outra deformação característica da fenantrolina entre 800 e 900 cm^{-1} , devido ao pico vibracional intenso do estiramento do PF_6^- em 841 e 557 cm^{-1} . Em compensação o complexo NAT12 apresenta as duas deformações angulares C-H fora do plano da fenantrolina em 846 e 722 cm^{-1} , da bipyridina em 771 cm^{-1} e a deformação angular C-H dentro do plano em 1142 cm^{-1} . Na Figura 33 são mostrados os espectros vibracionais na região menos energética.

Figura 33 - Espectros de infravermelho dos complexos (a) NAT11 na região de 1750 a 400 cm^{-1}
(b) NAT12 na região de 2000 a 400 cm^{-1}



(a)



Fonte: Autora (2018).

Na Tabela 13 estão resumidas as atribuições das bandas do espectro de infravermelho dos nitro complexos, além de mostrar uma comparação entre os complexos estudados e complexos similares da literatura (SILVA, 2004).

Tabela 13 - Atribuições das principais bandas presentes no espectro de infravermelho dos complexos NAT11, RBINO2 = *cis*-[Ru(bpy)₂(Imd)NO₂]PF₆, NAT12, RBSONO2 = *cis*-Na[Ru(bpy)₂(SO₃)NO₂] em cm⁻¹

Atribuição	NAT11	RBINO2*	NAT12	RBSONO2*
vN-H	3407	3352 e 3138	-	-
v _{ass} C-H	3145	2958	-	3113
v _{sim} C-H	3076	2874	3082	3076
vC=C	1602	1443	1602	1442
vC=N	1466,1445 e 1426	1465	1470, 1444 e 1427	1564 e 1469
v _{ass} NO ₂ ⁻	1330	1340	1325	1305
v _{sim} NO ₂ ⁻	1284	1280	1290	1271
vSO ₃ ⁻²	-	-	1015, 958, 633 e 524	1031, 962, 626 e 516
δC-H dentro do plano	1100	-	1142	-
δC-H fora do plano (phen)	724	-	846 e 722	-
δC-H fora do plano (bpy)	764	765	771	767
vPF ₆ ⁻	841 e 557	844 e 559	-	-

*Silva, 2004

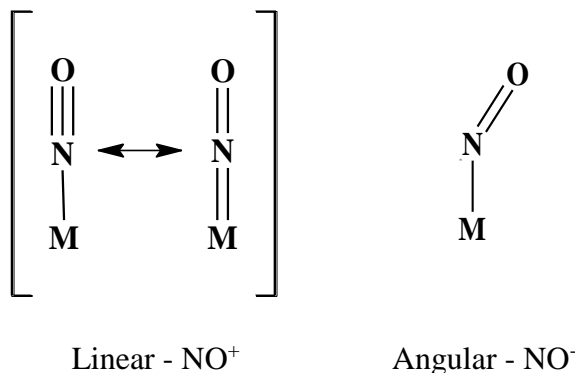
Fonte: Autora (2018).

Ao comparar os dados da Tabela 13, verifica-se que as bandas mais energéticas referentes aos estiramentos N-H, C-H e C=C nos complexos NAT11 e NAT12, apresentaram maior frequência que os complexos da literatura RBINO2 e RBSONO2. Além disso, observa-se a presença das deformações angulares C-H dentro do plano dos ligantes polipiridínicos e fora do plano atribuída a fenantrolina apenas nos nitro complexos estudados neste trabalho. De modo geral, todas as bandas apresentaram pequenas alterações nas frequências de estiramento, em razão da composição química dos complexos em análise serem diferentes, ou seja, os complexos em estudo contém uma bipyridina e uma fenantrolina e os complexos da literatura duas bipyridinas.

5.3.3 Espectro de infravermelho dos complexos NAT21 e NAT22

No estudo dos nitrosilo complexos, a espectroscopia vibracional na região do infravermelho é de grande auxílio na identificação do estado de oxidação do óxido nítrico, visto que o modo de coordenação deste ligante ao centro metálico pode ocorrer de duas formas (LOPES, 1997), como mostra a Figura 34.

Figura 34 - Geometrias de coordenação do NO a um centro metálico



Fonte: Autora (2018).

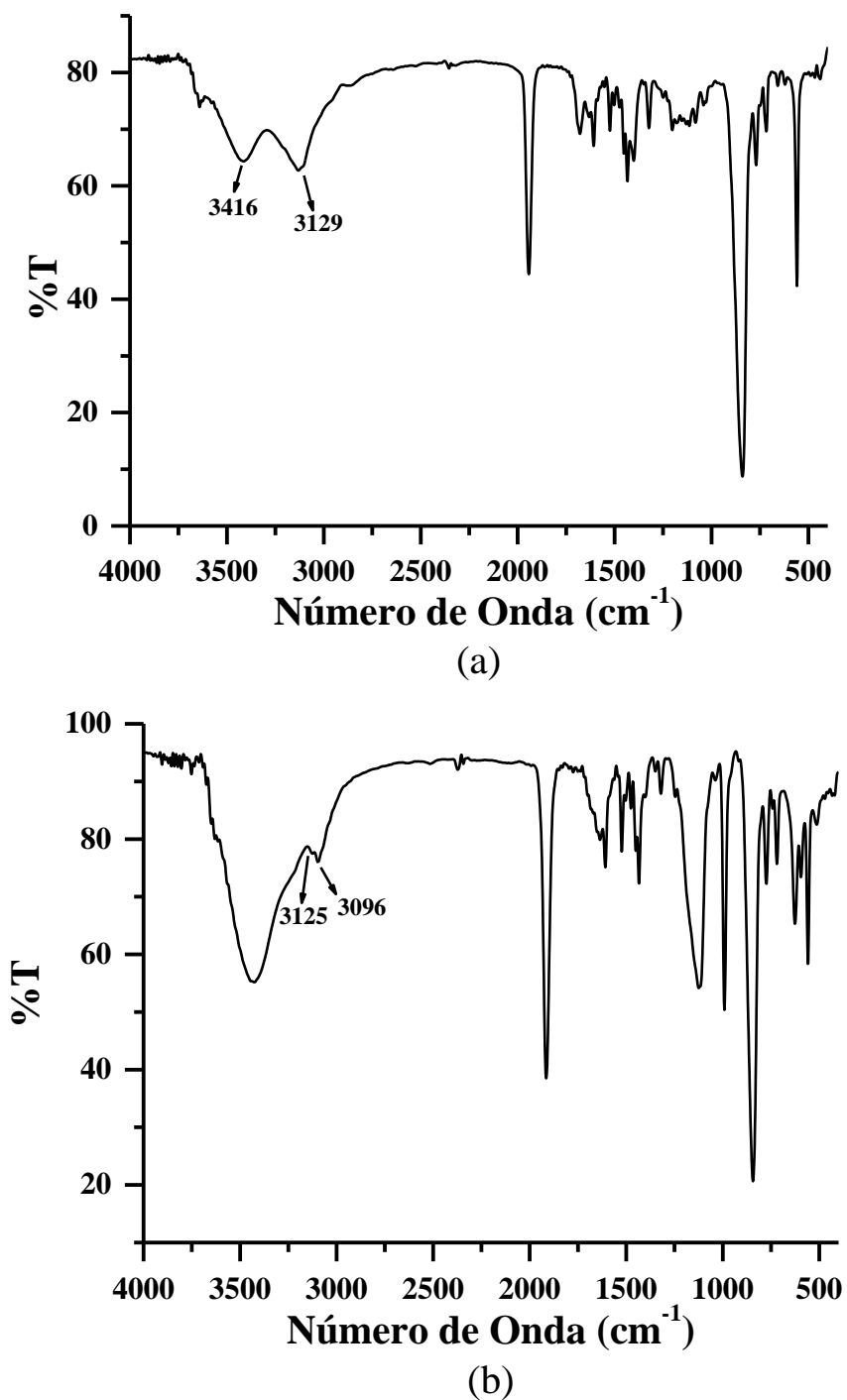
Quando o NO está coordenado na forma linear observa-se na região do infravermelho elevadas frequências de estiramento, como consequência do menor comprimento da ligação M-N e susceptibilidade de sofrer ataques nucleofílicos. Isto ocorre porque a geometria linear é um híbrido das estruturas mostradas, cuja retrodoação entre o metal na forma reduzida e o nitrogênio, enfraquece a ligação tripla N≡O. O fato do orbital π^* da molécula NO ser o orbital envolvido na retrodoação, tem como causa a diminuição na ordem de ligação que altera parcialmente o caráter de N≡O para o caráter de N=O. Desse modo, a coordenação na forma NO⁺ é caracterizada no infravermelho por uma banda de absorção intensa na região de 1800 a 1970 cm⁻¹ (FORD et al., 1998; KUMAR et al., 2013).

Quanto a geometria angular, observam-se baixas frequências de estiramento NO, em decorrência das ligações M-N serem maiores e sofrerem ataques eletrofílicos. Neste caso, verifica-se no espectro de infravermelho uma banda com a frequência de estiramento na região de 1720 a 1400 cm⁻¹ referente a forma NO⁻ (MCCLEVERTY, 2004).

Neste trabalho, os nitrosilo complexos de rutênio estudados apresentaram a frequência de estiramento NO acima de 1900 cm⁻¹, indicando que a coordenação deste ligante está associada a forma NO⁺.

Os espectros do infravermelho dos complexos NAT21 e NAT22, obtido em pastilha de KBr na região de 4000 a 400 cm^{-1} são apresentados na Figura 35. Na região de maior energia do espectro, observa-se no complexo NAT21 a banda em 3416 cm^{-1} correspondente ao estiramento N-H do ligante imidazol. Nessa região ainda constata-se bandas em comum aos nitrosilo complexos referente aos estiramentos C-H no carbono sp^2 dos anéis aromáticos.

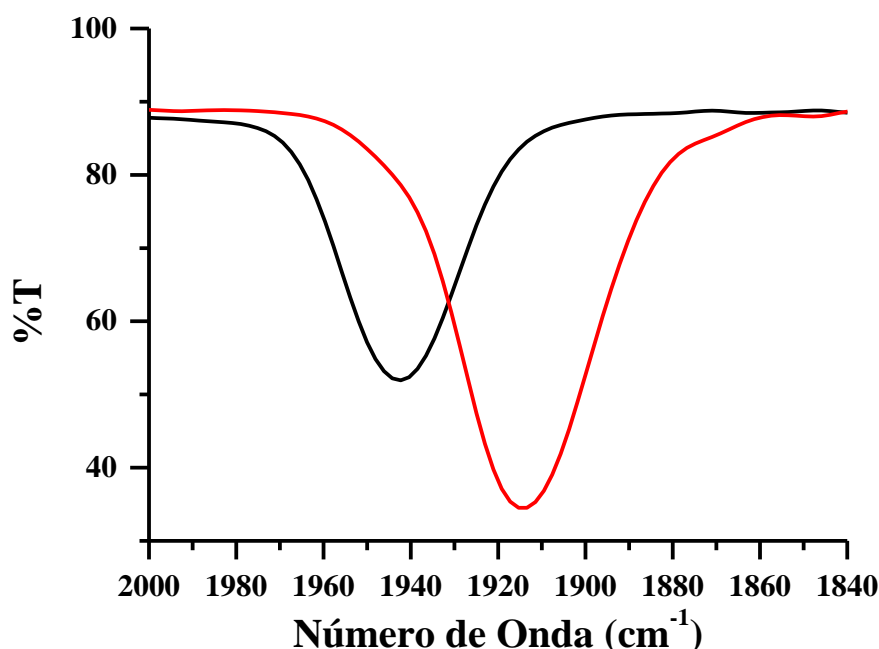
Figura 35 - Espectro de infravermelho dos complexos (a) NAT21 (b) NAT22



Fonte: Autora (2018).

Analisando o espectro vibracional o estiramento NO^+ se destaca pela forte intensidade e também por indicar que este ligante está coordenado ao centro metálico Ru^{2+} . No complexo com o ligante imidazol observa-se que a frequência de estiramento NO^+ está em torno de 1942 cm^{-1} . Já quando se tem o complexo com ligante sulfito verifica-se o estiramento NO^+ em 1914 cm^{-1} . Essa diferença na frequência vibracional é característica do ligante auxiliar e está diretamente relacionada com a força de interação que ocorre entre o metal e o NO. Em geral, o deslocamento do estiramento para região de menor energia, decorre da diminuição da ordem de ligação e enfraquecimento da ligação N-O. A Figura 36 apresenta a sobreposição dos νNO dos complexos NAT21 e NAT22.

Figura 36 - Sobreposição dos espectros de infravermelho na região de 2000 a 1840 cm^{-1} dos complexos NAT21 em preto e NAT22 em vermelho



Fonte: Autora (2018).

Para o nitrosilo complexo com o ligante imidazol é de se esperar maiores frequências de estiramento NO, devido a capacidade π receptora do imidazol, que torna a retrodoação para o NO menos efetiva, ocasionando um aumento da ordem de ligação do óxido nítrico e consequentemente, o fortalecimento da ligação entre os átomos de nitrogênio e oxigênio.

No complexo com o ligante sulfito observa-se que a frequência de estiramento do óxido nítrico foi deslocada para menores energias, isto ocorre devido à forte capacidade σ doadora do sulfito com o metal, que resulta numa retrodoação para o NO mais efetiva, por isso a ordem de ligação diminui, tendo como consequência o enfraquecimento do caráter da ligação $\text{N}=\text{O}$.

Ao comparar os dados da Tabela 14, nota-se que as frequências de estiramento NO⁺ estão na mesma região para complexos similares da literatura.

Tabela 14 - Dados comparativos das frequências de estiramento NO⁺ presentes em complexos similares da literatura

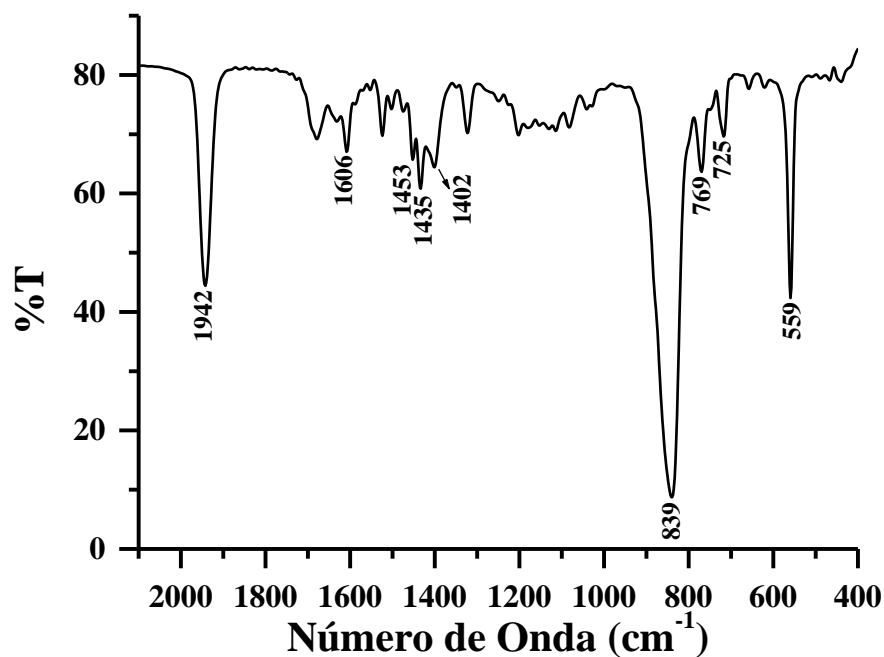
Complexo	νNO^+ (cm ⁻¹)	Referência
<i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)(Imd)NO](PF ₆) ₃	1942	Presente trabalho
<i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)(SO ₃)NO]PF ₆	1914	Presente trabalho
<i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (Imd)NO](PF ₆) ₃	1944	SILVA et al., 2006
<i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (SO ₃)NO]PF ₆	1911	SILVA et al., 2006
<i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (py)NO](PF ₆) ₃	1947	SAUAIA et al., 2003
[Ru(phen) ₂ (py)NO](PF ₆) ₃	1951	GODWIN; MEYER, 1971
[Ru(bpy)(terpy)NO](PF ₆) ₃	1944	LIMA et al., 2006
<i>cis</i> -[Ru(phen) ₂ (NO ₂)NO](PF ₆) ₂	1941	COSTA, 2013

Fonte: Autora (2018).

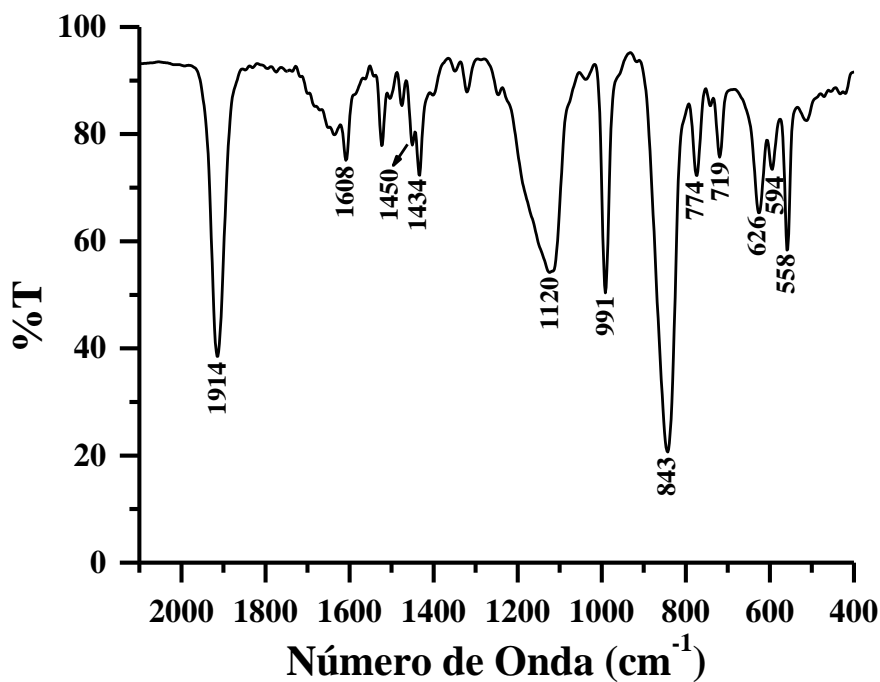
Na região de menor energia reportada na Figura 37, o complexo NAT21 exibe bandas de 1606 a 1402 cm⁻¹ referente aos estiramentos C=C e C=N. As bandas em 725 e 769 cm⁻¹ são correspondentes as deformações angulares C-H fora do plano dos ligantes polipiridínicos e os estiramentos vibracionais do íon PF₆⁻ são observados em 839 e 559 cm⁻¹.

No complexo NAT22 também observam-se bandas referente ao estiramento C=C e C=N em torno de 1608 a 1434 cm⁻¹. Os modos vibracionais do grupo SO estão presentes em 1120, 991, 626 e 594 cm⁻¹ atribuídos aos estiramentos $\nu_1(A_1)$, $\nu_3(E)$, $\nu_2(A_1)$ e $\nu_4(E)$ do ligante sulfito, mostrando que este encontra-se coordenado via átomo de enxofre, em razão da existência de uma única banda referente ao estiramento $\nu_3(E)$ (NAKAMOTO, 1978), já discutida anteriormente. Além disso, o complexo apresenta as deformações angulares C-H fora do plano em 719 e 774 cm⁻¹ associada aos ligantes fenantrolina e biperidina, respectivamente. Por último, ainda verificou-se as bandas em 843 e 558 cm⁻¹ do íon PF₆⁻.

Figura 37 - Espectros de infravermelho dos complexos na região de 2100 a 400 cm^{-1} (a) NAT21
(b) NAT22



(a)



(b)

Fonte: Autora (2018).

Na Tabela 15 são apresentados os principais modos vibracionais referentes aos nitrosilo complexos de rutênio. Tais valores condizem com os reportados na literatura SILVA et al., 2006, indicando de fato, a formação dos complexos estudados.

Tabela 15 - Atribuições das principais bandas presentes no espectro de infravermelho dos complexos NAT21 e NAT22 em cm^{-1}

Atribuição	NAT21	NAT22
$\nu\text{N-H}$	3416	-
$\nu\text{C-H}$	3129	3125 e 3096
νNO^+	1942	1914
$\nu\text{C=C}$	1606	1608
$\nu\text{C=N}$	1453, 1435 e 1402	1450 e 1434
νSO_3^{-2}	-	1120, 991, 626 e 594
$\delta\text{C-H}$ fora do plano	725	719
$\delta\text{C-H}$ fora do plano	769	774
νPF_6^-	839, 559	843 e 558

Fonte: Autora (2018).

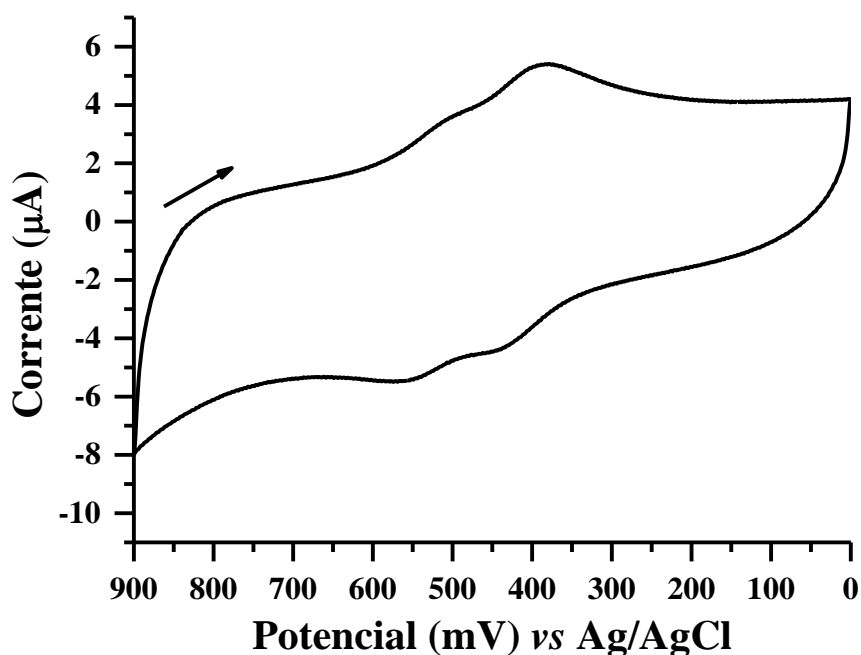
5.4 Eletroquímica

As técnicas eletroquímicas são utilizadas em diversas áreas da química para avaliar os processos de oxidação e redução das espécies envolvidas (ZANELLO, 2003). Nos compostos de coordenação, utilizam-se essas técnicas principalmente para determinar o potencial redox, e a partir deste, analisar a natureza das ligações metal-ligante. De modo geral, ligantes com caráter doador, tendem a deslocar o potencial do metal para menores valores, devido a densidade eletrônica estar sob o metal. No entanto, ligantes com caráter receptor tendem a deslocar o potencial do centro metálico para maiores valores, em razão da densidade eletrônica do metal ser deslocada para o ligante (JOHNSON; SHEPHERD, 1984).

5.4.1 Voltametria cíclica do complexo NAT00

O voltamograma cíclico do complexo NAT00 obtido em $\text{KCl } 0,1 \text{ mol L}^{-1}$, como mostra Figura 38, apresenta os processos referente ao par redox $\text{Ru}^{3+/2+}$. Ao analisar o voltamograma observa-se que o potencial de meia-onda em 410 mV é atribuído ao complexo precursor e o potencial de meia-onda em 556 mV é correspondente ao íon complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{bpy})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$.

Figura 38 - Voltamograma cíclico a 100 mV/s para o eletrodo de carbono vítreo na presença do complexo NAT00 em solução aquosa de KCl 0,1 mol L⁻¹ pH 3,5



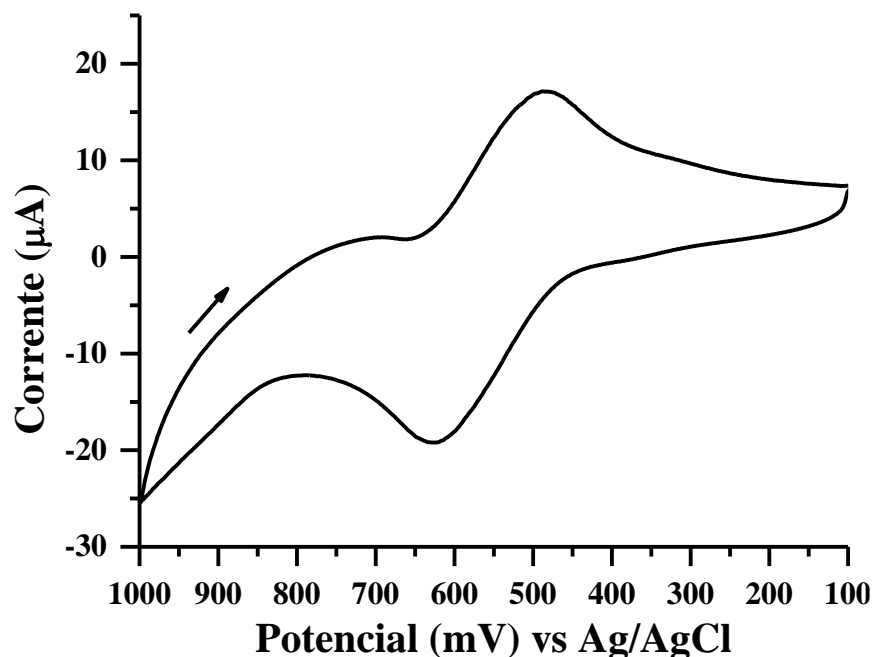
Fonte: Autora (2018).

Ao iniciar a análise, observa-se que mesmo usando KCl como eletrólito não foi possível verificar o processo redox referente somente ao complexo precursor, pois ao dissolver o complexo no eletrólito ocorre a labilização de um íon cloreto por uma molécula de água, portanto, além de verificar o processo correspondente ao complexo com o cloreto coordenado, nota-se também o processo redox condizente a água coordenada.

É interessante ressaltar que na série espectroquímica, a água é considerada um ligante π inocente, apresentando um efeito de desdobramento mais forte que o cloreto, cujo caráter é π doador. Deste modo, o cloreto pode doar densidade eletrônica para o centro metálico, facilitando o processo de oxidação e provocando o deslocamento do potencial para menores valores. Por isso, observa-se o potencial redox do complexo NAT00 deslocado para menores valores quando comparado com o complexo *cis*-[Ru(bpy)(phen)(H₂O)₂](PF₆)₂.

Para constatar que o maior potencial presente no voltamograma do complexo precursor é realmente referente ao diaqua complexo, foi obtido o voltamograma cíclico deste último, conforme Figura 39. Ao analisar o voltamograma verifica-se que o potencial de meia-onda é 556 mV, o mesmo potencial observado no complexo de partida.

Figura 39 - Voltamograma cíclico a 100 mV/s para o eletrodo de carbono vítreo na presença do complexo *cis*-[Ru(bpy)(phen)(H₂O)₂](PF₆)₂ em solução aquosa de KCl 0,1 mol L⁻¹ pH 3,5



Fonte: Autora (2018).

De modo complementar, foi realizado uma comparação do potencial redox entre complexos similares da literatura com os complexos precursor e o diaqua presente neste trabalho. De acordo com a Tabela 16, observa-se que o complexo *cis*-[Ru(bpy)₂Cl₂] e o seu diaqua (WALSH, 1982), também apresentaram potenciais diferentes, em razão da diferença dos ligantes cloreto e água coordenados ao centro metálico.

Tabela 16 - Dados comparativos dos potenciais de meia-onda entre complexos da literatura com os complexos precursor e o diaqua

Complexo	E _{1/2} (mV)	Referência
^a <i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)Cl ₂]	410	Presente trabalho
^a <i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)(H ₂ O) ₂](PF ₆) ₂	556	Presente trabalho
^b <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ Cl ₂]	590	WALSH, 1982
^b <i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (H ₂ O) ₂](PF ₆) ₂	630	WALSH, 1982

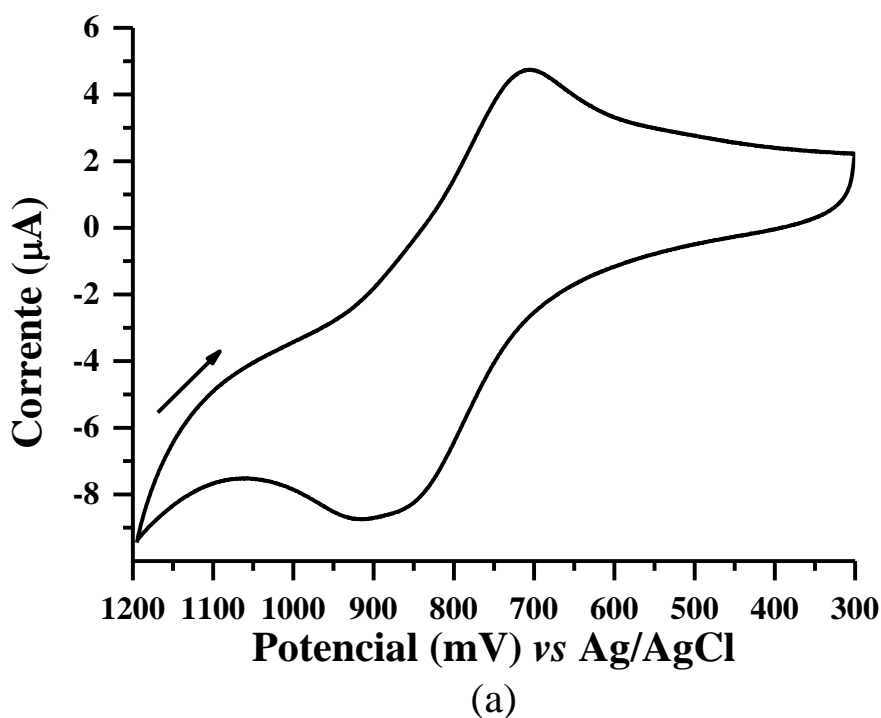
^aKCl 0,1 mol L⁻¹ ^bTBAH 0,1 mol L⁻¹

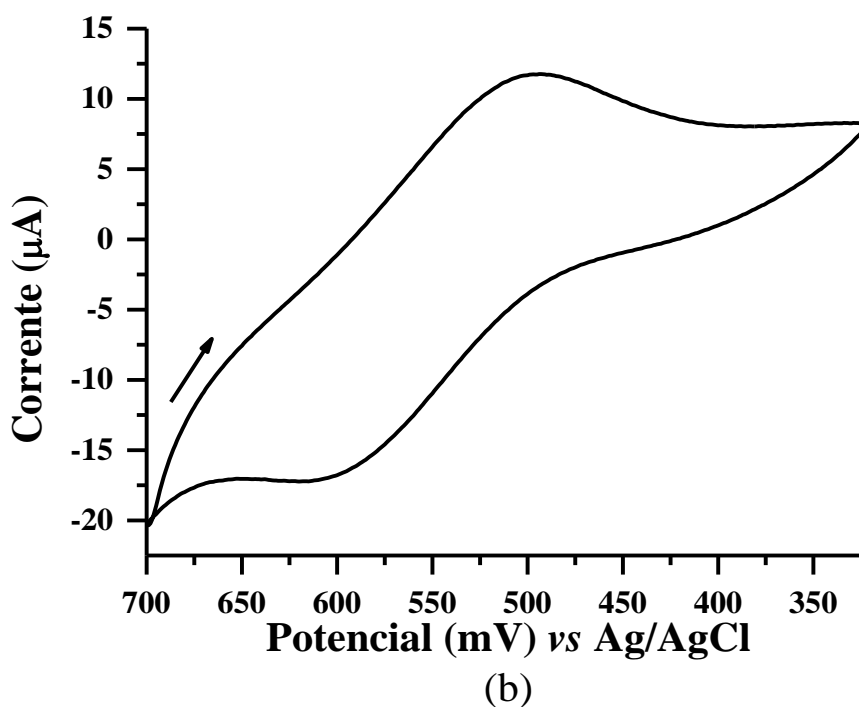
Fonte: Autora (2018).

5.4.2 Voltametria cíclica dos complexos NAT11 e NAT12

Os voltamogramas cíclicos dos complexos NAT11 e NAT12, apresentaram apenas um processo de oxido-redução referente ao par redox $\text{Ru}^{3+/2+}$, como destaca a Figura 40. A substituição dos ligantes cloretos, presentes no complexo de partida, por uma molécula de nitrito e o ligante auxiliar conferiu maior estabilidade ao centro metálico na forma reduzida Ru^{2+} , por isso observam-se potenciais de meia-onda mais positivo nos nitro complexos que o potencial do complexo precursor.

Figura 40 - Voltamogramas cíclicos a 100 mV/s para o eletrodo de carbono vítreo na presença dos complexos (a) NAT11 em solução aquosa de KCl 0,1 mol L⁻¹ pH 10,0 (b) NAT12 em solução aquosa de NaTFA 0,1 mol L⁻¹ pH 9,5





Fonte: Autora (2018).

O fato do ligante nitrito está coordenado ao centro metálico, provoca o deslocamento do potencial para maiores valores, em consequência do seu forte caráter π receptor. Entretanto ao comparar os dados da Tabela 17, observa-se que a diferença do potencial entre os nitro complexos ocorre pela modificação dos ligantes auxiliares: imidazol e sulfito.

Tabela 17 - Valores dos potenciais de meia-onda para os complexos NAT11 e NAT12 em solução aquosa de KCl 0,1 mol L⁻¹ pH 10,0 e NaTFA 0,1 mol L⁻¹ pH 9,5, respectivamente

Complexo	E _{1/2} (mV)
<i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)(Imd)NO ₂][PF ₆]	795
<i>cis</i> -Na[Ru(bpy)(phen)(SO ₃)NO ₂]	554

Fonte: Autora (2018).

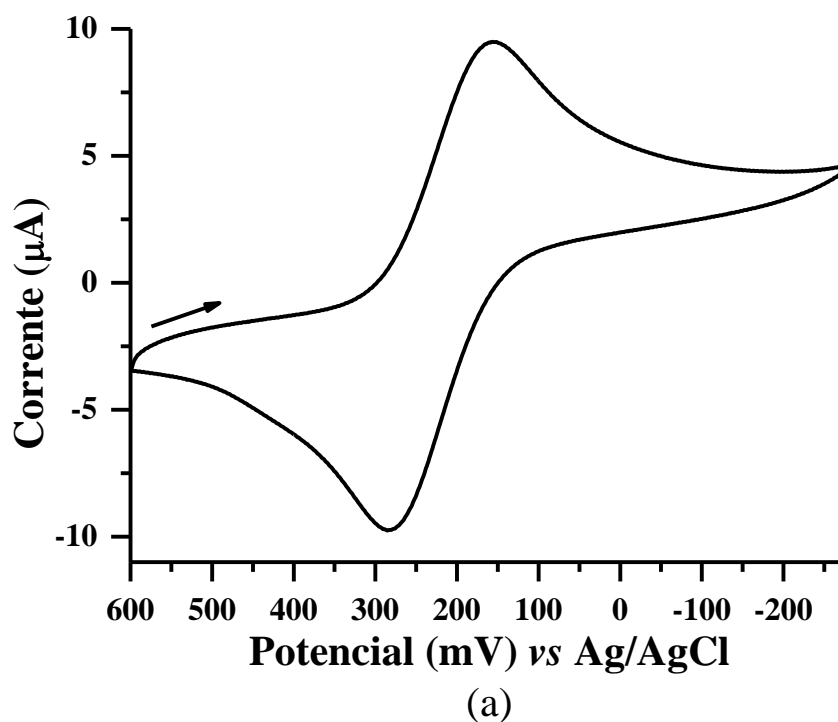
O nitro complexo com o ligante imidazol apresenta maior potencial de meia-onda, em razão deste ligante ter capacidade π receptora, que confere uma deficiência no centro metálico e dificulta o processo de transferência de elétrons. No entanto, quando a molécula de sulfito está coordenada, observa-se um menor potencial redox, devido ao forte caráter σ doador desta molécula, que causa um aumento na densidade eletrônica do metal e facilita o processo de oxidação e redução que ocorre no centro metálico.

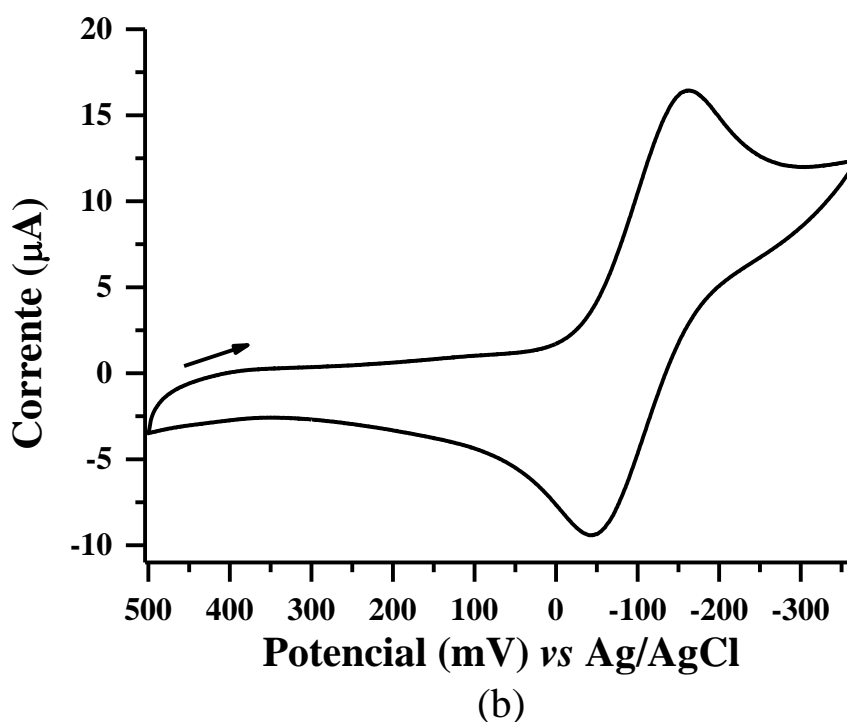
Dessa forma, os ligantes nitrito, imidazol e sulfito deslocaram o potencial de meia-onda do par redox $\text{Ru}^{3+/2+}$ para maiores valores do que no complexo precursor. Esta afirmação é condizente com os resultados obtidos na espectroscopia eletrônica dos nitro complexos. De acordo com o Uv-visível o nitrito e os ligantes auxiliares provocaram um maior desdobramento nos orbitais $d\pi$ do rutênio, causando um aumento de energia nas transições de transferências de carga dos ligantes bipyridina e fenantrolina.

5.4.3 Voltametria cíclica dos complexos NAT21 e NAT22

Os nitrosilo complexos de rutênio apresentaram um único processo referente ao par redox $\text{NO}^{+/0}$. A Figura 41 apresenta os voltamogramas cíclicos dos complexos NAT21 e NAT22 obtidos em NaTFA $0,1 \text{ mol L}^{-1}$.

Figura 41 - Voltamogramas cíclicos a 100 mV/s para o eletrodo de carbono vítreo na presença dos complexos (a) NAT21 (b) NAT22 em solução aquosa de NaTFA $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ pH 3,0





Fonte: Autora (2018).

A Tabela 18 apresenta os valores dos potenciais de meia-onda dos nitrosilo complexos de rutênio.

Tabela 18 - Valores dos potenciais de meia-onda para os complexos NAT21 e NAT22 em solução aquosa de NaTFA 0,1 mol L⁻¹ pH 3,0

Complexo	E _{1/2} (mV)
<i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)(Imd)NO](PF ₆) ₃	219
<i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)(SO ₃)NO]PF ₆	-102

Fonte: Autora (2018).

Ao analisar os voltamogramas cíclicos e os dados da Tabela 18, observa-se que o complexo com o ligante imidazol deslocou o potencial de meia-onda para valores positivos, diferentemente do complexo com a molécula de sulfito em que nota-se um potencial negativo. Esta modificação no potencial do NO está diretamente relacionada com a capacidade de receber ou doar densidade eletrônica do ligante auxiliar.

Desse modo, constata-se que o caráter π receptor do ligante imidazol provoca no centro metálico uma deficiência de elétrons que enfraquece a transferência de carga do rutênio para o grupo nitrosilo, assim o NO experimenta uma diminuição na densidade eletrônica, a qual dificulta o processo de transferência de elétrons. Quando o ligante coordenado é o sulfito

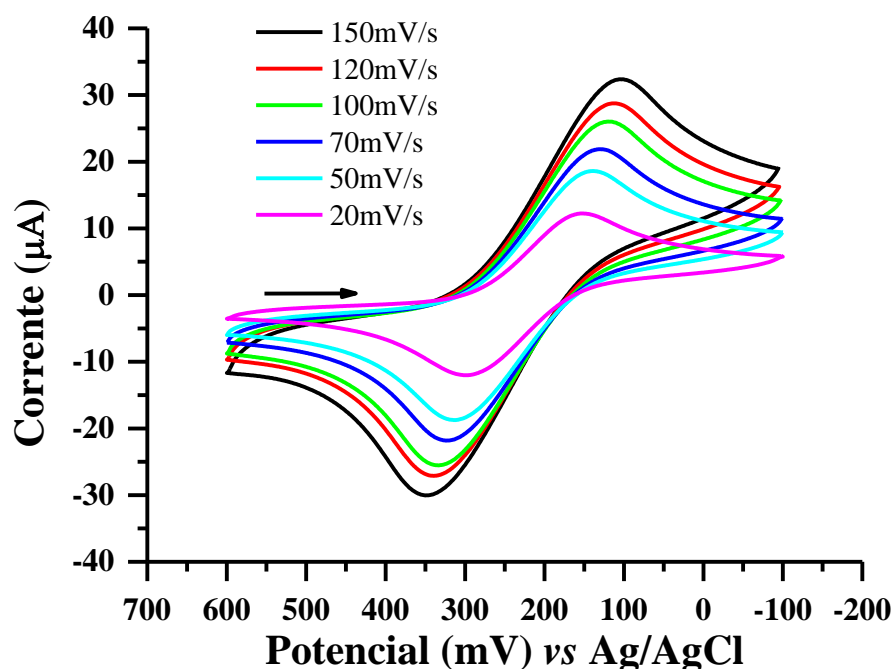
observa-se o oposto, devido ao forte poder σ doador deste ligante, que causa um aumento na densidade eletrônica do metal e, conseqüentemente, fortalece a transferência de carga do rutênio para o NO, neste caso o ligante nitrosil experimenta um aumento na densidade eletrônica que facilita o processo de redução e oxidação do NO.

Vale ressaltar que na janela de potencial analisada não é possível observar o potencial referente ao par redox $\text{Ru}^{3+/2+}$, pois ao coordenar o grupo nitrosil o potencial do metal é observado acima de 2,0 V (KUMAR et al., 2013).

Uma das formas de analisar a reversibilidade do processo redox é pela obtenção de voltamogramas cíclicos em diferentes velocidades de varredura. Os processos que apresentam tais parâmetros como: a corrente de pico diretamente proporcional a raiz quadrada da velocidade de varredura ($i_p \propto v^{1/2}$), os potenciais de pico independentes da velocidade de varredura, a diferença entre os potenciais de pico anódico e catódico em 59 mV para 1 elétron e o valor da razão $|i_{pa} / i_{pc}|$ próximo à 1 são considerados reversíveis (ROMANOWSKI; MANGRICH; NEVES, 2001). Deste modo, foi realizado o estudo da reversibilidade para os nitrosilo complexos de rutênio presentes neste trabalho.

Ao analisar os voltamogramas cíclicos para o complexo NAT21, Figura 42, observa-se que o aumento da velocidade de varredura, ocasiona um aumento na intensidade da corrente e um pequeno deslocamento dos picos catódicos e anódicos.

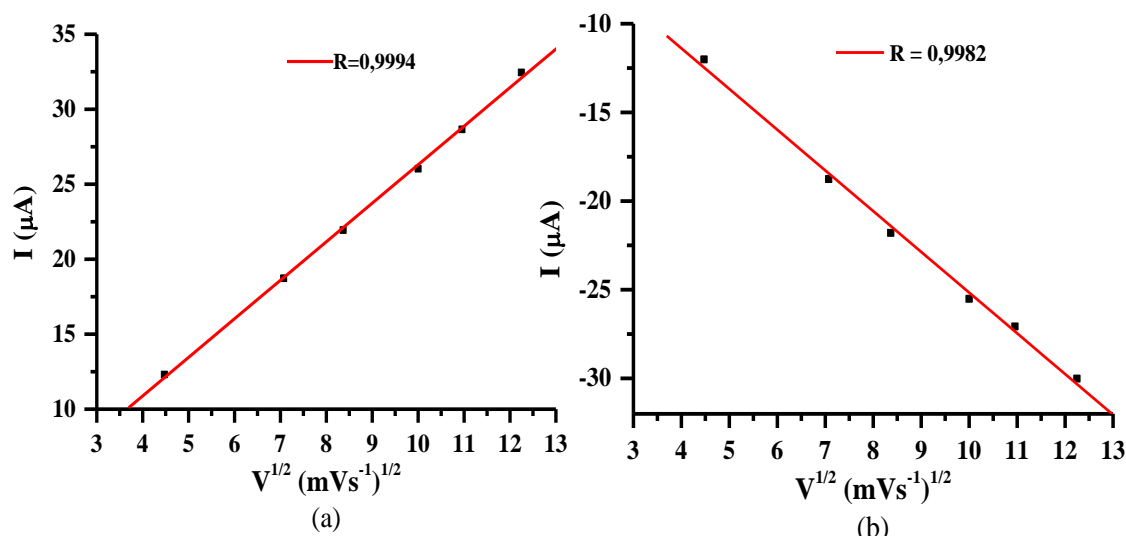
Figura 42 - Voltamogramas cíclicos em diferentes velocidades para o eletrodo de carbono vítreo na presença do complexo NAT21 em solução aquosa de NaTFA 0,1 mol L⁻¹ pH 3,0



Fonte: Autora (2018).

A Figura 43 apresenta o gráfico da proporcionalidade da corrente com a raiz quadrada da velocidade. Como nos processos reversíveis a corrente é diretamente proporcional a raiz quadrada da velocidade, observa-se que para esse parâmetro o complexo em estudo apresenta um perfil quase reversível, em razão dos dados experimentais coincidirem com o tratamento teórico, isto é, o valor do R está muito próximo de 1.

Figura 43 - Gráfico da corrente do pico catódico (a) e corrente do pico anódico (b) versus a raiz quadrada da velocidade de varredura do complexo NAT21



Fonte: Autora (2018).

A fim de complementar o estudo da reversibilidade, a Tabela 19 mostra os valores obtidos da diferença de potencial e da razão entre as correntes dos picos. Segundo os resultados, o processo redox do complexo NAT21 exibe um perfil quase reversível, pois mesmo com o valor da razão entre as correntes próximo a 1, a ΔE_p apresenta um valor muito maior que 59 mV.

Tabela 19 - Potenciais de pico catódico (E_{pc}) e anódico (E_{pa}) dos processos redox, diferença de potencial (ΔE_p) versus Ag/AgCl, correntes de pico catódico (i_{pc}) e anódico (i_{pa}) e o módulo da razão entre as correntes, resultados para a velocidade de 100 mV/s

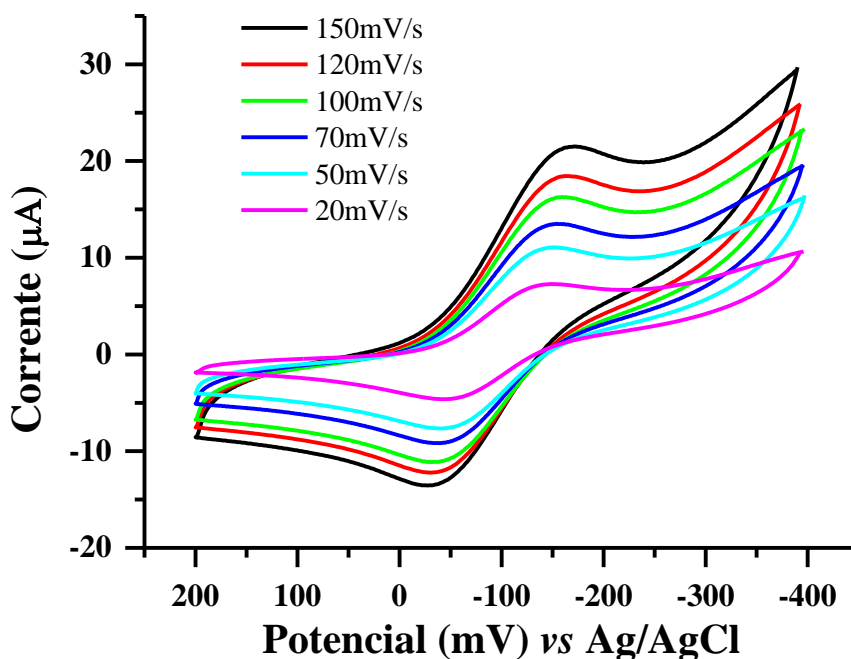
Complexo	NO ⁺⁰ / NO ^{0/+}					
	E_{pc} (mV)	E_{pa} (mV)	ΔE_p	i_{pc} (µA)	i_{pa} (µA)	$ i_{pc} / i_{pa} $
NAT21	118	334	216	25,9	-25,5	0,98

Fonte: Autora (2018).

Para o complexo NAT22 os voltamogramas cíclicos obtidos em diferentes velocidades são apresentados na Figura 44. Analisando os voltamogramas verifica-se que à medida que

aumenta a velocidade de varredura, os potenciais dos picos catódicos e anódicos sofrem um pequeno deslocamento.

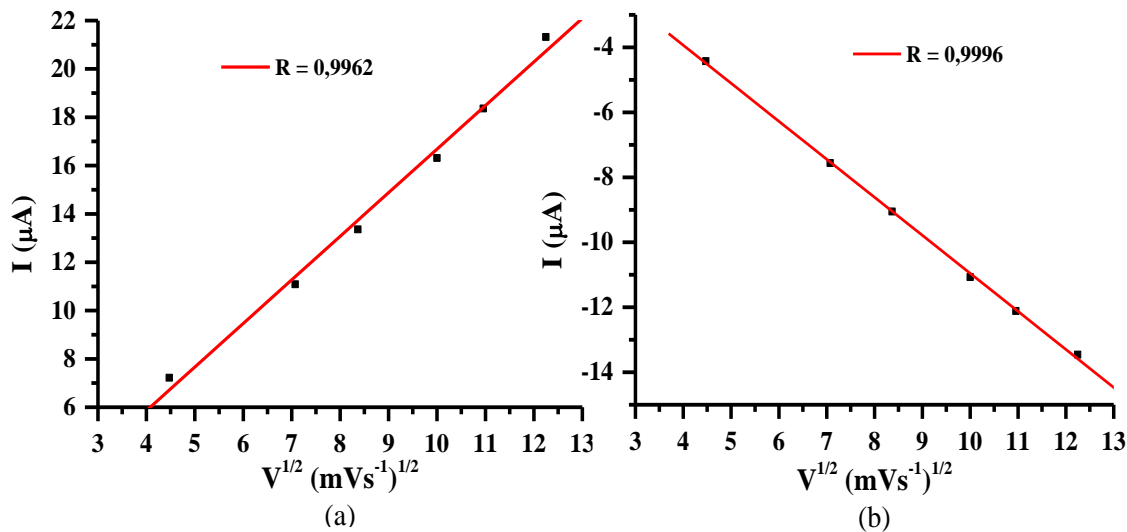
Figura 44 - Voltamogramas cíclicos em diferentes velocidades para o eletrodo de carbono vítreo na presença do complexo NAT22 em solução aquosa de NaTFA 0,1 mol L⁻¹ pH 3,0



Fonte: Autora (2018).

De acordo com a Figura 45, a corrente tem uma relação direta com a raiz quadrada da velocidade, como o valor de R está próximo a 1, para esse parâmetro o processo é eletroquimicamente quase-reversível.

Figura 45 - Gráfico da corrente do pico catódico (a) e corrente do pico anódico (b) versus a raiz quadrada da velocidade de varredura do complexo NAT22



Fonte: Autora (2018).

Adicionalmente, os resultados exibidos na Tabela 20 sobre a diferença do potencial e a razão entre as correntes dos picos não coincidem com os valores tabelados para processos considerados reversíveis. Portanto, analisando os parâmetros de reversibilidade, pode-se indicar que o complexo NAT22 apresenta um perfil quase-reversível.

Tabela 20 - Potenciais de pico catódico (E_{pc}) e anódico (E_{pa}) dos processos redox, diferença de potencial (ΔE_p) versus Ag/AgCl, correntes de pico catódico (i_{pc}) e anódico (i_{pa}) e o módulo da razão entre as correntes, resultados para a velocidade de 100 mV/s

Complexo	NO ⁺⁰ / NO ^{0/+}					
	E_{pc} (mV)	E_{pa} (mV)	ΔE_p	i_{pc} (μ A)	i_{pa} (μ A)	$ i_{pc} / i_{pa} $
NAT22	-150	-40	110	16,2	-11,1	0,68

Fonte: Autora (2018).

É interessante destacar que a interação dos ligantes coordenados com o centro metálico influencia diretamente o potencial redox do NO. Dessa maneira, a Tabela 21 exibe uma comparação do potencial de meia-onda do par redox NO⁺⁰, como também a frequência de estiramento NO⁺ de complexos da literatura que apresentam diferentes ligantes coordenados.

Tabela 21 - Dados comparativos dos potenciais de meia-onda e frequência de estiramento NO⁺ entre nitrosilo complexos de rutênio

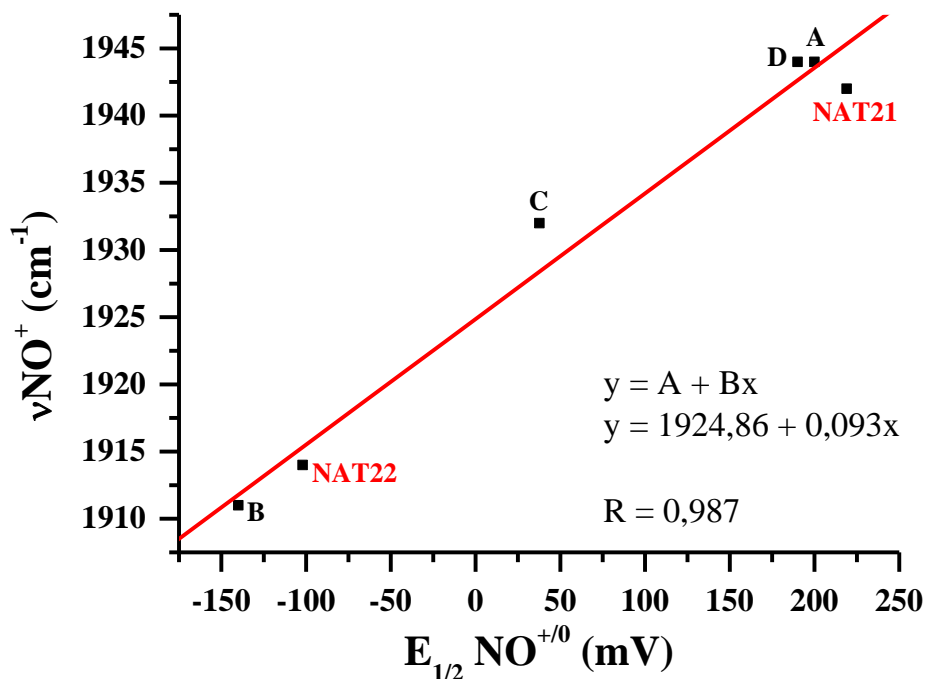
Complexo	$E_{1/2}$ (mV)	ν NO ⁺ (cm ⁻¹)	Referência
<i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)(Imd)NO](PF ₆) ₃	219	1942	Presente trabalho
<i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)(SO ₃)NO]PF ₆	-102	1914	Presente trabalho
<i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (Imd)NO](PF ₆) ₃ - A	200	1944	SILVA et al., 2006
<i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (SO ₃)NO]PF ₆ - B	-140	1911	SILVA et al., 2006
<i>cis</i> -[Ru(bpy) ₂ (TU)NO](PF ₆) ₃ - C	37,5	1932	OLIVEIRA, 2009
[Ru(bpy)(terpy)NO](PF ₆) ₃ - D	190	1944	LIMA et al., 2006

Fonte: Autora (2018).

Ao relacionar os valores da frequência de estiramento NO⁺ dos complexos descritos na Tabela 21 com o potencial de meia-onda do par redox NO⁺⁰, conforme o gráfico da Figura 46, observa-se uma relação direta entre esses parâmetros, visto que ambos são dependentes da densidade eletrônica do grupo nitrosil (TFOUNI et al., 2003). Contudo, as ligações do centro metálico com os demais ligantes afetam diretamente a densidade eletrônica sobre o NO, já que o caráter desses ligantes podem provocar alterações na transferência de carga do metal para o NO e, conseqüentemente modificar os valores de ν NO⁺ e $E_{1/2}$. Portanto, o maior estiramento de

NO^+ e o maior potencial são referentes ao complexo cuja retrodoação é menos efetiva para o ligante nitrosil, ou seja, o enfraquecimento da transferência de carga fortalece a ligação N-O e torna esse ligante deficiente em densidade eletrônica, sendo necessário um maior potencial para reduzi-lo.

Figura 46 - Correlação dos valores de νNO^+ e $E_{1/2}$ dos nitrosilo complexos de rutênio



Fonte: Autora (2018).

5.5 Estudo da reatividade dos nitrosilo complexos

5.5.1 Reação ácido-base e interconversão nitrosil-nitrito

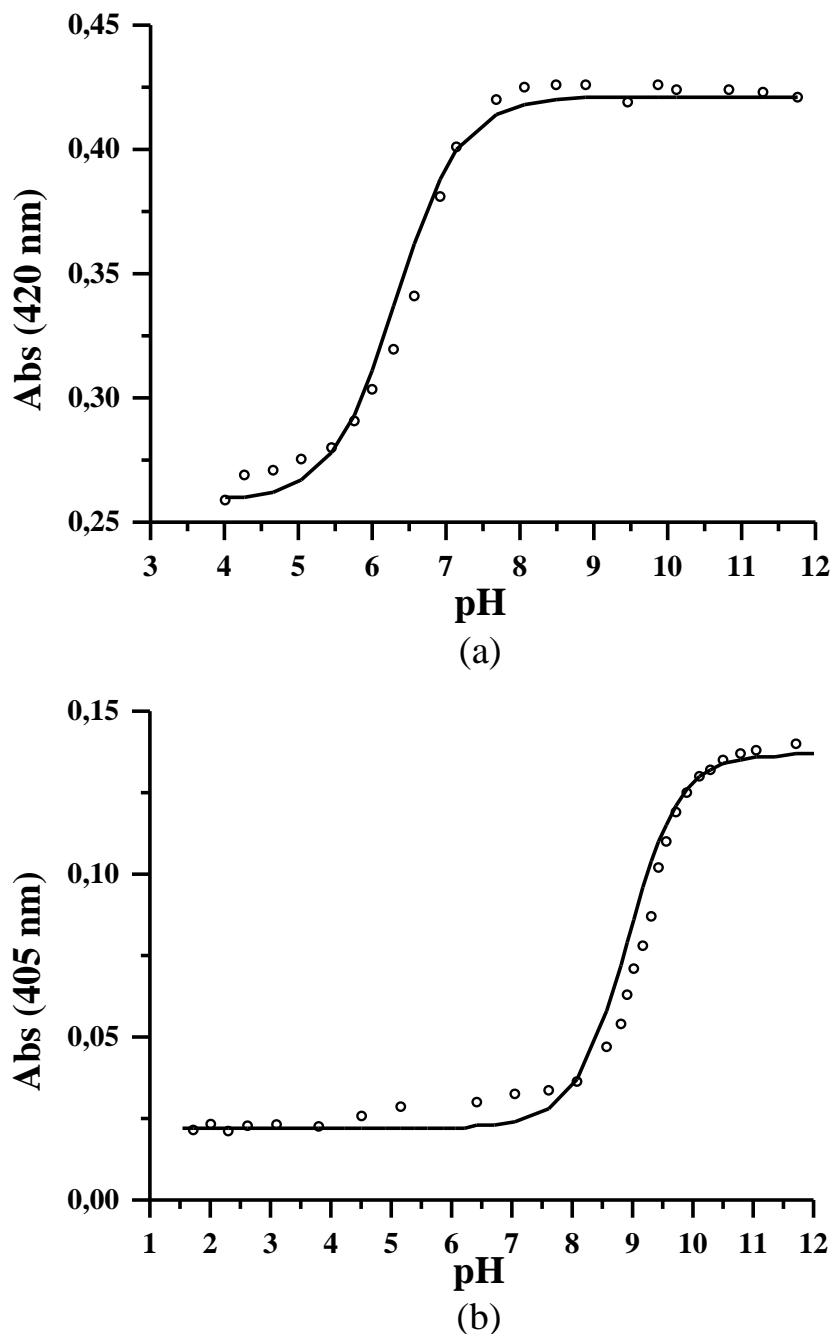
Os nitrosilo complexos de rutênio são susceptíveis a ataques nucleofílicos, em razão do caráter eletrofílico do ligante NO^+ . Nos complexos a conversão de NO^+ para NO_2^- ocorre em pH específico e depende da vulnerabilidade do ligante nitrosil ao ataque da hidroxila (TOGANO, 2000).

O estudo de interconversão nitrosil-nitrito foi realizado para os complexos NAT21 e NAT22, através do método espectrofotométrico, utilizando no acompanhamento o comprimento de onda de 420 e 405 nm, respectivamente, como mostra a Figura 47.

O equilíbrio ácido-base da conversão nitrosil-nitrito ocorre em diferentes pH para os complexos em estudo, devido a mudança do ligante auxiliar, visto que a alteração da densidade

eletrônica no centro metálico influencia diretamente a intensidade da retrodoação que ocorre do metal para o ligante nitrosil. Deste modo, o complexo com ligante imidazol apresenta pH de equilíbrio ácido base da conversão em 6,3 e o complexo com o ligante sulfito mostra o pH em 8,9.

Figura 47 - Gráfico de absorvância versus pH dos complexos (a) NAT21 (b) NAT22



Fonte: Autora (2018).

Ao comparar os valores do pH para conversão de nitrosil a nitrito, o complexo com o ligante imidazol exibe o menor valor de pH, em razão deste ligante ter um caráter π receptor,

que diminui a densidade eletrônica sob o metal e conseqüentemente, enfraquece a transferência de carga do metal para o ligante NO. O fato da densidade eletrônica sobre o ligante nitrosil diminuir, aumenta o seu caráter eletrofílico, de modo que a reação com a hidroxila se torna mais favorável (TFOUNI et al., 2003), por isso observa-se um menor pH de equilíbrio ácido-base.

Para o complexo com o ligante sulfito, verifica-se que o forte caráter σ doador deste ligante, provoca um aumento na densidade eletrônica do metal que fortalece a interação entre o rutênio e o NO. Sendo assim, o ligante nitrosil experimenta um aumento na densidade eletrônica e uma diminuição no caráter eletrofílico (BORGES et al., 1998; GOMES et al., 1998).

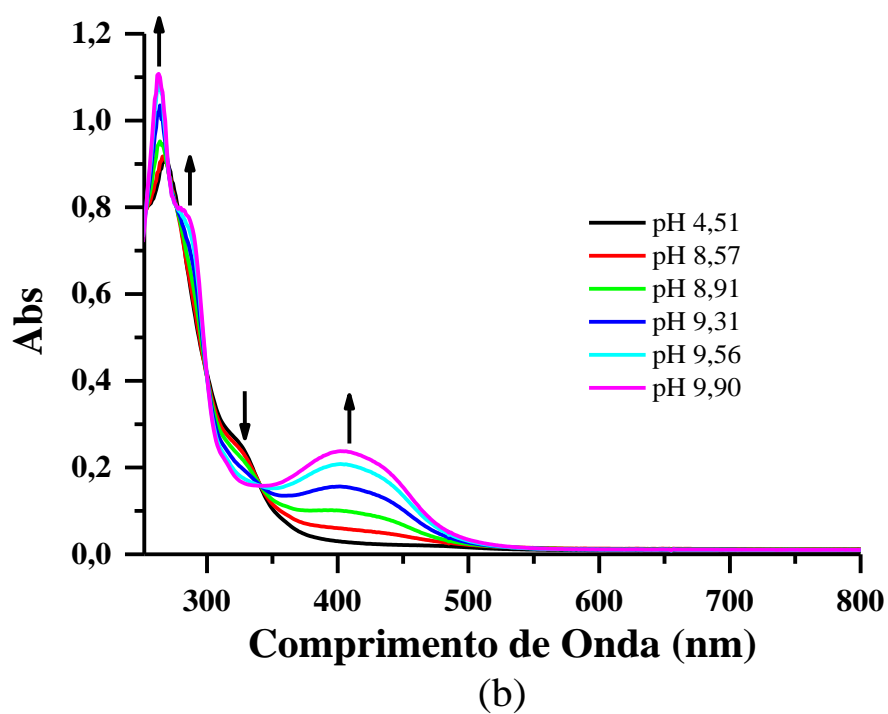
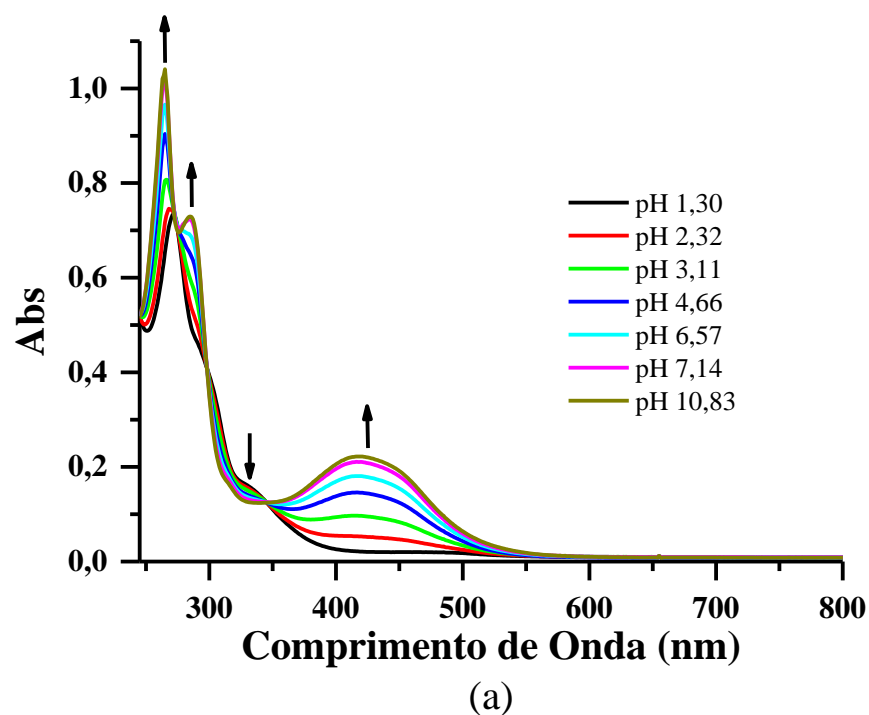
Considerando o pH de equilíbrio ácido-base dos nitrosilo complexos de rutênio, constata-se que o complexo com a molécula de sulfito é o mais promissor para o estudo em meio fisiológico, visto que no pH 7,4 este complexo apresenta o óxido nítrico na forma NO^+ , ao contrário do complexo com o ligante imidazol, que neste pH apresenta a molécula NO_2^- coordenada, em razão de já ter ocorrido a conversão.

Ao analisar os espectros eletrônicos em diferentes pH dos complexos NAT21 e NAT22, conforme Figura 48, observa-se um comportamento reversível em relação à reação ácido-base. Isso porque ao aumentar o pH das soluções contendo o complexo, através da adição de NaOH, nota-se consideráveis mudanças nos espectros eletrônicos. A princípio as transições de transferência de carga para os ligantes polipiridínicos foram deslocadas para regiões de menor energia devido a menor capacidade π receptora do ligante nitrito, se comparado ao nitrosil. Desta maneira, o desdobramento dos orbitais $d\pi$ do rutênio será menor para os nitro complexos, por isso será necessária uma menor energia para que essas transições de transferência de carga ocorram.

A reversibilidade da interconverção foi comprovada pela adição de HTFA $2,0 \text{ mol L}^{-1}$ no final do experimento, em que foi observado a regeneração do espectro inicial, indicando assim que após a formação da espécie nitrito, esta retorna para a forma de NO sem a ocorrência de reações intermediárias nem a saída destas espécies da esfera de coordenação. A conversão do ligante nitrosil para nitrito nos complexos ocorrem segundo a reação:



Figura 48 - Espectros eletrônicos em diferentes valores de pH dos complexos (a) NAT21 (b) NAT22



Fonte: Autora (2018).

De modo complementar, calculou-se a constante de equilíbrio dos complexos em estudo e verificou-se uma relação direta entre essa constante e o caráter eletrofílico do ligante NO.

Portanto, quanto maior a deficiência eletrônica sobre o NO, mas facilmente ocorre o ataque nucleofílico da hidroxila, convertendo o ligante nitrosil a nitrito (BORGES et al., 1998).

A Tabela 22 exibe uma relação entre a constante de equilíbrio e a frequência de estiramento do grupo nitrosil dos complexos presentes neste trabalho e na literatura. Analisando os dados observa-se que o caráter π receptor do ligante imidazol, eleva o valor da constante de equilíbrio e aumenta a frequência de estiramento do ligante nitrosil. Logo, esses parâmetros são diretamente proporcionais, ou seja, o complexo que apresenta o maior valor de νNO^+ , conseqüentemente tem a maior constante de equilíbrio ácido-base.

Tabela 22 - Valores para a constante de equilíbrio ácido-base e νNO^+ dos complexos NAT21, RBINO = *cis*-[Ru(bpy)₂(Imd)NO](PF₆)₃, NAT22, RBSONO = *cis*-[Ru(bpy)₂(SO₃)NO]PF₆

Complexo	K_{eq}	νNO^+ (cm ⁻¹)	Referência
NAT21	$2,71 \times 10^{14}$	1942	Presente trabalho
RBINO	$1,42 \times 10^{16}$	1944	SILVA et al., 2006
NAT22	$5,48 \times 10^9$	1914	Presente trabalho
RBSONO	$1,74 \times 10^7$	1911	SILVA et al., 2006

Fonte: Autora (2018).

Ao comparar os complexos, observa-se que o νNO^+ do complexo NAT21 diminuiu em duas unidades em relação ao RBINO, ocasionando um menor valor da constante de equilíbrio. Já para o complexo NAT22 verifica-se um aumento de três unidades na frequência de estiramento quando comparado ao RBSONO, desse modo a K_{eq} também aumenta. É interessante ressaltar que os valores distintos de K_{eq} e νNO^+ indicam que os complexos NAT21 e NAT22 possuem uma composição estrutural diferente, visto que estes apresentam uma bipyridina e uma fenantrolina.

5.5.2 Voltametria de onda quadrada

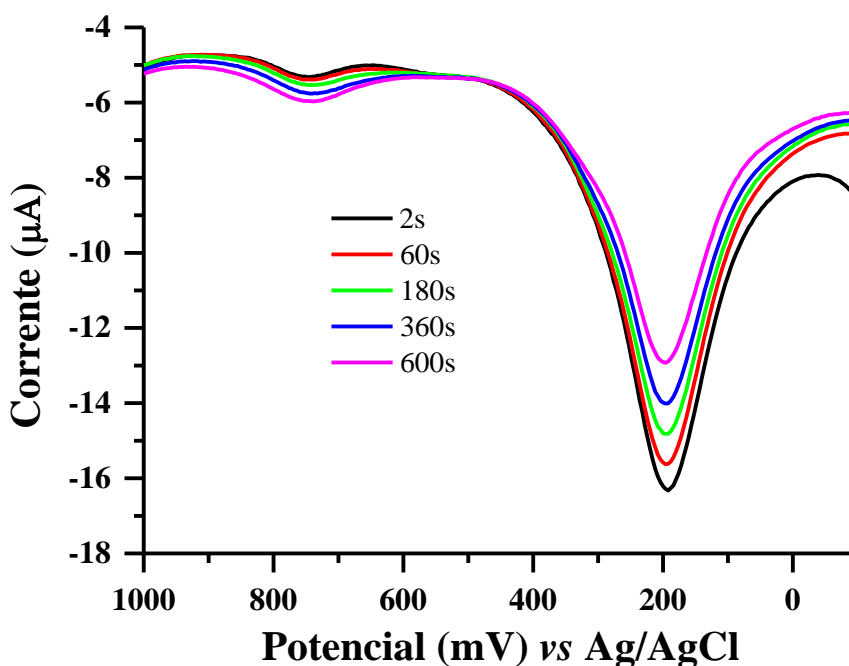
A voltametria de onda quadrada é uma análise de alta sensibilidade que utiliza elevadas velocidades de varredura e permite a obtenção rápida do voltamograma (LOPES, 2002). Neste trabalho essa voltametria foi usada para verificar a labilização do ligante nitrosil nos complexos NAT21 e NAT22.

No voltamograma do complexo com o ligante imidazol observa-se na primeira varredura anódica com dois segundos de polarização, um processo com maior intensidade de corrente em 198 mV referente a oxidação que ocorre no ligante nitrosil de NO^0 para NO^+ e

ainda, um segundo processo de menor corrente em 745 mV atribuído a oxidação do centro metálico de rutênio no aqua complexo formado após a liberação do ligante nitrosil, conforme Figura 49. É importante ressaltar que no início da varredura anódica todas as espécies encontram-se na forma reduzida.

A partir da segunda varredura anódica, cujo tempo de repouso foi de 60 segundos, verificou-se uma diminuição na corrente do potencial de 198 mV e um pequeno aumento na corrente referente ao potencial em 745 mV. Ao analisar as próximas varreduras observa-se que ao aumentar o tempo de polarização no eletrodo a corrente do potencial de oxidação do NO^+ diminui e a corrente atribuída a oxidação do metal aumenta. Isto ocorre, porque o processo de redução $\text{NO}^+ \rightarrow \text{NO}^0$ é seguido por uma reação química, em que ocorre a labilização do NO^0 e coordenação de uma molécula de água. A liberação do ligante nitrosil, provoca uma diminuição no desdobramento dos orbitais d do metal, causando uma desestabilização no processo referente ao par redox $\text{Ru}^{3+/2+}$, sendo portanto, possível observar o potencial de oxidação do metal.

Figura 49 - Voltamograma de onda quadrada a 100 mV/s para o eletrodo de carbono vítreo na presença do complexo NAT21 em solução aquosa de NaTFA 0,1 mol L⁻¹ pH 3,0

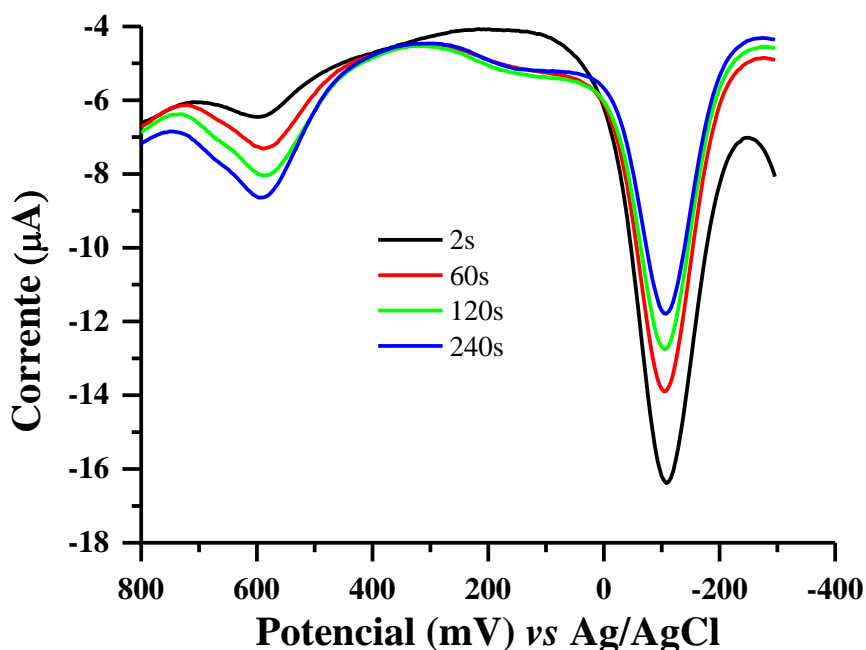


Fonte: Autora (2018).

Para o complexo com a molécula de sulfito coordenada, observa-se no início da varredura anódica a existência de um processo em -108 mV atribuído a oxidação de NO^0 para NO^+ e também um potencial em 592 mV com baixa intensidade de corrente referente a oxidação do metal na formação do aqua complexo, como mostra a Figura 50. Quando se aplica um tempo

de polarização maior, verifica-se o mesmo comportamento do complexo com o ligante imidazol, ou seja, ocorre uma diminuição da corrente no processo referente à oxidação do NO^+ e um aumento na intensidade de corrente do processo associado a oxidação do centro metálico de Ru^{2+} . Essa variação na corrente dos processos advém de uma reação química que ao reduzir o ligante NO^+ para NO^0 , este é liberado, devido ao enfraquecimento da ligação $\text{Ru}^{2+}\text{-NO}^0$ e em sua posição coordena-se uma molécula de água, formando o aqua complexo.

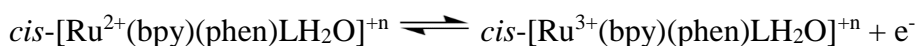
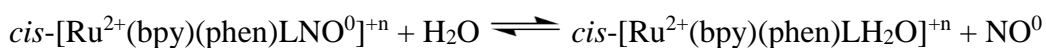
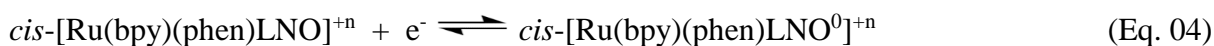
Figura 50 - Voltamograma de onda quadrada a 100 mV/s para o eletrodo de carbono vítreo na presença do complexo NAT22 em solução aquosa de NaTFA 0,1 mol L⁻¹ pH 3,0



Fonte: Autora (2018).

Ao comparar o estudo voltamétrico dos complexos com o ligante imidazol e sulfito, constata-se que a liberação do óxido nítrico ocorre com maior velocidade no complexo com a molécula de sulfito, visto que em menor tempo de polarização no eletrodo houve uma drástica diminuição na intensidade de corrente do processo referente ao ligante nitrosil, e um aumento do processo referente ao aqua complexo.

Os voltamogramas de onda quadrada analisados para os nitrosilo complexos de rutênio sugerem um mecanismo ECE (eletroquímico-químico-eletroquímico), o qual pode ser explicado pelas reações a seguir:



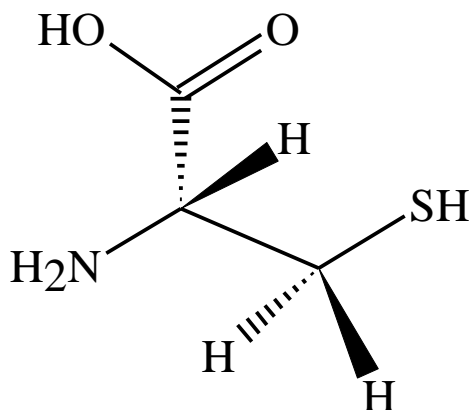
Os complexos NAT21 e NAT22 apresentaram comportamento eletroquímico semelhante a complexos da literatura (TFOUNI et al., 2003; VON POELHSITZ, 2005; LIMA et al., 2006; SILVA et al., 2006), além disso, o potencial de redução $\text{NO}^{+/0}$ mostra-se compatível com aqueles obtidos em processos fisiológicos, sugerindo que esses complexos tenham potencialidade na modulação de nitrosilo complexos capazes de doar NO no meio biológico.

5.5.3 Acompanhamento cinético da reação dos nitrosilo complexos com cisteína

O acompanhamento cinético foi realizado com o redutor biológico cisteína e os nitrosilo complexos NAT21 e NAT22.

A cisteína, cuja estrutura está na Figura 51, é um aminoácido que possui um grupo tiol na sua cadeia lateral, sendo encontrado em várias proteínas por todo organismo. Este tiol atua no mecanismo de liberação do NO, a partir de nitrosilo complexos, em razão das suas propriedades redutoras, além disso, com um pKa em torno de 8,3 referente ao grupo SH, sua atividade química pode ser regulada de acordo com a faixa de pH de interesse (LEHNINGER; NELSON, 1995).

Figura 51 - Estrutura química da L-cisteína



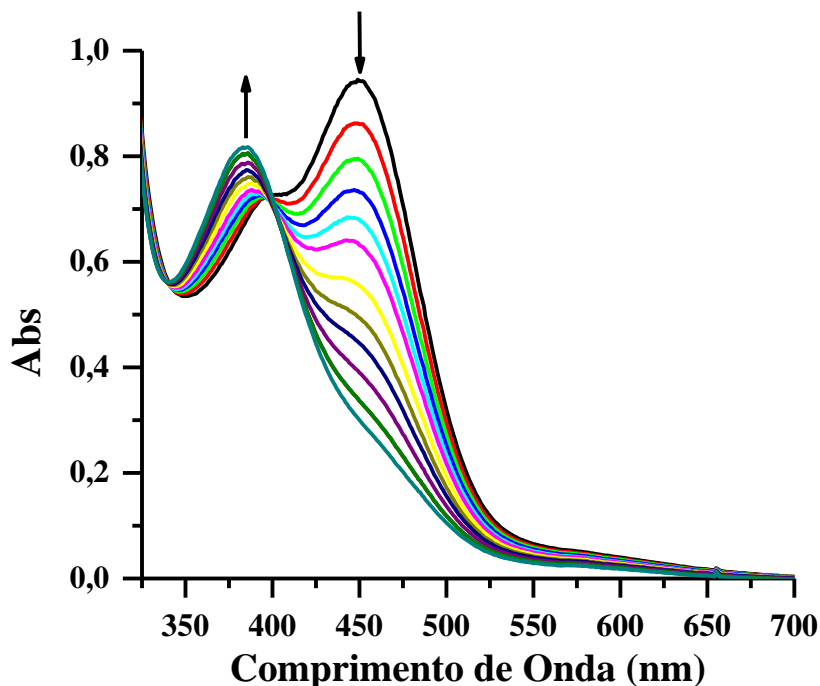
Fonte: Autora (2018).

A Figura 52 apresenta o acompanhamento espectrofotométrico da reação do íon complexo *cis*-[Ru(bpy)(phen)(Imd)NO]³⁺ com a cisteína na razão molar 1:20 NAT21 / cisteína em meio tamponado de ácido acético - acetato, pH = 3,02, em temperatura ambiente.

Inicialmente, ao adicionar o tiol a solução do nitrosilo complexo houve o aparecimento do primeiro intermediário com uma banda de absorção em torno de 450 nm, sendo atribuída ao aduto formado pelo ataque nucleofílico da cisteína ao nitrogênio do NO⁺ coordenado. Não foi possível acompanhar a formação desta espécie devido a velocidade de formação ser muita

rápida. Imediatamente, após a formação da primeira espécie houve a sua decomposição, seguida pela formação do segundo intermediário com uma banda em 380 nm referente ao ataque da segunda molécula de cisteína ao aduto.

Figura 52 - Variação espectral na região do Uv-visível da reação do complexo NAT21 com cisteína, em tampão acetato 0,1 mol L⁻¹, pH = 3,02



Fonte: Autora (2018).

De acordo com os valores de K_{Obs} da Tabela 23, observa-se que a velocidade de formação do segundo intermediário é menor que a velocidade de decaimento do primeiro. Logo, a segunda espécie formada é mais estável. O fato dos valores de K_{Obs} não serem diretamente proporcionais indicam que o crescimento da banda em 380 nm não está relacionado apenas ao desaparecimento da banda em 450 nm, provavelmente deve estar ocorrendo outras reações em paralelo, como por exemplo a formação da espécie $cis\text{-}[\text{Ru}(\text{bpy})(\text{phen})(\text{Imd})\text{NO}^0]^{2+}$. Além disso, também deve-se considerar que nesse pH de 3,02 a cisteína está na sua forma protonada, portanto no meio haverá duas espécies do tiol: RS^- e RSH .

Tabela 23 - Valores de K_{Obs} para formação do primeiro intermediário e decaimento do segundo do complexo NAT21

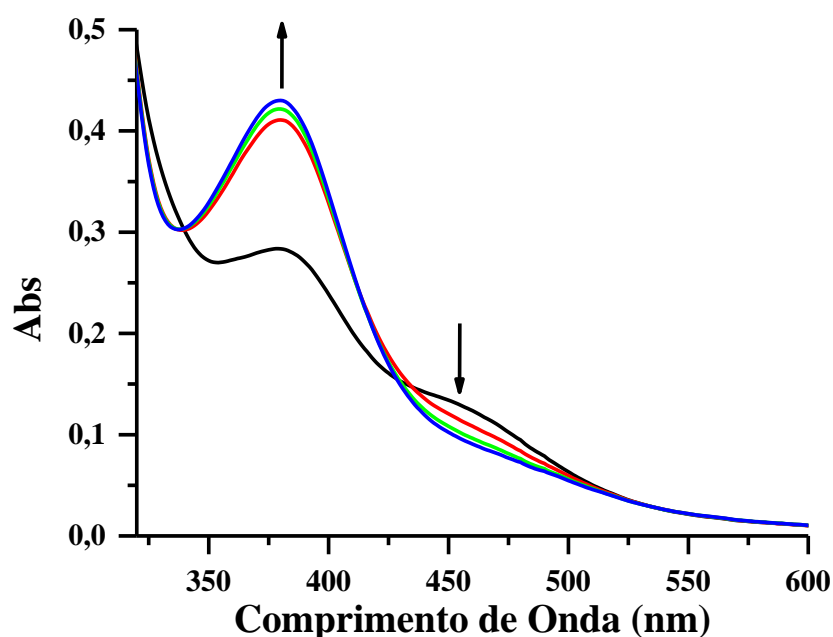
Comprimento de Onda (nm)	K_{Obs} (s^{-1})
450	$3,77 \times 10^{-3}$
380	$2,71 \times 10^{-3}$

Fonte: Autora (2018).

O acompanhamento espectrofotométrico para o íon complexo *cis*-[Ru(bpy)(phen)(SO₃)NO]⁺ com cisteína, pode ser observado na Figura 53, a qual foi realizado com a razão molar de 1:20 NAT22 / cisteína em tampão fosfato, pH = 7,4, na temperatura ambiente.

A reação do complexo NAT22 com o tiol ocorre muito rápida, de modo que não foi possível observar a formação, nem decaimento gradativo do primeiro intermediário. Mesmo iniciando o experimento rapidamente com 2s de intervalo, só foi possível detectar o desaparecimento do primeiro intermediário com absorção em torno de 450 nm, referente à formação do aduto entre o enxofre da cisteína e óxido nítrico e a formação do segundo intermediário com banda em 380 nm atribuída ao ataque da segunda molécula de tiol ao aduto.

Figura 53 - Variação espectral na região do Uv-visível da reação do complexo NAT22 com cisteína, em tampão fosfato 0,1 mol L⁻¹, pH = 7,4

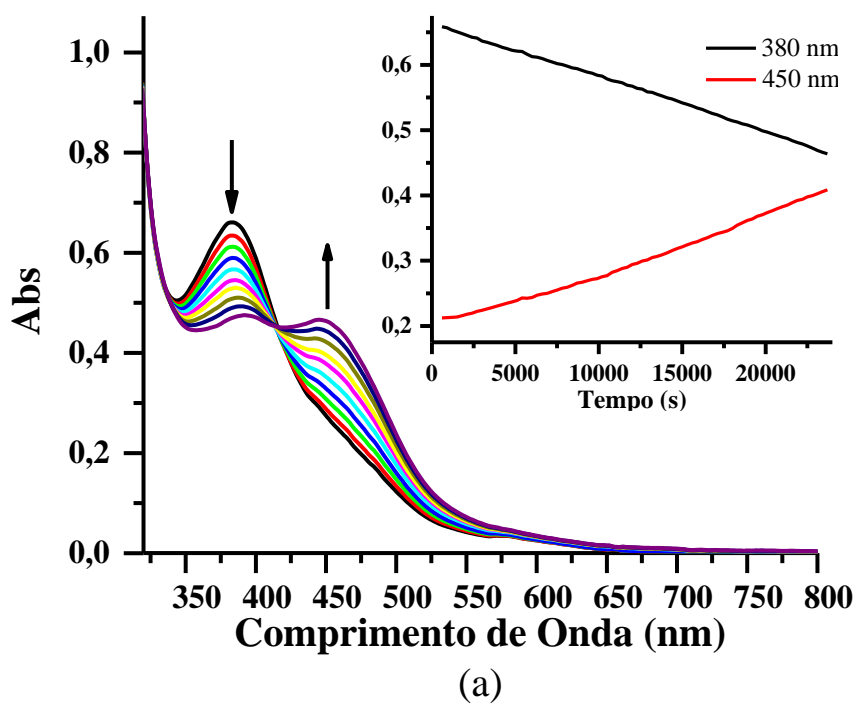


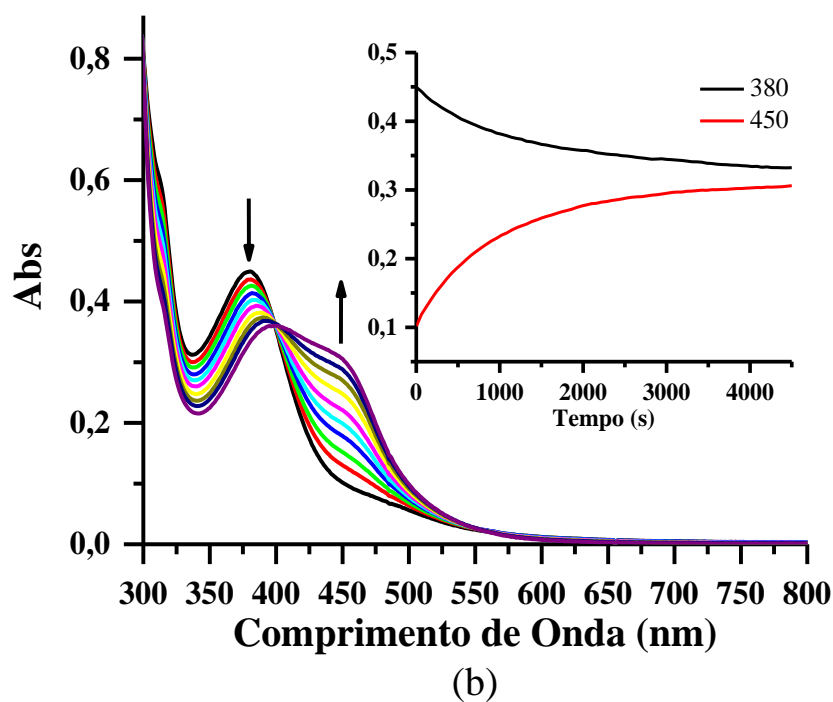
Fonte: Autora (2018).

Devido a condição experimental não foi viável calcular os valores de K_{Obs} para as espécies formadas. No entanto, de forma qualitativa constata-se que a velocidade de decaimento da primeira espécie é muito mais rápida que a formação da segunda, logo esta última é mais estável.

Ao analisar o acompanhamento cinético após 1h para o complexo NAT21 e 10 min para o NAT22, verificou-se a decomposição do segundo intermediário com absorção em 380 nm, seguido pela formação de uma banda em torno de 450 nm, referente a transferência de carga que ocorre do metal para os ligantes polipiridínicos nos aqua-complexos gerados, conforme pode ser observado na Figura 54.

Figura 54 - Variação de absorbância versus comprimento de onda, em função do tempo, da reação entre a cisteína e os nitrosilo complexos (a) NAT21 (b) NAT22





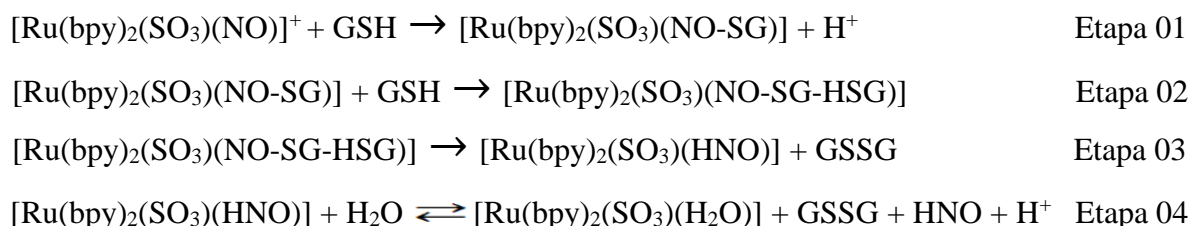
Fonte: Autora (2018).

A formação dos aqua complexos ocorre como consequência da transferência de elétrons da cisteína para o óxido nítrico, de modo que este tiol reduz a molécula NO^+ a NO^0 , sofrendo oxidação e, seguida por uma reação de dimerização forma a cistina. Com isso, a espécie formada de NO^0 ou HNO é liberado da esfera de coordenação para o meio devido o enfraquecimento da ligação dessas espécies com o metal.

É interessante destacar, mesmo qualitativamente, que o complexo NAT21 apresentou a velocidade de decaimento do segundo intermediário e formação do aqua complexo muito lenta comparando-se com NAT22. Dessa forma, não foi possível acompanhar até o final a reação com o complexo NAT21, em razão das condições aplicadas como a temperatura utilizada necessitar do tempo de processamento da reação muito maior.

A proposta de formação dos intermediários e dos produtos apresentados nesse trabalho foi baseado em estudos cinéticos de compostos similares relatado por Sousa (2016), como o complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{SO}_3)\text{NO}]^+$. Neste caso o mecanismo de reação é descrito na Figura 55 entre o nitrosilo complexo *cis*- $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{SO}_3)\text{NO}]^+$ e o tripeptídeo glutathiona (GSH) que é constituído por 3 aminoácidos: ácido glutâmico, cisteína e glicina.

Figura 55 - Mecanismo de reação do complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(SO₃)NO]⁺ com glutatona



Fonte: Sousa (2016).

Desta forma, Sousa propôs que o mecanismo ocorre em quatro etapas, sendo a primeira referente ao ataque nucleofílico da base conjugada do tiol ao grupo nitrosil, formando o primeiro intermediário. A segunda atribuída ao ataque nucleofílico de outra base conjugada do tiol ao mesmo grupo nitrosil, formando o segundo intermediário. A terceira etapa referente a formação do complexo de Ru²⁺ com HNO coordenado e a liberação do tiol oxidado na forma do dímero glutatona dissulfeto. Por último, na quarta etapa observa-se a formação do aqua complexo, da glutatona dissulfeto e da molécula de interesse HNO que é a responsável por fornecer NO⁰ no meio (SOUSA et al., 2016).

5.5.4 Estudo fotoquímico dos nitrosilo complexos com luz branca

A irradiação de luz branca nos nitrosilo complexos de rutênio foi realizada para determinar qualitativamente a liberação do óxido nítrico da esfera de coordenação. As fotólises foram acompanhadas por medidas espectrofotométricas eletrônicas e vibracionais.

Inicialmente, o comportamento fotoquímico dos complexos NAT21 e NAT22 foram examinados em uma solução tamponada de acetato de sódio, pH = 3,4 sob incidência de luz branca. Na Figura 56, observa-se os espectros eletrônicas dos complexos em diferentes tempos de exposição a luz.

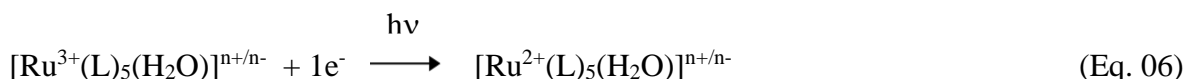
Ao analisar os espectros eletrônicos dos complexos, verifica-se que ao aumentar o tempo de exposição a luz branca ocorre o aumento da intensidade da transição de transferência de carga na região entre 400 e 500 nm. Dessa forma, as modificações no espectro sugerem que ocorreu liberação do ligante nitrosil. De acordo com a literatura a irradiação de nitrosilo complexos de rutênio em solução aquosa com fótons de energias resultam na redução do óxido nítrico e posteriormente, sua liberação, de modo que em seu lugar coordena-se uma molécula

de água, formando o aqua complexo de Ru³⁺ (CARLOS et al., 2004). A equação seguinte mostra como ocorre a reação fotoquímica para complexos da literatura.



Neste caso, a reação envolve a transferência de elétron do Ru²⁺ para NO⁺, através de um mecanismo que ocorre uma excitação na transição $d\pi \rightarrow \pi^*(NO)$, resultando na liberação do óxido nítrico. Meyer e colaboradores também estudaram o comportamento fotoquímico de soluções com o complexo *cis*-[Ru(bpy)₂(Cl)NO]²⁺ fotolisada em acetonitrila, nesta situação os autores observaram a formação do complexo *cis*-[Ru³⁺(bpy)₂(Cl)CH₃CN]²⁺, ou seja, a molécula de óxido nítrico foi liberada e em seu lugar coordenou-se uma molécula de acetonitrila (CALLAHAN; MEYER, 1977).

Vale ressaltar que a espécie Ru³⁺ nem sempre é observada como produto da fotólise, principalmente em complexos contendo a bipyridina, em alguns casos é comum a detecção da espécie Ru²⁺. O retorno da espécie Ru²⁺, após a fotólise, parece proceder de uma redução espontânea da espécie transitória Ru³⁺, como representado na equação 06 (LIMA et al., 2005; ROSE; MASCHARAK, 2008).



Considerando os complexos da literatura descrito por Rose e Mascharak (2008), observa-se um comportamento similar para os nitrosilo complexos presentes neste trabalho, devido as semelhanças do metal, estado de oxidação e ligantes. Por isso, esta reatividade pode ser representada pela seguinte equação.

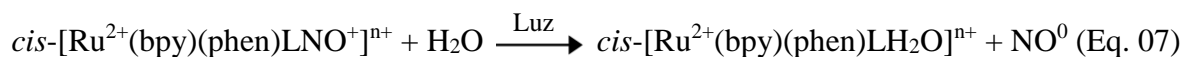
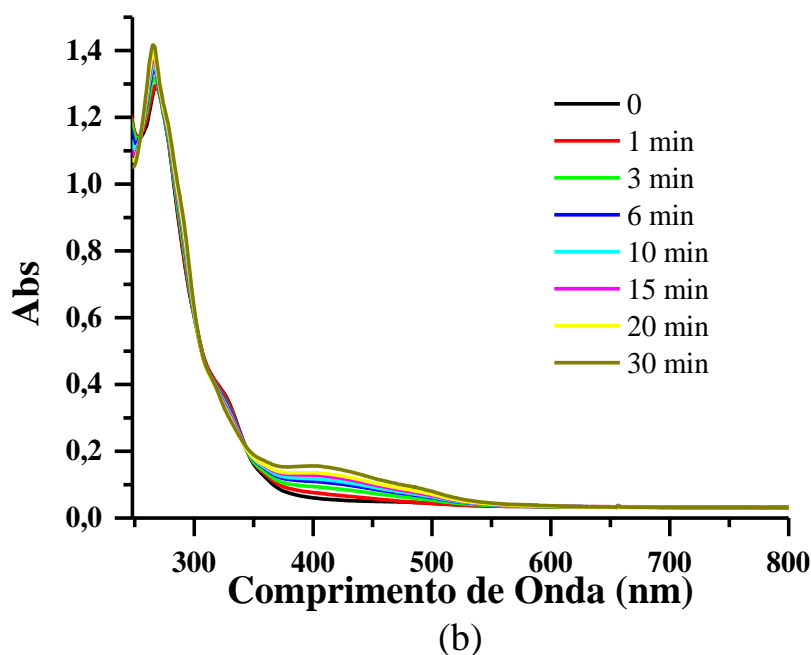
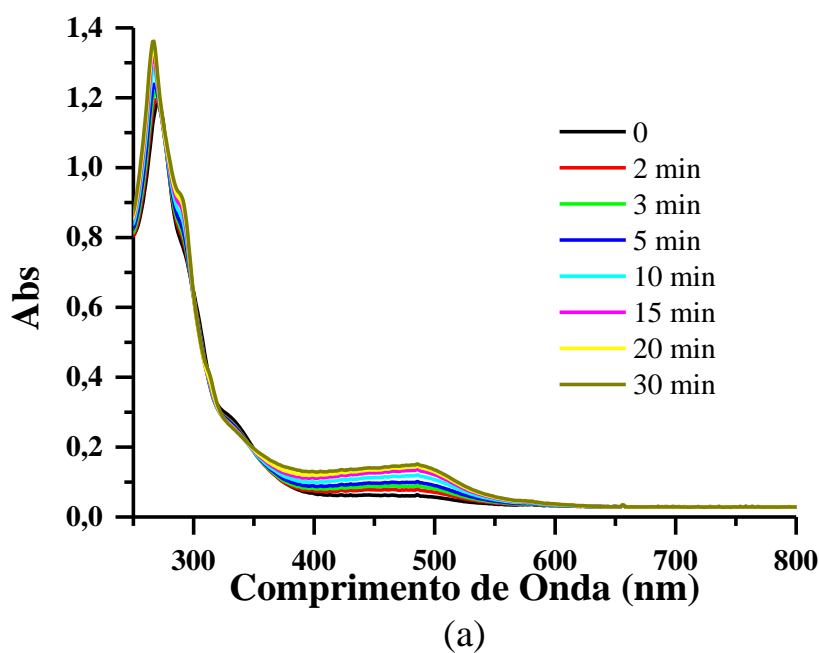


Figura 56 - Espectros eletrônicos na região do Uv-vis referentes a fotólise na luz branca, em solução tamponada de ácido acético - acetato pH 3,4 dos complexos (a) NAT21 (b) NAT22



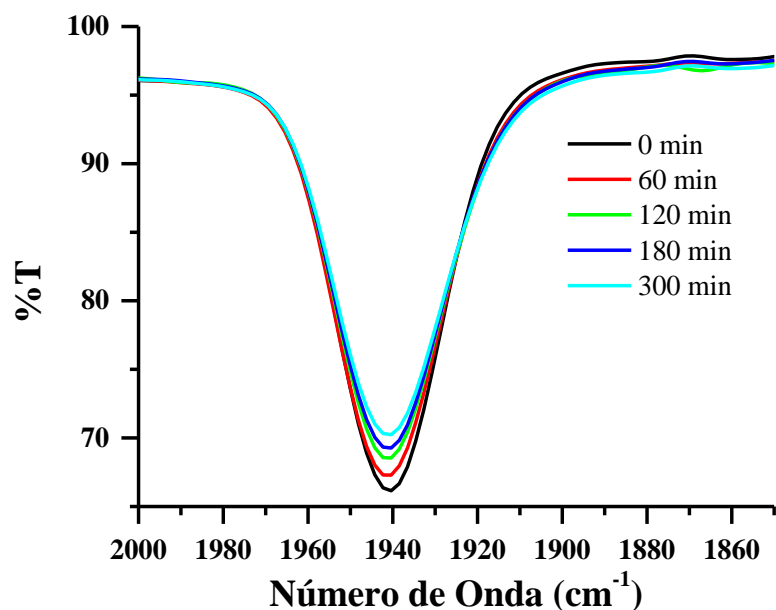
Fonte: Autora (2018).

Os complexos NAT21 e NAT22 também foram submetidos a fotólise no estado sólido, através de pastilhas de KBr. O acompanhamento da irradiação com luz branca foi realizado por espectroscopia vibracional na região do infravermelho, como mostra a Figura 57.

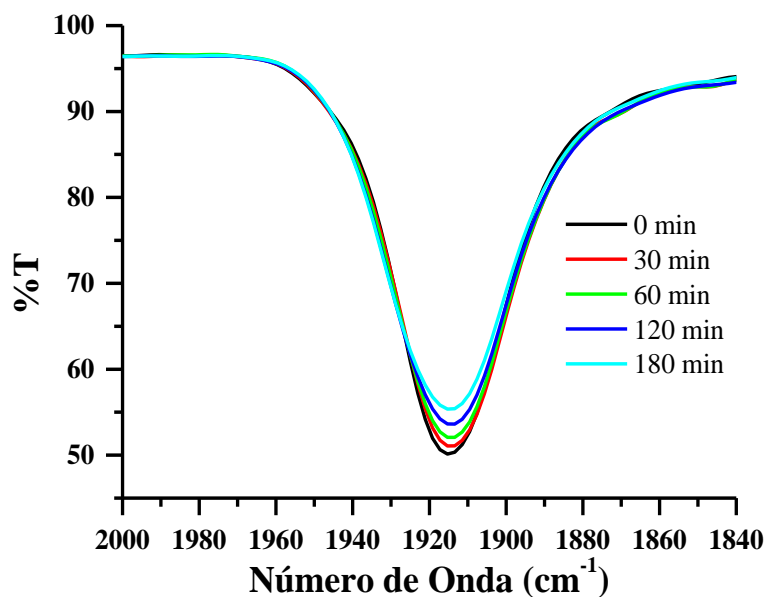
Nos espectros vibracionais foi destacado a região referente a frequência de νNO^+ , visto que no espectro essa banda foi a única que sofreu mudanças com a irradiação da luz. Ao iniciar

a irradiação nas amostras, observa-se de modo geral que em 60 minutos houve uma diminuição na intensidade do estiramento do ligante nitrosil, em razão da reação fotoquímica sofrida por esse ligante. Isso ocorre devido à oxidação do rutênio e redução do NO provocada pela irradiação da luz branca que tem como resultado a liberação do ligante nitrosil. Analisando os espectros, verifica-se que em 180 minutos de irradiação a liberação do óxido nítrico é maior no complexo NAT22.

Figura 57 - Espectros vibracionais na região do infravermelho referentes a fotólise na luz branca, em pastilha de KBr dos complexos (a) NAT21 (b) NAT22



(a)



(b)

Fonte: Autora (2018).

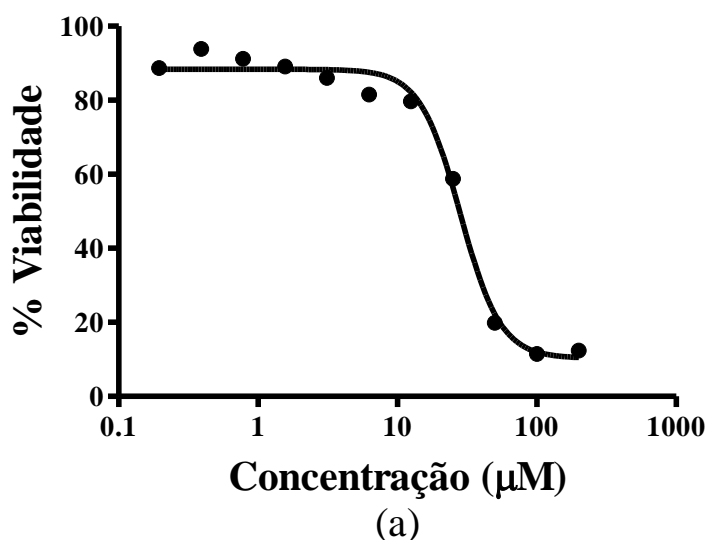
5.6 Ensaios de avaliação da atividade antibacteriana

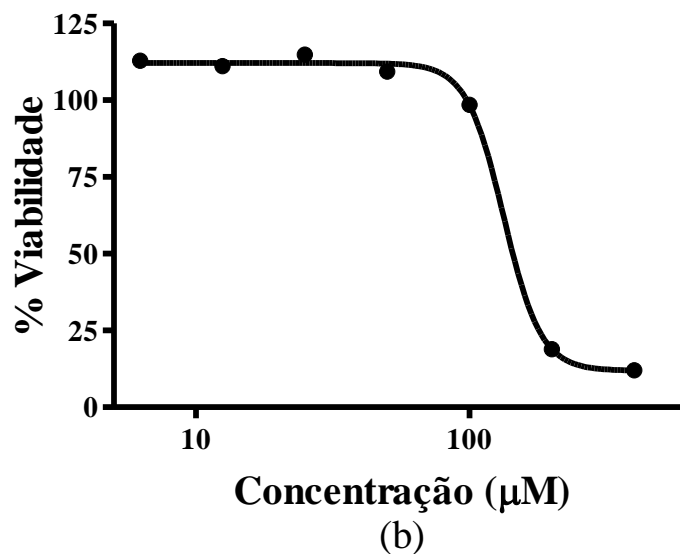
Segundo a literatura, existem alguns fatores que são importantes no que diz respeito, aos complexos metálicos apresentarem atividade antimicrobiana, dentre esses, estão o efeito quelato e a carga total dos complexos. Em relação ao efeito quelato, verifica-se que complexos formados por ligantes que se coordenam aos centros metálicos de forma bidentada, como a 1,10'-fenantrolina, a 2,2'-bipiridina e a 2,2'-dipiridilamina apresentam maior eficiência antimicrobiana quando comparado a complexos que possuem ligantes monodentados, como a piridina. Já no caso da carga total dos complexos constata-se que a atividade antimicrobiana decresce na seguinte ordem: catiônico > neutro > aniônico (EFTHIMIADOU et al., 2007).

Considerando os fatores que aumentam a eficiência antimicrobiana, pode-se destacar que os complexos presentes nesse trabalho são catiônicos e exibem em sua estrutura ligantes quelatos como a bipiridina e a fenantrolina. Dessa forma, tanto o NAT21 como o NAT22 apresentam características relevantes quanto ação antimicrobiana.

Estudos iniciais da atividade antibacteriana dos nitrosilo complexos NAT21 e NAT22 frente as bactérias de cepa Gram-negativa *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC - 9027) foram avaliadas pela determinação das concentrações inibitórias mínimas (MIC) que correspondem a menor concentração capaz de inibir o desenvolvimento do microorganismo. A Figura 58 mostra o comportamento do inóculo (bactéria) em diferentes concentrações dos complexos em análise.

Figura 58 - Gráfico de porcentagem de viabilidade do inóculo pela concentração dos nitrosilo complexos (a) NAT21 (b) NAT22





Fonte: Autora (2018).

Os ensaios antibacterianos com os complexos NAT21 e NAT22 foram realizados com 11 concentrações seriadas partindo da concentração de 200 µM e com 7 concentrações começando de 400 µM, respectivamente. O complexo NAT21 apresentou MIC de 57,23 µM (55 µg/mL) e o NAT22 exibiu a concentração inibitória mínima de 200,8 µM (139 µg/mL).

Os resultados obtidos indicam que os dois nitrosilo complexos em estudo apresentam atividade antibacteriana. No entanto, o complexo NAT21 consegue inibir o crescimento das bactérias *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC - 9027) numa concentração bem menor que o complexo NAT22.

A Tabela 24 exhibe uma comparação dos valores do MIC dos nitrosilo complexos com complexos da literatura. Ao analisar os valores, pode-se observar que os complexos presentes nesse trabalho apresentam concentrações menores para inibir o crescimento das bactérias que os complexos da literatura.

Tabela 24 - Dados comparativos das concentrações inibitórias mínima entre os nitrosilo complexos e os complexos da literatura frente as bactérias *Pseudomonas aeruginosa*

Complexos	MIC (µM)	Referência
<i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)(Imd)NO](PF ₆) ₃	57,23	Presente trabalho
<i>cis</i> -[Ru(bpy)(phen)(SO ₃)NO]PF ₆	200,8	Presente trabalho
[Ru(mctz)(bpy)(dppf)]PF ₆	>500	APPELT et al., 2017
[Cu(SMZ) ₂ (phen)]	1600	YAMAMOTO et al., 2017

Fonte: Autora (2018).

Os ensaios realizados para os nitrosilo complexos ocorreram inicialmente na ausência de luz. Contudo, posteriormente serão realizados ensaios na presença de luz e com cisteína para forçar a liberação do óxido nítrico no meio. De acordo com as atividades biológicas já vistas do NO, liberá-lo pode ser uma possibilidade de aumentar a atividade antibacteriana desses complexos.

6 CONCLUSÃO

Em conformidade com os objetivos estabelecidos neste trabalho, pode-se afirmar que foram desenvolvidos nitrosilo complexos de rutênio capazes de liberar o óxido nítrico no meio. Com as técnicas utilizadas para caracterização foi possível determinar a coordenação dos ligantes bipyridina, fenantrolina, imidazol, sulfito e óxido nítrico ao centro metálico de Ru (II) e, com isso, indicar a formação dos complexos de interesse NAT21 e NAT22.

Os espectros eletrônicos dos nitrosilo complexos apresentaram as bandas intraligantes dos ligantes bipyridina e fenantrolina e as bandas de transferência de carga tanto do metal para estes ligantes como do metal para o ligante nitrosil. Analisando a MLCT referente aos ligantes polipiridínicos verifica-se que esta sofre deslocamento para região de maior energia, em razão da forte interação back-bonding do ligante NO^+ , tendo em vista que este ligante tem acentuado caráter retirador de elétrons.

Através dos cálculos teóricos pelo método TD-DFT, foi possível constatar que as estruturas dos complexos NAT21 e NAT22 apresentam maior concordância com os dados experimentais quando a molécula de NO está *trans* ao ligante fenantrolina.

De acordo com os espectros vibracionais na região do infravermelho, foram observadas frequências de estiramento comum aos ligantes bipyridina e fenantrolina em toda região do espectro. Nos complexos NAT21 e NAT22 destaca-se o estiramento de NO^+ em 1942 cm^{-1} e 1914 cm^{-1} , respectivamente, indicando que o óxido nítrico está coordenado na forma linear. Além disso, os diferentes valores na frequência de νNO^+ são consequência da capacidade de receber ou doar densidade eletrônica dos ligante imidazol e sulfito.

As medidas eletroquímicas dos nitrosilo complexo apresentaram, apenas, um processo quase reversível referente ao par redox $\text{NO}^{+/0}$. Neste caso, a coordenação do ligante nitrosil desloca o potencial do $\text{Ru}^{3+/2+}$ para região acima de 2,0 V, impossibilitando a detecção na faixa de potencial aplicado.

Segundo o equilíbrio ácido-base, verifica-se que os complexos NAT21 e NAT22 reagiram com os íons OH^- , originando os nitro complexos. Ao calcular os valores das constantes de equilíbrio observa-se que o maior caráter eletrofílico do ligante nitrosil é referente ao complexo NAT21, em razão da capacidade π receptora do imidazol, a qual favorece o ataque nucleofílico da hidroxila.

O estudo da reatividade mostrou que tanto o complexo NAT21 como o NAT22 são capazes de liberar o óxido nítrico quando submetidos a processos de redução eletroquímica

através da voltametria de onda quadrada, redução química pela reação com a cisteína e redução fotoquímica devido ao estímulo fotoquímico com luz branca. Em todos estes processos, observa-se que o óxido nítrico é reduzido de NO^+ a NO^0 e em seguida, é liberado da esfera de coordenação (Eq. 08), em razão do enfraquecimento da ligação Ru^{2+} - NO^0 .



Ao analisar os ensaios antibacterianos dos nitrosilo complexos frente as bactérias *Pseudomonas aeruginosa* ATCC - 9027, observa-se através do MIC que estes complexos são capazes de inibir o desenvolvimento destas bactérias, sendo, portanto considerados como bacteriostáticos.

REFERÊNCIAS

- ALDERTON, W. K.; COOPER, C. E.; KNOWLES, R. G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. **Biochemical Journal**, v. 357, n. 3, p. 593-615, 2001.
- ALESSIO, E.; IENGO, E.; SERLI, B.; MESTRONI, G.; SAVA, G. Ruthenium anticancer drugs. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 86, n. 1, p. 21-21, 2001.
- ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J. Ruthenium in Medicine: Current Clinical Uses and Future Prospects. **Platinum Metals Review**, v. 45, n. 2, p. 62-69, 2001.
- ALMEIDA, J. M. F. **Aplicação da perlita expandida modificada com ortofenantrolina na remoção do negro de eriocromo T em águas residuais geradas em laboratórios de ensino de química**. 2015. 108f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, RN, 2015.
- ALOUSH, V.; NAVON-VENEZIA, S.; SEIGMAN-IGRA, Y.; CABILI, S.; CARMELI, Y. Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors and Clinical Impact. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, v. 50, n. 1, p. 43-48, 2005.
- ANDRIGHETTO, R. **Síntese de 1,7-fenantrolina e 7-aminoquinolinas trifluormetil substituídas**. 2010. 206f. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, RS, 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.
- APPELT, P.; SILVA, J. P.; FUGANTI, O.; AQUINO, L. E. N.; SANDRINO, B.; WOHNATH, K.; SANTOS, V. A. Q.; CUNHA, M. A. A.; VEIGA, A.; MURAKAMI, F. S.; BACK, D. F.; ARAUJO, M. P. New heterobimetallic ruthenium (II) complexes [Ru(N-S)(bipy)(dppf)] PF₆: Synthesis, molecular structure, electrochemistry, DFT, antioxidant and antibacterial potential. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 846, p. 326-334, 2017.
- ASSEFA, Z.; STANBURY, D. M. Oxidation of coordinated ammonia to nitrosyl in the reaction of aqueous chlorine with *cis*-[Ru(bpy)₂(NH₃)₂]²⁺. **Journal Of The American Chemical Society**, v. 119, p. 521-530, 1997.
- AWAD, D. J.; CONRAD, F.; KOCH, A.; SCHILDE, U.; PÖPPL, A.; STRAUCH, P. 1,10-Phenanthroline-dithiolate mixed ligand transition metal complexes. Synthesis, characterization and EPR spectroscopy. **Inorganica Chimica Acta**, v.363, n. 07, p. 1488-1494, 2010.
- BAYSAL, A.; AYDEMIR, M.; DURAP, F.; ÖZKAR, S.; YILDIRIM, L. T.; OCAK, Y. S. A ruthenium(II) bipyridine complex containing a 4,5-diazafluorene moiety: Synthesis, characterization and its applications in transfer hydrogenation of ketones and dye sensitized solar cells. **Polyhedron**, v. 89, p.55-61, 2015.
- BENCINI, A.; LIPPOLIS, V. 1,10-Phenanthroline: A versatile building block for the construction of ligands for various purposes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 254, p. 2096-2180, 2010.

BOLTZ, M.; BLANC, A.; LAUGEL, G.; PALE, P.; LOUIS, B. Heterogenization of [Cu(2,2'-bpy)Cl₂] and [Cu(1,10-phen)Cl₂] on Polyoxometalates: New Catalysts for the Selective Oxidation of Tetralin. **Chinese Journal of Catalysis**, v. 32, p. 807-811, 2011.

BORGES, S. S. S.; DAVANZO, C. U.; CASTELLANO, E. E.; Z-SCHPECTOR, J.; SILVA, S. C.; FRANCO, D. W. Ruthenium Nitrosyl Complexes with N-Heterocyclic Ligands. **Inorganic Chemistry**, v. 37, n. 11, p.2670-2677, 1998.

CALLAHAN, R. W.; MEYER, T. J. Reversible electron transfer in ruthenium nitrosyl complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 16, n. 3, p.574-581, 1977.

CÂNDIDO, M. C. L.; OLIVEIRA, A. M.; SILVA, F. O. N.; HOLANDA, A. K. M.; PEREIRA, W. G.; SOUSA, E. H. S.; CARNEIRO, Z. A.; SILVA, R. S.; LOPES, L. G. F. Photochemical and Electrochemical Study of the Release of Nitric Oxide from [Ru(bpy)₂L(NO)](PF₆)_n Complexes (L = Imidazole, 1-Methylimidazole, Sulfite and Thiourea), Toward the Development of Therapeutic Photodynamic Agents. **Journal Of The Brazilian Chemical Society**, v. 26, n. 9, 2015.

CARAMORI, G. F.; ORTOLAN, A. O.; PARREIRA, R. L. T.; SILVA, E. H. Ruthenium nitrosyl complexes containing pyridine-functionalized carbenes - A theoretical insight. **Journal Of Organometallic Chemistry**, v. 799-800, p.54-60, 2015.

CARLOS, R. M.; FERRO, A. A.; SILVA, H. A. S.; GOMES, M. G.; BORGES, S. S. S.; FORD, P. C.; TFOUNI, E.; FRANCO, D. W. Photochemical reactions of *trans*-[Ru(NH₃)₄L(NO)]³⁺ complexes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 357, n. 5, p. 1381-1388, 2004.

CHEVALIER, A. A.; GENTIL, L. A.; OLABE, J. A. Nitrosyl–nitrite interconversion in pentacyanoruthenate(II) complexes. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, n. 8, p.1959-1963, 1991.

CLARKE, M. J. Ruthenium metallopharmaceuticals. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 232, n. 1-2, p. 69-93, 2002.

COCKERILL, F. R. et al. **Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. Approved Standard**. 9^a Ed. vol. 32, n. 2, 2012.

COE, B. J., GLENWRIGHT, S. J. Trans-effects in octahedral transition metal complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 203, n. 1, p. 5-80, 2000.

COSTA, O. M. B. **Nitrosilo complexos de rutênio imobilizados em matriz de sílica: obtenção, caracterização e reatividade eletroquímica e fotoquímica**. 2013. 112f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal da Bahia. Salvador, BA, 2013.

COYLE, B.; KAVANAGH, K.; MCCANN, M.; DEVEREUX, M.; GERAGHTY, M. Mode of anti-fungal activity of 1,10-phenanthroline and its Cu(II), Mn(II) and Ag(I) complexes. **BioMetals**, v. 16, p. 321-329, 2003.

DESHMUKH, A.; KINAGE, A.; KUMAR, R.; MEIJBOOM, R. Heterogenized Ru(II) phenanthroline complex for chemoselective hydrogenation of diketones under biphasic aqueous medium. **Journal Of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 333, n. 1-2, p.114-120, 2010.

DONNICI, C. L.; OLIVEIRA, I. M. F.; TEMBA, E. S. C.; CASTRO, M. C. R. Métodos Sintéticos para Preparação de 2,2' - Bipyridinas Substituídas. **Química Nova**, Belo Horizonte, v. 25, n. 4, p. 668-675, 2002.

DURHAM, B.; WALSH, J. L.; CARTER, C. L.; MEYER, T. J. Synthetic applications of photosubstitution reactions of poly(pyridyl) complexes of ruthenium(II). **Inorganic Chemistry**, v. 19, n. 4, p. 860-865, 1980.

EFTHIMIADOU, E. K.; KATSAROS, N.; KARALIOTA, A.; PSOMAS, G. Mononuclear Copper (II) Complexes with Quinolones and Nitrogen-donor Heterocyclic Ligands: Synthesis, Characterization, Biological Activity and Interaction with DNA. **Inorganica Chimica Acta**, v. 360, p. 4093-4102, 2007.

FEIL, R.; KLEPPISCH, T. NO/cGMP-Dependent Modulation of Synaptic Transmission. **Handbook Of Experimental Pharmacology**, p.529-560, 2008.

FELDMAN, P.L.; GRIFFITH, O.W.; STUEHR, D.J. **Chem Eng News**, v. 71, p. 26, 1993.

FENG, C. Mechanism of nitric oxide synthase regulation: Electron transfer and interdomain interactions. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 256, n. 3-4, p.393-411, 2012.

FERREIRA, K. Q. **Síntese, caracterização e propriedades químicas e fotoquímicas de nitrosilo complexos de rutênio com ligantes tetraazamacrocíclicos**. 2004. 246f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, SP, 2004.

FLORA FILHO, R.; ZILBERSTEIN, B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 3, p. 265-271, 2000.

FORD, P.C.; BOURASSA, J.; MIRANDA, K.; LEE, B.; LORKOVIC, I.; BOGGS, S.; KUDO, S.; LAVERMAN, L. Photochemistry of metal nitrosyl complexes. Delivery of nitric oxide to biological targets. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 171, p.185-202, 1998.

FORD, P. C., LORKOVIC, I. M. Mechanistic aspects of the reactions of nitric oxide with transition-metal complexes. **Chemical Reviews**, v. 102, n. 4, p. 993-1018, 2002.

FORSTERMANN U; CLOSS E. I.; POLLOCK J. S.; NAKANE M.; SCHAWARZ P.; GATH I.; KLEINERT H. Nitric oxide synthase isozymes: characterization, purification, molecular cloning, and functions. **Hypertension**, v. 23, p. 1121-1131, 1994.

GALLEGO, M. P.; HULEN, C. Influence of sialic acid and bacterial sialidase on differential adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* to epithelial cells. **Colloids And Surfaces B: Biointerfaces**, v. 52, n. 2, p. 154-156, 2006.

GARTHWAITE, J. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. **Trends In Neurosciences**, v. 14, n. 2, p. 60-67, 1991.

GHOSH, M.; BISWAS, P.; FLÖRKE, U.; NAG, K. Halogen Exchange and Scrambling between C–X and M–X' Bonds in Copper, Nickel, and Cobalt Complexes of 6,6'-bis(bromo/chloromethyl)-2,2'-bipyridine. Structural, Electrochemical, and Photochemical Studies. **Inorganic Chemistry**, v. 47, n. 1, p. 281-296, 2008.

GLIŠIĆ, B. Đ.; SENEROVIC, L.; COMBA, P.; WADEPOHL, H.; VESELINOVIC, A.; MILIVOJEVIC, D. R.; DJURAN, M. I.; NIKODINOVIC-RUNIC, J. Silver(I) complexes with phthalazine and quinazoline as effective agents against pathogenic *Pseudomonas aeruginosa* strains. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 155, p. 115–128, 2016.

GLÖCKLE, M. K.; KETTERLE, M.; KAIM, W. **Inorganica Chimica Acta**, v. 336, n. 28, p. 55-60, 2002.

GODWIN, J. B.; MEYER, T. J. Preparation of ruthenium nitrosyl complexes containing 2,2'-bipyridine and 1,10-phenanthroline. **Inorganic Chemistry**, v. 10, n. 3, p. 471-474, 1971.

GOKCE, N.; KEANEY, J. F.; HUNTER, L. M.; WATKINS, M. T.; MENZOIAN, J. O.; VITA, J. A. Risk Stratification for Postoperative Cardiovascular Events via Noninvasive Assessment of Endothelial Function: A Prospective Study. **Circulation**, v. 105, n. 13, p.1567-1572, 2002.

GOMES, M. G.; DAVANZO, C. U.; SILVA, S. C.; LOPES, L. G. F.; SANTOS, P. S.; FRANCO, D. W. Cis- and *trans*-nitrosyltetraammineruthenium(II). Spectral and electrochemical properties and reactivity. **Journal Of The Chemical Society, Dalton Transactions**, n. 4, p. 601-608, 1998.

HERMAN, Z. S. Agmatine-a novel endogenous ligand of imidazoline receptors. **Polish Journal of Pharmacology**, v. 49, n. 2-3, p. 85-88, 1997.

HIRAI, D. M., COPP, S. W., FERGUSON, S. K., HOLDSWORTH, C. T., MUSCH, T. I., POOLE, D. C. The NO donor sodium nitroprusside: Evaluation of skeletal muscle vascular and metabolic dysfunction. **Microvascular Research**, v. 85, p. 104-111, 2013.

IGNARRO, L. J. Nitric Oxide Biology and Pathology. **Academic Press**, San Diego, 2000.

IGNARRO, L. J., NAPOLI, C., LOSCALZO, J. Nitric oxide donors and cardiovascular agents modulating the bioactivity of nitric oxide: An overview. **Circulation Research**, v. 90, n. 1, p. 21-28, 2002.

JENSEN, F. **Introduction to Computational Chemistry**. 2. ed. Nova Jérσία: John Wiley, 2007.

JOHNSON, C.R.; SHEPHERD, R.E. **Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry**, v. 14, p. 339, 1984.

KELLETT, A.; HOWE, O.; O'CONNOR, M.; MCCANN, M.; CREAVER, B. S.; MCCLEAN, S.; KIA, A. F. CASE, A.; DEVEREUX, M. Radical-induced DNA damage by cytotoxic square-planar copper(II) complexes incorporating o-phthalate and 1,10-phenanthroline or 2,2'-dipyridyl. **Free Radical Biology And Medicine**, v. 53, n. 3, p. 564-576, 2012.

KERWIN, J. F.; LANCASTER, J. R.; FELDMAN, P. L. Nitric oxide: a new paradigm for second messengers. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, n. 22, p. 4343-4362, 1995.

KOMEDA, S.; CASINI, A. Next-Generation Anticancer Metallodrugs. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 3, p. 219-235, 2012.

KOSTOVA, I. Ruthenium complexes as anticancer agents. **Current Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 9, p. 1085-1107, 2006.

KRISHNA, S. S.; MAJUMDAR, I.; GRISHIN, N. V. Structural classification of zinc fingers: Survey and summary. **Nucleic Acids Research**. v. 31, n. 2, p. 532-550, 2003.

KRISHNAMURTI C.; SARYAN L. A.; PETERING D. H.; Effects of ethylenediaminetetraacetic acid and 1,10-phenanthroline on cell proliferation and DNA synthesis of Ehrlich ascites cells. **Cancer Research**, v. 40, n. 11, p. 4092-4099, 1980.

KUMAR, A. PANDEY, R.; GUPTA, R. K.; GHOSH, K.; PANDEY, D. S. Synthesis, characterization and photochemical properties of some ruthenium nitrosyl complexes. **Polyhedron**, v. 52, p. 837-843, 2013.

LAURENT, M.; LEPOIVRE, M.; TENU, J. P. **Biochemical Journal**, v. 314, p. 109-113, 1996.

LEE, J. M. D. Nitric oxide in kidney: its physiological role and pathophysiological implications. **Electrolyte & Blood Pressure**, v. 6, n. 27, p. 27-34, 2008.

LEHNINGER, A.L.; NELSON, D.L.; COX, M.M. **Princípios de Bioquímica**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 1995.

LEVER, A. B. P. **Inorganic Electronic Spectroscopy**, vol. 33 aus: Studies in Physical and Theoretical Chemistry. Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, Tokio, 1984.

LI, J.; SUM, Y.; ZHU, Z.; ZHAO, H.; TAN, L. Binding properties of ruthenium(II) complexes [Ru(bpy)₂(ppn)]²⁺ and [Ru(phen)₂(ppn)]²⁺ with triplex RNA: As molecular "light switches" and stabilizers for poly(U)·poly(A)*poly(U) triplex. **Journal Of Inorganic Biochemistry**, v. 161, p.128-133, 2016.

LIMA, R. G.; LEVER, A. B. P.; ITO, I. Y.; SILVA, R. S. Antifungal activity of novel catecholamine ruthenium(III) complexes. **Transition Metal Chemistry**, v. 28, p. 272-275, 2003.

LIMA, R. G.; SAUAIA, M. G.; BONAVENTURA, D.; TEDESCO, A. C.; BENDHACK, L. M.; SILVA, R. S. Influence of ancillary ligand L in the nitric oxide photorelease by the

[Ru(L)(tpy)NO]³⁺ complex and its vasodilator activity based on visible light irradiation. **Inorganica Chimica Acta**, v. 359, n. 8, p. 2543-2549, 2006.

LIMA, R. G.; SAUAIA, M. G.; BONAVENTURA, D.; TEDESCO, A. C.; LOPEZ, R. F. V.; BENDHACK, L. M.; SILVA, R. S. Controlled nitric oxide photo-release from nitro ruthenium complexes: The vasodilator response produced by UV light irradiation. **Inorganica Chimica Acta**, v. 358, n. 9, p. 2643-2650, 2005.

LOK, H. C.; SAHNI, S.; RICHARDSON, V.; KALINOWSKI, D. S.; KOVACEVIC, Z.; LANE, D. J. R.; RICHARDSON, D. R. Glutathione S-transferase and MRP1 form an integrated system involved in the storage and transport of dinitrosyl-dithiolato iron complexes in cells. **Free Radical Biology And Medicine**, v. 75, p. 14-29, 2014.

LOPES, L. G. F., CASTELLANO, E. E., FERREIRA, A. G., DAVANZO, C. U., CLARKE, M. J., FRANCO, D. W. Reactivity of *trans*[Ru(NH₃)₄P(OEt)₃NO]X₃ (X = PF₆⁻, CF₃COO⁻): modulation of the release of NO by the *trans*-effect. **Inorganica Chimica Acta**, v. 358, n. 10, p. 2883-2890, 2005.

LOPES, L. G. F.; SOUSA, E. H. S.; MIRANDA, J. C. V.; OLIVEIRA, C. P.; CARVALHO, I. M. M.; BATISTA, A. A.; ELLENA, J.; CASTELLANO, E. E.; NASCIMENTO, O. R.; MOREIRA, I. S. Crystal structure, electrochemical and spectroscopic properties of the *trans*-K₂{[FeCl(NO⁰)(cyclam)]·[FeCl(NO⁺)(cyclam)]₂}(PF₆)₆ complex. **Journal Of The Chemical Society, Dalton Transactions**, n. 9, p.1903-1906, 2002.

LOPES, L.G.F. Tese em Química - Universidade de São Paulo. São Carlos, SP, 1997.

MARCACCINI, S.; PEPINO, R.; POZO, M. C.; BASURTO, S.; GARIAEVALVERDE, M.; TORROBA, T. One-pot synthesis of quinolin-2-(1H)-ones via tandem Ugi–Knoevenagel condensations. **Tetrahedron Letters**, v. 45, p. 3999-4001, 2004.

MASCHARAK, P. K. NO- and CO-donors: An emerging class of pharmaceuticals in current medicine. **Indian Journal of Chemistry Section A Inorganic, Physical, Theoretical & Analytical Chemistry**, v. 51, n. 1-2, p. 99-107, 2012.

MCCLEVERTY, J. A. Chemistry of Nitric Oxide Relevant to Biology. **Chemical Reviews**, v. 104, p. 403–418, 2004.

MEDICI, S.; PEANA, M.; NURCHI, V.; LACHOWICZ, J. I.; CRISPONI, G.; ZORODDU, M. A. Noble metals in medicine: Latest advances. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 284, n. 0, p. 329-350, 2015.

MENGJUN, C.; JIANDING, C.; MOHAMED, T. Synthesis, Characterization, Antibacterial and Antifungal Activity of Yttrium(III) Complexes Including 1,10-Phenanthroline. **Chinese Journal Of Chemistry**, v. 30, p. 1531-1538, 2012.

MENNUCCI, B.; CANCE, 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. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 101, n. 49, p. 10506-10517, 1997.

MISHRA, L.; ITOKAWA, H.; BASTOW, K. F.; TACHIBANA, Y.; NAKANISHI, Y.; KILGORE, N.; LEE, K. H.; SINHA, R. Anti-HIV and Cytotoxic Activities of Ru(II)/Ru(III) Polypyridyl Complexes Containing 2,6-(2'-Benzimidazolyl)-pyridine/chalcone as Co-Ligand. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 7, p.1667-1671, 2001.

MIYAN, L.; QAMAR, S.; AHMAD, A. Synthesis, characterization and spectrophotometric studies of charge transfer interaction between donor imidazole and π acceptor 2,4-dinitro-1-naphthol in various polar solvents. **Journal Of Molecular Liquids**, v. 225, p. 713-722, 2017.

MJOS, K. D.; ORVIG, C. Metallo drugs in Medicinal Inorganic Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 8, p.4540-4563, 2014.

MONCADA, S.; HIGGS, E. A. Nitric Oxide and the vascular endothelium. **Handb Exp Pharmacol**, v. 176, p. 213-254, 2006.

MONCADA, S.; HIGGS, E. A. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. **British Journal Of Pharmacology**, v. 147, p. 193-201, 2006.

MORENO, Y.; SPODINE, A.; VEGA, A.; SAILLARD, J. Structure and bonding in the hydrothermally synthesized Copper (I) complex $\text{Cu}_4(2\text{-Cl})_4(\text{Bipy})_2$. **Inorganica Chimica Acta**, v. 350, p. 651-655, 2003.

MORITA, T.; ASSUMPCÃO, R. M. V. **Manual de soluções, reagentes e solventes: padronização, preparação, purificação com indicadores de segurança e de descarte de produtos químicos**. 2. ed. São Paulo: Blucher, 2007.

NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds**. New York: Wiley, 1978.

NAVARRO, M.; PEREZ, H.; SÁNCHEZ-DELGADO, R. A. Synthesis and antimalarial activity in vitro and in vivo of the new gold-chloroquine complex $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{CQ})](\text{PF}_6)$. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, n. 12, p. 1937-1939, 1997.

O'BOYLE, N. M.; TENDERHOLT, A. L.; LANGNER, K. M. cclib: A library for package-independent computational chemistry algorithms. **Journal of computational chemistry**, v. 29, n. 5, p. 839–845, 2008.

OLIVEIRA, A. M. **Síntese, caracterização e estudo de reatividade dos complexos *cis*- $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{TU})(\text{H}_2\text{O})](\text{PF}_6)_2$ e *cis*- $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{TU})(\text{NO})](\text{PF}_6)_3$ (onde *bpy* = 2,2'-bipiridina e *TU* = tiouréia)** 2009. 88f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, CE, 2009.

PACHER, P.; BECKMAN, J. S.; LIAUDET, L. Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease. **Physiological Reviews**, v. 87, n. 1, p. 315-424, 2007.

PAGLIARO, P. Differential biological effects of products of nitric oxide (NO) synthase: it is not enough to say NO. **Life Sciences**, v.73, p. 2137-2149, 2003.

- PAIVA, D.; KRIZ, G.; LAMPMAN, G. **Introdução à Espectroscopia**. S.i: Cengage, 2010.
- PASTELLS, C.; PASCUAL, N.; SANCHEZ-BAEZA, F.; MARCO, M. P. Immunochemical Determination of Pyocyanin and 1-Hydroxyphenazine as Potential Biomarkers of *Pseudomonas aeruginosa* Infections. **Analytical Chemistry**, v. 88, n. 3, p. 1631-1638, 2016.
- PAULO, T. F. Cálculos Teóricos pelo método TD-DFT. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, CE, 2017.
- PIAZZA, M.; GUILLEMETTE, J. G.; DIECKMANN, T. Dynamics of nitric oxide synthase-calmodulin interactions at physiological calcium concentrations. **Biochemistry**, v. 54, n. 11, p. 1989-2000, 2015.
- PRASAD, R.; KUMAR, A.; KUMAR, R. New bipyridyl/phenanthroline ruthenium(II) and ruthenium(III) complexes possessing acetate appended thioether. Evidence for oxidative linkage isomerization. **Journal Of Molecular Structure**, v. 786, n. 1, p.68-75, 2006.
- PRASHANTHI, Y.; KIRANMAI, K.; IRA; KUMAR, S. K.; CHITYALA, V. K.; SHIVARAJ. Spectroscopic Characterization and Biological Activity of Mixed Ligand Complexes of Ni(II) with 1,10-Phenanthroline and Heterocyclic Schiff Bases. **Bioinorganic Chemistry and Applications**, v. 2012, p. 1-08, 2012.
- ROCHA, D. P.; PINTO, G. F.; RUGIERO, R.; OLIVEIRA, C. A.; GUERRA, W.; FONTES, A. P. S.; TAVARES, T. T.; MARZANO, I. M.; MAIA, C.P. Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate a resistência bacteriana. **Química Nova**, v. 34, n. 1, p. 111-118, 2011.
- ROMAN, L. J.; MARTASEK, P.; MASTERS, B. S. Intrinsic and extrinsic modulation of nitric oxide synthase activity. **Chemical Reviews**, v. 102, n. 4, p. 1179-1190, 2002.
- ROMANOWSKI, S. M. M.; MANGRICH, A. S.; NEVES, A. Síntese e caracterização de novos compostos de coordenação de cobre(II) com ligantes não simétricos N,O-doadores: contribuições para o sítio ativo da galactose oxidase. **Química Nova**, v. 24, n. 5, p. 592-598, 2001.
- RONCAROLI, F.; RUGGIERO, M. E.; FRANCO, D. W.; ESTIÚ, G. L.; OLABE, J. A. Kinetic, Mechanistic, and DFT Study of the Electrophilic Reactions of Nitrosyl Complexes with Hydroxide. **Inorganic Chemistry**, v. 41, n. 22, p. 5760-5769, 2002.
- ROSE, M. J.; MASCHARAK, P. K. Photoactive ruthenium nitrosyls: Effects of light and potential application as NO donos. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 252, n. 18-20, p. 2093-2114, 2008.
- SÁ, D. S. **Complexos de Ru(II): síntese, caracterização e reatividade de potenciais vasodilatadores**. 2015. 208f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, CE, 2015.

SÁ, D. S. **Complexos doadores de óxido nítrico: reatividade química, eletroquímica e fotoquímica**. 2010. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal da Bahia. Salvador, BA, 2010.

SAUAIA, M. G.; OLIVEIRA, F. S.; TEDESCO, A. C.; SILVA, R. S. Control of NO release by light irradiation from nitrosyl–ruthenium complexes containing polypyridyl ligands. **Inorganica Chimica Acta**, v. 355, p. 191-196, 2003.

SAUAIA, M. G.; SILVA, R. S. The reactivity of nitrosyl ruthenium complexes containing polypyridyl ligands. **Transition Metal Chemistry**, v. 28, n. 3, p. 254-259, 2003.

SAVA, G.; PACOR, S.; BERGAMO, A.; COCCHIETTO, M.; MESTRONI, G.; ALESSIO, E. Effects of ruthenium complexes on experimental tumors: irrelevance of cytotoxicity for metastasis inhibition. **Chemico - Biological Interactions**, v. 95, n. 1-2, 109-126, 1995.

SAYRE, L. M.; PERRY, G.; SMITH, M. A. Oxidative stress and neurotoxicity. **Chemical Research in Toxicology**, v. 21, n. 1, p. 172-188, 2008.

SELEMIDIS S, COCKS T. M. Nitrenergic relaxation of the mouse gastric fundus is mediated by cyclic GMP-dependent and ryanodine-sensitive mechanisms. **British Journal Of Pharmacology**, v. 129, n. 7, p. 1315-1322, 2000.

SILVA, F. O. N.; ARAÚJO, S. X. B.; HOLANDA, A. K. M.; MEYER, E.; SALES, F. A. M.; DIÓGENES, I. C. N.; CARVALHO, I. M. M.; MOREIRA, I. S.; LOPES, L. G. F. Synthesis, Characterization, and NO Release Study of the *cis*- and *trans*-[Ru(Bpy)₂(SO₃)(NO)]⁺ Complexes. **European Journal Of Inorganic Chemistry**, v. 2006, n. 10, p. 2020-2026, 2006.

SILVA, F.O.N.; CÂNDIDO, M.C.L.; HOLANDA, A.K.M.; DIÓGENES, I.C.N.; SOUSA, E.H.S.; LOPES, L.G.F. Mechanism and biological implications of the NO release of *cis*-[Ru(bpy)₂L(NO)]ⁿ⁺ complexes: A key role of physiological thiols. **Journal Of Inorganic Biochemistry**, v. 105, n. 5, p.624-629, 2011.

SILVA, F. O. N. **Síntese, caracterização e reatividade de novos nitrosilo complexos de rutênio, tendo como ligante auxiliar a 2,2'-bipiridina**. 2004. 121f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, CE, 2004.

SILVA, J. J. N.; OSAKABE, A. L.; PAVANELLI, W. R.; SILVA, J. S.; FRANCO, D. W. In vitro and in vivo antiproliferative and trypanocidal activities of ruthenium NO donors. **British Journal Of Pharmacology**, v. 152, n. 1, p. 112-121, 2007.

SILVA, P. P.; GUERRA, W. Rutênio. **Química Nova na Escola**, v. 34, n.2, p. 99-100, 2012.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; LE, D. J. K. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007.

SMITH, A.P; FRASER, L. Bipyridine Ligands in: Lever, A. B. P (ED). **Comprehensive Coordination Chemistry II**. Fundamentals: Ligands, Complexes, Synthesis, Purification and Structure. York University, Toronto, Ontario, Canada, Elsevier, v.1, p. 1-18, 2005.

SNYDER, S. H.; BREDT, D. S. Biological role of nitric oxide. **Scientific American**, v. 266, n. 5, p. 68-77, 1992.

SOCCO, S.; BOVEE, R. C.; PALCZEWSKI, M. B.; HICKOK, J. R.; THOMAS, D. D. Epigenetics: the third pillar of nitric oxide signaling. **Pharmacological Research**, v. 121, p. 52-58, 2017.

SOUSA, E. H. S.; RIDNOUR, L. A.; JR. GOUVEIA, F. S.; SILVA, C. D. S.; WINK, D. A.; LOPES, L. G. F.; SADLER, P. J. Thiol-Activated HNO Release from a Ruthenium Antiangiogenesis Complex and HIF-1 α Inhibition for Cancer Therapy. **ACS Chemical Biology**, v. 11, p. 2057-2065, 2016.

STAMLER, J. S.; MEISSNER, G. Physiology of nitric oxide in skeletal muscle. **Physiological Reviews**, v. 81, p. 209-237, 2001.

STEMP, E. D. A.; HOLMLIN, R. E.; BARTON, J. K. Electron transfer between metal complexes bound to DNA: variations in sequence, donor, and metal binding mode. **Inorganica Chimica Acta**, v. 297, n. 1-2, p. 88-97, 2000.

STOCHEL, G.; WANAT, A.; KULIS, E.; STASICKA, Z. Light and metal complexes in medicine. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 171, p. 203-220, 1998.

TENENBAUM, L. E.; KLINGSBERG, E. **Heterocyclic Compounds**. New York: Interscience Publishers, v. 2, p. 224-228, 1961.

TFOUNI, E., TRUZZI, D. R., TAVARES, A., GOMES, A. J., FIGUEIREDO, L. E., FRANCO, D. W. Biological activity of ruthenium nitrosyl complexes. **Nitric Oxide**, v. 26, n. 1, p. 38-53, 2012.

TFOUNI, E.; KRIEGER, M.; MCGARVEY, B. R.; FRANCO, D. W. Structure, chemical and photochemical reactivity and biological activity of some ruthenium amine nitrosyl complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 236, n. 1-2, p. 57-69, 2003.

TFOUNI, E.; FERREIRA, K. Q.; DORO, F. G.; SILVA, R. S.; ROCHA, Z. N. Ru(II) and Ru(III) complexes with cyclam and related species. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 249, n. 3-4, p. 405-418, 2005.

THOMAS, S. R.; WITTING, P. K.; DRUMMOND, G. R. Redox Control of Endothelial Function and Dysfunction: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 10, n. 10, p. 1713-1766, 2008.

TIAN, G.; LUO, Y. Isomer-Dependent Franck-Condon Blockade in Weakly Coupled Bipyridine Molecular Junctions. **The Journal Of Physical Chemistry C**, v. 118, n. 27, p. 14853-14859, 2014.

TOGANO, T. **Inorganica Chimica Acta**, v. 135, p. 185, 2000.

TOLEDO JR., J.C.; AUGUSTO, O. Connecting the Chemical and Biological Properties of Nitric Oxide. **Chemical Research In Toxicology**, v. 25, n. 5, p. 975-989, 2012.

TORSONI, A. S.; BARROS, B. F.; TOLEDO, J. C.; HAUN, M.; KRIEGER, M. H.; TFOUNI, E.; FRANCO, D. W. Hypotensive properties and acute toxicity of *trans*-[Ru(NH₃)₄P(OEt)₃(NO)](PF₆)₃, a new nitric oxide donor. **Nitric Oxide-Biology and Chemistry**, v. 6, n. 3, p. 247-254, 2002.

TREADWAY, J. A.; MEYER, T. J. Preparation of coordinatively asymmetrical ruthenium(II) polypyridine complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 38, n. 10, p. 2267-2278, 1999.

TSIPIS, A. C. DFT flavor of coordination chemistry. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 272, p.1-29, 2014.

VON POELHSITZ, G. **Nitrosilo complexos de rutênio com ligantes bifosfínicos: espectroscopia, eletroquímica, estudo da reatividade e liberação de NO**. 2005. 284f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de São Carlos. São Carlos, SP, 2005.

WADT, W. R.; HAY, P. J. 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.

WALSH, J. L.; DURHAM, B. Trans isomers of ruthenium(II) complexes containing two bipyridine ligands. **Inorganic Chemistry**, v. 21, n. 1, p. 329-332, 1982.

WANG, P. G.; XIAN, M.; TANG, X. P.; WU, X. J.; WEN, Z.; CAI, T. W.; JANCZUK, A. J. Nitric oxide donors: Chemical activities and biological applications. **Chemical Reviews**, v. 102, n. 4, p. 1091-1134, 2002.

WEBB, A. J.; PATEL, N.; LOUKOGEORGAKIS, S.; OKORIE, M.; ABOUD, Z.; MISRA, S.; RASHID, R.; MIALI, P.; DEANFIELD, J.; BENJAMIN, N.; MACALLISTER, R.; HOBBS, A. J.; AHLUWALIA, A. Acute Blood Pressure Lowering, Vasoprotective, and Antiplatelet Properties of Dietary Nitrate via Bioconversion to Nitrite. **Hypertension**, v. 51, n. 3, p.784-790, 2008.

WEI, C. C.; WANG, Z. Q.; DURRA, D.; HEMANN, C.; HILLE, R.; GARCIN, E. D.; GETZOFF, E. D.; STUEHR, D. J. The Three Nitric-oxide Synthases Differ in Their Kinetics of Tetrahydrobiopterin Radical Formation, Heme-Dioxy Reduction, and Arginine Hydroxylation. **Journal Of Biological Chemistry**, v. 280, n. 10, p. 8929-8935, 2005.

WHEATE, N. J., TALEB, R. I., KRAUSE-HEUER, A. M., COOK, R. L., WANG, S., HIGGINS, V. J.; ALDRICH-WRIGHT, J. R. Novel platinum(II)-based anticancer complexes and molecular hosts as their drug delivery vehicles. **Dalton Transactions**, v. 21, n. 43, p. 5055-5064, 2007.

WINK, D. A.; MITCHELL, J. B. Serial Review: Nitric Oxide in Cancer Biology and Treatment. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 34, n. 8, p. 951-954, 2003.

YAMAMOTO, L. M.; NUNES, J. H. B.; RIBEIRO, M. A.; FERREIRA, A. M. C.; LUSTRI, W. R.; CORBI, P. P. Copper(II) and silver(I) complexes with sulfamethizole: synthesis, spectroscopic characterization, ESI-QTOF mass spectrometric analysis, crystal structure and antibacterial activities. **Polyhedron**, v. 138, p. 168-176, 2017.

ZANELLO, P. **Inorganic Electrochemistry Theory, Practice and Application**. 2003.

ZASSOWSKI, P.; GOLBA, S.; SKORKA, L.; SZAFRANIEC-GOROL, G.; MATUSSEK, M.; ZYCH, D.; DANIKIEWICZ, W.; KROMPIEC, S.; LAPKOWSKI, M.; SLODEK, A.; Spectroelectrochemistry of alternating ambipolar copolymers of 4,4'- and 2,2'-bipyridine isomers and quaterthiophene. **Electrochimica Acta**, v. 231, p. 437-452, 2017.