



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Richard Fragnani Cardoso

**Desvendando a Natureza Física das Ligações Ru–NX (X = O, S, Se e
Te) em calcogenonitrosilo complexos de Rutênio(II)**

Florianópolis

2024

Richard Fragnani Cardoso

Desvendando a Natureza Física das Ligações Ru–NX (X = O, S, Se e Te) em calcogenonitrosilo complexos de Rutênio(II)

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Título de Mestre em Físico-Química.

Orientador: Prof. Dr. Luis Henrique da Silveira Lacerda

Co-orientador: Prof. Dr. Giovanni Finoto Caramori

Florianópolis

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Cardoso, Richard Fragnani

Desvendando a Natureza Física das Ligações Ru-NX (X = O, S, Se e Te) em calcogenonitrosilo complexos de Rutênio(II) / Richard Fragnani Cardoso ; orientador, Luis Henrique da Silveira Lacerda, coorientador, Giovanni Finoto Caramori, 2024.

109 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Química. 2. Química Computacional. 3. Ligação Química. 4. Calcogenonitrosilos. 5. Complexos de Rutênio. I. Lacerda, Luis Henrique da Silveira. II. Caramori, Giovanni Finoto. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. IV. Título.

Richard Fragnani Cardoso

**Desvendando a Natureza Física das Ligações Ru–NX (X = O, S, Se e Te) em
calcogenitrosilo complexos de Rutênio(II)**

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros

Prof. Dra. Juliana Paula da Silva
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Ageo Meier de Andrade
Universidade de Tecnologia de Chalmers

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Físico-Química.

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Química
Prof. Dr. Daniel Lázaro Gallindo Borges

Orientador
Prof. Dr. Luis Henrique da Silveira Lacerda

Co-orientador
Prof. Dr. Giovanni Finoto Caramori

Florianópolis
2024

Agradecimentos

Ao Deus Trino, Criador e Sustentador de todas as coisas nos céus e na Terra, Senhor absoluto de todo o conhecimento e sabedoria. Em Seu plano eterno, me deu a vida, me elegeu para que eu pudesse conhecê-lo, e em Cristo, me salvou por meio do sacrifício da cruz (*Soli Deo Gloria*);

À minha esposa, Lisiane, por me dar todo incentivo e apoio em todas as áreas da minha vida, estar ao meu lado nos melhores e piores momentos, e me incentivar a ser sempre melhor;

Aos meus pais, Antonio Marcos e Lucineia, pela educação, amor e carinho, além do exemplo de trabalho, dedicação e honestidade que tive desde a infância;

Ao meu irmão, Ryan Marcos, pelo amor e carinho, e por ser mais um dos motivos que tenho para viver;

Ao meu amigo Kaiury, com quem posso compartilhar minhas descobertas;

Ao meu orientador, professor Luis Henrique, pelo incentivo e inspiração, que foram além do simples conteúdo químico;

Ao meu segundo (primeiro) orientador professor Giovanni, pela genialidade e por ser uma verdadeira inspiração na área do conhecimento;

Aos meus colegas de laboratório, Vinicius Glitz, Matheus Colaço e Vinícius Port, por me auxiliar em toda a pesquisa, e pela genialidade, fazendo sentir-me pequeno diante do conhecimento deles;

Aos demais colegas e ex-colegas de laboratório, que admiro, e que me mostram o quanto tenho que aprender a cada dia, Letícia, Hari, Jéssica, Amanda, Artur, Fábio, Chantal e Matheus Rauen;

Ao colégio COOPEIMB, por me tornar mais apto para os desafios e me forjar profissionalmente, primeiro, na pessoa da ex-gestora educacional, Fátima Regina Freitas, ao incentivar para os estudos, pessoa que jamais conseguirei substituir nesse cargo. Também aos meus colegas, professores dessa instituição, que têm meu profundo respeito e admiração, e demais funcionários, que me acolheram com carinho e me inspiraram profissionalmente;

Aos queridos irmãos da Igreja Presbiteriana de Imbituba, que me amparam espiritualmente e mostram apoio naquilo que preciso;

À Capes, pela bolsa de mestrado concedida;

À UFSC e ao departamento de química, pelo ensino de qualidade desde a graduação;

Aos membros da banca examinadora, por avaliarem o presente trabalho;

E a todos que de alguma maneira participaram da minha vida e da minha formação até chegar a este momento,

Meu muito obrigado!

Conhece-te a ti mesmo e conhecerás o Universo e os deuses.

-Platão

*Não me sinto obrigado a acreditar que o mesmo Deus que nos dotou de bom senso,
razão e intelecto tenha pretendido que abríssemos mão de seu uso.*

-Galileu Galilei

*Esforço-me para que o coração deles seja fortalecido, sejam unidos pelo amor e
alcancem toda a riqueza do pleno entendimento, a fim de conhecerem plenamente o
mistério de Deus, a saber, Cristo. Nele estão escondidos todos os tesouros da
sabedoria e do conhecimento.*

-Paulo de Tarso (Colossenses 2.2,3)

Resumo

O câncer continua sendo um desafio para a medicina contemporânea. As projeções mais recentes apontam que até 2030 surgirão aproximadamente 25 milhões de novos casos. Diante de tantas pesquisas que tem sido feitas na área quimioterápica, o nitrosilo (NO) é uma alternativa promissora na apoptose de células cancerosas da região do útero e ovários. Nesse sentido, nitrosilo complexos de rutênio são uma alternativa para direcionar esta substância à região necessária de combate ao câncer, com uma liberação na quantidade que possibilite sua eficácia. A alternativa mais viável é a liberação pela interação com a luz. A fotolabilidade desses complexos, contudo, ainda é um desafio, uma vez que é necessária a incidência de radiação UV para a quebra dessa ligação. Por essa razão, é necessário estudar a natureza física da ligação Ru–N e como esta é afetada por mudanças no ambiente eletrônico, sendo nos ligantes adjacentes, ou, como é o caso deste trabalho, variando-se o calcogênio ligado ao nitrogênio. A energia dessa ligação e sua natureza foram estudadas por meio da Teoria do Funcional de Densidade (DFT), por meio dos softwares Orca e GAMESS, em duas diferentes classes de complexos, $[\text{Ru}(\text{NX})\text{L}_{\text{OEt}}\text{Cl}_2]$ e $[\text{Ru}(\text{NX})\{\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{PS}\}_2\text{Cl}]$, sendo X um calcogênio, O, S, Se ou Te, tanto para estruturas neutras quanto reduzidas, resultando em dezesseis diferentes estruturas. As análises de decomposição de energia demonstraram que as estruturas neutras mostram um caráter de dupla ligação entre o rutênio e o nitrogênio, que pode ser explicada por uma interação ligante-metal e outra metal-ligante, denominada retroligação. A ligação, porém apresenta um menor caráter de retroligação após a redução, uma vez que a repulsão aumenta, quando um elétron é adicionado, facilitando a liberação do grupo NO. Os resultados apontam que a substituição do oxigênio do grupo nitrosilo por calcogênios de maior massa dificultam a liberação do grupo NX. Isso porque, apesar de a energia de ligação se tornar mais instável para as estruturas oxidadas, as estruturas reduzidas apresentam uma ligação mais estável para os calcogênios com massas maiores. Igualmente, a redução é dificultada, uma vez que o potencial de redução diminui, bem como fotoexcitação é dificultada, evidenciada pelo aumento da diferença entre a energia do HOMO e LUMO das estruturas.

Palavras-chave: Calcogenonitrosilo, Rutênio-nitrosilo, DFT, Ligação Química.

Abstract

Cancer remains a challenge for contemporary medicine. The most recent projections indicate that approximately 25 million new cases will appear by 2030. As evidenced by several studies reported in the chemotherapy area, nitrosyl (NO) is a promising alternative in the apoptosis of cancer cells in the uterus and ovaries region. Nitrosyl ruthenium complexes are an alternative to delivering this substance to the desired area to combat cancer, releasing it in the amount that allows their effectiveness. In this sense, ruthenium-nitrosyl complexes stand out as an important NO carrier on carcinogenic aims. Photodynamic therapy is the most viable path to the liberation of such molecules. However, the photolability of these complexes is still a challenge since the incidence of UV radiation is necessary to break this bond. For this reason, it is essential to study the physical nature of the Ru–N bond in these complexes, varying the electronic environment from adjacent ligands modification or, as is the case in this study, replacing the chalcogen bonded to nitrogen. The energy of this bond and its nature were studied using Density Functional Theory (DFT) calculations employing the Orca and GAMESS quantum codes, being two different classes of complexes investigated, $[\text{Ru}(\text{NX})\text{LOEtCl}_2]$ and $[\text{Ru}(\text{NX})\{\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{PS}\}_2\text{Cl}]$, in which the X refers to a chalcogen (O, S, Se or Te). The proposed coordination compounds were investigated in neutral and reduced structures, resulting in sixteen different structures. Energy decomposition analyses demonstrated that the oxidized structures show a double bond character between ruthenium and nitrogen raised by a ligand-metal interaction and another metal-ligand interaction called back-bonding. The bond, however, presents a reduced back-bonding behavior after coordination compound reduction since the repulsion increases when an electron is added, facilitating the NO group release. In summary, the binding energy decreases for neutral structures with S, Se, and Te atoms, leading to minor stability compounds; however, the reduced structures present a more stable Ru-NX bond for chalcogens with larger masses. Furthermore, the reduction is difficult after O replacement, as evidenced by decreased reduction potential. Similarly, photoexcitation is made difficult, as suggested by the increased difference between the energy of the HOMO and LUMO of the investigated coordination compounds. Therefore, replacing oxygen in the nitrosyl group with a chalcogen with increased mass hampers the release of the NX group.

Keywords: Chalcogenonitrosyl, ruthenium-nitrosyl, DFT, Chemical Bonds.

Lista de Ilustrações

Figura 1: Estrutura da (a) mecloroetamina e (b) ciclofosfamida, substâncias utilizadas clinicamente como alquilantes do DNA, no combate ao câncer.	21
Figura 2: Plantas de onde foram extraídos os primeiros agentes antimitóticos: (a) Pervinca rosada e (b) mandrágora selvagem.	22
Figura 3: Estrutura de complexos de platina(II): cisplatina (a), carboplatina (b) e oxaliplatina (c).	24
Figura 4: Interação da platina com as bases (a) adenina e (b) guanina.	25
Figura 5: Estruturas de complexos de Rutênio: (a) NAMI-A e (b) TLD1433.	28
Figura 6: História da pesquisa biológica das propriedades do NO.	29
Figura 7: Diagrama dos orbitais moleculares do NO.	30
Figura 8: Efeito biológico das diferentes concentrações de NO.	31
Figura 9: Estrutura química de alguns doadores e liberadores de NO. (a) nitrato; (b) nitrosotiol; (c) furoxano; (d) N-diazêniodiolato; (e) e (f) nitrosilo complexos de rutênio.	33
Figura 10: Representação da (a) Retroligação e (b) Doação σ entre o Rutênio(II) e o grupo nitrosônio (NO^+).	37
Figura 11: Síntese dos calcogenonitrosilo complexos de rutênio.	40
Figura 12: Estrutura dos ligantes tripodal de Kläui (L_{OEt}) (a) e ditioimidodifosfinato (b).	51
Figura 13: Estrutura das duas classes de compostos obtidas pela otimização, a saber $\text{Ru}(\text{NX})\text{Cl}_2\text{LOEt}$ (a) e $\text{Ru}(\text{NX})\text{Cl}\{(\text{CH}_3)_2\text{NP}_2\text{S}_2\}_2$ (b) sendo X = calcogênios (O, S, Se e Te).	53
Figura 14: Geometrias otimizadas dos calcogenonitrosilo complexos de rutênio na forma oxidada ($[\text{N}-\text{X}]^+$): (a) $\text{RuNOL}_{\text{OEt}}$; (b) $\text{RuNSL}_{\text{OEt}}$; (c) $\text{RuNSeL}_{\text{OEt}}$; (d) $\text{RuNTeL}_{\text{OEt}}$. Os hidrogênios foram omitidos para melhor clareza quanto à estrutura.	55
Figura 15: Geometrias otimizadas dos calcogenonitrosilo complexos de rutênio na forma reduzida ($[\text{N}-\text{X}]^0$): (a) $\text{RuNOL}_{\text{OEt}^-}$; (b) $\text{RuNSL}_{\text{OEt}^-}$; (c) $\text{RuNSeL}_{\text{OEt}^-}$; (d) $\text{RuNTeL}_{\text{OEt}^-}$. Os hidrogênios foram omitidos para melhor clareza quanto à estrutura.	56
Figura 16: Gráfico de Energia por Ângulo da ligação Ru -N -X para: (a) $\text{RuNOL}_{\text{OEt}}$; (b) $\text{RuNOL}_{\text{OEt}^-}$; (c) $\text{RuNSL}_{\text{OEt}^-}$; (d) $\text{RuNSeL}_{\text{OEt}^-}$; (e) $\text{RuNTeL}_{\text{OEt}^-}$	61
Figura 17: Estrutura genérica para os complexos oxidados e reduzidos para a obtenção dos orbitais canônicos de fronteira. Legenda de cores: C = cinza, P = alaranjado, N = azul marinho, Ru = azul claro, Cl = verde, Co = lilás. Os hidrogênios foram omitidos para maior clareza na representação. O calcogênio ligado ao grupo nitrosilo, nessa estrutura, foi genericamente representado pela cor roxa.	66
Figura 18: Orbitais moleculares canônicos de fronteira de cálculos DFT para a fase gasosa para os complexos $\text{RuNOL}_{\text{OEt}}$ e $\text{RuNL}_{\text{OEt}^-}$	69
Figura 19: Orbitais moleculares canônicos de fronteira de cálculos DFT para a fase gasosa para os complexos $\text{RuNSL}_{\text{OEt}}$ e $\text{RuNSL}_{\text{OEt}^-}$	70
Figura 20: Orbitais moleculares canônicos de fronteira de cálculos DFT para a fase gasosa para os complexos $\text{RuNSeL}_{\text{OEt}}$ e $\text{RuNSeL}_{\text{OEt}^-}$	71
Figura 21: Orbitais moleculares canônicos de fronteira de cálculos DFT para a fase gasosa para os complexos $\text{RuNTeL}_{\text{OEt}}$ e $\text{RuNTeL}_{\text{OEt}^-}$	72

Figura 22: Gráficos das diferenças de energia entre HOMO e LUMO. A linha em vermelho mostra o valor de energia do LUMO e a preta a energia do HOMO, em elétron-volts (eV)...	74
Figura 23: Geometrias otimizadas dos calcogenonitrosilo complexos de rutênio na forma oxidada ($[N-X]^+$): (a) RuNOPS; (b) RuNSPS; (c) RuNSePS; (d) RuNTePS.....	77
Figura 24: Geometrias otimizadas dos calcogenonitrosilo complexos de rutênio na forma reduzida ($[N-X]^0$): (a) RuNOPS; (b) RuNSPS; (c) RuNSePS; (d) RuNTePS.....	78
Figura 25: Gráfico de Energia x Ângulo da ligação Ru -N -X para: (a) RuNOPS; (b) RuNOPS-; (c) RuNSPS-; (d) RuNSePS-; (e) RuNTePS-.....	82
Figura 26: Estrutura genérica para os complexos RuNXPS e RuNSPS- para a obtenção dos orbitais canônicos de fronteira. Legenda de cores: C = bege, S = amarelo, P = alaranjado, N = azul marinho, Ru = azul claro, Cl = verde. Os hidrogênios foram omitidos para maior clareza na representação. O calcogênio nessa estrutura foi genericamente representado pela cor roxa.	86
Figura 27: Orbitais moleculares canônicos de fronteira dos cálculos DFT em fase gasosa para os complexos RuNOPS e RuNOPS-.....	87
Figura 28: Orbitais moleculares canônicos de fronteira dos cálculos DFT em fase gasosa para os complexos RuNSPS e RuNSPS-.....	88
Figura 29: Orbitais moleculares canônicos de fronteira dos cálculos DFT em fase gasosa para os complexos RuNSePS e RuNSePS-.....	89
Figura 30: Orbitais moleculares canônicos de fronteira dos cálculos DFT em fase gasosa para os complexos RuNTePS e RuNTePS-.....	90
Figura 31: Gráficos das diferenças de energia entre HOMO e LUMO. A linha em vermelho mostra o valor de energia do LUMO e a preta a energia do HOMO, em elétron-volts (eV)...	91

Lista de Tabelas

Tabela 1: Doadores inorgânicos de NO com estrutura de ligante metálico e suas aplicações biológicas.....	33
Tabela 2: Calcogenonitrosilo complexos de Ru investigados no presente trabalho.....	52
Tabela 3: Avaliação da estrutura para os compostos de coordenação RuNXL _{OEt} e RuNXL _{OEt} ⁻ . Os comprimentos de ligação e os ângulos são apresentados em ângström (Å) e graus (°), respectivamente.	56
Tabela 4: Carga Atômica de Löwdin ($q^{L\ddot{w}din}$) e ordem de ligação (<i>bABLöwdin</i>) para os complexos RuNXL _{OEt} e RuNXL _{OEt} ⁻	58
Tabela 5: Comprimento de Ligação (Å) e Ordem de Ligação de Löwdin (<i>bABLöwdin</i>) para as moléculas de calcogenonitrosilo.....	59
Tabela 6: GKS-EDA (kcal.mol ⁻¹) para os complexos do grupo RuNXL _{OEt} e RuNXL _{OEt} ⁻ , em que as ligações Ru–N são decompostas.....	62
Tabela 7: Variação das energias em kcal/mol do GKS-EDA em função do ângulo da estrutura RuNOL _{OEt} ⁻	64
Tabela 8: Cargas de Hirshfeld para os compostos RuNXL _{OEt} e RuNXL _{OEt} ⁻	65
Tabela 9: Diferença entre os valores de energia calculados para as estruturas dos compostos de coordenação RuNXL _{OEt} e RuNXL _{OEt} ⁻ em elétron-volt (eV).	73
Tabela 10: Variação da energia livre de Gibbs de redução (ΔG_{red}) para os complexos RuNXL _{OEt} expressa em kJ.mol ⁻¹ e kcal.mol ⁻¹	74
Tabela 11: Potencial de redução dos compostos RuNXL _{OEt} em volts.....	75
Tabela 12: Avaliação da estrutura para os compostos de coordenação RuNXPS e RuNXPS ⁻ . Os comprimentos de ligação e os ângulos são apresentados em ângström (Å) e graus (°), respectivamente.	78
Tabela 13: Carga Atômica de Löwdin ($q^{L\ddot{w}din}$) e ordem de ligação (<i>bABLöwdin</i>) para os complexos RuNXPS e RuNXPS ⁻	80
Tabela 14: GKS-EDA (kcal.mol ⁻¹) para os complexos do grupo RuNXPS e RuNXPS ⁻ , em que as ligações Ru–N são decompostas.....	83
Tabela 15: Variação das energias em kcal/mol do GKS-EDA em função do ângulo da estrutura RuNOPS ⁻	85
Tabela 16: Diferença entre os valores de energia calculados para as estruturas dos compostos de coordenação RuNXPS e RuNXPS ⁻	91
Tabela 17: Variação da energia livre de Gibbs de redução (ΔG_{red}) para os complexos RuNXPS expressa em kJ.mol ⁻¹ e kcal.mol ⁻¹	92
Tabela 18: Potencial de redução dos compostos RuNXPS em volts.....	93

Lista de abreviaturas e siglas

a.C.	Antes de Cristo.
CI	Interação de Configuração
DFT	Teoria do Funcional da Densidade, do inglês <i>Density Functional Theory</i> .
DMAC	Design Molecular Assistido por Computadores
DNA	Ácido desoxirribonucleico, do inglês <i>desoxirribonucleic acid</i> .
DZ	Duplo Zeta (função de base), do inglês <i>double zeta</i> .
DZV	Valência duplo zeta (função de base), do inglês <i>double zeta valence</i> .
DZVP	Valência duplo zeta com polarização, do inglês <i>double zeta valence plus polarization</i> .
EDA	Análise de Decomposição de Energia, do inglês <i>Energy decomposition Analysis</i> .
eNOS	NO sintase endotelial.
GGA	Aproximação de Gradiente generalizado, do inglês <i>Generalized Gradient Approximation</i> .
GKS	Koh-Sham generalizado, do inglês <i>Generalized Kohn-Sham</i> .
HF	Hartree-Fock
IARC	Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer, do inglês <i>International Agency Research Cancer</i> .
INCA	Instituto Nacional do Câncer.
iNOS –	NO sintase indutível.
KS	Kohn-Sham
LDA	Aproximação de Densidade Local, do inglês <i>Local density Approximation</i>
LSDA	Aproximação de Densidade de Spin Local, do inglês <i>Local Spin Density Approximation</i> .
MPn	teoria da perturbação de Møller-Plesset
nNOS	NO sintase neuronal.
NOS	NO sintase.
OM	Orbital Molecular.
pSBKJC	Potencial de Stevens, Basch, Krauss, Jasien e Cundari.
QZ	Quádruplo Zeta (função de base), do inglês <i>quadruple zeta</i>
QZV	Valência quádruplo zeta (função de base), do inglês <i>quadruple zeta valence</i> .
QZVP	Valência quádruplo zeta com polarização, do inglês <i>quadruple zeta valence plus polarization</i> .

TZ	Triplo Zeta (função de base), do inglês <i>triple zeta</i> .
TZV	Valência triplo zeta (função de base), do inglês <i>triple zeta valence</i> .
TZVP	Valência triplo zeta com polarização, do inglês <i>triple zeta valence plus polarization</i> .
ZORA	Aproximação regular de ordem zero, do inglês <i>Zero-order Regular Approximation</i> .

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 UMA BREVE HISTÓRIA DO CÂNCER E SEU TRATAMENTO.....	17
1.2 POTENCIAL CLÍNICO DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO	22
1.2.1 Uso Medicinal de Complexos de Rutênio	26
1.3 ÓXIDO NÍTRICO (NO) E SUA ATUAÇÃO NO ORGANISMO.....	28
1.3.1 Nitrosilo e Calcogenonitrosilo Complexos de Rutênio	36
1.4 QUÍMICA COMPUTACIONAL E SEU PAPEL NA MEDICINA	40
1.4.1 Conjuntos de Funções de Bases	44
1.4.2 Correção da Dispersão.....	46
1.4.3 Análise de decomposição de energia de Kohn-Sham (GKS-EDA).....	47
2. OBJETIVOS	50
2.1 OBJETIVO GERAL.....	50
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	50
3. METODOLOGIA	51
3.1. CONSTRUÇÃO DOS MODELOS	51
3.1.1 Parâmetros gerais de simulação.....	53
3.2 ANÁLISE DE DECOMPOSIÇÃO DE ENERGIA DE KOHN-SHAM (GKS-EDA) ..	54
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	55
4.1 COMPLEXOS $[RU(NX)L_{OEt}CL_2]$ E $[RU(NX)L_{OEt}CL_2]^-$	55
4.1.1 Análise Estrutural.....	55
4.1.2 Estudo da ligação Ru–NX	62
4.1.3 Estrutura Eletrônica.....	66
4.1.4 ΔG de Redução e Potenciais de Redução	74
4.1.5 Conclusões quanto aos compostos $RuNXL_{OEt}$ e $RuNXL_{OEt}^-$	75
4.2 COMPLEXOS $[RU(NX)\{N((CH_3)_2PS)_2\}_2CL]$ E $[RU(NX)\{N((CH_3)_2PS)_2\}_2CL]^-$	77
4.2.1 Análise Estrutural.....	77
4.2.2 Estudo da ligação Ru -NX.....	83
4.2.3 Estrutura Eletrônica.....	85
4.2.4 ΔG de Redução e Potenciais de Redução	92
4.2.5 Conclusão quanto aos compostos $RuNXPS$ e $RuNXPS^-$	93
5. CONCLUSÕES	95
6. PERSPECTIVAS FUTURAS	97

1. INTRODUÇÃO

A medicina é uma das ciências mais antigas do mundo, passando por grande desenvolvimento após a revolução científica ocorrida entre os séculos XVI e XVII a partir da refutação das concepções aristotélicas. Isso só foi possível com o auxílio das demais ciências, dentre elas, sem dúvida, a Química.

Dentre tantos desafios que a medicina encontrou no decorrer da sua história, o câncer é uma das enfermidades que mais assola a humanidade. Mesmo diante de tantos avanços e descobertas na área científica, os casos de câncer aumentaram na população e, de modo geral, no último século.¹ Uma das causas apontadas é o aumento da expectativa de vida da população, consequência do avanço da saúde pública e do desenvolvimento da cura para diversas outras doenças que diminuía drasticamente a expectativa de vida da população mundial. Antes desse desenvolvimento, na primeira metade do Século XIX, a expectativa de vida era de 35 anos no Reino Unido, saltando para 80 anos no Século XXI, por exemplo. Essa tendência ocorreu em praticamente todo o planeta, mesmo nos países subdesenvolvidos.² Além disso, estudos do Centro de Pesquisa sobre o câncer no Reino Unido mostram que a probabilidade do desenvolvimento de câncer aumenta em cinco vezes para pessoas com idade próxima aos 80 anos, em relação a pessoas com idades próximas aos 40 anos. Portanto, o aumento dos casos registrados é uma tendência natural, uma vez que a população mundial cresceu, e as pessoas vivem o suficiente para desenvolver esse tipo de enfermidade.²

Outros dados trazidos por Santos et al. (2023)¹ apontam um aumento de 20% dos casos de câncer na última década no mundo todo. A estimativa é que, até 2030, ocorram mais de 25 milhões de casos novos. No Brasil, de acordo com o INCA (Instituto Nacional do Câncer), foi estimado o surgimento de 704 mil novos casos para o triênio 2023-2025. Desses casos, 70% estão previstos para as regiões Sul e Sudeste do país, sendo o câncer de mama, de próstata e de cólon e reto os três tipos mais incidentes.

Por outro lado, o tratamento oncológico evoluiu no decorrer dos anos. A primeira quimioterapia realizada foi aplicada no combate à leucemia aguda, utilizando aminopterina, na década de 1940. Os resultados foram positivos a princípio, porém, com uma recaída em poucos meses. Após a adição de outros medicamentos, a quimioterapia começou a melhorar seus resultados na cura da leucemia e do linfoma nas décadas seguintes, mas, o progresso foi menor contra tumores sólidos.²

Dentre os quimioterápicos com metais em sua composição, o trióxido de arsênio (As_2O_3) foi o primeiro composto sintético a apresentar potencial anticancerígeno efetivo. Ele

foi utilizado no tratamento da leucemia no início do século XVIII e até ao final do século XIX.³ Contudo, a cisplatina foi o primeiro medicamento, de fato, inovador na área de fármacos. Foi descoberta em 1845 por Mihele Peyrone, mas apenas em 1965, sua propriedade de inibir a divisão celular foi proposta pelo biofísico Barnett Rosenberg. Essa substância apresenta eficiência no tratamento de diversos cânceres sólidos, tais como câncer de testículo, ovário, bexiga, pulmão, colo do útero, cabeça e pescoço, dentre outros.⁴

Porém, alguns problemas associados a esse composto de coordenação levam a uma busca incessante por medicamentos alternativos. Em primeiro lugar, os efeitos colaterais são algo a ser superado no uso da cisplatina. As principais partes do corpo afetadas por ela são os rins, os ouvidos, o fígado e o sistema gastrointestinal. O segundo fator é a resistência adquirida pelas células cancerígenas, no decorrer dos anos, ao tratamento por esse quimioterápico. A eficácia da cisplatina vem diminuindo, necessitando de uma alternativa que supere essas dificuldades.⁴

Nesse contexto, os complexos de rutênio mostraram certo potencial para substituir à cisplatina. Tais complexos apresentam diferentes mecanismos, que podem reduzir a resistência das células cancerosas à sua ação farmacológica, no entanto, apresenta certa semelhança quanto à ação da cisplatina no DNA. Entidades de coordenação contendo rutênio, mais especificamente os compostos rutênio-nitrosilo, também são estudados como liberadores de nitrosilo (NO), mostrando grande relevância no estudo do combate ao câncer.³

O NO é uma substância radicalar cuja ação no organismo foi descoberta nos anos 80 por Ignarro et al. (1987)⁵, rendendo-lhes um prêmio Nobel em 1998. Sua ação no organismo como um potencial agente anticancerígeno, por apoptose celular e inibição da angiogênese, foi o principal ponto de interesse das pesquisas desde o começo do atual século. Porém, a eficiência do nitrosilo está associada a uma quantidade adequada, além de estar presente na região do organismo em que exista o tumor.

Frente a isso, diversas pesquisas têm sido feitas para encontrar compostos químicos que permitam a liberação dessa molécula no local desejado em uma concentração adequada, evitando assim efeitos indesejáveis⁶⁻⁸. Uma das alternativas é a liberação de NO *in vivo*, por meio de complexos metálicos, por reações de oxirredução. Porém, esse método não é eficaz, uma vez que a quantidade de nitrosilo liberada não é a adequada para a apoptose celular. Essas reações são utilizadas apenas com o intuito de estimular a vasodilatação. Por outro lado a fotoliberação do NO é um método mais eficiente, uma vez que a interação com as ondas eletromagnéticas permite a liberação do mesmo nas condições necessárias.⁹

Sendo essa fotoliberação uma alternativa viável para aplicação de tais compostos de coordenação, conhecer a ligação entre o centro metálico de rutênio e o grupo NO é de suma importância. A energia dessa ligação e a sua variação com a mudança do ambiente eletrônico, já foram estudadas de várias maneiras, visando compreender seu comprimento e a energia necessária para rompê-la em função do efeito de ligantes adjacentes¹⁰. Porém, muito pouco foi estudado a respeito da substituição do oxigênio do grupo nitrosilo pelos demais calcogênios, a saber, enxofre, selênio e telúrio¹¹. Essa substituição elucida a natureza da ligação Ru–NX e permite entender melhor como a energia dessa ligação varia, para a liberação dos ligantes nitrosilo.

Por essa razão, esse trabalho foca no estudo de entidades de coordenação calcogênio-Ru, fornecendo informações a respeito da natureza e energia das ligações entre o centro metálico de rutênio e o nitrogênio do grupo calcogenonitrosilo por meio de cálculos de estrutura eletrônica molecular, realizados com o emprego da Teoria do Funcional de Densidade (DFT). Para tanto, dois compostos de coordenação foram selecionados, a partir dos resultados experimentais de Ho-Yuen e coautores (2015), tendo sua composição química variada a partir da substituição do O do grupo nitrosilo por outros calcogênio (S, Se e Te). Os modelos obtidos tiveram suas propriedades avaliadas, tais como comprimento e ângulo das ligações, a diferença de energia entre HOMO e LUMO dessas estruturas, e a contribuição que forma esses orbitais e seus adjacentes, bem como uma análise aprofundada da natureza da ligação química entre os grupos rutênio e calcogenonitrosilo para melhor compreender a estrutura dessas substâncias e a possível liberação do NO.¹²

1.1 UMA BREVE HISTÓRIA DO CÂNCER E SEU TRATAMENTO

A menção que por mais tempo acompanha o Ocidente a respeito do câncer foi feita por Heródoto, no livro III de *Histórias (Talia)* (2017, p. 142)¹³. Nesse registro, o autor antigo menciona que o escravo Demócedes realizou a cura de um câncer no seio da rainha da Pérsia, Atossa. Esse fato teria ocorrido por volta do ano 520 a.C. Porém, de acordo com Sandison (1959)¹⁴, não há concordância na medicina atual de que esse registro realmente se tratasse de um tumor, mas provavelmente um abscesso, o que tornaria o evento mais plausível.²

Contudo, a existência dessa doença é muito anterior ao narrado por Heródoto. As evidências mais antigas que podem ser levadas em consideração da sua existência consistem em massas tumorais encontradas em dinossauros fossilizados e ossos humanos dos tempos pré-históricos. Dentre essas, a evidência mais convincente de câncer em dinossauros foi

obtida por Rothschild e colaboradores (2003)¹⁵, que examinaram por fluoroscopia mais de 10 mil espécimes de vértebras de dinossauros em busca de evidências de tumores e avaliaram, posteriormente, anormalidades por tomografia computadorizada. Das várias espécies pesquisadas, apenas os hadrossauros do Cretáceo, que viveram há aproximadamente 70 milhões de anos, apresentaram tumores benignos e 0,2% dos espécimes exibiam doença metastática maligna.¹⁶

Em seres humanos, tomografias computadorizadas em múmias do antigo Egito mostraram evidências da presença de câncer, especialmente câncer de próstata metastático, em alguns cadáveres^{2;17}. No Século XIX, foram descobertos os papiros de Edwin Smith e George Ebers, que descrevem tratamentos cirúrgicos, farmacológicos e mágicos, contendo o registro mais antigo até então encontrado sobre o câncer humano. Os mesmos foram escritos provavelmente no Século XXX a. C. fazendo descrições a respeito do câncer de mama.¹⁶

Quanto a sua origem, a primeira tentativa naturalista de explicar a existência do câncer foi feita por Hipócrates de Cós, que associava a saúde humana ao equilíbrio de quatro diferentes fluídos no organismo, a saber, sangue, fleuma, bile amarela e bile negra. O câncer, em seus escritos, estava associado ao excesso de bile negra. Portanto, uma maneira de trata-lo era prevenindo ou diminuindo esse excesso. Logo, fazia-se purgação, sangramento ou envenenamento da região, com tal intuito. Essa hipótese predominou até o século XI da Era Comum.¹⁸⁻¹⁹

A primeira compreensão de que o câncer tinha origem no próprio organismo humano foi obtida por Virchow, na década de 1840. Suas análises tinham o intuito de compreender o que eram as células cancerosas²⁰ e suas conclusões foram aceitas logo no começo do Século XX. Os estudos de Virchow indicaram que tais células eram muito semelhantes aos seus tecidos de origem. Por exemplo, as células do câncer de mama eram muito semelhantes às células normais da região mamária. Portanto, concluiu que se tratava de células autônomas originadas de células anteriormente saudáveis desse mesmo tecido.²

Os primeiros estudos sobre a relação entre o câncer e algumas circunstâncias específicas foram feitas por Sir Percival Pott, no Século XVIII. Ele associou o câncer escrotal ao trabalho na limpeza de chaminés. A fuligem, em contato com a pele, causava tumores fatais, principalmente nas regiões mais sensíveis. Nesse mesmo viés, outros dois casos podem ser citados, a saber, um artigo histórico, que mostra a relação entre o câncer de pulmão e o cigarro, relatado em 1950 por Doll e Hill²¹ e o caso mais recente da exposição ao amianto na cidade de Belfast, que era utilizado em construção e engenharia naval²². Esses relatos foram

muito importantes para a compreensão da natureza dos tumores e a prevenção quanto ao seu desenvolvimento.²

Atualmente, essa conclusão já é consolidada, uma vez que estudos associam diversos tipos de câncer a diferentes regiões do mundo²². Isso se torna ainda mais evidente pelo fato de imigrantes apresentarem maiores chances de desenvolver o tipo de câncer associado ao local em que passam a habitar. A conclusão é que essa doença está mais associada à exposição a um dado ambiente do que a fatores genéticos. A partir disso, criou-se a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC, do inglês *International Agency of Research about Cancer*) em 1965, com o objetivo de conduzir investigações multidisciplinares sobre as causas do câncer em seres humanos.²³

Uma vez conhecido como o conhecimento a respeito dessa enfermidade evoluiu ao longo dos anos, cabe mencionar como o tratamento se deu no mesmo período. Um dos métodos mais antigos é a realização de cirurgias sendo, historicamente, as primeiras cirurgias bárbaras e cruéis. Não faziam uso de anestesia, uma vez que a mesma ainda não havia sido descoberta, além de não apresentarem conhecimento básico de higiene. As incisões eram realizadas para remoção de tumores externos e visíveis, e dependiam unicamente do quanto os pacientes podiam suportar. Todavia, isso passou a mudar após a descoberta da anestesia, no final do século XIX, aumentando a eficiência do método.²

Com o passar dos anos, perceberam-se melhores resultados quando as cirurgias eram acompanhadas de tratamentos quimioterápicos e radioterápicos. A quimioterapia no combate ao câncer é um tipo de tratamento, geralmente por meio de medicamentos administrados via oral ou intravenosa, que circulam por todo o corpo, atacando as células tumorais. Os primeiros quimioterápicos foram substâncias que visavam interromper o ciclo celular, agindo como verdadeiros venenos para as células. Porém, os efeitos colaterais sempre foram a principal desvantagem desses tratamentos.²

No começo do século passado, havia dois principais desafios para o desenvolvimento da quimioterapia no combate ao câncer: o desenvolvimento de modelos de teste, para reduzir a ampla variedade de produtos químicos àqueles que realmente pudessem mostrar alguma efetividade, e o acesso a instalações clínicas para testar tais produtos. Um grande avanço nesse sentido ocorre na década de 1910, quando George Clowes do Roswell Park Memorial Institute, em Nova York, desenvolve os primeiros sistemas tumorais transplantáveis em roedores. Esses sistemas são até hoje utilizados em pesquisas, e foram denominados por diferentes nomes e siglas, a saber, Sarcoma 37 (S37)²⁴, Sarcoma 180 (S180)²⁵, Walker 256, um tipo de tumor que se desenvolve espontaneamente na glândula mamária de roedoras

prenhes ²⁶, e o modelo tumoral de ascite de Ehrlich, associado ao acúmulo de líquido seroso no peritônio ²⁷, todos utilizados até hoje na indução de tumores em camundongos. Todos os esforços das décadas seguintes estavam concentrados em identificar outros modelos ideais para testes de medicamentos contra tumores.²⁸

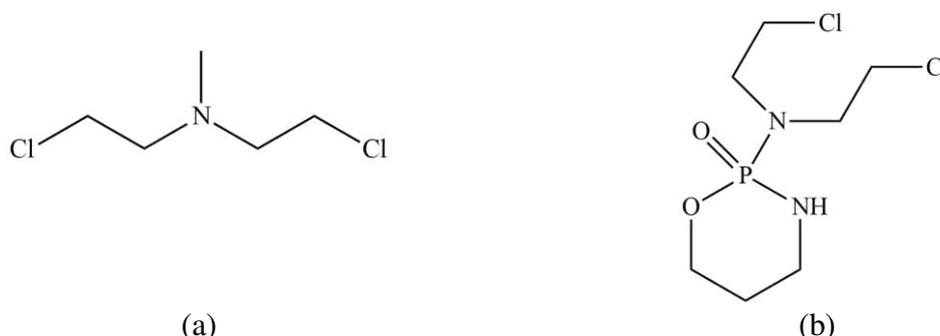
Enquanto isso, as cirurgias e radioterapia, nos anos 1960, dominavam completamente a área de terapia ao câncer. E, ao longo dos anos, foi ficando cada vez mais claro a importância do papel da quimioterapia; por exemplo, a cura após o uso de quimioterápicos locais aumentou em 33% dos casos. Essa eficácia está associada ao combate às micrometástases. Além disso, a quimioterapia contribuiu com a elevação da taxa de cura para pacientes com câncer em estado avançado. Ainda assim, foi apenas nos anos 1990 que abordagens não cirúrgicas foram aceitas como opções para o tratamento do câncer.²⁸

Quanto aos quimioterápicos em si, a virada no tratamento dos tumores ocorre na década de 1940, durante a Segunda Guerra Mundial, com a descoberta acidental do primeiro agente alquilante de DNA. Tratava-se de uma mostarda nitrogenada derivada do iprite, usada na guerra, cujos efeitos tóxicos levavam a morte de glóbulos brancos e aplasia na medula óssea. Esta toxicidade é devida à sua atividade alquilante em relação ao DNA, que ocorre através de duas etapas moleculares; primeiro, o grupo aziridínio da mostarda nitrogenada liga-se às bases de guanina, depois, as ligações cruzadas entre cadeias são formadas após o deslocamento de um cloro. Tais ligações cruzadas impedem a replicação do DNA, levando a morte da célula específica em que está ligada.^{19;29}

Referente aos agentes alquilantes, a mecloroetamina foi a primeira mostarda nitrogenada a ser utilizada na prática clínica. Ela é capaz de ligar-se ao nitrogênio N7 da guanina, inibindo a replicação do DNA. Contudo, as mostardas nitrogenadas da primeira geração não são mais utilizadas, devido à sua alta toxicidade e aos mecanismos de resistência farmacológica, desenvolvidos pelas células tumorais. Atualmente, a ciclofosfamida, um composto biscloroetilênico, é o fármaco mais utilizado nesse sentido, sendo capaz de interferir no ciclo celular tanto de células ativas quanto quiescentes. As estruturas químicas das substâncias são apresentadas na **Figura 1**.¹⁹

Após a Segunda Guerra Mundial, outras abordagens terapêuticas foram desenvolvidas. Uma delas é a utilização de antimetabólito, ou seja, moléculas que mimetizam a estrutura dos metabólitos fisiológicos, bloqueando cadeias enzimáticas essenciais para a síntese de purinas, resultando na inibição da proliferação celular. Os principais antimetabólitos incluem análogos de folato (aminopterina e metotrexato), análogos de purina (mercaptipurina) e análogos de pirimidina.¹⁹

Figura 1: Estrutura da (a) mecloroetamina e (b) ciclofosfamida, substâncias utilizadas clinicamente como alquilantes do DNA, no combate ao câncer.



Fonte: O autor.

Outra abordagem importante se baseia no uso de antimitóticos de origem natural. Nas décadas de 1940 e 1950, ocorreu um novo impulso ao tratamento quimioterápico de tumores hematológicos e sólidos com a introdução na prática terapêutica de extratos naturais com atividades citotóxicas, capazes de interferir na formação de microtúbulos e bloquear os processos mitóticos e a proliferação celular. Tais agentes estabilizam ou desestabilizam os microtúbulos, inibindo sua polimerização. Os primeiros agentes antimitóticos descobertos no final dos anos 50 foram extraídos da planta *Catharanthus roseus* (pervinca rosada) e receberam o nome de alcalóides da Vinca. Outros agentes antimitóticos naturais são derivados da *Podophyllum peltatum* (mandrágora selvagem, limão-da-terra) da qual se obtém a podofilina, inicialmente utilizada para o tratamento de epitelomas e sarcomas de alta toxicidade^{19;30}. A **Figura 2** apresenta a imagem dessas plantas.

Por fim, dentre os quimioterápicos padrão, existem também alguns antibióticos e/ou seus derivados com atividade citotóxica acentuada, que estão entre os medicamentos anticâncer mais eficazes atualmente utilizados em diferentes regimes terapêuticos. O principal mecanismo de ação desses quimioterápicos é o de formar ligações covalentes com ácidos nucleicos, interferindo na síntese do DNA. O primeiro antibiótico antitumoral utilizado foi a puromicina. Trata-se de um análogo da adenina, capaz de se integrar nas moléculas de tRNA (RNA transportador) nos ribossomos e bloquear a síntese proteica pela terminação prematura da cadeia de aminoácidos. No entanto, a puromicina não foi amplamente utilizada devido à sua não seletividade e alta toxicidade sistêmica, ou seja, apresenta efeitos tóxicos que afetam todo o organismo, e não apenas uma área específica³³. Porém, outros antibióticos são utilizados nessa abordagem, como a bleomicina, actinomicina D, mitramicina, doxorubicina, dentre outras.¹⁹

Figura 2: Plantas de onde foram extraídos os primeiros agentes antimitóticos: (a) Pervinca rosada e (b) mandrágora selvagem.



(a)



(b)

Fonte: (a) Horto Didático de Plantas Medicinais do HU/CCS – UFSC³¹.

(b) Singh e Agrawal (2024)³².

Porém, vale ressaltar que os tratamentos quimioterápicos contra o câncer estão em constante desenvolvimento. Além disso, as campanhas de prevenção ajudaram a reduzir a taxa de mortalidade, devido ao diagnóstico em tempo hábil para um tratamento mais eficaz. Portanto, com o passar dos anos, espera-se o desenvolvimento e aprovação de novos medicamentos inovadores que reduzam tanto o custo econômico quanto efeitos colaterais e que aumentem a eficiência do tratamento.¹⁹

1.2 POTENCIAL CLÍNICO DE COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO

Os compostos de coordenação apresentam um papel central em diversas indústrias químicas. Estes compostos podem ser utilizados em diversas áreas de aplicação, tais como na liberação de fármacos, quimiossensores, geração de bioimagens e na química farmacológica e medicinal. Além disso, conceitos como ácido-base de Lewis, compostos de coordenação, e modelos de ligação a partir das teorias do Campo Cristalino e do Orbital Molecular permitiram formar novos compostos, com diferentes estruturas.³⁴

Os medicamentos baseados em compostos de coordenação apresentam uma grande variedade química e estrutural, com propriedades variadas, tais como antibacterianas e antifúngicas, anticancerígenas, antipiréticas, anti-inflamatórias, calmantes, anticonvulsivantes, antioxidantes e antidiabéticos, além dos que apresentam atividades

diuréticas e analgésicas, ou têm a capacidade de ligarem-se ao DNA. Por essa razão, terapias baseadas em compostos de coordenação têm muitas vantagens em relação aos agentes terapêuticos convencionais. Tais terapias são usadas para tratamento e diagnóstico de diversas doenças, como inflamações e diabetes, o câncer e de doenças virais, agudas e crônicas.³

Além disso, a ampla gama de geometrias dos compostos de coordenação, indo de linear a octaédrica, proporciona diferentes características topológicas ou estérico-eletrônicas que podem influenciar diretamente seu caráter farmacológico. Dentre outros fatores, a solubilidade em água, as propriedades lipofílicas, a redução de efeitos colaterais e a melhor especificidade, se destacam. A variabilidade dessas propriedades pode melhorar, ou dificultar a ação do fármaco no organismo. Por esse motivo, a abordagem de terapias baseadas em compostos de coordenação é frequentemente revisada. Uma das alternativas é a associação de um farmacóforo orgânico específico e personalizado de valor terapêutico conhecido e aprovado com tais compostos inorgânicos. Desse modo, os compostos de coordenação desempenham um papel crucial na medicina, e vêm sendo exaustivamente explorados para tratar, diagnosticar e curar muitas doenças^{35,3}.

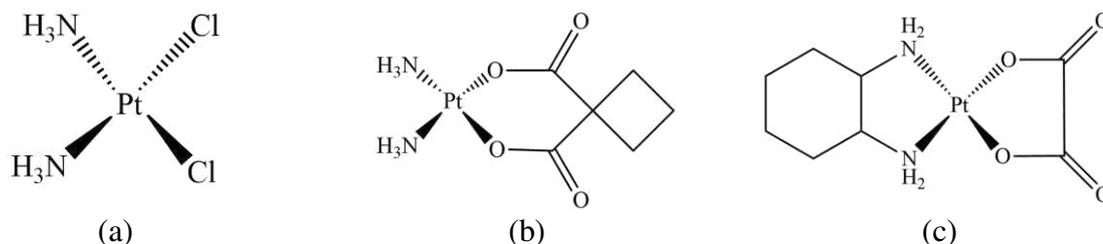
Outro tipo de composto de alta importância para finalidades medicinais são baseadas em metais e têm sido usados desde a antiguidade. Civilizações como o Egito, a Mesopotâmia, a China e a Índia utilizavam recipientes de cobre para armazenar água, para que a mesma fosse usada em esterilização. Outro exemplo é o zinco, que era aplicado em feridas para facilitar a cicatrização, além de agir como antisséptico. Por fim, o ouro foi empregado no combate e amenização de várias doenças furúnculos, varíola e úlceras, bem como doenças infecciosas na pele.³

Igualmente, em um passado mais recente, a merbromina, comercializada como mercurocromo, foi utilizada como antisséptico tópico, e o cloreto de mercúrio (I) foi um diurético comumente prescrito. No século XX, o Salvarsan, uma mistura de arsênio(III)/(V), foi utilizado para tratar sífilis e outras doenças infecciosas, apesar de que atualmente ainda existam debates quanto aos efeitos colaterais desses metais em medicamentos^{3;36}. Atualmente, sabe-se que esses compostos são vitais em processos celulares e moleculares, atuando no transporte de elétrons, transporte de oxigênio, no controle de eletrólitos, e como cofatores de várias metaloenzimas.³

Considerando os complexos metálicos utilizados no combate ao câncer, a cisplatina foi o primeiro medicamento a apresentar um centro metálico. Esse fármaco foi descoberto por Rosenberg em 1965, e mais tarde, foi utilizado para diversos fins biomédicos. Após essa

inovação, outros compostos foram desenvolvidos, apresentados na **Figura 3**, para uso no tratamento de câncer, também com o centro metálico de platina.⁴

Figura 3: Estrutura de complexos de platina(II): cisplatina (a), carboplatina (b) e oxaliplatina (c).



Fonte: O autor.

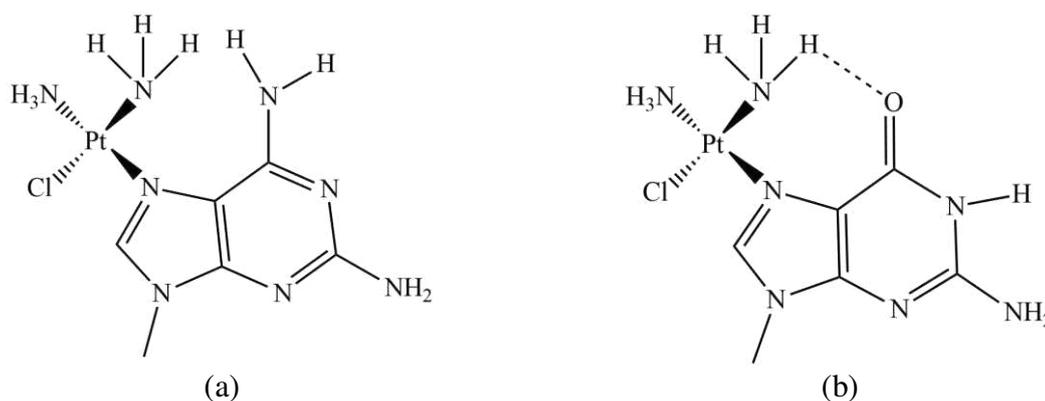
Quanto à administração, a cisplatina é aplicada por via intravenosa, como uma solução salina. Essa substância flui por todo o corpo através da corrente sanguínea, e as proteínas plasmáticas podem se ligar fortemente a ela, resultando na sua desativação. Relata-se que porcentagens entre 65 e 95% da cisplatina podem ligar-se às proteínas do plasma sanguíneo apenas 24 horas após a administração. A quantidade restante é transportada para células tumorais por difusão passiva através da membrana plasmática. Uma vez dentro da célula, a cisplatina é ativada por monoaquação, ou seja, pela substituição de um dos ligantes cloreto por água. Essa reação ocorre devido à baixa concentração de cloreto no citoplasma. Isso ativa o fármaco, uma vez que a água é um grupo de saída melhor que o cloreto. Estudos *in vitro* confirmaram que a platina monossobstituída é mais reativa que a dissobstituída pelo grupo água, na interação com o DNA^{37, 4}.

Uma vez inserida no núcleo da célula, a platina mono ou di-hidratada, reage com as bases do DNA. Estudos *in vitro* mostraram que a posição N7 do anel imidazol da guanina é preferível a sofrer o ataque em relação à adenina, ou a qualquer outra base do DNA. Baik, Friesner e Lippard (2003)³⁸ mostraram que, além desta ligação, ocorre uma forte ligação de hidrogênio entre o hidrogênio da amina ligada à platina e o grupo oxo na posição C6 da guanina, desempenhando um papel fundamental na estabilização do aduto Pt-guanina em comparação com o aduto Pt-adenina. Com a formação desse aduto, a célula não pode se replicar, levando a morte celular⁴. Essa comparação entre interações está representada na **Figura 4**.

Por essas razões, a cisplatina e seus complexos derivados são eficazes contra vários tipos de câncer, a saber, de pescoço, de ovário, de cabeça, de colo do útero, de bexiga e de linfoma. Mas, apesar da eficácia, apresentam alguns efeitos colaterais, tais como toxicidade

aos sistemas excretor e nervoso, perda de cabelo, náuseas e vômito. Além disso, é diagnosticado que os tumores podem desenvolver resistência a este medicamento. Por essas razões, o interesse por outros medicamentos alternativos com menores efeitos colaterais vêm aumentando³⁹⁻⁴².

Figura 4: Interação da platina com as bases (a) adenina e (b) guanina.



Fonte: O autor.

Após a descoberta revolucionária da cisplatina, a carboplatina (**Figura 3** (b)) desenvolvida como um análogo menos tóxico, agindo pelo mesmo mecanismo. Porém, estudos apontam menor eficácia, em relação a sua predecessora. Ela é utilizada em todo o mundo numa ampla variedade de cânceres e é particularmente útil em tumores pediátricos onde as toxicidades da cisplatina, em longo prazo, são problemáticas⁴³. A oxaliplatina, por sua vez, apresenta mecanismos semelhantes à cisplatina, levando a apoptose celular a partir da interação com o DNA.⁴⁴

Além dos complexos de platina, outros complexos metálicos vêm sendo analisados e pesquisados, para que possam substituí-la no tratamento do câncer, principalmente objetivando maior eficiência e menores efeitos colaterais. Uma classe de compostos estudada é a das casiopeínas. Trata-se de compostos de cobre com potente atividade anticancerígena comprovada. Sua fórmula geral é $[\text{Cu}(\text{N}-\text{N})(\text{LL})]^{n+}$ ($n = 1, 2$), em que $\text{N}-\text{N} = 4,7$ -dimetil-1,10-fenantrolina ou 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina e $\text{LL} =$ diferentes ligantes secundários, ou seja, diferentes ligantes quelatos bidentados. Um desses ligantes, Casiopeína III-ia ($[\text{Cu}(4,4'$ -dimetil-2,2'-bipiridina)(acac)] NO_3) já está sendo testado em ensaios clínicos.⁴⁵

Quanto a sua eficácia, Aguilar-Jiménes et al. (2023) apontam que os medicamentos metálicos de cobre são seguros, seletivos para as células cancerígenas e com poucos efeitos colaterais. As atividades biológicas das Casiopeínas foram avaliadas, até então, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, e demonstraram efeitos antiproliferativos, citotóxicos e genotóxicos, o que

levou à avaliação clínica de vários membros desta família. Tais estudos foram realizados em uma ampla variedade de modelos humanos e animais, destacando a influência antiproliferativa em culturas de células de câncer de mama, câncer cervical, câncer de pulmão, glioma C6 de rato, meduloblastoma e neuroblastoma.⁴⁵

Outro metal que também tem sido estudado no intuito de encontrar medicamentos anticâncer é o vanádio. Os estudos de seu mecanismo de ação apontam para uma alteração no metabolismo através da depleção de GSH e ativação de EROs nas organelas celulares, levando a parada do ciclo celular e da apoptose. Compostos de coordenação baseados em vanadoceno, como o dicloreto de vanadoceno [VCp₂Cl₂], mostraram excelentes resultados em estudos pré-clínicos. Além de que este complexo exibiu excelente potencial *in vitro* contra numerosas células cancerígenas e modelos animais.³

Por sua vez, os complexos meio-sanduíche de rutênio e ósmio mostraram potencial anticancerígeno com ligantes curcuminóides modificados. Esses complexos mostraram toxicidade seletiva em linhas celulares de câncer de ovário e sua forma resistente à platina (resistente a A2780). Compostos de coordenação, como nitrato de pirazolato de ósmio(VI), demonstraram potencial anticancerígeno alterando a atividade mitocondrial, induzindo EROs e diminuindo a sobrevivência celular em células HepG2.³

1.2.1 Uso Medicinal de Complexos de Rutênio

Assim como os demais complexos metálicos, os complexos de rutênio também são uma alternativa de possíveis candidatos a fármacos no tratamento do câncer. O rutênio é o elemento de número atômico 44 e é um metal nobre e raro, sendo mais abundante apenas que o ródio, dentre os metais de transição. Apresenta capacidade de formar complexos com diversos ligantes, podendo ser hexa-coordenado, com uma geometria octaédrica. Além disso, apresenta uma grande variação em seus estados de oxidação, indo de -2 no complexo [Ru(CO)₄]²⁻ até +8 no RuO₄. Porém, em compostos inorgânicos, os estados mais comuns são +2 e +3.⁴⁶

Além disso, a facilidade desse elemento em fazer ligações estáveis com vários tipos de ligantes facilita sua interação com biomoléculas. Em condições fisiologicamente relevantes, os estados de oxidação II, III e IV estão presentes e são separados por barreiras energéticas relativamente baixas, podendo participar facilmente de reações de oxirredução. Dentre esses, o rutênio-III é o mais estável e predominante. Algumas rotas, a partir desse estado, para obter

rutênio-II ocorrem por redutores biológicos, como ascorbato e glutatona; a obtenção de rutênio-IV, por sua vez, se dá através de oxidantes como oxigênio e peróxido de hidrogênio.⁴⁶

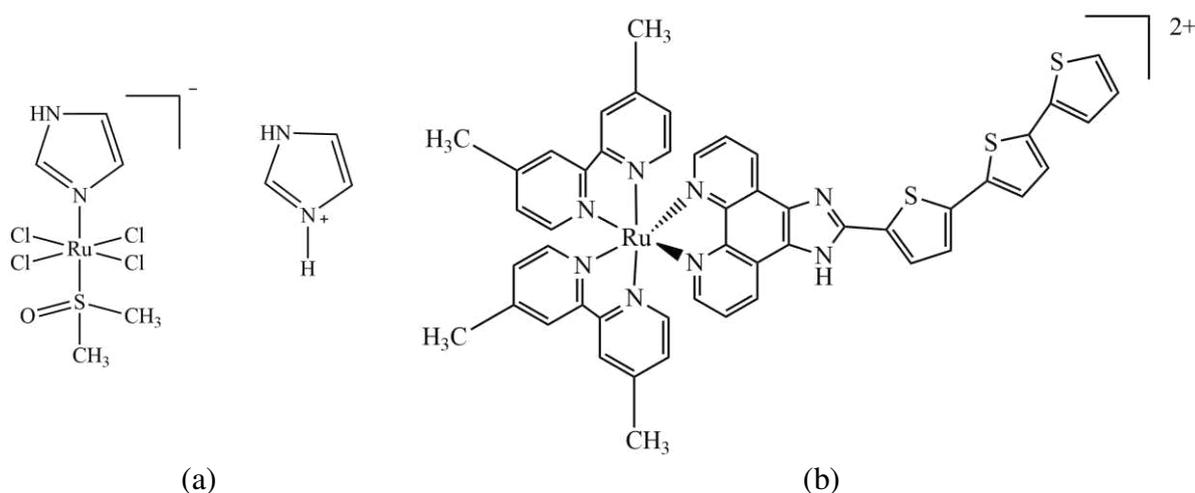
A partir dessas propriedades, os compostos de coordenação de rutênio são uma nova geração potencial de medicamentos antitumorais, que poderiam ser usados em diagnósticos e tratamentos médicos.⁴⁷⁻⁴⁸ Esses complexos representam uma nova geração potencial de medicamentos antitumorais e apresentam como vantagem sobre a cisplatina a redução da resistência aos medicamentos. Mostram-se mais interessantes também por permitirem a substituição de seus ligantes por vias simples. Igualmente, a baixa cinética da troca de ligantes permite que esses complexos se liguem às estruturas celulares ao longo do ciclo celular. Os íons de rutênio(III) podem atuar na superexpressão da transferrina em células cancerígenas, mimetizando os íons Fe(III), ligando-se à proteína. Isto melhora a seletividade desses complexos, para agir unicamente nas células neoplásicas.⁴⁸

Quanto a sua ação, os complexos de rutênio são projetados para imitar os complexos de platina no direcionamento do DNA. No entanto, estes apresentam forma octaédrica, diferente da geometria quadrado planar dos compostos de platina, influenciando na forma como ocorre o mecanismo de atividade desses complexos. Por esse motivo, os compostos de coordenação de Ru têm a capacidade de interagir com o DNA de maneira variável, refletindo em sua citotoxicidade. Além disso, demonstram atividades epigenéticas, ou seja, podem interagir com biomoléculas, coordenando-se com o núcleo do nucleossomo, formando adutos com histonas, inibindo a topoisomerase II.⁴⁹ Isso resulta na interrupção da replicação do DNA, pois penetra profundamente no retículo endoplasmático e acumula-se nas mitocôndrias, levando a um estresse oxidativo e consequente apoptose de células patológicas. Motivados por tais características, diferentes sínteses e modificações desse tipo de complexo têm sido realizadas.⁵⁰⁻⁵² Embora muitos compostos já tenham sido propostos, nenhum composto de rutênio II ou III com atividade antitumoral foi comercializado até o momento, uma vez que permanecem ainda em testes nas fases clínicas pré-clínicas.⁴⁸

Nesse viés, o primeiro complexo de rutênio testado clinicamente foi o complexo denominado NAMI-A, representado na **Figura 5a**. Tal complexo chegou a ensaios clínicos de fase II, mas sua eficácia limitada resultou no encerramento antecipado dos testes. Atualmente, estudos estão sendo feitos com o composto TLD1433 (**Figura 5b**), que já passou da segunda fase de ensaios clínicos, para um tratamento não invasivo da bexiga urinária com terapia fotodinâmica. Além desses, diversos outros complexos de rutênio estão sendo analisados com o mesmo intuito.^{37;46}

Sobretudo, destaca-se também a possibilidade de usar compostos de coordenação de rutênio como plataforma na liberação de outras substâncias com potencial anticancerígeno. Das substâncias que podem ser utilizadas nesse sentido, destacam-se os nitrosilo complexos de rutênio, que estão sendo analisados devido a sua fotolabilidade. Estudos *in vitro* e *in vivo* mostram resultados promissores para a utilização desses complexos.^{48;53}

Figura 5: Estruturas de complexos de Rutênio: (a) NAMI-A e (b) TLD1433.



Fonte: Adaptado de Skoczynska, 2023.

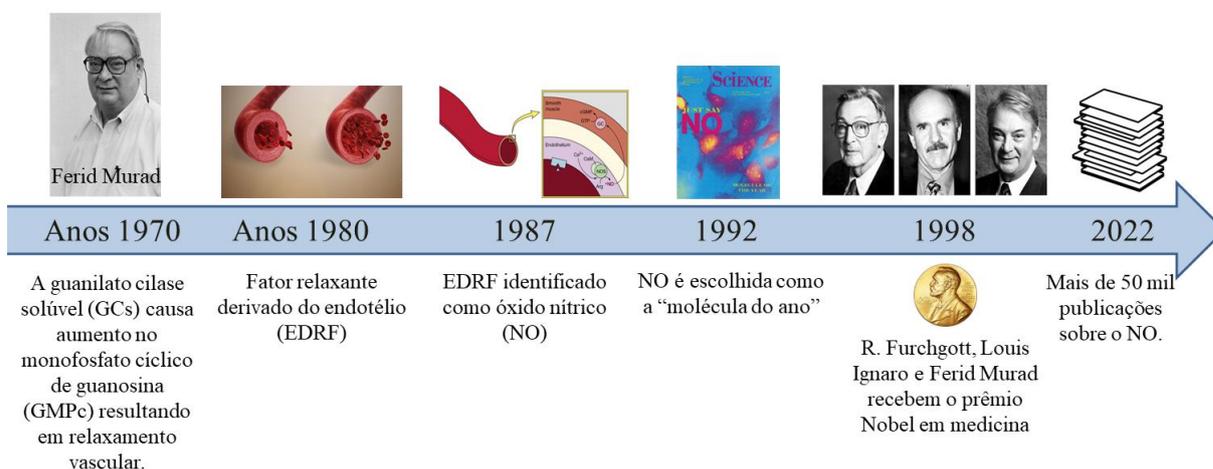
1.3 ÓXIDO NÍTRICO (NO) E SUA ATUAÇÃO NO ORGANISMO

Óxido nítrico (NO), ou monóxido de nitrogênio, é uma substância gasosa e instável que contém um elétron radicalar. Seu papel biológico desperta atenção devido aos processos fisiológicos e patológicos nos quais está envolvida, tanto em microrganismos, quanto em plantas e no próprio organismo humano.⁵³

Em suas primeiras análises, o NO foi considerado simplesmente como um poluente atmosférico, uma vez que está diretamente associado aos efeitos das mudanças climáticas, por ser um gás de efeito estufa. Porém, na década de 1980, Ignarro, Furchgott e Moncada (1980) chegaram às primeiras conclusões de como essa pequena molécula age como um neurotransmissor endógeno e sinalizador com papel de extrema importância para o sistema cardiovascular. Os resultados da pesquisa apontaram-na como um vasodilatador. Frente a tamanha importância de suas descobertas, Furchgott, Ignarro e Murad receberam o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina do ano de 1998. A partir desse ano, o interesse na substância tornou-se crescente, uma vez que seu papel de sinalização se mostrou vital para regular as

atividades fisiológicas. Uma linha do tempo da história das pesquisas sobre o nitrosilo é apresentada na **Figura 6**.^{5:53}

Figura 6: História da pesquisa biológica das propriedades do NO.



Fonte: Adaptado de Navale (2023).

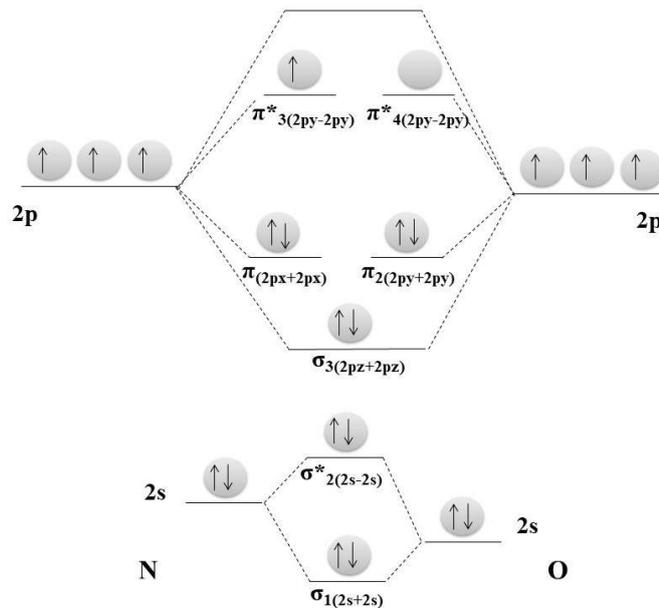
A respeito da sua estrutura, o NO trata-se de uma molécula assimétrica, constituída por dois átomos diferentes e com eletronegatividades distintas. A **Figura 7** apresenta o diagrama dos níveis de energia do orbital molecular dessa substância. Por esse diagrama, percebe-se primeiramente que a ordem de ligação dessa substância é de $2\frac{1}{2}$. Isso é consistente com os resultados obtidos para comprimento de ligação, uma vez que é de $1,15 \text{ \AA}$, e está entre os comprimentos de ligação do N_2 ($1,06 \text{ \AA}$) no qual se observa uma ligação de ordem 3, e do O_2 ($1,18 \text{ \AA}$) cuja ligação se classifica como ordem 2. Também é possível observar que o HOMO (Orbital molecular ocupado mais alto, do inglês *Highest Occupied Molecular Orbital*) dessa substância apresenta um elétron desemparelhado, indicando alta reatividade química. Além disso, seus valores de potencial de redução são bastante variáveis ($+0,4 \text{ V}$ a $-1,0 \text{ V}$) podendo agir tanto como oxidante quanto como redutor. As espécies NO^+ e NO^- , derivadas do óxido nítrico, também experimentalmente reportadas.⁵⁴

Quanto a sua solubilidade, o NO é razoavelmente solúvel em água, e 10 vezes mais solúvel em solventes apolares. Isso se deve a proximidade dos valores de eletronegatividade dos seus componentes, nitrogênio e oxigênio. Por conta disso, a substância apresenta certa característica apolar.⁵⁵

Biologicamente, o óxido nítrico é sintetizado por uma enzima denominada NO sintase (NOS) e, durante a sua produção, a L-arginina é oxidada para produzir L-citrulina. A família da enzima NOS inclui três formas: endotelial (eNOS), neuronal (nNOS) e indutível (iNOS). O

NO pode ser produzido tanto de forma dependente, quanto independente dessas enzimas. Na via dependente de NOS, a L-arginina atua como substrato para a NOS produzir NO. Pela via independente, a molécula pode ser gerada a partir de nitrato ou nitrito.⁵³

Figura 7: Diagrama dos orbitais moleculares do NO.



Fonte: Adaptado de Miessler, Fischer e Tarr. (2014) MIESSLER, *et al.* (2014)

No organismo, o NO atua no metabolismo ósseo, na angiogênese, na secreção de insulina, na neurotransmissão, na vasodilatação e como antioxidante. Devido ao seu tamanho, carga neutra e relativa lipofilicidade, essa substância também se destaca pela sua capacidade de atravessar a membrana celular.⁵³

Com o tempo, estudos conflitantes passaram a surgir a respeito dessa substância. Ao mesmo tempo em que se percebia sua capacidade de combater tumores, essa mesma molécula levava ao desenvolvimento, crescimento e metástase das células tumorais⁵⁶. Por anos, houve um debate dentro da comunidade científica a seu respeito, procurando entender se esta era responsável pelo surgimento ou pelo combate ao câncer. Os resultados apontam para seu papel duplo uma vez que, conforme a concentração, o NO pode ser tanto cancerígeno quanto tumoricida. Determinar qual efeito predomina é complexo e, muitas vezes, depende do tecido em que o NO exerce seus efeitos, da sua concentração e do microambiente tumoral.⁵⁷ Portanto, a relação entre a ação do NO no organismo e a sua concentração é descrita apontada na **Figura 8**.

Figura 8: Efeito biológico das diferentes concentrações de NO.



Fonte: Adaptado de Navale (2023).

Por ser altamente reativa com ácidos nucleicos, essa substância pode induzir mutações após a exposição crônica. Uma hipótese sugere que mutações induzidas por NO na regulação positiva da iNOS podem conduzir a carcinogênese a partir de processos inflamatórios crônicos. Entretanto, essas mutações podem induzir a parada do crescimento mediada pela proteína p53, a ativação da enzima de reparo do DNA e a regulação negativa do iNOS. As mutações da p53 podem ser um ponto de inflexão crítico que afasta o NO da parada do crescimento e da apoptose em direção à carcinogênese.⁵⁷

De acordo com Kennedy e Lowe (2022), a p53 foi classificada como um gene supressor de tumor após estudos adicionais demonstrarem que ela poderia suprimir o crescimento e a transformação oncogênica de células cultivadas. Estudos *in vivo* em camundongos sem a p53 corroboraram os dados *in vitro*. Embora esses camundongos sejam normais em termos de desenvolvimento, desenvolvem tumores com quase 100% de penetrância. Uma vez ligada ao DNA, a p53 ativa uma série de programas antiproliferativos, como a E3 ligase MDM2 para criar um ciclo de realimentação negativo que acaba levando à degradação da p53.⁵⁸

Por outro lado, é importante ressaltar que os tipos de células dentro de um tumor podem não ser homogêneos e contêm uma vasta rede de tecido conjuntivo, vasos sanguíneos e células imunológicas, denominada como microambiente tumoral que também pode ser regulado de maneira diferenciada pelo nitrosilo. Além disso, o NO, em grandes quantidades, pode modificar o metabolismo das células tumorais dentro desse microambiente, promovendo a resistência quimioterápica.⁵⁷

Após a formação do tumor, o NO em elevadas concentrações promove a angiogênese, regulando negativamente a vigilância imunológica e estimulando a metástase com amostras

patológicas macroscópicas. O aumento da expressão de iNOS, por sua vez, tem sido associado a maus resultados em pacientes para vários tipos de malignidades e, portanto, tornou-se um alvo importante para futura administração terapêutica.⁵⁷

Porém, também se verificou em alguns estudos que os níveis de NO ou NOS estão associados à supressão tumoral. As interações do nitrosilo com alvos celulares podem diferir de acordo com a sua distribuição espacial e temporal em células tumorais ou microambientes tumorais. Ou seja, a quantidade de NO produzido, o tempo de duração, a localização e sua distribuição são variáveis cruciais associadas à modificação da ação dicotômica dessa molécula no tecido celular. O microambiente tecidual normal e a heterogeneidade das células tumorais desempenham um papel importante nesse duplo efeito. Por essa razão, em concentrações adequadas, o NO pode agir como analgésico, anti-inflamatório ou induzir a apoptose de células cancerígenas específicas.⁵³

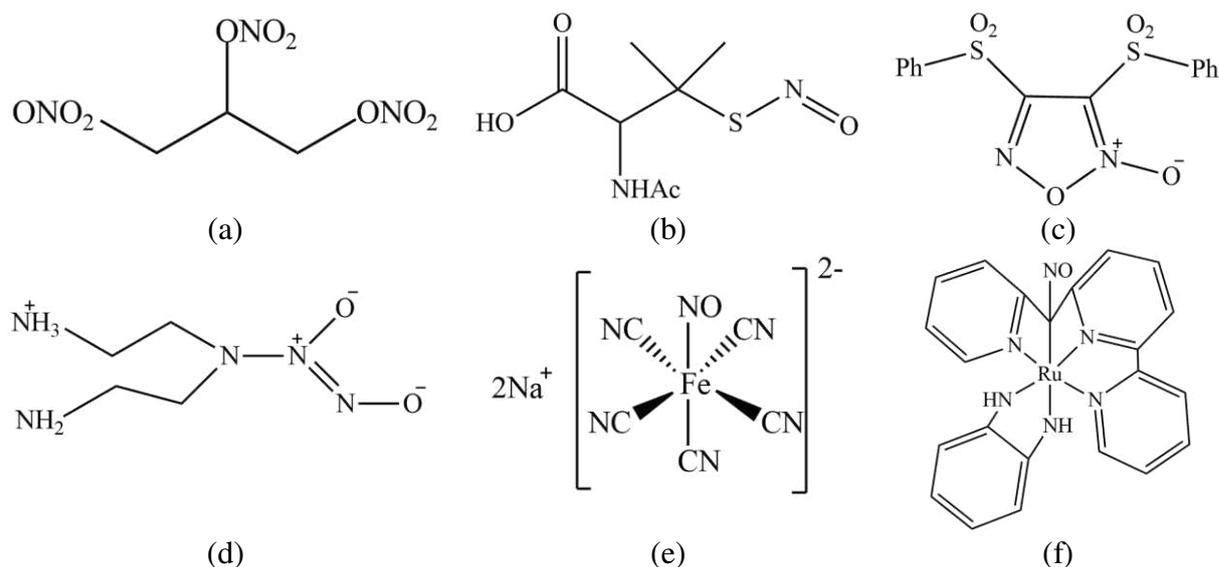
Por essa razão, a aplicação do NO de maneira exógena no local alvo é o caminho recomendado para um melhor resultado. Doadores de NO são o centro das atenções em uma ampla gama de pesquisas, principalmente visando aplicações biomédicas e terapêuticas. Vários doadores foram sintetizados no decorrer dos últimos anos. Tais compostos são elaborados no intuito de liberar o nitrosilo no microambiente tumoral, especificamente. Alguns exemplos desse tipo de compostos são nitratos orgânicos, nitritos, nitrosilo complexos metálicos inorgânicos, furoxonas e nitrobenzenos. Tais compostos mimetizam, de certo modo, a geração endógena do óxido nítrico no organismo. Algumas substâncias utilizadas como liberadoras ou doadoras de NO são apresentadas na **Figura 9**.⁵³

A atividade biológica depende principalmente da natureza dos compostos ou complexos, e da liberação do nitrosilo⁵⁶. Todavia, alguns compostos apresentam algumas desvantagens, como liberação rápida ou não direcionada ocasionando os efeitos de uma concentração excessiva desse grupo, tornando-o prejudicial. Sob essa perspectiva, algumas substâncias têm sido usadas há décadas como doadoras de NO e vasodilatadoras, como trinitrato de glicerila e o nitroprussiato de sódio. Da mesma forma, vários medicamentos doadores são comercializados, como nitrito de isoamila e mononitrato de isossorbida. Atualmente, novas moléculas com essa finalidade, que sejam biodegradáveis, capazes de realizar a liberação em local específico e com baixos efeitos colaterais, vêm sendo procuradas.⁵⁹⁻⁶⁰

Vários nitrosilo compostos metálicos foram introduzidos recentemente como doadores de óxido nítrico.⁵³ Compostos de coordenação de ferro, rutênio, cobre, ósmio e manganês

foram explorados por suas propriedades lábeis visando diferentes aplicações biológicas (Tabela 1).

Figura 9: Estrutura química de alguns doadores e liberadores de NO. (a) nitrato; (b) nitrosotiol; (c) furoxano; (d) N-diazêniodiolato; (e) e (f) nitrosilo complexos de rutênio.



Fonte: O autor.

Tabela 1: Doadores inorgânicos de NO com estrutura de ligante metálico e suas aplicações biológicas.

(continua)

Metal	Doador de NO	Aplicações Biológicas
Ferro (Fe)	$\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]$ (conhecido como SNP)	Hipertensão, insuficiência cardíaca, reduz o risco de AVC, inibe a agregação plaquetária, impotência sexual, apoptose, anticancerígeno, antibacteriano, tripanocida e antileishmania
	$[\text{Sr}(\text{Phen})_2(\text{DMF})_2][\text{Fe}(\text{NO})(\text{CN})_5]$	Atividade nuclease
	$[\text{Fe}_2(\text{SCNCl})_2(\text{NO})_4]^{2+}$, $[\text{Fe}_2(\text{PNCl})_2(\text{NO})_4]^{2+}$ e $[\text{Fe}_2(\text{BNCl})_2(\text{NO})_4]$	Anti-metastático
	$[\text{Fe}_2(\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_3)_2(\text{NO})_4]\text{SO}_4$, $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4]$, $[\text{C}_3\text{N}_2\text{H}_8\text{SFe}][\text{Fe}(\text{NO})_2(\text{C}_3\text{N}_2\text{H}_8\text{S})_2]\text{Cl}$, $[\text{Fe}(\text{SC}(\text{NH}_2)_2)_2(\text{NO})_2]\text{Cl}$, $[\text{Fe}(\text{SC}(\text{NH}_2)_2)_2(\text{NO})_2]\text{SO}_4$ e $[\text{Fe}(\text{SC}(\text{NH}_2)_2)_2(\text{NO})_2]_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4]$	Antitumor e antisséptico
	$[\text{C}_3\text{N}_2\text{H}_8\text{SFe}(\text{NO})_2\text{Cl}][\text{Fe}(\text{NO})_2(\text{C}_3\text{N}_2\text{H}_8\text{S})_2]\text{Cl}$	Anticâncer
	2-AmPh complexo de Fe $[\text{Fe}(\text{NO})_2]^9$	Antitumor e apoptose Entrega de medicamentos

Tabela 1: Doadores inorgânicos de NO com estrutura de ligante metálico e suas aplicações biológicas.

(conclusão)

Metal	Doador de NO	Aplicações Biológicas	
Ferro (Fe)	$[(NO)_2Fe(1-SCH_2CH_2OH)_2Fe(NO)_2]$	Entrega de medicamentos, dor neuropática crônica	
	N-(ditiocarbamoil)-N-metil-d-glucamina (FeMGD)	Anticâncer	
	$[Fe_2(SC_6H_6N)_2NO)_4]$	Anticâncer	
	$[Fe_2(SR)_2(NO)_4]$	Apoptose	
	$[Fe_2(C_7H_4NS_2)_2(NO)_4](BTz)$	Anticâncer (leucemia)	
Rutênio (Ru)	$[Ru(NO)(NH_3)_4(py)](pyNO)(PF_6)_3$	Apoptose	
	$[RuCl(NO)(cyclam)]^{+2}$	Anticâncer	
	$[Ru(Me_2bQb)(NO)(Resf)]$, $[Ru((OMe)_2bQb)(NO)(Resf)]$ e $[Ru(Me_2bpb)(NO)(Resf)]$	Apoptose	
	$RuCl_4(NO)(1H-indazol)$	Apoptose	
	$[Ru(SO_3)(bpy)_2(NO)]PF_6$	Antileishmania	
	$[Ru(NH_3)_4(NO)(Lhist)](BF_4)_3$, $[Ru(NO)(NH_3)_4(pz)](BF_4)_3$, $[Ru(NH_3)_4(NO)(ina)](BF_4)_3$, $[Ru(NH_3)_4(NO)(SO_3)]Cl$ e $[Ru(NO)(NH_3)_4(isn)](BF_4)_3$	Tripanocida e antileishmania	
	$[Ru(NH_3)_4(NO)(imN)](BF_4)_3$	Tripanocida e antileishmania	
	$[Ru(H_{edta})(NO)]$	Tripanocida	
	$[Ru(bpy)_2(NO)(SO_3)]PF_6$, $[Ru(bpy)_2(NO)(1-miN)](PF_6)_3$ e $[Ru(bpy)_2(NO)(imN)](PF_6)$	Tripanocida	
	$[Ru(NO)(NH_3)_4(4-pic)]^{3+}$, $[Ru(NO)(NH_3)_4P(Oet)_3]^{3+}$ e $[Ru(NO)(NH_3)_4py]^{3+}$	Vasorrelaxante	
	$[Ru(NO)(aneN_4)Cl]^{2+}$	Vasorrelaxante	
	$[Ru(L^2H)(PPh_3)_2(NO)Cl](ClO_4)$ $[Ru(L^{1-2})(PPh_3)(NO)Cl_2]$	Anti-proliferação Cicatrização de feridas e antimicrobiano	
	Manganês (Mn)	$[Mn(PaPy_3)(NO)]$	Antibacteriano, inativação de protease (papaína), vasorrelaxamento
		$[Mn(PaPy_2Q)(NO)]ClO_4$	Anticâncer de próstata
	Neodímio (Nd)	PhotoNORM-(Nd ³⁺)	Bioimagem
Cobre (Cu)	NO@HKUST-1	Cicatrização de feridas	
Ósmio (Os)	$OsCl_4(NO)(1H-indazol)$	Apoptose	
Boro (B)	BODIPY and NOPD	Anticâncer	

Fonte: Adaptado de NAVALE, *et al.* (2023).

A liberação do NO *in vivo*, a partir desses complexos metálicos, pode ocorrer por meio de reações de oxirredução. No entanto, esse método se mostrou ineficaz quando o intuito é induzir a apoptose celular; desse modo, essas reações são utilizadas apenas para estimular a vasodilatação. Com o advento da terapia fotodinâmica (TFD) como tratamento comum para certos tipos de câncer (especialmente de pele), os doadores de NO ativados por luz ganharam muita atenção. A especificidade do local proporcionada pelo tratamento a laser permite um direcionamento mais preciso do que medicamentos sistêmicos. Esse procedimento pode tanto aumentar de maneira sinérgica a atividade de alguns medicamentos anticancerígenos e cardiovasculares, quanto agir como protagonista na indução de apoptose celular.^{53;61}

Na fotoexcitação de nitrosilo complexos metálicos, pode tanto ocorrer isomerismo, ou seja, modificação interna na disposição dos átomos componentes da estrutura, quanto a liberação do óxido nítrico. Vários nitrosilos à base de ferro, incluindo nitroprussiato de sódio ($\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{NO})]$, SNP) e sais de Roussin liberaram NO a partir desse processo. O SNP é o mais antigo medicamento clinicamente aprovado desse tipo, cuja estrutura foi representada anteriormente na **Figura 9e**, sendo utilizado a mais de 70 anos. Trata-se de um nitrosilo complexo de ferro mononuclear solúvel em água usado no combate a hipertensão e insuficiência cardíaca avançada, além de reduzir o risco de acidente vascular cerebral (AVC) e inibir a agregação plaquetária no tecido vascular.^{53;61}

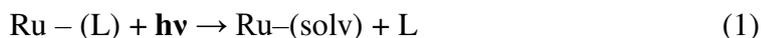
Vale destacar que estes dois complexos também liberam NO espontaneamente, na ausência de luz, e muitas vezes alterações no pH e na temperatura também induzem perda de NO, tornando-os não exclusivamente aplicáveis na TFD. Outra questão é que os efeitos colaterais dos ligantes de cianeto adjacentes, que também são lábeis, geralmente limitam o uso do SNP. Por essa razão, ligantes quelantes amenizam esses problemas. Por exemplo, o complexo de ferro $[(\text{PaPy}_3)\text{Fe}(\text{NO})(\text{ClO}_4)_2]$ foi o primeiro de muitos doadores de óxido nítrico a ser estudado por Patra e Mascharak (2003)⁶². Esse complexo é derivado de um ligante pentadentado fortemente coordenado e demonstrou liberar NO quando exposto à luz visível de baixa intensidade. Infelizmente, como muitos outros nitrosilos de ferro, este exibe estabilidade imprevisível em condições biológicas. Em geral, esses complexos sofrem decomposição hidrolítica em soluções aquosas em condições fisiológicas, além de problemas precipitação de hidróxido (ou óxido) férrico. Isso limita o uso dos doadores de NO à base de ferro.⁶¹

Vários complexos liberadores de NO à base de cromo e manganês também foram descritos, mas são limitados por efeitos semelhantes. A única exceção é o nitrosilo de manganês $[(\text{PaPy}_3)\text{Mn}(\text{NO})](\text{BF}_4)$. Este doador fotoativo de NO tem sido usado para fornecer

NO a alvos biológicos como mioglobina, citocromo oxidase e papaína. Claramente, o número de nitrosilos metálicos que liberam NO exclusivamente quando desencadeados pela luz e que exibem estabilidade em condições fisiológicas é muito limitado. Portanto, muitos análogos de metais de transição mais estáveis têm sido analisados no decorrer das últimas décadas. Um desses grupos de complexos é o dos nitrosilo complexos de rutênio.^{61;63}

1.3.1 Nitrosilo e Calcogenonitrosilo Complexos de Rutênio

Assim como outros complexos de rutênio, os nitrosilo complexos são inertes à temperatura ambiente. No entanto, alguns destes nitrosilos liberam NO quando expostos à luz. Não apenas estes, mas muitos compostos de coordenação de rutênio, sem NO, também são sensíveis à luz e sofrem reações de substituição ao interagir com radiação. Normalmente, após exposição à luz, um ligante coordenado (L) é substituído por uma molécula de solvente, conforme representado na Equação 1.⁶¹



Esse tipo de reação ocorre, de modo geral, como consequência da interação com luz ultravioleta (UV) na região de 200 nm a 450 nm; tal fotossensibilidade decorre da acessibilidade dos estados excitados por meio de irradiação UV. Sobretudo, o estado de oxidação do centro metálico é determinante sobre a fotoatividade da espécie, posto que apenas complexos com centros Ru(II) experimentam reações de fotossustituição. Essas reações ocorrem principalmente com ligantes doadores neutros de N, como por exemplo, amina (NH₃), nitrila (RC ≡ N), piridina e moléculas relacionadas. Dentre esses, os nitrosilo complexos de rutênio também requerem uma excitação na faixa do UV que, no caso de uso terapêutico, se mostra prejudicial aos organismos biológicos. Por essa razão, encontrar um meio para que a excitação ocorra na faixa do visível é um dos principais desafios na proposta de metalofármacos anticancerígenas.⁶¹ Pesquisas em solução também estudam essa dissociação em isômeros na forma Ru – ON ou Ru-η²-NO.^{61;63}

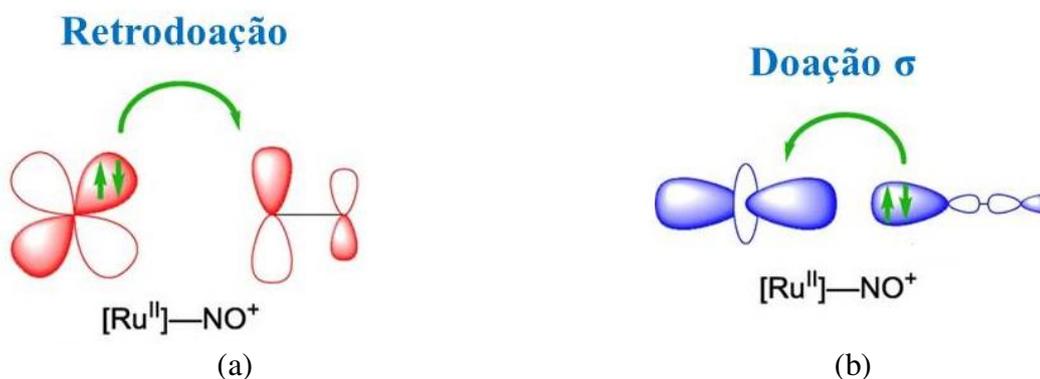
Em particular, o nitrosilo ligado a um centro metálico, tanto pode doar quanto receber a densidade eletrônica. Orenha et al. (2017)⁶² descreve a ligação química Ru-NO como um sinergismo entre dois processos: doação σ do NO para o orbital d_σ do rutênio, e uma retroligação π do orbital d_π do Ru para o π* vazio do NO. Essa ligação é relativamente curta. Como resultado, o NO liga-se a centros metálicos em diferentes estados de oxidação, como

NO^+ , NO^\bullet ou NO^- ⁶¹. A **Figura 10** traz uma representação tanto da retroligação, quanto da interação σ entre rutênio e o grupo nitrosilo.

Devido à dificuldade em atribuir estados de oxidação tanto ao NO quanto ao centro metálico, foi criada uma notação especial, escrita como $[\text{M} - \text{NO}]^n$. Essa notação denota uma ligação metal-NO, em que n é o número total de elétrons no orbital d do metal somado ao número de orbitais antiligantes do orbital π^* do NO. Por exemplo, no caso do rutênio, uma unidade $\{\text{Ru}-\text{NO}\}^6$ representa uma das duas combinações possíveis de estados de oxidação, nomeadamente $\text{Ru(III)}-\text{NO}^\bullet$ ou $\text{Ru(II)}-\text{NO}^+$.^{61;64}

Na química do rutênio, a configuração $[\text{Ru}-\text{NO}]^6$, em geral, representa o grupo NO^+ ligado a um centro Ru(II) . Caramori (2012) e Orenha (2021), dentre tantas outras publicações, demonstraram que o ângulo entre os átomos $\text{Ru}-\text{N}-\text{O}$ é uma evidência de qual seria o estado de oxidação do sistema. Para o estado $[\text{Ru}-\text{NO}]^6$, o ângulo apresenta uma característica estrutural típica, estando próximo a 180° .⁶⁵⁻⁶⁶

Figura 10: Representação da (a) Retroligação e (b) Doação σ entre o Rutênio(II) e o grupo nitrosônio (NO^+).



Fonte: Adaptado de Orenha (2017).⁶⁴

No entanto, ao redistribuir os elétrons, seja por redução monoelétrica, chegando ao estado $[\text{Ru}-\text{NO}]^7$ ou pela fotoexcitação dos complexos, ocorre a ocupação do orbital π^* , de caráter antiligante, enfraquecendo a ligação $\text{Ru}-\text{N}$, flexionando a coordenação do grupo NO, chegando a um ângulo próximo a 140° . A redução pode ser facilmente obtida a partir de redutores biológicos, como cisteína, ascorbato ou glutatona. A redução que acontece no ligante NO^+ permite uma reação de aquação em ambiente aquoso, seguida da liberação de NO^\bullet . Um exemplo dessa liberação foi descrita por Tfouni et al. (2003) e por Toledo et al. (2004), com complexos tetramina. As transformações estão representadas nas Equações 2 e 3.^{61;63;65;67}



Orenha et al. (2021) também aponta que os ligantes ao redor do metal permitem o ajuste da estabilidade da ligação química Ru-NO. Os ligantes amina, por exemplo, em complexos de rutênio, facilitam a liberação do óxido nítrico a partir de reações de redução eletroquímica ou irradiação luminosa. Conforme o ambiente eletrônico varia, a labilidade pode ser alterada pelos efeitos de ligantes *cis* ou *trans*. Uma outra observação, realizada por Orenha et al. (2021)⁶⁷, é o fato de ligantes polidentados aumentarem o comprimento de onda da absorção de alguns complexos. A faixa de absorção, nestes casos, é relatada como variando entre 500 a 800 nm, já na região do visível. Por outro lado, os nitrosilo complexos que não apresentam ligantes polidentados apresentam uma absorção menor que 400 nm, além de rendimentos quânticos baixos para a liberação do NO. Como a ideia é aumentar a sensibilização da liberação do NO, levando-o a uma liberação na faixa do visível, ligantes polidentados vêm sendo pesquisados como alternativa, para obter esse resultado.⁶⁸

Quanto as pesquisas *in vitro*, Stepanenko et al. (2022) mostram vários exemplos. Os diferentes grupos de complexos que estão sob teste pré-clínico têm-se mostrado eficazes, quanto à citotoxicidade, para com uma série de linhas celulares, a saber, HepG2, Hep2, HCT116, A2780, A549, CH1/PA-1, SW480 e CH1. Todas essas, utilizando diversos compostos com o centro metálico de rutênio, ligado ao grupo nitrosilo, além de cloretos e grupos quelantes.⁶³

Em contraste com o óxido nítrico, a química de seus congêneres mais pesados, teve pouca atenção por parte dos pesquisadores. Isso ocorre porque tais moléculas são elusivas, e podem ser detectadas apenas em baixas temperaturas. Porém, pela química de coordenação, essas moléculas podem estabilizar-se, ligando-se aos centros metálicos, possibilitando uma melhor investigação a respeito de suas propriedades. Essas moléculas podem se coordenar a diferentes metais, dentre eles, o rutênio. Nesse contexto, complexos com enxofre e selênio são relatados pela literatura enquanto que a formação de complexos com telúrio se mostra mais difícil, uma vez que esse calcogênio apresenta baixa solubilidade em solventes orgânicos comuns.⁶³

Os primeiros estudos a respeito do sulfeto de nitrogênio (NS) ocorre na descoberta do composto denominado radical 'tiazil' ($S = N^\bullet$) por Demarçay⁶⁹, sendo este identificado dentro de uma estrutura polimérica denominada politiazil $[SN]_x$. Esse composto, no entanto, ganhou

a atenção quando se percebeu suas propriedades supercondutoras a baixas temperaturas. O mesmo foi relatado para o cátion NS^+ .⁷⁰

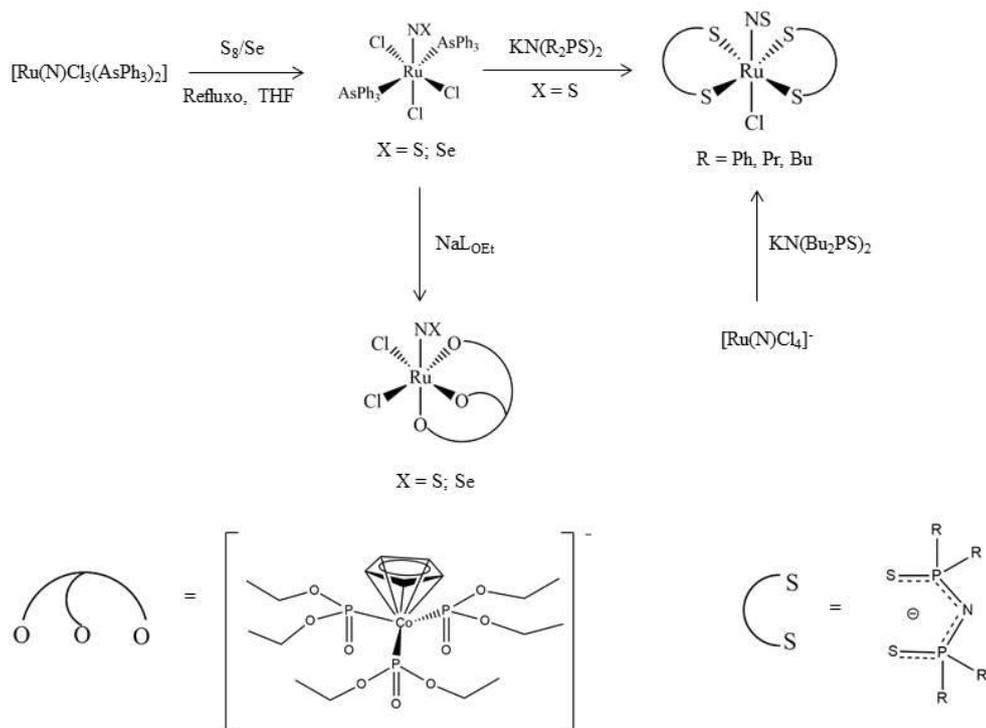
Além disso, emissões de NS foram identificadas em observações astronômicas. Trata-se de uma das primeiras moléculas diatômicas a serem observadas no espaço, conforme relatado por Somerville (1977)⁷¹. Sua abundância no meio interestelar é reconhecida atualmente, conforme relatado por vários pesquisadores.⁷⁰⁻⁷²

Por sua vez, o selenonitrosilo (NSe) é bem mais instável, e quase nada na literatura científica é encontrado sobre ele. Sua presença em alguns complexos pode ser estudada, conforme relatado acima e o primeiro exemplo representativo de um complexo de selenonitrosilo, $[(\text{Tp})(\text{Cl}_2)\text{Os}(\text{NSe})]$ (Tp = hidrotris(1-pirazolil)borato), foi sintetizado e caracterizado estruturalmente por Crevier et al. (1998)⁷³. O análogo com telúrio, experimentalmente, ainda não foi obtido, e menos ainda se encontra na literatura a seu respeito.⁷⁴

Uma vez que as espécies com telúrio não foram sintetizadas de maneira experimental, e até mesmo em pesquisas teóricas as publicações a seu respeito são escassas, esse trabalho busca uma melhor compreensão de tais espécies por meio das ferramentas computacionais adequadas. A natureza da ligação N–Te, a sua influência em uma estrutura, comparada com os demais calcogênios análogos, O, S e Se, e as consequentes diferenças na energia dessa ligação foram visadas. Gerar entendimento a respeito dessa substância pode elucidar ainda mais a compreensão a respeito do grupo nitrosilo e seus análogos.

Quanto às estruturas específicas a serem analisadas nesse trabalho, essas foram inspiradas na pesquisa publicada por Ng et al. (2015)¹². Conforme a pesquisa mencionada, a síntese dos calcogenonitrosilo complexos de rutênio foram obtidas resumidamente conforme representado na **Figura 11**. O reagente de partida foi o *mer*- $[\text{Ru}(\text{NS})\text{Cl}_3(\text{AsPh}_3)_2]$, obtido por outros pesquisadores⁷⁵ pela reação de $[\text{RuCl}_3(\text{AsPh}_3)_2\text{L}]$ (L = dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, tetrahydrofurano, etc.) com $\text{N}_3\text{S}_3\text{Cl}_3$. Porém, Ng e colaboradores realizaram uma rota alternativa, a partir de *mer*- $[\text{Ru}(\text{N})\text{Cl}_3(\text{AsPh}_3)_2]$ sem $\text{N}_3\text{S}_3\text{Cl}_3$. Por refluxo desse reagente com enxofre elementar em tetrahydrofurano (THF), foi obtido o mesmo composto, com rendimento de 90%. O análogo de selênio foi obtido com o mesmo reagente de partida, mas em selênio elementar, obtendo *mer*- $[\text{Ru}(\text{NSe})\text{Cl}_3(\text{AsPh}_3)_2]$ com 82% de rendimento. A síntese do mesmo complexo com telúrio falhou. A partir do produto obtido na etapa anterior, é possível obter os dois tipos de complexos ainda mostrados na **Figura 11**.

Figura 11: Síntese dos calcogenonitrosilo complexos de rutênio.



Fonte: Adaptado de Ng (2015).

1.4 QUÍMICA COMPUTACIONAL E SEU PAPEL NA MEDICINA

As etapas envolvidas no processo de pesquisa e desenvolvimento de fármacos baseia-se, basicamente, no estudo de compostos efetivos no tratamento de doenças específicas. A primeira etapa consiste na descoberta de um composto com atividade terapêutica. Na segunda etapa, são feitos testes *in vitro* para avaliar as propriedades biológicas das moléculas sob investigação. Também, nos testes *in vivo*, estuda-se a farmacocinética e a farmacodinâmica do medicamento em questão em animais. Esses dois tipos de testes são denominados estudos pré-clínicos. Caso os resultados se mostrem promissores, a última etapa desse processo envolve os estudos clínicos em humanos, que pode ser dividida em várias fases.⁷⁶

Por essa razão, no Brasil, para que um novo fármaco seja comercializado e utilizado de maneira terapêutica, estima-se um tempo médio de 12 anos. Além disso, a cada 100 mil novos compostos descobertos, apenas 250 são submetidos a ensaios pré-clínicos, e apenas 5 passam por ensaios clínicos. Por fim, destas, apenas uma chega ao mercado.⁷⁶

Nesse viés, o Design Molecular Assistido por Computadores (DMAC) é utilizado no processo de identificação da estrutura para diversas dessas moléculas em estudo. Métodos computacionais, primeiramente, elucidam as estruturas de menor energia e as conformações

para as diferentes substâncias, previamente auxiliando na seleção de fármacos que podem ser encaminhados para os testes pré-clínicos. Além disso, podem auxiliar na compreensão das interações dos diferentes fármacos com sua área de ação.⁷⁷

Todavia, existe uma variedade de métodos e teorias computacionais que poderiam ser utilizados no design dos diferentes candidatos a fármacos que poderiam ser utilizados nesse processo. O estudo de moléculas no âmbito da DMAC se dá por meio de métodos computacionais baseadas na mecânica clássica, como no caso de abordagens de Dinâmica Molecular, ou na mecânica quântica, como no caso da métodos focados na resolução/aproximação da Equação de Schrödinger. Esse último grupo, por sua vez, inclui métodos como o Hartree-Fock (HF)⁷⁸, a interação de configuração (CI) e a teoria da perturbação de Moller-Plesset (MPn)⁷⁹⁻⁸¹. Tais métodos apresentam um alto custo computacional, demandando infraestruturas de processamento poderosas e alto tempo de processamento, apesar de não oferecerem uma boa relação entre tempo de estudo e eficiência na predição das propriedades dos materiais como um todo. Embora um número extenso de métodos computacionais tenham sido propostos ao longo dos anos, a Teoria do Funcional da Densidade (DFT)⁸² mudou o mundo oferecendo uma ótima relação entre custo computacional e precisão dos resultados obtidos, sendo considerada uma das mais importantes ferramentas para o design de fármacos.⁷⁷

Desenvolvida por Kohn e Hohenberg em 1964 e complementada por Kohn e Sham em 1965, a DFT se baseia em dois postulados principais.⁸²⁻⁸³ O primeiro deles, denominado teorema da existência, estabelece que o funcional de densidade eletrônica (ρ) determina exatamente e completamente todas as propriedades de seu estado fundamental, sendo dependente apenas das variáveis espaciais x , y e z , conforme descrito na Equação 4.⁸⁴ Sobretudo, a densidade eletrônica (ρ) de um sistema está associada a um único potencial externo ($V_{\text{ext}}(r)$), existindo desse modo um funcional da densidade eletrônica $E[\rho(r)]$, o qual fornece a energia de um sistema de partículas e pode ser expresso em função do potencial externo. A Equação 5 expressa matematicamente a existência desse funcional, onde $F[\rho(r)]$ é chamado de funcional universal, sendo exato, mas cuja função analítica é desconhecida.^{82-83;85}

$$\rho(r) = E_0 \quad (4)$$

$$E[\rho(r)] = F[\rho(r)] + \int \rho(r)V_{\text{ext}}(r)dr \quad (5)$$

O segundo teorema é chamado de teorema da variação, e garante que a obtenção da densidade eletrônica que minimiza a energia total do sistema pode ser obtida por meio do princípio variacional, ou seja, qualquer função tentativa para a densidade eletrônica terá

energia maior ou igual à energia do estado fundamental para um sistema real. A Equação 6 expressa matematicamente esse postulado.⁸²⁻⁸³

$$E_{(v)}[\rho_0] \geq E_{(0)}[\rho_0] \quad (6)$$

Porém, apesar de essas colocações serem eficazes na comprovação da existência do funcional de densidade, a teoria ainda não pode, nesses moldes, ser aplicada a moléculas, uma vez que a forma do funcional ainda era desconhecida. Então, Kohn e Sham (1965) definiram um hamiltoniano em que a densidade no estado fundamental para um sistema de elétrons não-interagentes é a mesma de um sistema onde os elétrons interagem, sendo que a integração dessas densidades por toda a estrutura deve chegar à quantidade total de elétrons do sistema.

Dessa forma, sabe-se que o estado de energia fundamental, usada para mapear essa função é determinado pela Equação 7. Tal equação é constituída dos termos $V[\rho]$, que apresenta as interações entre os elétrons de distribuição e a interação de Coulomb, bem como a interação entre núcleos e elétrons. O segundo termo, $T[\rho]$ indica a energia total do sistema, incluindo as energias cinética e potencial. Por fim, o termo $E_{XC}[\rho]$ informa os efeitos de troca e correlação. A precisão da DFT é totalmente dependente deste último termo, sendo esse tratado de forma aproximada para alcançar a energia do estado fundamental dessa estrutura $E_0[\rho]$. Essa correção consiste na somatória dos desvios das energias cinética e potencial entre sistemas interagentes e não interagentes.⁸³

$$E_0[\rho] = V[\rho] + T[\rho] + E_{XC}[\rho] \quad (7)$$

Diante desses termos, pode-se dizer que o principal ponto da DFT é abordar a correlação eletrônica sem um grande aumento do custo computacional. Por essa razão, vem sendo empregado para descrever as estruturas eletrônica e geométrica dos sistemas moleculares, descrevendo vários tipos de sistemas químicos.⁸⁶

Atualmente, os cálculos mecânico-quânticos baseados nessa teoria aplicam o teorema desenvolvido por Kohn e Sham (KS) em 1965, que descreve a DFT (Equação 8) e a sua descrição dos orbitais moleculares (Equação 9). Nessas equações, ∇^2 representa a energia cinética dos elétrons não interagentes, $u(r)$ representa o potencial clássico de Coulomb para uma densidade de n elétrons, d representa o espaço do sistema e ϕ representa o orbital atômico.⁸⁷

$$E_{KS} = -\frac{1}{2} \sum_i \int d^3r \phi_i^*(r) \nabla^2 \phi_i(r) + \int d^3r \left[\frac{1}{2} u(r) + V_{ext}(r) \right] \rho(r) + E_{XC}[\rho] \quad (8)$$

$$\left[\frac{1}{2} \nabla^2 + V_{eff}(r) \right] \phi_i(r) = E_i^{KS}(r) \phi_i(r) \quad (9)$$

Para obter-se a energia exata do sistema, seria necessário que a forma exata dos funcionais fosse conhecida. Uma vez que isso não é possível, a descrição da energia de troca-

correlação nos sistemas se dá por meio de aproximações criadas e denominadas de funcionais de troca-correlação. Dessa forma, diversos funcionais de troca-correlação foram desenvolvidos a fim de oferecer melhores previsões para as propriedades de diferentes tipos de sistemas. Cabe também ressaltar que os resultados obtidos por abordagens computacionais baseadas na DFT são estritamente dependentes da escolha do funcional de troca-correlação e não há método alternativo para melhorar a precisão dos cálculos de DFT.^{85;88-90}

O primeiro tipo de funcional proposto foi a Aproximação de Densidade Local (LDA) que representa, de modo geral, o sistema estudado a partir de um modelo de gás de elétrons, além de uma descrição simples da energia de troca e correlação com caráter local. Logo, apresenta resultados mais exatos para a energia cinética do sistema, sendo mais eficiente para sistemas onde a densidade eletrônica varia de maneira mais lenta, como metais.⁸⁴

Por essa razão, a eficiência dessa aplicação depende da semelhança do sistema real com a especificada caracterização de um gás de elétrons. Além disso, a densidade eletrônica torna-se independente da posição, uma vez que os elétrons são distribuídos homogeneamente na estrutura. Uma complementação desse funcional foi proposta para incluir os spins dos elétrons no estudo de diferentes modelos, dando origem a Aproximação de Densidade de Spin Local (LSDA).⁸⁴

O ponto crítico até o momento residia na descrição da densidade de forma uniforme em um sistema. Nesse contexto, surgem as aproximações que não são locais, denominados Funcionais de Gradiente Corrigido, sendo aquele que mais se destaca a Aproximação de Gradiente Generalizado (GGA). Essa aproximação obtém, separadamente, os valores de Energia de Troca (E_X) e Energia de Correlação (E_C), obtendo o valor de E_{XC} através da soma desses dois termos, que são ambos negativos. Isso é possível pelo fato de não utilizar apenas a densidade eletrônica, mas também sua primeira derivada, ou seja, seu gradiente.⁸⁴

Os melhores resultados da utilização do GGA ocorrem quando o mesmo é empregado em funcionais para descrever as energias separadamente, de Troca e Correlação. Pode-se destacar, para a obtenção da Energia de Correlação, o Funcional de Becke, e para a Energia de Troca, os funcionais LYP e P86. De modo geral, os cálculos em DFT utilizam funcionais híbridos que aplicam a GGA.⁸⁴

De modo geral, essa aproximação apresenta melhores resultados do que as anteriores, a saber, LDA e LSDA, sendo seu desvio para o termo de troca-correlação de apenas 1%. Isso se dá pelo fato de que a distribuição da densidade eletrônica seja representada por um modelo mais próximo da realidade da maioria dos sistemas.⁹¹⁻⁹²

Apesar das aproximações mencionadas anteriormente terem alguns pontos positivos, a principal desvantagem dos funcionais supracitados está na possibilidade de os elétrons interagirem entre si, erro denominado auto-interação, e não previsto nas aproximações anteriores. Ademais, o termo de troca-correlação tem a função de cancelar a repulsão Coulombiana no sistema. As aproximações LDA, LSDA e GGA são insuficientes para produzir esse cancelamento, ocasionando um erro na representação desse sistema. Pode-se expandir os sistemas multieletrônicos, e isso pode causar erros na representação da densidade eletrônica. Dentre as implicações disso, ocorrem problemas para prever a linearidade da energia de um sistema em função da sua quantidade de elétrons, além da excessiva deslocalização dos elétrons.^{91;93-94}

A partir desses problemas, Becke (1993)⁹⁵ assumiu um modelo linear para desenvolvimento de um funcional que recebeu o nome de funcional meio a meio e deu origem aos funcionais híbridos. A nomenclatura deve-se ao fato de que tais funcionais utilizam parâmetros do método Hartree Fock para determinação da energia de troca-correlação. Esse funcional meio-a-meio foi o primeiro funcional híbrido proposto e construído a partir de uma descrição linear da densidade eletrônica. No entanto, tal apresentava inúmeras limitações na determinação da E_{XC} de um sistema. Por esse motivo, em 1993, Becke propôs um novo funcional, o B3PW91. Esse funcional utiliza três parâmetros empíricos (a, b e c) para adequar os resultados teóricos aos resultados experimentais junto ao gradiente de correção de Becke aliado ao gradiente de correção PW91, proposto por Perdew e Wang. Comparado ao funcional meio-a-meio, o B3PW91 mostrou-se muito mais eficiente que o primeiro funcional híbrido devido à descrição mais precisa de energia de troca-correlação, mas principalmente ao uso dos parâmetros empíricos para correção de E_{XC} .⁹⁰

No presente trabalho, serão empregados diferentes tipos de funcionais de acordo com o objetivo de cada simulação realizada, de modo que os cálculos estruturais, vibracionais e eletrônicos empregaram funcionais que não são locais, do tipo GGA. Por sua vez, as análises de decomposição de energia demandam funcionais mais robustos para garantir resultados mais representativos da interação entre os fragmentos moleculares propostos e, por esse motivo, os resultados foram obtidos a partir de funcionais híbridos parametrizados.

1.4.1 Conjuntos de Funções de Bases

Nos cálculos computacionais baseados na mecânica quântica, tais como a DFT, é necessária à utilização de conjuntos de bases, funções matemáticas usadas para descrever a

distribuição de elétrons nos átomos de um sistema. Pela combinação linear de orbitais atômicos, obtêm-se os orbitais moleculares, que em um conjunto de base, trata-se de um conjunto de funções matemáticas linearmente combinadas.^{84;96}

Desse modo, a eficiência dos resultados obtidos está ligada a qualidade dos conjuntos de bases utilizado para expandir os orbitais moleculares. Alguns desses conjuntos descrevem todos os elétrons de um átomo, enquanto que outros utilizam um potencial para descrever elétrons mais internos, descrevendo por uma função gaussiana apenas os elétrons mais externos, e por isso, são denominadas pseudopotencial. Um exemplo desse tipo e conjunto é o pSBKJC (potencial de Stevens, Basch, Krauss, Jasien e Cundari), desenvolvido pelos pesquisadores citados na sigla, e para descrever os átomos das famílias 14 a 17 da Tabela Periódica.⁹⁷ Esse segundo conjunto oferece uma redução significativa no custo computacional de sistemas com átomos de número atômico elevado. Mesmo assim, esse tipo de conjunto de bases consegue representar com eficiência as propriedades dos sistemas.⁹⁸⁻⁹⁹

Além disso, um conjunto de base mínimo apresenta apenas as funções necessárias para descrever os elétrons em um átomo neutro. Nesse sentido, pode-se melhorar esse conjunto pela introdução de mais funções. Por exemplo, conjuntos do tipo duplo- ζ (DZ) utilizam duas funções para a descrição de cada orbital. Igualmente, é possível construir conjuntos de bases do tipo triplo- ζ (TZ), quádruplo- ζ (QZ) e assim sucessivamente. Porém, de modo geral, apenas a valência passa por essa divisão, utilizando-se duas (DZV), três (TZV) ou quatro (QZV) funções para a descrição dos orbitais de valência.⁹⁶

Em outro sentido, funções de polarização também podem ser incluídas para aprimorar a descrição dos efeitos de correlação. Então, funções do tipo s são polarizadas por funções p, e estas, por sua vez, são polarizadas por funções d, que são polarizadas por funções f. As funções de polarização podem gerar os conjuntos DZVP, TZVP e QZVP.⁹⁶

Por fim, pode-se aprimorar os conjuntos de base pela introdução de funções difusas, necessárias para descrever de maneira apropriada a cauda do orbital, além de serem fundamentais para sistemas com elétrons ligados fracamente, como ânions e estados excitados, além da descrição de propriedades que dependem da cauda do orbital, como interações não-covalentes.⁹⁶

Em particular, um tipo de correção se mostra muito necessário no caso de conjuntos de base para elementos com um número elevado de elétrons. Átomos localizados a partir do quinto período da Tabela Periódica, a saber, a partir do criptônio (Kr), começam a apresentar efeitos relativísticos significativos¹⁰⁰. Por essa razão, para descrever corretamente as propriedades de alguns complexos, é necessário levar em conta esses efeitos sobre as

propriedades de um sistema molecular. A resolução da equação de Dirac¹⁰¹ é a melhor opção para tanto; contudo, para sistemas multieletrônicos, levaria a um aumento significativo do custo computacional. Portanto, aproximações são feitas para incluir as modificações causadas pelos efeitos relativísticos.

Dentre os diversos métodos de aproximação relativística, alguns incluem explicitamente efeitos relativísticos no cálculo da mecânica quântica. Dentre estes, a aproximação regular de ordem zero (ZORA)¹⁰²⁻¹⁰⁴ trata relativisticamente todos os elétrons do sistema, apresentando bons resultados.¹⁰⁵⁻¹⁰⁶ Por essa razão, para uma melhor descrição dos complexos de rutênio, utilizou-se essa aproximação na descrição dos sistemas estudados. A utilização da ZORA em simulações baseadas na DFT é feita pela modificação do formalismo de KS, introduzindo o termo de correção relativística no operador de energia cinética. Dessa forma, a energia do sistema pode ser obtida pela Equação 10 e pela Equação 11.

$$|T^{ZORA} + v^{ks}(r)|\chi_i(r) = \varepsilon_i\chi_i(r) \quad (10)$$

$$T^{ZORA} = \sigma \cdot \rho \frac{c^2}{(2mc^2 - v^{ks})} \quad (11)$$

1.4.2 Correção da Dispersão

Uma vez que os funcionais DFT apresentam problemas para descrever correlações eletrônicas de longas distâncias, responsáveis por interações de dispersão, correções se fazem necessárias nesse tipo de interação para uma correta descrição de um sistema eletrônico.¹⁰⁷ Para isso, vários métodos foram desenvolvidos, sendo a correção semi-empírica de dispersão de pares de átomos desenvolvida por Grimme et al o mais bem-sucedido e amplamente aplicado.¹⁰⁸⁻¹⁰⁹

No esquema de Grimme, a energia de dispersão é subtraída da energia obtida pelo formalismo de KS, abordado anteriormente, em que C_n^{AB} e s_n são coeficientes parametrizados em comparação com resultados experimentais. A função $f(R_{AB}^0)$ é a função de batimento que determina a amplitude da correção. A forma obtida para as equações de KS após a correção é descrita pela Equação 12 e 13.

$$E_{DFT-D3} = E_{KS-DFT} - E_{disp}^{D3} \quad (12)$$

$$E_{disp}^{D3} = \frac{1}{2} \sum_{A \neq B} S_6 \frac{C_6^{AB}}{R_{AB}^6 + [f(R_{AB}^0)]^6} + S_8 \frac{C_8^{AB}}{R_{AB}^8 + [f(R_{AB}^0)]^8} \quad (13)$$

1.4.3 Análise de decomposição de energia de Kohn-Sham (GKS-EDA)

A DFT não fornece informações a respeito das interações entre os átomos, sendo capaz apenas de prever a estrutura eletrônica e a maneira com que os átomos de um sistema estão conectados. As características dessas conexões não podem ser obtidas diretamente.¹¹⁰ Portanto, para que essa análise seja feita, é necessário analisar a função de onda obtida pelos cálculos DFT, ou analisar a densidade eletrônica por meio de diferentes métodos computacionais. O método empregado nesse trabalho que foi utilizado na descrição da natureza da interação entre espécies moleculares é a análise da decomposição de energia (EDA)¹¹¹.

Frente a isso, a análise de decomposição de energia de Kohn-Sham, GKS-EDA¹¹² se mostra uma boa ferramenta para descrever a interação entre dois fragmentos moleculares. Em particular, o método GKS-EDA, conforme proposto por Su et al. (2009) é realizado para análise de decomposição de energia do orbital molecular localizado, LMO-EDA. A versatilidade, simplicidade e robustez desse método faz dele uma ferramenta única essencial no estudo das interações químicas em numerosos sistemas. Um bom exemplo dessa eficiência é a aplicação para a fase condensada, no estudo de interações não-covalentes ou análise de absorção molecular em superfícies¹¹²⁻¹¹³.

O método GKS-EDA é baseado na teoria de Kohn-Sham¹¹⁴⁻¹¹⁵, resolvendo uma equação do tipo HF (Equação 14) usando um potencial GKS (Equação 15), em que ρ denota a densidade eletrônica obtida dos orbitais ϕ enquanto $E_X(\rho)$ e $E_C(\rho)$ denotam os funcionais de troca e correlação, respectivamente. O parâmetro γ representa a contribuição (de 0 a 1) da energia exata de HF. Usando os orbitais otimizados ϕ , o GKS-EDA divide a energia total da interação (Equação 16) em termos fisicamente significativos como eletrostático (ΔE^{ele}), troca (ΔE^{ex}), repulsão (ΔE^{rep}), contribuições de polarização (ΔE^{pol}), correlação (ΔE^{corr}) e dispersão (ΔE^{disp}), em que S e M denotam supermoléculas e monômero, respectivamente. Esses termos são obtidos aplicando vários estados e etapas intermediárias, conforme mostrado no artigo original de Su et al. (2014).¹¹⁶

$$(\mathbf{h} + \mathbf{J} + \mathbf{K} + v_C^{\text{GKS}})|\phi_i\rangle = \epsilon_i |\phi_i\rangle \quad (14)$$

$$v_C^{\text{GKS}} = \frac{\delta[E_C(\rho) + (1-\gamma)E_X(\rho)]}{\delta\rho} - (1-\gamma)\mathbf{K} \quad (15)$$

$$\Delta E^{\text{TOT}} = E_S - \sum_M E_M = \Delta E^{\text{ele}} + \Delta E^{\text{ex}} + \Delta E^{\text{rep}} + \Delta E^{\text{pol}} + \Delta E^{\text{corr}} + \Delta E^{\text{disp}} \quad (16)$$

A energia total da ligação aponta para a energia da ligação, ou seja, a energia total de interação instantânea entre dois fragmentos A e B, que compõem uma estrutura AB. Essa energia, conforme a Equação 16, é composta de uma série de energias, que podem se comportar de maneira construtiva, contribuindo para a sua formação, ou destrutiva, levando a uma repulsão dos fragmentos.¹¹⁶

Primeiramente, o termo ΔE^{ele} , eletrostático, é a interação eletrostática clássica entre as densidades de carga dos átomos não perturbados, ou seja, os orbitais moleculares (OMs) ocupados separados de cada fragmento. Esse termo é calculado usando a distribuição de densidade eletrônica dos fragmentos na geometria da molécula enquanto estão interagindo. Trata-se de uma interação de Coulomb clássica entre esses fragmentos. Além disso, pode ser tanto atrativa quanto repulsiva.¹¹⁶

Em seguida, o termo de troca, ΔE^{ex} , representa a interação entre os OMs ocupados que ocasiona a troca e delocalização dos elétrons entre os fragmentos. Essa energia está associada com a contribuição de troca exata entre os orbitais de um fragmento e os orbitais dos outros. Trata-se de um termo atrativo, mostrando que os movimentos dos elétrons podem se estender pela molécula como um todo antes da decomposição.¹¹⁶

O próximo termo, ΔE^{rep} , é um termo repulsivo, que mostra os elétrons tentando ocupar a mesma região do espaço, e então, são forçados a se redistribuir devido ao princípio de Pauli. Ele surge, portanto, da ortonormalização do produto das funções de onda dos fragmentos. Na prática, a soma desse termo com seu antecessor, o termo de troca, denotam o termo de repulsão de Pauli, que é usado em outros métodos de cálculo de EDA.¹¹⁶

O termo de contribuições de polarização, ΔE^{pol} , trata-se da contribuição energética do relaxamento orbital dos fragmentos para formar a estrutura como um todo. Em outras palavras, trata-se da interação entre um orbital vazio e outro preenchido de cada um dos fragmentos. Um exemplo desse tipo de caso seria a interação entre um orbital preenchido de uma dada estrutura, como o orbital d de um centro metálico de um complexo, e o orbital π^* de um dos ligantes, permitindo a ocorrência de retroligação.¹¹⁶

O termo de correlação, ΔE^{corr} , trata-se da contribuição da energia de correlação, que é definida como a diferença entre a soma das energias funcionais de troca, a energia funcional de correlação e a energia exata de troca para todos os fragmentos e as energias correspondentes da estrutura como um todo. Esse valor é determinado pela densidade eletrônica e os orbitais KS simultaneamente. Portanto, é o único termo que depende explicitamente do funcional E_{XC} utilizado para a estrutura.¹¹⁶

Por fim, o termo de dispersão, ΔE^{disp} , é opcional, e é calculado para alguns funcionais específicos aplicados. Esse valor é zero quando um funcional sem uma correção de dispersão explícita é aplicado.¹¹⁶

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Compreender a natureza física ligação Ru–NX em duas classes de compostos de coordenação calcogenonitrosilo de Rutênio(II) a partir de simulações computacionais baseadas na Teoria do Funcional de Densidade, prevendo o comportamento dessa ligação em função da substituição do calcogênio, redução monoelétrica e mudança do ambiente químico do Ru.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos desse trabalho são apresentados abaixo:

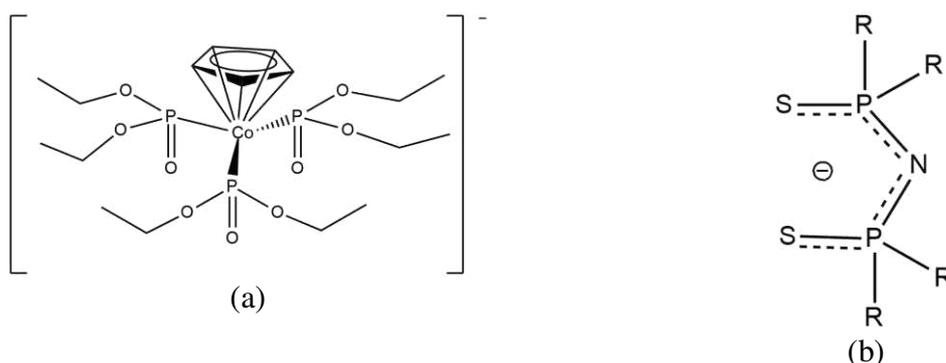
- i. Compreender a influência da substituição dos calcogenonitrosilos sobre a estrutura molecular e propriedades dos compostos de coordenação propostos;
- ii. Entender as influências da redução monoelétrica sobre a estrutura molecular e propriedades dos compostos.
- iii. Compreender a natureza física da ligação química Ru–NX e como esta é afetada pela modificação do ambiente químico do Ru(II), mudança do calcogenonitrosilo e redução monoelétrica.

3. METODOLOGIA

3.1. CONSTRUÇÃO DOS MODELOS

Os modelos para os compostos de coordenação investigados foram construídos a partir de dados experimentais reportados por Ng *et al.* (2015) que oferecem a estrutura de calcogenonitrosilo complexos de rutênio contendo quelantes de enxofre e oxigênio. Mais especificamente, seus resultados descrevem a síntese e caracterização dos complexos $[\text{Ru}(\text{NSe})\text{L}_{\text{OEt}}\text{Cl}_2]$ e $[\text{Ru}(\text{NS})\{\text{N}(\text{R}_2\text{PS})_2\}_2\text{Cl}]$. Os compostos de coordenação em questão apresentam dois tipos de quelantes, respectivamente, o ligante tripodal de Kläui e o ligante bidentado ditioimidodifosfinato. Ambos os ligantes têm suas estruturas representadas na **Figura 12**.¹²

Figura 12: Estrutura dos ligantes tripodal de Kläui (L_{OEt}) (a) e ditioimidodifosfinato (b).



Fonte: O autor.

Conforme mencionado, os resultados reportados por Ng e colaboradores¹² descrevem as estruturas dos compostos de coordenação $[\text{Ru}(\text{NSe})\text{L}_{\text{OEt}}\text{Cl}_2]$ e $[\text{Ru}(\text{NS})\{\text{N}(\text{R}_2\text{PS})_2\}_2\text{Cl}]$ que servem como ponto de partida para os sistemas propostos no presente trabalho. A partir destes, dois grupos distintos de calcogenonitrosilo complexos de Ru foram obtidos a partir da substituição dos átomos de Se e S, respectivamente, por outros calcogênios, resultando nos sistemas $[\text{Ru}(\text{NX})\text{L}_{\text{OEt}}\text{Cl}_2]$ e $[\text{Ru}(\text{NX})\{\text{N}(\text{R}_2\text{PS})_2\}_2\text{Cl}]$ onde $\text{X} = \text{O}, \text{S}, \text{Se}$ e Te .

Além das estruturas supracitadas, cada um dos complexos foi reduzido monoelêtronicamente com o intuito de compreender como a energia de ligação varia tanto para os compostos na forma $\{\text{Ru}-\text{NX}\}^6$ quanto $\{\text{Ru}-\text{NX}\}^7$. Da mesma forma, a análise dos compostos reduzidos possibilita o entendimento das características dos compostos avaliados após a fotoativação. Ao todo, dezesseis calcogenonitrosilo complexos de Ru foram

investigados e são detalhadamente descritos na Tabela 2, bem como os epítetos usados a partir daqui para referir-se a cada um destes.

Tabela 2: Calcogenonitrosilo complexos de Ru investigados no presente trabalho.

	Composto de coordenação	Epíteto
Grupo 1	$[\text{Ru}(\text{NO})\text{L}_{\text{OEt}}\text{Cl}_2]$	RuNOL _{OEt}
	$[\text{Ru}(\text{NO})\text{L}_{\text{OEt}}\text{Cl}_2]^-$	RuNOL _{OEt} ⁻
	$[\text{Ru}(\text{NS})\text{L}_{\text{OEt}}\text{Cl}_2]$	RuNSL _{OEt}
	$[\text{Ru}(\text{NS})\text{L}_{\text{OEt}}\text{Cl}_2]^-$	RuNSL _{OEt} ⁻
	$[\text{Ru}(\text{NSe})\text{L}_{\text{OEt}}\text{Cl}_2]$	RuNSeL _{OEt}
	$[\text{Ru}(\text{NSe})\text{L}_{\text{OEt}}\text{Cl}_2]^-$	RuNSeL _{OEt} ⁻
	$[\text{Ru}(\text{NTe})\text{L}_{\text{OEt}}\text{Cl}_2]$	RuNTeL _{OEt}
	$[\text{Ru}(\text{NTe})\text{L}_{\text{OEt}}\text{Cl}_2]^-$	RuNTeL _{OEt} ⁻
Grupo 2	$[\text{Ru}(\text{NO})\{\text{N}(\text{R}_2\text{PS})_2\}_2\text{Cl}]$	RuNOPS
	$[\text{Ru}(\text{NO})\{\text{N}(\text{R}_2\text{PS})_2\}_2\text{Cl}]^-$	RuNOPS-
	$[\text{Ru}(\text{NS})\{\text{N}(\text{R}_2\text{PS})_2\}_2\text{Cl}]$	RuNSPS
	$[\text{Ru}(\text{NS})\{\text{N}(\text{R}_2\text{PS})_2\}_2\text{Cl}]^-$	RuNSPS-
	$[\text{Ru}(\text{NSe})\{\text{N}(\text{R}_2\text{PS})_2\}_2\text{Cl}]$	RuNSePS
	$[\text{Ru}(\text{NSe})\{\text{N}(\text{R}_2\text{PS})_2\}_2\text{Cl}]^-$	RuNSePS-
	$[\text{Ru}(\text{NTe})\{\text{N}(\text{R}_2\text{PS})_2\}_2\text{Cl}]$	RuNTePS
	$[\text{Ru}(\text{NTe})\{\text{N}(\text{R}_2\text{PS})_2\}_2\text{Cl}]^-$	RuNTePS-

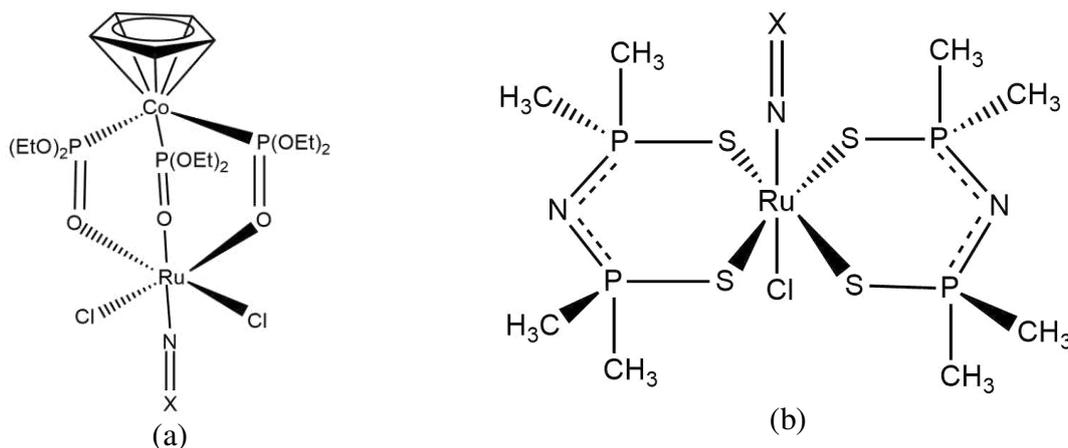
Fonte: O autor.

A estrutura química geral dos compostos investigados estruturas está representada na **Figura 13**. Um detalhe importante deve ser mencionado a respeito dos complexos do Grupo 2 (**Figura 13b**); nestes, as cadeias carbônicas R reportadas no trabalho de Ng et al.¹² foram substituídas por grupos metila ($-\text{CH}_3$) a fim de reduzir o custo computacional. Isso é possível uma vez que tais ligantes não iriam interferir na ligação Ru–N visada já que são ligantes distantes do centro metálico da estrutura. Por sua vez, a **Figura 13a** apresenta a estrutura geral para os complexos do Grupo 1.

Os modelos construídos tiveram então suas propriedades estruturais caracterizadas a partir da análise dos ângulos e comprimentos de ligação, bem como avaliação da variação de energia do sistema a partir da variação dos ângulos de ligação Ru–N–X. Da mesma forma, as

propriedades eletrônicas dos sistemas foram avaliadas por meio de análises de orbitais e níveis de energia. Por fim, realizou-se também uma análise de decomposição de energia (EDA) dos compostos investigados, separando o grupo NX do restante da estrutura para identificar a energia da ligação Ru–N e como ela varia com as substituições realizadas.

Figura 13: Estrutura das duas classes de compostos obtidas pela otimização, a saber Ru(NX)Cl₂LOEt (a) e Ru(NX)Cl{(CH₃)₂NP₂S₂}₂ (b) sendo X = calcogênios (O, S, Se e Te).



Fonte: O autor.

3.1.1 Parâmetros gerais de simulação

A otimização estrutural de todas as geometrias foi realizada a partir de cálculos quânticos baseados na DFT empregando os funcionais GGA desenvolvido por Becke (versão 86) para descrição do termo de troca e do funcional GGA desenvolvido por Perdew (versão 88) para descrição do termo de correlação⁹²⁻⁹³, bem como a correção de dispersão de Grimme, resultando num nível de teoria DFT/BP86-D4.¹¹⁷ A função de base tripla- ζ de Ahlrich, com polarização, def2-TZVP¹¹⁸ foi empregada, tendo a Aproximação Relativística de Ordem Zero (ZORA)¹⁰⁵ como complemento, para uma melhor representação dos elementos pesados. O nível de teoria BP86-D4/def2-TZVP empregado apresenta alta eficiência para descrever as geometrias cristalográficas e energias.¹¹⁹

Semelhantemente, as análises da energia dos ângulos de ligação foram realizadas com os mesmos conjuntos de base e funcionais. Foi realizada uma análise quanto às estruturas reduzidas, com uma variação do ângulo entre 120° e 180°, com uma análise da energia a cada 5°. Ou seja, foram analisadas 13 estruturas diferentes para cada complexo reduzido, com uma diferença de 5° na ligação Ru–N–X cada. A mesma análise foi empregada para os complexos oxidados que apresentam o oxigênio como ligante do grupo nitrosilo.

Todas as estruturas obtidas foram verificadas para corresponder aos mínimos na superfície de energia potencial a partir da ausência de autovalores imaginários na matriz Hessiana obtida por meio de cálculos vibracionais.

Todas as simulações descritas nessa seção foram realizadas no pacote de simulação ORCA v5.0.3.¹²⁰ O software em questão é um pacote de química quântica ab initio para estudos modernos de estrutura eletrônica incluindo a DFT, perturbação de muitos corpos, *Coupled-Cluster* e métodos semiempíricos. O pacote Orca é desenvolvido pelo grupo de pesquisa liderado pelo Professor Frank Neese, do *Max Planck Institute*, Alemanha.

3.2 ANÁLISE DE DECOMPOSIÇÃO DE ENERGIA DE KOHN-SHAM (GKS-EDA)

O presente trabalho descreve a natureza da interação entre espécies moleculares a luz da análise da decomposição de energia de Kohn-Sham (GKS-EDA)¹¹² que se mostra como uma boa ferramenta para descrever a interação entre duas moléculas ou fragmentos moleculares. Tal técnica foi empregada para investigação da situação das ligações Ru–NX em conjunto com Análises de Löwdin, usando a Carga Atômica ($q^{\text{Löwdin}}$) e os valores da ordem de ligação de Löwdin ($b_{AB}^{\text{Löwdin}}$) conforme implementado no software Orca (versão 5.0.3).

No presente trabalho, as análises de EDA foram realizadas empregando um nível de teoria B3LYP/D3BJ^{95;109;121} associado com o conjunto de bases SBKJC ECP^{99;122-123}, conforme implementado no pacote GAMESS US¹²⁴. Cabe mencionar que esta rotina de simulação utiliza correções para o erro de superposição de conjuntos de base, que ocorre no caso de moléculas ou fragmentos moleculares interagentes, não sendo necessário correção dos valores calculados.

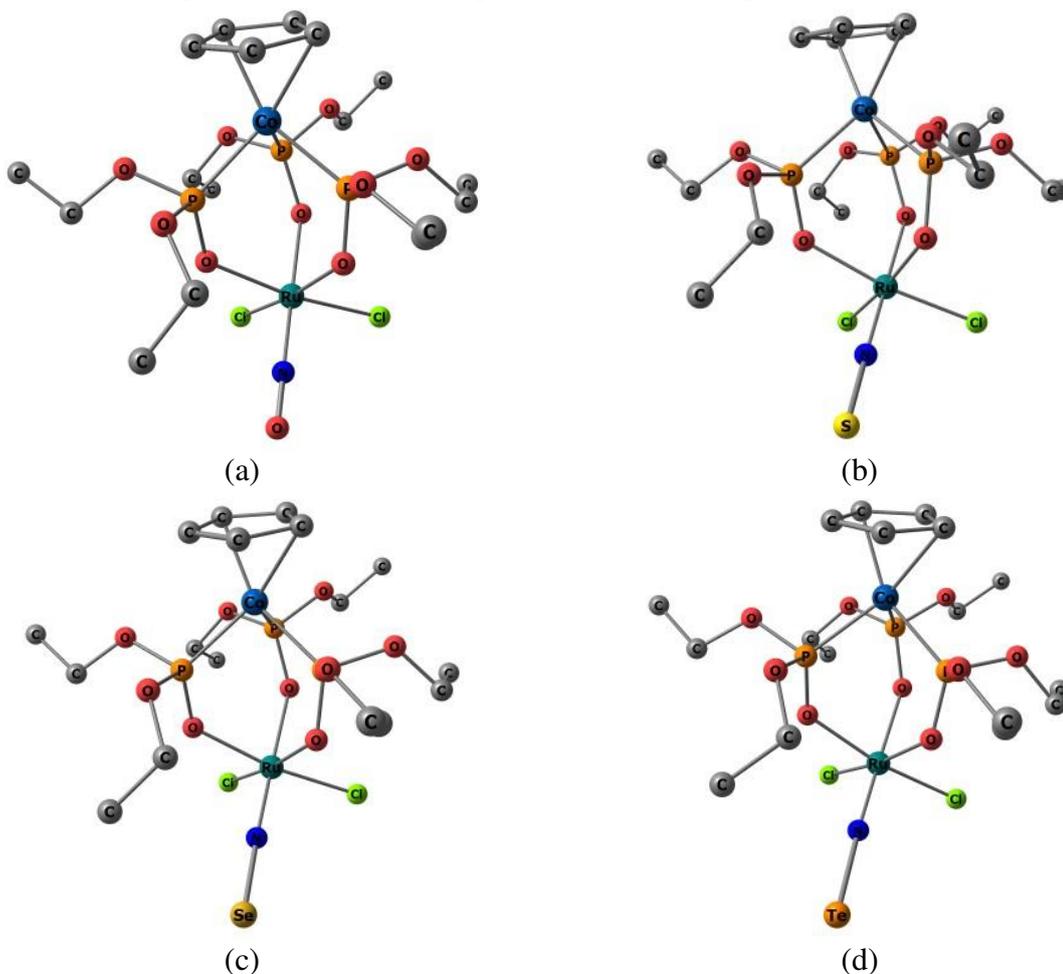
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 COMPLEXOS $[RU(NX)L_{OEt}CL_2]$ E $[RU(NX)L_{OEt}CL_2]^-$

4.1.1 Análise Estrutural

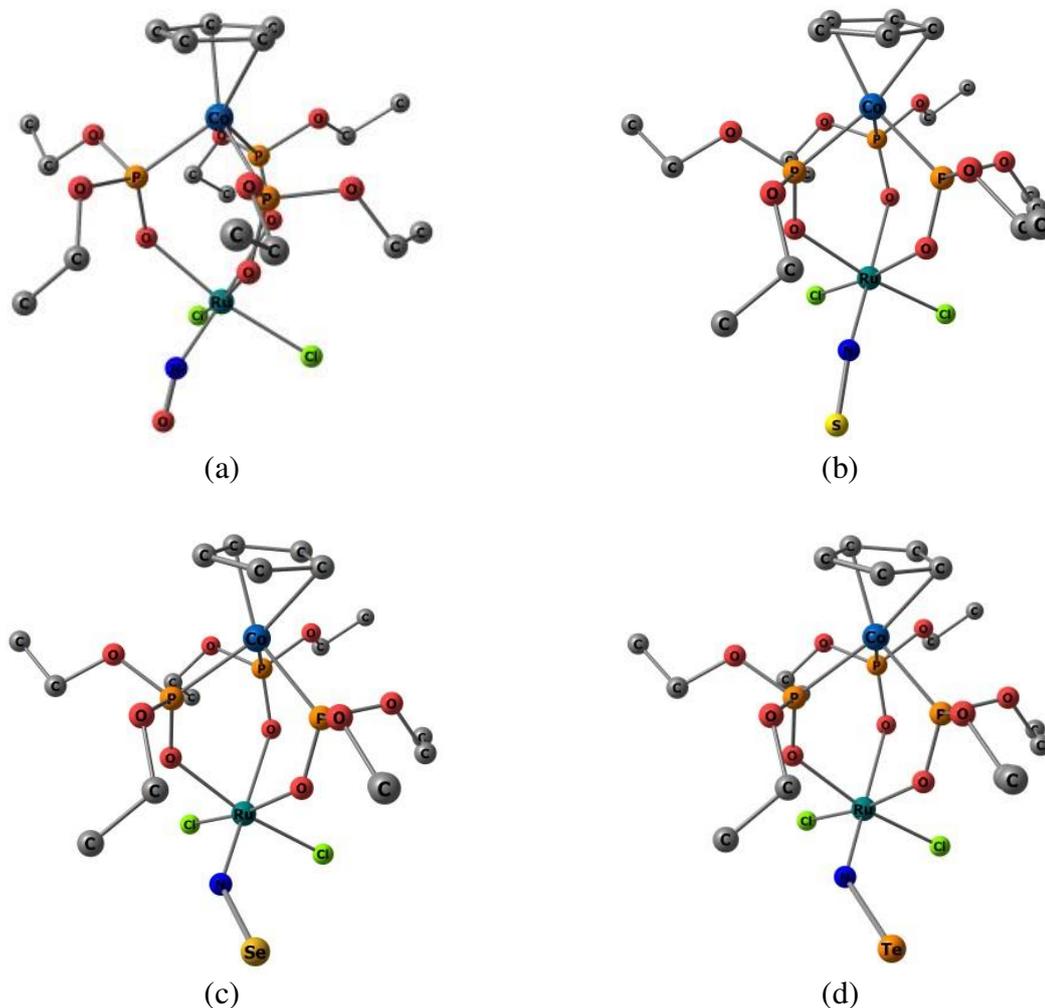
As geometrias obtidas para essas estruturas, tanto no estado neutro, quanto no estado monoeltronicamente reduzido estão apresentadas nas **Figuras 14** e **15**. Os parâmetros geométricos calculados revelam que ambos os comprimentos de ligação, Ru–NX e N–X (X = O, S, Se, Te), dependem da natureza do calcogênio, conforme apresentado na **Tabela 3**.

Figura 14: Geometrias otimizadas dos calcogenonitrosilo complexos de rutênio na forma oxidada ($[N-X]^+$): (a) RuNOL_{OEt}; (b) RuNSL_{OEt}; (c) RuNSeL_{OEt}; (d) RuNTeL_{OEt}. Os hidrogênios foram omitidos para melhor clareza quanto à estrutura.



Fonte: O autor.

Figura 15: Geometrias otimizadas dos calcogenonitrosilo complexos de rutênio na forma reduzida ($[N-X]^0$): (a) $RuNOL_{OEt^-}$; (b) $RuNSL_{OEt^-}$; (c) $RuNSeL_{OEt^-}$; (d) $RuNTeL_{OEt^-}$. Os hidrogênios foram omitidos para melhor clareza quanto à estrutura.



Fonte: O autor.

Tabela 3: Avaliação da estrutura para os compostos de coordenação $RuNXL_{OEt}$ e $RuNXL_{OEt^-}$. Os comprimentos de ligação e os ângulos são apresentados em ângström (Å) e graus ($^\circ$), respectivamente.

	Ru -N	N-X	Ru-N-X	Ru-Cl ^a	Co - C _p	Cl - Ru - Cl
RuNOL_{OEt}	1,716	1,162	179,9	2,339	2,152	92.26
RuNSL_{OEt}	1,527	1,720	179,3	2,324	2,151	91.96
RuNSeL_{OEt}	1,683	1,712	178,7	2,323	2,151	91.94
RuNTeL_{OEt}	1,896	1,705	178,5	2,319	2,150	91.78
RuNOL_{OEt^-}	1,786	1,200	144,0	2,350	2,095	92.20
RuNSL_{OEt^-}	1,780	1,573	162,6	2,337	2,156	92.04
RuNSeL_{OEt^-}	1,764	1,760	159,2	2,347	2,156	92.99
RuNTeL_{OEt^-}	1,748	1,993	160,0	2,342	2,156	92.74

^aTrata-se da média dos comprimentos de ligação entre Ru - Cl

Fonte: O autor.

Por outro lado, os comprimentos de ligação calculados para N–X são mais longos que os calculados para uma tripla ligação das espécies isoladas ($N \equiv O^+$: 1,070 Å, $N \equiv S^+$: 1,444 Å, $N \equiv Se^+$: 1,592 Å, $N \equiv Te^+$: 1,807 Å), mas mais curtas que os valores para uma dupla-ligação ($N = O^+$: 1,716 Å, $N = S^+$: 1,527 Å, $N = Se^+$: 1,683 Å, $N = Te^+$: 1,896 Å), exceto para o $N \equiv O^+$, que apresenta um caráter mais próximo de uma tripla ligação. De fato, a carga de Löwdin ($b_{AB}^{L\ddot{w}din}$) para o N–O⁺ foi 2,648, enquanto que para os calcogênios mais pesados, os valores são 2,458 (N–S⁺), 2,303 (N–Se⁺), 1,967 (N–Te⁺), conforme a **Tabela 4**. Portanto, a redução monoelétrica leva a um aumento desse comprimento de ligação em todos os casos, e conseqüentemente, a uma diminuição na sua ordem de ligação. A **Tabela 5**, por sua vez, apresenta os valores desses mesmos parâmetros para as substâncias NO, NS, NSe e NTe isoladas. Ou seja, comparando-se as tabelas **3** e **4**, pode-se perceber como o comprimento de ligação e a carga de Löwdin dos calcogenonitrosilos variam ao serem ligadas ao centro metálico de um composto de coordenação.

No caso da ligação Ru–N, os valores para o comprimento dessa ligação variam de 1,527 Å a 1,896 Å, sendo o valor maior encontrado para a estrutura RuNTeL_{OEI} e a menor para o RuNSeL_{OEI}. De modo interessante, o O, que é o calcogênio mais duro, apresenta o segundo valor mais longo (1,716 Å). No caso dos sistemas reduzidos, um comportamento inverso é encontrado. Esta ligação é mais longa para as primeiras três estruturas e diminui no quarto composto. Portanto, o ligante telúrio apresenta um comportamento anômalo em relação aos outros, se tornando a que apresenta menor comprimento dentre as estruturas reduzidas. O menor aumento apresentado foi relativo à ligação Ru–NO.

Pode-se justificar o comportamento anômalo do comprimento de ligação Ru–N para o complexo RuNTeL_{OEI} em relação aos demais pela análise dos dados presentes na **Tabela 4**. Percebe-se um grande aumento da densidade eletrônica no telúrio, uma vez que sua carga de Löwdin varia de 0,255 C para – 0,114 C. Isso leva a uma diminuição na ordem de ligação N–Te, que varia de 1,967 a 1,638. Além disso, é possível perceber que essa é a menor ordem de ligação em comparação com as demais, 1,921, 1,874 e 1,998 respectivamente para as ligações N–O, N–S e N–Se. O telúrio, portanto, frente a esses dados, permanece estável e com uma densidade eletrônica alta. Por conta disso, o nitrogênio atrai mais fortemente a densidade eletrônica do rutênio, encurtando a ligação Ru–N.

Outro ponto que se destaca é que a adição do elétron ou a substituição do calcogênio influencia de maneira significativa o comprimento da ligação N–X. A ligação N–O, por exemplo, tem um menor comprimento comparado a outros sistemas, que têm valores similares, sendo o maior valor encontrado foi para a estrutura RuNSeL_{OEI}. Similarmente, o

mesmo comportamento é esperado para as ligações N–X na estrutura reduzida, em que a estrutura RuNTeL_{OEt}⁻ mostra a ligação mais longa.

Tabela 4: Carga Atômica de Löwdin ($q^{\text{Löwdin}}$) e ordem de ligação ($b_{AB}^{\text{Löwdin}}$) para os complexos RuNXL_{OEt} e RuNXL_{OEt}⁻.

Átomo	$q^{\text{Löwdin}}$		Ligação	$b_{AB}^{\text{Löwdin}}$	
	RuNOL _{OEt}	RuNOL _{OEt} ⁻		RuNOL _{OEt}	RuNOL _{OEt} ⁻
Ru	-0,381	-0,536	Ru–N	2,177	1,921
N	-0,061	-0,129	N–O	2,648	2,495
O	0,151	0,005	Ru – Cl ₁	1,323	1,286
Cl ₁	-0,019	-0,097	Ru – Cl ₂	1,316	1,287
Cl ₂	-0,017	-0,092	Ru – O ₁	0,643	0,432
O ₁	-0,132	-0,151	Ru – O ₂	0,633	0,556
O ₂	-0,146	-0,137	Ru – O ₃	0,692	0,553
O ₃	-0,130	-0,129			
Átomo	RuNSL _{OEt}	RuNSL _{OEt} ⁻	Ligação	RuNSL _{OEt}	RuNSL _{OEt} ⁻
Ru	-0,384	-0,532	Ru–N	2,102	1,874
N	-0,270	-0,324	N–S	2,458	2,281
S	0,360	0,119	Ru – Cl ₁	1,333	1,302
Cl ₁	-0,002	-0,074	Ru – Cl ₂	1,329	1,301
Cl ₂	-0,003	-0,074	Ru – O ₁	0,643	0,563
O ₁	-0,130	-0,128	Ru – O ₂	0,632	0,558
O ₂	-0,142	-0,137	Ru – O ₃	0,651	0,486
O ₃	-0,135	-0,146			
Átomo	RuNSeL _{OEt}	RuNSeL _{OEt} ⁻	Ligação	RuNSeL _{OEt}	RuNSeL _{OEt} ⁻
Ru	-0,371	-0,497	Ru–N	2,158	1,998
N	-0,237	-0,267	N–Se	2,303	2,025
Se	0,306	-0,002	Ru – Cl ₁	1,330	1,307
Cl ₁	0,000	-0,057	Ru – Cl ₂	1,329	1,284
Cl ₂	0,001	-0,088	Ru – O ₁	0,644	0,553
O ₁	-0,129	-0,125	Ru – O ₂	0,632	0,601
O ₂	-0,140	-0,118	Ru – O ₃	0,641	0,461
O ₃	-0,137	-0,148			
Átomo	RuNTeL _{OEt}	RuNTeL _{OEt} ⁻	Ligação	RuNTeL _{OEt}	RuNTeL _{OEt} ⁻
Ru	-0,346	-0,461	Ru–N	2,254	2,143
N	-0,263	-0,292	N–Te	1,967	1,638
Te	0,255	-0,114	Ru – Cl ₁	1,322	1,302
Cl ₁	0,015	-0,029	Ru – Cl ₂	1,321	1,283
Cl ₂	0,014	-0,074	Ru – O ₁	0,642	0,552
O ₁	-0,127	-0,124	Ru – O ₂	0,629	0,599
O ₂	-0,137	-0,118	Ru – O ₃	0,623	0,453
O ₃	-0,139	-0,150			

Fonte: O autor

Analisando-se ainda as ordens de ligação da **Tabela 4**, pode-se perceber que em todos os casos, após a redução, há uma diminuição da ordem de ligação Ru–N. Porém, a proporção da diminuição vai decrescendo, conforme o raio atômico aumenta. Essa diminuição é de

11,2%, 10,8%, 7,4% e 4,9% respectivamente para os compostos com oxigênio, enxofre, selênio e telúrio. Portanto, a redução se torna cada vez menos eficaz para aumentar a labilidade da ligação Ru–N, conforme o raio do calcogênio aumenta.

Tabela 5: Comprimento de Ligação (Å) e Ordem de Ligação de Löwdin ($b_{AB}^{Löwdin}$) para as moléculas de calcogenonitrosilo.

	Comprimento de ligação		$b_{AB}^{Löwdin}$	
	(N–X) ⁺	(N–X) ⁰	(N–X) ⁺	(N–X) ⁰
NO	1,070	1,158	3,602	3,034
NS	1,444	1,507	3,580	2,998
NSe	1,592	1,664	3,573	3,053
NTe	1,807	1,876	3,425	2,749

Fonte: O autor.

Uma vez discutidos os comprimentos de ligação metal–calcogenonitrosilo, é importante analisar também o efeito da substituição dos calcogênio e redução monoelétrica sobre a ligação do Ru com as outras espécies ligantes. Para a estrutura neutra, a substituição do calcogênio leva a uma pequena diminuição nas distâncias da ligação média entre o Ru – Cl, que se comportam de maneira inversamente proporcional ao aumento da massa atômica do calcogênio. A diminuição da dureza faz com que o comprimento dessa ligação aumente, embora a maior diferença seja para o composto RuNOL_{OEt}. Os demais compostos de coordenação investigados apresentam valores muito similares entre si. No entanto, ocorre um aumento semelhante desse comprimento de ligação para todas as estruturas após a redução. A maior alteração foi observada para a estrutura RuNSeL_{OEt}⁻, variando de 2,323 Å para 2,347 Å. Todavia, o maior e menor valor de ligação Ru–Cl foram observados para o RuNOL_{OEt}⁻ e o RuNSL_{OEt}⁻, respectivamente.

Quanto ao ângulo entre as ligações Cl–Ru–Cl, ocorre um aumento, conforme a massa do calcogênio aumenta. Nas formas reduzidas, a modificação nesses ângulos é muito pequena, sendo todos um pouco maiores que 90°.

As ligações entre o cobalto e o ciclopentadienil (Cp) distantes da modificação na estrutura, sofrem pouca influência na substituição do calcogênio. Todos apresentam um valor médio próximo a 2,15 Å. Após a redução, os complexos RuNSL_{OEt}⁻, RuNSeL_{OEt}⁻ e RuNTeL_{OEt}⁻ sofrem pouca influência, permanecendo com valores próximos aos da estrutura oxidada. Porém, certa diminuição ocorre no comprimento de ligação para a estrutura RuNOL_{OEt}⁻. O valor apresenta um comportamento divergente em relação aos demais,

diminuindo para 2,095 Å. É possível considerar que o fato de o oxigênio ser muito mais eletronegativo que os demais calcogênios, após a redução, leva a uma alteração mais considerável em toda a estrutura, e por conta disso, ocasiona essa mudança num comprimento de ligação mais distante a região onde ocorre a redução.

Sobretudo, a adição de um elétron resulta em diferentes estruturas devido à distorção da sua geometria. Isso é mais pronunciado nos complexos $\text{RuNSeL}_{\text{OEt-}}$ e $\text{RuNTeL}_{\text{OEt-}}$. Como observado, os ângulos das ligações Ru–N–X apresentam valores entre 178,5° e 179,9°, evidenciando que o ligante nitrosilo e seus análogos estão na forma Ru(II) – NX^+ , conforme já apontado na literatura.⁶⁴⁻⁶⁶ Os valores obtidos para estes ângulos são muito similares e indicam que o ângulo diminui conforme a massa atômica do calcogênio aumenta. Após a redução, o ângulo diminui drasticamente para todos os complexos. Porém, na estrutura com o primeiro calcogênio, essa diminuição é mais acentuada, variando de 179,9° a 144°.

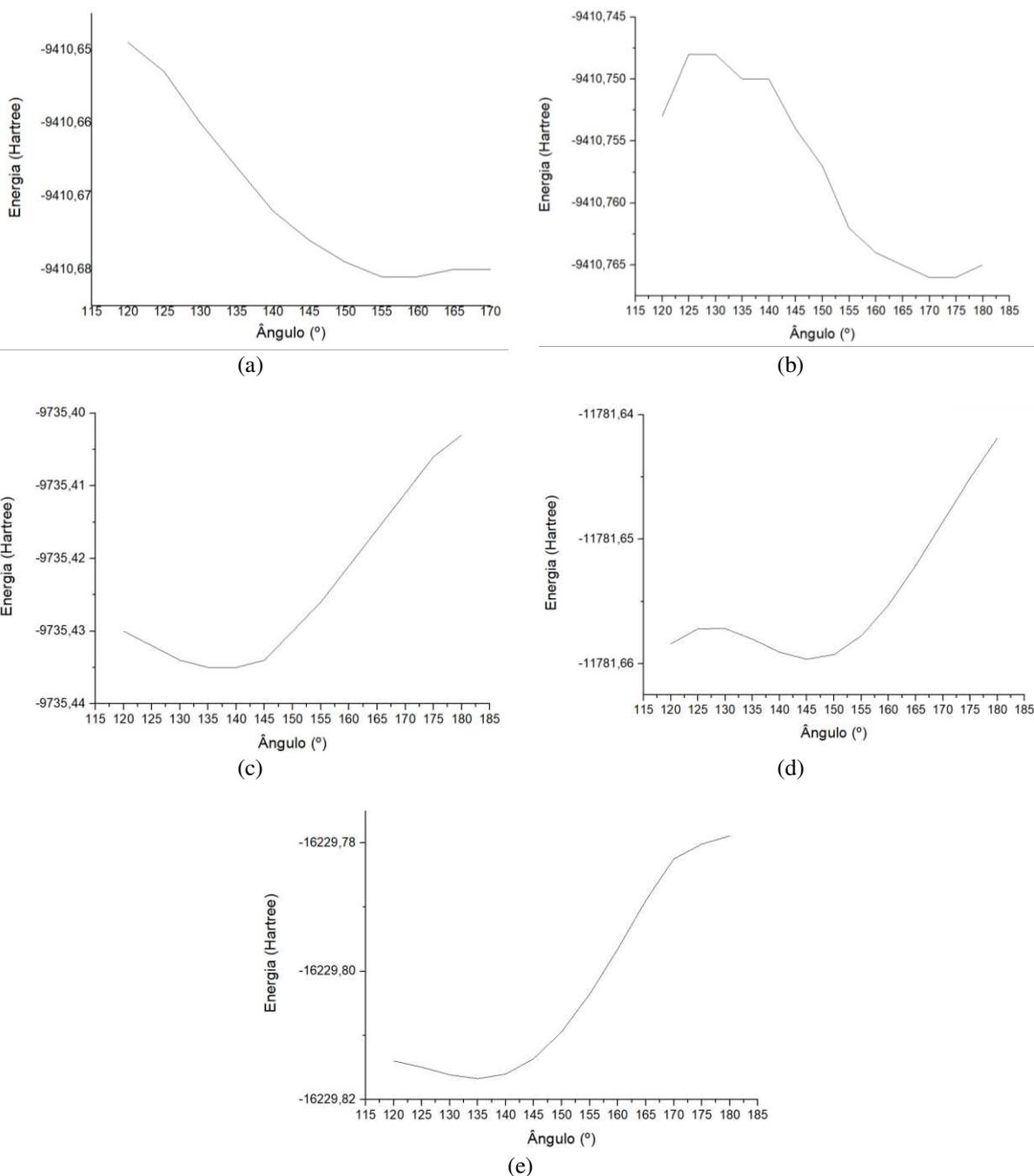
Para uma melhor compreensão da energia do composto de coordenação reduzido em função do ângulo da ligação Ru–N–X, a análise da energia relativa a diferentes ângulos se mostrou bastante importante, oferecendo uma visão mais profunda da natureza dessa ligação. A **Figura 16** mostra os diferentes gráficos da energia relativa, e aos ângulos Ru–N–X. É possível perceber que para o $\text{RuNOL}_{\text{OEt}}$, a estrutura apresenta o grupo NO na sua forma oxidada (forma de nitrosônio, NO^+), o ângulo mais estável seria de 160°. Apesar disso, a estrutura permanece mais estável, em sua otimização, num valor de 180°. Isso se deve a retroligação entre o centro metálico de rutênio e o grupo nitrosônio, conforme discutido na parte introdutória desse trabalho.⁶⁴ Os orbitais π^* vazios do ligante NO se sobrepõem ao orbital d do centro metálico, permitindo uma doação eletrônica do metal para o ligante. Para valores menores do que 160°, observa-se que a energia aumenta conforme esse ângulo é forçado a dobrar.

A estrutura reduzida, $\text{RuNOL}_{\text{OEt-}}$, por sua vez, apresenta valores de ângulos mais estáveis em torno de 170°. Isso contradiz o esperado, uma vez que o ângulo mais estável para a estrutura reduzida deveria apresentar um valor menor. Ao realizar a redução, o elétron é adicionado ao orbital π^* , e aumenta a repulsão eletrônica entre o grupo nitrosilo e o centro metálico. Portanto, com o aumento dessa repulsão, ângulos menores deveriam ser mais estáveis para essa estrutura.

No caso dos demais compostos reduzidos desse grupo, o composto $\text{RuNSL}_{\text{OEt-}}$ apresenta uma maior estabilidade no ângulo de 135°, sendo correspondente ao esperado para as estruturas reduzidas. Esse ângulo se torna um pouco maior, 145°, ao substituir o enxofre pelo selênio. E a estabilidade relativa em 135° é novamente percebida para o complexo

RuNTeL_{OEt}⁻. Apesar de carecerem de mais aprofundamento, esses dados mostram que a natureza dos calcogênios não interfere quantitativamente no valor do ângulo da estrutura, em termos de estabilidade. Apenas é evidente que tais ângulos se mantêm dobrados. Para esses complexos, os valores calculados estão de acordo com o esperado, uma vez que o ângulo mais estável para essas estruturas é próximo a 140°, evidenciando o efeito da redução sobre a estrutura.

Figura 16: Gráfico de Energia por Ângulo da ligação Ru -N -X para: (a) RuNOL_{OEt}⁻; (b) RuNOL_{OEt}⁻; (c) RuNSL_{OEt}⁻; (d) RuNSeL_{OEt}⁻; (e) RuNTeL_{OEt}⁻.



Fonte: O autor.

Essa angulação evidencia fortemente que o elétron adicionado se encontra na região do ligante NX, uma vez que o ângulo mostra que existe uma repulsão entre o orbital d do metal e o orbital π^* do ligante. Essa repulsão leva a ligação a permanecer mais estável com um ângulo menor, dobrando a estrutura. Além disso, a densidade eletrônica, portanto, aumenta nessa região, conforme demonstrado por todas essas mudanças na estrutura do composto.

4.1.2 Estudo da ligação Ru–NX

O método GKS-EDA tem sido extensivamente aplicado à avaliação de uma ampla variedade de interações intermoleculares, incluindo interações metal-ligante, interações não covalentes, reatividade química e muitas outras. A **Tabela 6** mostra os resultados do GKS-EDA para ligações Ru – $\{NX\}^+$, nas quais $\{NX\}^+$ (X = O, S, Se, Te) e o fragmento molecular restante contendo metal no estado de baixo spin d^6 são considerados como os fragmentos interagindo para os complexos oxidados do tipo $RuNXL_{OEt}$. Da mesma forma, a mesma tabela inclui os valores GKS-EDA para sistemas reduzidos $RuNXL_{OEt}^-$, onde a ligação $Ru-\{NX\}^0$ é decomposta e $\{NX\}^0$ e o fragmento metálico restante são considerados espécies em interação.

Tabela 6: GKS-EDA (kcal.mol^{-1}) para os complexos do grupo $RuNXL_{OEt}$ e $RuNXL_{OEt}^-$, em que as ligações Ru–N são decompostas.

	ΔE^{TOT}	ΔE^{ele}	ΔE^{ex}	ΔE^{rep}	ΔE^{pol}	ΔE^{corr}	ΔE^{disp}
$RuNOL_{OEt}$	-254,0	-99,0 (17,9%) ^a	-142,9 (25,8%)	299,2	-238,3 (43,1%)	-70,5 (12,7%)	-2,6 (0,5%)
$RuNOL_{OEt}^-$	-55,3	-54,7 (14,5%)	-164,7 (43,5%)	322,9	-83,9 (22,2%)	-72,3 (19,1%)	-2,6 (0,7%)
$RuNSL_{OEt}$	-240,8	-118,5 (19,8%)	-173,7 (29,0%)	358,9	-240,4 (40,1%)	-62,4 (10,4%)	-4,7 (0,8%)
$RuNSL_{OEt}^-$	-69,1	-67,3 (15,3%)	-191,2 (43,3%)	372,4	-117,4 (26,6%)	-60,7 (13,8%)	-4,7 (1,1%)
$RuNSeL_{OEt}$	-238,9	-117,7 (19,0%)	-183,7 (29,7%)	380,2	-253,8 (41,0%)	-58,3 (9,4%)	-5,6 (0,9%)
$RuNSeL_{OEt}^-$	-76,8	-69,8 (14,2%)	-211,1 (42,9%)	415,7	-144,6 (29,4%)	-60,1 (12,2%)	-7,0 (1,4%)
$RuNTeL_{OEt}$	-231,6	-120,9 (19,1%)	-199,1 (31,4%)	411,1	-246,6 (38,9%)	-61,0 (9,6%)	-6,4 (1,0%)
$RuNTeL_{OEt}^-$	-83,7	-72,2 (13,4%)	-230,3 (42,9%)	453,5	-169,4 (31,5%)	-57,4 (10,7%)	-8,0 (1,5%)

^a Porcentagem das interações atrativas ($\Delta E^{ele} + \Delta E^{ex} + \Delta E^{pol} + \Delta E^{corr} + \Delta E^{disp}$)

Fonte: O autor.

A primeira observação que pode ser feita, é a de que, conforme os dados mostram, a energia total de interação, ΔE^{TOT} , antes da redução monoelétrica é de três a quatro vezes mais estabilizadora do que nos análogos reduzidos. Por exemplo, enquanto ΔE^{TOT} varia de -231,6 kcal.mol⁻¹ a -254,0 kcal.mol⁻¹, para os compostos oxidados, varia de -55,3 kcal.mol⁻¹ a -83,7 kcal.mol⁻¹ nos análogos reduzidos. No entanto, é importante notar que nos dois conjuntos de complexos, os valores de interação energética total (ΔE^{TOT}) apresentam uma tendência invertida dependendo da natureza do calcogênio. Por exemplo, ao passar de RuNOL_{OEt} para RuNTeL_{OEt}, ΔE^{TOT} torna-se menos estabilizador à medida que a massa atômica do calcogênio aumenta. Por outro lado, para os sistemas reduzidos, calcogênios maiores tendem a estabilizar melhor a interação total Ru-{NX}⁰.

As contribuições do termo de troca, ΔE^{ex} , e a energia de polarização, ΔE^{pol} , são os componentes mais significativos da energia total de interação, ΔE^{TOT} , seguidas pelas contribuições eletrostáticas, ΔE^{ele} , e de correlação, ΔE^{corr} . As contribuições de dispersão, ΔE^{disp} , como esperado, são as menos significativas. O termo de repulsão ΔE^{rep} aumenta não apenas com o tamanho do calcogênio empregado, mas também com a redução. Por exemplo, aumenta de 299,2 para 411,1 kcal.mol⁻¹ nos compostos oxidados. Analogamente, para os compostos reduzidos, varia de 322,9 a 453,5 kcal.mol⁻¹.

Analisando o efeito da redução nos termos estabilizadores do GKS-EDA, percebe-se que as contribuições percentuais dos termos de troca, ΔE^{ex} , e de correlação, ΔE^{corr} , aumentam, enquanto as contribuições percentuais dos termos eletrostáticos, ΔE^{ele} , e termos de polarização, ΔE^{pol} , diminuem. Por exemplo, passando de RuNOL_{OEt} para RuNOL_{OEt}⁻, as contribuições estabilizadoras de troca e correlação aumentam de 25,8% para 43,5% e de 12,7% para 19,1%, respectivamente, enquanto a contribuição eletrostática e de polarização diminui de 17,9% para 14,5% e de 43,1% para 22,2%, respectivamente. Uma tendência semelhante e consistente é observada para os outros pares oxidados/reduzidos, conforme mostrado na **Tabela 6**. Antes da redução, as ligações Ru-NX são estabilizadas principalmente pela polarização e contribuições de troca, mas após a redução, a contribuição de troca torna-se mais significativa que a polarização, indicando que a diferença de densidade entre a densidade eletrônica dos fragmentos e a da molécula como um todo é muito mais significativa antes do que após a redução.

As tendências observadas para os componentes estabilizadores do GKS-EDA também podem ser ainda mais racionalizadas em termos das cargas atômicas totais dos fragmentos em interação, as cargas de Löwdin, o que revela a importância da retroligação do metal para o ligante, que estabiliza a ligação Ru - NX⁺⁰. É claro que antes da redução, a retroligação é

muito mais significativa do que depois, uma vez que a redução monoelétrica do grupo NX o leva a dobrar, diminuindo a superposição orbital Ru–NX. Tal fato reduz o termo de repulsão, que deverá se tornar ainda maior se o NX permanecer linear após a redução. A varredura das contribuições do GKS-EDA em função do ângulo Ru–NX confirma tal argumento, conforme os valores da **Tabela 7**.

Tabela 7: Variação das energias em kcal/mol do GKS-EDA em função do ângulo da estrutura RuNOL_{OEt}⁻.

Ângulo	ΔE^{TOT}	ΔE^{ele}	ΔE^{ex}	ΔE^{rep}	ΔE^{pol}	ΔE^{corr}	ΔE^{disp}
120	-35,7	-52,8 (12,2%) ^a	-196,4 (45,6%)	395,5	-123,3 (28,6%)	-55,0 (12,8%)	-3,6 (0,8%)
125	-34,2	-44,9 (11,1%)	-185,3 (45,8%)	370,0	-124,5 (30,8%)	-46,0 (11,4%)	-3,6 (0,9%)
130	-34,2	-44,2 (11,0%)	-184,3 (45,8%)	367,8	-124,6 (31,0%)	-45,4 (11,3%)	-3,6 (0,9%)
135	-34,2	-47,7 (11,6%)	-189,1 (45,8%)	378,6	-122,0 (29,6%)	-50,4 (12,2%)	-3,6 (0,9%)
140	-35,9	-53,2 (12,3%)	-196,9 (45,5%)	396,5	-124,5 (28,8%)	-54,2 (12,5%)	-3,6 (0,8%)
145	-40,0	-59,0 (12,9%)	-206,1 (45,0%)	417,6	-142,3 (31,1%)	-46,6 (10,2%)	-3,6 (0,8%)
150	-43,9	-64,3 (13,3%)	-215,8 (44,6%)	439,5	-156,3 (32,3%)	-43,4 (9,0%)	-3,6 (0,7%)
155	-47,2	-69,0 (13,6%)	-225,2 (44,3%)	460,8	-168,9 (33,2%)	-41,4 (8,1%)	-3,6 (0,7%)
160	-49,7	-73,1 (13,8%)	-234,0 (44,1%)	480,8	-180,0 (33,9%)	-39,9 (7,5%)	-3,6 (0,7%)
165	-50,9	-75,7 (13,8%)	-240,5 (44,0%)	495,9	-188,2 (34,4%)	-38,8 (7,1%)	-3,5 (0,6%)
170	-51,6	-77,9 (13,9%)	-246,4 (43,9%)	509,3	-195,2 (34,8%)	-38,0 (6,8%)	-3,4 (0,6%)
175	-51,7	-79,5 (13,9%)	-251,2 (43,9%)	520,4	-200,4 (35,0%)	-37,5 (6,6%)	-3,4 (0,6%)
180	-51,1	-80,7 (13,9%)	-255,1 (44,0%)	529,4	-204,0 (35,1%)	-37,3 (6,4%)	-3,4 (0,6%)

^a Porcentagem das interações atrativas ($\Delta E^{\text{ele}} + \Delta E^{\text{ex}} + \Delta E^{\text{pol}} + \Delta E^{\text{corr}} + \Delta E^{\text{disp}}$)

Fonte: O autor.

Ao analisar esses resultados, primeiramente percebe-se um grande aumento da repulsão entre os fragmentos. Esse valor vai de 367,85 kcal/mol, a 130° até 529,36 kcal/mol a 180°. Isso corrobora com o que foi discutido até aqui, de que a sobreposição dos orbitais aumenta a repulsão para as estruturas reduzidas. Além disso, percebe-se que em todos os ângulos, o termo de troca permanece como a maior contribuição para o estabelecimento da interação. Porém, quanto maior o ângulo, esse valor vai diminuindo, enquanto a polarização

umenta. Finalmente, percebe-se que o valor da energia total é menos negativo em 135°, sendo de -34,15 kcal/mol, e a partir desse valor se torna mais negativo até o ângulo de 175°, chegando a -51,67 kcal/mol.

Semelhantemente, as cargas de Hirshfeld dos fragmentos para essas estruturas podem ser observadas na **Tabela 8**.

Tabela 8: Cargas de Hirshfeld para os compostos RuNXL_{OEt} e RuNXL_{OEt}⁻.

	RuNOL _{OEt}	RuNOL _{OEt} ⁻	RuNSL _{OEt}	RuNSL _{OEt} ⁻
Ru	0,47	0,35	0,38	0,50
N	0,04	-0,07	-0,10	-0,18
X	-0,02	-0,15	0,10	-0,14
Cl ₁	-0,29	-0,36	-0,28	-0,34
Cl ₂	-0,29	-0,36	-0,28	-0,35
O ₁	-0,28	-0,27	-0,28	-0,27
O ₂	-0,28	-0,27	-0,28	-0,27
O ₃	-0,27	-0,29	-0,28	-0,28
(NX) ⁺⁰	0,02	-0,22	0,00	-0,32
[RuCl ₂ L _{OEt}] ⁻	-0,02	-0,78	0,00	-0,68
	RuNSeL _{OEt}	RuNSeL _{OEt} ⁻	RuNTeL _{OEt}	RuNTeL _{OEt} ⁻
Ru	0,50	0,41	0,51	0,42
N	-0,12	-0,19	-0,17	-0,22
X	0,11	-0,17	0,15	-0,18
Cl ₁	-0,28	-0,33	-0,27	-0,32
Cl ₂	-0,28	-0,35	-0,27	-0,34
O ₁	-0,28	-0,37	-0,28	-0,27
O ₂	-0,28	-0,26	-0,28	-0,26
O ₃	-0,27	-0,29	-0,28	-0,29
(NX) ⁺⁰	-0,01	-0,36	-0,02	-0,40
[RuCl ₂ L _{OEt}] ⁻	-0,01	-0,64	-0,02	-0,60

Fonte: O autor.

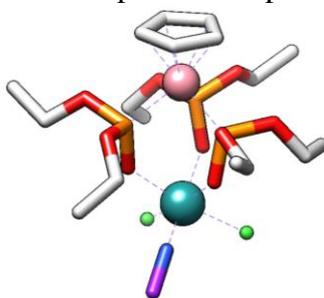
A variação dessas cargas mostra uma transferência da densidade eletrônica após a redução. Percebe-se que o ligante NX aumenta sua densidade eletrônica após a redução para todos os quatro complexos. Porém, o aumento é muito maior para o outro fragmento, do complexo sem o NX. Isso indica uma transferência de carga do ligante NX para o complexo.

Esses dados apontam, juntamente com a decomposição de energia, que a retroligação é dificultada após a redução, uma vez que a densidade eletrônica que, por meio da polarização, era transferida do metal para o ligante, reduz, prevalecendo apenas uma interação de troca. Por essa razão, pode-se concluir que a interação se torna ainda mais enfraquecida com essa constatação quanto às cargas dos fragmentos da estrutura.

4.1.3 Estrutura Eletrônica

As estruturas eletrônicas dos complexos de RuNXL_{OEt} foram calculadas com o mesmo funcional BP86, e suas energias e transições eletrônicas foram discutidas a partir dos orbitais canônicos de fronteira. A **Figura 17** mostra a imagem da estrutura gerada para obtenção dos orbitais. Os orbitais obtidos, para todos os complexos investigados nesse grupo, estão representados nas **Figuras 18 a 21**. É possível perceber que, para todos os compostos, o HOMO está centrado no rutênio e nos grupos cloreto com uma pequena contribuição do grupo PO. Semelhantemente, o LUMO está localizado principalmente no Ru e nos ligantes NX.

Figura 17: Estrutura genérica para os complexos oxidados e reduzidos para a obtenção dos orbitais canônicos de fronteira. Legenda de cores: C = cinza, P = alaranjado, N = azul marinho, Ru = azul claro, Cl = verde, Co = lilás. Os hidrogênios foram omitidos para maior clareza na representação. O calcogênio ligado ao grupo nitrosilo, nessa estrutura, foi genericamente representado pela cor roxa.



Fonte: O autor.

Particularmente, existe uma contribuição significativa do centro metálico de cobalto para o complexo RuNOL_{OEt}, que não foi observada após a substituição do oxigênio pelos outros calcogênio. As análises dos orbitais adjacentes indicam que o HOMO -2 apresenta uma pequena contribuição do centro metálico de rutênio para todos os sistemas, exceto RuNOL_{OEt} e RuNOL_{OEt}⁻. Os orbitais HOMO -1 e LUMO +1 estão localizados na região Ru-N-X para todas as estruturas. Todavia, um comportamento particular foi detectado em RuNOL_{OEt}, devido a uma contribuição do Co para formar o LUMO +1. Finalmente, é possível observar que RuNOL_{OEt} também diverge dos outros no LUMO +2 uma vez que ambos os grupos NO ligados ao centro metálico de rutênio contribuem para estes orbitais. Para RuNSL_{OEt}, RuNSeL_{OEt} e RuNTeL_{OEt}, estes orbitais estão centrados apenas no Co.

Assim, é possível afirmar que a principal razão para estas propriedades únicas de $\text{RuNOL}_{\text{OEt}^-}$ são a notável eletronegatividade do oxigênio, que favorece a concentração de elétrons no orbital dos átomos adjacentes com certa estabilidade. Uma vez que o O é substituído pelos outros calcogênios, o caráter macio destes permite uma dispersão eletrônica ao longo da estrutura molecular. Este comportamento é responsável por uma contribuição maior do Co para maiores níveis desocupados. Isso também evidencia a razão da alteração no comprimento de ligação entre o cobalto e o ciclopentadienil para a estrutura $\text{RuNOL}_{\text{OEt}^-}$, tornando-a mais curta em relação às demais.

A mesma tendência é observada para as estruturas eletrônicas dos complexos reduzidos. O HOMO para $\text{RuNOL}_{\text{OEt}^-}$ apresenta uma contribuição acentuada do Co. Para $\text{RuNSL}_{\text{OEt}^-}$, o HOMO é igual ao LUMO observado para a estrutura neutra, como esperado para um composto reduzido. As análises do LUMO para os complexos reduzidos, por sua vez, exibem a mesma composição nos complexos $\text{RuNSL}_{\text{OEt}^-}$, $\text{RuNSeL}_{\text{OEt}^-}$ e $\text{RuNTeL}_{\text{OEt}^-}$ desde uma grande contribuição do Co e seus ligantes ciclopentadienil e fosfatos. Todavia, é possível perceber uma inversão entre o HOMO e o LUMO em $\text{RuNOL}_{\text{OEt}^-}$ visto que um aumento na contribuição do Ru-NO para o LUMO foi identificado.

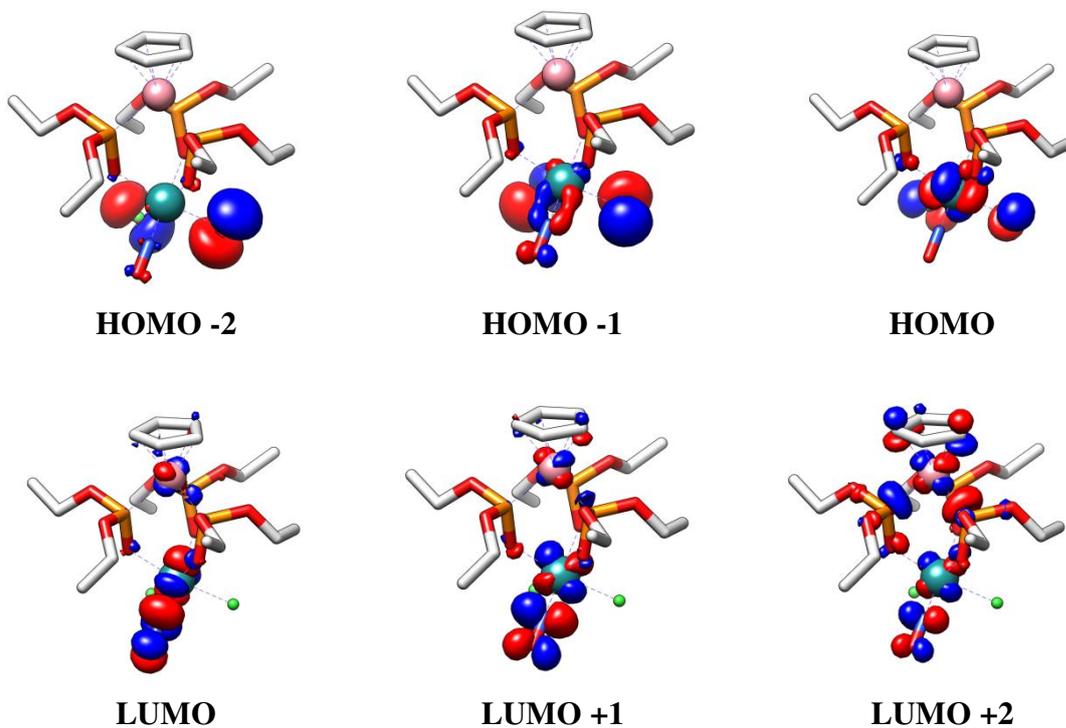
O HOMO-1 é o único que é semelhante para todos os complexos, apresentando uma maior contribuição do rutênio e dos grupos cloreto. O HOMO -2 é semelhante em $\text{RuNSeL}_{\text{OEt}^-}$ e $\text{RuNTeL}_{\text{OEt}^-}$. Uma contribuição significativa é observada na região Ru, ligante NX e grupos cloreto. Um comportamento similar foi percebido em $\text{RuNSL}_{\text{OEt}^-}$, uma vez que tais orbitais estão centrados na mesma região, mas existe uma distorção nos orbitais. Neste caso, a interação é mais evidente entre o rutênio e o grupo NX. Para o complexo $\text{RuNOL}_{\text{OEt}^-}$, tal orbital está localizado no Co e no grupo ciclopentadienil, sendo novamente divergente dos outros complexos.

Finalmente, o LUMO +1 e LUMO +2 se comportam de maneira similar aos orbitais anteriores. Os complexos com selênio e telúrio apresentam orbitais praticamente idênticos, com uma maior concentração eletrônica no Co, no grupo NX e no Ru. Por sua vez, há semelhança nas estruturas dos compostos complexo $\text{RuNSL}_{\text{OEt}^-}$ e $\text{RuNOL}_{\text{OEt}^-}$. No orbital LUMO +1, este apresenta uma contribuição de orbitais, espalhados por toda a estrutura, enquanto que para aquele, essa contribuição concentra-se na região da ligação Ru-NS. Para o LUMO +2, a contribuição se intensifica nas mesmas regiões para o complexo com NO, enquanto que para o $\text{RuNSL}_{\text{OEt}^-}$, a contribuição ocorre simplesmente na região do cobalto e ciclopentadienil. Após a redução, as quatro estrutura reduzidas se tornam mais semelhantes,

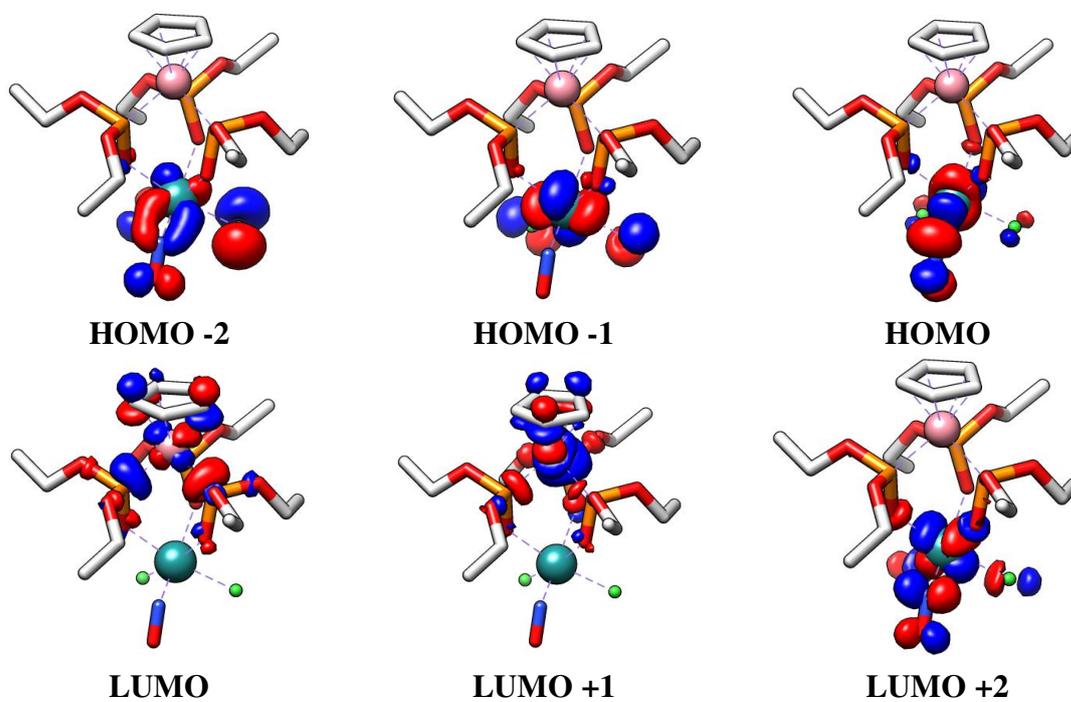
com uma contribuição, para o LUMO +1 na região do cobalto e ciclopentadienil e uma contribuição maior da região Ru–NX para o LUMO +2.

Figura 18: Orbitais moleculares canônicos de fronteira de cálculos DFT para a fase gasosa para os complexos RuNOL_{OEt} e RuNL_{OEt}⁻.

RuNOL_{OEt}

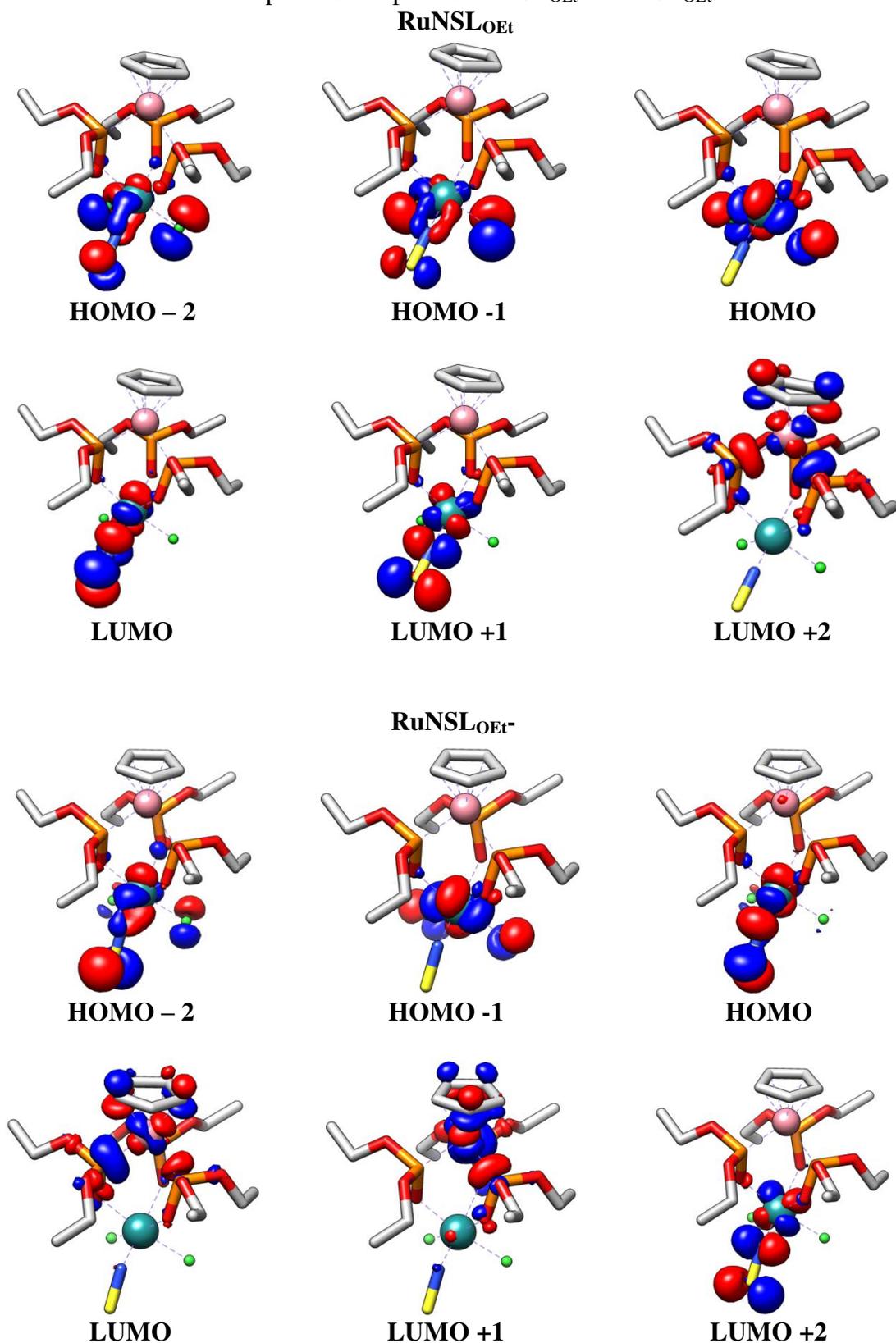


RuNL_{OEt}⁻



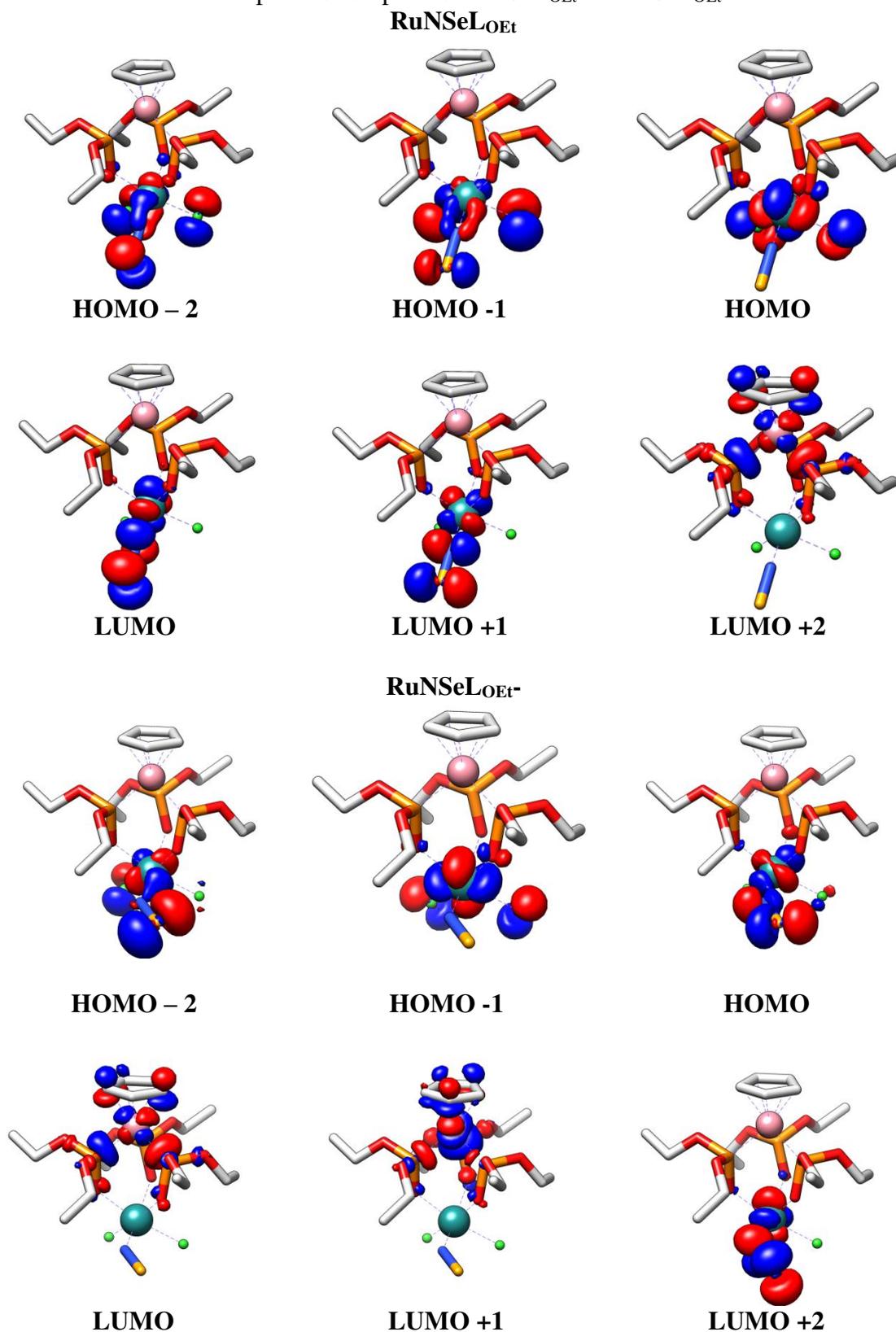
Fonte: O autor.

Figura 19: Orbitais moleculares canônicos de fronteira de cálculos DFT para a fase gasosa para os complexos $\text{RuNSL}_{\text{OEt}}$ e $\text{RuNSL}_{\text{OEt}^-}$.



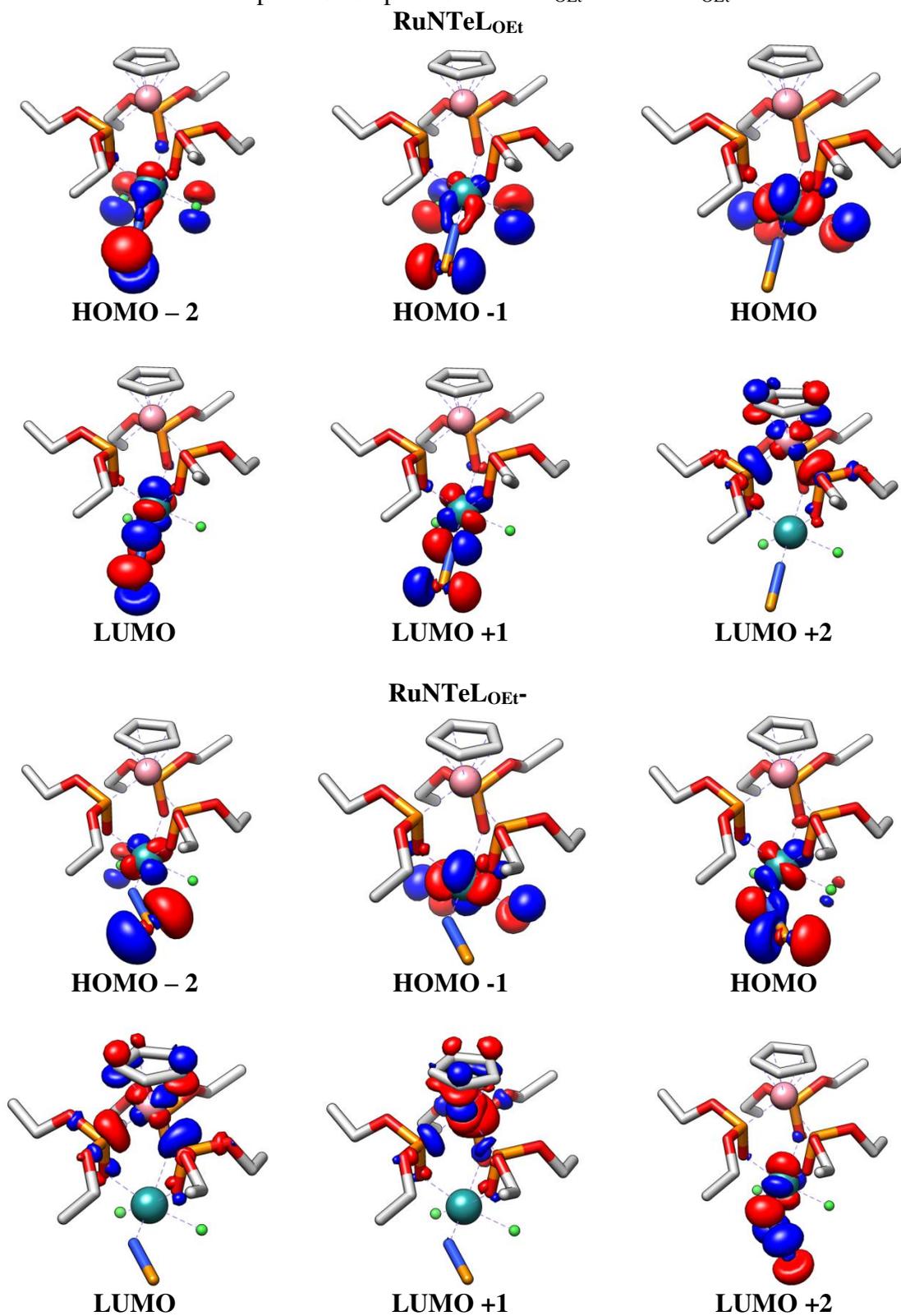
Fonte: O autor

Figura 20: Orbitais moleculares canônicos de fronteira de cálculos DFT para a fase gasosa para os complexos $\text{RuNSeL}_{\text{OEt}}$ e $\text{RuNSeL}_{\text{OEt}^-}$.



Fonte: O autor.

Figura 21: Orbitais moleculares canônicos de fronteira de cálculos DFT para a fase gasosa para os complexos $\text{RuNTeL}_{\text{OEt}}$ e $\text{RuNTeL}_{\text{OEt}^-}$.



Fonte: O autor.

Outra importante observação concerne à diferença de energia entre HOMO e LUMO das estruturas analisadas. Os valores obtidos são mostrados na **Tabela 9**. É notável que o valor da diferença dessas energias diminui conforme a massa do calcogênio aumenta.

Quando os complexos são reduzidos, a diferença entre os orbitais do tipo *up* é bem pequena para todos os complexos. Além disso, é observado que o padrão se inverte, aumentando a diferença entre os valores de energia conforme a massa do calcogênio aumenta. Para a diferença entre os orbitais do tipo *down*, o padrão é o mesmo que para a estrutura reduzida. Porém, a diferença entre esses valores é maior do que as diferenças para os valores oxidados.

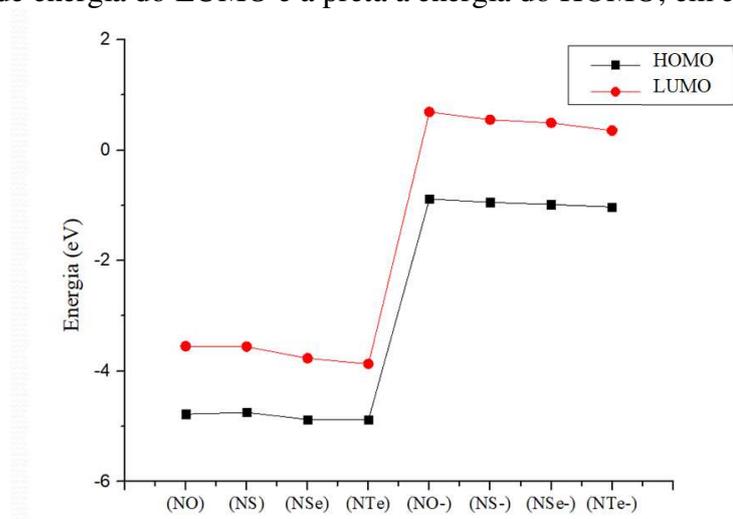
Tabela 9: Diferença entre os valores de energia calculados para as estruturas dos compostos de coordenação $\text{RuNXL}_{\text{OEt}}$ e $\text{RuNXL}_{\text{OEt}^-}$ em elétron-volt (eV).

	N-O	N-S	N-Se	N-Te
$[\text{N-X}]^+$	1,2266	1,1901	1,1077	1,0092
$[\text{N-X}]^0$ (up)	0,0176	0,0514	0,0546	0,0596
$[\text{N-X}]^0$ (down)	1,5743	1,4945	1,4777	1,3828

Fonte: O autor.

Por fim, a **Figura 22** apresenta a comparação das energias de HOMO e LUMO para os compostos de coordenação em sua forma neutra e reduzida. Observa-se, nesse caso, que a energia do HOMO para as estruturas reduzidas apresentam valores mais altos que os valores de LUMO para as estruturas oxidadas. Isso é o esperado, uma vez que após a redução, o elétron que foi adicionado se coloca no orbital LUMO do primeiro grupo de estruturas, fazendo com que a energia aumente para esse orbital agora ocupado. Semelhantemente, percebe-se que os valores de HOMO e LUMO diminuem conforme a massa do calcogênio aumenta. Isso mostra que calcogênios mais moles, com maior quantidade de elétrons, acabam por estabilizar a energia dos orbitais, uma vez que não são tão eletronegativos, permitindo que a região onde fica o HOMO, que conforme observado anteriormente, é na região do ligante calcogenonitrosilo, não esteja tão deficiente de elétrons, e, portanto, com uma menor energia.

Figura 22: Gráficos das diferenças de energia entre HOMO e LUMO. A linha em vermelho mostra o valor de energia do LUMO e a preta a energia do HOMO, em elétron-volts (eV).



Fonte: O autor.

4.1.4 ΔG de Redução e Potenciais de Redução

Um aspecto importante sobre os compostos de rutênio nitrosilo e sua aplicação para liberação de NO em fins carcinogênicos reside no aspecto de que sua liberação, em meio aquoso por exemplo, ocorre apenas para o nitrosilo em sua forma reduzida e, em alguns casos, apenas após a substituição de ligantes adjacentes por moléculas de água.¹²⁵ Frente a isso, a análise do potencial de redução dos compostos propostos nesse trabalho ofereça uma visão geral sobre a labilidade de cada espécie e custo energético para uma possível liberação do calcogenonitrosilo.

A energia livre de redução para os complexos em estudo, calculados a partir da diferença entre as energias de Gibbs obtidas pelo cálculo de frequência das estruturas, é dado em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ na **Tabela 10**. A tabela mostra que a variação da energia livre de Gibbs de redução é maior a medida que a massa do calcogênio aumenta.

Tabela 10: Variação da energia livre de Gibbs de redução (ΔG_{red}) para os complexos $\text{RuNXL}_{\text{OEt}}$ expressa em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Composto	ΔG_{red} ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)	ΔG_{red} ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$)
$\text{RuNOL}_{\text{OEt}}$	-171,98	-41,10
$\text{RuNSL}_{\text{OEt}}$	-179,78	-42,97
$\text{RuNSeL}_{\text{OEt}}$	-198,04	-47,33
$\text{RuNTeL}_{\text{OEt}}$	-213,30	-50,98

Fonte: O autor.

Portanto, pode-se chegar ao potencial de redução desses compostos a partir da Equação 17, onde n é o número de elétrons e F é a constante de Faraday. Os resultados obtidos referem-se ao potencial de redução absoluto a partir dos complexos calculados em condições de vácuo e, por isso, não podem ser diretamente comparados a valores experimentais. Apesar disso, os valores obtidos apresentados na **Tabela 11** indicam que a substituição do oxigênio pelos demais calcogênios nos grupos nitrosilo leva a potenciais de redução cada vez mais negativos, demonstrando que a o aumento da massa do calcogênio dificulta a redução.

$$E_{\text{red}} = \frac{-\Delta G}{nF} \quad (17)$$

Tabela 11: Potencial de redução dos compostos RuNXLOEt em volts.

Composto de Coordenação	E_{red} (V)
$\text{RuNOL}_{\text{OEt}}$	-1,78
$\text{RuNSL}_{\text{OEt}}$	-1,86
$\text{RuNSeL}_{\text{OEt}}$	-2,05
$\text{RuNTeL}_{\text{OEt}}$	-2,21

Fonte: O autor.

4.1.5 Conclusões quanto aos compostos RuNXLOEt e RuNXLOEt^-

Após as análises realizadas, é possível perceber, de modo geral, a influência tanto da redução, quanto da substituição dos calcogênios na estrutura dos calcogenonitrosilos desse grupo. Estruturalmente, os ângulos de ligação se dobram tanto com o aumento da massa do calcogênio quanto com a redução do complexo. Além disso, os valores encontrados para os ângulos e comprimentos de ligação para a estrutura $\text{RuNSeL}_{\text{OEt}}$ apresentam valores bastante similares aos encontrados experimentalmente por meio de difração de raios-X, obtidos por Ng et al. (2015)¹².

Por sua vez, a análise de decomposição de energia mostra o aumento da contribuição do termo de troca, tanto pela redução, quanto pela substituição do oxigênio. Por outro lado, a contribuição da energia de polarização diminui, concomitantemente, principalmente devido ao fato de o ângulo entre Ru-N-X diminuir, impedindo a retroligação. O resultado disso é que a energia de interação dos fragmentos Ru e N diminui após a redução, para todos os compostos analisados. Uma varredura das energias de interação conforme o ângulo aumenta para as substâncias reduzidas mostra como, de fato, a repulsão aumenta próximo a 180° . Isso aponta para a estabilização dessas estruturas em valores de ângulo menores, próximos a 135° ,

A contribuição eletrônica de todos os compostos apresentam certa semelhança, e mostram uma grande contribuição do HOMO e LUMO principalmente na região do centro metálico e do grupo calcogenonitrosilo. Também é perceptível como a substituição dos calcogênios faz com que a diferença entre as energias HOMO e LUMO diminua conforme a massa do calcogênio aumenta. Porém, essa mesma diferença aumenta para o *spin up* e diminui para o *spin down*.

Finalmente, o composto com N–O apresenta um maior potencial de redução que os demais calcogênios, sendo que o mesmo diminui conforme a massa do calcogênio aumenta. Portanto, para realizar reações de oxirredução com esses compostos, a acepção do elétron ocorre com mais facilidade para o nitrosilo complexo do que em seus análogos.

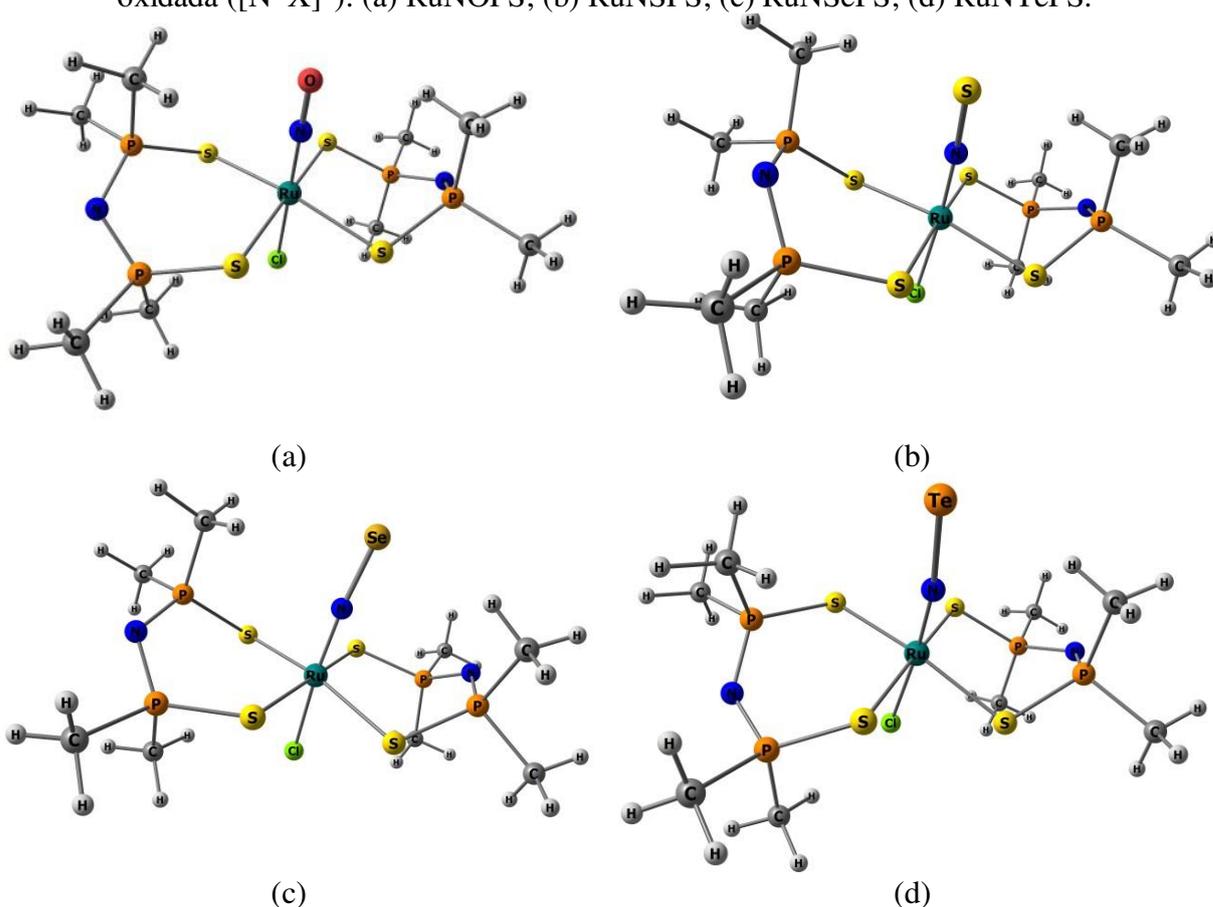
Deste modo, conclui-se que o grupo nitrosilo (NO) seja liberado com maior facilidade do que os demais calcogenonitrosilos para os compostos de coordenação em sua forma neutra, sendo a liberação dificultada conforme a massa do calcogênio aumenta. O estudo dos compostos em sua forma reduzida, no entanto, sugere um comportamento contrário, uma vez que a liberação é dificultada a medida que a massa atômica do calcogênio aumenta. Ademais, conforme indicado pelo potencial de redução dos compostos investigados, substituição do O por outros calcogênio dificulta a redução do complexo. É possível então afirmar que compostos de coordenação RuNXL_{OET} contendo enxofre, selênio e telúrio não apresentam vantagens significativas para a liberação de radicais NX.

4.2 COMPLEXOS $[RU(NX)\{N((CH_3)_2PS)_2\}_2CL]$ E $[RU(NX)\{N((CH_3)_2PS)_2\}_2CL]^-$

4.2.1 Análise Estrutural

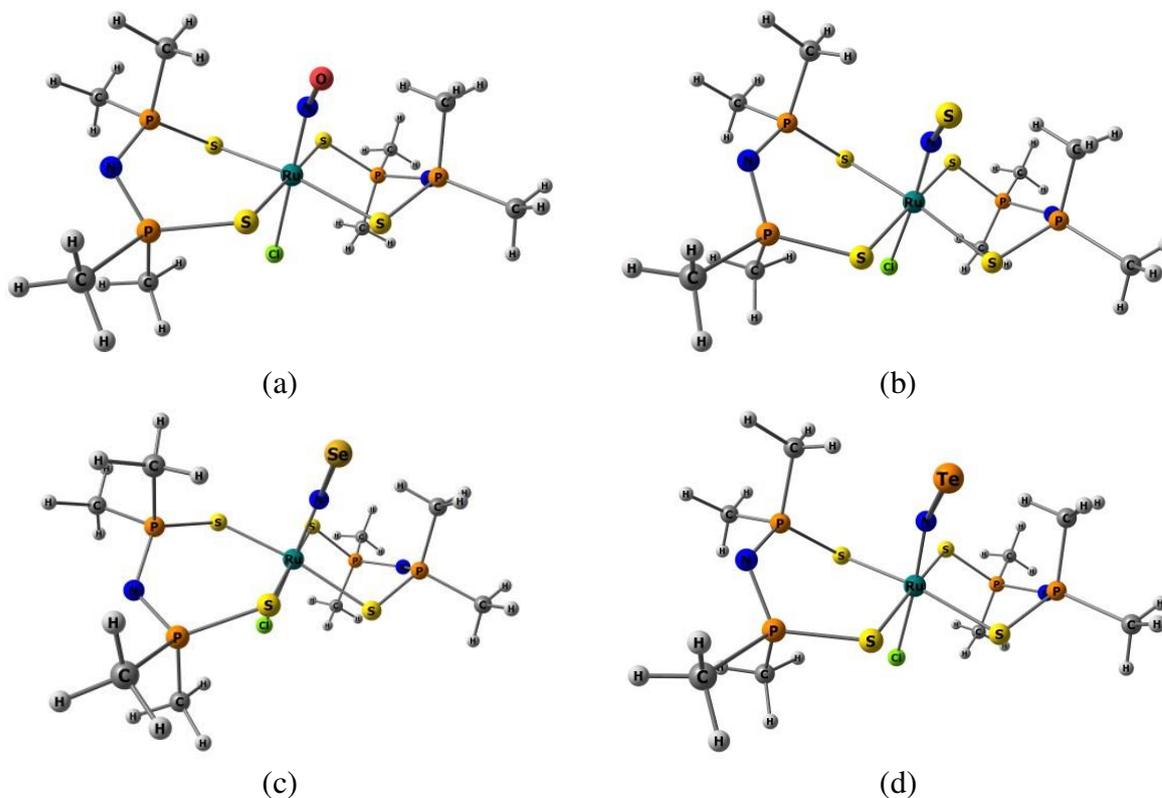
As geometrias obtidas para o segundo grupo de compostos são apresentadas nas **Figuras 23** e **24**, mostrando respectivamente o grupo de complexos neutros e o grupo de complexos monoelêtronicamente reduzidos. De maneira semelhante às estruturas obtidas na subseção anterior, também foi realizada uma análise de seus ângulos e comprimentos de ligação, permitindo uma compreensão da influência da substituição dos calcogênios e da redução na geometria destes compostos. A **Tabela 12** mostra os principais ângulos e comprimentos de ligação obtidos para essas estruturas.

Figura 23: Geometrias otimizadas dos calcogenonitrosilo complexos de rutênio na forma oxidada ($[N-X]^+$): (a) RuNOPS; (b) RuNSPS; (c) RuNSePS; (d) RuNTePS.



Fonte: O autor

Figura 24: Geometrias otimizadas dos calcogenonitrosilo complexos de rutênio na forma reduzida ($[N-X]^0$): (a) RuNOPS; (b) RuNSPS; (c) RuNSePS; (d) RuNTePS.



Fonte: O autor

Tabela 12: Avaliação da estrutura para os compostos de coordenação RuNXPS e RuNXPS-. Os comprimentos de ligação e os ângulos são apresentados em ângström (Å) e graus (°), respectivamente.

	Ru-NX	N-X	Ru-N-X	Ru-Cl	Ru - S ^a	N - Ru - S ^b
RuNOPS	1,731	1,166	179,7	2,361	2,456	92,4
RuNSPS	1,740	1,528	167,4	2,359	2,425	92,9
RuNSePS	1,730	1,684	166,6	2,369	2,419	93,4
RuNTePS	1,723	1,887	171,4	2,373	2,415	92,2
RuNOPS-	1,821	1,207	141,7	2,513	2,451	92,0
RuNSPS-	1,816	1,573	142,6	2,455	2,422	91,9
RuNSePS-	1,797	1,739	144,2	2,446	2,414	91,4
RuNTePS-	1,789	1,962	139,4	2,473	2,420	92,6

^aValor médio entre as quatro ligações Ru-S

^bValor médio entre os quatro ângulos N-Ru-S

Fonte: O autor.

Conforme observado, o ângulo de ligação Ru–N–X apresenta valores entre 166,6° e 179,7°, evidenciando que o ligante calcogonitrosilo também está inicialmente na forma NX^+ , assim como no grupo de complexos anterior. Os valores obtidos para essas estruturas variam em uma pequena faixa de 13° e não estão diretamente relacionados com o calcogênio. No caso dos compostos reduzidos, ocorre uma redução drástica nesse ângulo para todos os compostos de coordenação. Um desvio para esse comportamento geral foi observado para os compostos com Te; o composto RuNTePS apresentou ângulos levemente maiores do que para o RuNSePS, enquanto que sua forma reduzida apresentou o menor ângulo dentre todos os compostos desse grupo.

A análise estrutural dos compostos é complementada pela análise de ordens de ligação e cargas de Löwdin para essas estruturas (**Tabela 13**). A semelhança entre os valores encontrados para os dois grupos de compostos é evidente após uma comparação entre os dois conjuntos de valores obtidos. Isso porque há semelhança entre os ligantes e as interações, variando apenas os ligantes quelantes.

Quanto às cargas de Löwdin para o átomo de rutênio, pode-se perceber que em todas as estruturas oxidadas o valor é próximo a -1. Porém, após a redução, a densidade eletrônica aumenta para os compostos RuNSPS, RuNSePS e RuNTePS, mas diminui para o RuNOPS. A explicação para isso pode estar no fato de o oxigênio ser mais duro e atrair a densidade eletrônica do elétron adicionado, tornando o rutênio menos negativo. Isso é mais perceptível no fato de a ordem de ligação entre o Ru–N aumentar após a redução para esse composto, enquanto diminui para os demais. Após a redução, o nitrogênio deficiente de elétrons pela interação com o oxigênio acaba por interagir mais fortemente com o rutênio.

Quanto aos valores para o comprimento de ligação Ru–NX, a variação vai de 1,723 Å a 1,740 Å, sendo a interação mais longa para o RuNSPS e a mais curta para o RuNTePS. Estes valores também apontam para uma ligação dupla entre o Ru–N, o que é confirmado pela ordem de ligação, dessas estruturas na **Tabela 13**. A comparação desses comprimentos de ligação com a **Tabela 5**, apresentada anteriormente, corrobora também essa conclusão. Os ligantes RuNOPS e RuNSePS apresentam um comprimento de ligação semelhante. A redução monoelétrica, por sua vez, leva a outro comportamento já que a ligação Ru–NX se torna mais longa para todos os complexos, sendo que o maior aumento ocorre de RuNTePS para RuNTePS-. O aumento desse comprimento de ligação pode ser também observado a luz da menor ordem de ligação entre o Ru–N para essas estruturas.

Tabela 13: Carga Atômica de Löwdin ($q^{Löwdin}$) e ordem de ligação ($b_{AB}^{Löwdin}$) para os complexos RuNXPS e RuNXPS-.

Átomo	$q^{Löwdin}$		Ligação	$b_{AB}^{Löwdin}$	
	RuNOPS	RuNOPS-		RuNOPS	RuNOPS-
Ru	-1,006	-0,888	Ru–N	2,110	2,209
N	-0,090	-0,120	N–O	2,620	2,542
O	0,129	0,052	Ru – Cl	1,126	1,085
Cl	-0,033	-0,108	Ru – S ₁	1,009	0,377
S ₁	0,174	-0,040	Ru – S ₂	1,009	0,988
S ₂	0,190	0,155	Ru – S ₃	1,010	0,762
S ₃	0,175	0,086	Ru – S ₄	1,009	1,026
S ₄	0,190	0,149			
Átomo	RuNSPS	RuNSPS-	Ligação	RuNSPS	RuNSPS-
Ru	-1,020	-1,140	Ru–N	1,998	1,710
N	-0,297	-0,347	N–S	2,421	2,239
S	0,339	0,110	Ru – Cl	1,125	0,975
Cl	-0,046	-0,187	Ru – S ₁	0,996	0,976
S ₁	0,196	0,160	Ru – S ₂	1,031	0,965
S ₂	0,205	0,174	Ru – S ₃	1,058	1,043
S ₃	0,192	0,197	Ru – S ₄	0,995	1,059
S ₄	0,196	0,192			
Átomo	RuNSePS	RuNSePS-	Ligação	RuNSePS	RuNSePS-
Ru	-1,005	-1,122	Ru–N	2,054	1,798
N	-0,264	-0,303	N–Se	2,272	2,084
Se	0,274	0,004	Ru – Cl	1,100	0,970
Cl	-0,051	-0,164	Ru – S ₁	1,066	0,990
S ₁	0,200	0,171	Ru – S ₂	1,008	1,026
S ₂	0,199	0,187	Ru – S ₃	0,992	1,018
S ₃	0,199	0,201	Ru – S ₄	1,025	1,019
S ₄	0,208	0,184			
Átomo	RuNTePS	RuNTePS-	Ligação	RuNTePS	RuNTePS-
Ru	-0,985	-1,081	Ru–N	2,138	1,913
N	-0,300	-0,349	N–Te	1,966	1,708
Te	0,203	-0,107	Ru – Cl	1,083	0,939
Cl	-0,044	-0,192	Ru – S ₁	0,973	1,039
S ₁	0,199	0,224	Ru – S ₂	1,019	1,054
S ₂	0,209	0,214	Ru – S ₃	1,061	0,959
S ₃	0,216	0,170	Ru – S ₄	1,027	0,955
S ₄	0,218	0,180			

Fonte: O autor.

Quanto ao comprimento da ligação N–X, o complexo RuNOPS apresenta a ligação mais curta e, conforme o calcogênio se torna mais macio, maior será o comprimento dessa ligação. O mesmo comportamento se mantém após a redução, sendo as ligações mais longas em relação ao complexo em sua forma neutra. A ordem de ligação entre o N–X também diminui para todos os compostos após a redução, concordando com o observado quanto a essa variação.

Avaliando as demais ligações, percebe-se também uma variação no comprimento da ligação Ru – Cl, que está na posição *trans* em relação a ligação Ru–NX. Os comprimentos das

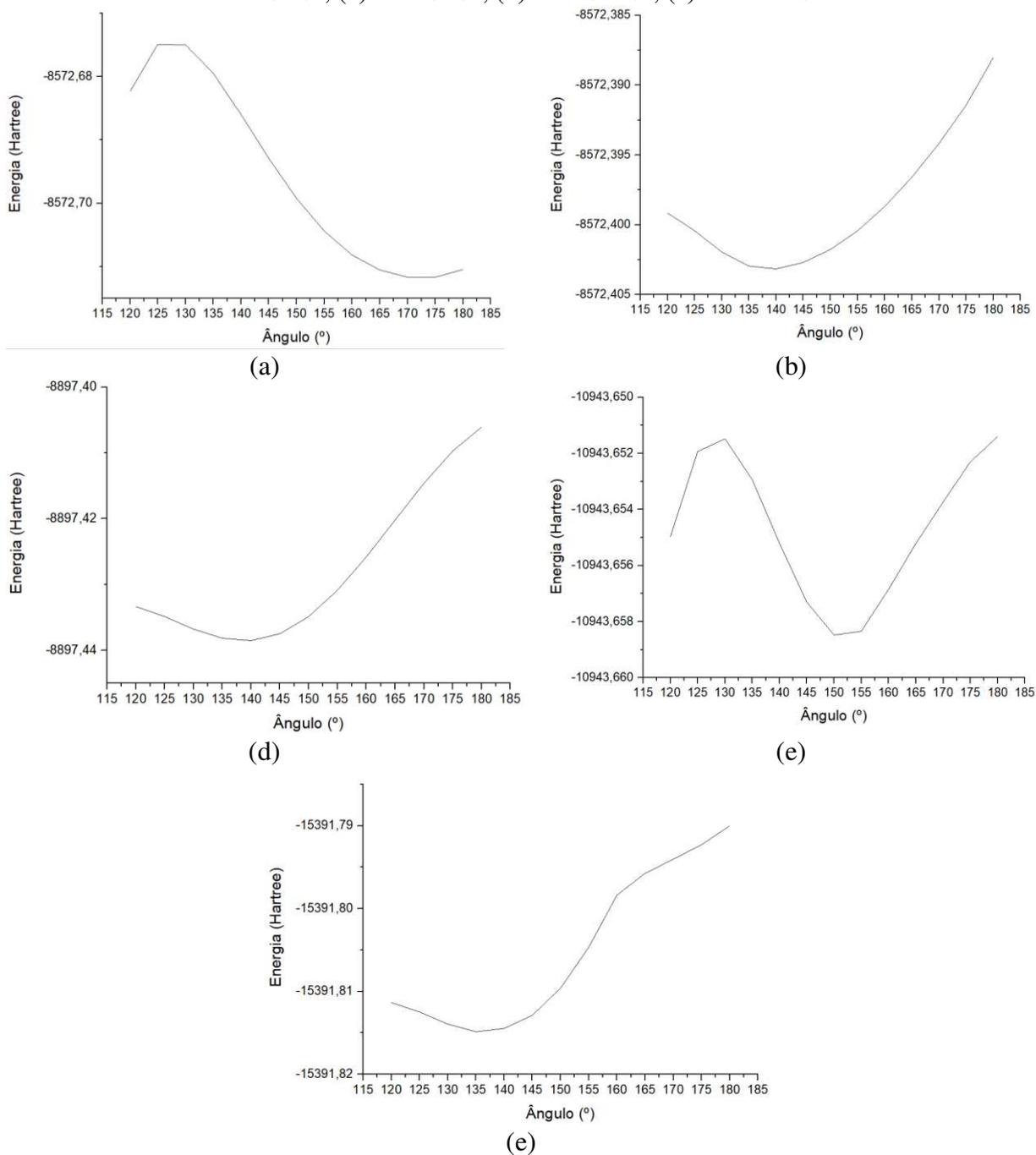
ligações nos complexos RuNOPS e RuNSPS são bastante semelhantes, sendo respectivamente 2,361 Å e 2,359 Å. Essa ligação para os complexos RuNSePS e RuNTePS, é um pouco mais longa, mas mantém a mesma tendência observada para os seus análogos. Por fim, a redução leva a um aumento da ligação para todos os complexos, sendo o maior alongamento observado em RuNOPS-.

Os comprimentos da ligação entre Ru e átomos de S dos ligantes ditioimidodifosfato também apresentam valores similares para os quatro complexos, sendo pouco afetados pela substituição dos calcogênio. Os valores médios para essas ligações nos sistemas investigados variou de 2,415 Å a 2,456 Å e, em particular, os valores mais próximos entre as quatro ligações foram observadas para o RuNSPS, RuNSePS e RuNTePS. Após a redução, ocorrem pequenas variações nesse comprimento de ligação mantendo as mesmas características discutidas para a entidade de coordenação em sua forma neutra. Por fim, os valores médios entre os ângulos N – Ru – S são também bastante semelhantes, variando de 92,2 a 93,4°. Após a redução, a influência nesse ângulo também é muito pequena.

Ng et al. (2015)¹² também sintetizaram experimentalmente uma das estruturas estudadas nesse grupo de complexos, a saber, o RuNSPS, analisando seus ângulos e comprimentos de ligação por meio da difração de raios X. Os dados relatados nesse trabalho também se assemelham aos descritos aqui, validando os dados obtidos computacionalmente e evidenciando a representatividade da metodologia empregada para descrição da estrutura molecular dos complexos rutênio calcogenonitrosilo.

Ademais, de forma análoga ao que foi analisado para as estruturas do grupo anterior, analisou-se também a influência do ângulo de ligação Ru–N–X sobre a energia total do composto de coordenação (**Figura 25**). A primeira observação que pode ser feita é a coerência dos resultados obtidos para os dois grupos de complexos de Ru investigados nesse trabalho. A análise energética demonstra que o RuNOPS apresenta maior estabilidade em 175°. No entanto, a estrutura otimizada para esse sistema possui um ângulo de 179,7°, indicando que outras regiões da estrutura se adequem levando a molécula a uma menor energia em relação ao demonstrado pela varredura. O mesmo se observa para todas as demais estruturas. A maior estabilidade de seus ângulos encontram-se em valores próximos a 140°, conforme obtido na otimização dessas estruturas. Porém, percebe-se que para o selênio, há uma maior estabilidade próximo a 150°. Isso está de acordo com o obtido na otimização, cuja estrutura RuNSePS-apresenta um valor de ângulo mais alto que as demais estruturas, sendo esse valor de 144,2°.

Figura 25: Gráfico de Energia x Ângulo da ligação Ru -N -X para: (a) RuNOPS; (b) RuNOPS-; (c) RuNSPS-; (d) RuNSePS-; (e) RuNTePS-.



Fonte: O autor.

É interessante ressaltar novamente que isso ocorre devido ao efeito da repulsão eletrônica após a adição do elétron ao orbital π^* do calcogenonitrosilo. Esses dados apontam a coerência das estruturas obtidas com aquilo que era esperado para essas substâncias.⁶⁴

4.2.2 Estudo da ligação Ru -NX

A **Tabela 14** mostra os resultados do GKS-EDA para ligações Ru- $\{NX\}^+$ de forma muito semelhante a subseção 4.1.3, nas quais $\{NX\}^+$ (X = O, S, Se, Te) e o fragmento de metal restante no estado de baixo spin d^6 são considerados como os fragmentos interagindo para os complexos oxidados do tipo RuNXPS. Da mesma forma, a mesma tabela inclui os valores de decomposição de energia das interações para sistemas reduzidos RuNXPS-, onde a ligação Ru- $\{NX\}^0$ é decomposta e $\{NX\}^0$ e o fragmento metálico restante são considerados como as espécies em interação.

Tabela 14: GKS-EDA (kcal.mol⁻¹) para os complexos do grupo RuNXPS e RuNXPS-, em que as ligações Ru-N são decompostas.

	ΔE^{TOT}	ΔE^{ele}	ΔE^{ex}	ΔE^{rep}	ΔE^{pol}	ΔE^{corr}	ΔE^{disp}
RuNOPS	-243,4	-99,3 (17,3%) ^a	-158,4 (27,6%)	329,6	-229,1 (40,0%)	-81,5 (14,2%)	-4,7 (0,8%)
RuNOPS-	-43,8	-47,2 (12,8%)	-171,9 (46,7%)	324,3	-83,0 (22,5%)	-61,0 (16,6%)	-5,0 (1,4%)
RuNSPS	-226,5	-125,5 (19,9%)	-198,6 (31,5%)	403,8	-227,6 (36,1%)	-70,5 (11,2%)	-8,2 (1,3%)
RuNSPS-	-54,9	-65,3 (14,5%)	-211,8 (46,9%)	396,7	-112,3 (24,9%)	-54,2 (12,0%)	-7,9 (1,7%)
RuNSePS	-225,4	-124,8 (19,3%)	-207,1 (32,0%)	420,9	-240,1 (37,1%)	-65,4 (10,1%)	-9,0 (1,4%)
RuNSePS-	-59,4	-72,8 (15,1%)	-222,8 (46,3%)	421,7	-126,0 (26,2%)	-51,5 (10,7%)	-8,0 (1,7%)
RuNTePS	-215,4	-126,7 (19,2%)	-220,8 (33,4%)	445,6	-245,4 (37,1%)	-59,0 (8,9%)	-9,1 (1,4%)
RuNTePS-	-66,4	-75,7 (14,3%)	-244,8 (46,4%)	461,5	-146,0 (27,6%)	-51,6 (9,8%)	-9,8 (1,8%)

^a Porcentagem das interações atrativas ($\Delta E^{ele} + \Delta E^{ex} + \Delta E^{pol} + \Delta E^{corr} + \Delta E^{disp}$)

Fonte: O autor.

Assim como o primeiro grupo de complexos, a energia total de interação, ΔE^{TOT} , antes da redução monoelétrica é de três a quatro vezes mais estabilizadora do que nos análogos reduzidos. Por exemplo, enquanto ΔE^{TOT} varia de -215,4 a -243,4 kcal.mol⁻¹ para os compostos oxidados, apresenta valores de -43,8 a -54,9 kcal.mol⁻¹ nos análogos reduzidos. Além disso, nos dois conjuntos de complexos, os valores de interação energética total (ΔE^{TOT}) apresentam uma tendência invertida dependendo da natureza do calcogênio. Ao passar de RuNOPS para RuNTePS, ΔE^{TOT} torna-se menos estabilizadora à medida que a massa atômica do calcogênio aumenta. Por outro lado, para os complexos reduzidos, calcogênios maiores

tendem a estabilizar melhor a interação total $\text{Ru}-\{\text{NX}\}^0$, conforme observado pelos resultados obtidos.

As contribuições do termo de troca, ΔE^{ex} , e a energia de polarização, ΔE^{pol} , são os componentes mais significativos da energia total de interação, ΔE^{TOT} , seguidas pelas contribuições eletrostáticas, ΔE^{ele} , e de correlação, ΔE^{corr} , mostrando uma mesma tendência para o mesmo grupo de compostos. As contribuições de dispersão, ΔE^{disp} , igualmente, são as menos significativas. O termo de repulsão ΔE^{rep} aumenta não apenas com o tamanho do calcogênio empregado, mas também em função da redução monoelétrica. Por exemplo, tem-se um aumento de $329,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ para $445,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ nos compostos oxidados. Da mesma forma, os compostos reduzidos obtidos apresentam os valores entre $324,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $461,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$, mostrando a mesma tendência para os compostos reduzidos.

Analisando o efeito da redução nos termos estabilizadores do GKS-EDA, percebe-se que as contribuições percentuais dos termos de troca, ΔE^{ex} , e de correlação, ΔE^{corr} , aumentam, enquanto as contribuições percentuais dos termos eletrostáticos, ΔE^{ele} , e termos de polarização, ΔE^{pol} , diminuem. Por exemplo, passando de RuNOPS para RUNOPS-, as contribuições estabilizadoras de troca e correlação aumentam de 27,6% para 46,7% e de 14,2% para 16,6%, respectivamente, enquanto a contribuição eletrostática e de polarização diminui de 17,3% para 12,8% e de 40,0% para 22,5%, respectivamente. A mesma tendência é observada para os complexos RuNSePS e RuNTePS após a redução. A explicação é a mesma já discutida na subseção 4.1.3, uma vez que as tendências são exatamente as mesmas.

Para o RuNOPS, também foi feita uma varredura para analisar as contribuições do GKS-EDA em função do ângulo $\text{Ru}-\text{NX}$, conforme os valores apresentados na **Tabela 15**.

É possível observar para essa estrutura como as interações são instáveis. Conforme o ângulo se aproxima de 180° , essa interação apresenta uma interação cada vez menos estabilizadora, a ponto de quase chegar ao valor zero, sendo $-1,3 \text{ kcal/mol}$ para o ângulo de 180° .

Igualmente, para todos os valores, a energia de troca é a que apresenta maior contribuição para a formação dessa interação. Todavia, esse valor diminui levemente conforme o ângulo aumenta, mantendo a contribuição estável a partir de 165° . A repulsão, por sua vez, aumenta consideravelmente conforme o ângulo aumenta. A energia de polarização, igualmente, encontra valores mais altos em ângulos próximos a 180° .

O mesmo fator permanece como explicação para todos esses resultados acima. Como trata-se de uma estrutura reduzida, o elétron adicionado permanece no orbital π^* do ligante NO, levando a uma repulsão entre esse orbital e o orbital d do rutênio. Conforme o ângulo

aumenta, esses orbitais se sobrepõem, aumentando a repulsão, e também aumentando a contribuição da polarização, tornando, contudo, a interação menos estável.

Tabela 15: Variação das energias em kcal/mol do GKS-EDA em função do ângulo da estrutura RuNOPS-.

Ângulo	ΔE^{TOT}	ΔE^{ele}	ΔE^{ex}	ΔE^{rep}	ΔE^{pol}	ΔE^{corr}	ΔE^{disp}
120	-10,8	-82,2 (15,9%) ^a	-252,1 (48,9%)	504,9	-121,9 (23,6%)	-55,4 (10,7%)	-4,0 (0,8%)
125	-10,8	-85,0 (16,1%)	-257,2 (48,7%)	516,9	-125,6 (23,8%)	-56,0 (10,6%)	-4,0 (0,8%)
130	-10,6	-88,9 (16,3%)	-265,1 (48,5%)	536,0	-131,3 (24,0%)	-57,3 (10,5%)	-4,0 (0,7%)
135	-9,9	-92,9 (16,3%)	-275,0 (48,3%)	559,6	-137,0 (24,1%)	-60,5 (10,6%)	-4,0 (0,7%)
140	-8,6	-96,9 (16,3%)	-285,9 (48,1%)	585,8	-139,9 (23,5%)	-67,6 (11,4%)	-4,0 (0,7%)
145	-7,2	-100,7 (16,2%)	-297,4 (47,9%)	613,0	-140,8 (22,7%)	-77,4 (12,5%)	-4,0 (0,6%)
150	-6,3	-104,0 (16,1%)	-308,7 (47,8%)	639,9	-150,2 (23,2%)	-79,3 (12,3%)	-4,0 (0,6%)
155	-5,8	-106,9 (15,9%)	-319,5 (47,6%)	665,4	-165,4 (24,6%)	-75,3 (11,2%)	-4,0 (0,6%)
160	-5,4	-109,3 (15,7%)	-329,4 (47,4%)	688,7	-180,8 (26,0%)	-70,6 (10,2%)	-4,0 (0,6%)
165	-5,0	-111,2 (15,6%)	-338,2 (47,3%)	709,2	-193,7 (27,1%)	-67,2 (9,4%)	-3,9 (0,5%)
170	-4,2	-112,5 (15,4%)	-345,8 (47,3%)	726,8	-203,6 (27,8%)	-65,2 (8,9%)	-3,9 (0,5%)
175	-3,0	-113,5 (15,2%)	-352,1 (47,3%)	741,2	-210,8 (28,3%)	-64,0 (8,6%)	-3,9 (0,5%)
180	-1,3	-114,3 (15,1%)	-357,4 (47,4%)	753,3	-215,4 (28,5%)	-63,6 (8,4%)	-3,8 (0,5%)

^a Porcentagem das interações atrativas ($\Delta E^{ele} + \Delta E^{ex} + \Delta E^{pol} + \Delta E^{corr} + \Delta E^{disp}$)

Fonte: O autor.

4.2.3 Estrutura Eletrônica

Da mesma maneira que o primeiro grupo de complexos foi analisado, a **Figura 26** mostra a estrutura gerada para os complexos RuNXPS para visualização dos orbitais. Os orbitais canônicos de fronteira para essas espécies, por sua vez, estão representados nas **Figuras 27 a 30**.

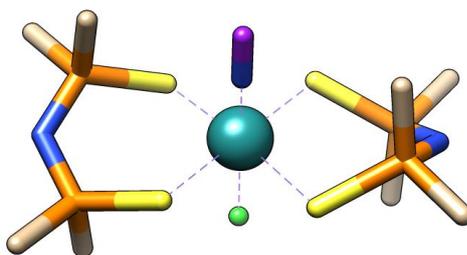
É possível notar que o HOMO é semelhante para todas as estruturas, sendo centrado no rutênio e nos enxofres em todas elas. Em particular, para o RuNOPS, os quatro enxofres

participam da formação destes orbitais. Da mesma forma, os ligantes cloreto contribuem significativamente para esses níveis de fronteira nos complexos RuNSPS, RuNSePS e RuNTePS, aliados a uma participação do nitrogênio para estes complexos em sua forma oxidada. No caso das estruturas reduzidas, o HOMO é formado principalmente sobre os átomos de enxofre e rutênio apresentando uma contribuição significativa do calcogenonitrosilo. Além disso, cloreto também apresenta uma forte contribuição, tornando os quatro orbitais bastante semelhantes entre si.

O orbital de fronteira LUMO está principalmente localizado no Ru e nos ligantes N, sendo observada uma pequena contribuição do cloreto nos complexos oxidados.

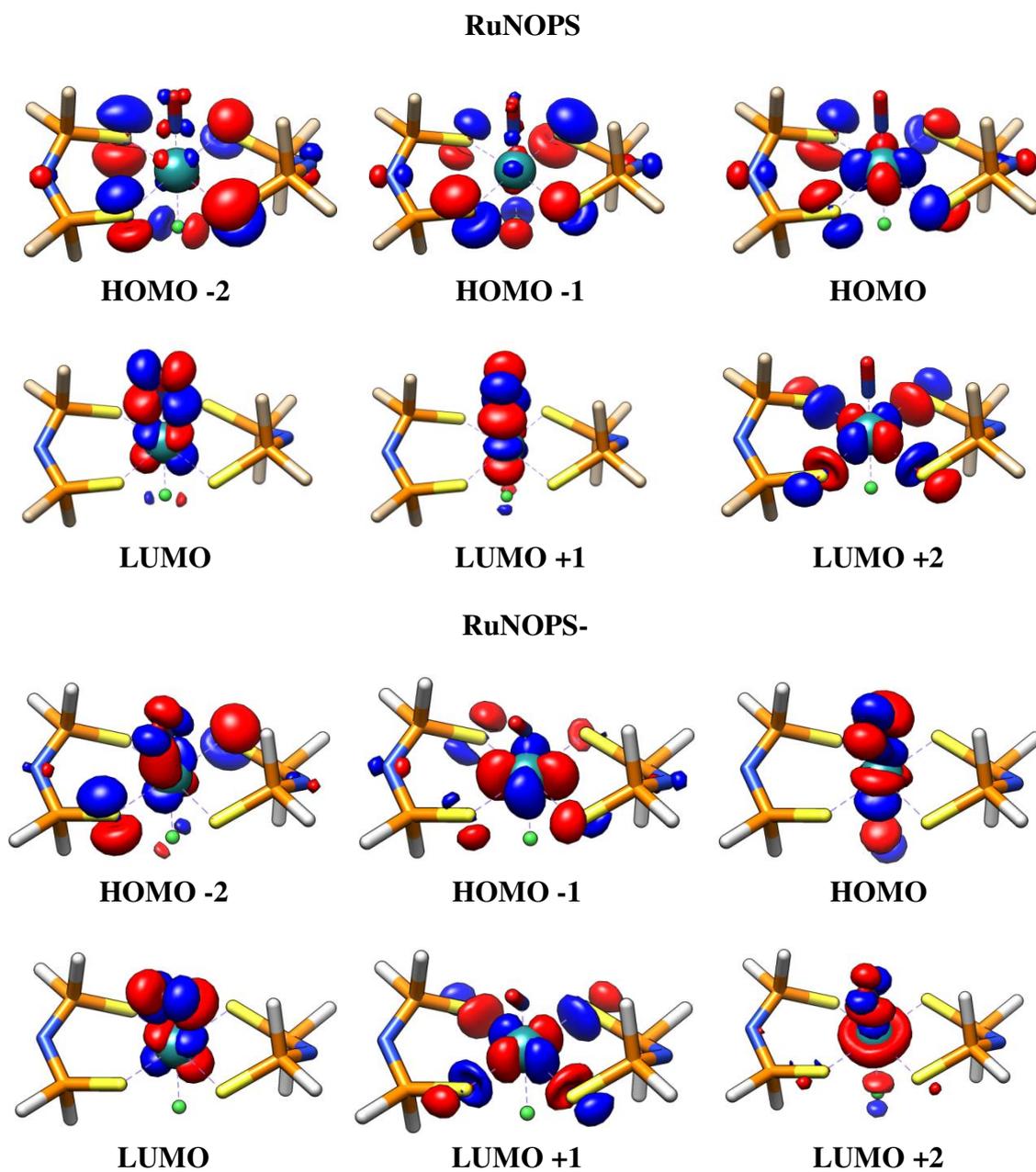
A análise dos orbitais adjacentes indica que o HOMO-2 apresenta a principal contribuição por parte do rutênio e dos enxofres para todas as estruturas, assim como HOMO-1. Por outro lado, o LUMO+1 apresenta uma contribuição do Ru e dos ligantes NX, exceto para os complexos RuNSPS- e RuNSePS- nos quais a contribuição prevalente é do rutênio e do enxofre. Finalmente, é possível observar que o LUMO +2 nos complexos oxidados apresenta uma contribuição do centro metálico e dos átomos de enxofre dos ligantes ditioimidodifosfinato. Como para os complexos reduzidos, a principal contribuição vem dos ligantes NX, rutênio e cloreto.

Figura 26: Estrutura genérica para os complexos RuNXPS e RuNSPS- para a obtenção dos orbitais canônicos de fronteira. Legenda de cores: C = bege, S = amarelo, P = alaranjado, N = azul marinho, Ru = azul claro, Cl = verde. Os hidrogênios foram omitidos para maior clareza na representação. O calcogênio nessa estrutura foi genericamente representado pela cor roxa.



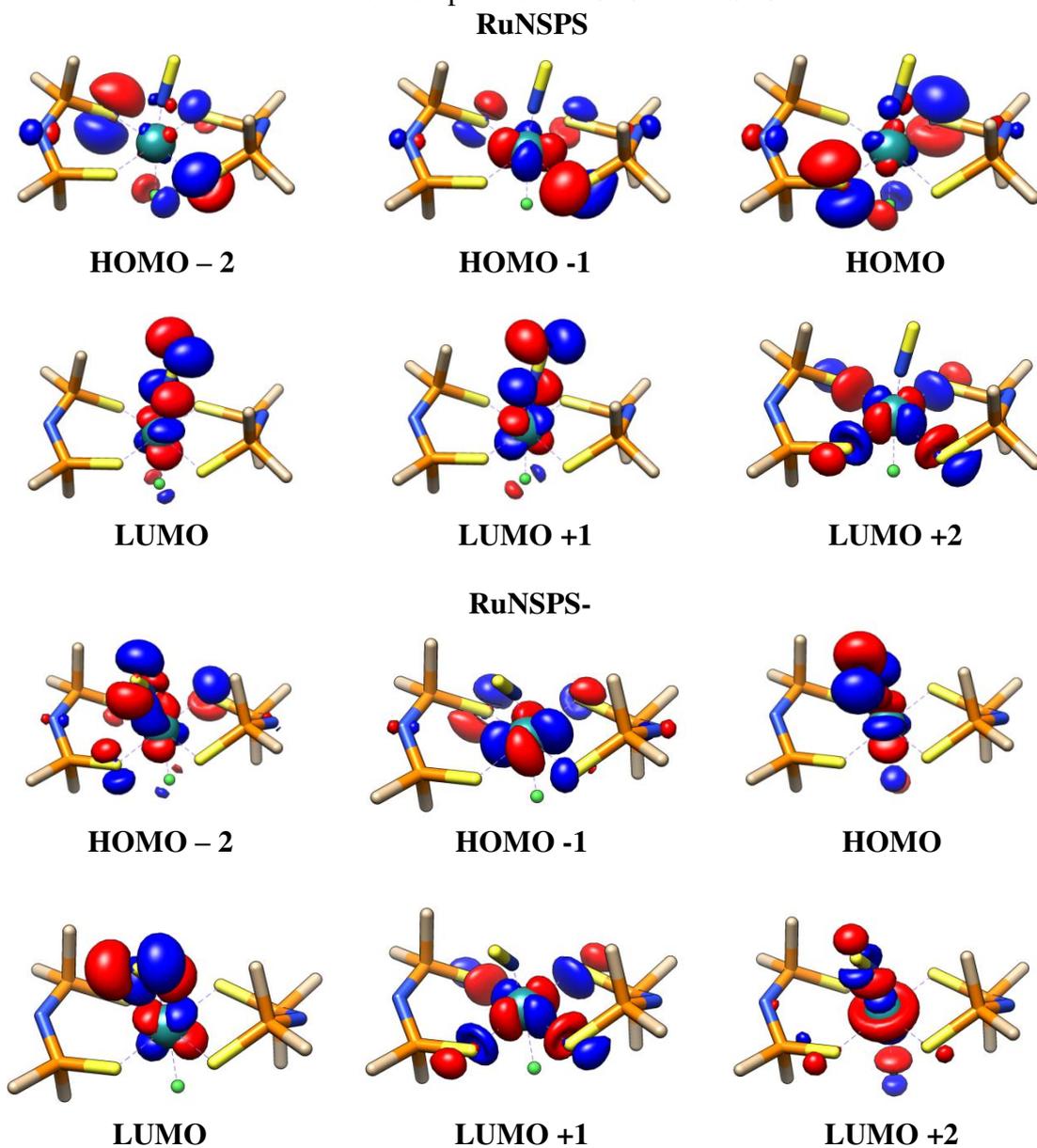
Fonte: O autor.

Figura 27: Orbitais moleculares canônicos de fronteira dos cálculos DFT em fase gasosa para os complexos RuNOPS e RuNOPS-.



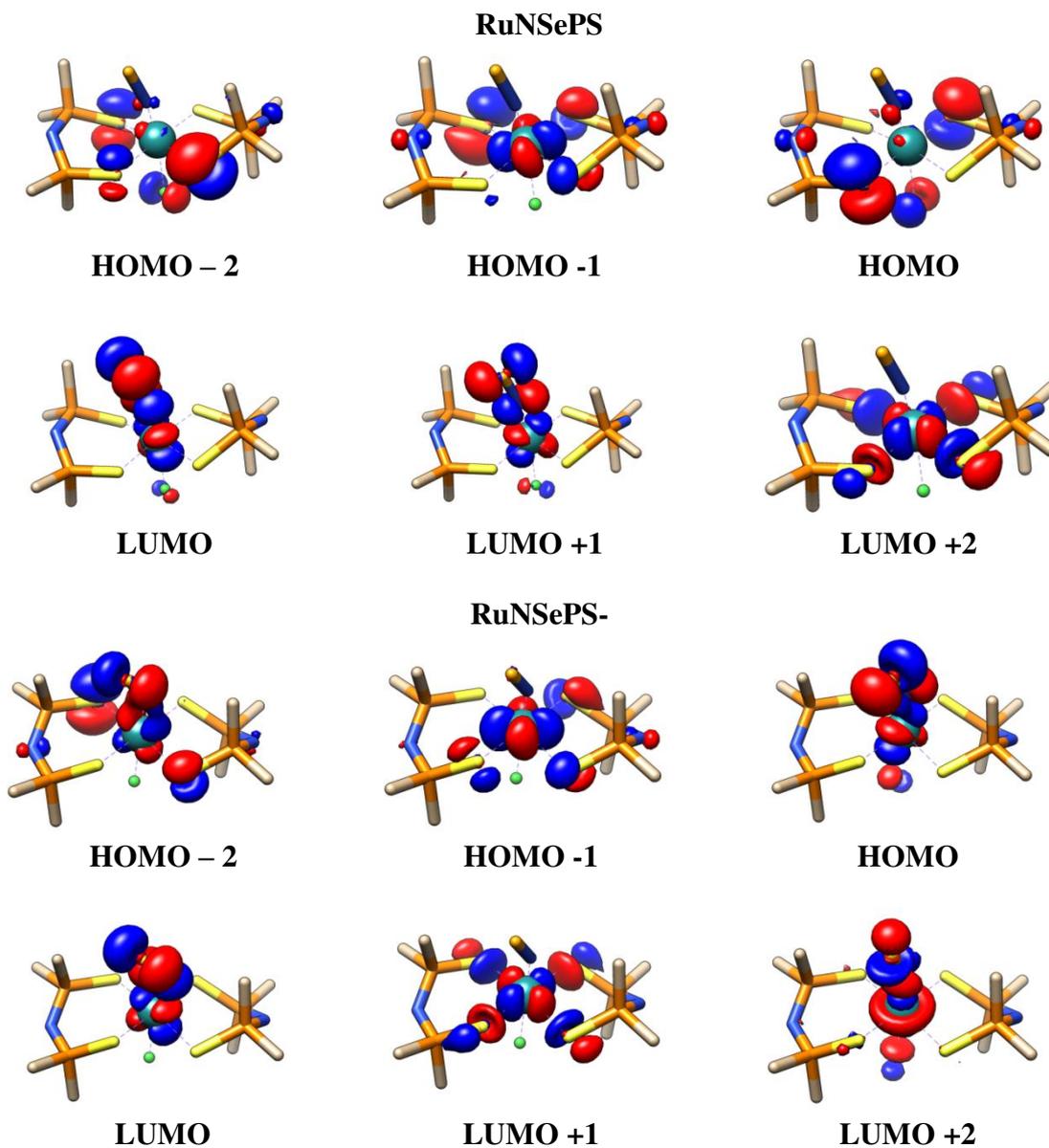
Fonte: O autor.

Figura 28: Orbitais moleculares canônicos de fronteira dos cálculos DFT em fase gasosa para os complexos RuNSPS e RuNSPS-.



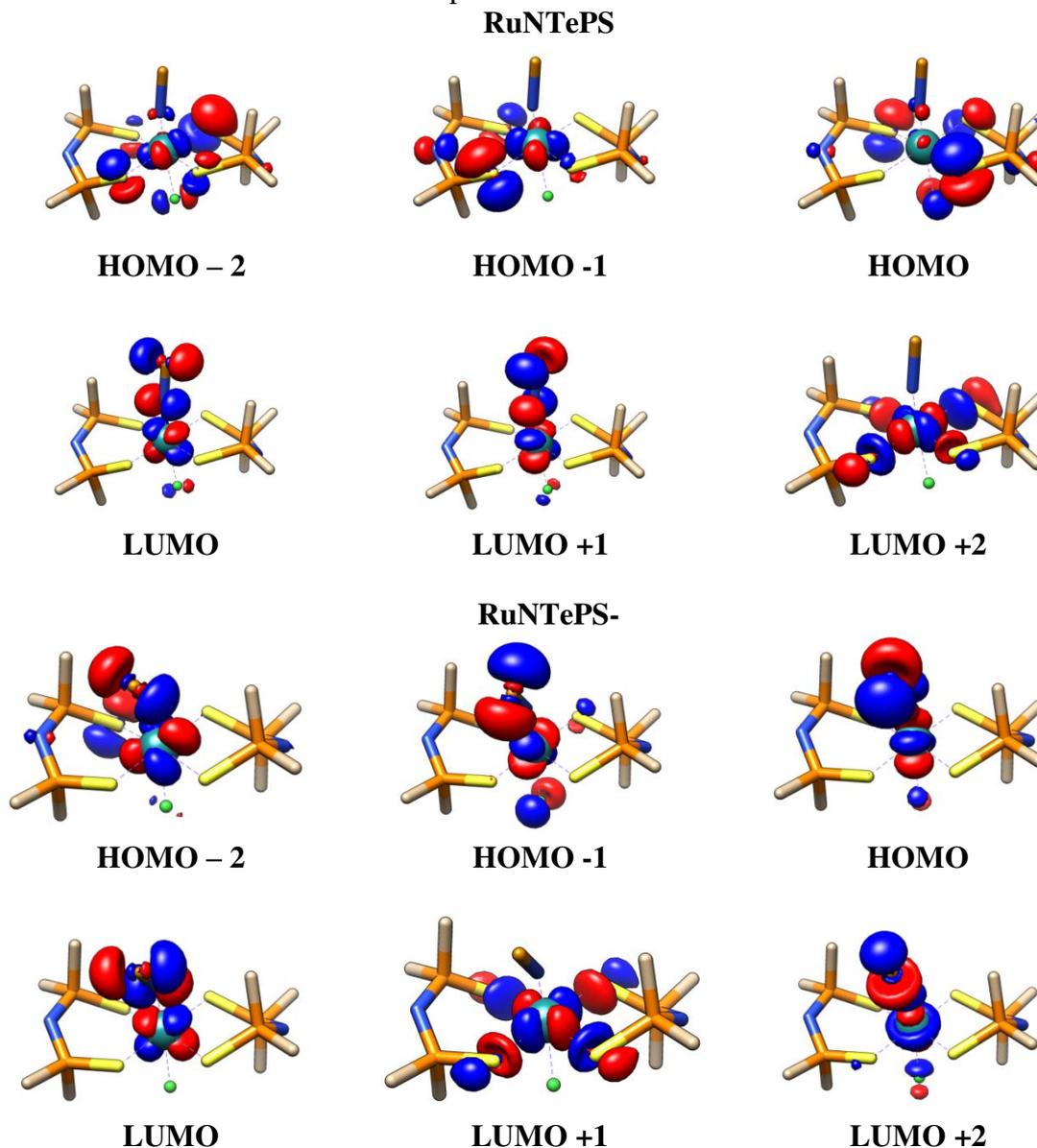
Fonte: O autor

Figura 29: Orbitais moleculares canônicos de fronteira dos cálculos DFT em fase gasosa para os complexos RuNSePS e RuNSePS⁻.



Fonte: O autor.

Figura 30: Orbitais moleculares canônicos de fronteira dos cálculos DFT em fase gasosa para os complexos RuNTePS e RuNTePS⁻.



Fonte: O autor.

Outra observação importante é concernente à diferença de energia entre os orbitais HOMO e LUMO para essas estruturas, cujos valores são mostrados na **Tabela 16**. Percebe-se que a diferença de energia entre os orbitais de fronteira não segue uma relação direta com a massa dos calcogênios substituídos na estrutura. Existe um aumento nessa diferença de RuNOPS até RuNSePS, e uma considerável diminuição em RuNTePS em relação ao seu predecessor. Para as estruturas reduzidas, o comportamento diverge novamente. A maior diferença de energia em relação aos elétrons *up* é o da estrutura RuNSPS⁻, seguido por RuNOPS⁻ e, finalmente RuNSePS⁻ e RuNTePS⁻ respectivamente, em ordem decrescente.

O aumento da diferença entre HOMO e LUMO se dá entre a estrutura oxidada e os elétrons *down* da reduzida. O comportamento, porém, para ambas, é similar, ocorrendo um decréscimo no valor de energia da estrutura RuNTePS- em relação ao de RuNSePS-.

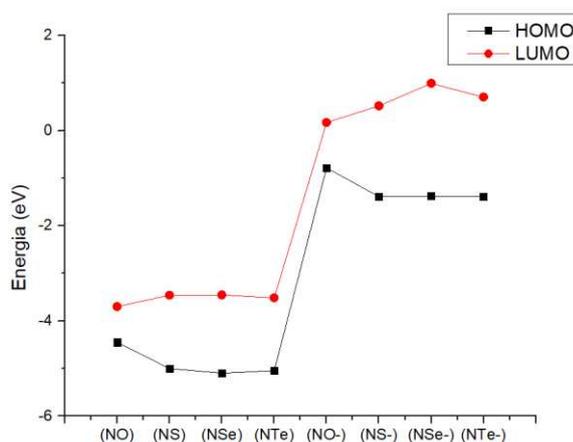
Tabela 16: Diferença entre os valores de energia calculados para as estruturas dos compostos de coordenação RuNXPS e RuNXPS-.

	N-O	N-S	N-Se	N-Te
$[N-X]^+$	0,7513	1,5425	1,6455	1,5265
$[N-X]^0$ (up)	0,3680	0,6655	0,1344	0,1157
$[N-X]^0$ (down)	0,9514	1,9086	2,3680	2,0868

Fonte: O autor.

Quanto aos valores absolutos da variação das diferenças de energia entre HOMO e LUMO, comparando os valores absolutos de energia, para o segundo grupo de estruturas, obtém-se a **Figura 31**.

Figura 31: Gráficos das diferenças de energia entre HOMO e LUMO. A linha em vermelho mostra o valor de energia do LUMO e a preta a energia do HOMO, em elétron-volts (eV).



Fonte: O autor.

Pode-se observar, assim como para o outro conjunto de complexos, que os valores de HOMO e LUMO aumentam para as estruturas reduzidas, em relação às estruturas oxidadas. Como já mencionado, esses valores mostram que após a redução, o elétron ocupa o orbital que dantes era o LUMO na estrutura oxidada. E isso leva a uma elevação do nível de energia para o HOMO.

Por outro lado, é possível perceber uma variação de energia diferente do observado para o primeiro conjunto de estruturas. Primeiramente, percebe-se uma estabilização do HOMO e desestabilização do LUMO, conforme a massa do calcogênio aumenta. Isso pode ser explicado pelas próprias regiões em que esses orbitais se encontram. Enquanto o HOMO está centrado no rutênio e nos ligantes equatoriais, o LUMO está centrado na região de interesse, Ru–N–X. A estabilização ocorre, possivelmente, porque ao diminuir a eletronegatividade do calcogênio, os orbitais se tornam menos deficientes de elétrons, fazendo com que o sistema se torne mais estável. Porém, quanto ao LUMO, esse mesmo fator leva a uma desestabilização do sistema, elevando sua energia, devido a maior dificuldade de adicionar elétrons nessa região. Percebe-se a mesma tendência para estruturas reduzidas.

4.2.4 ΔG de Redução e Potenciais de Redução

De modo a compreender o custo energético para obtenção dos complexos desse grupo em sua forma reduzida, bem como avaliar uma possível liberação do calcogenonitrosilo, o potencial de redução foi avaliado a partir dos compostos em fase gasosa (condições de 0 K e no vácuo). Os resultados obtidos compõem as **Tabelas 17 e 18**, apresentadas abaixo.

Tabela 17: Variação da energia livre de Gibbs de redução (ΔG_{red}) para os complexos RuNXPS expressa em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Composto	$\Delta G_{\text{red}} (\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	$\Delta G_{\text{red}} (\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1})$
RuNOPS	-167,39	-40,01
RuNSPS	-188,18	-44,98
RuNSePS	-190,62	-45,56
RuNTePS	-212,05	-50,68

Fonte: O autor.

A tendência é a mesma que a apresentada para o grupo de complexos discutido anteriormente. É perceptível como a substituição do oxigênio por calcogênios mais pesados torna a redução mais difícil. Além disso, conseqüentemente, isso torna desvantajosa essa substituição com o intuito de liberar o grupo nitrosilo por fotoativação. A labilidade dessas estruturas está relacionada a energia de ligação entre o Ru e o NX, que na forma oxidada apresenta valores muito altos para a estabilização desse composto. Por ser mais difícil a redução, esse composto não irá liberar o calcogenonitrosilo com tanta facilidade. Essa característica, portanto, aponta para a desvantagem em substituir o oxigênio por outros calcogênios mais pesados, visando esse objetivo.

Tabela 18: Potencial de redução dos compostos RuNXPS em volts.

Composto	E_{red} (V)
RuNOL _{OEt}	-1,73
RuNSL _{OEt}	-1,95
RuNSeL _{OEt}	-1,98
RuNTeL _{OEt}	-2,20

Fonte: O autor.

4.2.5 Conclusão quanto aos compostos RuNXPS e RuNXPS-

As análises realizadas para esse grupo de complexos mostra, de modo geral, resultados muito semelhantes ao do grupo anterior. A influência tanto da redução, quanto da substituição dos calcogênios na estrutura dos calcogenonitrosilos se assemelha, no que tange a análise do estudo da região específica Ru–N–X. Estruturalmente, os ângulos de ligação se dobram tanto com o aumento da massa do calcogênio quanto com a redução do complexo.

A análise da energia relativa conforme o ângulo dos complexos também se mostrou interessante, uma vez que o complexo oxidado de RuNOPS mostrou um ângulo próximo a 180° como o mais estável, enquanto que os compostos reduzidos apresentam essa estabilidade em ângulos entre 135° e 150°. Esses dados correspondem ao esperado, frente a pesquisas anteriores a respeito da natureza da ligação Ru–NO.⁶⁴⁻⁶⁶

Por sua vez, a análise de decomposição de energia também se mostrou muito semelhante à conclusão do conjunto de estruturas anterior, mostrando um aumento da contribuição do termo de troca, tanto após a redução, quanto após a substituição do oxigênio. Porém, a contribuição da energia de polarização diminui, concomitantemente, principalmente devido à alteração no ângulo de Ru–N–X, dificultando a retroligação.

A estrutura eletrônica de todos os compostos apresenta certa semelhança, e mostra uma grande contribuição do HOMO e do LUMO principalmente na região do centro metálico e do grupo calcogenonitrosilo. Também é perceptível como a substituição dos calcogênios faz com que a diferença entre as energias HOMO e LUMO diminua conforme a massa do calcogênio aumenta. Porém, essa mesma diferença aumenta para o *spin up* e diminui para o *spin down*, com uma pequena anomalia identificada para a estrutura do RuNSPS-, que apresenta uma diferença de energia do *spin up* maior que o do RuNOPS-, ficando fora da tendência observada para o outro grupo, ou para os demais calcogênios.

Finalmente, o composto com N–O apresenta um maior potencial de redução que os demais calcogênios, sendo que o mesmo diminui conforme a massa do calcogênio aumenta.

Portanto, para realizar reações de oxirredução com esses compostos, a recepção do elétron ocorre com mais facilidade para o nitrosilo complexo do que para seus análogos.

Por sua vez, os demais resultados para esse complexo uma maior energia de estabilização para essas estruturas, uma maior distância entre os orbitais HOMO e LUMO e um menor potencial de redução para as substâncias RuNSPS, RuNSePS e RuNTePS. Esses resultados apontam, portanto, para uma maior dificuldade em se obter a fotoliberação do ligante NX para esses complexos do que para o próprio nitrosilo (NO).

5. CONCLUSÕES

O desenvolvimento de novos fármacos e pré-fármacos a partir de testes *in silico* tem sido o foco de inúmeras pesquisas e trabalhos científicos. Dentre as diversas estruturas que têm se mostrado promissoras no combate a diversos tipos de câncer, principalmente visando à substituição da cisplatina, os nitrosilo complexos de rutênio se destacam. A partir da interação com radiação eletromagnética com comprimento de onda adequado, é possível liberar o grupo nitrosilo na região do tumor, em uma quantidade que garanta a sua eficácia. Frente a isso, análises da variação do ambiente da ligação Ru–NO, em termos de seus ligantes adjacentes, são realizadas para obter uma energia de ligação mais baixa, e conseqüentemente, permitindo uma interação com radiação de menor energia e não nociva ao tecido humano.

No presente trabalho, a variação do ambiente dos nitrosilo complexos de rutênio não ocorre nas regiões adjacentes, mas nos calcogênios que se ligam ao nitrogênio do grupo nitrosilo. O oxigênio da estrutura original foi substituído por enxofre, selênio e telúrio em cada um dos dois tipos gerais de estrutura, resultando em oito diferentes calcogenonitrosilo complexos de rutênio. Além da substituição dos calcogênios nessas duas estruturas gerais, considerou-se também o efeito da redução monoelétrica em tais sistemas, de modo que, ao todo, dezesseis complexos de rutênio foram estudados. Os compostos de coordenação propostos foram investigados por meio de simulações computacionais baseadas na Teoria do Funcional de Densidade.

De modo geral, a substituição dos calcogenonitrosilo e a redução dos compostos de coordenação levam a comportamentos semelhantes para ambas as estruturas gerais investigadas. Primeiramente, a variação da ordem da ligação, ou de ângulos e comprimentos de ligação seguem uma mesma tendência uma vez que a substituição do oxigênio pelos demais calcogênios leva a uma diminuição natural do ângulo entre o Ru–N–X, e todos os compostos, após a redução, apresentam uma diminuição considerável desse ângulo, bem como um alongamento das ligações Ru–N–X. A análise estrutural demonstra também que os compostos reduzidos apresentam uma mesma tendência em permanecer mais estáveis em ângulo menores.

As análises de decomposição de energia também apontam para as semelhanças na natureza das ligações. Os compostos oxidados têm uma grande contribuição da polarização, que é ocasionada pela retroligação do rutênio para o grupo NX, mas após a redução, ocorre um aumento da contribuição do termo de troca em detrimento da diminuição daquele tipo de interação. Os resultados demonstraram maior interação entre o calcogenonitrosilo e o centro

metálico para os complexos com o ligante NTe, e esse valor decresce conforme a massa do calcogênio diminui, demonstrando que há labilidade dos complexos com ligantes mais pesados diminui.

A semelhança entre os resultados obtidos para os dois grupos de estruturas se mantém para a sua estrutura eletrônica, já que os orbitais de fronteira apresentam maior contribuição na região do centro metálico, e uma contribuição relativa dos grupos NX. A principal diferença nesse aspecto reside no fato de que, para o primeiro conjunto de compostos, quando reduzidos, o LUMO desloca-se para a região do ciclopentadienil, enquanto que no segundo grupo, esses orbitais estão centrados na região do Ru-N-X. No caso dos orbitais ao observar a diferença entre as energias do HOMO e do LUMO, percebe-se uma diferença entre os dois grupos. No primeiro caso, a energia necessária para que um elétron salte de um orbital a outro aumenta com a massa dos calcogênios, embora com algumas variações. É o caso do segundo grupo (RuNXPS). Porém, para o primeiro grupo, é notável que, embora em pequena quantidade, essa substituição diminui as diferenças entre esses valores de energia.

Além disso, ficou demonstrado pelos cálculos de energia livre de Gibbs de redução e potencial de redução absoluto que a substituição do calcogênio dificulta a redução dos complexos e, por isso, não é favorável para ser utilizado em substituição ao próprio nitrosilo complexo. Uma vez que a redução é essencial no processo de fotoliberação, esse processo é dificultado conforme a massa do calcogênio aumenta.

Por fim, os resultados obtidos permitem afirmar que a liberação do nitrosilo é dificultada quando substituída pelos demais calcogênios. Isso mostra que a utilização desse complexos como possíveis fármacos levaria a desafios ainda maiores para a liberação desse ligante, dificultando, ao invés de facilitar sua liberação. A conclusão, portanto, é que o próprio nitrosilo, além de ter uma atuação que aponta sua eficácia na apoptose celular, demonstra também uma maior labilidade, dentre os nitrosilo complexos. Os demais calcogenonitrosilos podem ser analisados com outros tipos de ambientes de ligação, mas os dados obtidos nesse trabalho apontam para uma menor eficácia nesse processo.

6. PERSPECTIVAS FUTURAS

Quanto às perspectivas futuras, é importante considerar que o estudo da ação do NS, NSe e NTe no organismo são ainda desconhecidos. Uma proposta interessante seria verificar a ação desses análogos do grupo nitrosilo por testes *in vitro*, para um melhor reconhecimento de como essas moléculas atuam em células específicas, e se apresentam ação antitumoral semelhante ao nitrosilo ou não. Apesar disso, haveria uma maior dificuldade para a fotoliberação dos calcogenonitrosilos, do que para os nitrosilo complexos em si. Mas, ainda assim, estudos nessa área carecem de dados para chegar a resultados mais conclusivos.

Além disso, esse desafio vai além, uma vez que as rotas experimentais para a obtenção dessas estruturas ainda é desconhecida. Os complexos de teluronitrosilo ainda não foram obtidos, e quase nada é apresentado sobre eles na literatura. Pesquisas que proponham alternativas para a formação desses complexos também são essenciais para os posteriores testes da ação dessas substâncias em células cancerosas.

Num ponto de vista teórico-computacional, um estudo importante a ser conduzido consiste na análise do mecanismo de liberação da espécie calcogenonitrosilo em solventes de interesse, a fim de obter-se um entendimento das etapas necessárias para tal liberação bem como a comparação com resultados eletroquímicos experimentais.

Outro aspecto a ser levado em conta, é o valor do potencial de redução para essas estruturas. Uma vez que os cálculos deste trabalho foram feitos para a estrutura no vácuo, é necessário corrigir seus valores em função do ferroceno, e levar em conta o efeito dos solventes sobre essas estruturas. Essa adequação visa a obtenção de valores mais próximos ao experimental.

Também, seria importante explorar os estados metaestáveis dessas estruturas, que não foram levados em conta nesse trabalho, a saber, os sistemas MSI e MSII. Esses sistemas apresentam uma estrutura em que o calcogenonitrosilo é ligado de maneira diversa ao centro metálico. Enquanto que nas estruturas em análise, o calcogenonitrosilo é ligado pelo nitrogênio do grupo NX, no sistema MSI é ligado pelo calcogênio, e no sistema MSII, é ligado por ambos, nitrogênio e oxigênio, de maneira equatorial.

Finalmente, faz-se necessário uma análise mais ampla do comportamento da energia do composto de coordenação em função do ângulo da ligação Ru–N–X assumindo uma relaxação completa para ponto da curva. Os cálculos realizados nesse trabalho mostram valores divergentes pelo fato de serem realizados com estruturas semirrígidas, em que a única variação realizada é na ligação Ru–N–X. Desse modo, a repulsão e impedimento estérico da

estrutura pode ter ocasionado um aumento da energia, uma vez que os demais ligantes foram mantidos fixos. Cálculos computacionais com a estrutura relaxada levariam a resultados mais efetivos e precisos.

REFERÊNCIAS

- [1] SANTOS, M. D. O.; LIMA, F. C. D. S. D.; MARTINS, L. F. L.; OLIVEIRA, J. F. P.; ALMEIDA, L. M. D.; CANCELA, M. D. C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Rev. Bras. Cancerol.**, v. 69, n. 1, 2023.
- [2] MCALEER, S. A history of cancer and its treatment: Presidential Address to the Ulster Medical Society. 7th October 2021. **Ulster Med J**, v. 91, n. 3, p. 124-129, 2022.
- [3] KUMAR SINGH, V.; KUMAR SINGH, V.; MISHRA, A.; VARSHA; ABHA SINGH, A.; PRASAD, G.; KUMAR SINGH, A. Recent advancements in coordination compounds and their potential clinical application in the management of diseases: An up-to-date review. **Polyhedron**, v. 241, p. 116485, 2023.
- [4] GHOSH, S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. **Bioorganic Chemistry**, v. 88, p. 102925, 2019.
- [5] IGNARRO, L. J.; BUGA, G. M.; WOOD, K. S.; BYRNS, R. E.; CHAUDHURI, G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 84, n. 24, p. 9265-9269, 1987.
- [6] WANG, F.; QIN, K.; WANG, K.; WANG, H.; LIU, Q.; QIAN, M.; CHEN, S.; SUN, Y.; HOU, J.; WEI, Y.; HU, Y.; LI, Z.; XU, Q.; ZHAO, Q. Nitric oxide improves regeneration and prevents calcification in bio-hybrid vascular grafts via regulation of vascular stem/progenitor cells. **Cell Reports**, v. 39, n. 12, p. 110981, 2022.
- [7] WU, C.-R.; HUANG, Y.-D.; HONG, Y.-H.; LIU, Y.-H.; NARWANE, M.; CHANG, Y.-H.; DINH, T. K.; HSIEH, H.-T.; HSEUH, Y.-J.; WU, P.-C.; PAO, C.-W.; CHAN, T.-S.; HSU, I. J.; CHEN, Y.; CHEN, H.-C.; CHIN, T.-Y.; LU, T.-T. Endogenous Conjugation of Biomimetic Dinitrosyl Iron Complex with Protein Vehicles for Oral Delivery of Nitric Oxide to Brain and Activation of Hippocampal Neurogenesis. **JACS Au**, v. 1, n. 7, p. 998-1013, 2021.
- [8] NAVALE, G.; SINGH, S.; AGRAWAL, S.; GHOSH, C.; ROY CHOUDHURY, A.; ROY, P.; SARKAR, D.; GHOSH, K. DNA binding, antitubercular, antibacterial and anticancer studies of newly designed piano-stool ruthenium(ii) complexes. **Dalton Transactions**, v. 51, n. 42, p. 16371-16382, 2022.
- [9] CHENG, J.; HE, K.; SHEN, Z.; ZHANG, G.; YU, Y.; HU, J. Nitric oxide (NO)-releasing macromolecules: Rational design and biomedical applications. **Front. Chem.**, v. 7, p. 530, 2019.
- [10] TALOTTA, F.; BOGGIO-PASQUA, M.; GONZÁLEZ, L. Early Relaxation Dynamics in the Photoswitchable Complex trans-[RuCl(NO)(py)₄]²⁺. **Chemistry – A European Journal**, v. 26, n. 50, p. 11522-11528, 2020.

- [11] FUNG, C.-W.; FUKADA, G.; MUTOH, Y.; TSUCHIDA, N.; SAITO, S. Synthesis and properties of anionic ruthenium thionitrosyl and selenonitrosyl complexes that contain tetraanionic 2-hydroxybenzamidobenzene ligands. **Dalton Trans.**, v. 49, n. 3, p. 613-624, 2020.
- [12] NG, H.-Y.; CHEUNG, W.-M.; KWAN HUANG, E.; WONG, K.-L.; SUNG, H. H. Y.; WILLIAMS, I. D.; LEUNG, W.-H. Ruthenium chalcogenonitrosyl and bridged nitrido complexes containing chelating sulfur and oxygen ligands. **Dalton Transactions**, v. 44, n. 42, p. 18459-18468, 2015.
- [13] HERÓDOTO. **Histórias: Livro III – Talia**. São Paulo: Editora Edipro, 2017. 176.
- [14] SANDISON, A. T. The first recorded case of inflammatory mastitis— queen atossa of Persia and the physician democêdes. **Med. Hist.**, v. 3, n. 4, p. 317-322, 1959.
- [15] ROTHSCHILD, B. M.; TANKE, D. H.; HELBLING, M., 2ND; MARTIN, L. D. Epidemiologic study of tumors in dinosaurs. **Sci. Nat.**, v. 90, n. 11, p. 495-500, 2003.
- [16] FAGUET, G. B. A brief history of cancer: age-old milestones underlying our current knowledge database. **Int. J. Cancer**, v. 136, n. 9, p. 2022-2036, 2015.
- [17] PRATES, C.; SOUSA, S.; OLIVEIRA, C.; IKRAM, S. Prostate metastatic bone cancer in an Egyptian Ptolemaic mummy, a proposed radiological diagnosis. **Int. J. Paleopathol.**, v. 1, n. 2, p. 98-103, 2011.
- [18] YAPIJAKIS, C. Hippocrates of Kos, the father of clinical medicine, and Asclepiades of Bithynia, the father of molecular medicine. Review. **In Vivo**, v. 23, n. 4, p. 507-514, 2009.
- [19] FALZONE, L.; SALOMONE, S.; LIBRA, M. Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, 2018.
- [20] SCHULTZ, M. Rudolf Virchow. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 14, n. 9, p. 1480-1481, 2008.
- [21] DOLL, R.; HILL, A. B. Smoking and carcinoma of the lung. **BMJ**, v. 2, n. 4682, p. 739-748, 1950.
- [22] HIGGINSON, J.; MUIR, C. S.; MUNOZ, N. **Cambridge monographs on cancer research: Human cancer: Epidemiology and environmental causes**. Cambridge, England: Cambridge University Press, 2005. 604.
- [23] BLACKADAR, C. B. Historical review of the causes of cancer. **World J. Clin. Oncol.**, v. 7, n. 1, p. 54-86, 2016.

- [24] CRAIGIE, J. Sarcoma 37 and ascites tumours. **Ann. R. Coll. Surg. Engl.**, v. 11, n. 5, p. 287-299, 1952.
- [25] SUZUKI, K.; YAMADA, S. Ascites sarcoma 180, a tumor associated with hypercalcemia, secretes potent bone-resorbing factors including transforming growth factor alpha, interleukin-1 alpha and interleukin-6. **Bone Miner.**, v. 27, n. 3, p. 219-233, 1994.
- [26] COHEN, J. S.; ERICKSON, J. M. Ethical dilemmas and moral distress in oncology nursing practice. **Clin. J. Oncol. Nurs.**, v. 10, n. 6, p. 775-780, 2006.
- [27] SANNAPPA GOWDA, N. G.; SHIRAGANNAVAR, V. D.; PRABHUSWAMIMATH, S. C.; TULADHAR, S.; CHIDAMBARAM, S. B.; SANTHEKADUR, P. K. Ehrlich Ascites carcinoma mice model for studying liver inflammation and fibrosis. **Advances in Cancer Biology - Metastasis**, v. 4, p. 100029, 2022.
- [28] DEVITA, V. T., JR.; CHU, E. A history of cancer chemotherapy. **Cancer Res.**, v. 68, n. 21, p. 8643-8653, 2008.
- [29] BROOKES, P. The early history of the biological alkylating agents, 1918-1968. **Mutat. Res.**, v. 233, n. 1-2, p. 3-14, 1990.
- [30] VAN VUUREN, R. J.; VISAGIE, M. H.; THERON, A. E.; JOUBERT, A. M. Antimitotic drugs in the treatment of cancer. **Cancer Chemother. Pharmacol.**, v. 76, n. 6, p. 1101-1112, 2015.
- [31] UFSC. Vinca-de-Madagascar. Horto Didático de Plantas Mediciniais do HU/CCS, 2020. Disponível em: < <https://hortodidatico.ufsc.br/vinca-de-madagascar/> >. Acesso em: 03 jan. 2024.
- [32] SINGH, N.; AGRAWAL, P. A comprehensive review on the pharmacognostic and toxicological profile of *Podophyllum peltatum* (Bajiaolian). **Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine**, v. 10, p. 100353, 2024.
- [33] WRIGHT, J. C.; DOLGOPOL, V. B.; LOGAN, M.; PRIGOT, A.; WRIGHT, L. T. Clinical evaluation of puromycin in human neoplastic disease. **AMA Arch. Intern. Med.**, v. 96, n. 1, p. 61-77, 1955.
- [34] KARGES, J.; STOKES, R. W.; COHEN, S. M. Metal complexes for therapeutic applications. **Trends in Chemistry**, v. 3, n. 7, p. 523-534, 2021.
- [35] RENFREW, A. K. Transition metal complexes with bioactive ligands: mechanisms for selective ligand release and applications for drug delivery. **Metallomics**, v. 6, n. 8, p. 1324-1335, 2014.

- [36] LLOYD, N. C.; MORGAN, H. W.; NICHOLSON, B. K.; RONIMUS, R. S. The composition of Ehrlich's salvarsan: Resolution of a century-old debate. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, n. 6, p. 941-944, 2004.
- [37] LEE, S. Y.; KIM, C. Y.; NAM, T.-G. Ruthenium complexes as anticancer agents: A brief history and perspectives. **Drug Des. Devel. Ther.**, v. 14, p. 5375-5392, 2020.
- [38] BAIK, M.-H.; FRIESNER, R. A.; LIPPARD, S. J. Theoretical study of cisplatin binding to purine bases: why does cisplatin prefer guanine over adenine? **J. Am. Chem. Soc.**, v. 125, n. 46, p. 14082-14092, 2003.
- [39] SONKAR, C.; SARKAR, S.; MUKHOPADHYAY, S. Ruthenium(ii)–arene complexes as anti-metastatic agents, and related techniques. **RSC Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 1, p. 22-38, 2022.
- [40] ROSENBERG, B.; VANCAMP, L.; TROSKO, J. E.; MANSOUR, V. H. Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents. **Nature**, v. 222, n. 5191, p. 385-386, 1969.
- [41] JOHNSTONE, T. C.; SUNTHARALINGAM, K.; LIPPARD, S. J. The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 5, p. 3436-3486, 2016.
- [42] FLOREA, A.-M.; BÜSSELBERG, D. **Cisplatin as an Anti-Tumor Drug: Cellular Mechanisms of Activity, Drug Resistance and Induced Side Effects**. *Cancers*. 3: 1351-1371 p. 2011.
- [43] CALVERT, H. The clinical development of carboplatin – A personal perspective. **Inorganica Chimica Acta**, v. 498, p. 118987, 2019.
- [44] ALCINDOR, T.; BEAUGER, N. Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy. **Curr. Oncol.**, v. 18, n. 1, p. 18-25, 2011.
- [45] AGUILAR-JIMÉNEZ, Z.; ESPINOZA-GUILLÉN, A.; RESENDIZ-ACEVEDO, K.; FUENTES-NORIEGA, I.; MEJÍA, C.; RUIZ-AZUARA, L. **The Importance of Being Casiopeina as Polypharmacological Profile (Mixed Chelate–Copper(II) Complexes and Their In Vitro and In Vivo Activities)**. *Inorganics*. 11 2023.
- [46] BLUNDEN, B. M.; STENZEL, M. H. Incorporating ruthenium into advanced drug delivery carriers – an innovative generation of chemotherapeutics. **J. Chem. Technol. Biotechnol.**, v. 90, n. 7, p. 1177-1195, 2015.
- [47] GIANFERRARA, T.; BRATSOS, I.; ALESSIO, E. A categorization of metal anticancer compounds based on their mode of action. **Dalton Transactions**, n. 37, p. 7588-7598, 2009.

[48] SKOCZYNSKA, A.; LEWINSKI, A.; POKORA, M.; PANETH, P.; BUDZISZ, E. **An Overview of the Potential Medicinal and Pharmaceutical Properties of Ru(II)/(III) Complexes.** International Journal of Molecular Sciences. 24 2023.

[49] MOTSWAINYANA, W. M.; AJIBADE, P. A. Anticancer activities of mononuclear ruthenium(II) coordination complexes. **Adv. Chem.**, v. 2015, p. 1-21, 2015.

[50] KHAN, R. A.; ALFAWAZ, A.; FARSHORI, N. N.; PAUL, A.; JAAFAR, M. H.; ALSALME, A. Aminobenzimidazole-based (η^6 -p-cymene)ruthenium(II) complexes as nascent anticancer chemotherapeutics: Synthesis, crystal structure, DFT studies, HSA interactions, molecular docking, and cytotoxicity. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 36, n. 6, p. e6702, 2022.

[51] ALY, S. A.; RIZK, N. M. H.; ELDOURGHAMY, A.; FARFOUR, S.; ISMAEL, M. Molecular docking, theoretical calculations, synthesis of Ru(III), Pd(II) and VO(II) complexes and activity determination as antibacterial and antioxidant. **Polish Journal of Chemical Technology**, v. 24, n. 1, p. 29-38, 2022.

[52] POBŁOCKI, K.; DRZEŹDŹON, J.; KOSTRZEWA, T.; JACEWICZ, D. **Coordination Complexes as a New Generation Photosensitizer for Photodynamic Anticancer Therapy.** International Journal of Molecular Sciences. 22 2021.

[53] NAVALE, G. R.; SINGH, S.; GHOSH, K. NO donors as the wonder molecules with therapeutic potential: Recent trends and future perspectives. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 481, p. 215052, 2023.

[54] MIESSLER, G. L.; FISCHER, P. J.; TARR, D. A. **Química Inorgânica**. 2014.

[55] SHAW, A. W.; VOSPER, A. J. Solubility of nitric oxide in aqueous and nonaqueous solvents. **Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases**, v. 73, n. 0, p. 1239-1244, 1977.

[56] SONI, Y.; SOFTNESS, K.; ARORA, H.; RAMASAMY, R. The Yin Yang Role of Nitric Oxide in Prostate Cancer. **American Journal of Men's Health**, v. 14, n. 1, p. 1557988320903191, 2020.

[57] MINTZ, J.; VEDENKO, A.; ROSETE, O.; SHAH, K.; GOLDSTEIN, G.; HARE, J. M.; RAMASAMY, R.; ARORA, H. **Current Advances of Nitric Oxide in Cancer and Anticancer Therapeutics.** Vaccines. 9 2021.

[58] KENNEDY, M. C.; LOWE, S. W. Mutant p53: it's not all one and the same. **Cell Death & Differentiation**, v. 29, n. 5, p. 983-987, 2022.

[59] GUTIERREZ CISNEROS, C.; BLOEMEN, V.; MIGNON, A. **Synthetic, Natural, and Semisynthetic Polymer Carriers for Controlled Nitric Oxide Release in Dermal Applications: A Review.** *Polymers*, 13 2021.

[60] WU, M.; LU, Z.; WU, K.; NAM, C.; ZHANG, L.; GUO, J. Recent advances in the development of nitric oxide-releasing biomaterials and their application potentials in chronic wound healing. *Journal of Materials Chemistry B*, v. 9, n. 35, p. 7063-7075, 2021.

[61] ROSE, M. J.; MASCHARAK, P. K. Photoactive ruthenium nitrosyls: Effects of light and potential application as NO donors. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 252, n. 18, p. 2093-2114, 2008.

[62] PATRA, A. K.; MASCHARAK, P. K. A Ruthenium Nitrosyl That Rapidly Delivers NO to Proteins in Aqueous Solution upon Short Exposure to UV Light. *Inorganic Chemistry*, v. 42, n. 23, p. 7363-7365, 2003.

[63] STEPANENKO, I.; ZALIBERA, M.; SCHANIEL, D.; TELSER, J.; ARION, V. B. Ruthenium-nitrosyl complexes as NO-releasing molecules, potential anticancer drugs, and photoswitches based on linkage isomerism. *Dalton Transactions*, v. 51, n. 14, p. 5367-5393, 2022.

[64] ORENHA, R. P.; ROCHA, M. V. J.; POATER, J.; GALEMBECK, S. E.; BICKELHAUPT, F. M. Nature of the Ru-NO coordination bond: Kohn-Sham molecular orbital and energy decomposition analysis. *ChemistryOpen*, v. 6, n. 3, p. 410-416, 2017.

[65] CARAMORI, G. F.; KUNITZ, A. G.; ANDRIANI, K. F.; DORO, F. G.; FRENKING, G.; TFOUNI, E. The nature of Ru-NO bonds in ruthenium tetraazamacrocyclic nitrosyl complexes—a computational study. *Dalton Transactions*, v. 41, n. 24, p. 7327-7339, 2012.

[66] ORENHA, R. P.; SILVA, G. C. G.; MORGON, N. H.; CARAMORI, G. F.; PARREIRA, R. L. T. Can the relative positions (cis-trans) of ligands really modulate the coordination of NO in ruthenium nitrosyl complexes? *New J Chem*, v. 45, n. 3, p. 1658-1666, 2021.

[67] _____. Can the relative positions (cis-trans) of ligands really modulate the coordination of NO in ruthenium nitrosyl complexes? *New Journal of Chemistry*, v. 45, n. 3, p. 1658-1666, 2021.

[68] ORENHA, R. P.; MORGON, N. H.; SILVA, G. C. G.; CARAMORI, G. F.; PARREIRA, R. L. T. The π -donor/acceptor trans effect on NO release in ruthenium nitrosyl complexes: a computational insight. *New J Chem*, v. 45, n. 20, p. 8949-8957, 2021.

[69] MACDIARMID, A. G. Preparation of Mono-Halogen Substituted Compounds of Sulphur Nitride. *Nature*, v. 164, n. 4183, p. 1131-1132, 1949.

[70] IACOB, F.; MELTZER, T.; MEZEI, J. Z.; SCHNEIDER, I.; TENNYSON, J. Study of bound and resonant states of NS molecule in the R-matrix approach. **J. Phys. B At. Mol. Opt. Phys.**, 2022.

[71] SOMMERVILLE, W. B. Interstellar radio spectrum lines. **Rep. Prog. Phys.**, v. 40, n. 5, p. 483-565, 1977.

[72] CERNICCHARO, J.; LEFLOCH, B.; AGÚNDEZ, M.; BAILLEUX, S.; MARGULÈS, L.; ROUEFF, E.; BACHILLER, R.; MARCELINO, N.; TERCERO, B.; VASTEL, C.; CAUX, E. Discovery of the ubiquitous cation NS⁺ in space confirmed by laboratory spectroscopy. **Astrophys. J. Lett.**, v. 853, n. 2, p. L22, 2018.

[73] J. CREVIER, T.; LOVELL, S.; M. MAYER, J. An osmium nitrido complex as a π -acid ligand for late transition metals. **Chemical Communications**, n. 21, p. 2371-2372, 1998.

[74] PANDEY, K. K.; PATIDAR, P. Structure and bonding energy calculations of nitrosyl, thionitrosyl and selenonitrosyl complexes [(PNP)Ir(NX)]⁺ (X=O, S, Se): A DFT study. **Polyhedron**, v. 68, p. 87-93, 2014.

[75] GUPTA, M.; SETH, J.; AGARWALA, U. C. Reactivity of RuCl₃(EPh₃)₂S (E=P, As; S=DMSO, DMF, THF, CH₃CHO, CH₃CN, CS₂, (CH₃)₂CO) towards 2,4,6-Trichloro-1,3,5,2,4,6-trithiazine and Substitution Reactions of Ru(NS)Cl₃(EPh₃)(E'Ph₃)(E=P, As; E'=P, As, Sb) with N-Donor Heterocyclic Ligands. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 62, n. 10, p. 3397-3399, 1989.

[76] FERREIRA, F. G.; POLLI, M. C.; FRANCO, Y. O.; FRACETO, L. F. FÁRMACOS: DO DESENVOLVIMENTO À RETIRADA DO MERCADO. **Rev. eletrônica Farm.**, v. 6, n. 1, 2009.

[77] TANDON, H.; CHAKRABORTY, T.; SUHAG, V. A Brief Review on Importance of DFT In Drug Design. v. 7, p. RMES.000668, 2019.

[78] HARTREE, D. R. The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part I. Theory and Methods. **Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society**, v. 24, n. 1, p. 89-110, 1928.

[79] MØLLER, C.; PLESSET, M. S. Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems. **Physical Review**, v. 46, n. 7, p. 618-622, 1934.

[80] SLATER, J. C. The Theory of Complex Spectra. **Physical Review**, v. 34, n. 10, p. 1293-1322, 1929.

[81] CONDON, E. U. The Theory of Complex Spectra. **Physical Review**, v. 36, n. 7, p. 1121-1133, 1930.

[82] HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Physical Review**, v. 136, n. 3B, p. B864-B871, 1964.

[83] KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. A1133-A1138, 1965.

[84] LEWARS, E. G. **Computational chemistry**. 2. Dordrecht, Netherlands: Springer, 2011. 664.

[85] BURKE, K. Perspective on density functional theory. **The Journal of Chemical Physics**, v. 136, n. 15, p. 150901, 2012.

[86] HASNIP, P. J.; REFSON, K.; PROBERT, M. I. J.; YATES, J. R.; CLARK, S. J.; PICKARD, C. J. Density functional theory in the solid state. **Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 372, n. 2011, p. 20130270, 2014.

[87] ZHANG, I. Y.; WU, J.; XU, X. Extending the reliability and applicability of B3LYP. **Chemical Communications**, v. 46, n. 18, p. 3057-3070, 2010.

[88] BURKE, K. Perspective on Density Functional Theory. **The Journal of chemical physics**, v. 136, p. 150901, 2012.

[89] HAUTIER, G.; JAIN, A.; SHYUE, B.; ONG, S. From the computer to the laboratory: Materials discovery and design using first-principles calculations. **Journal of Materials Science**, v. 47, 2012.

[90] BECKE, A. D. Perspective: Fifty years of density-functional theory in chemical physics. **The Journal of Chemical Physics**, v. 140, n. 18, p. 18A301, 2014.

[91] GUNNARSSON, O.; JONES, R. O. Total-energy differences: Sources of error in local-density approximations. **Physical Review B**, v. 31, n. 12, p. 7588-7602, 1985.

[92] PERDEW, J. P.; YUE, W. Accurate and simple density functional for the electronic exchange energy: Generalized gradient approximation. **Physical Review B**, v. 33, n. 12, p. 8800-8802, 1986.

[93] BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. **Physical Review A**, v. 38, n. 6, p. 3098-3100, 1988.

[94] KULLGREN, J.; CASTLETON, C. W. M.; MÜLLER, C.; RAMO, D. M.; HERMANSSON, K. B3LYP calculations of cerium oxides. **The Journal of Chemical Physics**, v. 132, n. 5, p. 054110-054122, 2010.

- [95] BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5648-5652, 1993.
- [96] JENSEN, F. **Introduction to computational chemistry**. 2. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2006. 624.
- [97] VIDAL, L. N.; VAZQUEZ, P. A. M. Electrically polarized valence basis sets for the SBKJC effective core potential developed for calculations of dynamic polarizabilities and Raman intensities. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 131, n. 2, p. 1111, 2012.
- [98] PEINTINGER, M. F.; OLIVEIRA, D. V.; BREDOW, T. Consistent Gaussian basis sets of triple-zeta valence with polarization quality for solid-state calculations. **Journal of Computational Chemistry**, v. 34, n. 6, p. 451-459, 2013.
- [99] STEVENS, W. J.; BASCH, H.; KRAUSS, M. Compact effective potentials and efficient shared-exponent basis sets for the first- and second-row atoms. **The Journal of Chemical Physics**, v. 81, n. 12, p. 6026-6033, 1984.
- [100] PYYKKÖ, P. Relativistic Effects in Structural Chemistry. **Chemical Reviews - CHEM REV**, v. 88, 1988.
- [101] DIRAC, P. A. M. The quantum theory of the electron. **Proc. R. Soc. Lond. A Math. Phys. Sci.**, v. 117, n. 778, p. 610-624, 1928.
- [102] LENTHE, E.; VAN LEEUWEN, R.; BAERENDS, E.; SNIJDERS, J. Relativistic regular two-component Hamiltonians. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 57, p. 281-293, 1996.
- [103] LENTHE, E. V.; BAERENDS, E. J.; SNIJDERS, J. G. Relativistic regular two-component Hamiltonians. **The Journal of Chemical Physics**, v. 99, n. 6, p. 4597-4610, 1993.
- [104] LENTHE, E.; BAERENDS, E.; SNIJDERS, J. G. Relativistic total energy using regular approximations. **Chemical Physics - CHEM PHYS**, v. 101, p. 9783-9792, 1994.
- [105] LENTHE, E.; EHLERS, A.; BAERENDS, E. Geometry optimization in the Zero Order Regular Approximation for relativistic effects. **The Journal of Chemical Physics**, v. 110, p. 8943-8953, 1999.
- [106] NICHOLS, P.; GOVIND, N.; BYLASKA, E. J.; DE JONG, W. A. Gaussian Basis Set and Planewave Relativistic Spin-Orbit Methods in NWChem. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 5, n. 3, p. 491-499, 2009.

- [107] GRIMME, S. Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction. **Journal of Computational Chemistry**, v. 27, n. 15, p. 1787-1799, 2006.
- [108] GRIMME, S.; ANTONY, J.; EHRLICH, S.; KRIEG, H. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. **The Journal of Chemical Physics**, v. 132, n. 15, p. 154104, 2010.
- [109] GRIMME, S.; EHRLICH, S.; GOERIGK, L. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. **Journal of Computational Chemistry**, v. 32, n. 7, p. 1456-1465, 2011.
- [110] FRENKING, G.; SHAIK, S. **The chemical bond**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag, 2014. 438.
- [111] MITORAJ, M. P.; MICHALAK, A.; ZIEGLER, T. A combined charge and energy decomposition scheme for bond analysis. **J. Chem. Theory Comput.**, v. 5, n. 4, p. 962-975, 2009.
- [112] SU, P.; JIANG, Z.; CHEN, Z.; WU, W. Energy Decomposition Scheme Based on the Generalized Kohn–Sham Scheme. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 118, n. 13, p. 2531-2542, 2014.
- [113] SU, P.; LI, H. Energy decomposition analysis of covalent bonds and intermolecular interactions. **The Journal of Chemical Physics**, v. 131, n. 1, p. 014102, 2009.
- [114] SEIDL, A.; GÖRLING, A.; VOGL, P.; MAJEWSKI, J. A.; LEVY, M. Generalized Kohn-Sham schemes and the band-gap problem. **Physical Review B**, v. 53, n. 7, p. 3764-3774, 1996.
- [115] BAER, R.; LIVSHITS, E.; SALZNER, U. Tuned Range-Separated Hybrids in Density Functional Theory. **Annual Review of Physical Chemistry**, v. 61, n. 1, p. 85-109, 2010.
- [116] SU, P.; TANG, Z.; WU, W. Generalized Kohn-Sham energy decomposition analysis and its applications. **WIREs Computational Molecular Science**, v. 10, n. 5, p. e1460, 2020.
- [117] CALDEWEYHER, E.; MEWES, J.-M.; EHLERT, S.; GRIMME, S. Extension and evaluation of the D4 London-dispersion model for periodic systems. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 22, n. 16, p. 8499-8512, 2020.
- [118] WEIGEND, F.; AHLRICHS, R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 7, n. 18, p. 3297-3305, 2005.

[119] ORTOLAN, A. O.; CARAMORI, G. F.; FRENKING, G.; MUÑOZ-CASTRO, A. Role of the cation formal charge in cation- π interaction. A survey involving the [2.2.2]paracyclophane host from relativistic DFT calculations. **New Journal of Chemistry**, v. 39, n. 12, p. 9963-9968, 2015.

[120] NEESE, F. The ORCA program system. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 2, p. 73-78, 2012.

[121] LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 785-789, 1988.

[122] STEVENS, W.; KRAUSS, M.; BASCH, H.; JASIEN, P. Relativistic Compact Effective Potentials and Efficient, Shared-Exponent Basis Sets for the Third-, Fourth-, and Fifth-Row Atoms. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 70, p. 612-630, 2011.

[123] CUNDARI, T. R.; STEVENS, W. J. Effective core potential methods for the lanthanides. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5555-5565, 1993.

[124] BARCA, G. M. J.; BERTONI, C.; CARRINGTON, L.; DATTA, D.; DE SILVA, N.; DEUSTUA, J. E.; FEDOROV, D. G.; GOUR, J. R.; GUNINA, A. O.; GUIDEZ, E.; HARVILLE, T.; IRLE, S.; IVANIC, J.; KOWALSKI, K.; LEANG, S. S.; LI, H.; LI, W.; LUTZ, J. J.; MAGOULAS, I.; MATO, J.; MIRONOV, V.; NAKATA, H.; PHAM, B. Q.; PIECUCH, P.; POOLE, D.; PRUITT, S. R.; RENDELL, A. P.; ROSKOP, L. B.; RUEDENBERG, K.; SATTASATHUCHANA, T.; SCHMIDT, M. W.; SHEN, J.; SLIPCHENKO, L.; SOSONKINA, M.; SUNDRIYAL, V.; TIWARI, A.; GALVEZ VALLEJO, J. L.; WESTHEIMER, B.; WŁOCH, M.; XU, P.; ZAHARIEV, F.; GORDON, M. S. Recent developments in the general atomic and molecular electronic structure system. **The Journal of Chemical Physics**, v. 152, n. 15, p. 154102, 2020.

[125] DORO, F. G.; FERREIRA, K. Q.; DA ROCHA, Z. N.; CARAMORI, G. F.; GOMES, A. J.; TFOUNI, E. The versatile ruthenium(II/III) tetraazamacrocyclic complexes and their nitrosyl derivatives. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 306, p. 652-677, 2016.