



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

Marcielli Indiara de Oliveira

Atividade antibacteriana e propriedades eletrônicas e estruturais de  
complexos organometálicos de rutênio(II) com ligantes do tipo  
aciltiourea

Florianópolis, SC

2025

Marcielli Indiara de Oliveira

Atividade antibacteriana e propriedades eletrônicas e estruturais de  
complexos organometálicos de rutênio(II) com ligantes do tipo  
aciltioureia

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação  
em Química da Universidade Federal de Santa  
Catarina como requisito parcial para a obtenção do  
título de Doutora em Química inorgânica

Orientador: Profa. Dra. Juliana Paula da Silva

Florianópolis, SC

2025

de Oliveira, Marcielli Indiara

Atividade antibacteriana e propriedades eletrônicas e estruturais de complexos organometálicos de rutênio(II) com ligantes do tipo aciltiourea / Marcielli Indiara de Oliveira ; orientador, Juliana Paula da Silva, 2025.

200 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2025.

Inclui referências.

1. Química. 2. organometálicos de Ru(II). 3. aciltioureas. 4. atividade antibacteriana. I. da Silva, Juliana Paula. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

Marcielli Indira de Oliveira

**Título:** Atividade antibacteriana e propriedades eletrônicas e estruturais de complexos organometálicos de rutênio(II) com ligantes do tipo aciltiourea

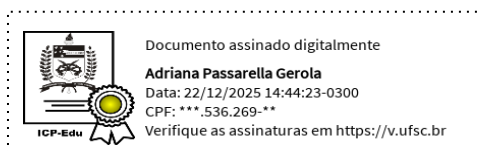
O presente trabalho em nível de Doutorado foi avaliado e aprovado, em 28 de novembro de 2025, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Profª Dra. Legna Andreina Colina-Vegas  
Guangdong Technion – Israel Institute of Technology (GTIT), Shantou - China.

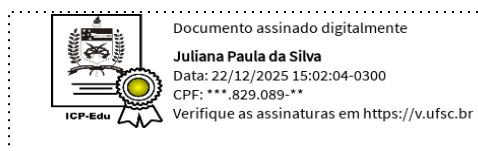
Profª Dra. Beatriz Nogueira da Cunha  
Instituto Federal Goiano – IF Goiano, Campus Ceres

Profª Dra. Christiane Fernandes Horn  
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Doutora em Química atribuído pelo Programa de Pós-Graduação em Química.



Coordenação do Programa de Pós-Graduação



Profª. Dra. Juliana Paula da Silva  
Orientador(a)

Florianópolis, 2025.

Esta tese é dedicada a todos que acreditaram em mim.

## **AGRADECIMENTOS**

Neste momento inesquecível, agradeço ao universo por me conduzir até aqui, pelas bênçãos recebidas e por todas as que ainda estão por vir. Sou profundamente grata pelo presente de estar viva, pela dádiva de poder experimentar o agora. Reconheço o valor das minhas lutas, pois foi através delas que descobri a imensidão da minha força.

Agradeço profundamente a mim mesma pela resiliência e determinação que me fizeram sair da minha cidade e ousar perseguir um sonho que, muitas vezes, pareceu grande demais para quem veio de tão pouco. Enfrentei o desafio de conciliar o doutorado com a licenciatura em Química, o trabalho como professora e os inúmeros fins de semana em que saía de madrugada para realizar trabalhos extras. Foi cansativo, foi intenso, mas acima de tudo foi transformador. Tenho orgulho da mulher que me tornei, de cada escolha que fiz e de cada madrugada em que, mesmo exausta, segui acreditando que valia a pena. Não me arrependo de nada, pois acredito nas minhas convicções e no meu coração, e ele nunca me levou a caminho errado.

À minha família, pelo apoio e incentivo durante toda a minha caminhada. Hoje, ao alcançar esta conquista tão sonhada, carrego comigo não apenas o meu sonho realizado, mas também a certeza de que sou motivo de alegria e orgulho para vocês. Isso, sem dúvida, é uma das maiores honras da minha vida.

À minha orientadora, Profa. Dra. Juliana Paula da Silva, por ter me aceitado em seu laboratório e por toda ajuda para que eu pudesse concluir este trabalho. Ao Prof. Dr. Márcio Peres Araújo, pelas valiosas contribuições nos artigos e pela ajuda com os insumos do laboratório.

Ao meu orientador do mestrado e atual colaborador deste trabalho, Prof. Dr. Sailer Santos dos Santos, por sempre me ajudar, apoiar e incentivar. Reitero aqui o que escrevi nos agradecimentos da minha dissertação: “Serei eternamente grata pela amizade, pelo aprendizado, pela paciência e por acreditar em mim”.

Aos membros da banca, Prof<sup>a</sup>. Dra. Legna Andreina Colina-Vegas, Prof<sup>a</sup>. Dra. Beatriz Nogueira da Cunha e Prof<sup>a</sup>. Dra. Christiane Fernandes Horn, por terem aceitado participar da banca e pelas valiosas sugestões.

Aos membros da banca de qualificação, Prof. Dr. Giovanni Finoto Caramori, Prof. Dr. Eduardo Sidinei Chaves, Prof. Dr. Francisco Fávaro de Assis e Prof<sup>a</sup>. Dra.

Christiane Fernandes Horn, pelas primeiras contribuições e ideias que auxiliaram no direcionamento e no progresso deste trabalho.

À Prof<sup>a</sup>. Dra. Alda Karine Medeiros Holanda e à sua aluna Aryane de Azevedo Pinheiro, pela parceria nos ensaios de atividade biológica, pela disponibilidade e pela eficiência na realização dos experimentos. Ao Prof. Dr. Luis Henrique da Silveira Lacerda e aos seus alunos Vinícius Acir Glitz e Jéssica de Bona, pela colaboração na execução dos ensaios de DFT. Ao Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi, pelas constantes contribuições em cristalografia e pelas conversas enriquecedoras sobre a vida.

Aos colegas do Grupo de Síntese Inorgânica Medicinal e Catálise (GSIMC), pela convivência diária. Em especial, às gurias do laboratório Heloísa, Marina e Suelly por toda a ajuda, pelo incentivo e pelo excelente relacionamento ao longo do meu doutorado. À Suelly, minha dupla imbatível, levo comigo o teu sorriso frouxo, os bolos deliciosos que só você sabe fazer, os passeios com a Mel, as idas às praias, às trilhas e a infinidade de momentos que compartilhamos. Obrigada por sempre estar ao meu lado e por repetir, inúmeras vezes, a frase que me guiou em tantos dias difíceis: “Seja forte e corajosa!”.

Aos amigos do laboratório Solvotur/Polissol, por serem o meu laboratório do coração. Obrigada por me acolherem, por me incluírem nos grupos de WhatsApp, nas festas e em todos os momentos. Agradeço pelo empréstimo (doador) de inúmeros insumos, pelo uso de equipamentos e por toda a ajuda sempre que precisei. Sou eternamente grata a todos os alunos que passaram pelo laboratório durante o meu doutorado. Em especial, à Georgia, que já era minha grande amiga da UFSM, pelo acolhimento no seu apartamento quando cheguei em Florianópolis, pelos mates, pelas idas à praia, pelo treinamento no RMN, pelos insumos e por todo o apoio necessário para que este trabalho pudesse acontecer. Ao Gleiston, meu irmão do coração, sou imensamente grata pela sua amizade, meu mineirinho. Pelos passeios, pelo incentivo, pelas conversas e pela força compartilhada. Tenho muito orgulho da sua trajetória e do quanto dividimos as mesmas angústias ao longo dos nossos doutorados. À Ana Maria, à Cristiane e à Luiza, obrigada pelas boas risadas, pelas fofocas, pelas comilanças no laboratório e por sempre ouvirem minhas angústias e choros. E, por fim, à Juliana Dreyer. Ah, Jú... já te disse inúmeras vezes o quanto você foi especial nesse percurso. Muitas vezes me peguei pensando que, se eu tivesse ouvido

mais os teus conselhos, teria sofrido menos. Obrigada por não ter me deixado desistir, por me aconselhar e por me ouvir quando eu mais precisava.

Aos meus colegas da pós-graduação Carlos, Gabriella, Geovanna, Kelline, Luiz e Scheide pelo convívio nos laboratórios e corredores, pela ajuda sempre que precisei, pelo incentivo nos momentos difíceis e pela amizade construída ao longo desses anos. Cada conversa, risada, desabafo e troca de experiências tornou essa caminhada mais leve e significativa.

Ao pessoal da Central de Análises: ao Seu Maurício, que sempre me recebeu com um sorriso e que, nas sextas-feiras, repetia a clássica frase “hoje é dia de tomar uma”; ao Glauber e à Eliane, pelas excelentes análises de RMN, que demandavam dias de trabalho e muita dedicação; ao Nico, pela análise elementar e pelas inúmeras conversas sobre o doutorado e sobre a vida. À Laís e à Amanda, agradeço pelas conversas, conselhos, incentivo e amizade.

Aos laboratórios LABINC, LABIME e POLIMAT, pela oportunidade de utilizar diversos equipamentos essenciais para o desenvolvimento deste trabalho. Em especial, ao químico Mauro Henrique Dartora Dutra, pelas análises de massas realizadas com agilidade, precisão e eficiência.

Às minhas amigas que estão longe, mas sempre perto Ana, Bruna, Cláudia, Mari e Raquel obrigada por existirem e por participarem constantemente da minha vida. Sou grata pela vida de vocês, por ter com quem contar quando o mundo parece desabar, pelas mensagens constantes, por todo o amor e por me incluírem em suas famílias.

À Leticia, minha amiga e colega desde o mestrado na UFSM, deixo meu sincero agradecimento pelo acolhimento naquele momento em que eu não conseguia fazer a apresentação da tese. Obrigada, simplesmente, por sentar ao meu lado. Sua presença fez toda a diferença.

Foi quando me vi em outro estado e longe da família que entendi a dimensão de um amigo (a). Foram eles que estiveram comigo nos momentos mais difíceis e que me fizeram felizes quando também mais precisei. Uma grande parte de tudo que tenho e que sou (sobretudo profissionalmente) devo aos meus amigos (as). Aqueles que confiam em mim e no meu trabalho. Uma vez li que Vinicius de Moraes escreveu: Eu poderia suportar, embora não sem dor, que tivessem morrido todos os meus amores, mas enlouqueceria se morressem todos os meus amigos! Eu também,

amo-os! E seria injusta se citasse os demais nomes (são muitos). Cada um sabe sua dimensão na minha vida.

Agradeço também ao Departamento de Química e ao Programa de Pós-graduação em Química, a Andrezza e ao Henrique, da secretaria do Programa.

Finalmente gostaria de agradecer ao Cnpq pela concessão da bolsa de estudo e demais recursos financeiros que viabilizaram este trabalho.

*“Construí amigos, enfrentei derrotas, venci obstáculos,  
bati na porta da vida e disse-lhe: Não tenho medo de vivê-la.”*  
Augusto Cury

## RESUMO

Este trabalho descreve a síntese, caracterização estrutural, estabilidade, estudos computacionais por DFT e aplicação antibacteriana de 11 complexos organometálicos de Ru(II) contendo ligantes do tipo aciltioureias com variação nos grupos terminais: *N*-benzoil(*N*',*N*'-dietiltioureia) (**HL<sup>a</sup>**), *N*-benzoil(*N*',*N*'-diisobutiltioureia) (**HL<sup>b</sup>**), *N*-benzoil(morfoltioureia) (**HL<sup>c</sup>**) e *N*-benzoil(*N*',*N*'-dibenziltioureia) (**HL<sup>d</sup>**), sendo dez deles inéditos. Os complexos isolados foram subdivididos em três séries distintas de fórmula geral [Ru( $\eta^6$ -*p*-cim)(HL- $\kappa$ S)(Cl)<sub>2</sub>] (**1a-1d** – **série 1**) e [Ru( $\eta^6$ -*p*-cim)(HL- $\kappa$ S)<sub>2</sub>(Cl)]<sup>+</sup> (**2a-2c** – **série 2**) e [Ru( $\eta^6$ -*p*-cim)(L- $\kappa^2$ O,S)(Cl)] (**3a**; **3d** – **série 3**). Os complexos foram caracterizados por técnicas de calorimetria de varredura diferencial, condutividade, análise elementar, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis, espectrometria de massas por ionização por electrospray (ESI-MS), ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, e difração de raios X em monocristal (DRX), quando possível para cada complexo. A estabilidade dos complexos em DMSO foi estudada a partir de análises de RMN de <sup>1</sup>H e condutividade dos complexos em DMSO-d<sub>6</sub> durante o período de 72 horas. Ademais, uma série de estudos de atividade antibacteriana utilizando bactérias Gram-positivas: *S. aureus* (ATCC 25923, ATCC 700698 e JKD 6008), *S. epidermidis* (ATCC 12228 e ATCC 35984) e Gram-negativas: *E. Coli* ATCC 11303 e *P. aeruginosa* ATCC10145, foram realizados com o precursor, ligantes livres, complexos e os medicamentos de referência oxacilina e tetraciclina. Nenhum dos compostos apresentou atividade perceptível contra as bactérias Gram-negativas, mesmo na maior concentração testada (500 µg mL<sup>-1</sup>). Por outro lado, os complexos **1a-1d**, **2a.BF<sub>4</sub>-2c.BF<sub>4</sub>** e **3a**, **3d** demonstraram atividade antibacteriana promissora contra as bactérias Gram-positivas *S. aureus* e *S. epidermidis* (7,8–15,6 µg mL<sup>-1</sup>). Os menores valores de CIM e CBM foram observados para os complexos **1a**, **2a.BF<sub>4</sub>**, **3a** e **3d** em todas as cepas bacterianas Gram(+) testadas. Entre eles, os compostos **1a**, **3a** e **3d** exibiram a melhor atividade, especialmente contra cepas resistentes de *S. aureus* (ATCC 700698 e JKD 6008), superando inclusive os medicamentos de referência oxacilina e tetraciclina. Os complexos **3a** e **3d** se destacaram (CIM de 7,8 µg mL<sup>-1</sup>) em três das cinco bactérias avaliadas, além de apresentarem baixos valores de CBM. Ademais, os complexos não exibiram toxicidade para a linhagem de fibroblastos murinos (L929) em concentrações de até 31,2 µg mL<sup>-1</sup> após 72 h de exposição.

Palavras-chave: organometálicos de Ru(II); aciltioureias; atividade antibacteriana.

## ABSTRACT

This work describes the synthesis, structural characterization, stability, DFT computational studies, and antibacterial application of 11 organometallic Ru(II) complexes containing acylthiourea-type ligands with variations in the terminal groups: *N*-benzoyl(*N,N*-diethylthiourea) (**HL<sup>a</sup>**), *N*-benzoyl(*N,N*-diisobutylthiourea) (**HL<sup>b</sup>**), *N*-benzoyl(morpholinylthiourea) (**HL<sup>c</sup>**), and *N*-benzoyl(*N,N*-dibenzylthiourea) (**HL<sup>d</sup>**), ten of which are novel. The isolated complexes were subdivided into three distinct series with general formulas [Ru( $\eta^6$ -p-cym)(HL- $\kappa$ S)(Cl)<sub>2</sub>] (**1a–1d – series 1**), [Ru( $\eta^6$ -p-cym)(HL- $\kappa$ S)<sub>2</sub>(Cl)]<sup>+</sup> (**2a–2c – series 2**), and [Ru( $\eta^6$ -p-cym)(L- $\kappa^2$ O,S)(Cl)] (**3a, 3d – series 3**). The complexes were characterized by differential scanning calorimetry, molar conductivity, elemental analysis, infrared vibrational spectroscopy, UV–Vis electronic spectroscopy, electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS), <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy, and single-crystal X-ray diffraction (SC-XRD), when possible, for each complex. The stability of the complexes in DMSO was investigated using <sup>1</sup>H NMR and conductivity measurements in DMSO-*d*<sub>6</sub> over a period of 72 hours. Furthermore, a series of antibacterial activity studies using Gram-positive bacteria *S. aureus* (ATCC 25923, ATCC 700698, and JKD 6008) and *S. epidermidis* (ATCC 12228 and ATCC 35984) and Gram-negative bacteria *E. coli* ATCC 11303 and *P. aeruginosa* ATCC 10145 were conducted with the precursor, free ligands, complexes, and the reference drugs oxacillin and tetracycline. None of the compounds showed perceptible activity against Gram-negative bacteria, even at the highest tested concentration (500  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ). In contrast, complexes **1a–1d**, **2a.BF<sub>4</sub>–2c.BF<sub>4</sub>**, and **3a, 3d** exhibited promising antibacterial activity against the Gram-positive bacteria *S. aureus* and *S. epidermidis* (7.8–15.6  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ). The lowest MIC and MBC values were observed for complexes **1a**, **2a.BF<sub>4</sub>**, **3a**, and **3d** across all tested Gram(+) strains. Among them, complexes **1a**, **3a**, and **3d** showed the best activity, particularly against resistant strains of *S. aureus* (ATCC 700698 and JKD 6008), outperforming the reference drugs oxacillin and tetracycline. Complexes **3a** and **3d** stood out (MIC of 7.8  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) in three of the five bacteria evaluated and presented low MBC values. Moreover, the complexes did not exhibit toxicity toward the murine fibroblast cell line (L929) at concentrations up to 31.2  $\mu\text{g mL}^{-1}$  after 72 h of exposure.

Keywords: Ru(II) organometallics; acylthioureas; antibacterial activity.

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 – Fórmula estrutural genérica das <i>N</i> -aroil(acil)- <i>N'</i> , <i>N'</i> -substituídas, onde $R^1$ = aroil ou acil, $R^2$ e $R^3$ = alquil ou morfolil. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 22 |
| Figura 2 – Estrutura dos complexos denominados ICR(KP418), KP1019, KP1339, NAMI e NAMI-A.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 25 |
| Figura 3 – Representação de uma bactéria Gram-positiva (esquerda) e de uma Gram-negativa (direita). As estruturas descritas em azul são encontradas somente em bactérias Gram-negativas. ....                                                                                                                                                                                                                                                                         | 26 |
| Figura 4 – Lista das 15 bactérias mais perigosas e seus respectivos antibióticos de resistência. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 27 |
| Figura 5 – Representação estrutural de complexos mononucleares de polipiridilrutênio(II) com atividade antibacteriana: (a) $[Ru(fen)_3]^{2+}$ e (b) $[Ru(Me_4fen)_3]^{2+}$ .....                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 29 |
| Figura 6 – Estrutura geral de areno complexos de rutênio $[RuX(\eta^6\text{-areno})(Y)(Z)]$ . ...                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 31 |
| Figura 7 – Estrutura química geral dos complexos denominados RAPTAS.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 32 |
| Figura 8 – Estrutura química dos complexos: a) RAED-C e b) RM175.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 33 |
| Figura 9 – Estrutura dos ligantes aciltioureias (a) monopodais e (b) bipodais. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 35 |
| Figura 10 – Principais modos de coordenação de aciltioureias monopodais e bipodais. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 36 |
| Figura 11 – Principais conformações das estruturas dos ligantes aciltioureias.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 37 |
| Figura 12 – Modos de coordenação para complexos organometálicos de Ru(II) com ligantes aciltioureia.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 38 |
| Figura 13 – Representação da estrutura molecular dos complexos organometálicos de Ru(II) com ligantes da classe das aciltioureias, onde $R_1$ = fenila (a), <i>o</i> -toluidina (b), benzila (c) e naftila (d). Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) protonados do ligante. ....                                                                                                                                               | 39 |
| Figura 14 – Representação molecular da estrutura do complexo $L_2$ . O contraíon $PF_6^-$ e os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) protonados do ligante.....                                                                                                                                                                                                                                                                    | 40 |
| Figura 15 – Representação molecular da estrutura do complexo $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(PPh_3)(N\text{-}(2\text{-furoil})\text{-}N'\text{-}(2\text{-furfuril})\text{tioureia})Cl]PF_6$ (a) e $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(PPh_3)(N\text{-}(2\text{-furoil})\text{-}N'\text{-}(2\text{-furfuril})\text{tioureia})]PF_6$ (b). Os contraíons $PF_6^-$ e os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) protonados do ligante..... | 41 |
| Figura 16 – Representação molecular da estrutura do complexo $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(PPh_3)(N\text{-}(\text{benzoil})\text{-}N'\text{-}N'\text{-dietiltioureia})Cl]PF_6$ (a) e $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(PPh_3)(N\text{-}(\text{benzoil})\text{-}N'\text{-}N'\text{-dietiltioureia})]PF_6$ (b). Os contraíons $PF_6^-$ e os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) quando o ligante está neutro. ....               | 42 |
| Figura 17 – Representação molecular da estrutura dos complexos (a) e (b), respectivamente. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) do ligante neutro. ....                                                                                                                                                                                                                                                                        | 44 |
| Figura 18 – Representação molecular da estrutura do complexo (a). Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) do ligante neutro. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 45 |
| Figura 19 – Esquema de síntese do precursor $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cim})Cl_2]_2$ . ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 51 |
| Figura 20 – Esquema geral de síntese das aciltioureias. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 52 |
| Figura 21 – Esquema geral da síntese dos complexos monodentados neutros. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 54 |
| Figura 22 – Esquema de síntese dos complexos monodentados catiônicos. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 57 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 23 – Esquema de síntese dos complexos bidentados aniônicos. ....                                                                                                                                                                                                                               | 61 |
| Figura 24 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do precursor dimérico $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})\text{Cl}_2]_2$ , obtido em $\text{CDCl}_3$ . ....                                                                                                                                           | 71 |
| Figura 25 – Espectros de $^1\text{H}$ dos ligantes $\text{HL}^a$ , $\text{HL}^b$ , $\text{HL}^c$ e $\text{HL}^d$ , obtido em $\text{DMSO-d}_6$ . ....                                                                                                                                                 | 74 |
| Figura 26 – Rota esquemática para obtenção de complexos monodentados neutros ( <b>1a–1d</b> ), complexos bidentados catiônicos ( <b>2a.X–2c.X</b> ) e complexos bidentados aniônicos ( <b>3a;3d</b> ) com os respectivos ligantes aciltioureas.....                                                   | 75 |
| Figura 27 – Espectros de $^1\text{H}$ dos complexos <b>1a</b> e <b>1b</b> , obtidos em $\text{CDCl}_3$ . ....                                                                                                                                                                                         | 77 |
| Figura 28 – Espectros de $^1\text{H}$ dos ligantes <b>1c</b> e <b>1d</b> , obtidos em $\text{CDCl}_3$ . ....                                                                                                                                                                                          | 78 |
| Figura 29 – Espectro de infravermelho comparativo do ligante $\text{HL}^a$ e do respectivo complexo <b>1a</b> . ....                                                                                                                                                                                  | 79 |
| Figura 30 – Espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo <b>1a</b> , em diclorometano.....                                                                                                                                                                                                    | 80 |
| Figura 31 – Representação da unidade assimétrica do complexo <b>1a</b> . Átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) protonados do ligante.....                                                                                                                          | 83 |
| Figura 32 – (a) Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial $P1$ extraído da <i>International Tables for Crystallography</i> . (b) Representação sistemática da cela unitária do composto <b>1a</b> . Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza. ....     | 83 |
| Figura 33 – Representação da unidade assimétrica do complexo (a) <b>1b</b> e (b) <b>1c</b> . Átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) protonados do ligante.....                                                                                                      | 84 |
| Figura 34 – (a) Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial $Pccn$ extraído da <i>International Tables for Crystallography</i> . (b) Representação sistemática da cela unitária do composto <b>1b</b> . Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza. ....   | 84 |
| Figura 35 – (a) Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial $P2_1/n$ extraído da <i>International Tables for Crystallography</i> . (b) Representação sistemática da cela unitária do composto <b>1c</b> . Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza. .... | 85 |
| Figura 36 – Representação da unidade assimétrica do complexo <b>1d</b> . Átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) protonados do ligante.....                                                                                                                          | 85 |
| Figura 37 – (a) Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial $P2_1/n$ extraído da <i>International Tables for Crystallography</i> . (b) Representação sistemática da cela unitária do composto <b>1d</b> . Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza. .... | 86 |
| Figura 38 – Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para os complexos <b>2a.BF<sub>4</sub></b> , <b>2b.BF<sub>4</sub></b> , <b>2c.BF<sub>4</sub></b> , obtidos em $\text{CDCl}_3$ . ....                                                                                                                      | 89 |
| Figura 39 – Espectros de infravermelho comparativos do ligante $\text{HL}^a$ e do respectivo complexo <b>2a.BF<sub>4</sub></b> . ....                                                                                                                                                                 | 91 |
| Figura 40 – Espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo <b>2a.BF<sub>4</sub></b> , em diclorometano.....                                                                                                                                                                                     | 92 |
| Figura 41 – Representação da unidade assimétrica do complexo <b>2a.BF<sub>4</sub></b> . Os contraíons $\text{BF}_4^-$ e os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) protonados do ligante.....                                                                        | 95 |
| Figura 42 – (a) Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial $P2_12_12_1$ extraído da <i>International Tables for Crystallography</i> . (b)                                                                                                                                |    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Representação sistemática da cela unitária do composto <b>2a.BF<sub>4</sub></b> . Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza. ....                                                                                                                                                                                   | 96  |
| Figura 43 – Representação da unidade assimétrica do complexo <b>2b.BF<sub>4</sub></b> . Os contraíons BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> e os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) protonados do ligante.....                                                                                         | 96  |
| Figura 44 – (a) Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial <i>P2<sub>1</sub>/n</i> extraído da <i>International Tables for Crystallography</i> . (b) Representação sistemática da cela unitária do composto <b>2b.BF<sub>4</sub></b> . Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza. .... | 97  |
| Figura 45 – Representação da unidade assimétrica do complexo <b>2c.BF<sub>4</sub></b> . Os contraíons BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> e os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) protonados do ligante.....                                                                                         | 97  |
| Figura 46 – (a) Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial <i>P2<sub>1</sub>/n</i> extraído da <i>International Tables for Crystallography</i> . (b) Representação sistemática da cela unitária do composto <b>2c.BF<sub>4</sub></b> . Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza. .... | 98  |
| Figura 47 – Espectros de <sup>1</sup> H dos complexos 3a e 3d, obtidos em DMSO-d <sub>6</sub> . ....                                                                                                                                                                                                                                | 101 |
| Figura 48 – Espectros de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} para os complexos <b>1a</b> , <b>2a.BF<sub>4</sub></b> e <b>3a</b> . ....                                                                                                                                                                         | 102 |
| Figura 49 – Espectro de infravermelho comparativo do ligante <b>HL<sup>a</sup></b> e do respectivo complexo <b>3a</b> . ....                                                                                                                                                                                                        | 103 |
| Figura 50 – Espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo <b>3a</b> , em diclorometano.....                                                                                                                                                                                                                                  | 104 |
| Figura 51 – Representação da unidade assimétrica do complexo <b>3a</b> . Átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza. ....                                                                                                                                                                                               | 106 |
| Figura 52 – (a) Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial <i>P1</i> extraído da <i>International Tables for Crystallography</i> . (b) Representação sistemática da cela unitária do composto <b>3a</b> . Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza. ....                              | 107 |
| Figura 53 – Representação da unidade assimétrica do complexo <b>3d</b> . Átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza. ....                                                                                                                                                                                               | 107 |
| Figura 54 – (a) Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial <i>P1</i> extraído da <i>International Tables for Crystallography</i> . (b) Representação sistemática da cela unitária do composto <b>3d</b> . Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza. ....                              | 108 |
| Figura 55 – Representação molecular da estrutura do complexo (Pt(HL-κS) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ). Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) protonados do ligante.....                                                                                                                      | 110 |
| Figura 56 – Espectro de <sup>1</sup> H da reação do complexo <b>1a</b> em diferentes tempos, obtido em CDCl <sub>3</sub> . ....                                                                                                                                                                                                     | 112 |
| Figura 57 – Espectro de <sup>1</sup> H da reação do complexo <b>1a</b> em diferentes tempos, obtido em CD <sub>3</sub> OD. ....                                                                                                                                                                                                     | 113 |
| Figura 58 – Espectros de RMN de <sup>1</sup> H em DMSO-d <sub>6</sub> dos complexos: a) <b>[Ru(η<sup>6</sup>-p-cim)Cl<sub>2</sub>(DMSO)]</b> ; b) ligante livre “ <b>HL<sup>a</sup></b> ”; c) complexo <b>1a</b> ; e d) complexo <b>2a</b> . ...                                                                                    | 115 |
| Figura 59 – Esquema das espécies majoritárias formadas a partir do complexo <b>1a</b> e <b>2a</b> após a adição de DMSO-d <sub>6</sub> .....                                                                                                                                                                                        | 115 |
| Figura 60 – Espectros de RMN de <sup>1</sup> H em DMSO-d <sub>6</sub> dos complexos <b>1a</b> , <b>2a</b> e <b>3a</b> , registrados ao longo de 72 horas. ....                                                                                                                                                                      | 116 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figura 61 – Esquema das espécies minoritárias formadas a partir do complexo <b>1a</b> e <b>2a</b> após a adição de DMSO-d <sub>6</sub> .....                                                                                                                                                                               | 117 |
| Figura 62 – Energia livre de Gibbs relativa (kcal mol <sup>-1</sup> ) e estruturas otimizadas para os isômeros <b>1a</b> , <b>1d</b> e <b>3d</b> calculadas no nível BP86/SARC-ZORA-TZVPP/SARC(J) para rutênio e BP86/ZORA-def2-TZVPP/SARC(J) para os demais átomos. ...                                                   | 119 |
| Figura 63 – Níveis de energia e contornos das isossuperfícies (0,07 a.u.) para os compostos <b>1a</b> , <b>2a.BF<sub>4</sub></b> e <b>3a</b> . ....                                                                                                                                                                        | 121 |
| Figura 64 – Efeitos do complexo <b>1a</b> sobre a viabilidade de fibroblastos murinos L929 ao longo do tempo. O controle negativo consistiu em DMEM suplementado com 10% de SFB e 1% de DMSO P.A. Os dados são expressos como média ± DP. P < 0,0001 (****) quando comparado ao controle. ....                             | 125 |
| Figura 65 – Efeitos do complexo <b>2a.BF<sub>4</sub></b> na viabilidade de fibroblastos murinos L929 ao longo do tempo. O controle negativo consistiu em DMEM suplementado com 10% de FBS e 1% de DMSO P.A. Os dados são expressos como média ± DP. P < 0,0001 (****) e P < 0,01 (**), quando comparados ao controle. .... | 126 |
| Figura 66 – Efeitos do complexo <b>3a</b> na viabilidade de fibroblastos murinos L929 ao longo do tempo. O controle negativo consistiu em DMEM suplementado com 10% de FBS e 1% de DMSO P.A. Os dados são expressos como média ± DP. P < 0,0001 (), P < 0,001 (*) e P < 0,01 (), quando comparados ao controle.....        | 126 |

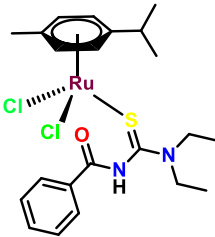
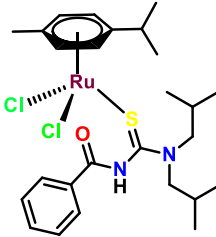
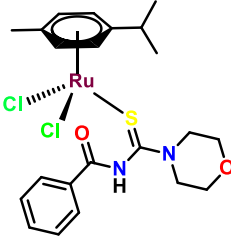
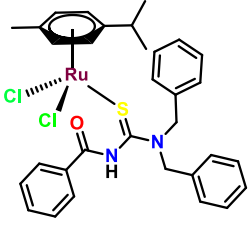
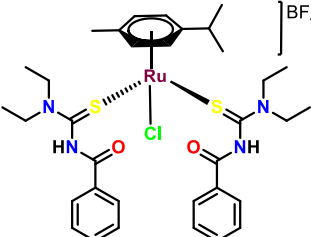
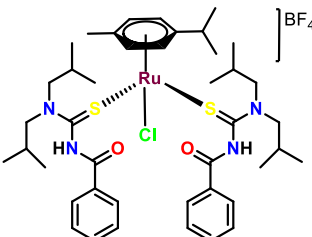
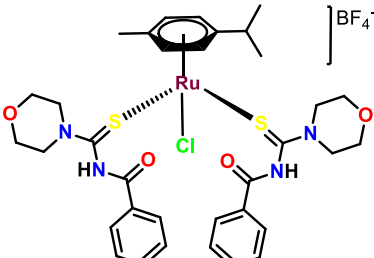
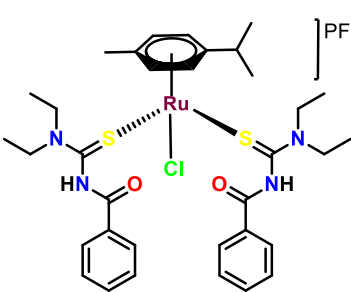
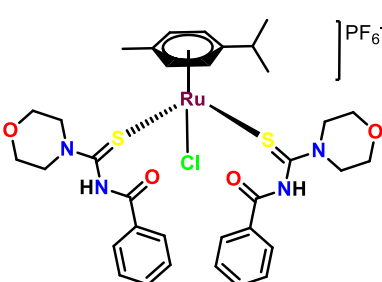
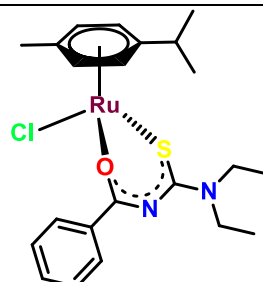
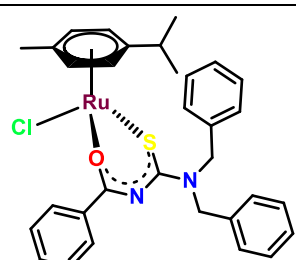
## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 1 – Complexos organometálicos de Ru(II) com atividade antibacteriana. ....                                                                                                                                             | 34  |
| Tabela 2 – Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada para os complexos <b>1a</b> e <b>1b</b> . ....                                                                      | 63  |
| Tabela 3 – Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada para os complexos <b>1c</b> e <b>1d</b> . ....                                                                      | 64  |
| Tabela 4 – Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada para o complexo <b>2a.BF<sub>4</sub></b> e <b>2b.BF<sub>4</sub></b> . ....                                          | 65  |
| Tabela 5 – Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada para o complexo <b>2c.BF<sub>4</sub></b> . ....                                                                     | 66  |
| Tabela 6 – Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada para os complexos <b>3a</b> e <b>3d</b> . ....                                                                      | 67  |
| Tabela 7 – Valores dos deslocamentos (NH) em ppm e pKa para as diferentes aminas presentes nos ligantes. ....                                                                                                                 | 73  |
| Tabela 8 – Relação das principais bandas dos ligantes e complexos observadas nos espectros na região do IV, em cm <sup>-1</sup> . ....                                                                                        | 80  |
| Tabela 9 – Comprimento de onda de absorção máxima (λ,nm) e coeficientes de absortividade molar (ε (L mol <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )) dos complexos da 1ª série. ....                                                    | 81  |
| Tabela 10 – Valores retirados da análise de massas dos complexos <b>1a–1d</b> . ....                                                                                                                                          | 81  |
| Tabela 11 – Dados de análise elementar e condutividade molar (Λ) dos complexos da 1ª série. ....                                                                                                                              | 82  |
| Tabela 12 – Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para os complexos <b>1a–1d</b> . ....                                                                                                                      | 87  |
| Tabela 13 – Distâncias intermoleculares N–H···Cl para os complexos <b>1a–1d</b> . ....                                                                                                                                        | 88  |
| Tabela 14 – Relação das principais bandas dos ligantes e complexos observadas nos espectros na região do IV, em cm <sup>-1</sup> . ....                                                                                       | 91  |
| Tabela 15 – Comprimento de onda de absorção máxima (λ,nm) e coeficientes de absortividade molar (ε (L mol <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )) dos complexos <b>2a.BF<sub>4</sub>–2c.BF<sub>4</sub></b> . ....                   | 92  |
| Tabela 16 – Valores retirados da análise de massas dos complexos <b>2a.BF<sub>4</sub>–2c.BF<sub>4</sub></b> . ....                                                                                                            | 93  |
| Tabela 17 – Dados de análise elementar e condutividade molar (Λ) dos complexos da 2ª série. ....                                                                                                                              | 94  |
| Tabela 18 – Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para os complexos <b>2a.BF<sub>4</sub>–2c.BF<sub>4</sub></b> . ....                                                                                        | 99  |
| Tabela 19 – Distâncias intermoleculares N–H···Cl para os complexos. ....                                                                                                                                                      | 99  |
| Tabela 20 – Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para os complexos <b>3a</b> e <b>3d</b> . ....                                                                                                             | 109 |
| Tabela 21 – Concentrações inibitórias mínimas (CIMs) e concentrações bactericidas mínimas (CBMs) dos complexos <b>1a–1d</b> , <b>2a.BF<sub>4</sub>–2c.BF<sub>4</sub></b> e <b>3a;3d</b> contra bactérias Gram-positivas. .... | 124 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|              |                                                                                                                                       |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AE</b>    | Análise elementar                                                                                                                     |
| <b>ATCC</b>  | Coleção de Culturas Tipo Americano, sigla do inglês ( <i>American Type Culture Collection</i> )                                       |
| <b>ATR</b>   | Refletância total atenuada, sigla do inglês ( <i>Attenuated total reflectance</i> )                                                   |
| <b>DSC</b>   | Calorimetria Exploratório Diferencial, sigla do inglês ( <i>Differential scanning calorimetry</i> )                                   |
| <b>DFT</b>   | Teoria do Funcional da Densidade, sigla do inglês ( <i>Density functional theory</i> )                                                |
| <b>DMSO</b>  | Dimetilsulfóxido                                                                                                                      |
| <b>en</b>    | etilenodiamina                                                                                                                        |
| <b>FBS</b>   | Soro fetal bovino, sigla do inglês ( <i>Fetal Bovine Serum</i> )                                                                      |
| <b>FDA</b>   | Administração de Alimentos e Medicamentos, sigla do inglês ( <i>Food and Drug Administration</i> )                                    |
| <b>fen</b>   | fenantrolina                                                                                                                          |
| <b>HL</b>    | ligante neutro                                                                                                                        |
| <b>i-pr</b>  | isopropil                                                                                                                             |
| <b>Me</b>    | metila                                                                                                                                |
| <b>MeOH</b>  | metanol                                                                                                                               |
| <b>M.M.</b>  | Massa molar                                                                                                                           |
| <b>MTT</b>   | brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio, do inglês (3-(4,5-dimethylthiazol-2yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide) |
| <b>p-cim</b> | para-cimeno                                                                                                                           |
| <b>RMN</b>   | ressonância magnética nuclear                                                                                                         |
| <b>v</b>     | estiramento                                                                                                                           |

## LISTA DE COMPLEXOS

| Monodentados Neutros                                                                 |                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|     | <b>1a</b>                |
|    | <b>1b</b>                |
|     | <b>1c</b>                |
|    | <b>1d</b>                |
| Monodentados Catiônicos                                                              |                          |
|    | <b>2a.BF<sub>4</sub></b> |
|   | <b>2b.BF<sub>4</sub></b> |
|   | <b>2c.BF<sub>4</sub></b> |
|  | <b>2a.PF<sub>6</sub></b> |
|   | <b>2c.PF<sub>6</sub></b> |
| Bidentados Aniônicos                                                                 |                          |
|   | <b>3a</b>                |
|  | <b>3d</b>                |

## SUMÁRIO

|                                                                                                      |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>                                                                            | <b>21</b> |
| <b>2 REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO .....</b>                                                             | <b>23</b> |
| 2.1 Complexos de rutênio na medicina .....                                                           | 23        |
| 2.2 Complexos organometálicos de rutênio .....                                                       | 30        |
| 2.3 Ligantes aciltioureias .....                                                                     | 35        |
| 2.4 Complexos organometálicos de rutênio com ligantes aciltioureias .....                            | 37        |
| <b>3 OBJETIVOS .....</b>                                                                             | <b>46</b> |
| 3.1 Objetivo Geral .....                                                                             | 46        |
| 3.2 Objetivos Específicos .....                                                                      | 46        |
| 4.1 Materiais e métodos .....                                                                        | 47        |
| 4.1.1 Solventes e reagentes .....                                                                    | 47        |
| 4.2 Métodos de caracterização dos produtos .....                                                     | 47        |
| 4.2.1 Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC) .....                                              | 47        |
| 4.2.2 Condutividade Molar .....                                                                      | 47        |
| 4.2.3 Análise Elementar .....                                                                        | 48        |
| 4.2.4 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) ..... | 48        |
| 4.2.5 Espectroscopia Eletrônica na região do UV-Vis .....                                            | 48        |
| 4.2.6 Espectrometria de massas por ionização por electrospray (ESI-MS) .....                         | 48        |
| 4.2.7 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e de Hidrogênio e Carbono-13. ....       | 49        |
| 4.2.8 Difração de Raios X em Monocristal (DRX) .....                                                 | 49        |
| 4.2.9 Cálculos teóricos .....                                                                        | 50        |
| 4.3 Síntese do precursor .....                                                                       | 51        |
| 4.4 Síntese dos ligantes .....                                                                       | 51        |
| 4.5 Síntese dos complexos .....                                                                      | 54        |
| 4.5.1 Série 1 – Complexos monodentados neutros .....                                                 | 54        |
| 4.5.2 Série 2 – Complexos monodentados catiônicos .....                                              | 57        |
| 4.5.3 Série 3 – Complexos bidentados aniônicos .....                                                 | 61        |
| 4.6 Atividade antibacteriana .....                                                                   | 68        |
| 4.7 Ensaio de viabilidade celular .....                                                              | 69        |
| <b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>                                                                | <b>71</b> |
| 5.1 Caracterização do precursor dimérico $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cim})Cl_2]_2$ .....              | 71        |
| 5.2 Caracterização dos ligantes (HL <sup>a</sup> - HL <sup>d</sup> ) .....                           | 72        |
| 5.3 Caracterização dos complexos .....                                                               | 74        |
| 5.3.1 Discussão dos complexos da série 1 – Monodentados neutros .....                                | 75        |

|                                                                          |            |
|--------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.3.2 Discussão dos complexos da série 2 – Monodentados catiônicos ..... | 88         |
| 5.3.3 Discussão dos complexos da série 3 – Bidentados aniônicos .....    | 100        |
| 5.4 Estudos de estabilidade .....                                        | 114        |
| 5.5 Cálculos teóricos .....                                              | 118        |
| 5.6 Atividade antibacteriana .....                                       | 122        |
| 5.7 Efeito dos complexos sobre a linhagem celular eucariótica L929 ..... | 125        |
| <b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>                                      | <b>127</b> |
| <b>APÊNDICES .....</b>                                                   | <b>142</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A química dos complexos de metais de transição tem despertado cada vez mais interesse devido à sua ampla variedade de aplicações, especialmente na atividade biológica. Em particular, a atividade antibacteriana desses complexos oferece novas possibilidades para o combate a infecções bacterianas resistentes a antibióticos convencionais (Frei *et al.*, 2023).

Foi a partir das pesquisas com complexos de platina, na década de 1960, focadas na atividade antitumoral, que os complexos metálicos começaram a receber destaque (Rosenberg, Van Camp, Krigas, 1965; Rosenberg *et al.*, 1969). O complexo *cis*-diaminodicloroplatina(II), conhecido como “cisplatina”, é um dos fármacos mais utilizados no combate a diversos tipos de câncer (Dasari. Tchounwou, 2014) e representa um marco na química inorgânica medicinal.

No entanto, o uso da cisplatina apresenta efeitos adversos devido à sua toxicidade e/ou resistência das células tumorais (Ndagi, Mhlongo, Soliman, 2017; Ghosh, 2019). Essas desvantagens impulsionaram o desenvolvimento de drogas baseadas em outros metais, como o rutênio, cujos complexos têm demonstrado menor toxicidade quando comparados aos complexos de platina (Mohan, Subarkhan, Ramesh, 2018).

Além disso, algumas propriedades, como a velocidade de troca de ligantes, a faixa de estados de oxidação, a alta seletividade em células tumorais e a capacidade do rutênio de mimetizar o ferro na ligação com certas moléculas biológicas como albumina e transferrina, tornam os complexos de rutênio alternativas interessantes para aplicação como agentes citotóxicos (Pal, Nandi, Mukherjee, 2018). No entanto, embora o rutênio e o ferro sejam comparados devido ao fato de pertencerem ao mesmo grupo da tabela periódica, alguns autores rebatem essa similaridade devido a diferenças em propriedades como raio e labilidade.

Nesse contexto, alguns complexos de Ru(III), como o KP1019 e o NAMI-A, se destacam por sua atividade citotóxica, cujos estudos alcançaram os estágios de fase clínica I e I/II, respectivamente (Alessio; Messori, 2019), impulsionando a busca por novos compostos.

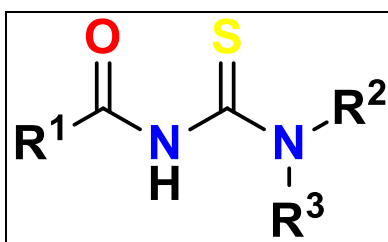
Outra classe de complexos de rutênio que recebe destaque no âmbito da química medicinal refere-se aos organometálicos de Ru(II), particularmente os da

classe Ru(II)-areno. Quando comparados aos complexos de Ru(III), esses compostos apresentam menor caráter  $\pi$ -aceptor do centro metálico (Hairat, Zaki, 2021). Essa característica aumenta a labilidade dos ligantes, acelerando a hidrólise e favorecendo a interação com sítios específicos de biomoléculas, o que contribui para uma maior atividade citotóxica (Honorato et al., 2020).

Os complexos mais promissores da classe dos Ru(II)-areno são o RAPTA-C e o RAED-C (Cunha *et al.*, 2020). Além desses, diversos outros complexos com diferentes ligantes arenos e ligantes auxiliares, mono e bidentados, têm sido alvo de estudos visando aplicações biológicas.

Dentre esses ligantes, as aciltioureas (Figura 1) se destacam por sua versatilidade, possuindo átomos doadores duros (O), macios (S) e intermediários (N), o que permite diferentes modos de coordenação com diversos centros metálicos (Oliveira *et al.*, 2020).

Figura 1 – Fórmula estrutural genérica das *N*-aróil(acil)-*N',N'*-substituídas, onde  $R^1$  = aróil ou acil,  $R^2$  e  $R^3$  = alquil ou morfolil.



A química de coordenação desse tipo de ligante já é bem estabelecida na literatura, mas ainda é recente quando se trata de complexos organometálicos Ru(II)-areno, principalmente no que diz respeito ao entendimento de seus modos de coordenação. Além disso, embora muitos desses complexos apresentem atividade anticancerígena, a atividade antibacteriana ainda é pouco estudada, tornando-se uma alternativa interessante para pesquisas envolvendo este metal tão importante na química inorgânica medicinal.

Portanto, a proposta deste trabalho é analisar os orbitais moleculares de fronteira (HOMO e LUMO), por meio de estudos de DFT, bem como avaliar a estabilidade, a atividade antibacteriana e a toxicidade de complexos de Ru(II)-areno contendo ligantes do tipo aciltiourea, com o objetivo de determinar o potencial citotóxico desses complexos e identificar candidatos promissores para estudos futuros, colaborando, assim, para o desenvolvimento de novos metalofármacos.

## 2 REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

### 2.1 Complexos de rutênio na medicina

Os primeiros estudos envolvendo a aplicação de metais de transição para aplicação biológica foram relatados em 1931 pelos pesquisadores Collier e Krauss, com o objetivo de testar a eficácia de sais inorgânicos contra tumores de Ehrlich implantados em camundongos. Tais espécies apresentaram atividade significativa, porém estudos posteriores não foram relatados uma vez que foi constatado que a atividade estava associada ao ligante e não ao complexo (Collier; Krauss, 1931).

Em 1952, Dwyer e colaboradores relataram o primeiro exemplo de uma série de complexos de rutênio estudados quanto à sua ação citotóxica, bacteriostática, bactericida e na inibição de enzimas. Nesse estudo, foi evidenciado que os complexos catiônicos de polipiridilrutênio(II) apresentaram boa atividade biológica, contudo, não receberam a devida atenção na época (Dwyer *et al.*, 1952).

A atividade biológica de complexos metálicos somente voltou a ser alvo de interesse nas pesquisas em 1965, após a descoberta acidental da cisplatina e da sua atividade antitumoral por Rosenberg e colaboradores. Esse complexo à base de platina foi aprovado pelo FDA para uso comercial em 1978 e é utilizado na terapia contra alguns tipos de câncer até os dias atuais (Rosenberg; Van Camp; Krigas, 1965).

Clark e colaboradores, em 1980, foram os pioneiros ao relatar a atividade biológica de complexos de rutênio após a descoberta da atividade da cisplatina. O estudo indicou que moléculas biológicas, como glutatona e proteínas, poderiam ocasionar a redução *in vivo* do complexo de Ru(III)  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]^{2+}$  para o complexo de Ru(II)  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ , o qual é mais lábil e pode se coordenar a biomoléculas após a hidrólise. No entanto, esses complexos metálicos apresentaram atividade antitumoral inferior à da cisplatina, além de baixa solubilidade em meio biológico, razões pelas quais as pesquisas foram interrompidas (Clarke *et al.*, 1980).

Em 1986, pesquisadores direcionaram suas pesquisas para complexos que apresentassem maior solubilidade. Com esse objetivo, sintetizaram o complexo iônico de Ru(III), denominado ICR(KP418), que foi investigado quanto à sua atividade contra tumores de leucemia P388 e melanoma B16 demonstrando atividade

promissora quando comparado com os fármacos ciclofosfamida, cisplatina e 5-fluorouracil, já usados no tratamento desse tipo de câncer (Keppler; Rupp, 1986).

Além disso, os complexos Ru(III) KP418 e o KP1019, cujos estudos foram iniciados avaliando sua citotoxicidade frente a células de carcinoma colorretal e os resultados demonstraram que os complexos são capazes de inibir em torno de 90% o crescimento tumoral. Entretanto, o KP418 apresentou efeito adverso relacionado à perda de peso nos ratos. Já o KP1019 não apresentou tais efeitos e, além disso, mostrou não ter efeito de toxicidade devido a não mortalidade dos animais, porém o complexo foi pouco solúvel em água (Berger *et al.*, 1989).

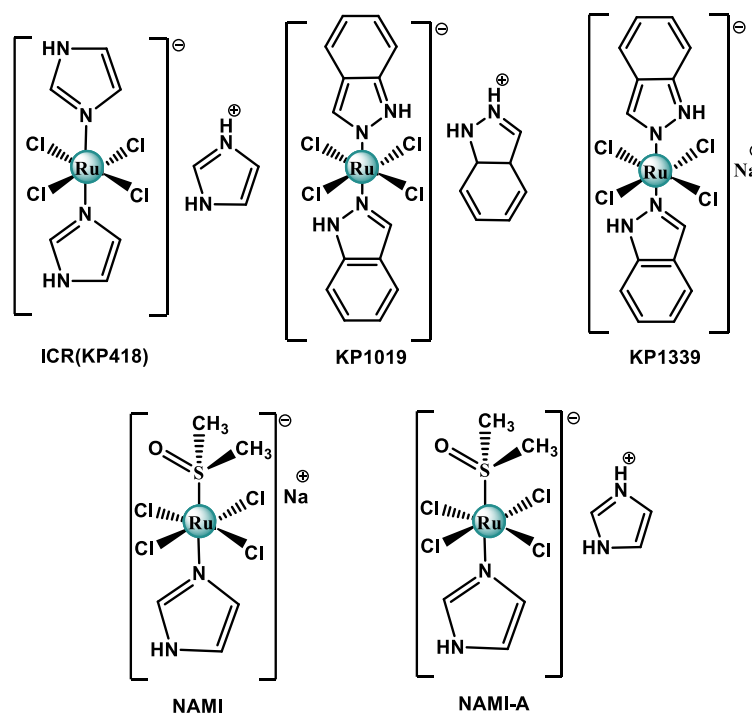
Sendo assim, o KP1019, apesar de possuir moderada solubilidade, foi o segundo complexo de rutênio a entrar em ensaios clínicos (Hartinger *et al.*, 2006; Hartinger *et al.*, 2008). A troca do contraíon indazol do KP1019 para o sódio no complexo KP1339 (também conhecido como IT-139 ou NKP-1339) causou um aumento na solubilidade, substituindo assim o complexo anterior e chegando também a ensaios clínicos (Trondl *et al.*, 2014).

Outro complexo de Ru(III) que se mostrou promissor na atividade anticâncer foi o NAMI, sendo o primeiro complexo de rutênio com propriedades antimetásticas a ser testado em humanos (Alessio; Messori, 2019). Seu análogo, NAMI-A, o qual possui um contraíon imidazol, demonstrou ter melhor seletividade e eficiência contra metástases, passando assim dos estudos em fase clínica I para fase II (Bergano *et al.*, 2012). Porém, apesar de ser o primeiro composto de rutênio a chegar aos estudos de fase II, foi retirado dos testes devido à falta de eficácia nos estudos clínicos, à baixa taxa de resposta e à toxicidade em doses mais altas (Alessio, Messori, 2019; Leijen *et al.*, 2015).

Atualmente, o complexo anteriormente denominado KP1339 é conhecido como BOLD-100 e encontra-se em ensaio clínico de fase 1b/2a. Esse ensaio está sendo realizado em pacientes com câncer, incluindo câncer colorretal, pancreático, gastrointestinal e colangiocarcinoma. Esse ensaio envolve a combinação do complexo com a quimioterapia conhecida como FOLFOX (combinação de ácido folínico, fluorouracil e oxaliplatina) (Baier *et al.*, 2022; Labach *et al.*, 2023).

Na Figura 2, apresentam-se as estruturas dos complexos previamente mencionados.

Figura 2 – Estrutura dos complexos denominados ICR(KP418), KP1019, KP1339, NAMI e NAMI-A.



FONTE: Adaptado de: Trondl *et al.*, 2014.

A atividade anticancerígena dos complexos de rutênio tem sido amplamente explorada nos últimos anos. Além disso, esses complexos também têm sido apresentados como agentes antimicrobianos, o que é relevante no contexto da resistência antimicrobiana.

A resistência antimicrobiana (RAM) ocorre quando bactérias, vírus, fungos e parasitas já não respondem aos medicamentos, aumentando o risco de propagação de doenças e óbitos. Portanto, essa potencial atividade biológica é muito interessante, considerando que a resistência antimicrobiana se tornou uma preocupação crescente da saúde pública global, especialmente contra bactérias resistentes (Breijyeh, 2020).

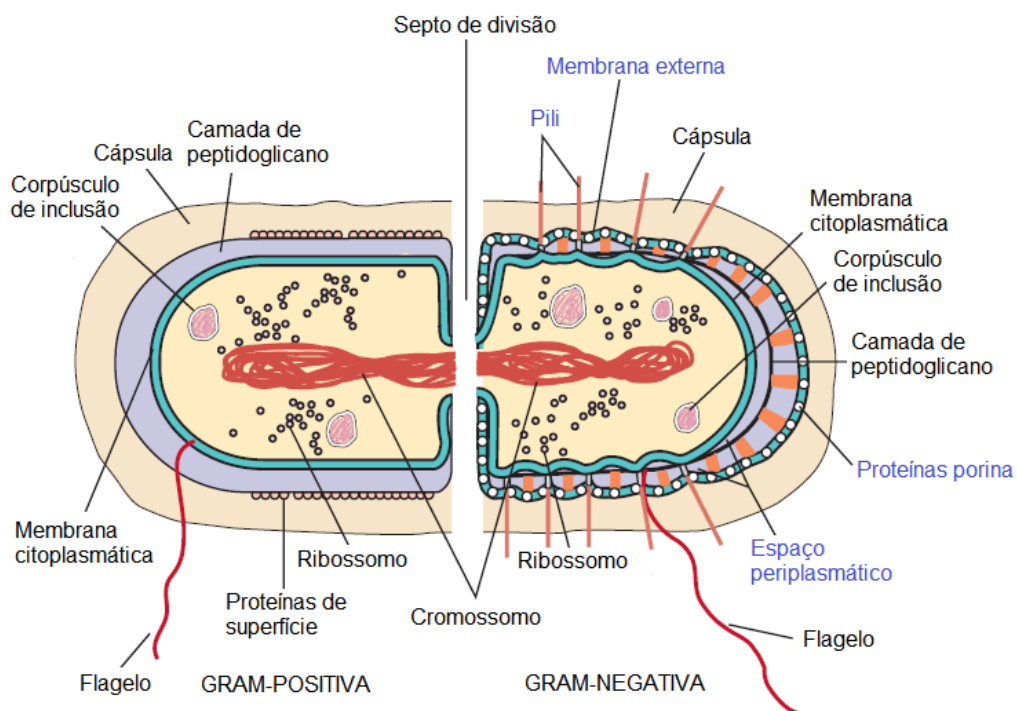
As bactérias são microrganismos unicelulares pertencentes ao reino Monera. São procariotos, pois seu material genético não é envolto por uma membrana nuclear, mas sim contém um pré-núcleo (Tortora, Funke, Case, 2017). Podem ser classificadas em dois grupos principais: Gram-negativas e Gram-positivas, determinados pelo bacteriologista Hans Christian Gram em 1884. Essa distinção é realizada pela técnica de coloração de Gram, na qual as bactérias Gram-positivas

retêm o corante, aparecendo roxas, enquanto as Gram-negativas não retêm o corante e ficam incolores, sendo posteriormente coradas em vermelho ao microscópio após tratamento com agentes químicos específicos (Tortora, Funke, Case, 2017).

Além da distinção pela coloração, outra diferenciação entre essas duas classes está na parede celular e na membrana externa da bactéria. As bactérias Gram-negativas são envoltas por uma parede celular fina, composta de peptidoglicano, que, por sua vez, é cercada por uma membrana externa chamada lipopolissacarídeo. Em contraste, as bactérias Gram-positivas possuem uma camada de peptidoglicano muito mais espessa do que as Gram-negativas, porém, não possuem membrana externa (Murray, Rosenthal, Pfaller, 2016).

Outra característica importante é a resistência a antibióticos. Enquanto as bactérias Gram-positivas são geralmente menos resistentes a antibióticos, as Gram-negativas são mais resistentes devido ao fato de possuírem uma camada externa que dificulta a penetração do antibiótico (Miller, 2016). Na Figura 3, são listadas as principais diferenças entre as bactérias pertencentes a essas duas classes.

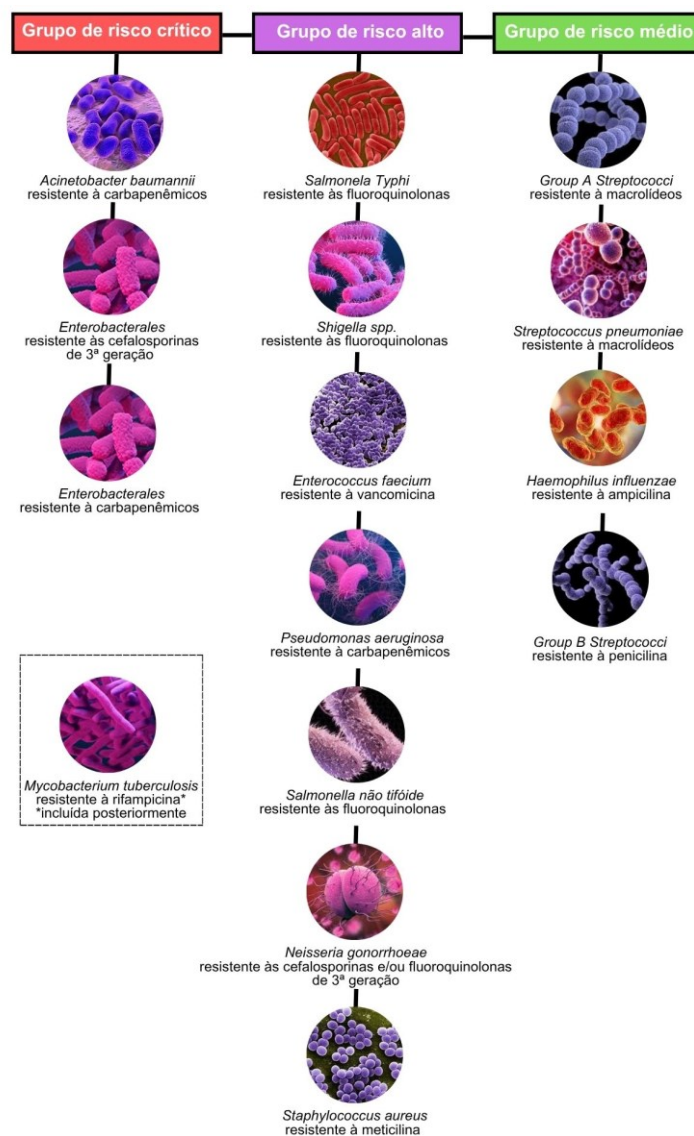
Figura 3 – Representação de uma bactéria Gram-positiva (esquerda) e de uma Gram-negativa (direita). As estruturas descritas em azul são encontradas somente em bactérias Gram-negativas.



FONTE: Adaptado de: Murray; Rosenthal; Pfaller, 2016.

Em 2024, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou uma lista de patógenos bacterianos prioritários com o objetivo de orientar a pesquisa, desenvolvimento e estratégias para prevenir e controlar a resistência antimicrobiana (WHO, 2024). A Figura 4 lista as bactérias categorizadas por grupo de risco crítico, alto e médio, juntamente com os respectivos antibióticos frente os quais são resistentes, definidos como medicamentos utilizados para o tratamento de infecções bacterianas (Halawa *et al.*, 2024).

Figura 4 – Lista das 15 bactérias mais perigosas e seus respectivos antibióticos de resistência.



FONTE: Adaptado de: WHO, 2024.

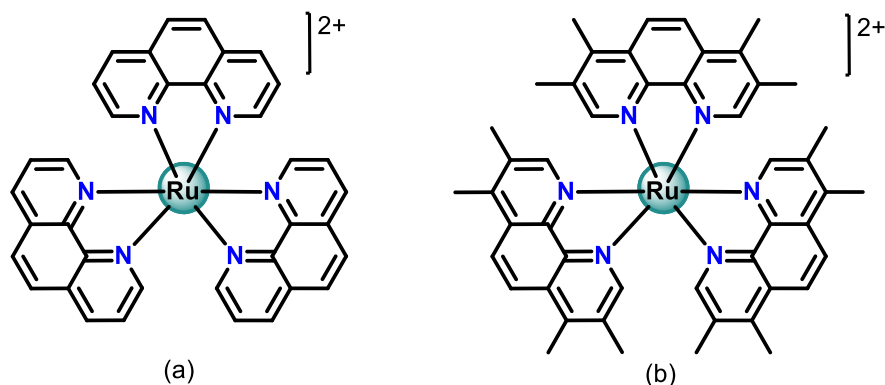
Nesse contexto, complexos metálicos têm surgido como uma possível alternativa promissora aos antibióticos tradicionais, devido suas propriedades que podem ser exploradas para superar a resistência antimicrobiana. Esses metais, quando coordenados a ligantes específicos, podem formar complexos metálicos com propriedades melhoradas de solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade (Ramotowska *et al.*, 2020).

As metalodrogas têm sido utilizadas há séculos, mas apenas recentemente surgiram métodos e técnicas capazes de caracterizar esses medicamentos com precisão, identificar seus locais-alvo e elucidar seus mecanismos de ação (Anthony *et al.*, 2020). No entanto, somente nos últimos anos, os metaloantibióticos ganharam considerável atenção como potenciais antimicrobianos, em resposta ao rápido aumento da resistência antimicrobiana na última década (Frei *et al.*, 2023).

Antes de iniciarmos os principais exemplos de complexos com atividade antibacteriana, é importante esclarecer os termos “antimicrobiano”, “antibiótico” e “antibacteriano”. Antimicrobiano refere-se a compostos que atuam contra microrganismos, bactérias, fungos, vírus, protozoários e parasitas (Munteanu, Uivarosi, 2021). Enquanto, o termo antibacteriano refere-se a substâncias que matam ou inibem o crescimento de bactérias (Munteanu, Uivarosi, 2021). Nesse contexto, os antibióticos bactericidas e bacteriostáticos se diferenciam por matar ou inibir o crescimento e a reprodução das bactérias respectivamente (Baquero, Levin, 2021). Consequentemente, todos os antibióticos e antibacterianos são antimicrobianos, mas nem todos os antimicrobianos são antibióticos ou antibacterianos.

Os primeiros exemplos de complexos de rutênio com atividade antibacteriana surgiram em 1952, por Dwyer e colaboradores, como já mencionado anteriormente (Dwyer *et al.*, 1952). O mesmo grupo continuou as pesquisas, e desenvolveu complexos de Ru(II) contra bactérias Gram-positivas *in vitro* e *in vivo*. A adição de grupos metila aos ligantes fenantrolina aumentou a lipofilicidade e melhorou a atividade do complexo  $[\text{Ru}(\text{Me}_4\text{fen})_3]^{2+}$ , em comparação com o complexo  $[\text{Ru}(\text{fen})_3]^{2+}$ , principalmente contra bactérias Gram-positivas e o *Mycobacterium tuberculosis* (Figura 5) (Dwyer, Mellor, 1964).

Figura 5 – Representação estrutural de complexos mononucleares de polipiridilrutênio(II) com atividade antibacteriana: (a)  $[\text{Ru}(\text{fen})_3]^{2+}$  e (b)  $[\text{Ru}(\text{Me}_4\text{fen})_3]^{2+}$ .



FONTE: Adaptado de: Li, Collins, Keene, 2015.

A partir do trabalho de Dwyer e colaboradores, vários outros complexos mononucleares de polipiridilrutênio(II) foram sintetizados e testados quanto à sua atividade antibacteriana, toxicidade para células saudáveis e modos de ação, e foram tabelados contra o mais variado tipo de bactérias (Munteanu, Uivarosi, 2021).

Embora resultados promissores tenham sido publicados, os complexos mononucleares de metal polipiridil não foram desenvolvidos como agentes antibacterianos, possivelmente devido ao interesse na sua capacidade de ligação ao DNA e à abundância de novos antibióticos na década de 1960, quando a resistência aos medicamentos era menos preocupante (Li, Collins, Keene, 2015).

Nas últimas décadas, os complexos com ligantes polipiridínicos passaram a ser novamente estudados. Embora possuam potencial como citotóxicos antimicrobianos, sua eficácia é limitada a um número restrito de bactérias, e por apresentarem alta toxicidade em células eucarióticas. Além disso, apresentam desafios para pesquisas futuras devido à má solubilidade em água, instabilidade térmica e baixa absorção celular. Assim, o principal desafio dos pesquisadores tem sido aprimorar essas propriedades para viabilizar sua aplicação (Mital, Ziora, 2018).

Mais recentemente, os complexos com ligantes polipiridínicos passaram a ser novamente alvo de pesquisas como agentes antibacterianos, especialmente no contexto da terapia fotodinâmica (Giacomazzo *et al.*, 2023). Além disso, diversas pesquisas estão em andamento com as mais variadas classes de ligantes, embora, até o momento, nenhum tenha avançado para estudos clínicos.

Pesquisas que combinam medicamentos já conhecidos, como a metformina, que pertence à classe das biguanidas e é utilizada como antidiabético, com diversos metais, incluindo o rutênio, sugerem que a ligação aos metais melhora o perfil farmacológico desses compostos. Essa combinação resulta em menor resistência aos medicamentos e em um espectro mais amplo de atividade (Rusanov, Zou, Babak, 2022).

Além disso, um estudo recente que avaliou 906 complexos metálicos quanto à atividade antimicrobiana identificou o rutênio como o metal mais frequentemente associado a compostos bioativos, seguido pela prata, paládio, platina e irídio. Em contrapartida, ele ocupa a quarta posição entre os compostos considerados ativos e não tóxicos frente a células eucarióticas. Portanto, compostos à base de rutênio podem ser considerados promissores para potenciais aplicações antimicrobianas (Frei *et al.*, 2020).

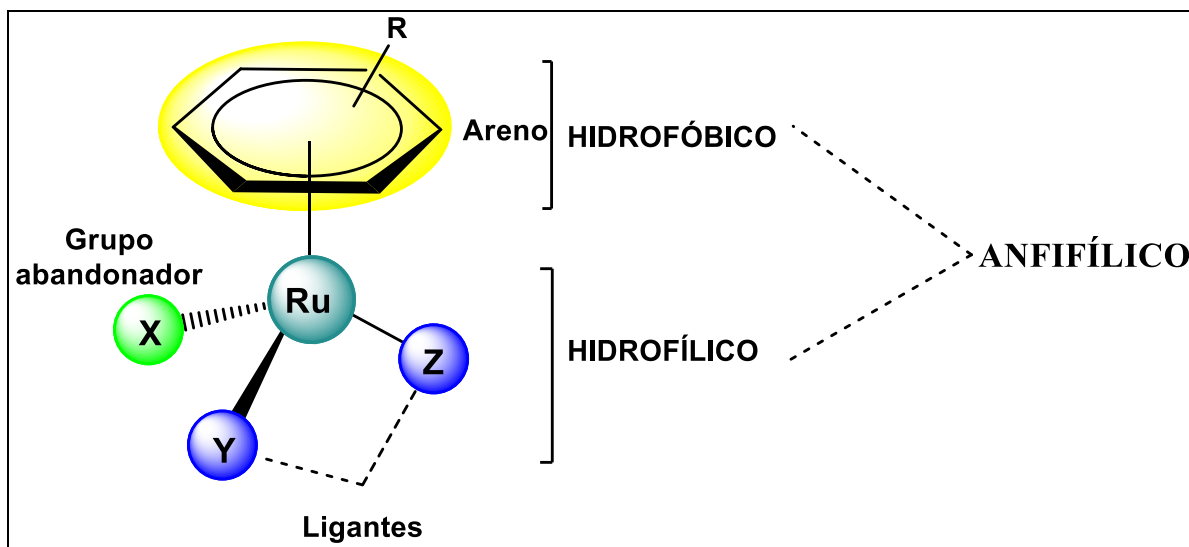
Nesse contexto, estudos recentes destacam os complexos organometálicos de rutênio como uma possível nova classe de agentes antibacterianos devido às suas inúmeras características únicas, que serão explicadas a seguir.

## 2.2 Complexos organometálicos de rutênio

Os complexos organometálicos de rutênio do tipo Ru(II)-areno, também conhecidos como “*piano stool*” (banco de piano) ou ainda “*half sandwich*” (semi-sanduíche) (Subarkhan, Ramesh, 2016), apresentam como ligantes hidrocarbonetos aromáticos, com ligações  $\pi$  deslocalizadas, designados como  $\eta^6$ -areno. Entre os ligantes dessa classe, destacam-se o benzeno ( $C_6H_6$ ), tolueno ( $C_6H_5Me$ ), *p*-cim (*p*- $^iPrC_6H_4Me$ ), entre outros, que formam complexos de fórmula geral  $[RuX(\eta^6\text{-areno})(Y)(Z)]$  (Hairat, Zaki, 2021).

No complexo de Ru(II)-areno, conforme representado na Figura 6 a seguir, temos três sítios coordenantes lábeis e um anel areno ocupando os outros três sítios de coordenação (Mawnai *et al.*, 2018), formando assim, uma estrutura com geometria pseudo-octaédrica (Liu *et al.*, 2018).

Figura 6 – Estrutura geral de areno complexos de rutênio  $[\text{RuX}(\eta^6\text{-areno})(\text{Y})(\text{Z})]$ .

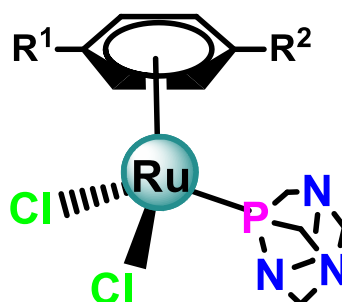


FONTE: Autoria própria.

Os complexos de Ru(II)-areno possuem caráter anfifílico, tendo a parte aromática hidrofóbica, facilitando sua passagem através das membranas celulares, aumentando assim sua citotoxicidade. Já o centro metálico hidrofílico ocasiona a formação de uma estrutura que proporciona a incorporação de ligantes biologicamente ativos (Hairat, Zaki, 2021).

Dyson (Allardyce; Dyson, 2001; Allardyce *et al.*, 2001) e Sadler (Morris *et al.*, 2001), foram os pesquisadores que estudaram mais amplamente esse tipo de complexos conhecidos como RAPTAS (sigla para **R**utênio **A**reno **P**TA, onde PTA = 1,3,5-triaza-7-fosfadamantano). Esse grupo de complexos tem fórmula geral  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-areno})\text{Cl}_2(\text{PTA})]$ , e pode apresentar diferentes ligantes da classe dos arenos, dentre os mais citados: RAPTA-B ( $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$  (benzeno)); RAPTA-C ( $\text{R}_1=\text{Me}$ ,  $\text{R}_2=i\text{-pr}$  (*p*-cim)); RAPTA-T ( $\text{R}_1=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=\text{Me}$  (tolueno)) como demonstrado na Figura 7. O ligante “PTA” nesses complexos é relativamente compacto e de baixo impedimento estérico, assim, geram complexos geralmente estáveis (Murray *et al.*, 2016).

Figura 7 – Estrutura química geral dos complexos denominados RAPTAS.



FONTE: Autoria própria

O primeiro complexo da classe dos RAPTA's a ser relatado foi o  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})\text{Cl}_2(\text{PTA})]$ , denominado RAPTA-C (Allardyce *et al.*, 2001), que juntamente com o  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-benzeno})\text{Cl}_2(\text{PTA})]$ , denominado RAPTA-B, exibem atividade antimetástica, inibindo metástases pulmonares e carcinoma mamário em camundongos, no entanto, em tumores primários apresentam poucos efeitos (Scolaro *et al.*, 2005).

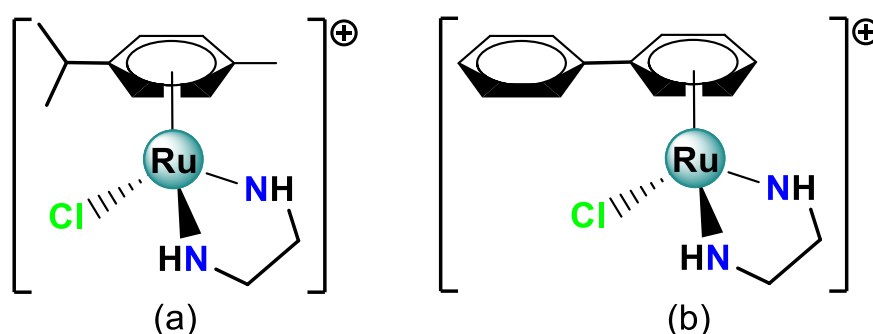
O único complexo que havia apresentado atividade antimetastática semelhante foi o NAMI-A, em comparação aos complexos RAPTA-B e RAPTA-C. Esta é uma característica muito importante, pois o tratamento de metástases é limitado, enquanto a remoção do tumor primário pode ser feita por cirurgia (Gasser, Ott, Metzler-Nolte, 2011).

Além desses já citados, o  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-tolueno})\text{Cl}_2(\text{PTA})]$ , denominado RAPTA-T também demonstra seletividade para tumores metastáticos de câncer de mama (MCa) (Bergamo *et al.*, 2012; Thota *et al.*, 2018), porém esses estudos ainda se encontram em fases pré-clínicas.

Outra classe de complexos organometálicos de Ru(II)-areno que tem recebido bastante destaque são os RAED's (sigla para **R**utênio **A**reno **E**tilenod**ia**minas). Esses complexos tem fórmula geral  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-areno})(\text{en})\text{Cl}]^+$ , onde, **en** = etilenodiamina (Murray *et al.*, 2016). O RAED-C,  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(\text{en})\text{Cl}]^+$ , reduz o crescimento de tumores primários (Zaki, Hairat, Aazam, 2019). Além disso, possui efeito citotóxico em células de câncer de ovário humano (A2780), semelhante à cisplatina. Fato que pode ser atribuído à presença dos grupamentos  $\text{NH}_2$  do ligante *en* inserido na estrutura visando uma analogia estrutural aos ligantes  $\text{NH}_3$  presentes na cisplatina (Zaki, Hairat, Aazam, 2019; Hairat, Zaki, 2021).

Outro complexo de rutênio que merece destaque é o  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5)(\text{en})\text{Cl}]^+$  denominado como RM175. Estudos *in vitro* demonstraram a redução de aproximadamente 50% na massa tumoral de carcinoma mamário primário (MCA), porém é retomado o crescimento do mesmo após a retirada da administração, demonstrando assim efeito limitado em tumores primários, porém em estudos antimetásticos obteve-se uma redução significativa promissora (Coverdale, Laroiya-Mccarron, Romero-Canelón, 2019). Na Figura 8, apresentam-se as estruturas dos complexos previamente mencionados.

Figura 8 – Estrutura química dos complexos: a) RAED-C e b) RM175.



FONTE: Autoria própria

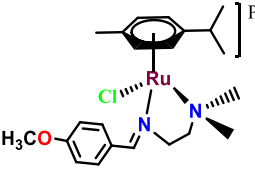
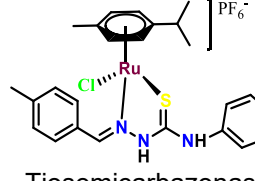
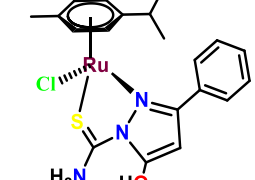
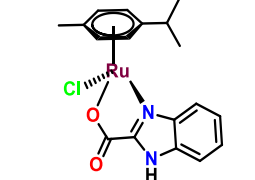
Embora a aplicação de complexos organometálicos de Ru(II) seja principalmente relacionada à atividade anticâncer, também há relatos quanto à atividade biológica antifúngica (Golbaghi *et al.*, 2020), antiparasitária (Adams *et al.*, 2013) e antibacteriana (Namiecinska *et al.*, 2022; Obradovic *et al.*, 2020), dessa classe de compostos, o que indica sua relevância em aplicações biológicas de forma geral.

Devido às atividades anticancerígenas promissoras, alguns complexos organometálicos de Ru(II) também foram considerados para aplicações antimicrobianas. Na atividade antibacteriana, o já conhecido RAPTA-C de fórmula geral  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})\text{X}_2(\text{PTA})]$ , onde  $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$  ou  $\text{NCS}^-$ , apresentou atividade antibacteriana significativa por meio de ensaios de difusão em disco contra linhagens de células bacterianas de *E. coli*, *B. subtilis* e *P. aeruginosa*, possuindo uma citotoxicidade relevante. O ligante PTA atua como um facilitador de absorção do complexo pelas bactérias devido à sua alta solubilidade, enquanto o Ru(II) é sugerido

como capaz de se coordenar a alvos intracelulares, como o DNA e proteínas (Allardyce *et al.*, 2003).

Atualmente, há estudos investigando organometálicos de Ru(II) com diversos ligantes na atividade antibacteriana. Na Tabela 1, são apresentados os estudos mais recentes com os mais diversos tipos de ligantes e seus valores de Concentração inibitória mínima (CIM) e Concentração bactericida mínima (CBM) para as bactérias testadas.

Tabela 1 – Complexos organometálicos de Ru(II) com atividade antibacteriana.

| Complexos                                                                                                | Bactérias testadas (CIM e CBM)                                                                                                                                                                                                                                                                              | Referência                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <br>Bases de Schiff     | <i>Bacillus subtilis</i> subsp. <i>spizizenii</i> ATCC 6633 (0,312 e 2,5)<br><i>E. faecalis</i> ATCC 19433 (1,25 e 2,5)<br><i>S. aureus</i> ATCC 6538 (0,312 e 1,25)<br><i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027 (0,625 e 1,25)<br><i>E. coli</i> ATCC 8739 (1,25 e 2,50)<br><br>*valores de CIM/CBM, expressa em mM. | Zahirovic <i>et al.</i> , 2024.   |
| <br>Tiosemicarbazonas | <i>S. aureus</i> (0,5 e 1,0)<br><i>E. coli</i> (0,5 e 1,0)<br><i>K. pneumoniae</i> (0,5 e 1,0)<br><br>* Em solução estoque de 2,0 mg/mL.                                                                                                                                                                    | Shadap <i>et al.</i> , 2020.      |
| <br>Ligantes N,S      | <i>S. aureus</i> ATCC 29213 (31.2)<br><i>S. epidermidis</i> ATCC 12228 (<31.2)<br><i>E. faecalis</i> ATCC 29212 (< 31.2)<br><i>P. aeruginosa</i> ATCC 25619 (>1000)<br><i>P. vulgaris</i> ATCC 8427 (>1000)<br><i>C. albicans</i> ATCC 10231 (>1000)<br><br>*valores de CIM/CBM, expressa em µg/mL.         | Namiecinska <i>et al.</i> , 2019. |
| <br>Ligantes N,O      | <i>S. aureus</i> ATCC 6538P (>432)<br><i>E. coli</i> ATCC 8739 (>432)<br><i>P. aeruginosa</i> PAO1 (432)<br><i>P. aeruginosa</i> LES B58 (432)<br><br>*valores de CIM, expressa em µg/mL.                                                                                                                   | Rogala <i>et al.</i> , 2023.      |

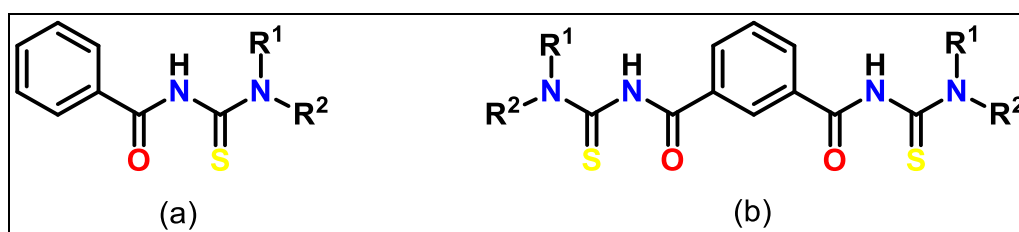
Apesar desse tipo de complexos de rutênio serem alvo de pesquisas como agentes antibacterianos com os mais variados tipos de ligantes, há poucos relatos quanto à coordenação de ligantes do tipo aciltioureas, cujas características, modos de coordenação e especificidades serão relatadas a seguir.

## 2.3 Ligantes aciltioureas

Como já mencionado, os ligantes do tipo aciltioureas possuem átomos doadores duros (O), macios (S) e intermediários (N), o que possibilita a coordenação com os mais variados centros metálicos. Esses ligantes se caracterizam por serem monopodais (HL) (“um braço”) ou bipodais (H<sub>2</sub>L) (“dois braços”) em relação ao anel espaçador que é utilizado (O'Reilly *et al.*, 2012).

Além disso, o anel aromático espaçador pode ser *meta*, *para* ou *orto*-dissubstituído, e pode conter mais de um centro de coordenação. Ademais, podem ser modificados, pela introdução de diferentes grupamentos substituintes denominados “R” na estrutura do ligante podendo ser mono ou dissubstituídos. Na Figura 9, estão representadas as estruturas dos ligantes aciltioureas monopodais e bipodais, respectivamente.

Figura 9 – Estrutura dos ligantes aciltioureas (a) monopodais e (b) bipodais.



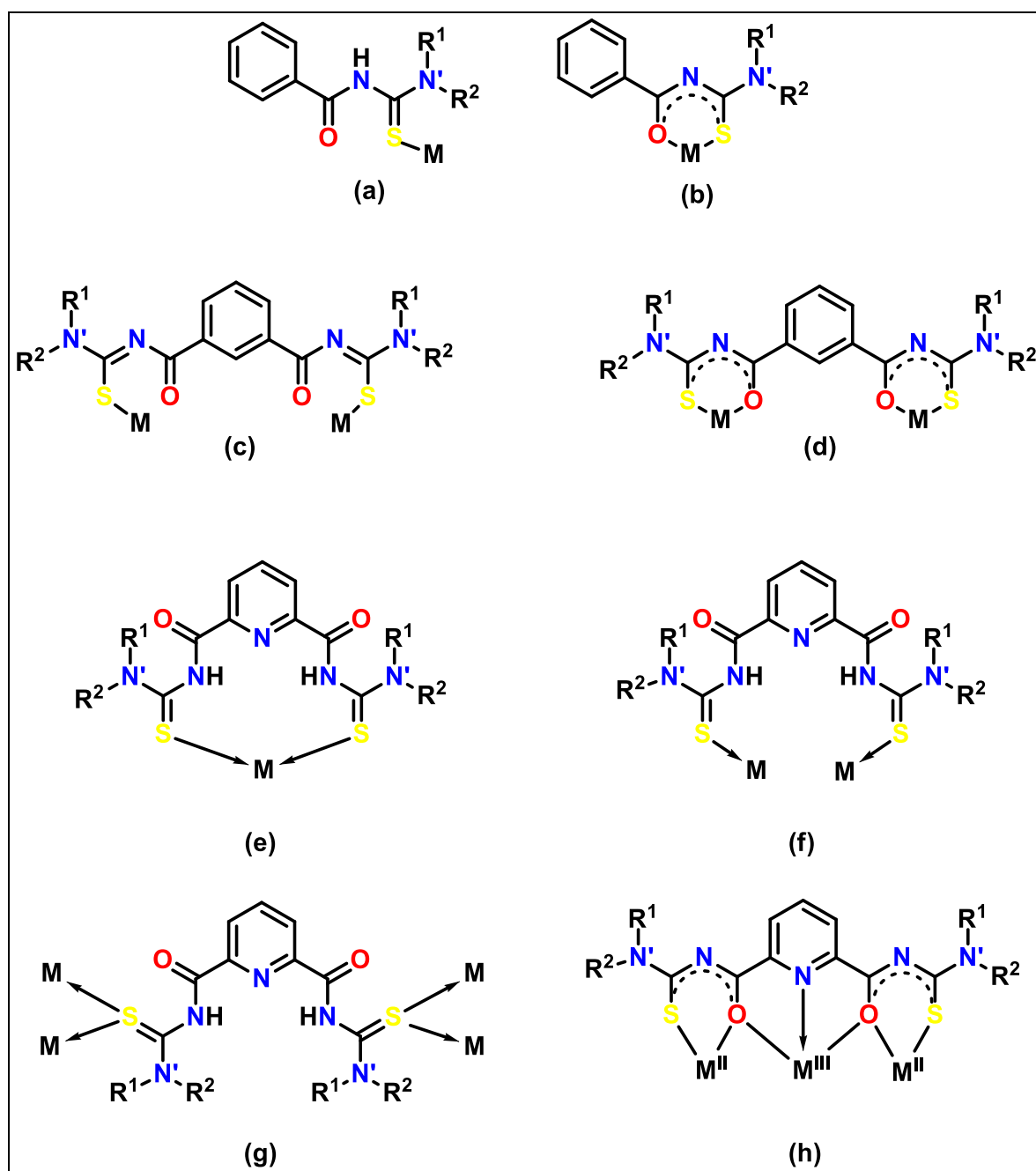
Adaptado de: Schwade, 2014.

Esses ligantes podem ser facilmente desprotonados pela adição de uma base, resultando na remoção dos hidrogênios ácidos (-NH-) presentes nas estruturas. Esse fato foi comprovado por pesquisadores que testaram uma variedade de ligantes para calcular a constante de dissociação ácida (pK<sub>a</sub>(NH)) do próton amídico, a qual variou entre 7,5 e 10,9 em uma mistura de água/dioxano. Isso indica a relativa facilidade com que o próton pode ser removido (Dietze *et al.*, 1991).

Podem assumir diferentes modos de coordenação, sendo os mais comuns: monodentado neutro ( $\kappa S$ ) e bidentado aniônico ( $\kappa^2 O, S$ ) envolvendo uma ampla variedade de metais já descritos na literatura. Ao realizar a troca do bloco espaçador por outro, como, por exemplo, o anel pirimidínico, o nitrogênio presente também pode se coordenar a mais de um centro metálico. Na Figura 10, são apresentados os principais modos de coordenação desses ligantes a) monopodal monodentado

neutro; b) monopodal bidentado aniônico; c) bipodal monodentado neutro; d) bipodal bidentado dianiônico; e) bipodal bidentado neutro com um centro metálico; f) bipodal bidentado neutro com dois centros metálicos; g) bipodal bidentado neutro com quatro centros metálicos; h) bipodal bidentado aniônico com íons metálicos diferentes (Schwade, 2014).

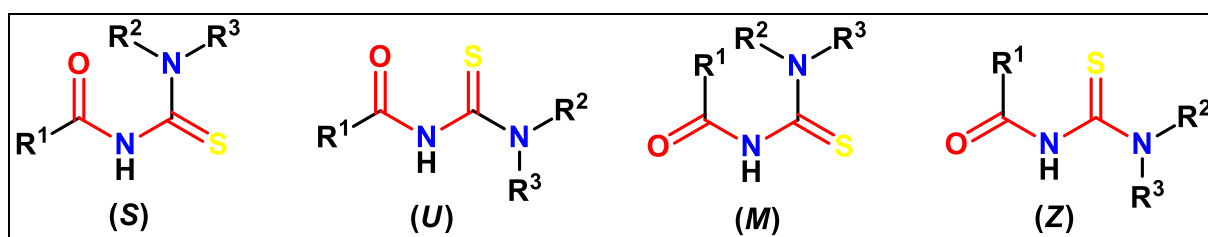
Figura 10 – Principais modos de coordenação de aciltioureas monopodais e bipodais.



FONTE: Adaptado de: Schwade, 2014.

Além disso, quando coordenados estes ligantes, podem assumir diferentes conformações, sendo as mais comumente conhecidas *S*, *U*, *M* e *Z*, onde essas letras se referem à posição das ligações C=O e C=S em relação à ligação central -NH- (Saeed *et al.*, 2014). Na Figura 11, estão apresentadas as principais conformações das estruturas dos ligantes aciltioureas.

Figura 11 – Principais conformações das estruturas dos ligantes aciltioureas.



FONTE: Adaptado de: Cunha *et al.*, 2018.

Complexos com esses ligantes são amplamente conhecidos, devido a sua variedade de aplicações, principalmente do ponto de vista biológico, incluindo campos de ação antibacteriana (Oliveira *et al.*, 2020), antifúngica (Plutin *et al.*, 2018); e antitumoral *in vitro* (Colina-Vegas *et al.*, 2017; Cunha *et al.*, 2018; Cunha *et al.*, 2020) entre outras.

A seguir, serão apresentados os principais exemplos encontrados na literatura de complexos organometálicos de rutênio com ligantes do tipo aciltioureas monopodais e suas aplicações biológicas.

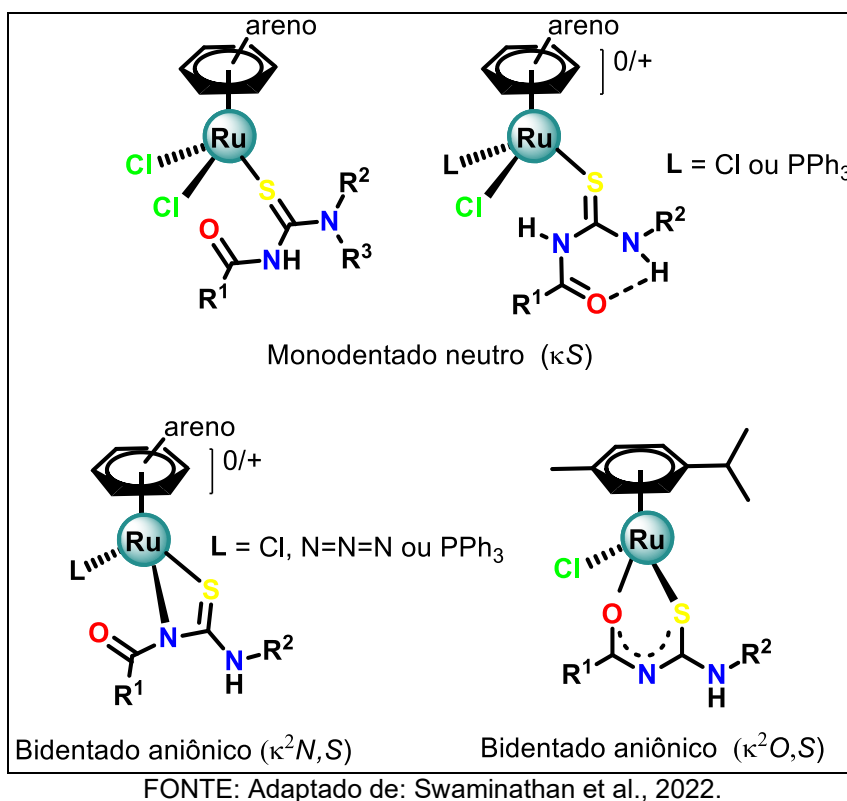
## 2.4 Complexos organometálicos de rutênio com ligantes aciltioureas

Em relação ao complexos organometálicos de Ru(II), as aciltioureas, podem se coordenar principalmente de três modos distintos conforme a Figura 12. Os modos de coordenação mais comuns são o monodentado neutro ( $\kappa S$ ) com grupo  $NR^2$  (Mawnai *et al.*, 2018) e grupo  $NHR$  (Sheeba *et al.*, 2014; Sheeba *et al.*, 2015; Sheeba *et al.*, 2016; Sheeba *et al.*, 2017; Sheeba *et al.*, 2019; Jeyalakshmi *et al.* 2016; Jeyalakshmi *et al.* 2017; Colina-Vegas *et al.*, 2017; Sathishkumar *et al.*, 2018; Rohini *et al.*, 2018; Adhikari *et al.*, 2018; Gandhaveeti *et al.*, 2019; Parveen *et al.*, 2019; Lapasam *et al.*, 2019; Cunha *et al.*, 2020; Swaminathan *et al.*, 2019; Swaminathan *et al.*, 2021; Swaminathan *et al.*, 2021b; Swaminathan *et al.*, 2022; Sindhuja *et al.*, 2021; Dorairaj, *et al.*, 2023), bidentados aniônicos ( $\kappa^2 N,S$ ) possuem poucos exemplos

(Parveen *et al.*, 2019; Lapasam *et al.*, 2019; Swaminathan *et al.*, 2022; Cunha *et al.*, 2018; Gandhaveeti *et al.*, 2019), enquanto o bidentado ( $\kappa^2O,S$ ) é incomum (Colina-Vegas *et al.*, 2017). Quando coordenados ( $\kappa S$ ) e ( $\kappa^2N,S$ ) apresentam a conformação S. Modos de coordenação que não incluem o oxigênio são favorecidos, pois esse átomo está envolvido na ligação de hidrogênio preferida pela formação da ligação intramolecular N-H...O=C. Já a conformação U é observada quando há o modo de coordenação ( $\kappa^2O,S$ ) (Cunha *et al.*, 2020).

Consequentemente, devido aos diferentes modos de coordenação e à variação dos grupos terminais, os ligantes de aciltioureas podem ser modulados para formar complexos com propriedades eletrônicas e estruturais distintas, além de apresentarem uma gama ampla de atividades biológicas (Ribeiro *et al.*, 2023).

Figura 12 – Modos de coordenação para complexos organometálicos de Ru(II) com ligantes aciltiourea.

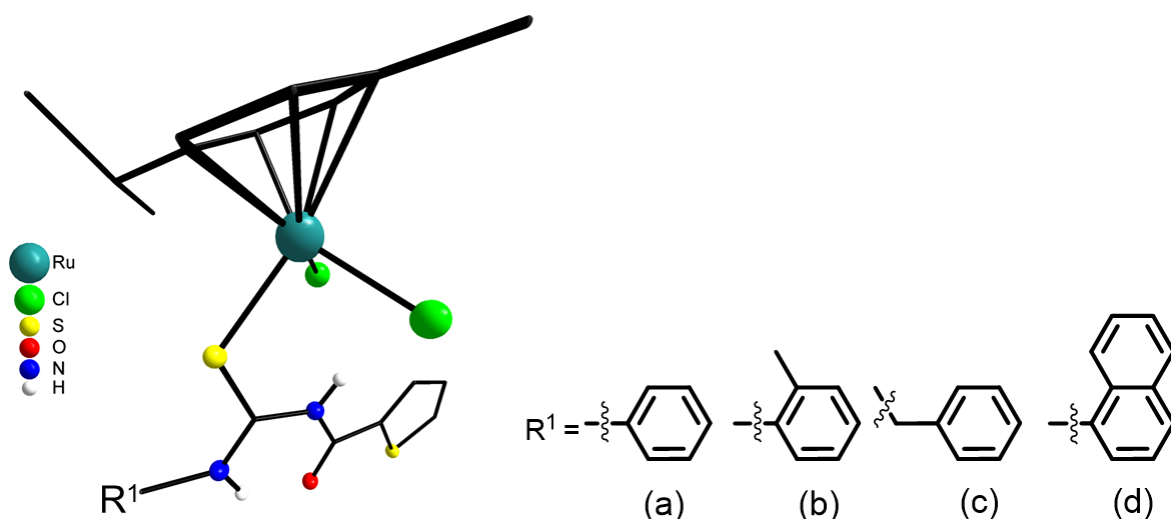


Em 2016, Jeyalakshmi e colaboradores reportaram a síntese de quatro diferentes ligantes do tipo aciltioureas os quais, a partir da síntese com o precursor  $[Ru(p\text{-cim})Cl_2]_2$ , resultaram em quatro complexos distintos, todos com o ligante coordenado de modo monodentado neutro ( $\kappa S$ ). A estrutura molecular dos

respectivos complexos de fórmula geral  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(\text{L})\text{Cl}_2]$ , onde L = ligante aciltioureia substituídos, está representada na Figura 13.

Os complexos apresentaram citotoxicidade frente às linhagens de células de câncer de mama (MCF7) e pulmão (A549). O complexo com o substituinte naftila foi o que apresentou menores valores de  $\text{IC}_{50}$  com 52,3  $\mu\text{M}$  para a linhagem mama MCF7 e 54,6  $\mu\text{M}$  para a linhagem pulmonar A549. Porém não chegou perto da atividade citotóxica da cisplatina que apresentou valores de  $\text{IC}_{50}$  de (12,0  $\mu\text{M}$ ) para a linhagem MCF7 e (18,0  $\mu\text{M}$ ) para a linhagem A549 (Jeyalakshmi *et al.*, 2016).

Figura 13 – Representação da estrutura molecular dos complexos organometálicos de Ru(II) com ligantes da classe das aciltioureias, onde  $\text{R}_1$  = fenila (a), *o*-toluidina (b), benzila (c) e naftila (d). Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) protonados do ligante.

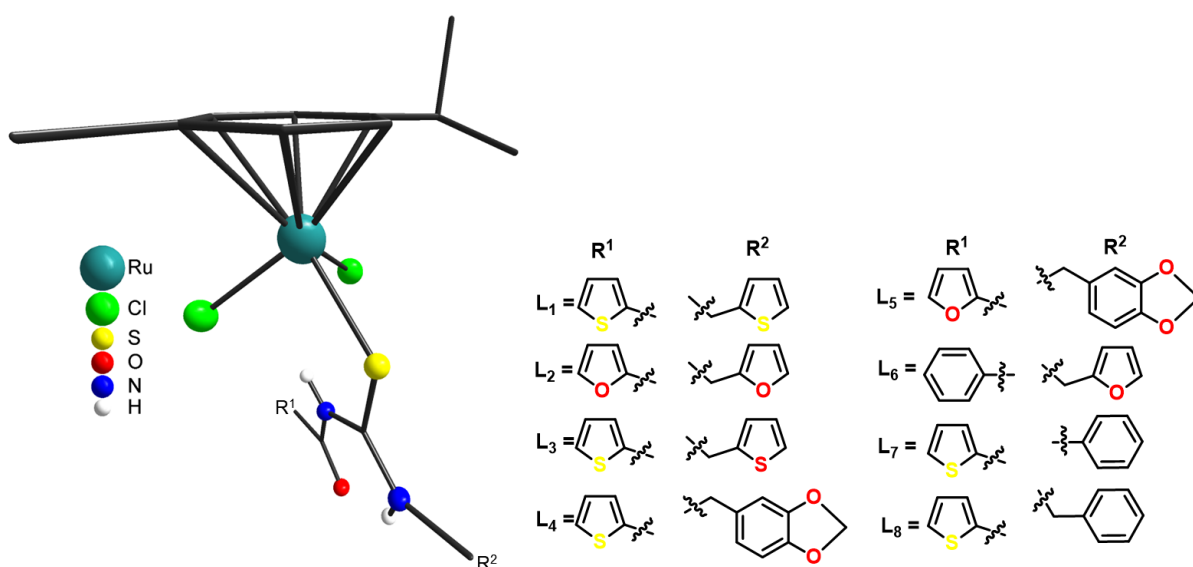


Em 2017, os mesmos ligantes foram utilizados para sintetizar uma nova série de complexos, porém partindo do precursor  $[\text{Ru}(\text{benzeno})\text{Cl}_2]_2$ , resultando na formação de complexos de fórmula geral  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-benzeno})\text{L}]$  onde (L = fenila, *o*-toluidila, benzila ou naftila), sendo este o primeiro artigo publicado sobre complexos Ru-benzeno contendo ligantes do tipo aciltioureias e suas aplicações biológicas. Tais complexos foram avaliados quanto a sua atividade citotóxica frente às linhagens de células tumorais de fígado (HepG2), pulmão (A549), mama (MCF7) e ovário (SKOV3). O complexo com o substituinte benzil foi o que apresentou menor valor de  $\text{IC}_{50}$  para a linhagem HepG2 (40,80  $\mu\text{M}$ ), porém o valor foi o dobro do encontrado para a cisplatina (21,50  $\mu\text{M}$ ). Os demais complexos apresentaram valores muito

maiores que a cisplatina, único fármaco de referência utilizado no estudo (Jeyalakshmi *et al.*, 2017).

No Brasil, o grupo com maior número de estudos com síntese de aciltioureas com Ru (II) - areno com atividade antitumoral até o momento é o do Prof. Alzir Batista. Em 2017, Colina-Vegas e colaboradores sintetizaram uma série de complexos neutros contendo os ligantes (**L<sub>1</sub>-L<sub>6</sub>**) coordenados na forma monodentada ( $\kappa S$ ). Uma segunda série de complexos neutros foi obtida com os ligantes (**L<sub>7</sub>-L<sub>8</sub>**) coordenados na forma bidentada ( $\kappa^2 O,S$ ), após desprotonação do (-NH-). Estes representados na Figura 14, porém não foram obtidas estruturas cristalinas dos complexos bidentados (Colina-Vegas *et al.*, 2017).

Figura 14 – Representação molecular da estrutura do complexo L<sub>2</sub>. O contraíon PF<sub>6</sub><sup>-</sup> e os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) protonados do ligante.



Segundo Ribeiro e colaboradores, quando o grupamento *NHR* está presente na estrutura do ligante, leva à formação do complexo monodentado ( $\kappa S$ ), em contraste, a coordenação bidentada ( $\kappa^2 O,S$ ) é favorecida, quando o grupo *NR<sup>2</sup>* está presente (Colina-Vegas *et al.*, 2017; Ribeiro *et al.*, 2023).

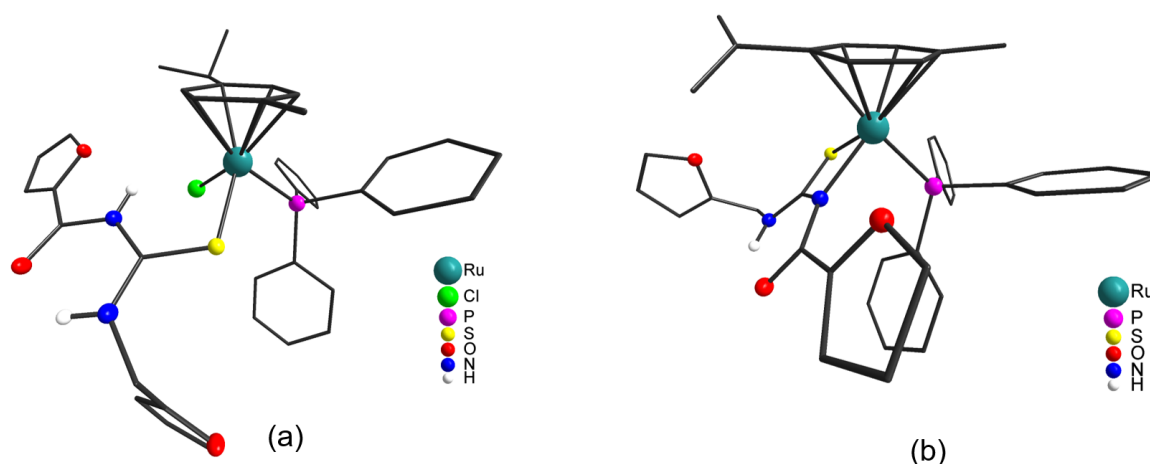
Os complexos dessa série foram avaliados quanto a sua atividade citotóxica frente a linhagens de células tumorais humanas de pulmão (A549), mama (MDA-MB-231) e linhagem de célula não tumoral (MCF-10A). Os valores de IC<sub>50</sub> foram comparados à cisplatina, ao precursor e aos ligantes livres. Todos os complexos

apresentaram inibição do crescimento de células tumorais, porém, os que possuem os ligantes coordenados na forma bidentada foram os que apresentaram menores valores de IC<sub>50</sub> (Colina-Vegas *et al.*, 2017).

Em 2018, Cunha e colaboradores estudaram a mudança do modo de coordenação de complexos organometálicos de Ru(II) após hidrólise. Foram sintetizados e caracterizados uma série de complexos com fórmula geral [Ru( $\eta^6$ -*p*-cim)(PPh<sub>3</sub>)(L)Cl]PF<sub>6</sub> (**1-5**) e [Ru( $\eta^6$ -*p*-cim)(PPh<sub>3</sub>)(L)]PF<sub>6</sub> (**1a**, **4a**), onde PPh<sub>3</sub> = trifenilfosfina e L = *N*-(2-furoil)-*N'*-(2-furfuril)tioureia (**1**, **1a**); *N*-(2-tiofenocarbonil)-*N'*-(2-tiofenometil)tioureia (**2**); *N*-(2-tiofenocarbonil)-*N'*-(2-furfuril)tioureia (**3**); *N*-(2-furoil)-*N'*-piperoniltioureia (**4**, **4a**); *N*-(2-tiofenocarbonil)-*N'*-piperoniltioureia (**5**) (Cunha *et al.*, 2018) representadas na Figura 15.

Os complexos, cuja reação foi realizada em metanol, tiveram coordenação pelo ligante de modo monodentado neutro coordenados apenas pelo átomo de enxofre ( $\kappa$ S) (**1-5**), e as sínteses realizadas em metanol/água deram origem a complexos com o ligante coordenado na forma bidentada ( $\kappa^2$ S,*N*) (**1a-4a**) sendo esse último modo de coordenação incomum e relatado a primeira vez nesse tipo de complexos.

Figura 15 – Representação molecular da estrutura do complexo [Ru( $\eta^6$ -*p*-cim)(PPh<sub>3</sub>)(*N*-(2-furoil)-*N'*-(2-furfuril)tioureia)Cl]PF<sub>6</sub> (**a**) e [Ru( $\eta^6$ -*p*-cim)(PPh<sub>3</sub>)(*N*-(2-furoil)-*N'*-(2-furfuril)tioureia)]PF<sub>6</sub> (**b**). Os contraíons PF<sub>6</sub><sup>-</sup> e os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) protonados do ligante.



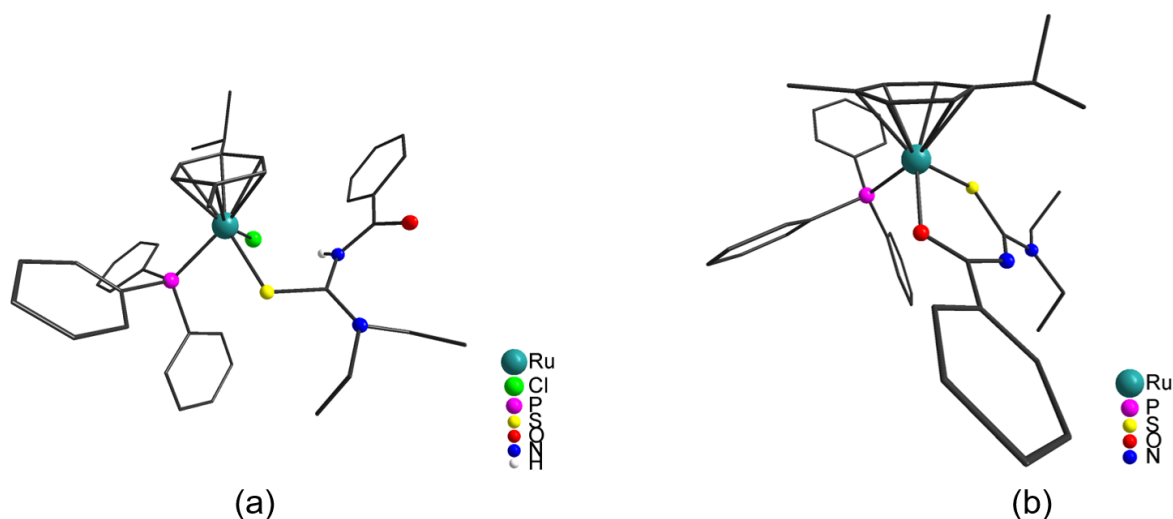
A citotoxicidade dos complexos foi avaliada nas linhagens tumorais pulmonares humanas (A549) e linhagem humana não cancerígena de pulmão (MRC-5). Todos os complexos apresentaram menores valores de IC<sub>50</sub> do que a droga de referência (cisplatina), o precursor e os ligantes, indicando a inibição da proliferação

celular em menor concentração. Porém os complexos **1-5**, **1a** e **4a**, tiveram valores de IC<sub>50</sub> na faixa de (0,25 a 0,61 µM) para a linhagem A549, valores significativamente menores do que o observado para o fármaco de referência cisplatina (11,84 µM) (Cunha *et al.*, 2018).

Em 2020, a mesma autora investigou a seletividade do modo de coordenação e a atividade citotóxica de complexos com fórmula geral [Ru(η<sup>6</sup>-*p*-cim)(PPh<sub>3</sub>)(L)Cl]PF<sub>6</sub> (1m-6m) e [Ru(η<sup>6</sup>-*p*-cim)(PPh<sub>3</sub>)(L)]PF<sub>6</sub> (**1b-6b**), onde PPh<sub>3</sub> = trifenilfosfina e L = *N*-(benzoil)-*N'*,*N'*-dietiltioureia (**1m-1b**), *N*-(benzoil)-*N'*,*N'*-dietiltioureia (**2m-2b**), *N*-(2-furoil)-*N'*,*N'*-dietiltioureia (**3m-3b**), *N*-(2-furoil)-*N'*,*N'*-dietiltioureia (**4m-4b**), *N*-(2-tiofenil)-*N'*,*N'*-dietiltioureia (**5m-5b**), *N*-(2-tiofenil)-*N'*,*N'*-dietiltioureia (**6m-6b**), representadas na Figura 16.

Os complexos obtidos a partir da reação em metanol apresentaram os ligantes coordenados no modo monodentado neutro apenas pelo átomo de enxofre (κS) (**1m-6m**) e as reações realizadas em metanol, com adição da base NaHCO<sub>3</sub> levaram a formação de complexos com o ligante bidentado (κ<sup>2</sup>O,S) (1b-6b).

Figura 16 – Representação molecular da estrutura do complexo [Ru(η<sup>6</sup>-*p*-cim)(PPh<sub>3</sub>)(*N*-(benzoil)-*N'*,*N'*-dietiltioureia)Cl]PF<sub>6</sub> (**a**) e [Ru(η<sup>6</sup>-*p*-cim)(PPh<sub>3</sub>)(*N*-(benzoil)-*N'*,*N'*-dietiltioureia)]PF<sub>6</sub> (**b**). Os contraíons PF<sub>6</sub><sup>-</sup> e os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) quando o ligante está neutro.



A citotoxicidade desses complexos foi avaliada em linhagens de células tumorais humanas de próstata (DU-145), pulmão (A549), duas linhagens de câncer de mama (MDA-MB-231 e MCF-10A) e linhagem humana não cancerígena de pulmão (MRC-5).

Os complexos **1m-6m** e **1b-6b** apresentaram valores de IC<sub>50</sub> para DU-145 na faixa de (2,89-7,47 µM), apesar de indicar a inibição de proliferação celular apresentaram menor citotoxicidade que a cisplatina (2,00 µM). Para a linhagem A549 os valores de IC<sub>50</sub> ficaram na faixa de (0,51-2,41 µM), valores bem próximos aos encontrados para a cisplatina. Enquanto para MDA-MB-231 os valores ficaram entre (0,28-0,74 µM), sendo muito mais ativos que a cisplatina.

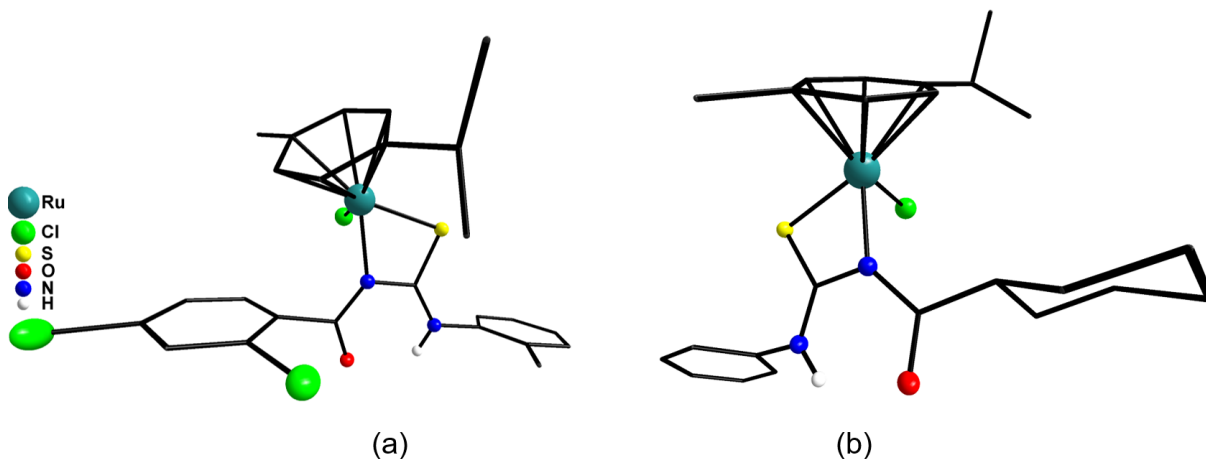
Em resumo, o complexo 6m foi mais ativo frente à linhagem DU-145 e A549 com valores de IC<sub>50</sub> de (2,89 µM e 0,51 µM), respectivamente. Para MDA-MB-231 os complexos 6m e 6b foram mais ativos com valores de (0,38 e 0,28 µM), sendo, portanto, os complexos que apresentaram maior citotoxicidade frente à cisplatina, os ligantes (>100 µM) e ao precursor (Cunha *et al.*, 2020).

Recentes estudos revelam que os complexos organometálicos de Ru(II) com ligantes aciltioureias exibem atividade antibacteriana promissora, especialmente contra cepas bacterianas que desenvolveram resistência aos antibióticos convencionais (Gandhaveeti *et al.*, 2019; Obradovic *et al.*, 2020). Ademais, os íons de metais de transição da 2ª série, como o rutênio, não sofrem substituição de ligantes tão rapidamente quanto os da 1ª série, facilitando, assim, a sua entrada nas células bacterianas. Outra possibilidade é que as bactérias consigam expelir metais essenciais com mais facilidade, pois sua bioquímica é familiar para elas (Frei *et al.*, 2020).

Portanto, o estudo e a descoberta de novos compostos oferecem uma nova perspectiva para o desenvolvimento de terapias eficazes contra infecções bacterianas resistentes. Além disso, a compreensão dos mecanismos de ação desses complexos pode proporcionar uma estratégia precisa e direcionada para o combate de bactérias resistentes, contribuindo assim para a solução do problema crescente da resistência antimicrobiana.

Em 2019, Gandhaveeti e colaboradores reportaram a síntese de dois diferentes ligantes do tipo aciltioureias os quais, a partir da síntese com o precursor [Ru(*p*-cim)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, resultaram em dois complexos distintos, ambos com modo de e coordenação bidentado do tipo (κ<sup>2</sup>N,S) (Gandhaveeti *et al.*, 2019). A estrutura molecular dos respectivos complexos de fórmula geral [Ru(η<sup>6</sup>-*p*-cim)(L)Cl], onde L = ligante aciltioureias substituídos, está representada na Figura 17.

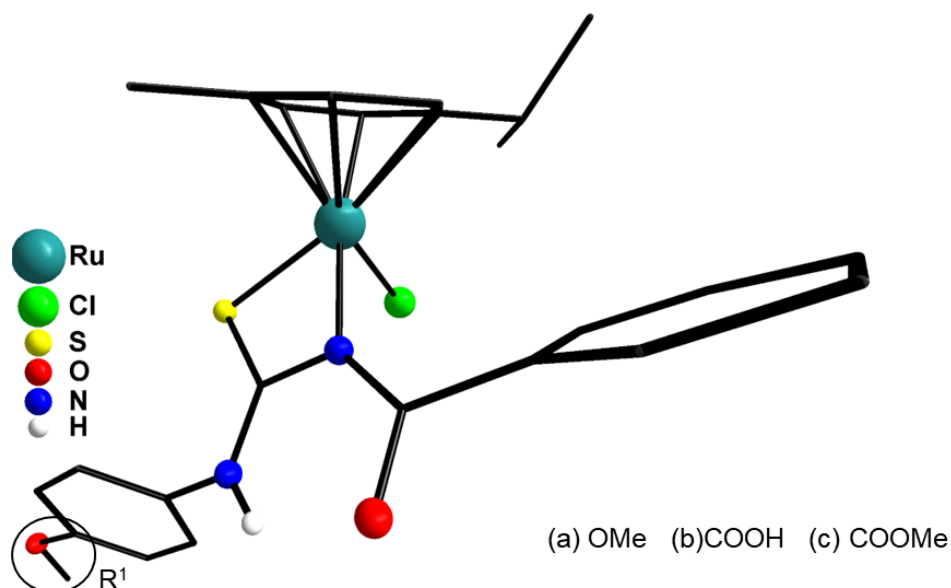
Figura 17 – Representação molecular da estrutura dos complexos (a) e (b), respectivamente. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) do ligante neutro.



A atividade bacteriana desses complexos foi realizada utilizando duas bactérias da classe Gram-negativas (*Escherichia coli* e *Proteus vulgaris*) e duas bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis*). O complexo (a) foi eficaz contra bactérias Gram-negativas *E. coli* e *P. vulgaris* com valores de CIM de 16,18  $\mu\text{g/mL}$  e 10,52  $\mu\text{g/mL}$  respectivamente. Já o complexo (b) exibiu atividade moderada contra *E. coli* e bactérias *P. vulgaris* com valores de MIC de 41,05  $\mu\text{g/mL}$  e 30,67  $\mu\text{g/mL}$ , e baixa atividade contra bactérias Gram-positivas bactérias. Além disso, esses complexos demonstraram atuar como atividades antifúngicas, antioxidantes e antiproliferativas *in vitro* (Gandhaveeti *et al.*, 2019).

Obradovic e colaboradores (2020) conduziram um estudo no qual investigaram a formação de complexos contendo ligantes com diferentes grupamentos. Todos os complexos demonstraram coordenar-se de maneira monodentada neutra ( $\kappa\text{S}$ ). No entanto, as estruturas cristalinas revelaram uma mudança de coordenação para bidentadas ( $\kappa\text{N,S}$ ) ocorrida durante o processo de cristalização (Obradovic *et al.*, 2020). A representação estrutural dos complexos mencionados está apresentada na Figura 18.

Figura 18 – Representação molecular da estrutura do complexo **(a)**. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) do ligante neutro.



A atividade antibacteriana dos ligantes e complexos, foi avaliada contra nove bactérias, dentre elas, Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina) e Gram-negativas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella abony*, *Pseudomonas aeruginosa*), além de uma cepa de levedura *Candida albicans*.

Os resultados mostraram que os complexos exibiram eficácia antimicrobiana significativa. Os complexos **(a)** e **(c)** tiveram atividade antibacteriana moderada contra *S. aureus*, com valores de CIM de 500 µg/mL (a) e 250 µg/mL (c), e contra *S. abony*, com valor de CIM de 500 µg/mL (b). A melhor atividade antimicrobiana foi observada contra *C. albicans*, com CIM de 62,5 µg/mL para os complexos com os substituintes **(a)** e **(c)** respectivamente (Obradovic *et al.*, 2020).

Concluindo, há poucos exemplos na literatura desse tipo de complexo e, além disso, seus modos de coordenação ainda precisam ser investigados com maior profundidade. A atividade antibacteriana de complexos de rutênio com ligantes aciltioureias também é pouco explorada, evidenciando a necessidade de mais investigações biológicas para ampliar as contribuições que esses complexos podem proporcionar.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral

Investigar a reatividade do complexo organometálico  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cym})]_2$  frente a ligantes do tipo aciltioureas, bem como avaliar a atividade antibacteriana dos produtos resultantes, devidamente isolados e caracterizados.

#### 3.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar os complexos de Ru(II)-areno contendo ligante do tipo aciltioureas variando a proporção metal:ligante e as condições reacionais com a finalidade de se obter complexos com diferentes características eletrônicas e estruturais;
- Realizar a caracterização dos complexos obtidos através das técnicas de calorimetria de varredura diferencial, condutividade, análise elementar, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia eletrônica na região do UV-Vis, espectrometria de massas por ionização por electrospray (ESI-MS), ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , e difração de raios X em monocristal, quando possível para cada complexo;
- Analisar os orbitais moleculares de fronteira (HOMO e LUMO), que estão diretamente relacionados à reatividade química e as propriedades eletrônicas desses complexos por meio de estudos computacionais de Teoria do Funcional da Densidade (DFT);
- Avaliar a estabilidade dos complexos em DMSO por meio de análises de RMN de  $^1\text{H}$  e de condutividade.
- Avaliar o potencial citotóxico dos complexos sintetizados *in vitro* frente às bactérias Gram-positivas (*S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 700698, *S. aureus* JKD 6008, *S. epidermidis* ATCC 12228 e *S. epidermidis* ATCC 35984) e Gram-negativa (*E. Coli* ATCC 11303 e *P. aeruginosa* ATCC10145), além do precursor, dos ligantes e dos medicamentos de referência oxacilina e tetraciclina.

## 4 PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1 Materiais e métodos

#### 4.1.1 Solventes e reagentes

Os solventes e reagentes empregados nas reações foram obtidos através de fontes comerciais e purificados, quando necessário, de acordo com métodos descritos na literatura (Perrin; Armarego, 1988). As reações de preparo dos ligantes e complexos foram conduzidas sob atmosfera inerte de argônio. Os compostos sintetizados foram purificados utilizando-se de técnicas de recristalização, quando necessário.

### 4.2 Métodos de caracterização dos produtos

#### 4.2.1 Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC)

As curvas de calorimetria diferencial foram obtidas utilizando um calorímetro de varredura diferencial modelo DSC-50 marca Shimadzu. Os experimentos foram realizados em atmosfera de nitrogênio 50 mL min<sup>-1</sup> e célula de alumínio, nas condições de temperatura entre -5 a 250 °C, com uma taxa de aquecimento de 10 °C min<sup>-1</sup>. A partir das curvas de DSC foi possível obter as temperaturas de fusão dos ligantes e complexos. O equipamento está localizado na Central de Análises do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

#### 4.2.2 Condutividade Molar

As medições de condutividade foram realizadas utilizando um condutivímetro Marte modelo MB1, usando solução padrão de condutividade 146,9 µS/cm e constante de célula K=1 cm<sup>-1</sup>. As medidas foram realizadas mediante soluções dos complexos em acetona na concentração de 1,0 ×10<sup>-3</sup> mol L<sup>-1</sup>. O equipamento está localizado no Laboratório de Polímeros e Surfactantes (Polissol) do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

#### 4.2.3 Análise Elementar

A determinação da percentagem de C, H e N nos complexos foi determinada através de um analisador elementar series II CHNS/O Analyser 2400 da Perkin Elmer. O equipamento está localizado na Central de Análises do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

#### 4.2.4 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros referentes às análises de absorção na região do infravermelho dos ligantes e complexos foram realizadas em um espectrofotômetro PerkinElmer FT-IR Spectrophotometer Spectrum 100, em uma janela espectral de 400 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ , com 32 varreduras e resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$ . Os espectros foram coletados em modo de refletância total atenuada (ATR) e convertidos em modo transmitância. O equipamento está localizado no Laboratório de Bioinorgânica e Cristalografia (LABINC) do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

#### 4.2.5 Espectroscopia Eletrônica na região do UV-Vis

Os espectros de UV-Vis dos complexos foram realizados em um espectrofotômetro Agilent, modelo Cary 60. O equipamento opera na faixa de comprimento de onda de 190 a 1100 nm. Foram preparadas soluções estoques de  $1,0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  para cada complexo em diclorometano. O equipamento está localizado no Laboratório de Polímeros e Surfactantes (Polissol) do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

#### 4.2.6 Espectrometria de massas por ionização por electrospray (ESI-MS)

Os espectros de massas dos complexos da série 1 e 2 foram realizados por um espectrômetro Thermo Fisher Scientific Inc. LTQ-XL. Operando com fluxo de nitrogênio de 20  $\text{mL min}^{-1}$ ; spray de voltagem iônica de -4500 eV; decaimento de potencial -21 eV; potencial de entrada -10 eV; potencial de saída -12 eV. O equipamento está localizado no Laboratório de Biociências e Espectrometria de Massas (LABICEM) do Departamento de Química da Universidade Federal do

Paraná Para a série 3, as análises foram realizadas usando o equipamento AmaZon X Ion Trap, localizado no Laboratório de Biologia Molecular Estrutural (LABIME), do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina. Ambos os experimentos foram conduzidos no modo positivo com ionização por electrospray (ESI-MS).

#### 4.2.7 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e de Hidrogênio e Carbono-13.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos ligantes, complexos e do precursor foram realizados em um espectrofotômetro Bruker Avance DRX, com frequência de operação 400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ . Para efetuar as análises, os compostos foram dissolvidos em solventes deuterados (clorofórmio ou DMSO) adequados sem tratamento prévio. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao sinal residual de cada solvente utilizado,  $^1\text{H}$  (DMSO: 2,500 (5); 3,330 (1)), (clorofórmio: 7,260 (1); 1,560 (1)) e RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO: 39,520 (7)), (clorofórmio: 77,160 (3)). O equipamento está localizado na Central de Análises do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

#### 4.2.8 Difração de Raios X em Monocristal (DRX)

Os monocristais obtidos a partir da cristalização dos complexos foram analisados em um equipamento de difração de raios X em monocristal APEX II DUO, usando radiação de Mo  $K\alpha$  (0,71073 Å). O equipamento está localizado na Central de Análises do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, sob responsabilidade do Prof. Adailton João Bortolluzi.

As estruturas cristalinas foram resolvidas através de métodos diretos com a utilização do programa SHELXS97, e refinadas pelo método dos mínimos quadrados com matriz completa com a utilização do programa SHELXL97 (Sheldrick, 2015; Sheldrick, 2015b).

As representações gráficas das estruturas cristalinas foram construídas através do programa Mercury.

#### 4.2.9 Cálculos teóricos

Os cálculos teóricos foram realizados pelo Grupo de Estrutura Eletrônica Molecular e Materiais (GEEMM), coordenado pelo Prof. Luis Henrique da Silveira Lacerda, do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Todos os cálculos foram realizados utilizando o software Orca, versão 5.0.3 (Neese, 2012; Neese, 2022). As otimizações geométricas foram feitas no nível da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) com o funcional de troca-correlação BP86 (Becke, 1988; Perdew, 1986), empregando a base def2-TZVPP (valência tripla-zeta com duas funções de polarização) de Alrichs (Weigend, Ahlrichs, 2005) e o conjunto de bases auxiliares complementares SARC/J (Weigend, 2006).

Os efeitos relativísticos foram considerados utilizando ZORA, e um conjunto de bases SARC-ZORA-TZVPP foi usado para o átomo de rutênio (Van Lenthe, Snijders, Baerends, 1996). A correção de dispersão de Grimme (D4) foi incluída para contabilizar os efeitos de dispersão (Caldeweyhe *et al.*, 2019).

As suposições iniciais para todas as otimizações foram baseadas nas estruturas cristalográficas, e a natureza dos pontos estacionários foi confirmada por análise de frequência analítica, que revelou a ausência de frequências imaginárias. Para os compostos **1a–1d**, **3a** e **3d**, foi considerada carga neutra (0) e uma multiplicidade singlete, enquanto para os compostos **2a.BF<sub>4</sub>–2c.BF<sub>4</sub>**, foi considerada uma carga de +1 e a mesma multiplicidade.

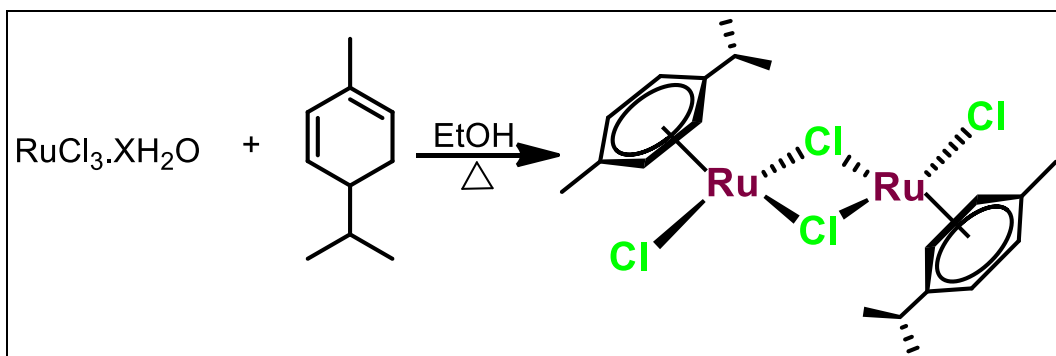
A teoria do funcional da densidade dependente do tempo (TD-DFT) foi aplicada para simular o espectro eletrônico, considerando as primeiras 50 excitações e seguindo o mesmo protocolo computacional descrito anteriormente, mas com uma modificação no funcional para PBE0 (Adamo, Barone, 1999), que apresenta melhor correlação com o perfil experimental. As transições com os maiores valores de força do oscilador (fosc) foram representadas utilizando orbitais naturais de transição (NTOs) (Martin, 2003).

Os efeitos de solvente foram estimados utilizando diclorometano como solvente com o modelo de solvatação universal SMD (Marenich, Cramer, Truhlar, 2009). A ligação metal-ligante foi analisada utilizando a ordem de ligação de Löwdin ( $b_{AB}^{Löwdin}$ ) e a carga atômica de Hirshfeld ( $q^{Hirshfeld}$ ) (Hirshfeld, 1977). As imagens foram renderizadas utilizando o programa UCSF Chimera (Pettersen *et al.*, 2004).

### 4.3 Síntese do precursor

A síntese do precursor dimérico  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})\text{Cl}_2]_2$  foi realizada de acordo com o procedimento relatado no periódico *Inorganic Syntheses* (Bennett *et al.*, 1982) (Figura 19). Em um balão de Schlenk, munido de um sistema de agitação magnética e condensador de refluxo, contendo uma suspensão de  $\text{RuCl}_3 \cdot \text{XH}_2\text{O}$  (0,5 g; 2,41 mmol), em 25 mL de etanol, foi adicionado 2,5 mL de  $\alpha$ -fenandreno (2,2 g; 15,52 mmol). O sistema foi mantido à temperatura de refluxo, por 4 h. Após esse período, deixou-se esfriar à temperatura ambiente, e o produto cristalino castanho-avermelhado foi filtrado e lavado com etanol gelado para remover o excesso de  $\alpha$ -felandreno.

Figura 19 – Esquema de síntese do precursor  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})\text{Cl}_2]_2$ .

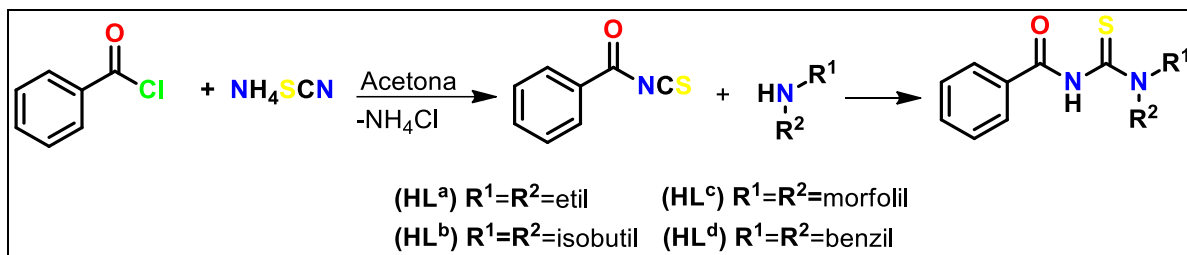


Caracterização do precursor  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})\text{Cl}_2]_2$ : **Rendimento:** 82% (0,605 g; 0,988 mmol); **Fórmula molecular:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{Cl}_4\text{Ru}_2$  (M.M. =  $612,39 \text{ g mol}^{-1}$ ); **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ ; ppm; Hz):** 5,48 (d, 2H, CH,  $J = 5,84$ ); 5,34 (d, 2H, CH,  $J = 5,88$ ); 2,91 (sept, 1H, CH,  $J = 6,92$ ); 2,16 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,28 (d, 6H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6,93$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ ; ppm):** 19,02 ( $\text{CH}_3$ ); 22,25 ( $\text{CH}_3$ ); 30,73 (CH), 80,66 (CH), 81,42 (CH); 97,02 (CH); 101,35 (CH).

### 4.4 Síntese dos ligantes

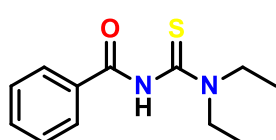
Os ligantes do tipo aciltioureias foram sintetizados de acordo com o esquema representado na Figura 20.

Figura 20 – Esquema geral de síntese das aciltioureas.



A síntese de quatro ligantes distintos entre eles: *N*-benzoi(*N*',*N*'-dietiltiourea) (HL<sup>a</sup>), *N*-benzoi(*N*',*N*'-diisobultiourea) (HL<sup>b</sup>), *N*-benzoi(morfoliltiourea) (HL<sup>c</sup>) e *N*-benzoi(*N*',*N*'-dibenziltiourea) (HL<sup>d</sup>) que se diferenciam apenas pelas aminas, já tinham sido previamente sintetizados e purificados durante o meu período de mestrado, no qual foi realizado de acordo com os procedimentos reportados na literatura por Douglass e Dains (1934) e adaptados por Santos (2011).

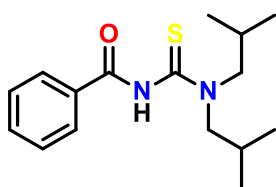
Em um balão de 250 mL, munido de um sistema de agitação magnética e condensador de refluxo, contendo uma suspensão de tiocianato de amônio (7,61 g; 100 mmol) em 100 mL de acetona anidra, foi adicionado, cuidadosamente, 12,0 mL de cloreto de benzoila (14,8 g; 105 mmol) por meio de um funil de adição de líquidos. No decorrer da adição, a mistura passou de incolor para amarela. Após o término da adição, o sistema foi mantido à temperatura de refluxo por 2 h. A mistura reacional foi resfriada com auxílio de um banho de gelo, e adicionou-se a respectiva amina (120 mmol) para síntese de cada ligante. Após o término da adição, o sistema foi mantido à temperatura ambiente sob agitação por 2 h. Após foram adicionados 200 mL de uma solução de HCl 6 mol L<sup>-1</sup> e feita a extração com acetato de etila (3 vezes de 100 mL). O solvente foi removido por rotaevaporador, e o produto foi purificado por recristalização em uma mistura de éter etílico e metanol (4:1). Os cristais do produto foram secos em alto vácuo por 4 h.



Caracterização do ligante (HL<sup>a</sup>): **Rendimento:** 62% (14,5 g; 61,5 mmol); **Fórmula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS (M.M.= 236,33 g mol<sup>-1</sup>); **Ponto de fusão:** 102 °C; **Análise elementar:**

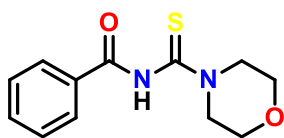
**Calculado:** C = 60,99%; H = 6,82%; N = 11,85%; **Encontrado:** C = 60,68%; H = 6,83%; N = 11,85%; **FTIR (ATR, em cm<sup>-1</sup>):** ν(N-H) 3262; ν(C=O) 1651; ν(C=S) 1285; **RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>; δ; ppm; Hz):** 10,59 (s, 1H, NH); 7,92 (d, 2H, CH, J = 7,43); 7,60 (t, 1H, CH, J = 7,36); 7,51 (t, 2H, CH, J = 6,75); 3,95 (q, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,52 (q, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,25 (t,

3H, CH<sub>3</sub>,  $J = 7,00$ ); 1,19 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J = 7,10$ ); **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>;  $\delta$ ; ppm)**: 180,50 (C=S), 164,11 (C=O), 132,99 (CH); 132,33 (CH); 128,51 (CH); 128,10 (CH); 47,29 (CH<sub>2</sub>); 46,57 (CH<sub>2</sub>); 13,37 (CH<sub>3</sub>); 11,14 (CH<sub>3</sub>).



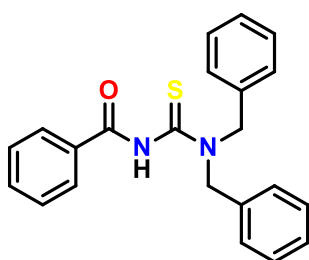
Caracterização do ligante (**HL<sup>b</sup>**): **Rendimento**: 72% (21,05 g; 72,0 mmol); **Fórmula molecular**: C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>OS (M.M.= 292,44 g mol<sup>-1</sup>); **Ponto de fusão**: 136 °C; **Análise elementar**: *Calculado*: C = 65,71%; H = 8,27%; N = 9,58%; *Encontrado*: C

= 65,84%; H = 8,41%; N = 9,52%; **FTIR (ATR, em cm<sup>-1</sup>)**:  $\nu$ (N-H) 3182;  $\nu$ (C=O) 1693;  $\nu$ (C=S) 1256; **RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>;  $\delta$ ; ppm; Hz)**: 10,70 (s, 1H, NH); 7,92 (d, 2H, CH,  $J = 7,33$ ); 7,61 (t, 1H, CH,  $J = 7,26$ ); 7,51 (t, 2H, CH,  $J = 7,63$ ); 3,81 (d, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J = 7,46$ ); 3,28 (d, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J = 7,43$ ); 2,35 (sept, 1H, CH,  $J = 6,79$ ); 2,08 (sept, 1H, CH,  $J = 6,75$ ); 0,98 (d, 6H, CH<sub>3</sub>,  $J = 6,63$ ); 0,83 (d, 6H, CH<sub>3</sub>,  $J = 6,59$ ); **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>;  $\delta$ ; ppm)**: 181,69 (C=S), 163,44 (C=O), 132,97 (CH); 132,28 (CH); 128,44 (CH); 128,07 (CH); 60,20 (CH<sub>2</sub>); 60,04 (CH<sub>2</sub>); 27,32 (CH); 25,42 (CH); 19,93 (CH<sub>3</sub>); 19,77 (CH<sub>3</sub>).



Caracterização do ligante (**HL<sup>c</sup>**): **Rendimento**: 68% (16,9 g; 67,5 mmol); **Fórmula molecular**: C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (M.M.= 250,32 g mol<sup>-1</sup>); **Ponto de fusão**: 148 °C; **Análise elementar**:

*Calculado*: C = 57,58%; H = 5,64%; N = 11,19%; *Encontrado*: C = 57,57%; H = 5,73%; N = 11,49%; **FTIR (ATR, em cm<sup>-1</sup>)**:  $\nu$ (N-H) 3236;  $\nu$ (C=O) 1664;  $\nu$ (C=S) 1265; **RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>;  $\delta$ ; ppm; Hz)**: 10,86 (s, 1H, NH); 7,95 (d, 2H, CH,  $J = 7,43$ ); 7,62 (t, 1H, CH,  $J = 7,32$ ); 7,51 (t, 2H, CH,  $J = 7,66$ ); 4,17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); **RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>;  $\delta$ ; ppm)**: 179,84 (C=S); 163,88 (C=O); 132,56 (CH); 132,60 (CH); 128,56 (CH); 128,38 (CH); 65,73 (CH<sub>2</sub>); 65,63 (CH<sub>2</sub>); 50,92 (CH<sub>2</sub>); 50,35 (CH<sub>2</sub>).



Caracterização do ligante (**HL<sup>d</sup>**): **Rendimento**: 72% (25,9 g; 72,1 mmol); **Fórmula molecular**: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OS (M.M.= 360,47 g mol<sup>-1</sup>); **Ponto de fusão**: 145 °C; **Análise elementar**: *Calculado*: C = 73,30%; H = 5,59%; N = 7,77%; *Encontrado*: C = 73,17%; H = 5,56%; N = 7,81%; **FTIR (ATR,**

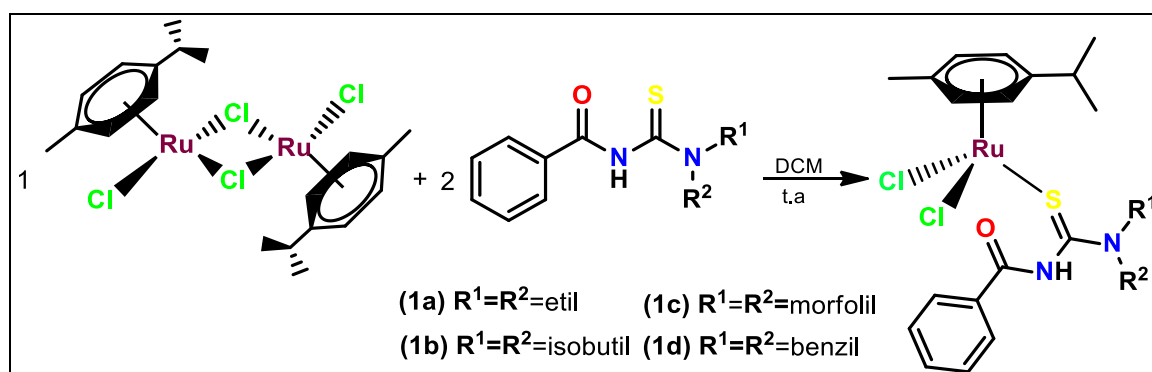
**em  $\text{cm}^{-1}$** :  $\nu(\text{N-H})$  3325;  $\nu(\text{C=O})$  1687;  $\nu(\text{C=S})$  1266; **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ;  $\delta$ ; ppm; Hz)**: 11,00 (s, 1H, NH); 7,89 (d, 2H, CH,  $J = 7,27$ ); 7,60 (t, 1H, CH,  $J = 7,37$ ); 7,49 (t, 4H, CH,  $J = 7,68$ ); 7,39 (m, 6H, CH); 7,21 (d, 2H, CH,  $J = 7,05$ ); 5,25 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,69 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ;  $\delta$ ; ppm)**: 183,44 (C=S); 164,49 (C=O); 135,80 (CH); 135,05(CH); 132,71(CH); 132,43 (CH); 128,73(CH); 128,47 (CH); 128,40 (CH); 128,26 (CH); 127,94 (CH); 127,83 (CH); 127,43 (CH); 127,31(CH); 55,56 (CH), 54,68 (CH).

## 4.5 Síntese dos complexos

### 4.5.1 Série 1 – Complexos monodentados neutros

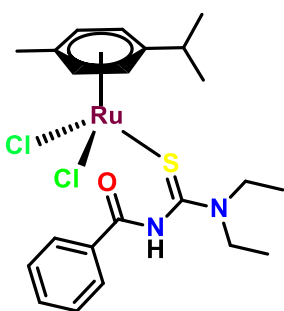
Os complexos monodentados neutros foram sintetizados de acordo com o esquema representado na Figura 21.

Figura 21 – Esquema geral da síntese dos complexos monodentados neutros.



Em um frasco Schlenk de 50 mL, munido de um sistema de agitação magnética, adicionou-se 0,030 g (0,048 mmol) do precursor e (0,096 mmol) do respectivo ligante em 8,0 mL de diclorometano, e agitou-se por 15 min. O solvente foi removido a vácuo e ao resíduo foi adicionado diclorometano e o produto foi obtido a partir da precipitação com hexano, o precipitado formado foi filtrado e seco em alto-vácuo.

Cristais vermelhos apropriados para difração de raios-X em monocristal foram obtidos a partir de uma difusão de clorofórmio/hexano. Os dados cristalográficos e o refinamento estrutural são apresentadas nas Tabelas 2 e 3.



Caracterização do complexo **[Ru(η<sup>6</sup>-*p*-cim)(HL<sup>a</sup>-κS)(Cl)<sub>2</sub>] (1a):**

**Rendimento:** 73% (0,039 g; 0,072 mmol); **Fórmula**

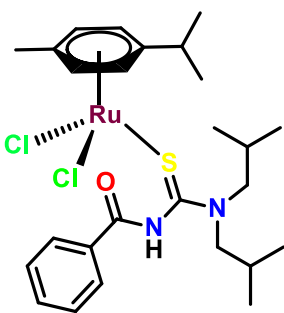
**molecular:** C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>ORuS (M.M.= 542,53 g mol<sup>-1</sup>); **Ponto**

**de fusão:** 142 °C; **Condutividade Molar:** 2,86 S cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup>;

**Análise elementar:** *Calculado:* C = 48,70%; H = 5,57%;

N = 5,16%; *Encontrado:* C = 48,45%; H = 5,79%; N = 5,04%;

**FTIR (ATR, em cm<sup>-1</sup>):** ν(N-H) 3084; ν(C=O) 1696; ν(C=S) 1259; **UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), λ (nm),[(ε (L mol<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>))]:** 262 (1,5 × 10<sup>4</sup>); 328 (3,5 × 10<sup>3</sup>); 432 (8,5 × 10<sup>2</sup>); **ESI<sup>+</sup>-MS (m/z):** 471,23 [M-2Cl-H]<sup>+</sup> (Calcd: 471,10); **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; δ; ppm; Hz):** 11,30 (s, 1H, NH); 8,14 (d, 2H, CH<sub>arom</sub>, J = 7,36); 7,67 (t, 1H, CH<sub>arom</sub>, J = 7,32); 7,58 (t, 2H, CH<sub>arom</sub>, J = 7,54); 5,28 (d, 2H, CH(*p*-cim)), J = 5,48); 4,96 (m, 2H, CH(*p*-cim)); 4,13 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 6,90); 3,56 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 6,95); 2,79 (sept, 1H, CH(*p*-cim), J = 6,87); 1,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 1,50 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7,11); 1,29 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7,18); 1,23 (d, 6H, CH<sub>3</sub>(*p*-cim), J = 6,92). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; δ; ppm):** 180,77 (C=S); 165,00 (C=O); 133,81 (CH); 131,19 (CH); 129,23 (CH); 129,16 (CH); 103,33 (CH<sub>2</sub>(*p*-cim)); 100,79 (CH<sub>2</sub>(*p*-cim)); 83,83 (CH(*p*-cim)); 81,85 (CH(*p*-cim)); 49,16 (CH<sub>2</sub>); 47,82 (CH<sub>2</sub>); 30,82 (CH(*p*-cim)); 22,35 (CH<sub>3</sub>); 18,58 (CH<sub>3</sub>); 12,89 (CH<sub>3</sub>); 12,04 (CH<sub>3</sub>).



Caracterização do complexo **[Ru(η<sup>6</sup>-*p*-cim)(HL<sup>b</sup>-κS)(Cl)<sub>2</sub>] (1b):**

**Rendimento:** 77% (0,045 g; 0,076 mmol); **Fórmula**

**molecular:** C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>ORuS (M.M.= 598,63 g mol<sup>-1</sup>); **Ponto**

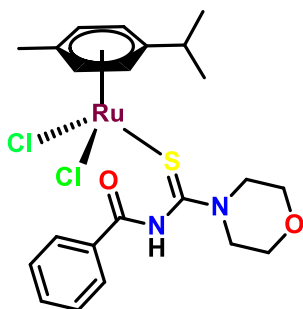
**de fusão:** 192 °C; **Condutividade Molar:** 2,63 S cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup>;

**Análise elementar:** *Calculado:* C = 52,17%; H = 6,40%;

N = 4,68%; *Encontrado:* C = 51,84%; H = 6,43%; N = 4,31%;

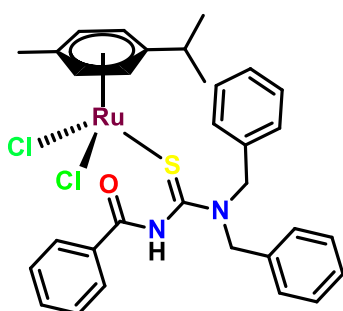
**FTIR (ATR, em cm<sup>-1</sup>):** ν(N-H) 3054; ν(C=O) 1686; ν(C=S) 1266; **UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), λ (nm),[(ε (L mol<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>))]:** 261 (1,3 × 10<sup>4</sup>); 335 (4,6 × 10<sup>3</sup>); 436 (9,7 × 10<sup>2</sup>); **ESI<sup>+</sup>-MS (m/z):** 527,30 [M-2Cl-H]<sup>+</sup> (Calcd: 527,17); **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; δ; ppm; Hz):** 11,36 (s, 1H, NH); 8,15 (d, 2H, CH<sub>arom</sub>, J = 7,51); 7,68 (t, 1H, CH<sub>arom</sub>); 7,60 (t, 2H, CH<sub>arom</sub>, J = 7,38); 5,29 (d, 2H, CH(*p*-cim)); 4,77 (m, 2H, CH(*p*-cim)); 3,34 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 2,80 (sept, 1H, CH, J = 6,74); 2,47 (sept, 1H, CH(*p*-cim), J = 6,79); 2,07 (sept, 1H, CH, J = 6,11); 1,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 1,23 (d, 6H, CH<sub>3</sub>, J = 6,60); 1,16 (d, 6H, CH<sub>3</sub>, J = 6,47); 0,86 (d, 6H, CH<sub>3</sub>(*p*-cim), J = 6,00); **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; δ; ppm):** 182,05(C=S); 164,56 (C=O); 133,83 (CH); 131,28 (CH); 129,22 (CH); 129,15 (CH); 103,42 (CH(*p*-cim));

100,73 (CH(*p*-cim)); 83,90 (CH(*p*-cim)); 81,83 (CH(*p*-cim)); 62,64 (CH<sub>2</sub>); 60,42 (CH<sub>2</sub>); 30,93 (CH(*p*-cim)); 27,85 (CH); 27,02 (CH); 22,37 (CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 22,30 (CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 20,42 (CH<sub>3</sub>); 20,29 (CH<sub>3</sub>); 18,60 (CH<sub>3</sub>(*p*-cim)).



Caracterização do complexo **[Ru(η<sup>6</sup>-*p*-cim)(HL<sup>c</sup>-κS)(Cl)<sub>2</sub>]** (**1c**): **Rendimento:** 68% (0,038 g; 0,063 mmol); **Fórmula molecular:** C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>RuS·H<sub>2</sub>O (M.M.= 574,53 g mol<sup>-1</sup>); **Ponto de fusão:** 177 °C; **Condutividade Molar:** 2,43 S cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup>; **Análise elementar:** *Calculado:* C = 45,99%; H = 5,26%; N = 4,88%; *Encontrado:* C = 46,36%; H = 5,32%;

N = 4,99%; **FTIR (ATR, em cm<sup>-1</sup>):** ν(N-H) 3058; ν(C=O) 1699; ν(C=S) 1250; **UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), λ (nm),[ε (L mol<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>):** 260 (1,1 × 10<sup>4</sup>); 335 (3,4 × 10<sup>3</sup>); 435 (7,5 × 10<sup>2</sup>); **ESI<sup>+</sup>-MS (m/z):** 485,20 [M-2Cl-H]<sup>+</sup> (Calcd: 485,08); **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; δ; ppm; Hz):** 11,44 (s, 1H, NH); 8,12 (d, 2H, CH<sub>arom</sub>, J = 7,39); 7,64 (t, 1H, CH<sub>arom</sub>, J = 7,33); 7,55 (t, 2H, CH<sub>arom</sub>, J = 7,57); 5,33 (d, 2H, CH(*p*-cim), J = 5,84); 5,03 (m, 2H, CH(*p*-cim)); 4,36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,76 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 2,84 (sept, 1H, CH(*p*-cim), J = 6,91); 2,01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 1,25 (d, 6H, CH<sub>3</sub>(*p*-cim), J = 6,90). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; δ; ppm):** 180,54 (C=S); 164,60 (C=O); 133,86 (CH); 131,05 (CH); 129,32 (CH); 129,10 (CH); 103,30 (CH(*p*-cim)); 100,80 (CH(*p*-cim)); 84,09 (CH(*p*-cim)); 82,00 (CH(*p*-cim)); 66,19 (CH<sub>2</sub>); 66,08 (CH<sub>2</sub>); 53,34 (CH<sub>2</sub>); 51,32 (CH<sub>2</sub>); 30,78 (CH(*p*-cim)); 22,36 (CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 18,59 (CH<sub>3</sub>(*p*-cim)).



Caracterização do complexo **[Ru(η<sup>6</sup>-*p*-cim)(HL<sup>d</sup>-κS)(Cl)<sub>2</sub>]** (**1d**): **Rendimento:** 69% (0,045 g; 0,067 mmol); **Fórmula molecular:** C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>ORuS (M.M.= 666,67 g mol<sup>-1</sup>); **Ponto de fusão:** 182 °C; **Condutividade Molar:** 3,33 S cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup>; **Análise elementar:** *Calculado:* C = 57,65%; H = 5,14%; N = 4,20%; *Encontrado:* C = 57,51%;

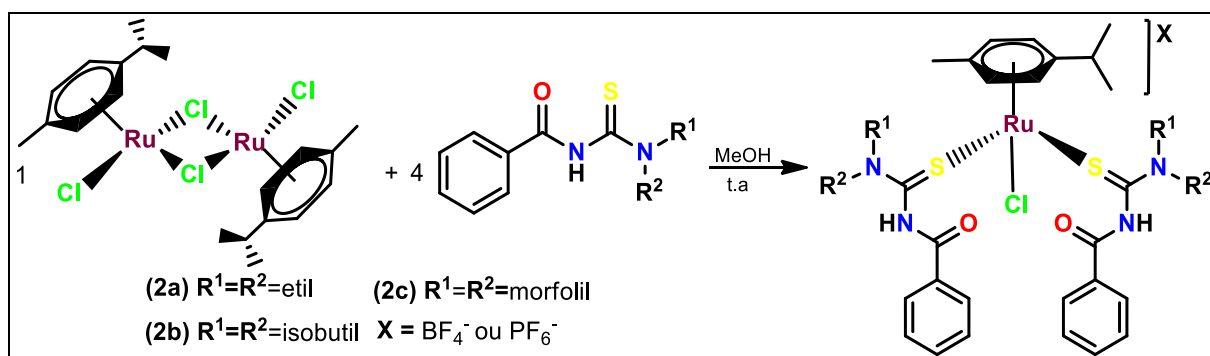
H = 5,15%; N = 3,94%; **FTIR (ATR, em cm<sup>-1</sup>):** ν(N-H) 3064; ν(C=O) 1681; ν(C=S) 1249; **UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), λ (nm),[ε (L mol<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>):** 261 (1,6 × 10<sup>4</sup>); 342 (4,5 × 10<sup>3</sup>); 430 (1,1 × 10<sup>3</sup>); **ESI<sup>+</sup>-MS (m/z):** 595,32 [M-2Cl-H]<sup>+</sup> (Calcd: 595,14); **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; δ; ppm):** 11,70 (s, 1H, NH); 8,18 (d, 2H, CH<sub>arom</sub>, J = 7,21); 7,67 (t, 1H, CH<sub>arom</sub>); 7,58 (t, 3H, CH<sub>arom</sub>); 7,52 (d, 2H, CH<sub>arom</sub>); 7,46 (t, 2H, CH<sub>arom</sub>); 7,38 (d, 2H, CH<sub>arom</sub>); 7,33 (s,

3H, CH<sub>arom</sub>); 5,19 (d, 2H, CH(*p*-cim), *J* = 4,55); 4,84 (m, 6H, CH<sub>2</sub>) 2,37 (sept, 1H, CH(*p*-cim), *J* = 6,55); 1,86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 1,07 (d, 6H, CH<sub>3</sub>(*p*-cim)). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; δ; ppm):** 182,97 (C=S); 165,29 (C=O); 134,33 (CH); 134,03 (CH); 133,94 (CH); 130,87 (CH); 129,35 (CH); 129,29 (CH); 129,18 (CH); 129,01 (CH); 128,84 (CH); 128,30 (CH); 127,98 (CH); 127,84 (CH); 102,97 (CH(*p*-cim)); 101,42 (CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 83,91 (CH(*p*-cim)); 83,79 (CH(*p*-cim)); 58,81 (CH<sub>2</sub>); 56,01 (CH<sub>2</sub>); 30,56 (CH(*p*-cim)); 22,32 (CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 18,45 (CH<sub>3</sub>(*p*-cim)).

#### 4.5.2 Série 2 – Complexos monodentados catiônicos

O complexo monodentado catiônico foi sintetizado de acordo com o esquema representado na Figura 22.

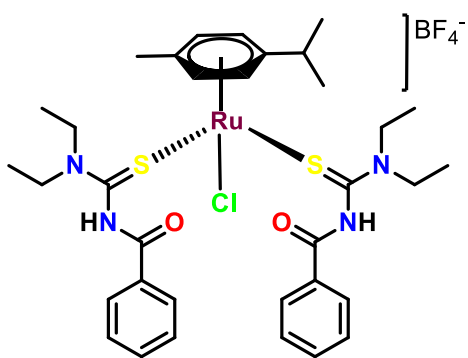
Figura 22 – Esquema de síntese dos complexos monodentados catiônicos.



Em um frasco Schlenk de 50 mL, munido de um sistema de agitação magnética, adicionou-se 0,030 g (0,048 mmol) do precursor em 8,0 mL de metanol, e agitou-se por 30 min. Após adicionou-se (0,192 mmol) do respectivo ligante e 0,039 g (0,24 mmol), do contraíon NaBF<sub>4</sub> ou NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> ou 0,026 g (0,24 mmol).

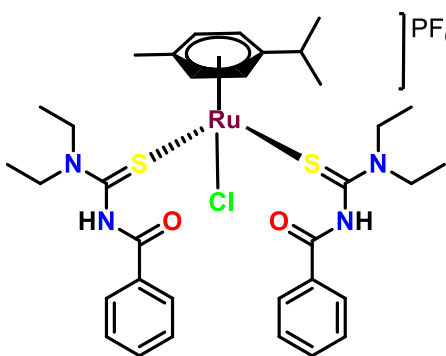
O sistema foi mantido em agitação por mais 3 h. Após esse período, o solvente foi removido a vácuo, e adicionou-se 1,0 mL de diclorometano e o sal obtido foi removido por filtração em funil de placa sinterizada. O filtrado foi seco sob vácuo e ao resíduo foi adicionado diclorometano e o produto foi obtido a partir da precipitação com hexano, o precipitado formado foi filtrado e seco em alto-vácuo.

Cristais laranjas apropriados para difração de raios X em monocristal foram obtidos a partir de uma difusão de diclorometano/éter etílico. Os dados cristalográficos e o refinamento estrutural são apresentadas nas Tabelas 4 e 5.



Caracterização do complexo **[Ru(η<sup>6</sup>-*p*-cim)(HL<sup>a</sup>-κS)<sub>2</sub>(Cl)]BF<sub>4</sub> (2a.BF<sub>4</sub>):** **Rendimento:** 76% (0,062 g; 0,075 mmol); **Fórmula molecular:** C<sub>34</sub>H<sub>46</sub>BClF<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>RuS<sub>2</sub> (M.M.= 830,21 g mol<sup>-1</sup>); **Ponto de fusão:** 151 °C; **Condutividade Molar:** 130,5 S cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup>; **Análise elementar:** *Calculado:* C = 49,19%; H = 5,58%; N = 6,75%; *Encontrado:*

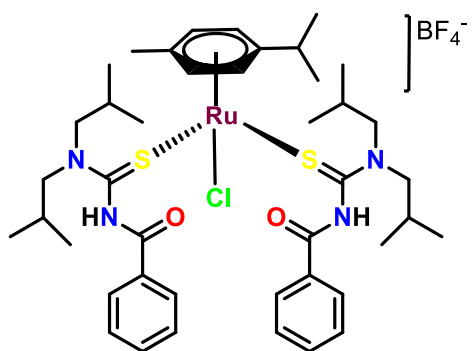
C = 48,87%; H = 5,33%; N = 6,61%; **FTIR (ATR, em cm<sup>-1</sup>):** ν(N-H) 3180; ν(N-H) 3134; ν(C=O) 1691; ν(C=O) 1707; ν(C=S) 1262; ν(B-F) 1048; **UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), λ (nm),[(ε (L mol<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>))]:** 243 (1,5 × 10<sup>4</sup>); 322 (1,1 × 10<sup>4</sup>); 440 (1,4 × 10<sup>3</sup>); **ESI<sup>+</sup>-MS (m/z):** 706,87 [M-Cl]<sup>+</sup> (Calcd: 707,20). **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; δ; ppm; Hz):** 10,35 (s, 1H, NH); 7,91 (d, 4H, CH<sub>arom</sub>, J = 7,47); 7,69 (t, 2H, CH<sub>arom</sub>, J = 7,35); 7,58 (t, 4H, CH<sub>arom</sub>, J = 7,60); 5,33 (d, 2H, CH(*p*-cim), J = 4,78); 5,12 (m, 2H, CH(*p*-cim)); 4,07 (q, 4H, CH<sub>2</sub>, J = 6,44); 3,43 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 2,52 (sept, 1H, CH(*p*-cim), J = 6,80); 1,76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 1,46 (t, 6H, CH<sub>3</sub>, J = 7,10); 1,23 (t, 6H, CH<sub>3</sub>, J = 7,02); 1,16 (d, 6H, CH<sub>3</sub>(*p*-cim), J = 6,89). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; δ; ppm):** 179,58 (C=S); 164,39 (C=O); 134,13 (CH); 130,70 (CH); 129,09 (CH); 128,98 (CH); 105,95 (CH<sub>2</sub>(*p*-cim)); 104,23 (CH<sub>2</sub>(*p*-cim)); 86,74 (CH(*p*-cim)); 85,21 (CH(*p*-cim)); 49,76 (CH<sub>2</sub>); 48,37 (CH<sub>2</sub>); 30,74 (CH(*p*-cim)); 21,90 (CH<sub>3</sub>); 18,23 (CH<sub>3</sub>); 12,24 (CH<sub>3</sub>); 12,11 (CH<sub>3</sub>).



Caracterização do complexo **[Ru(η<sup>6</sup>-*p*-cim)(HL<sup>a</sup>-κS)<sub>2</sub>(Cl)]PF<sub>6</sub> (2a.PF<sub>6</sub>):** **Rendimento:** 82% (0,071 g; 0,079 mmol); **Fórmula molecular:** C<sub>34</sub>H<sub>46</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>PRuS<sub>2</sub> (M.M.= 888,37 g mol<sup>-1</sup>); **Ponto de fusão:** 164 °C; **Condutividade Molar:** 139,5 S cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup>; **Análise elementar:** *Calculado:* C = 45,97%; H = 5,22%; N = 6,31%; *Encontrado:*

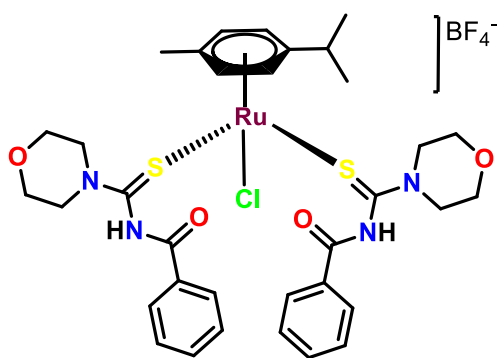
C = 45,97%; H = 5,27%; N = 6,35%; **FTIR (ATR, em cm<sup>-1</sup>):** ν(N-H) 3187; ν(N-H) 3150; ν(C=O) 1694; ν(C=O) 1708; ν(C=S) 1260; ν(P-F) 835; **ESI<sup>+</sup>-MS (m/z):** 708,88 [M-Cl]<sup>+</sup> (Calcd: 708,21); **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; δ; ppm; Hz):** 10,34 (s, 1H, NH); 7,90 (d, 4H, CH<sub>arom</sub>, J = 7,56); 7,69 (t, 2H, CH<sub>arom</sub>, J = 7,30); 7,58 (t, 4H, CH<sub>arom</sub>, J = 7,64); 5,30 (d, 2H, CH(*p*-cim), J = 4,01); 5,07 (m, 2H, CH(*p*-cim)); 4,06 (q, 4H, CH<sub>2</sub>, J = 6,59); 3,42 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 2,50 (sept, 1H, CH(*p*-cim), J = 6,90); 1,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 1,45 (t,

6H, CH<sub>3</sub>,  $J = 7,10$ ); 1,22 (t, 6H, CH<sub>3</sub>,  $J = 7,02$ ); 1,15 (d, 6H, CH<sub>3</sub>(*p*-cim),  $J = 6,90$ ). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; δ; ppm):** 179,59 (C=S); 164,52 (C=O); 134,32 (CH); 130,70 (CH); 129,21 (CH); 129,06 (CH); 105,96 (CH<sub>2</sub>(*p*-cim)); 104,44 (CH<sub>2</sub>(*p*-cim)); 86,69 (CH(*p*-cim)); 85,31 (CH(*p*-cim)); 49,93 (CH<sub>2</sub>); 48,48 (CH<sub>2</sub>); 30,80 (CH(*p*-cim)); 21,97 (CH<sub>3</sub>); 18,28 (CH<sub>3</sub>); 12,28 (CH<sub>3</sub>); 12,19 (CH<sub>3</sub>).



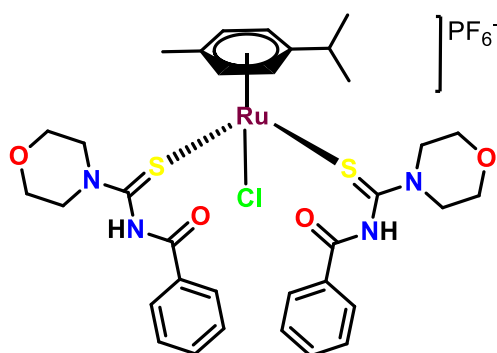
Caracterização do complexo **[Ru(η<sup>6</sup>-*p*-cim)(HL<sup>b</sup>-κS)<sub>2</sub>(Cl)]BF<sub>4</sub> (2b.BF<sub>4</sub>):** **Rendimento:** 69% (0,064 g; 0,068 mmol); **Fórmula molecular:** C<sub>42</sub>H<sub>62</sub>BClF<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>RuS<sub>2</sub> (M.M.= 942,43 g mol<sup>-1</sup>); **Ponto de fusão:** 158 °C; **Condutividade Molar:** 132,3 S cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup>; **Análise elementar:** *Calculado:* C = 53,53%; H = 6,63%; N = 5,94%; *Encontrado:*

C = 53,60%; H = 6,65%; N = 5,64%; **FTIR (ATR, em cm<sup>-1</sup>):** ν(N-H) 3156; ν(N-H) 3150; ν(C=O) 1683; ν(C=O) 1698; ν(C=S) 1250; ν(B-F) 1052; **UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), λ (nm),[(ε (L mol<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>))]:** 248 (1,5 × 10<sup>4</sup>); 327 (1,0 × 10<sup>4</sup>); 440 (1,2 × 10<sup>3</sup>); **ESI<sup>+</sup>-MS (m/z):** 819,04 [M-Cl]<sup>+</sup> (Calcd: 819,33); **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; δ; ppm; Hz):** 10,44 (s, 1H, NH); 7,95 (d, 4H, CH<sub>arom</sub>,  $J = 7,52$ ); 7,71 (t, 2H, CH<sub>arom</sub>,  $J = 7,34$ ); 7,58 (t, 4H, CH<sub>arom</sub>,  $J = 7,62$ ); 5,36 (d, 2H, CH(*p*-cim),  $J = 5,40$ ); 5,04 (m, 2H, CH(*p*-cim)); 3,23 (m, 8H, CH<sub>2</sub>); 2,42 (sept, 4H, CH); 2,35 (sept, 1H, CH(*p*-cim)); 2,01 (sept, 4H, CH); 1,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 1,13 (m, 24H, CH<sub>3</sub>) 0,84 (d, 6H, CH<sub>3</sub>(*p*-cim),  $J = 6,35$ ). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; δ; ppm):** 181,24 (C=S); 164,22 (C=O); 134,61 (CH); 130,62 (CH); 130,03 (CH); 129,48 (CH); 128,99 (CH); 104,48 (CH<sub>2</sub>(*p*-cim)); 105,84 (CH<sub>2</sub>(*p*-cim)); 87,02 (CH(*p*-cim)); 85,03 (CH(*p*-cim)); 63,21 (CH<sub>2</sub>); 61,00 (CH<sub>2</sub>); 31,03 (CH(*p*-cim)); 27,70 (CH); 27,27 (CH); 21,98 (CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 20,39 (CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 20,28 (CH<sub>3</sub>); 20,09 (CH<sub>3</sub>); 18,07 (CH<sub>3</sub>(*p*-cim)).



Caracterização do complexo **[Ru(η<sup>6</sup>-*p*-cim)(HL<sup>c</sup>-κS)<sub>2</sub>(Cl)]BF<sub>4</sub> (**2c.BF<sub>4</sub>**): **Rendimento:** 88% (0,074 g; 0,086 mmol); **Fórmula molecular:** C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>BClF<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>RuS<sub>2</sub> (M.M.= 858,18 g mol<sup>-1</sup>); **Ponto de fusão:** 173 °C; **Condutividade Molar:** 131,0 S cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup>; **Análise elementar:** *Calculado:* C = 47,58%;**

H = 4,93%; N = 6,53%; *Encontrado:* C = 47,33%; H = 4,73%; N = 6,52%; **FTIR (ATR, em cm<sup>-1</sup>):** ν(N-H) 3164; ν(N-H) 3148; ν(C=O) 1692; ν(C=O) 1721; ν(C=S) 1249; ν(B-F) 1049; **UV-Vis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), λ (nm),[ε (L mol<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>):** 249 (1,3 × 10<sup>4</sup>); 331 (9,4 × 10<sup>3</sup>); 442 (1,0 × 10<sup>3</sup>); **ESI<sup>+</sup>-MS (m/z):** 734,86 [M-Cl]<sup>+</sup> (Calcd: 735,16); **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; δ; ppm; Hz):** 10,53 (s, 1H, NH); 7,96 (d, 2H, CH<sub>arom</sub>, J = 7,57); 7,70 (t, 1H, CH<sub>arom</sub>, J = 7,09); 7,60 (t, 2H, CH<sub>arom</sub>, J = 7,57); 5,40 (m, 2H, CH(*p*-cim)); 5,19 (m, 2H, CH(*p*-cim)); 4,38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,92 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 3,76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,55 (sept, 1H, CH(*p*-cim), J = 6,72); 1,81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 1,16 (d, 6H, CH<sub>3</sub>(*p*-cim), J = 6,90). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; δ; ppm):** 179,32 (C=S), 163,98 (C=O), 134,41 (CH); 130,71 (CH); 129,30 (CH); 129,08 (CH); 107,08 (CH(*p*-cim)); 104,00 (CH(*p*-cim)); 87,12 (CH(*p*-cim)); 85,49 (CH(*p*-cim)); 66,15 (CH<sub>2</sub>); 65,82 (CH<sub>2</sub>); 53,87 (CH<sub>2</sub>); 52,16 (CH<sub>2</sub>); 30,88 (CH(*p*-cim)); 22,07 (CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 18,41 (CH<sub>3</sub>(*p*-cim)).



Caracterização do complexo **[Ru(η<sup>6</sup>-*p*-cim)(HL<sup>c</sup>-κS)<sub>2</sub>(Cl)]PF<sub>6</sub> (**2c.PF<sub>6</sub>**): **Rendimento:** 88% (0,079 g; 0,086 mmol); **Fórmula molecular:** C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>PRuS<sub>2</sub> (M.M.= 916,34 g mol<sup>-1</sup>); **Ponto de fusão:** 188 °C; **Condutividade Molar:** 140,0 S cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup>; **Análise elementar:** *Calculado:* C = 44,56%;**

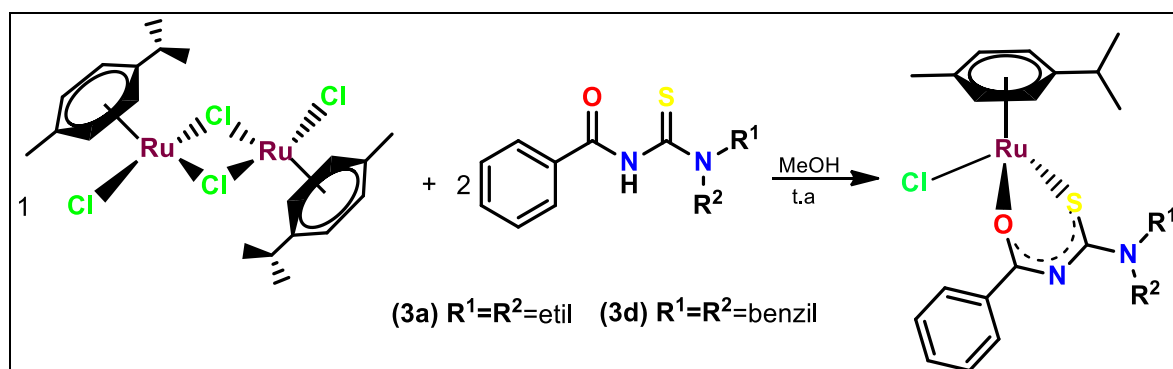
H = 4,62%; N = 6,11%; *Encontrado:* C = 44,83%; H = 4,89%; N = 5,73%; **FTIR (ATR, em cm<sup>-1</sup>):** ν(N-H) 3150; ν(N-H) 3110; ν(C=O) 1699; ν(C=O) 1718; ν(C=S) 1248; ν(P-F) 832; **ESI<sup>+</sup>-MS (m/z):** 736,77 [M-Cl]<sup>+</sup> (Calcd: 736,17). **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; δ; ppm; Hz):** 10,54 (s, 1H, NH); 7,94 (d, 2H, CH<sub>arom</sub>, J = 7,54); 7,70 (t, 1H, CH<sub>arom</sub>, J = 7,24); 7,60 (t, 2H, CH<sub>arom</sub>, J = 7,59); 5,33 (m, 2H, CH(*p*-cim), J = 5,84); 5,12 (m, 2H, CH(*p*-cim)); 4,38

(m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,91 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 3,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,52 (sept, 1H, CH(*p*-cim), *J* = 6,95); 1,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 1,16 (d, 6H, CH<sub>3</sub>(*p*-cim), *J* = 6,87). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; δ; ppm):** 179,21 (C=S); 164,02 (C=O); 134,53 (CH); 130,52 (CH); 129,32 (CH); 129,04 (CH); 106,94 (CH(*p*-cim)); 104,10 (CH(*p*-cim)); 86,91 (CH(*p*-cim)); 85,44 (CH(*p*-cim)); 66,09 (CH<sub>2</sub>); 65,72 (CH<sub>2</sub>); 53,89 (CH<sub>2</sub>); 52,10 (CH<sub>2</sub>); 30,80 (CH(*p*-cim)); 21,98 (CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 18,34 (CH<sub>3</sub>(*p*-cim)).

#### 4.5.3 Série 3 – Complexos bidentados aniônicos

Os complexos bidentados aniônicos foram sintetizados de acordo com o esquema representado na Figura 23.

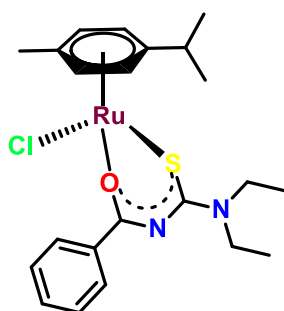
Figura 23 – Esquema de síntese dos complexos bidentados aniônicos.



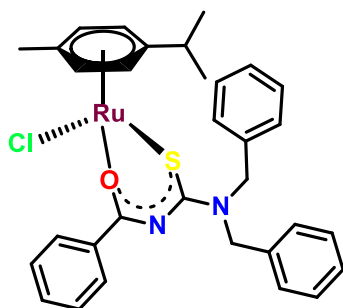
Em um frasco Schlenk de 50 mL, munido de um sistema de agitação magnética, adicionou-se 0,096 mmol do respectivo ligante e 0,016 g (0,096 mmol) da base NaHCO<sub>3</sub> em 8,0 metanol. Após 10 minutos adicionou-se 0,030 g (0,048 mmol) do precursor. Na reação com o ligante HL<sup>a</sup> a solução foi mantida por agitação durante 3 h. O solvente foi removido a vácuo e ao resíduo foi adicionado diclorometano e o produto foi obtido a partir da precipitação com hexano, o precipitado formado foi filtrado, lavado com água e metanol frio e seco em alto-vácuo. A reação com o ligante HL<sup>d</sup> foi conduzida por 1 hora, tempo no qual o produto precipitado da solução foi isolado por filtração, lavado com água e metanol frio e, em seguida, seco a vácuo.

Cristais vermelhos apropriados para difração de raios-X em monocristal foram obtidos a partir de uma difusão de diclorometano e metanol dos complexos da 1<sup>a</sup>

série. Os dados cristalográficos e o refinamento estrutural estão apresentadas na Tabela 6.



**[Ru(η<sup>6</sup>-*p*-cim)(HL<sup>a</sup>-κ<sup>2</sup>O,S)(Cl)] (3a):** **Rendimento:** 72% (0,035 g; 0,070 mmol); C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>2</sub>ORuS (F.W.= 506,05 g mol<sup>-1</sup>); **FTIR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** ν(C=O) 1586; ν(C=S) 1207; **UV-Vis (DCM), λ (nm),[(ε (L mol<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>))]:** 246 (6,7 x 10<sup>3</sup>); 282 (5,7 x 10<sup>4</sup>); 295 (2,5 x 10<sup>4</sup>); 440 (4,0 x 10<sup>3</sup>); **<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; δ/ppm; J/Hz):** 8,01 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>); 7,46 (m, 3H, CH<sub>arom</sub>); 5,64 (d, 1H, CH(*p*-cim)); 5,60 (d, 1H, CH(*p*-cim)); 5,44 (d, 1H, CH(*p*-cim)); 5,41 (d, 1H, CH(*p*-cim)); 3,90-3,60 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 2,76 (sept, 1H, CH(*p*-cim), *J* = 6,84); 2,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 1,24 (t, 3H, CH<sub>3</sub> *J* = 7,07); 1,22 (d, 3H, CH<sub>3</sub>(*p*-cim), *J* = 6,87); 1,10 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 6,98); **<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; δ/ppm):** 176,27 (C=S); 169,26 (C=O); (137,66; 131,14; 12,66; 127,92; 126,05 (CH)); 99,78(CH(*p*-cim)); 98,30 (CH(*p*-cim)); 84,39; 83,87; 81,11; 81,03 (CH(*p*-cim)) 45,89 (CH<sub>2</sub>); 44,40 (CH<sub>2</sub>); 30,28 (CH(*p*-cim)); 23,96; 22,07; 21,96; 17,73 (CH<sub>3</sub>); 13,19 (CH<sub>3</sub>); 12,95 (CH<sub>3</sub>); **ESI<sup>+</sup>-MS (*m/z*):** 471,08 [M-Cl]<sup>+</sup> (Calcd: 471,10).



**[Ru(η<sup>6</sup>-*p*-cim)(HL<sup>d</sup>-κ<sup>2</sup>O,S)(Cl)<sub>2</sub>] (3d):** **Rendimento:** 86% (0,026 g; 0,084 mmol); C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub>ORuS (F.W.= 630,18 g mol<sup>-1</sup>); **FTIR (ATR, cm<sup>-1</sup>):** ν(C=O) 1583; ν (C=S) 1202; **UV-Vis (DCM), λ (nm),[(ε (L mol<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>))]:** 250 (1,0 x 10<sup>5</sup>); 285 (8,5 x 10<sup>4</sup>); 298 (4,5 x 10<sup>4</sup>); 443 (1,1 x 10<sup>4</sup>); **<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; δ/ppm; J/Hz):** 7,97 (d, 2H, CH<sub>arom</sub>, *J* = 7,70); 7,36 (m, 16H, CH<sub>arom</sub>.); 5,72 (d, 1H, CH(*p*-cim), *J* = 5,73); 5,67 (d, 1H, CH(*p*-cim) *J* = 5,78); 5,49 (d, 1H, CH(*p*-cim), *J* = 7,95) 5,47 (d, 1H, CH(*p*-cim), *J* = 6,45); 5,32 (d, 1H, CH, *J* = 15,23); 5,26 (d, 1H, CH, *J* = 15,97); 4,86 (d, 1H, CH, *J* = 15,63); 4,62 (d, 1H, CH, *J* = 15,18); 2,79 (m, 1H, CH(*p*-cim)); 2,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 1,23 (d, 6H, CH<sub>3</sub>(*p*-cim); *J* = 6,74); **<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; δ; ppm):** 179,76 (C=S); 170,32 (C=O); 145,29-126,06 (CH); 100,06 (CH(*p*-cim)); 98,54 (CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 84,48 (CH(*p*-cim)); 84,03 (CH(*p*-cim)); 81,18 (CH(*p*-cim)); 81,10 (CH(*p*-cim)); 53,40 (CH<sub>2</sub>); 51,47 (CH<sub>2</sub>); 30,31 (CH(*p*-cim)); 23,96 (CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 22,10 (CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 20,55 (CH<sub>3</sub>(*p*-cim)); 17,79 (CH<sub>3</sub>(*p*-cim)). **ESI<sup>+</sup>-MS (*m/z*):** 595,17 [M-Cl]<sup>+</sup> (Calcd: 595,14).

Tabela 2 – Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada para os complexos **1a** e **1b**.

|                                                                                      | <b>1a</b>                                                           | <b>1b</b>                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>Fórmula molecular</b>                                                             | C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> ORuS | C <sub>26</sub> H <sub>38</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> ORuS |
| <b>Massa molar (g mol<sup>-1</sup>)</b>                                              | 542,51                                                              | 598,61                                                              |
| <b>Temperatura (K)</b>                                                               | 150(2)                                                              | 150(2)                                                              |
| <b>Sistema cristalino</b>                                                            | Triclínico                                                          | Ortorrômico                                                         |
| <b>Grupo espacial</b>                                                                | <i>P</i> $\bar{1}$                                                  | <i>Pccn</i>                                                         |
| <b>Dimensões da cela unitária</b>                                                    |                                                                     |                                                                     |
| <b>a (Å)</b>                                                                         | 9,431(6)                                                            | 17,925(12)                                                          |
| <b>b (Å)</b>                                                                         | 13,698(6)                                                           | 29,511(18)                                                          |
| <b>c (Å)</b>                                                                         | 19,023(8)                                                           | 10,544(8)                                                           |
| <b><math>\alpha</math> (°)</b>                                                       | 72,100(7)                                                           | 90                                                                  |
| <b><math>\beta</math> (°)</b>                                                        | 82,151(14)                                                          | 90                                                                  |
| <b><math>\gamma</math> (°)</b>                                                       | 89,219(10)                                                          | 90                                                                  |
| <b>Volume (Å<sup>3</sup>)</b>                                                        | 2316(2)                                                             | 5578(6)                                                             |
| <b>Z</b>                                                                             | 4                                                                   | 8                                                                   |
| <b>Densidade calculada (mg/m<sup>3</sup>)</b>                                        | 1,556                                                               | 1,426                                                               |
| <b>Coeficiente linear de absorção (mm<sup>-1</sup>)</b>                              | 1,014                                                               | 0,849                                                               |
| <b>F(000)</b>                                                                        | 1112                                                                | 2480                                                                |
| <b>Dimensões do cristal (mm<sup>3</sup>)</b>                                         | 0,220 x 0,200 x 0,100                                               | 0,400 x 0,120 x 0,080                                               |
| <b>Região de varredura angular (°)</b>                                               | 1,624 a 30,059                                                      | 1,380 a 33,189                                                      |
| <b>Índices de varredura <i>h,k,l</i></b>                                             | -13<= <i>h</i> <=13<br>-19<= <i>k</i> <=19<br>-26<= <i>l</i> <=26   | -27<= <i>h</i> <=25<br>-45<= <i>k</i> <=45<br>-16<= <i>l</i> <=16   |
| <b>Reflexões coletadas</b>                                                           | 42739                                                               | 85422                                                               |
| <b>Reflexões independentes</b>                                                       | 13565 [R(int) = 0,0180]                                             | 10653 [R(int) = 0,0752]                                             |
| <b>Integralidade da medida</b>                                                       | 100,0 %                                                             | 100,0 %                                                             |
| <b>Correção de absorção</b>                                                          | Semi-empírico de equivalentes                                       | Semi-empírico de equivalentes                                       |
| <b>Máximo e mínimo de transmissão</b>                                                | 0,7460 e 0,6983                                                     | 0,7465 e 0,6826                                                     |
| <b>Método de refinamento</b>                                                         | Mínimos quadrados de matriz completa em F <sup>2</sup>              | Mínimos quadrados de matriz completa em F <sup>2</sup>              |
| <b>Dados/Restrições/parâmetros</b>                                                   | 13565 / 0 / 533                                                     | 10653 / 0 / 305                                                     |
| <b>Goodness-of-fit em (<i>F</i><sup>2</sup>)</b>                                     | 1,020                                                               | 1,033                                                               |
| <b>Índices de discordância finais [<i>I</i> &gt; 2<math>\sigma</math>(<i>I</i>)]</b> | R1 = 0,0203<br>wR2 = 0,0478                                         | R1 = 0,0375<br>wR2 = 0,0687                                         |
| <b>Índices de discordância finais (todos dados)</b>                                  | R1 = 0,0263<br>wR2 = 0,0503                                         | R1 = 0,0795<br>wR2 = 0,0823                                         |
| <b>Maior diferencial pico e buraco (e.Å<sup>-3</sup>)</b>                            | 0,724 e -0,495                                                      | 0,776 e -0,992                                                      |

Tabela 3 – Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada para os complexos **1c** e **1d**.

|                                                                    | <b>1c</b>                                                           | <b>1d</b>                                                           |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>Fórmula molecular</b>                                           | C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> ORuS | C <sub>32</sub> H <sub>34</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> ORuS |
| <b>Massa molar (g mol<sup>-1</sup>)</b>                            | 556,49                                                              | 666,64                                                              |
| <b>Temperatura (K)</b>                                             | 150(2)                                                              | 150(2)                                                              |
| <b>Sistema cristalino</b>                                          | Monoclínico                                                         | Monoclínico                                                         |
| <b>Grupo espacial</b>                                              | <i>P</i> 2 <sub>1</sub> /n                                          | <i>P</i> 2 <sub>1</sub> /n                                          |
| <b>Dimensões da cela unitária</b>                                  |                                                                     |                                                                     |
| <b><i>a</i> (Å)</b>                                                | 12,1322(11)                                                         | 21,023(2)                                                           |
| <b><i>b</i> (Å)</b>                                                | 11,1913(10)                                                         | 12,8186(13)                                                         |
| <b><i>c</i> (Å)</b>                                                | 17,5708(15)                                                         | 23,528(2)                                                           |
| <b><math>\alpha</math> (°)</b>                                     | 90                                                                  | 90                                                                  |
| <b><math>\beta</math> (°)</b>                                      | 98,9730(10)                                                         | 105,2580(10)                                                        |
| <b><math>\gamma</math> (°)</b>                                     | 90                                                                  | 90                                                                  |
| <b>Volume (Å<sup>3</sup>)</b>                                      | 2356,5(4)                                                           | 6116,9(11)                                                          |
| <b>Z</b>                                                           | 4                                                                   | 8                                                                   |
| <b>Densidade calculada (mg/m<sup>3</sup>)</b>                      | 1,569                                                               | 1,448                                                               |
| <b>Coeficiente linear de absorção (mm<sup>-1</sup>)</b>            | 1,002                                                               | 0,783                                                               |
| <b><i>F</i>(000)</b>                                               | 1136                                                                | 2736                                                                |
| <b>Dimensões do cristal (mm<sup>3</sup>)</b>                       | 0,360 x 0,220 x 0,100                                               | 0,400 x 0,220 x 0,200                                               |
| <b>Região de varredura angular (°)</b>                             | 1,909 a 30,025                                                      | 1,794 a 32,402                                                      |
| <b>Índices de varredura <i>h,k,l</i></b>                           | -17<= <i>h</i> <=17<br>-15<= <i>k</i> <=13<br>-24<= <i>l</i> <=17   | -31<= <i>h</i> <=31<br>-19<= <i>k</i> <=19<br>-34<= <i>l</i> <=34   |
| <b>Reflexões coletadas</b>                                         | 24199                                                               | 119195                                                              |
| <b>Reflexões independentes</b>                                     | 6873 [R(int) = 0,0149]                                              | 21003 [R(int) = 0,0291]                                             |
| <b>Integralidade da medida</b>                                     | 100,0 %                                                             | 100,0 %                                                             |
| <b>Correção de absorção</b>                                        | Semi-empírico de equivalentes                                       | Semi-empírico de equivalentes                                       |
| <b>Máximo e mínimo de transmissão</b>                              | 0,7460 e 0,7014                                                     | 0,7464 e 0,7184                                                     |
| <b>Método de refinamento</b>                                       | Mínimos quadrados de matriz completa em <i>F</i> <sup>2</sup>       | Mínimos quadrados de matriz completa em <i>F</i> <sup>2</sup>       |
| <b>Dados/Restrições/parâmetros</b>                                 | 6873 / 0 / 274                                                      | 21003 / 64 / 744                                                    |
| <b>Goodness-of-fit em (<i>F</i><sup>2</sup>)</b>                   | 1,038                                                               | 1,163                                                               |
| <b>Índices de discordância finais [<i>I</i> &gt; 2σ(<i>I</i>)]</b> | R1 = 0,0185<br>wR2 = 0,0455                                         | R1 = 0,0463<br>wR2 = 0,0852                                         |
| <b>Índices de discordância finais (todos dados)</b>                | R1 = 0,0216<br>wR2 = 0,0472                                         | R1 = 0,0696<br>wR2 = 0,0981                                         |
| <b>Maior diferencial pico e buraco (e.Å<sup>-3</sup>)</b>          | 0,418 e -0,480                                                      | 1,069 e -0,901                                                      |

Tabela 4 – Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada para o complexo **2a.BF<sub>4</sub>** e **2b.BF<sub>4</sub>**.

|                                                                    | <b>2a.BF<sub>4</sub></b>                                                                         | <b>2b.BF<sub>4</sub></b>                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fórmula molecular</b>                                           | C <sub>34</sub> H <sub>46</sub> BClF <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> RuS <sub>2</sub> | C <sub>42</sub> H <sub>62</sub> BClF <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> RuS <sub>2</sub> |
| <b>Massa molar (g mol<sup>-1</sup>)</b>                            | 830,20                                                                                           | 942,40                                                                                           |
| <b>Temperatura (K)</b>                                             | 150(2)                                                                                           | 150(2)                                                                                           |
| <b>Sistema cristalino</b>                                          | Ortorrômbico                                                                                     | Monoclínico                                                                                      |
| <b>Grupo espacial</b>                                              | <i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>                                            | <i>P</i> 2 <sub>1</sub> /n                                                                       |
| <b>Dimensões da cela unitária</b>                                  |                                                                                                  |                                                                                                  |
| <b><i>a</i> (Å)</b>                                                | 9,9145(6)                                                                                        | 14,161(2)                                                                                        |
| <b><i>b</i> (Å)</b>                                                | 17,4203(11)                                                                                      | 19,668(3)                                                                                        |
| <b><i>c</i> (Å)</b>                                                | 21,5303(15)                                                                                      | 17,754(3)                                                                                        |
| <b><math>\alpha</math> (°)</b>                                     | 90                                                                                               | 90                                                                                               |
| <b><math>\beta</math> (°)</b>                                      | 90                                                                                               | 106,026                                                                                          |
| <b><math>\gamma</math> (°)</b>                                     | 90                                                                                               | 90                                                                                               |
| <b>Volume (Å<sup>3</sup>)</b>                                      | 3718,6(4)                                                                                        | 4752,6(13)                                                                                       |
| <b>Z</b>                                                           | 4                                                                                                | 4                                                                                                |
| <b>Densidade calculada (mg/m<sup>3</sup>)</b>                      | 1,483                                                                                            | 1,317                                                                                            |
| <b>Coeficiente linear de absorção (mm<sup>-1</sup>)</b>            | 0,662                                                                                            | 0,527                                                                                            |
| <b><i>F</i>(000)</b>                                               | 1712                                                                                             | 1968                                                                                             |
| <b>Dimensões do cristal (mm<sup>3</sup>)</b>                       | 0,260 x 0,240 x 0,160                                                                            | 0,340 x 0,240 x 0,100                                                                            |
| <b>Região de varredura angular (°)</b>                             | 1,892 a 33,210                                                                                   | 1,636 a 30,011                                                                                   |
| <b>Índices de varredura <i>h,k,l</i></b>                           | -15<= <i>h</i> <=15<br>-26<= <i>k</i> <=26<br>-33<= <i>l</i> <=31                                | -19<= <i>h</i> <=19<br>-27<= <i>k</i> <=27<br>-24<= <i>l</i> <=24                                |
| <b>Reflexões coletadas</b>                                         | 55458                                                                                            | 45540                                                                                            |
| <b>Reflexões independentes</b>                                     | 14245 [R(int) = 0,0246]                                                                          | 13847 [R(int) = 0,0412]                                                                          |
| <b>Integralidade da medida</b>                                     | 100,0 %                                                                                          | 99,9 %                                                                                           |
| <b>Correção de absorção</b>                                        | Semi-empírico de equivalentes                                                                    | Semi-empírico de equivalentes                                                                    |
| <b>Máximo e mínimo de transmissão</b>                              | 0,7465 e 0,7114                                                                                  | 0,7460 e 0,6620                                                                                  |
| <b>Método de refinamento</b>                                       | Mínimos quadrados de matriz completa em F <sup>2</sup>                                           | Mínimos quadrados de matriz completa em F <sup>2</sup>                                           |
| <b>Dados/Restrições/parâmetros</b>                                 | 14245 / 117 / 477                                                                                | 13847 / 66 / 557                                                                                 |
| <b>Goodness-of-fit em (<i>F</i><sup>2</sup>)</b>                   | 1,033                                                                                            | 1,018                                                                                            |
| <b>Índices de discordância finais [<i>I</i> &gt; 2σ(<i>I</i>)]</b> | R1 = 0,0231<br>wR2 = 0,0498                                                                      | R1 = 0,0377<br>wR2 = 0,0815                                                                      |
| <b>Índices de discordância finais (todos dados)</b>                | R1 = 0,0269<br>wR2 = 0,0511                                                                      | R1 = 0,0643<br>wR2 = 0,0937                                                                      |
| <b>Maior diferencial pico e buraco (e.Å<sup>-3</sup>)</b>          | 0,495 e -0,370                                                                                   | 0,812 and -0,699                                                                                 |

Tabela 5 – Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada para o complexo **2c.BF<sub>4</sub>**.

|                                                                    | <b>2c.BF<sub>4</sub></b>                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fórmula molecular</b>                                           | C <sub>34</sub> H <sub>42</sub> BCIF <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> RuS <sub>2</sub> |
| <b>Massa molar (g mol<sup>-1</sup>)</b>                            | 858,16                                                                                           |
| <b>Temperatura (K)</b>                                             | 150(2)                                                                                           |
| <b>Sistema cristalino</b>                                          | Monoclínico                                                                                      |
| <b>Grupo espacial</b>                                              | <i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>                                                               |
| <b>Dimensões da cela unitária</b>                                  |                                                                                                  |
| <i>a</i> (Å)                                                       | 12,8516(13)                                                                                      |
| <i>b</i> (Å)                                                       | 20,900(2)                                                                                        |
| <i>c</i> (Å)                                                       | 13,9047(15)                                                                                      |
| $\alpha$ (°)                                                       | 90                                                                                               |
| $\beta$ (°)                                                        | 97,979(2)                                                                                        |
| $\gamma$ (°)                                                       | 90                                                                                               |
| <b>Volume (Å<sup>3</sup>)</b>                                      | 3698,6(7)                                                                                        |
| <b>Z</b>                                                           | 4                                                                                                |
| <b>Densidade calculada (mg/m<sup>3</sup>)</b>                      | 1,541                                                                                            |
| <b>Coeficiente linear de absorção (mm<sup>-1</sup>)</b>            | 0,673                                                                                            |
| <b><i>F</i>(000)</b>                                               | 1760                                                                                             |
| <b>Dimensões do cristal (mm<sup>3</sup>)</b>                       | 0,360 x 0,280 x 0,200                                                                            |
| <b>Região de varredura angular (°)</b>                             | 1,771 a 33,180                                                                                   |
| <b>Índices de varredura <i>h,k,l</i></b>                           | -19 ≤ <i>h</i> ≤ 19<br>-27 ≤ <i>k</i> ≤ 32<br>-21 ≤ <i>l</i> ≤ 19                                |
| <b>Reflexões coletadas</b>                                         | 67221                                                                                            |
| <b>Reflexões independentes</b>                                     | 14129 [R(int) = 0,0175]                                                                          |
| <b>Integralidade da medida</b>                                     | 100,0 %                                                                                          |
| <b>Correção de absorção</b>                                        | Semi-empírico de equivalentes                                                                    |
| <b>Máximo e mínimo de transmissão</b>                              | 0,7465 e 0,7191                                                                                  |
| <b>Método de refinamento</b>                                       | Mínimos quadrados de matriz completa em <i>F</i> <sup>2</sup>                                    |
| <b>Dados/Restrições/parâmetros</b>                                 | 14129 / 123 / 461                                                                                |
| <b>Goodness-of-fit em (<i>F</i><sup>2</sup>)</b>                   | 1,037                                                                                            |
| <b>Índices de discordância finais [<i>I</i> &gt; 2σ(<i>I</i>)]</b> | <i>R</i> 1 = 0,0285<br><i>wR</i> 2 = 0,0726                                                      |
| <b>Índices de discordância finais (todos dados)</b>                | <i>R</i> 1 = 0,0338<br><i>wR</i> 2 = 0,0762                                                      |
| <b>Maior diferencial pico e buraco (e.Å<sup>-3</sup>)</b>          | 1,269 and -1,262                                                                                 |

Tabela 6 – Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada para os complexos **3a** e **3d**.

|                                                                    | <b>3a</b>                                                       | <b>3d</b>                                                         |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Fórmula molecular</b>                                           | C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> CIN <sub>2</sub> ORuS           | C <sub>32</sub> H <sub>35</sub> CIN <sub>2</sub> ORuS             |
| <b>Massa molar (g mol<sup>-1</sup>)</b>                            | 506,05                                                          | 630,18                                                            |
| <b>Temperatura (K)</b>                                             | 150(2)                                                          | 150(2)                                                            |
| <b>Sistema cristalino</b>                                          | Triclínico                                                      | Triclínico                                                        |
| <b>Grupo espacial</b>                                              | <i>P</i> $\bar{1}$                                              | <i>P</i> $\bar{1}$                                                |
| <b>Dimensões da cela unitária</b>                                  |                                                                 |                                                                   |
| <i>a</i> (Å)                                                       | 7,3050(7)                                                       | 10,0012(4)                                                        |
| <i>b</i> (Å)                                                       | 11,4276(11)                                                     | 14,6305(6)                                                        |
| <i>c</i> (Å)                                                       | 13,6358(13)                                                     | 20,3833(9)                                                        |
| $\alpha$ (°)                                                       | 76,034(2)                                                       | 106,0950(10)                                                      |
| $\beta$ (°)                                                        | 84,929(2)                                                       | 102,7440(10)                                                      |
| $\gamma$ (°)                                                       | 83,616(2)                                                       | 91,2630(10)                                                       |
| <b>Volume (Å<sup>3</sup>)</b>                                      | 1095,56(18)                                                     | 2784,0(2)                                                         |
| <b>Z</b>                                                           | 2                                                               | 4                                                                 |
| <b>Densidade calculada (mg/m<sup>3</sup>)</b>                      | 1,534                                                           | 1,504                                                             |
| <b>Coeficiente linear de absorção (mm<sup>-1</sup>)</b>            | 0,948                                                           | 0,763                                                             |
| <b>F(000)</b>                                                      | 520                                                             | 1296                                                              |
| <b>Dimensões do cristal (mm<sup>3</sup>)</b>                       | 0,180 x 0,100 x 0,060                                           | 0,400 x 0,120 x 0,020                                             |
| <b>Região de varredura angular (°)</b>                             | 1,542 a 27,619                                                  | 1,454 a 31,212                                                    |
| <b>Índices de varredura <i>h,k,l</i></b>                           | -9 ≤ <i>h</i> ≤ 9<br>-10 ≤ <i>k</i> ≤ 14<br>-17 ≤ <i>l</i> ≤ 16 | -14 ≤ <i>h</i> ≤ 14<br>-21 ≤ <i>k</i> ≤ 21<br>-29 ≤ <i>l</i> ≤ 29 |
| <b>Reflexões coletadas</b>                                         | 11638                                                           | 122880                                                            |
| <b>Reflexões independentes</b>                                     | 5074 [R(int) = 0,0331]                                          | 18062 [R(int) = 0,0729]                                           |
| <b>Integralidade da medida</b>                                     | 99,8 %                                                          | 100,0 %                                                           |
| <b>Correção de absorção</b>                                        | Semi-empírico de equivalentes                                   | Semi-empírico de equivalentes                                     |
| <b>Máximo e mínimo de transmissão</b>                              | 0,7456 e 0,5690                                                 | 0,7462 e 0,6745                                                   |
| <b>Método de refinamento</b>                                       | Mínimos quadrados de matriz completa em F <sup>2</sup>          | Mínimos quadrados de matriz completa em F <sup>2</sup>            |
| <b>Dados/Restrições/parâmetros</b>                                 | 5074 / 0 / 258                                                  | 18062 / 572 / 777                                                 |
| <b>Goodness-of-fit em (<i>F</i><sup>2</sup>)</b>                   | 1,042                                                           | 1,062                                                             |
| <b>Índices de discordância finais [<i>I</i> &gt; 2σ(<i>I</i>)]</b> | R1 = 0,0348<br>wR2 = 0,0905                                     | R1 = 0,0418<br>wR2 = 0,0876                                       |
| <b>Índices de discordância finais (todos dados)</b>                | R1 = 0,0441<br>wR2 = 0,0963                                     | R1 = 0,0729<br>wR2 = 0,0987                                       |
| <b>Maior diferencial pico e buraco (e.Å<sup>-3</sup>)</b>          | 1,841 e -0,918                                                  | 2,106 and -1,410                                                  |

#### 4.6 Atividade antibacteriana

A atividade antibacteriana foi realizada no Laboratório de Bioinorgânica (LABIO), coordenado pela professora Alda Karine Medeiros Holanda, do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará (UFC).

Foram utilizadas sete cepas de referência da ATCC, *Staphylococcus aureus* ATCC25923 (sensível à meticilina), *Staphylococcus aureus* ATCC700698 (resistente à meticilina), *Staphylococcus aureus* JKD6008 (com resistência intermediária à vancomicina), *Staphylococcus epidermidis* ATCC12228 (predominantemente sensível), *Staphylococcus epidermidis* ATCC35984 (cepa produtora de elevada adesão polissacarídica), *Escherichia coli* ATCC11303 (cepa hospedeira de um bacteriófago) e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC10145. Os estoques bacterianos foram armazenados em caldo de soja tripticase (TSB) contendo 20% (v/v) de glicerol a -80 °C.

As cepas foram inicialmente inoculadas em placas contendo ágar de soja tripticase (TSA) e incubadas aerobicamente a 37 °C por 24 h. Após a formação de colônias individuais, estas foram subcultivadas em meios frescos por mais 24 h, a 37 °C. Ao final do período de incubação, as culturas bacterianas foram ajustadas para uma concentração final de  $1 \times 10^6$  unidades formadoras de colônia por mL (UFC mL<sup>-1</sup>), utilizando-se turbidimetria (620 nm) e curvas de calibração específicas previamente determinadas para cada cepa.

Para a determinação da concentração inibitória mínima (CIM), foi empregado o método de microdiluição, conforme as diretrizes do documento M07-A10 do Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais (CLSI, 2015), com modificações descritas na literatura (Abreu *et al.*, 2017). Os complexos foram diluídos em TSB contendo 4% de DMSO, em concentrações variando entre 7,8 e 500 mg mL<sup>-1</sup>, e distribuído em placas de 96 poços previamente inoculadas com a suspensão bacteriana ajustada ( $1 \times 10^6$  UFC mL<sup>-1</sup>). A CIM foi definida como a menor concentração do composto capaz de inibir completamente o crescimento bacteriano visível. Adicionalmente, a densidade óptica do conteúdo de cada poço foi medida a 620 nm utilizando um leitor de microplacas (SpectraMax® I3).

A concentração bactericida mínima (CBM) foi avaliada transferindo-se uma alíquota de 10 µL de cada poço sem crescimento visível para placas de TSA,

incubadas a 37 °C. A CBM foi definida como a menor concentração do composto que impediu o crescimento de colônias visíveis.

#### 4.7 Ensaio de viabilidade celular

O ensaio de viabilidade celular foi realizado no Laboratório de Bioinorgânica (LABIO), coordenado pela professora Alda Karine Medeiros Holanda, do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará (UFC).

A linhagem celular de fibroblastos dérmicos murinos (ATCC CL929™) foi obtida do Banco de Células do Rio de Janeiro (BCRJ) e mantida em frascos de cultura celular T-25 com DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium, GIBCO® - Life Technologies), suplementado com 10% de soro fetal bovino (Bio Nutrients), 100 U/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina (Cytiva - HyClone™), em incubação a 37 °C, 5% de CO<sub>2</sub> e 95% de umidade. O meio de cultura foi trocado a cada três dias e, ao atingir pelo menos 80% de confluência, as células foram tripsinizadas (0,025% tripsina/0,1% EDTA) para subcultivo e experimentos. Após a tripsinização, as células (10.000 células/200 µL/poço) foram semeadas em placas de poliestireno de 96 poços de fundo chato e incubadas em DMEM suplementado com 10% de SFB por 24 h. Em seguida, o meio foi removido e substituído por 200 µL de DMEM contendo 10% de SFB e diferentes concentrações dos complexos **1a**, **2a.BF<sub>4</sub>** e **3a** (7,8 µg/mL a 500 µg/mL) dissolvidos em DMSO. Como controle, utilizou-se DMEM com 1% de DMSO. As células foram então incubadas por 24, 48 e 72 h.

A viabilidade celular foi determinada utilizando o ensaio de MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazólio brometo), seguindo as instruções do fabricante (Invitrogen™ MTT Thermo Fisher Scientific). Após o tratamento, o meio foi descartado e as células foram incubadas com MTT na concentração de 5 mg/mL por 4 h a 37 °C. Em seguida, a solução de MTT foi descartada e adicionaram-se 100 µL de DMSO para solubilizar os cristais de formazan. A densidade óptica foi lida a 620 nm em um leitor de microplacas (SpectraMax® i3). A viabilidade foi calculada utilizando a seguinte equação:

$$Viabilidade\ celular\ (\%) = \frac{OD_{570nm}\ média\ (complexo)}{OD_{570nm}\ média\ (controle)} \times 100$$

Foram realizados três experimentos independentes em triplicata. Os dados obtidos no ensaio de viabilidade celular são apresentados como média  $\pm$  DP e analisados por meio de ANOVA de uma via, seguida do teste post hoc de Tukey. Foram adotados como níveis de significância:  $P < 0,0001$  (),  $P < 0,001$  (\*),  $P < 0,01$  ( ) e  $P < 0,05$  (\*). Os valores foram calculados utilizando o software GraphPad Prism, versão 8.0 para Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA).

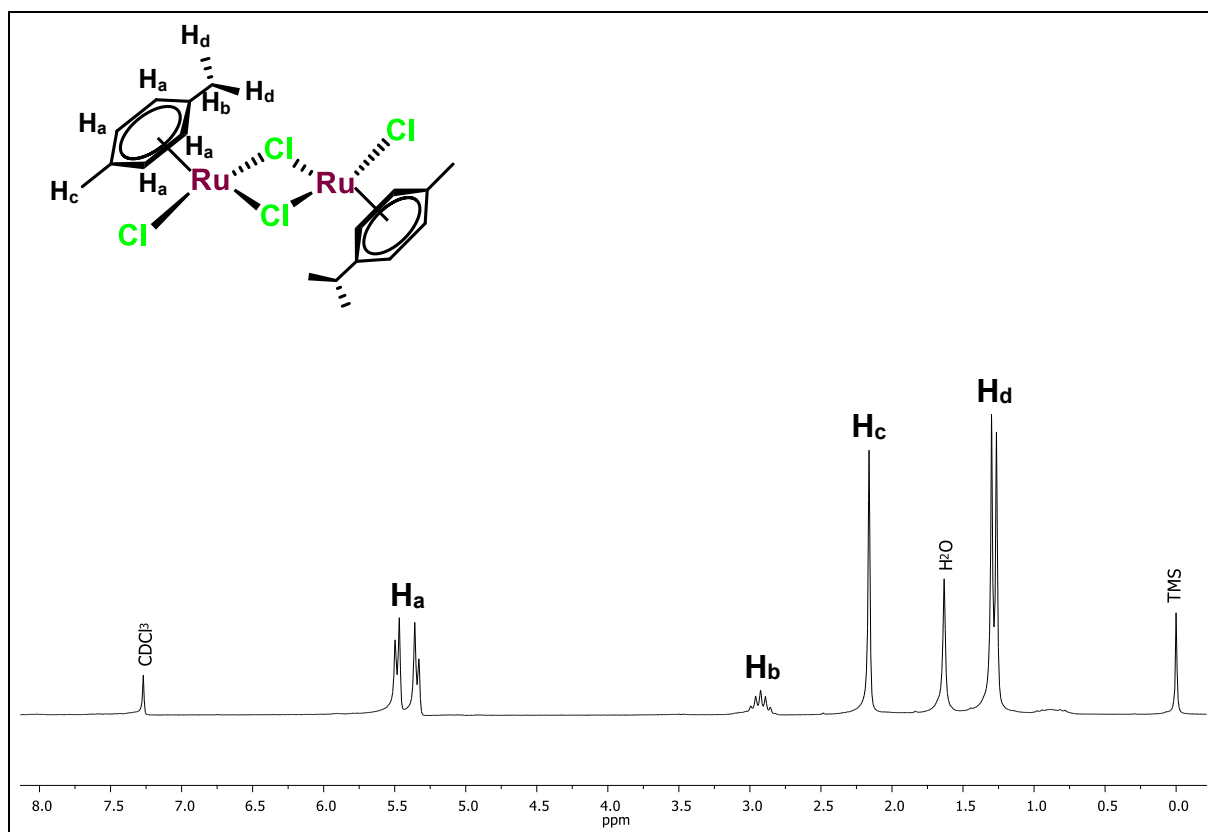
## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção, serão apresentadas as caracterizações e respectivas discussões relativas às sínteses do precursor, dos ligantes e complexos, bem como o estudo das propriedades eletrônicas por DFT a atividade antibacteriana e a toxicidade em linhagem celular eucariótica.

### 5.1 Caracterização do precursor dimérico $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})\text{Cl}_2]_2$

O complexo dimérico  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})\text{Cl}_2]_2$  contendo dois cloretos terminais e dois cloretos em ponte foi sintetizado para ser precursor na síntese dos complexos, no qual sua obtenção foi confirmada pela análise de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Na Figura 24 é apresentada a análise de  $^1\text{H}$  realizada em  $\text{CDCl}_3$ .

Figura 24 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do precursor dimérico  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})\text{Cl}_2]_2$ , obtido em  $\text{CDCl}_3$ .



No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , podem-se observar os sinais mais desblindados entre 5,0 ppm e 6,0 ppm referentes aos dupletos do anel *p*-cim. Além disso, aparecem

os deslocamentos em 2,91 ppm referente ao septeto do (-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), singleto em 2,16 ppm referente ao (CH<sub>3</sub>) terminal do *p*-cim e um duplete em 1,28 ppm (CH<sub>3</sub>) do *p*-cim. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C com a integração e deslocamento químico dos sinais estão representados no **(APÊNDICE A)**.

## 5.2 Caracterização dos ligantes (HL<sup>a</sup>- HL<sup>d</sup>)

Os ligantes previamente sintetizados *N*-benzoil(*N*',*N*'-diisobutiltioureia) (**HL<sup>a</sup>**), *N*-benzoil(*N*',*N*'-diisobutiltioureia) (**HL<sup>b</sup>**), *N*-benzoil(morfoliltioureia) (**HL<sup>c</sup>**) e *N*-benzoil(*N*',*N*'-dibenziltioureia) (**HL<sup>d</sup>**) foram caracterizados a fim de provar sua pureza.

Na análise de espectroscopia de ressonância magnética nuclear, com relação aos espectros de <sup>1</sup>H dos ligantes, é possível observar a presença de sinais, desdobramentos e intensidades esperados para os ligantes. Os espectros de todos os ligantes com a integração e deslocamento químico dos sinais estão representados no **(APÊNDICE A)**. Para fins de comparação ao longo da discussão, optou-se por representar os espectros sobrepostos evidenciando as diferenças em cada estrutura.

Comparando os espectros de RMN de <sup>1</sup>H dos ligantes (Figura 25), observa-se que o que distingue os ligantes é o grupamento “R” presente. Além disso, todos os ligantes apresentam um sinal mais desblindado no espectro referente ao átomo de hidrogênio do grupamento NH, sendo que o deslocamento químico segue a ordem: ligante (d) > (c) > (b) > (a), isso pode estar relacionado à variação dos pK<sub>a</sub> das aminas (Graton, Berthelot, Laurence, 2001; Juranic, 2014) utilizadas para cada ligante (Tabela 7), sendo, portanto, o ligante (**HL<sup>a</sup>**) mais blindado em relação ao demais por apresentar maior valor de pK<sub>a</sub>, o que acarreta em menor acidez do ligante. Ademais, era esperado que o ligante (**HL<sup>d</sup>**), que é mais desblindado, tivesse menor valor de pK<sub>a</sub> e, por consequência, maior acidez do ligante; porém é o ligante (**HL<sup>c</sup>**) que possui menor valor de pK<sub>a</sub>. Isso pode ter ocorrido devido ao impedimento estérico do ligante, o que resultou na aproximação dos valores de pK<sub>a</sub> entre os ligantes, dificultando sua diferenciação e a comparação com os deslocamentos.

Tabela 7 – Valores dos deslocamentos (NH) em ppm e pKa para as diferentes aminas presentes nos ligantes.

| Amina           | Deslocamento (-NH-) | pKa   |
|-----------------|---------------------|-------|
| dietilamina     | 10,59               | 10,98 |
| diisobutilamina | 10,70               | 10,50 |
| morfolina       | 10,86               | 8,36  |
| dibenzilamina   | 11,00               | 8,52  |

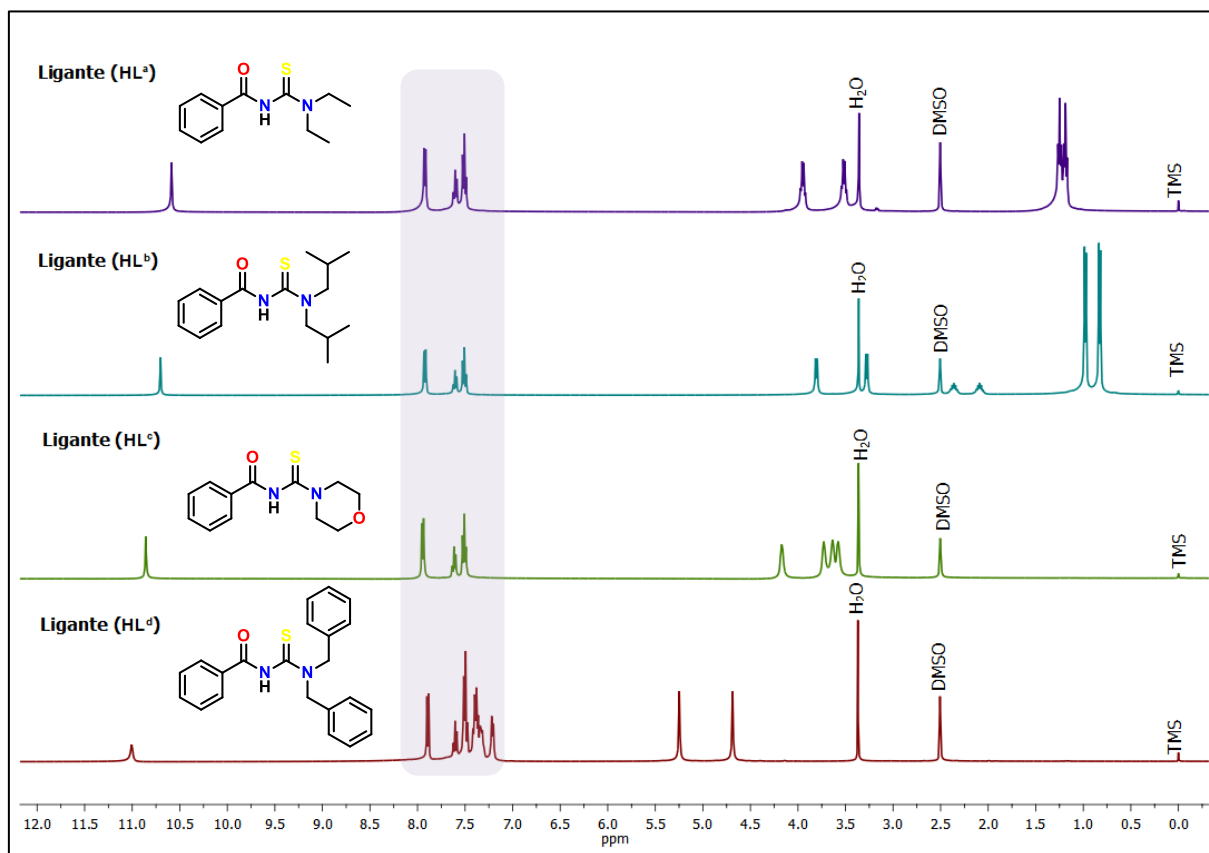
Na região de 8,0-7,5 ppm, apresentam-se os hidrogênios mais desblindados do espectro, sendo estes referentes aos hidrogênios aromáticos do anel presente na estrutura de todos os ligantes.

A maior complexidade de sinais nessa região para o ligante (**HL<sup>d</sup>**) se deve ao fato da presença do anel do substituinte benzil, cujos sinais caem na mesma região. Na região entre 1,5-0,5 ppm nos ligantes (**HL<sup>a</sup>**) e (**HL<sup>b</sup>**) se encontram os sinais característicos de hidrogênios de grupos metilas terminais de cadeias alifáticas com deslocamentos de 1,19 e 1,25 ppm (**HL<sup>a</sup>**) e 0,98 e 0,83 ppm (**HL<sup>b</sup>**) os sinais se apresentam como tripletos e dupletos respectivamente no espectro.

Os ligantes (**HL<sup>a</sup>**), (**HL<sup>b</sup>**) e (**HL<sup>c</sup>**) apresentam sinais na região mais blindada do espectro referente aos hidrogênios alifáticos dos substituintes “R” presentes em cada estrutura. No ligante (**HL<sup>a</sup>**) observa-se a presença de dois quartetos provenientes dos hidrogênios CH<sub>2</sub> em 3,95 e 3,52 ppm e dois tripletos em 1,25 e 1,19 ppm referente aos CH<sub>3</sub> do grupamento etil.

No ligante (**HL<sup>b</sup>**) é possível observar três conjuntos de sinais: dois dupletos (CH<sub>2</sub> isobutil) em 3,81 e 3,28 ppm, dois septetos (CH isobutil) em 2,35 e 2,08 ppm e dois dupletos em 0,98 e 0,83 ppm (CH<sub>3</sub> isobutil). Os sinais pertencentes aos hidrogênios do CH<sub>2</sub> no anel morfolínico do ligante (**HL<sup>c</sup>**) aparecem mais alargados e são mais desblindados (4,20-3,40 ppm) devido à presença do oxigênio que, assim como o nitrogênio, é um elemento mais eletronegativo. Por fim, o ligante (**HL<sup>d</sup>**) apresenta dois simpletos com deslocamentos químicos de 5,25 e 4,69 ppm referente aos hidrogênios metilênicos do grupamento benzil.

Figura 25 – Espectros de  $^1\text{H}$  dos ligantes  $\text{HL}^{\text{a}}$ ,  $\text{HL}^{\text{b}}$ ,  $\text{HL}^{\text{c}}$  e  $\text{HL}^{\text{d}}$ , obtido em  $\text{DMSO-d}_6$ .



Além das análises de RMN de  $^1\text{H}$  já discutidas, as análises de RMN de  $^{13}\text{C}$  também corroboram os dados de pureza para todos os ligantes; estes espectros se encontram no **APÊNDICE A**. Ademais, a análise de espectroscopia na região do infravermelho (**APÊNDICE B**) será discutida em conjunto com complexos a fim de comparação dos compostos.

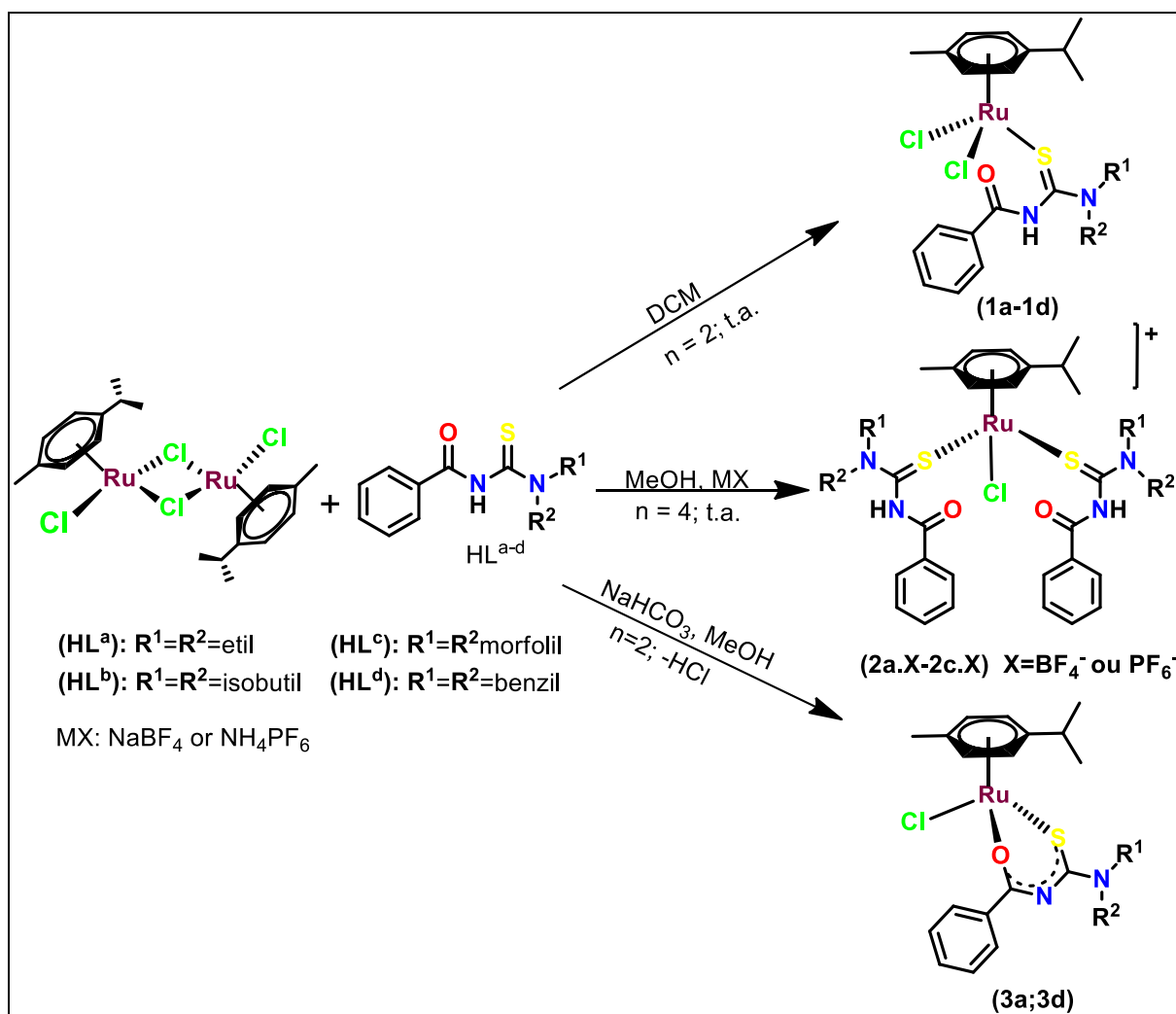
### 5.3 Caracterização dos complexos

Os complexos foram obtidos por três classes distintas categorizadas em 1<sup>a</sup> série: Monodentados neutros; 2<sup>a</sup> série: Monodentados catiônicos e por último a 3<sup>a</sup> série: Bidentados aniônicos obtida através da 1<sup>a</sup> série pela mudança no solvente de cristalização. Na Figura 26, é ilustrado o esquema geral de síntese desses complexos.

Os novos complexos metálicos foram isolados com bons rendimentos e caracterizados por DSC, condutividade molar, análise elementar, FT-IR, UV-Vis, Espectrometria de massas por ionização por electrospray (ESI-MS) e RMN de  $^1\text{H}$  e

$^{13}\text{C}$ . Além disso, estudos difração de Raios X em monocristal confirmam a estrutura dos complexos.

Figura 26 – Rota esquemática para obtenção de complexos monodentados neutros (**1a–1d**), complexos bidentados catiônicos (**2a.X–2c.X**) e complexos bidentados aniônicos (**3a;3d**) com os respectivos ligantes aciltioureias.



### 5.3.1 Discussão dos complexos da série 1 – Monodentados neutros

Os complexos da 1ª série deste trabalho têm a fórmula geral  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(\text{HL}-\kappa\text{S})(\text{Cl})_2]$ , onde  $\text{HL} = N\text{-benzoil}(N',N'\text{-di}[\text{etil/morfolil/isobutil/benzil}] \text{tioureia})$  (**HL<sup>a</sup>**),  $N\text{-benzoil}(N',N'\text{-diisobutiltioureia})$  (**HL<sup>b</sup>**),  $N\text{-benzoil}(\text{morfoliltioureia})$  (**HL<sup>c</sup>**) e  $N\text{-benzoil}(N',N'\text{-dibenziltioureia})$  (**HL<sup>d</sup>**). Portanto,  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(\text{HL}^{\text{a}}-\kappa\text{S})(\text{Cl})_2]$  **1a**,  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(\text{HL}^{\text{b}}-\kappa\text{S})(\text{Cl})_2]$  **1b**,  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(\text{HL}^{\text{c}}-\kappa\text{S})(\text{Cl})_2]$  **1c**,  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(\text{HL}^{\text{d}}-\kappa\text{S})(\text{Cl})_2]$  **1d**.

Para a síntese desses complexos, foi utilizado o precursor dimérico  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})\text{Cl}_2]_2$  e os respectivos ligantes aciltioureias, que foram dissolvidos em DCM, à

temperatura ambiente na proporção molar 1:2, respectivamente. A reação ocorre através da clivagem das duas ligações Ru-Cl do precursor dimérico em ponte, com a coordenação do ligante.

Na análise de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (**APÊNDICE A**) com relação aos espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , para os complexos da 1ª série, mostram o número esperado de sinais, desdobramentos e intensidades dos sinais compatíveis com a proporção 1:1 (ligante/precursor).

Comparando os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos complexos **1a** e **1b** (Figura 27), é possível observar um conjunto de sinais comum para todas as estruturas, característicos do ligante *p*-cim coordenado (destacado em verde). Os hidrogênios do CH do grupamento isopropil próximos a 2,8 ppm se apresentam na forma de septetos, o sinal referente ao CH<sub>3</sub> do isopropil aparece próximo a 1,98 ppm como um simpleto pois não acopla com nenhum hidrogênio vizinho e os dupletos em 1,3 a 0,8 ppm referem-se ao CH<sub>3</sub> do substituinte isopropil. Já os sinais dos hidrogênios aromáticos do ligante *p*-cim aparecem na região entre 5,5-4,5 ppm.

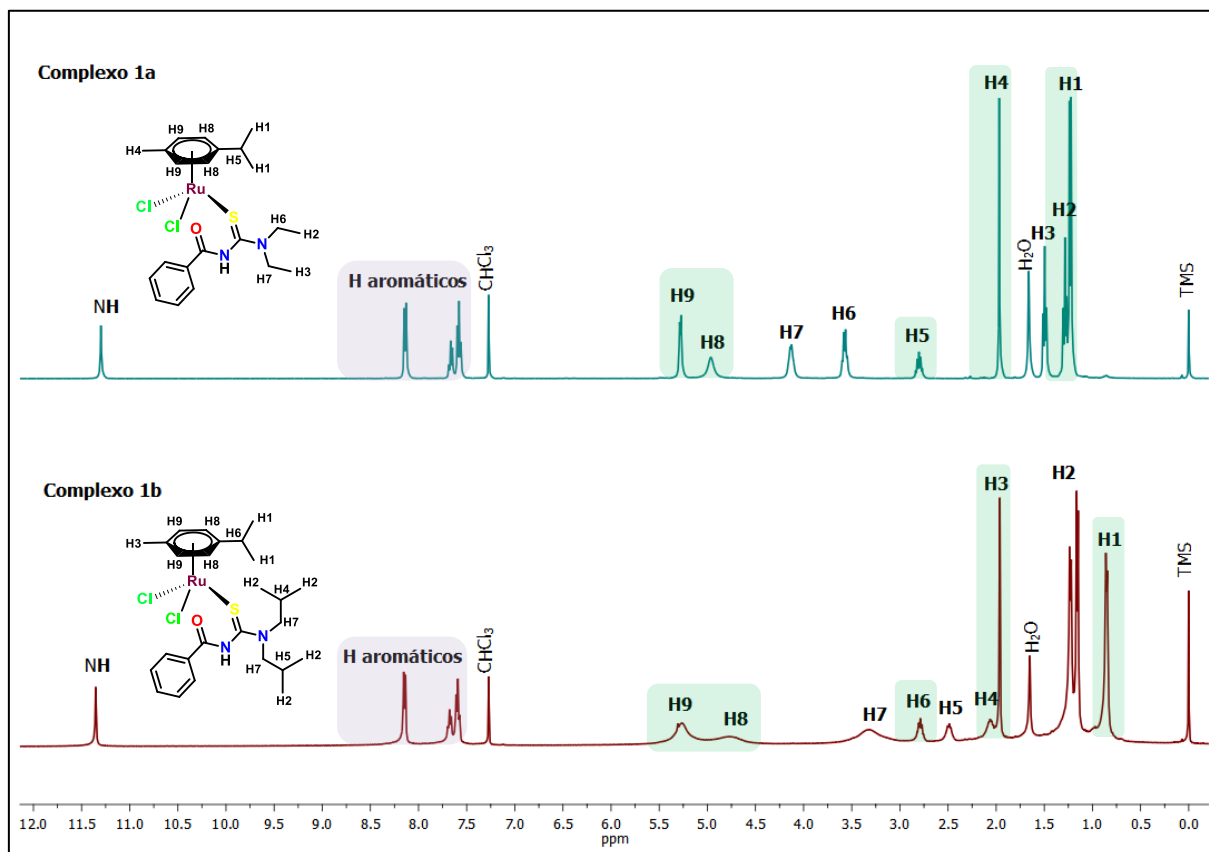
Normalmente, os hidrogênios aromáticos pertencentes ao ligante *p*-cim são mais blindados em relação ao hidrogênios pertencentes ao anel aromático do ligante, devido a retrodoação do Ru(II) com o *p*-cim, que ocasiona a transferência de densidade eletrônica do metal para o ligante, deixando os hidrogênios mais blindados que o esperado.

O que difere os complexos **1a** e **1b** são os sinais do grupamento “R” que aparecem na região alifática, dois tripletos no complexo **1a** com deslocamento de 1,50 e 1,29 ppm referentes aos grupos CH<sub>3</sub>, e dois dupletos no **1b** com deslocamento de 1,20 ppm, referente ao CH<sub>3</sub>. Os hidrogênios CH<sub>2</sub> apresentados entre as regiões de 3,56 e 4,13 ppm, são atribuídos aos quartetos do complexo **1a**, já para o complexo **1b** em 3,34 ppm um sinal multipletto refere-se ao CH<sub>2</sub>. Além do septeto do *p*-cim, outros dois septetos são encontrados na região de 2,47 e 2,80 referentes aos hidrogênios CH do complexo **1b** que se acoplam com os três hidrogênios do CH<sub>3</sub> vizinhos.

Na região entre 8,5 e 7,5 ppm, apresentam-se os hidrogênios mais desblindados do espectro, sendo estes referentes aos hidrogênios aromáticos presentes na estrutura do ligante aciltiourea, coordenada ao centro metálico (destacados em azul). O sinal mais desblindado do espectro é referente ao H do

grupo  $NH$  com deslocamento de 11,30 e 11,36 ppm respectivamente para os complexos **1a** e **1b**, tendo, portanto, o complexo **1b** o hidrogênio mais ácido.

Figura 27 – Espectros de  $^1H$  dos complexos **1a** e **1b**, obtidos em  $CDCl_3$ .



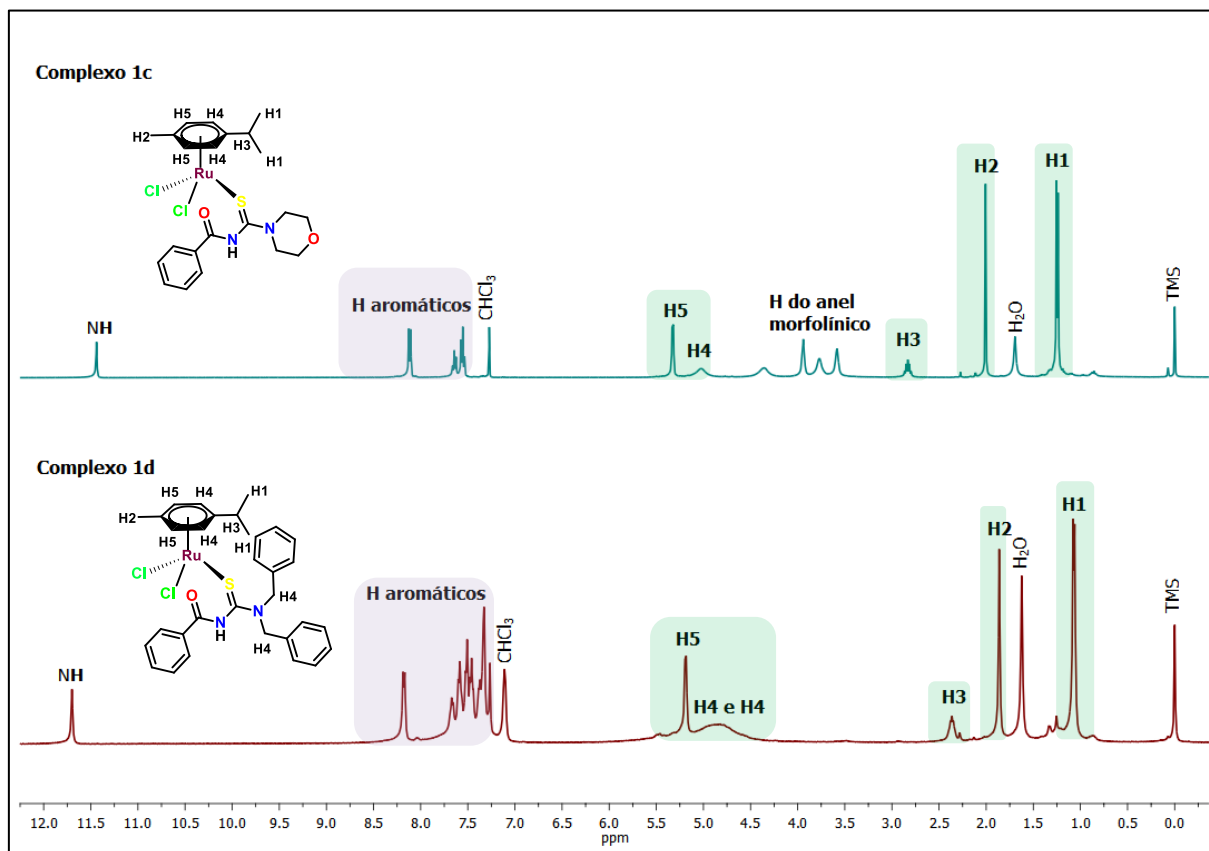
Comparando os espectros de  $^1H$  dos complexos **1c** e **1d** (Figura 28), é possível observar um conjunto de sinais característicos do ligante *p*-cim do anel (destacados verdes). Os hidrogênios dos grupamentos  $CH_2$  presentes no anel morfolínico do ligante se apresentam como sinais alargados na região de 3,76 e 4,36 ppm.

Na região entre 8,5 e 7,5 ppm, apresentam-se os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos do anel do ligante aciltiourea coordenado ao metal e do anel aromático do grupamento benzil no complexo **1d** e os do anel “benzil” do ligante. O sinal mais desblindado do espectro é referente ao H do grupamento  $NH$  com deslocamento de 11,44 e 11,70 ppm para o complexo **1c** e **1d**, respectivamente, tendo o complexo **1d** o hidrogênio mais ácido.

Além disso, a análise de RMN de  $^1H$  realizada a partir da adição de duas gotas de água deuterada ( $D_2O$ ) confirmou a atribuição do sinal mais desblindado como

sendo do NH, uma vez que foi observado o desaparecimento do sinal em decorrência da troca do hidrogênio por deutério (**APÊNDICE A22**).

Figura 28 – Espectros de  $^1\text{H}$  dos ligantes **1c** e **1d**, obtidos em  $\text{CDCl}_3$ .



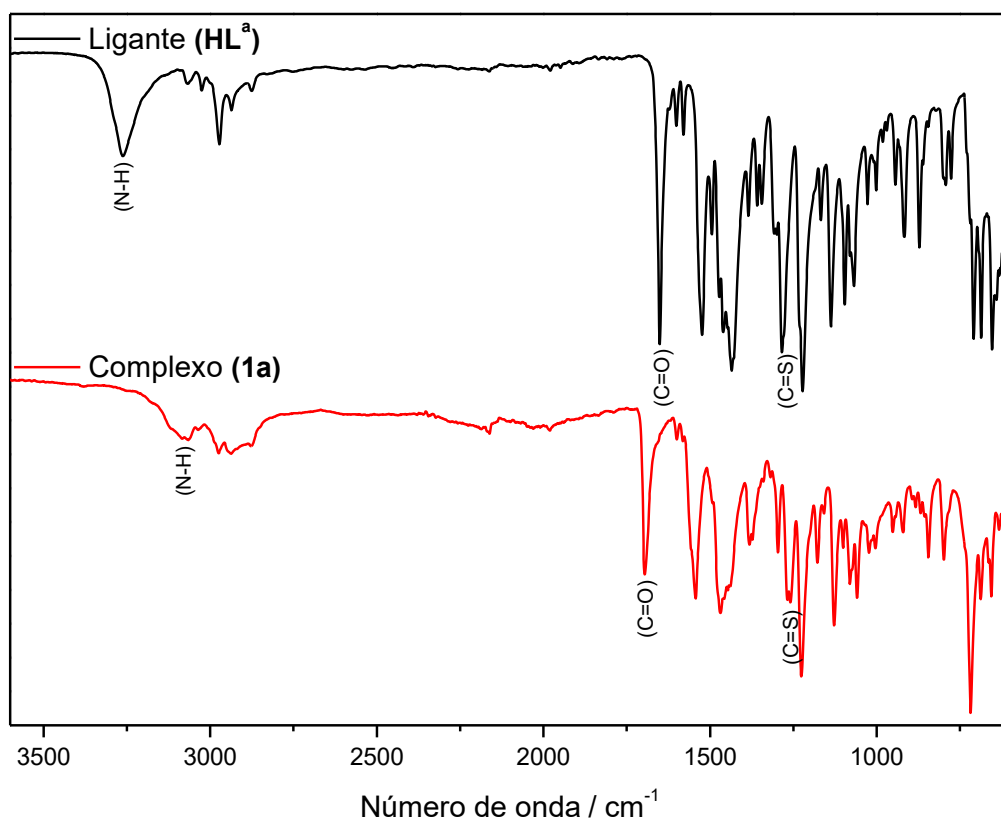
A análise de espectroscopia de absorção na região do infravermelho (**APÊNDICE B**) evidencia a coordenação do ligante ao centro metálico devido ao deslocamento da banda referente ao estiramento  $\nu(\text{C}=\text{S})$  de  $1285\text{ cm}^{-1}$  no ligante **HL<sup>a</sup>** para  $1226\text{ cm}^{-1}$  no complexo **1a**, decorrente do enfraquecimento da ligação  $\text{C}=\text{S}$  após a coordenação.

No entanto, é possível visualizar que a banda de estiramento  $\nu(\text{C}=\text{O})$  em  $1696\text{ cm}^{-1}$  no complexo teve um aumento em comparação ao ligante livre com banda de estiramento de  $\nu(\text{C}=\text{O})$  em  $1651\text{ cm}^{-1}$ , o que evidencia a não coordenação da  $\text{C}=\text{O}$  ao centro metálico. Além disso, a banda de baixa intensidade em  $3261\text{ cm}^{-1}$  foi atribuída ao estiramento  $\nu(\text{N}-\text{H})$  e esta banda aparece em região de menor comprimento de onda se comparada ao ligante livre o que está de acordo com trabalhos descritos na literatura para complexos metálicos contendo ligantes análogos (Mawnai *et al.*, 2018; Jeyalakshmi *et al.*, 2016; Jeyalakshmi *et al.*, 2017;

Saeed *et al.*, 2014; Khalid *et al.*, 2022). Isso pode ter ocorrido devido à conformação do complexo, que favorece a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular ( $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ ), resultando em um sinal menos intenso. Esse comportamento evidencia que a forma coordenada do ligante está protonada e que a coordenação aumenta sua acidez.

Na Figura 29, observa-se a sobreposição dos espectros ligante **HL<sup>a</sup>** e do respectivo complexo evidenciando o deslocamento das bandas confirmando a coordenação do ligante ao centro metálico.

Figura 29 – Espectro de infravermelho comparativo do ligante **HL<sup>a</sup>** e do respectivo complexo **1a**.



Os demais complexos da série apresentaram um perfil semelhante ao discutido para o complexo **1a**. As principais bandas de estiramento dos complexos da série 1 com seus respectivos ligantes se encontram na Tabela 8.

Tabela 8 – Relação das principais bandas dos ligantes e complexos observadas nos espectros na região do IV, em  $\text{cm}^{-1}$ .

| <b>Bandas</b>                       | <b>HL<sup>a</sup></b> | <b>HL<sup>b</sup></b> | <b>HL<sup>c</sup></b> | <b>HL<sup>d</sup></b> | <b>1a</b> | <b>1b</b> | <b>1c</b> | <b>1d</b> |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b><math>\nu(\text{N-H})</math></b> | 3261                  | 3182                  | 3236                  | 3325                  | 3084      | 3098      | 3058      | 3064      |
| <b><math>\nu(\text{C=O})</math></b> | 1651                  | 1693                  | 1663                  | 1687                  | 1696      | 1686      | 1699      | 1681      |
| <b><math>\nu(\text{C=S})</math></b> | 1285                  | 1256                  | 1265                  | 1266                  | 1259      | 1266      | 1250      | 1249      |

Os espectros de absorção eletrônica na região do ultravioleta visível dos complexos no **(APÊNDICE C)**, foram obtidos a partir de soluções dos complexos em diclorometano. A Figura 30 ilustra o espectro do complexo **1a** e os demais se encontram no apêndice. A Tabela 9 mostra os comprimentos de onda máximos das bandas observadas, bem como os respectivos valores de absorvidade molar ( $\epsilon$ ) de todos os complexos.

Figura 30 – Espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo **1a**, em diclorometano.

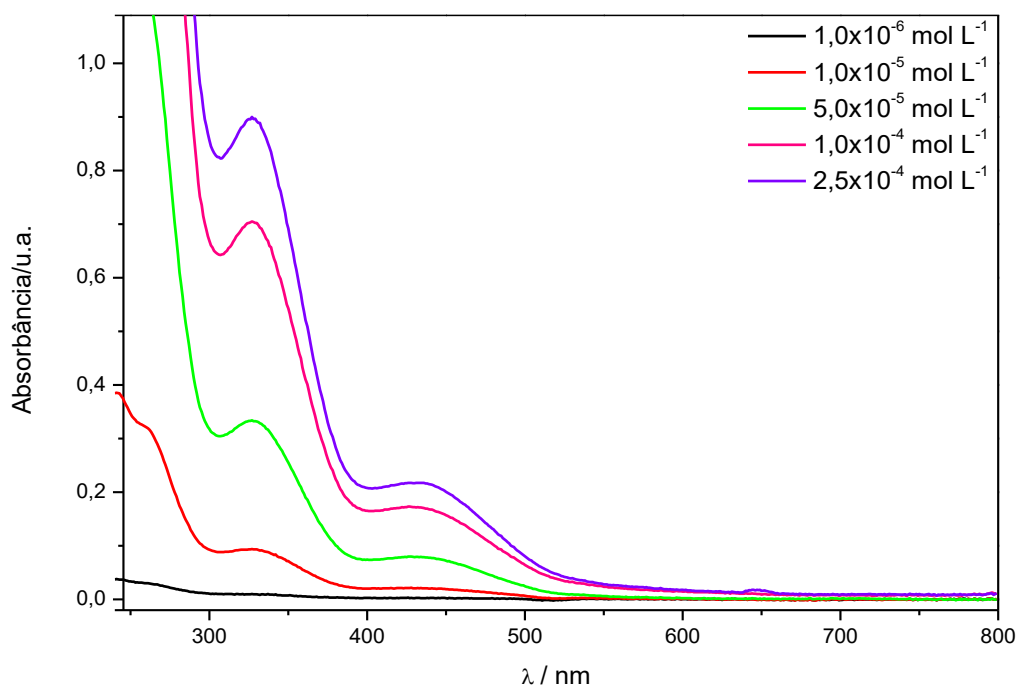


Tabela 9 – Comprimento de onda de absorção máxima ( $\lambda$ , nm) e coeficientes de absortividade molar ( $\epsilon$  (L mol<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>)) dos complexos da 1ª série.

| Complexos | $\lambda(\epsilon)$                                                             |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1a</b> | 262 ( $1,5 \times 10^4$ ); 328 ( $3,5 \times 10^3$ ); 432 ( $8,5 \times 10^2$ ) |
| <b>1b</b> | 261 ( $1,3 \times 10^4$ ); 335 ( $4,6 \times 10^3$ ); 436 ( $9,7 \times 10^2$ ) |
| <b>1c</b> | 260 ( $1,1 \times 10^4$ ); 335 ( $3,4 \times 10^3$ ); 435 ( $7,5 \times 10^2$ ) |
| <b>1d</b> | 261 ( $1,6 \times 10^4$ ); 342 ( $4,5 \times 10^3$ ); 430 ( $1,1 \times 10^3$ ) |

Em geral, os espectros mostram bandas na faixa de 260–262 nm, referentes à transição  $\pi-\pi^*$  e  $n-\pi^*$  que estão presentes nos anéis aromáticos dos ligantes aciltioureias e *p*-cim. Já a faixa 328–342 nm representa à transição TCML do Ru( $d\pi$ )-aciltioureia( $\pi^*$ ), enquanto a faixa 430–436 representa à transição centrada no metal ( $d-d$ ) do Ru com uma contribuição dos orbitais  $\pi$  antiligantes do cloro e dos orbitais  $\pi^*$  do *p*-cim. Estes resultados estão de acordo com os resultados obtidos para complexos similares, Ru(II)-areno coordenados a aciltioureias (Colina-Vegas *et al.*, 2017; Kalidasan *et al.*, 2015; Jeyalakshmi *et al.*, 2016).

Os espectros de massas por ionização por electrospray dos complexos **(APÊNDICE D)** foram realizados no modo positivo usando metanol como solvente. Em todos os espectros foram detectados o pico referente a espécie  $[M-2Cl-H]^+$ , como pico base, com os valores apresentados na Tabela 10, a qual apresenta a correlação entre o valor calculado e o valor experimental dos complexos apresentados.

Tabela 10 – Valores retirados da análise de massas dos complexos **1a–1d**.

| Complexo  | $[M-2Cl-H]^+$                                                                  | Valor experimental | Valor calculado |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------|
| <b>1a</b> | $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(HL^a\text{-}\kappa S)\text{-}2Cl\text{-}H]^+$ | 471,23             | 471,10          |
| <b>1b</b> | $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(HL^b\text{-}\kappa S)\text{-}2Cl\text{-}H]^+$ | 527,30             | 527,17          |
| <b>1c</b> | $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(HL^c\text{-}\kappa S)\text{-}2Cl\text{-}H]^+$ | 485,20             | 485,08          |
| <b>1d</b> | $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(HL^d\text{-}\kappa S)\text{-}2Cl\text{-}H]^+$ | 595,32             | 595,14          |

As análises de condutividade foram realizadas para verificar a neutralidade dos complexos, eles apresentaram valores de condutividade na faixa de 2,43 – 3,33 S cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup> em acetona e os valores próximos as zero confirmam a natureza neutra dos complexos. Os dados da análise elementar também são coerentes com as estruturas propostas, como evidenciado na Tabela 11, que reúne as informações descritas.

Tabela 11 – Dados de análise elementar e condutividade molar ( $\Lambda$ ) dos complexos da 1ª série.

| Complexo  | %C            | %H          | %N          | $\Lambda$ ( S cm <sup>2</sup> mol <sup>-1</sup> ) |
|-----------|---------------|-------------|-------------|---------------------------------------------------|
| <b>1a</b> | 48,45 (48,70) | 5,79 (5,57) | 5,04 (5,16) | 2,86                                              |
| <b>1b</b> | 51,84 (52,17) | 6,43 (6,40) | 4,31 (4,68) | 2,63                                              |
| <b>1c</b> | 46,36 (45,99) | 5,32 (5,26) | 4,99 (4,88) | 2,43                                              |
| <b>1d</b> | 57,51 (57,65) | 5,15 (5,14) | 3,94 (4,20) | 3,33                                              |

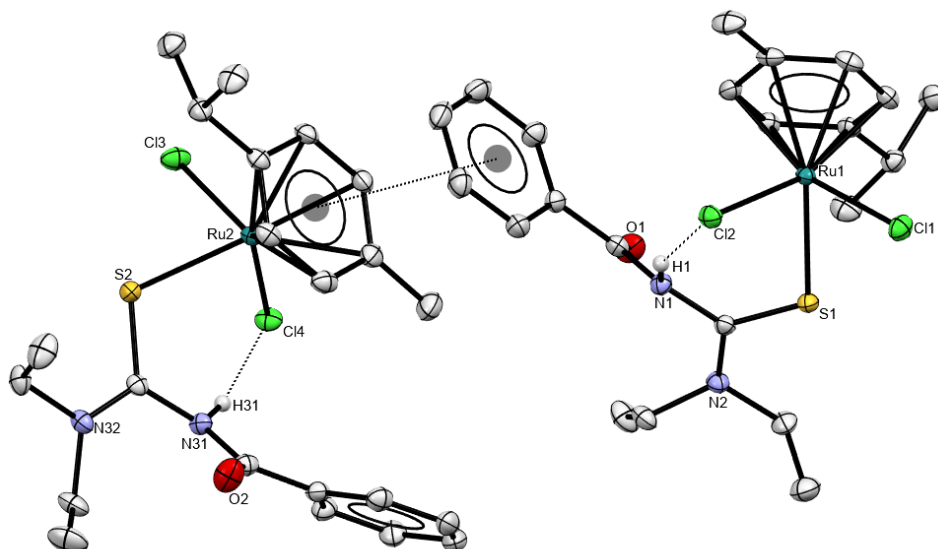
valores teóricos entre parênteses.

Através da técnica de Calorimetria de Varredura Diferencial (**APÊNDICE E**) foi possível medir a temperatura de fusão dos complexos que apresentaram valores de 142 °C (**1a**), 192 °C (**1b**), 178 °C (**1c**) e 182 °C (**1d**).

Todos os complexos da 1ª série possuem, além do ligante *p*-cim, um ligante derivado da benzoiltiourea, dois átomos de cloro e um íon Ru(II) em sua estrutura molecular. Esses complexos foram obtidos pela solubilização do pó resultante da síntese, seguida de dissolução em clorofórmio e adição lenta de hexano pelas extremidades do frasco, visando obter uma dupla camada entre os dois solventes imiscíveis.

Abaixo, nas Figuras 31, 33 e 36 são apresentadas as estruturas dos complexos **1a**, **1b**, **1c** e **1d**, incluindo esquema de numeração de átomos e interação intermolecular obtidas a partir da difração de raios-X em monocristal.

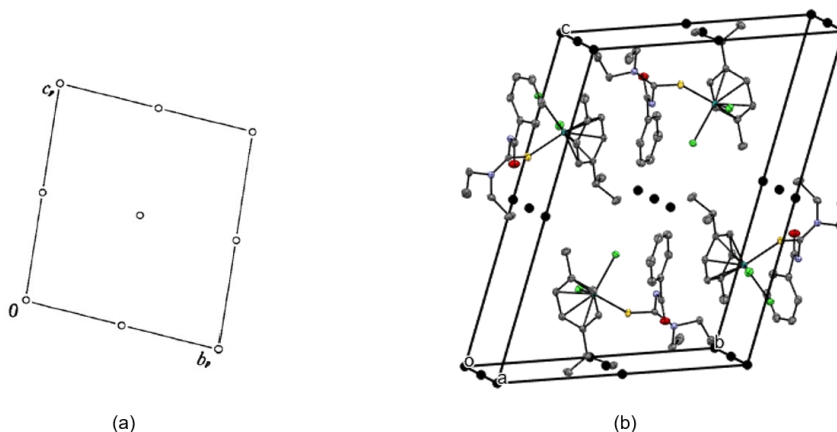
Figura 31 – Representação da unidade assimétrica do complexo **1a**. Átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) protonados do ligante.



Parâmetros de deslocamento anisotrópico com 50% de probabilidade ocupacional.

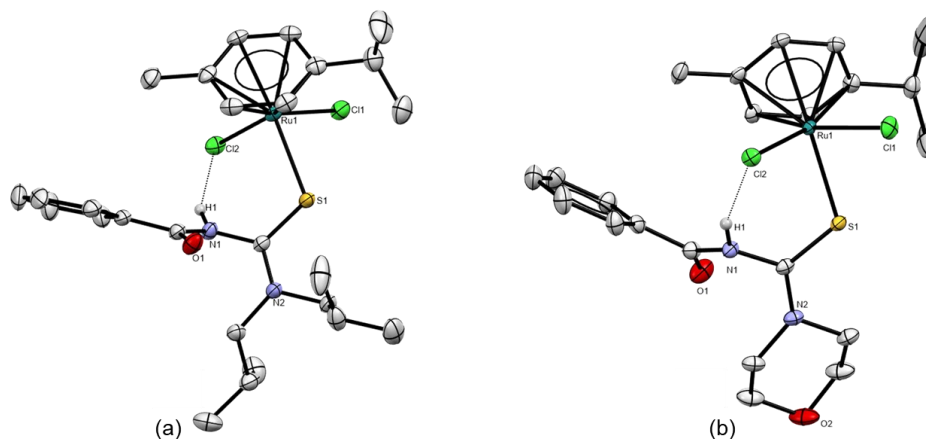
A estrutura cristalina do complexo **1a** foi determinada no grupo espacial  $P\bar{1}$  (Nº 2 – *International Tables for Crystallography*). Este grupo espacial pertence ao sistema cristalino triclinico. Na Figura 32 está representado o diagrama de célula unitária contendo os elementos de simetria referentes ao grupo espacial  $P\bar{1}$  (a) e a representação da célula unitária do composto **1a** (b).

Figura 32 – (a) Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial  $P\bar{1}$  extraído da *International Tables for Crystallography*. (b) Representação sistemática da célula unitária do composto **1a**. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.



Os operadores de simetria de acordo com a *International Tables of Crystallography* para o grupo espacial  $P\bar{1}$  estão mostrados da seguinte forma: ponto preto (centro de inversão  $\bar{1}$ ).

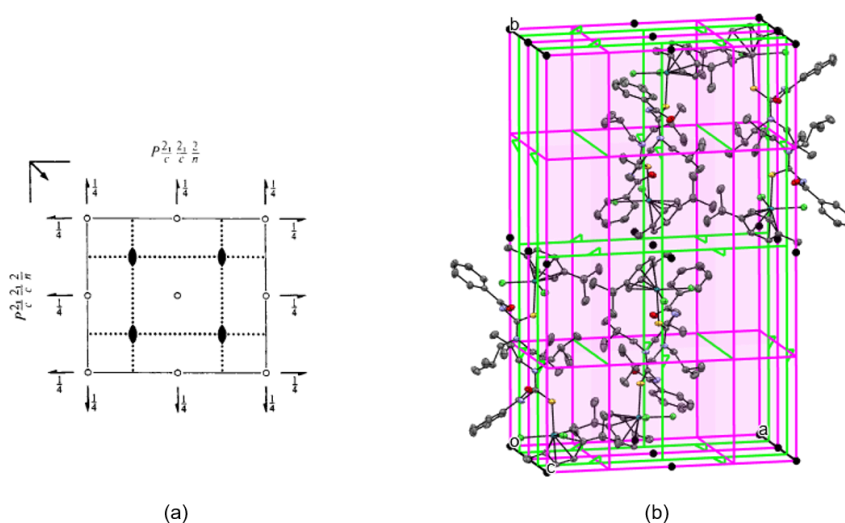
Figura 33 – Representação da unidade assimétrica do complexo (a) **1b** e (b) **1c**. Átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) protonados do ligante.



Parâmetros de deslocamento anisotrópico com 50% de probabilidade ocupacional.

A estrutura cristalina do complexo **1b** foi determinada no grupo espacial *Pccn* (Nº 56 – *International Tables for Crystallography*). Este grupo espacial pertence ao sistema cristalino ortorrômbico. Na Figura 34 está representado o diagrama de cela unitária contendo os elementos de simetria referentes ao grupo espacial *Pccn* (a) e a representação da célula unitária do composto **1b** (b).

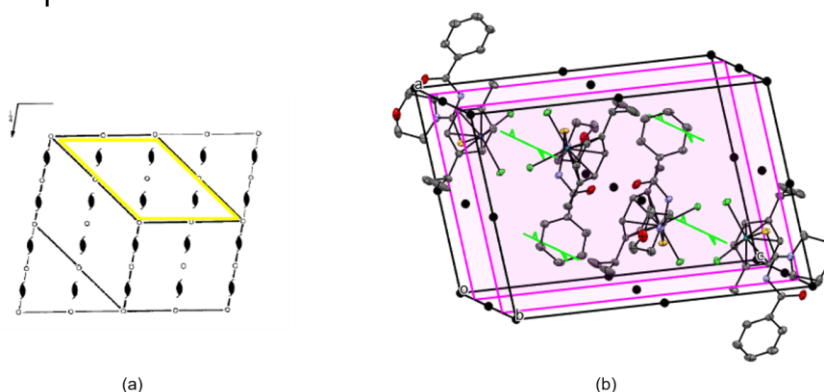
Figura 34 – (a) Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial *Pccn* extraído da *International Tables for Crystallography*. (b) Representação sistemática da cela unitária do composto **1b**. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.



Os operadores de simetria de acordo com a *International Tables of Crystallography* para o grupo espacial *Pccn* estão mostrados da seguinte forma: ponto preto (centro de inversão  $\bar{1}$ ), linha verde com triângulos (eixo de rotação-translação) e paralelogramos rosa (plano de espelhamento).

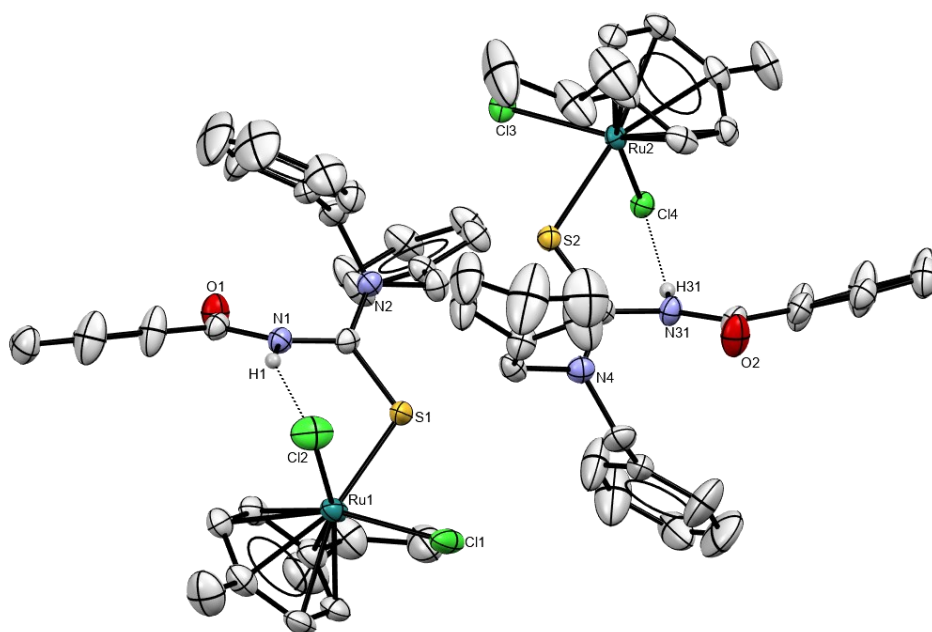
A estrutura cristalina do complexo **1c** foi determinada no grupo espacial  $P2_1/n$  (Nº 14 – *International Tables for Crystallography*). Este grupo espacial pertence ao sistema cristalino monoclinico. Na Figura 35 está representado o diagrama de célula unitária contendo os elementos de simetria referentes ao grupo espacial  $P2_1/n$  (a) e a representação da célula unitária do composto **1c** (b).

Figura 35 – (a) Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial  $P2_1/n$  extraído da *International Tables for Crystallography*. (b) Representação sistemática da célula unitária do composto **1c**. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.



Os operadores de simetria de acordo com a *International Tables of Crystallography* para o grupo espacial  $P2_1/n$  estão mostrados da seguinte forma: ponto preto (centro de inversão  $\bar{1}$ ), linha verde com triângulos (eixo de rotação-translação) e paralelogramas rosa (plano de espelhamento).

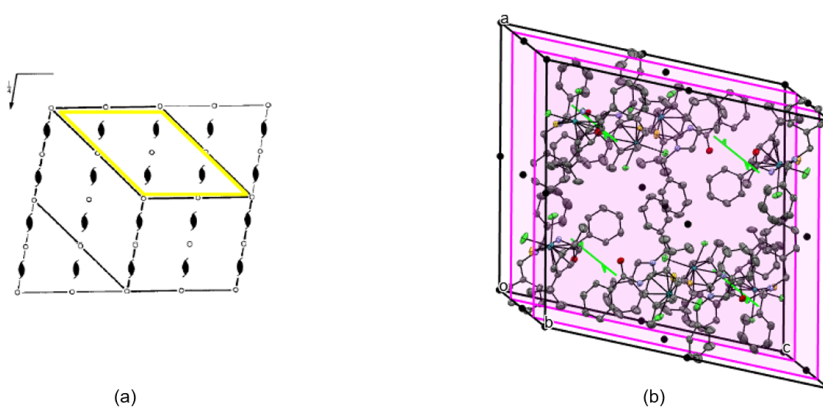
Figura 36 – Representação da unidade assimétrica do complexo **1d**. Átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) protonados do ligante.



Parâmetros de deslocamento anisotrópico com 50% de probabilidade ocupacional.

A estrutura cristalina do complexo **1d** foi determinada no grupo espacial  $P2_1/n$  (Nº 14 – *International Tables for Crystallography*). Este grupo espacial pertence ao sistema cristalino monoclinico. Na Figura 37 está representado o diagrama de célula unitária contendo os elementos de simetria referentes ao grupo espacial  $P2_1/n$  (a) e a representação da célula unitária do composto **1d** (b).

Figura 37 – (a) Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial  $P2_1/n$  extraído da *International Tables for Crystallography*. (b) Representação sistemática da célula unitária do composto **1d**. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.



Os operadores de simetria de acordo com a *International Tables of Crystallography* para o grupo espacial  $P2_1/n$  estão mostrados da seguinte forma: ponto preto (centro de inversão  $\bar{1}$ ), linha verde com triângulos (eixo de rotação-translação) e paralelogramas rosa (plano de espelhamento).

Os complexos apresentam uma estrutura “banquinho de piano”, na qual a geometria é pseudo-octaédrica, onde o *p*-cim possui hapticidade ( $\eta^6$ ) formando o “assento”, enquanto os outros três sítios são ocupados pelos átomos de cloro, e o átomo de enxofre do ligante na forma monodentada formando as “pernas” da estrutura do complexo neutro.

As estruturas cristalinas dos complexos **1a** e **1d** exibem duas moléculas na unidade assimétrica com conformações diferentes. O complexo **1a** apresenta interação intermolecular  $\pi$ - $\pi$  stacking entre os planos médios dos anéis dos arenos das duas conformações (Malenov, Zarić, 2019), com uma distância intercentróide de 3,789 Å. Já o complexo **1d** possui duas moléculas independentes na unidade assimétrica.

Portanto, a principal diferença entre os dois conformeros é o arranjo dos substituintes etil dos átomos de nitrogênio, *syn* para os dois grupos etil de N(32) e *anti* do N(2). O complexo **1d** também possui duas moléculas independentes na

unidade assimétrica que correspondem a dois enantiômeros devido à presença da ligação de hidrogênio (N3–H3···Cl3 e Cl2···H1–N1) em cada estrutura.

Os complexos **1b** e **1c** apresentaram apenas uma molécula no empacotamento de estado sólido dos complexos. Os comprimentos de ligação selecionados, ângulos de ligação e ligações intermoleculares entre (NH) e o ligante cloreto (NH···Cl) estão resumidos na Tabela 12 e Tabela 13, respectivamente.

Tabela 12 – Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para os complexos **1a–1d**.

| Ligações e ângulos   | Complexos  |            |           |           |
|----------------------|------------|------------|-----------|-----------|
|                      | 1a         | 1b         | 1c        | 1d        |
| Ru1–S1               | 2,4192(9)  | 2,4031(15) | 2,4197(4) | 2,3938(8) |
| Ru2–S2               | 2,4110(8)  | –          | –         | 2,4110(8) |
| Ru1–Cl1              | 2,4090(15) | 2,4094(18) | 2,4170(4) | 2,4158(9) |
| Ru1–Cl3              | 2,4109(15) | –          | –         | 2,4180(7) |
| Ru1–C <sub>nt</sub>  | 1,675      | 1,671      | 1,668     | 1,668     |
| Ru2–C <sub>nt</sub>  | 1,680      | –          | –         | 1,679     |
| Ru1–C <sub>méd</sub> | 2,196      | 2,190      | 2,191     | 2,186     |
| Ru2–C <sub>méd</sub> | 2,199      | –          | –         | 2,193     |
| Cl1–Ru1–Cl2          | 88,85(2)   | 88,62(2)   | 89,86(12) | 87,55(3)  |
| S1–Ru1–Cl2           | 87,68(3)   | 87,59(19)  | 88,08(12) | 86,84(3)  |
| Cl3–Ru2–Cl4          | 87,08(2)   | –          | –         | 87,52(2)  |
| S2–Ru2–Cl4           | 89,65(4)   | –          | –         | 87,74(2)  |

C<sub>nt</sub> representa o centróide do anel areno/cim; C<sub>méd</sub> representa o centróide médio do comprimento da ligação do carbono e o metal do anel areno/cim. O desvio padrão está apresentado entre parênteses.

Os comprimentos das ligações Ru–Cl e Ru–S nos complexos foram de 2,3938(8)–2,4197(4) Å e 2,4090–2,4180 Å, respectivamente. As distâncias Ru–C, na faixa média de 2,186–2,199 Å, confirmam a hapticidade  $\eta^6$  do areno. As distâncias centróides Ru–cim ficaram na faixa de 1,668–1,680 Å, que são comparáveis com complexos contendo ligantes de aciltioureia monodentados (Mawnai *et al.*, 2018). Os ângulos de ligação de Cl–Ru–Cl e S–Ru–Cl estão na faixa de 87,55–89,86° e 86,84–89,65°, respectivamente. E o ângulo de inclinação do metal com ligante em torno de 90° é consistente para uma estrutura de “banco de piano” com geometria pseudo-octaédrica (Colina-Vegas *et al.*, 2017; Cunha *et al.*, 2020).

Tabela 13 – Distâncias intermoleculares N–H...Cl para os complexos **1a–1d**.

| Complexo  | Doador–<br>H...Receptor | d(D–H)<br>(Å) | d(H...A)<br>(Å) | d(D...A) (Å) | D–H...A<br>(°) |
|-----------|-------------------------|---------------|-----------------|--------------|----------------|
| <b>1a</b> | N1–H1...Cl2             | 0,87          | 2,39            | 3,2109(16)   | 158            |
|           | N31–H31...Cl4'          | 0,85          | 2,35            | 3,1803(15)   | 166            |
| <b>1b</b> | N1–H1...Cl2             | 0,89          | 2,35            | 3,1730(2)    | 153            |
| <b>1c</b> | N1–H1...Cl2             | 0,88          | 2,38            | 3,2207(11)   | 158            |
| <b>1d</b> | N1–H1...Cl2             | 0,86          | 2,35            | 3,1320(2)    | 151            |
|           | N3–H31...Cl4''          | 0,85          | 2,33            | 3,1380(2)    | 161            |

O desvio padrão está apresentado entre parênteses.

As distâncias intermoleculares mais longas N–H...Cl ficam entre 3,1320–3,2207 Å, as distâncias H...Cl estão na faixa de 2,35–2,39 Å e os ângulos N–H...Cl estão na faixa de 151–166°, que está na faixa geral de ligações mais fortes N–H...Cl (Kalidasan *et al.*, 2015; Cunha *et al.*, 2020).

### 5.3.2 Discussão dos complexos da série 2 – Monodentados catiônicos

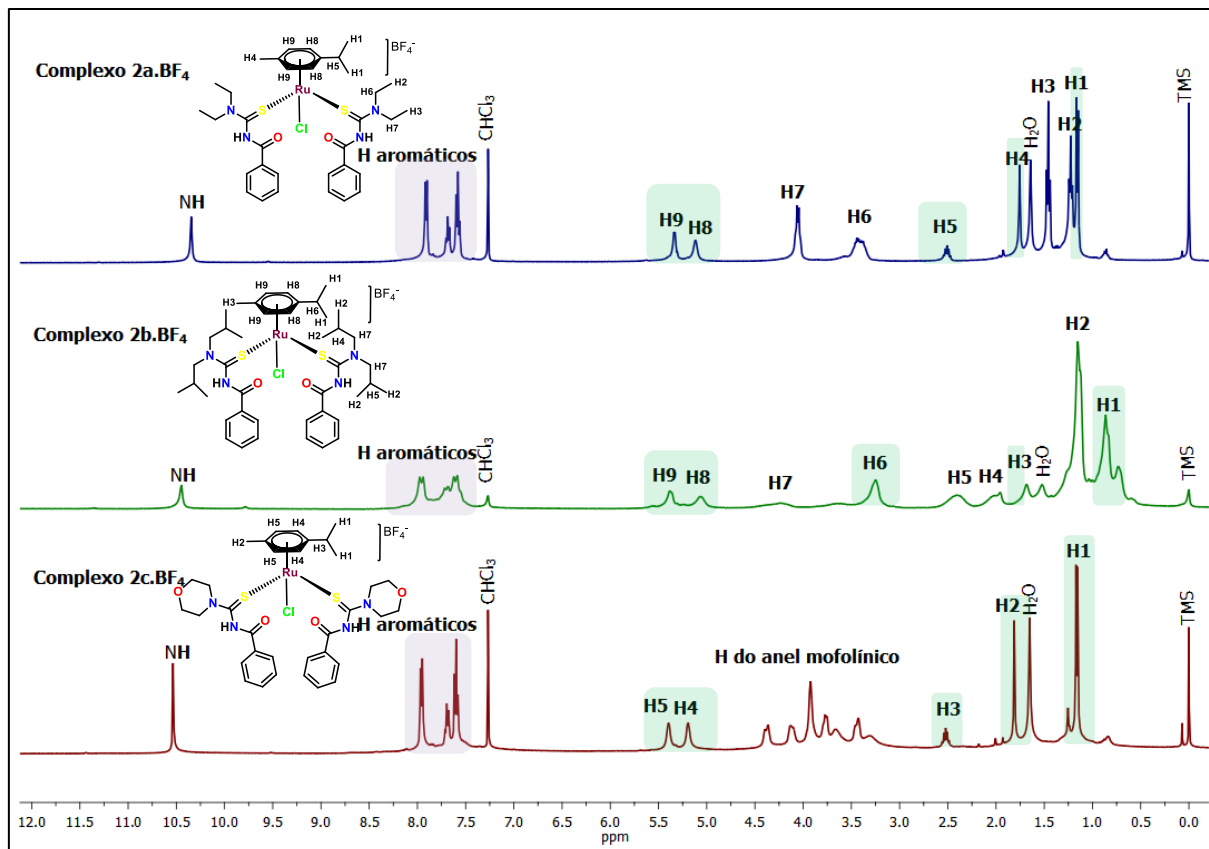
Os complexos da 2ª série deste trabalho têm a fórmula geral  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(\text{HL-}\kappa\text{S})_2(\text{Cl})\text{X}]$ , onde HL = *N*-benzoil(*N*',*N*'-dietiltioureia) (**HL<sup>a</sup>**), *N*-benzoil(*N*',*N*'-diisobutiltioureia) (**HL<sup>b</sup>**), *N*-benzoil(morfoliltioureia) (**HL<sup>c</sup>**) e *N*-benzoil(*N*',*N*'-dibenziltioureia) (**HL<sup>d</sup>**) e o contraíon X = **BF<sub>4</sub><sup>-</sup>** ou **PF<sub>6</sub><sup>-</sup>**. Portanto,  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(\text{HL}^{\text{a-}\kappa\text{S}})_2(\text{Cl})\text{BF}_4]$  **2a.BF<sub>4</sub>**,  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(\text{HL}^{\text{a-}\kappa\text{S}})_2(\text{Cl})\text{PF}_6]$  **2a.PF<sub>6</sub>**,  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(\text{HL}^{\text{b-}\kappa\text{S}})_2(\text{Cl})\text{BF}_4]$  **2b.BF<sub>4</sub>**,  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(\text{HL}^{\text{c-}\kappa\text{S}})_2(\text{Cl})\text{BF}_4]$  **2c.BF<sub>4</sub>**,  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(\text{HL}^{\text{c-}\kappa\text{S}})_2(\text{Cl})\text{BF}_4]$  **2c.PF<sub>6</sub>**.

Para a síntese desses complexos, foi utilizado o precursor dimérico  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})\text{Cl}_2]_2$  e os respectivos ligantes aciltioureias, que foram dissolvidos em MeOH, à temperatura ambiente na proporção molar 1:4, respectivamente com a posterior adição do sal NaBF<sub>4</sub> ou NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>, em excesso, para permitir o isolamento dos complexos catiônicos. A reação ocorre através da clivagem das duas ligações Ru–Cl do precursor dimérico em ponte, com a coordenação dos ligantes.

A análise de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (**APÊNDICE A**) de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, para os complexos da 2ª série, mostram o número esperado de sinais com desdobramentos e intensidades compatíveis com a proporção 2:1 (ligante/precursor).

Comparando os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos complexos **2a.BF<sub>4</sub>**, **2b.BF<sub>4</sub>** e **2c.BF<sub>4</sub>** (Figura 38), é possível observar um conjunto de sinais comum para todas as estruturas, característicos do ligante *p*-cim (destacados verdes), como já citados anteriormente, além dos sinais característicos dos ligantes.

Figura 38 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para os complexos **2a.BF<sub>4</sub>**, **2b.BF<sub>4</sub>**, **2c.BF<sub>4</sub>**, obtidos em  $\text{CDCl}_3$ .



O que difere os complexos **2a.BF<sub>4</sub>**, **2b.BF<sub>4</sub>** e **2c.BF<sub>4</sub>** são os sinais do grupamento “R” que aparecem na região alifática, que são muito similares aos espectros dos complexos da 1ª série, com exceção a integração dos sinais devido a coordenação de dois ligantes na esfera de coordenação.

Na região dos grupamentos alifáticos, no complexo **2a.BF<sub>4</sub>** há dois tripletos com deslocamentos de 1,46 ppm e 1,23 ppm referente ao  $\text{CH}_3$  e um multipletto no **2b.BF<sub>4</sub>** com deslocamentos de 1,13 ppm, também referente ao  $\text{CH}_3$  na estrutura.

Os hidrogênios  $\text{CH}_2$  apresentados entre as regiões de 4,07 e 3,43 ppm são atribuídos aos quartetos do complexo **2a.BF<sub>4</sub>**. Já para o complexo **2b.BF<sub>4</sub>**, um sinal multipletto em 3,23 ppm refere-se aos  $\text{CH}_2$  do “braço do ligante”. Além do septeto do *p*-cim, outros dois septetos são encontrados na região de 2,42 e 2,35 ppm, referentes

aos hidrogênios CH do complexo **2b.BF<sub>4</sub>**, que se acoplam com os três hidrogênios dos grupos CH<sub>3</sub> vizinhos. No complexo **2c.BF<sub>4</sub>**, os hidrogênios dos grupamentos CH<sub>2</sub> presentes no anel morfolínico do ligante se apresentam como sinais alargados na região de 3,00 a 4,50 ppm.

A região entre 8,0 e 7,5 ppm apresenta similaridade entre os complexos, pois nela estão os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos presentes nas estruturas do ligante aciltiourea, coordenado ao centro metálico (destacados em azul). O sinal mais desblindado do espectro para os complexos é referente ao hidrogênio do grupamento NH, com deslocamento de 10,35 ppm (**2a.BF<sub>4</sub>**), 10,44 ppm (**2b.BF<sub>4</sub>**) e 10,53 (**2c.BF<sub>4</sub>**), sendo o último com o hidrogênio mais ácido.

A discussão dos complexos **2a.PF<sub>6</sub>** e **2b.PF<sub>6</sub>** não foi realizada, pois as estruturas são similares às já previamente citadas, a mudança do contraíon não acarretou em nenhuma mudança estrutural significativa para o complexo catiônico.

Análises complementares, como a espectroscopia vibracional na região do infravermelho (**APÊNDICE B**) confirmam a coordenação devido ao deslocamento da banda de estiramento  $\nu(\text{C}=\text{S})$  de 1284 cm<sup>-1</sup> no ligante **HL<sup>a</sup>** para 1262 cm<sup>-1</sup> no complexo **2a.BF<sub>4</sub>**, decorrente da coordenação ao centro metálico de rutênio, a outra banda de estiramento C=S não se pode ter clareza da localização devido a quantidade de bandas na mesma região. No entanto, é possível visualizar duas bandas de estiramento  $\nu(\text{C}=\text{O})$  em 1691 cm<sup>-1</sup> e 1707 cm<sup>-1</sup> nos complexos, ambos tiveram um aumento em comparação ao ligante livre, com banda de estiramento  $\nu(\text{C}=\text{O})$  em 1651 cm<sup>-1</sup>, referente às carbonilas não coordenadas do ligante.

Além disso, a banda atribuída ao estiramento  $\nu(\text{N-H})$  em 3261 cm<sup>-1</sup> no ligante foi deslocada para 3180 cm<sup>-1</sup> e 3134 cm<sup>-1</sup> nos complexos devido à presença de dois ligantes coordenados, também com número de onda mais baixo e sinal pouco intenso, no complexo, evidenciando que a forma coordenada do ligante é protonada. Essa diferença de deslocamento no  $\nu(\text{N-H})$  em menor número de onda, pode indicar um aumento na acidez do hidrogênio ligado ao nitrogênio, que pode ser atribuída à maior deficiência eletrônica do centro metálico nas espécies catiônicas.

Uma banda intensa em 1048 cm<sup>-1</sup> nos complexos refere-se ao  $\nu(\text{B-F})$  e em 834 cm<sup>-1</sup> refere-se ao  $\nu(\text{P-F})$ , ambos dos contraíons BF<sub>4</sub><sup>-</sup> e PF<sub>6</sub><sup>-</sup> respectivamente, conforme suportado pelos valores de condutância molar.

A sobreposição dos espectros vibracionais do ligante **HL<sup>a</sup>** e do respectivo complexo é apresentada na Figura 39. As bandas de estiramento dos demais complexos e seus respectivos ligantes se encontram na Tabela 14.

Figura 39 – Espectros de infravermelho comparativos do ligante **HL<sup>a</sup>** e do respectivo complexo **2a.BF<sub>4</sub>**.

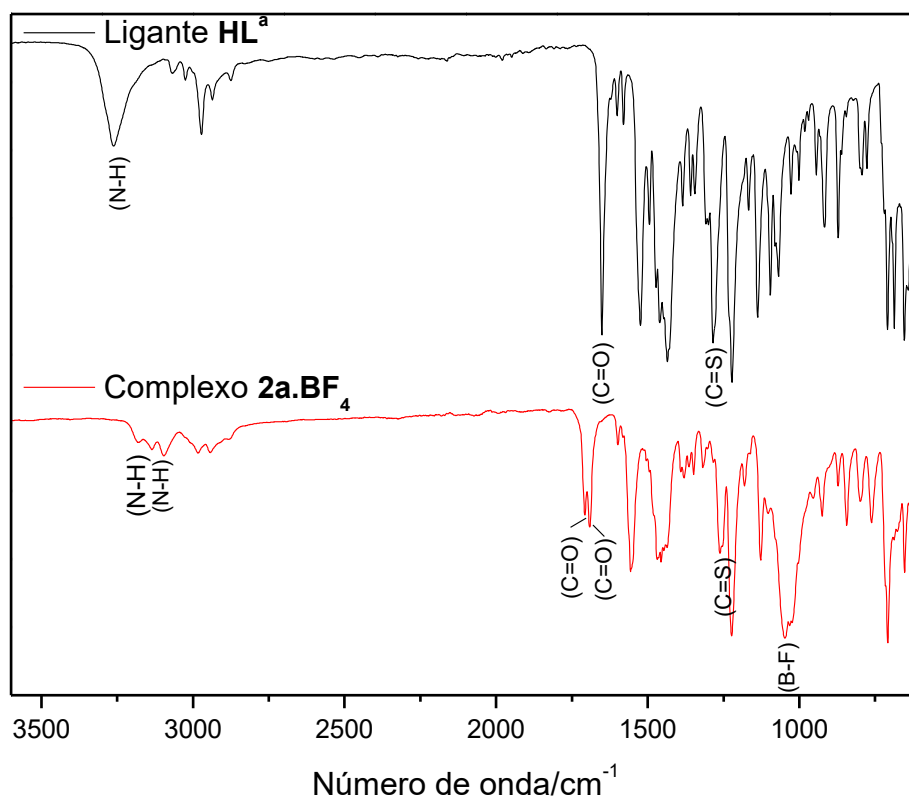
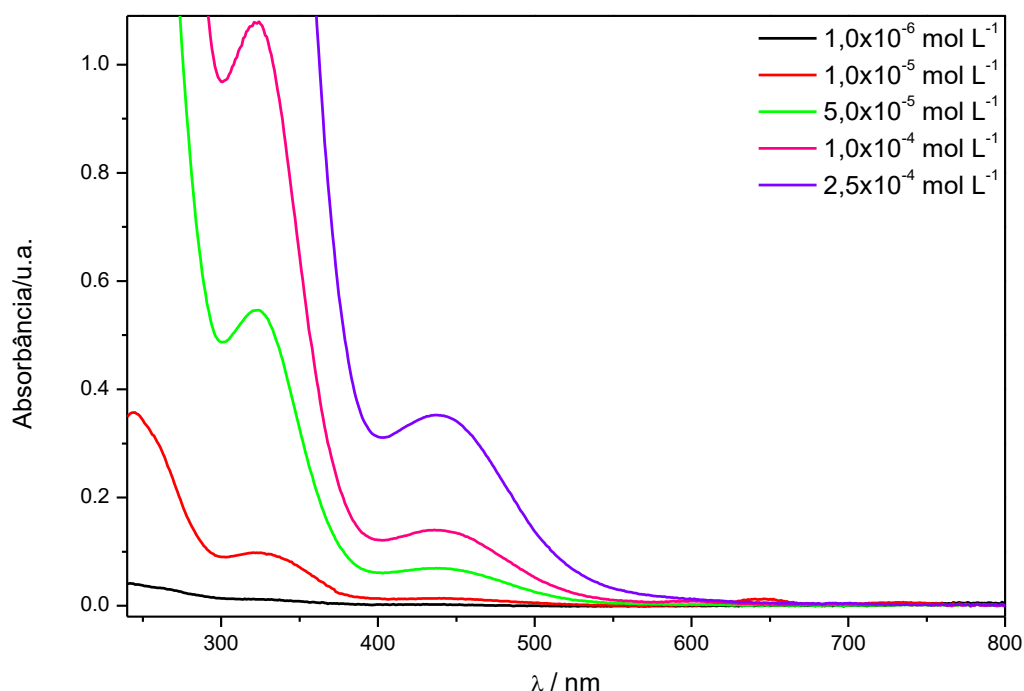


Tabela 14 – Relação das principais bandas dos ligantes e complexos observadas nos espectros na região do IV, em  $\text{cm}^{-1}$ .

| Bandas            | HL <sup>a</sup> | HL <sup>b</sup> | HL <sup>c</sup> | HL <sup>d</sup> | 2a.BF <sub>4</sub> | 2a.PF <sub>6</sub> | 2b.BF <sub>4</sub> | 2c.BF <sub>4</sub> | 2c.PF <sub>6</sub> |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| $\nu(\text{N-H})$ | 3261            | 3182            | 3236            | 3325            | 3180               | 3187               | 3156               | 3164               | 3150               |
| $\nu(\text{N-H})$ |                 |                 |                 |                 | 3134               | 3121               | 3150               | 3148               | 3110               |
| $\nu(\text{C=O})$ | 1651            | 1693            | 1663            | 1687            | 1691               | 1694               | 1683               | 1692               | 1699               |
| $\nu(\text{C=O})$ | -               | -               | -               | -               | 1707               | 1708               | 1698               | 1721               | 1718               |
| $\nu(\text{C=S})$ | 1284            | 1255            | 1265            | 1266            | 1262               | 1260               | 1250               | 1249               | 1248               |
| $\nu(\text{B-F})$ | -               | -               | -               | -               | 1048               | -                  | 1052               | 1049               | -                  |
| $\nu(\text{P-F})$ | -               | -               | -               | -               | -                  | 835                | -                  | -                  | 832                |

Os espectros de absorção eletrônica na região do ultravioleta visível dos complexos no (APÊNDICE C), foram obtidos a partir de soluções dos complexos em diclorometano. A Figura 40 ilustra o espectro do complexo **2a.BF<sub>4</sub>**, os demais se encontram no apêndice.

Figura 40 – Espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo **2a.BF<sub>4</sub>**, em diclorometano.



A tabela 15 mostra os comprimentos de onda máximos das bandas observadas, bem como os respectivos valores de absortividade molar ( $\epsilon$ ) de todos os complexos.

Tabela 15 – Comprimento de onda de absorção máxima ( $\lambda$ , nm) e coeficientes de absortividade molar ( $\epsilon$  (L mol<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>)) dos complexos **2a.BF<sub>4</sub>–2c.BF<sub>4</sub>**.

| Complexos                | $\lambda(\epsilon)$                                                             |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>2a.BF<sub>4</sub></b> | 243 ( $1,5 \times 10^4$ ); 322 ( $1,1 \times 10^4$ ); 440 ( $1,4 \times 10^3$ ) |
| <b>2b.BF<sub>4</sub></b> | 248 ( $1,5 \times 10^4$ ); 327 ( $1,0 \times 10^4$ ); 440 ( $1,2 \times 10^3$ ) |
| <b>2c.BF<sub>4</sub></b> | 249 ( $1,3 \times 10^4$ ); 331 ( $9,4 \times 10^3$ ); 442 ( $1,0 \times 10^3$ ) |

Em geral, os espectros mostram bandas na faixa de 243-249 nm, referentes às transições  $\pi-\pi^*$  e  $n-\pi^*$  que estão presentes nos anéis aromáticos dos ligantes aciltioureias e *p*-cim. Já a faixa 322-331 nm representa a transição TCML, enquanto a faixa de 440-442 representa a transição centrada no metal (d-d) dos orbitais  $\pi^*$  do cloro e dos orbitais  $\pi^*$  do *p*-cim. Estes resultados estão de acordo com os dados reportados para complexos similares, Ru(II)-areno coordenados a aciltioureias (Colina-Vegas *et al.*, 2017; Kalidasan *et al.*, 2015; Jeyalakshmi *et al.*, 2016).

Os espectros de massas por ionização por electrospray (ESI-MS) dos complexos (**APÊNDICE D**) foram realizados no modo positivo usando metanol como solvente. Em todos os espectros foram detectados o pico referente a espécie  $[M-H-Cl]^+$ , como pico base, com os valores apresentados na Tabela 16, a qual apresenta a correlação entre o valor calculado e o valor experimental dos complexos apresentados.

Tabela 16 – Valores retirados da análise de massas dos complexos **2a.BF<sub>4</sub>–2c.BF<sub>4</sub>**.

| Complexo                 | $[M-H-Cl]^+$                                                            | Valor experimental | Valor calculado |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------|
| <b>2a.BF<sub>4</sub></b> | $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(HL^a\text{-}\kappa S)_2]\text{-Cl}]^+$ | 706,87             | 707,20          |
| <b>2a.PF<sub>6</sub></b> | $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(HL^a\text{-}\kappa S)_2]\text{-Cl}]^+$ | 708,88             | 708,21          |
| <b>2b.BF<sub>4</sub></b> | $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(HL^b\text{-}\kappa S)_2]\text{-Cl}]^+$ | 819,04             | 819,33          |
| <b>2c.BF<sub>4</sub></b> | $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(HL^c\text{-}\kappa S)_2]\text{-Cl}]^+$ | 734,86             | 735,16          |
| <b>2c.PF<sub>6</sub></b> | $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(HL^c\text{-}\kappa S)_2]\text{-Cl}]^+$ | 736,77             | 736,17          |

As análises de condutividade foram realizadas para confirmar a natureza catiônica dos complexos, eles apresentaram valores de condutividade na faixa de 130,5 – 140,0 S cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup> em acetona estando dentro da faixa de intervalo (100-140 S cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup>) aceita para eletrólitos 1:1 em acetona segundo Geary (Geary, 1971). Os dados da análise elementar também são coerentes com as estruturas propostas, como evidenciado na Tabela 17, que reúne as informações descritas.

Tabela 17 – Dados de análise elementar e condutividade molar ( $\Lambda$ ) dos complexos da 2ª série.

| Complexo                                 | %C            | %H          | %N          | $\Lambda$ ( S cm <sup>2</sup> mol <sup>-1</sup> ) |
|------------------------------------------|---------------|-------------|-------------|---------------------------------------------------|
| <b>2a.BF<sub>4</sub></b>                 | 48,87 (49,19) | 5,33(5,58)  | 6,61(6,75)  | 130,5                                             |
| <b>2a.PF<sub>6</sub></b>                 | 45,97 (45,97) | 5,27 (5,22) | 6,35 (6,31) | 139,5                                             |
| <b>2b.BF<sub>4</sub>(H<sub>2</sub>O)</b> | 53,60 (53,53) | 6,65 (6,63) | 5,64 (5,94) | 132,3                                             |
| <b>2c.BF<sub>4</sub></b>                 | 47,33 (47,58) | 4,73 (4,93) | 6,52 (6,53) | 131,0                                             |
| <b>2c.PF<sub>6</sub></b>                 | 44,83 (44,56) | 4,89 (4,62) | 5,73 (6,11) | 140,0                                             |

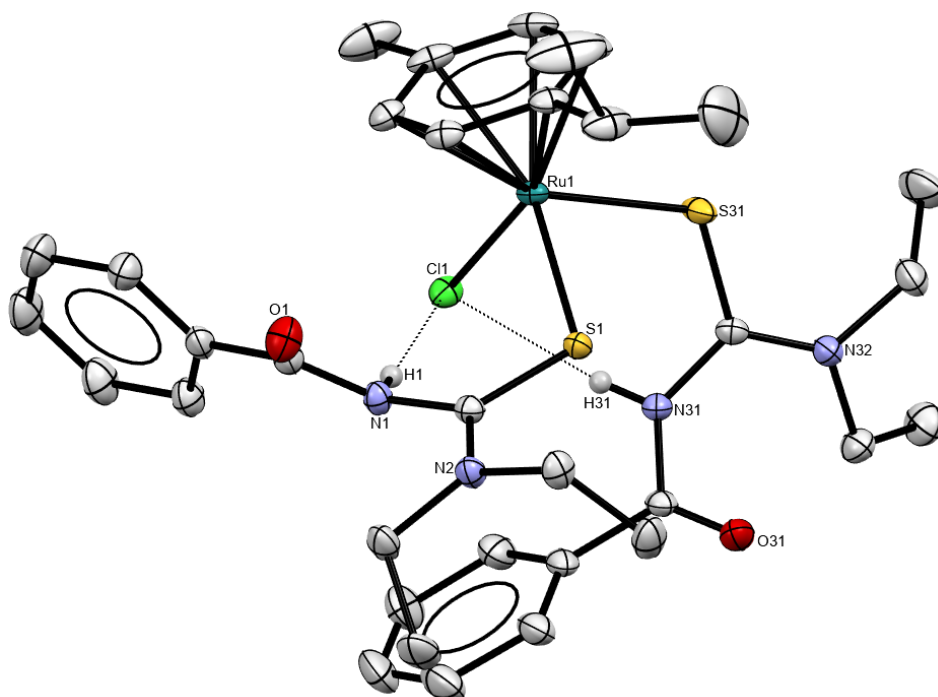
valores teóricos entre parênteses.

Através da técnica de Calorimetria de Varredura Diferencial (**APÊNDICE E**) é possível medir a temperatura de fusão dos complexos que apresentaram valores de 151 °C (**2a.BF<sub>4</sub>**), 164 °C (**2a.PF<sub>6</sub>**); 158 °C (**2b.BF<sub>4</sub>**); 173 °C (**2c.BF<sub>4</sub>**); 188 °C (**2c.PF<sub>6</sub>**).

Todos os complexos da 2ª série possuem, além do ligante *p*-cim, dois ligantes derivados da benzoiltiourea, um átomo de cloro, um íon Ru<sup>II</sup> e um contraíon PF<sub>6</sub><sup>-</sup> ou BF<sub>4</sub><sup>-</sup> em sua estrutura molecular. Esses complexos foram obtidos pela solubilização do pó resultante da síntese, seguida de dissolução em diclorometano e adição lenta de éter etílico pelas extremidades do frasco, visando obter uma camada entre os dois solventes imiscíveis.

Abaixo, nas Figuras 41, 43 e 45 são apresentadas as estruturas dos complexos **2a.BF<sub>4</sub>**, **2b.BF<sub>4</sub>** e **2c.BF<sub>4</sub>**, incluindo esquema de numeração de átomos e interação intermolecular obtidas a partir da difração de raios X em monocristal.

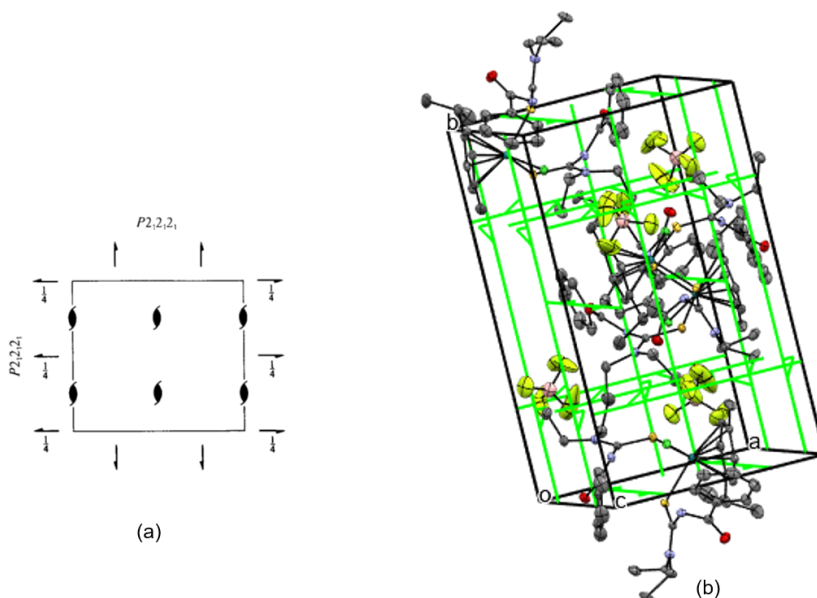
Figura 41 – Representação da unidade assimétrica do complexo **2a.BF<sub>4</sub>**. Os contraíons BF<sub>4</sub><sup>-</sup> e os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) protonados do ligante.



Parâmetros de deslocamento anisotrópico com 50% de probabilidade ocupacional.

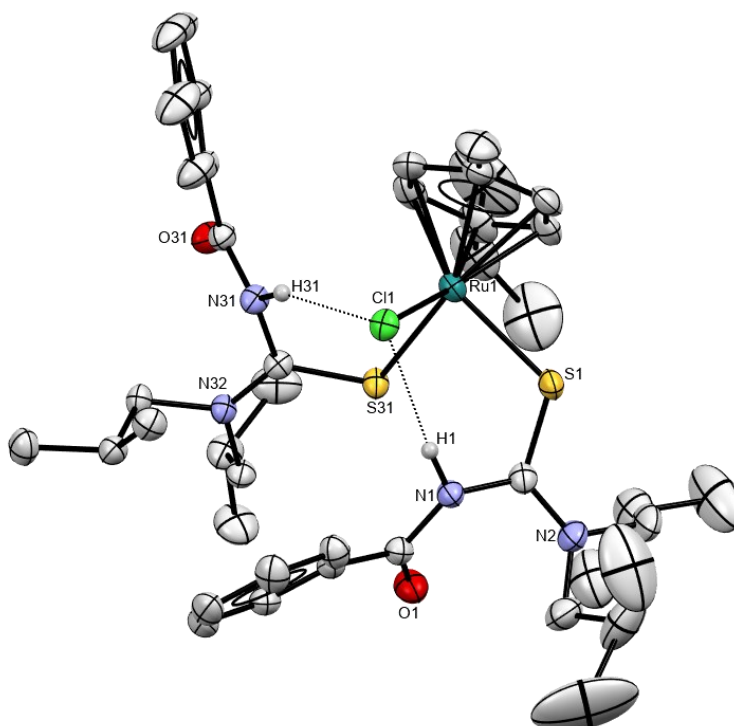
A estrutura cristalina do complexo **2a.BF<sub>4</sub>** foi determinada no grupo espacial  $P2_12_12_1$  (Nº 19 – *International Tables for Crystallography*). Este grupo espacial pertence ao sistema cristalino ortorrômbico. Na Figura 42, está representado o diagrama de cela unitária contendo os elementos de simetria referentes ao grupo espacial  $P2_12_12_1$  (a) e a representação da célula unitária do composto **2a.BF<sub>4</sub>** (b).

Figura 42 – (a) Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial  $P2_12_12_1$  extraído da *International Tables for Crystallography*. (b) Representação sistemática da cela unitária do composto **2a.BF<sub>4</sub>**. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.



Os operadores de simetria de acordo com a *International Tables of Crystallography* para o grupo espacial  $P2_12_12_1$  estão mostrados da seguinte forma: linha verde com triângulos (eixo de rotação-translação  $2_1$ ).

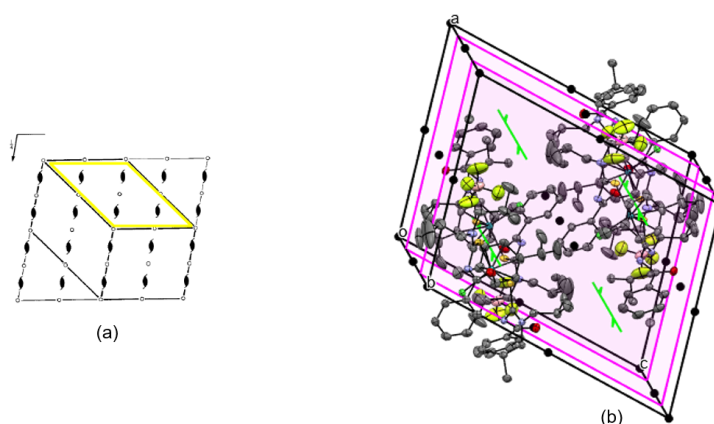
Figura 43 – Representação da unidade assimétrica do complexo **2b.BF<sub>4</sub>**. Os contraíons BF<sub>4</sub><sup>-</sup> e os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) protonados do ligante.



Parâmetros de deslocamento anisotrópico com 50% de probabilidade ocupacional.

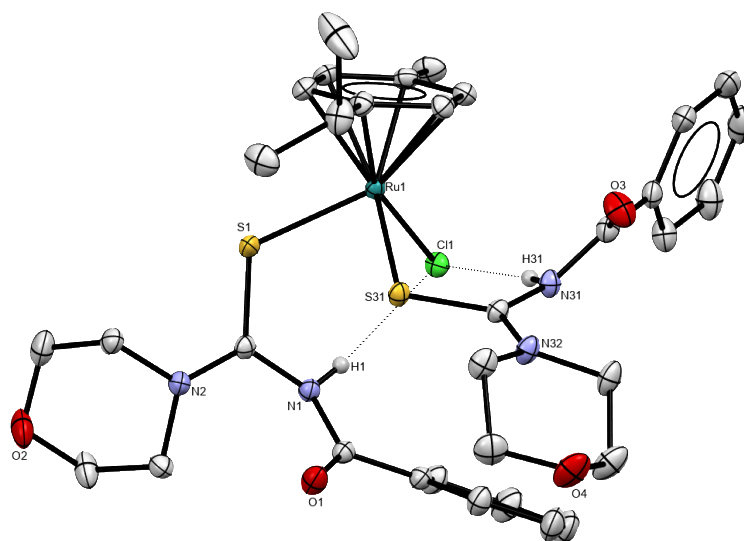
A estrutura cristalina do complexo **2b.BF<sub>4</sub>** foi determinada no grupo espacial  $P2_1/n$  (Nº 14 – *International Tables for Crystallography*). Este grupo espacial pertence ao sistema cristalino monoclinico. Na Figura 44 está representado o diagrama de célula unitária contendo os elementos de simetria referentes ao grupo espacial  $P2_1/n$  (a) e a representação da célula unitária do composto **2b.BF<sub>4</sub>** (b).

Figura 44 – (a) Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial  $P2_1/n$  extraído da *International Tables for Crystallography*. (b) Representação sistemática da célula unitária do composto **2b.BF<sub>4</sub>**. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.



Os operadores de simetria de acordo com a *International Tables of Crystallography* para o grupo espacial  $P2_1/n$  estão mostrados da seguinte forma: ponto preto (centro de inversão  $\bar{1}$ ), linha verde com triângulos (eixo de rotação-translação) e paralelogramas rosa (plano de espelhamento).

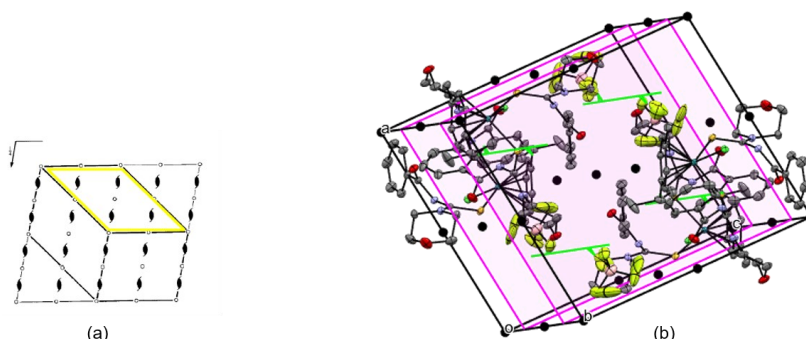
Figura 45 – Representação da unidade assimétrica do complexo **2c.BF<sub>4</sub>**. Os contraíons BF<sub>4</sub><sup>-</sup> e os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza, exceto os (-NH-) protonados do ligante.



Parâmetros de deslocamento anisotrópico com 50% de probabilidade ocupacional.

A estrutura cristalina do complexo **2c.BF<sub>4</sub>** foi determinada no grupo espacial  $P2_1/n$  (Nº 14 – *International Tables for Crystallography*). Este grupo espacial pertence ao sistema cristalino monoclinico. Na Figura 46 está representado o diagrama de cela unitária contendo os elementos de simetria referentes ao grupo espacial  $P2_1/n$  (a) e a representação da célula unitária do composto **2c.BF<sub>4</sub>** (b).

Figura 46 – (a) Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial  $P2_1/n$  extraído da *International Tables for Crystallography*. (b) Representação sistemática da cela unitária do composto **2c.BF<sub>4</sub>**. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.



Os operadores de simetria de acordo com a *International Tables of Crystallography* para o grupo espacial  $P2_1/n$  estão mostrados da seguinte forma: ponto preto (centro de inversão  $\bar{1}$ ), linha verde com triângulos (eixo de rotação-translação) e paralelogramas rosa (plano de espelhamento).

A estrutura cristalina de todos os complexos monodentados catiônicos também exibe uma configuração de "banquinho de piano" com geometria pseudo-octaédrica. Neste caso, a estrutura é constituída por dois átomos de enxofre dos ligantes de aciltiourea e um de cloreto. Este é o primeiro relato de complexos de rutênio-areno contendo dois ligantes aciltiourea monodentados coordenados na forma  $\kappa S$ . A estrutura mais próxima encontrada na literatura é aquela em que os dois ligantes são  $N,N'$ -diariltioureas simétricas. Nesse caso, um íon cloreto descoordenado serve como contraíon na mesma proporção, equilibrando a carga positiva presente fora da esfera de coordenação do complexo (Singh, Kishan, Kumar, 2022).

Comprimentos de ligação selecionados, ângulos de ligação e ligações intermoleculares entre (NH) e ambos ligante cloreto ( $NH \cdots Cl$ ) estão resumidos na Tabela 18 e Tabela 19, respectivamente.

Tabela 18 – Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para os complexos **2a.BF<sub>4</sub>**–**2c.BF<sub>4</sub>**.

| Ligações e ângulos   | Complexos          |                    |                    |
|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                      | 2a.BF <sub>4</sub> | 2b.BF <sub>4</sub> | 2c.BF <sub>4</sub> |
| Ru1–S1               | 2,4001(4)          | 2,3832(6)          | 2,3839(3)          |
| Ru1–S31              | 2,3984(5)          | 2,4002(6)          | 2,4123(3)          |
| Ru1–Cl1              | 2,4454(5)          | 2,4425(6)          | 2,4441(3)          |
| Ru1–C <sub>nt</sub>  | 1,694              | 1,691              | 1,683              |
| Ru1–C <sub>méd</sub> | 2,209              | 2,203              | 2,203              |
| Cl1–Ru1–S1           | 92,73(15)          | 93,03(2)           | 92,71(12)          |
| Cl1–Ru1–S31          | 93,18(17)          | 87,82(19)          | 90,59(9)           |

C<sub>nt</sub> representa o centróide do anel areno/cim; C<sub>méd</sub> representa o centróide médio do comprimento da ligação do carbono e o metal do anel areno/cim. O desvio padrão está apresentado entre parênteses.

Os comprimentos das ligações Ru-Cl e Ru-S nos complexos foram 2,4441(3)–2,4454(5) Å e 2,3832(6)–2,4123(3) Å, respectivamente. As distâncias Ru-C estavam na faixa média de 2,203–2,209 Å, e as distâncias centróides Ru-cim estavam na faixa de 1,683–1,691 Å. O comprimento das ligações é maior do que o observado em complexos monodentados neutros, exceto para os comprimentos Ru-S. Os ângulos de ligação Cl–Ru–S estão na faixa de 87,82–93,18°.

Tabela 19 – Distâncias intermoleculares N–H...Cl para os complexos.

| Complexo                 | Doador–H...Receptor | d(D–H) (Å) | d(H...A) (Å) | d(D...A) (Å) | D–H...A(°) |
|--------------------------|---------------------|------------|--------------|--------------|------------|
| <b>2a.BF<sub>4</sub></b> | N1-H1...Cl1         | 0,88       | 2,35         | 3,2149(15)   | 168        |
|                          | N31-H31...Cl1       | 0,80       | 2,32         | 3,1162(15)   | 173        |
| <b>2b.BF<sub>4</sub></b> | N1-H1...Cl1         | 0,94       | 2,33         | 3,2356(19)   | 162        |
|                          | N31-H31...Cl1       | 0,85       | 2,40         | 3,1896(18)   | 154        |
| <b>2c.BF<sub>4</sub></b> | N1-H1...Cl1         | 0,81       | 2,42         | 3,913(9)     | 159        |
|                          | N31-H31...Cl1       | 0,88       | 2,36         | 3,2133(9)    | 161        |

O desvio padrão está apresentado entre parênteses.

As distâncias intermoleculares N–H...Cl têm uma separação de 3,1162–3,2356 Å, as distâncias H...Cl estão na faixa de 2,32–2,42 Å e os ângulos N–H...Cl estão na faixa de 154 –173°, que está na faixa geral de fortes ligações N–H...Cl. (Kalidasan *et al.*, 2015)

### 5.3.3 Discussão dos complexos da série 3 – Bidentados aniônicos

Os complexos da 3ª série deste trabalho têm a fórmula  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(\text{L-}\kappa^2\text{O,S})(\text{Cl})]$ , onde  $\text{L} = N\text{-benzoil}(N',N'\text{-diethyltiourea})$  (**HL<sup>a</sup>**) e  $N\text{-benzoil}(N',N'\text{-dibenzyltiourea})$  (**HL<sup>d</sup>**). Portanto,  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(\text{HL}^{\text{a}}\text{-}\kappa^2\text{O,S})(\text{Cl})]$  **3a** e  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})(\text{HL}^{\text{d}}\text{-}\kappa^2\text{O,S})(\text{Cl})]$  **3d**.

Para a síntese desses complexos, foi utilizado o precursor dimérico  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})\text{Cl}_2]_2$  e os respectivos ligantes aciltioureas, que foram dissolvidos em MeOH, à temperatura ambiente na proporção molar 1:2, respectivamente com adição de bicarbonato de sódio ( $\text{NaHCO}_3$ ) a fim de ocorrer a desprotonação do NH. A reação ocorre através da clivagem das duas ligações Ru-Cl do precursor dimérico em ponte, com a coordenação dos ligantes ao centro metálico.

Na análise de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (**APÊNDICE A**) com relação aos espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , para os complexos da 3ª série, mostram o número esperado de sinais, desdobramentos e intensidades dos sinais compatíveis com a proporção 1:1 (ligante/precursor).

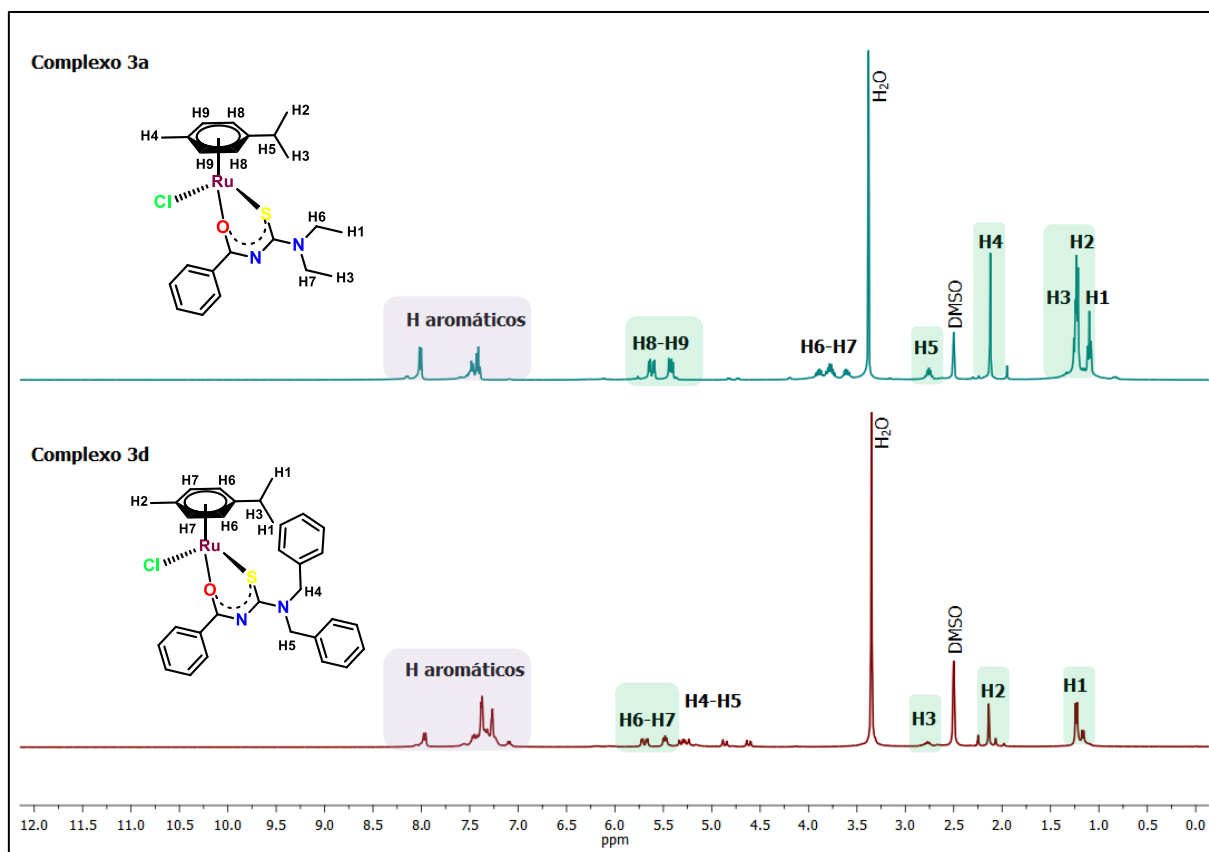
Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos complexos **1a** e **1b** (Figura 47), mostram a ausência do sinal NH pertencente ao ligante aciltiourea, provando a coordenação pelo quelante  $\kappa^2\text{O,S}$ . Além disso, observa-se um desdobramento e um aumento na separação dos sinais provenientes dos prótons aromáticos do *p*-cim. Essa observação é consistente com a formação de complexos bidentados do tipo  $\kappa^2\text{O,S}$ , os quais apresentam quatro pares de dupletos na região aromática. Esse desdobramento pode ser atribuído à perda de simetria do anel *p*-cim após a coordenação (Colina-Vegas *et al.*, 2017).

Comparando os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos complexos **3a** e **3d**, é possível observar um conjunto de sinais comum para todas as estruturas, característicos do ligante *p*-cim coordenado (destacado em verde).

No espectro do composto **3a**, dois tripletos (1,24-1,10) ppm e um conjunto de multipletos (3,60-3,90) ppm foram observados e atribuídos aos grupos etila ligados ao nitrogênio da tiourea. Para o complexo **3d**, sinais na região de 7,4-7,2 ppm são atribuídos aos hidrogênios aromáticos do grupo benzila, e um conjunto de quatrodupletos (5,32-4,62 ppm) foram atribuídos aos prótons  $\text{CH}_2$  do grupo benzila.

Na região entre 8,0 e 7,0 ppm, apresentam-se os hidrogênios mais desblindados do espectro, sendo estes referentes aos hidrogênios aromáticos presentes na estrutura do ligante aciltiourea, coordenada ao centro metálico (destacados em azul).

Figura 47 – Espectros de  $^1\text{H}$  dos complexos **3a** e **3d**, obtidos em  $\text{DMSO-d}_6$ .

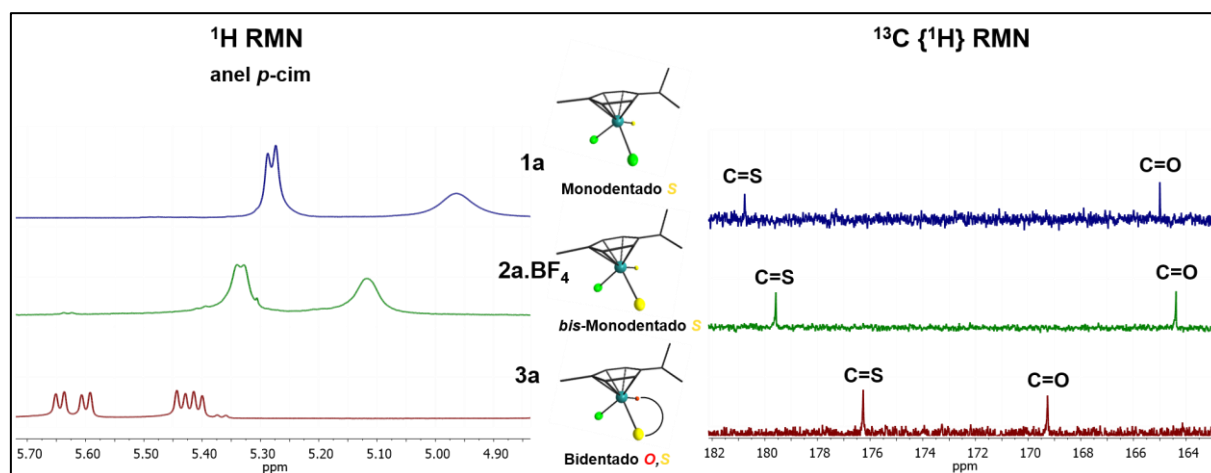


Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos ligantes apresentaram sinais na faixa de 127,31 a 135,80 ppm, atribuídos aos carbonos aromáticos. Os picos correspondentes aos grupos tiocarbonila ( $\text{C}=\text{S}$ ) e carbonila ( $\text{C}=\text{O}$ ) foram observados nas regiões de 179,84–183,44 ppm e 163,44–164,49 ppm, respectivamente. Embora o oxigênio seja mais eletronegativo que o enxofre o que, teoricamente, provocaria maior desblindagem do carbono em  $\text{C}=\text{O}$ , a maior blindagem observada nesse grupo, em comparação com o  $\text{C}=\text{S}$ , é atribuída à menor sobreposição entre os orbitais do carbono e do enxofre, devido à diferença de tamanho entre eles, o que reduz a deslocalização eletrônica. Tendência semelhante foi observada nos complexos de rutênio relatados neste trabalho, com pequenas variações nos deslocamentos químicos em relação aos ligantes livres. Além disso, novos sinais nas faixas de 81,03–

87,12 ppm e 98,12–108,08 ppm confirmam a presença do *p*-cim em todos os complexos.

A Figura 48 ilustra regiões específicas dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , destacando diferenças nos padrões de sinal ao longo das séries de complexos obtidos nesse trabalho. A região do  $^1\text{H}$  aromático do ligante *p*-cim apresenta dois dupletos alargados nos complexos **1a** e **2a.BF<sub>4</sub>** (coordenação  $\kappa\text{S}$ ), que se deslocam para quatro dupletos bem definidos no complexo **3a** (coordenação bidentada). Essa maior definição do sinal na série 3 é atribuída à maior rigidez do sistema, enquanto os complexos nas séries 1 e 2 provavelmente exibem fluxionalidade. Os sinais de RMN de carbono C=S e C=O mostram deslocamento mínimo entre os complexos **1a** e **2a.BF<sub>4</sub>** no entanto, no complexo **3a**, o sinal C=S é blindado e o sinal C=O é desblindado. Essas alterações são consistentes com os modos de coordenação do ligante em cada complexo e são condizentes com os relatos anteriores na literatura (Colina-Vegas *et al.*, 2017; Cunha *et al.*, 2018; Cunha *et al.*, 2020).

Figura 48 – Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para os complexos **1a**, **2a.BF<sub>4</sub>** e **3a**.



(solventes:  $\text{CDCl}_3$  para os complexos **1a** e **2a.BF<sub>4</sub>**;  $\text{DMSO-d}_6$  para o complexo **3a**).

Fonte: Autoria própria

A análise de espectroscopia de absorção na região do infravermelho (**APÊNDICE B**) fornece evidências consistentes da coordenação do ligante quelante ao centro metálico nos complexos sintetizados. Observa-se um deslocamento significativo da banda atribuída à vibração de estiramento do grupo tiocarbonila,  $\nu(\text{C}=\text{S})$ , que passa de  $1285\text{ cm}^{-1}$  no ligante livre HL<sup>a</sup> para  $1207\text{ cm}^{-1}$  no complexo **3a** e  $1202\text{ cm}^{-1}$  no complexo **3d**. Esse deslocamento para números de onda mais baixos

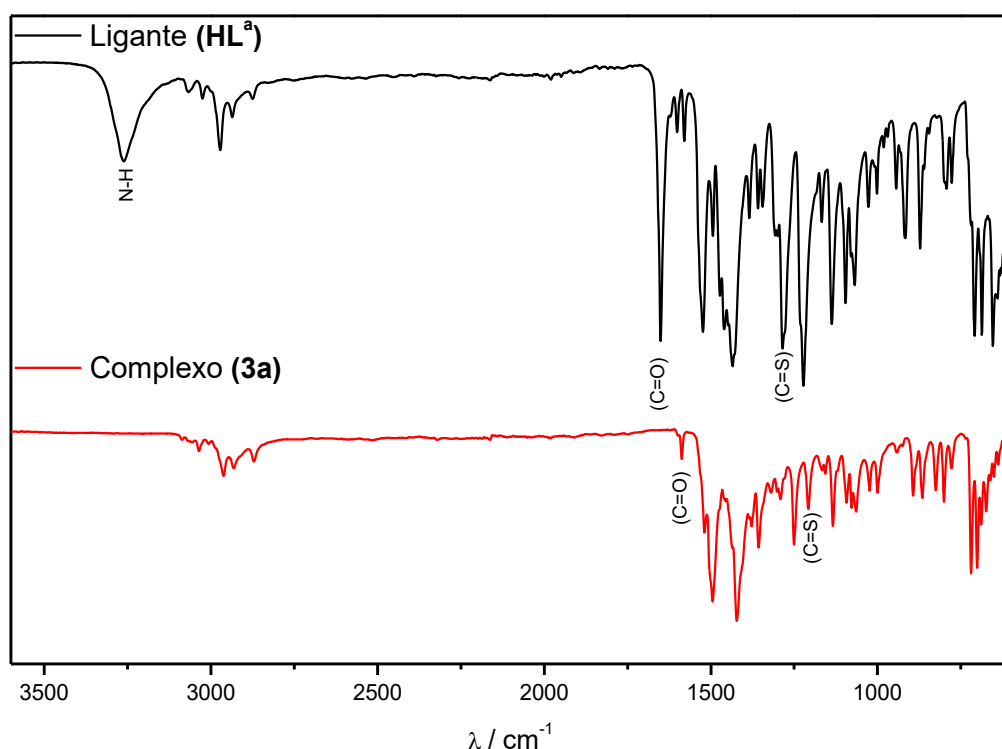
sugere uma diminuição na ordem de ligação do grupo C=S, consistente com a coordenação por meio do átomo de enxofre ao íon metálico.

De maneira análoga, a banda correspondente à vibração de estiramento do grupo carbonila,  $\nu(\text{C=O})$ , também sofre um deslocamento considerável, de  $1651\text{ cm}^{-1}$  no ligante livre para  $1586\text{ cm}^{-1}$  e  $1583\text{ cm}^{-1}$  nos complexos **3a** e **3d**, respectivamente. Tal alteração reforça a hipótese de envolvimento do oxigênio da carbonila na formação da ligação coordenativa com o centro metálico, indicando a atuação do ligante como bidentado.

Adicionalmente, nota-se o desaparecimento da banda característica da vibração de estiramento  $\nu(\text{N-H})$ , nos espectros dos complexos, em comparação ao ligante livre. Essa ausência pode ser atribuída à desprotonação do grupo amida durante o processo de complexação, o que contribui para a estabilização da estrutura do complexo via formação do quelato.

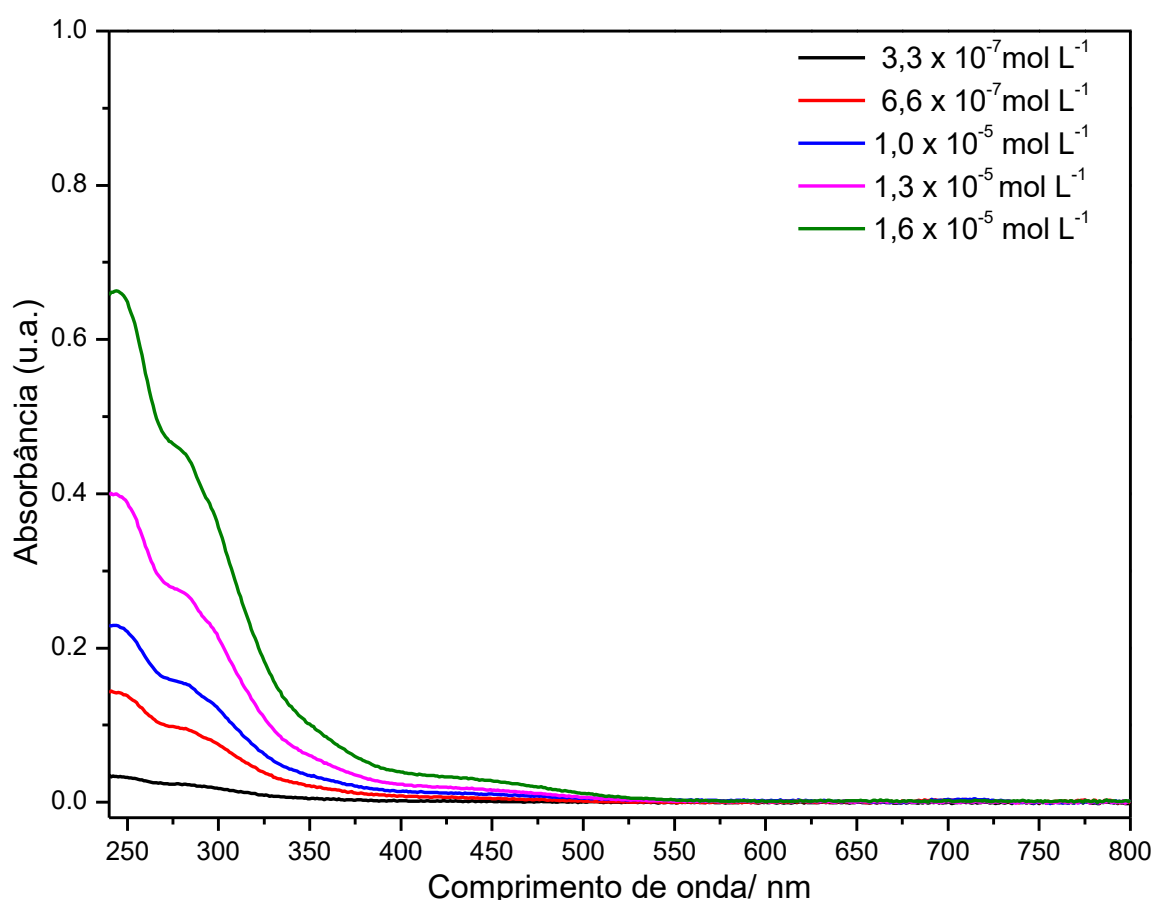
Na Figura 49, observa-se a sobreposição dos espectros ligante **HL<sup>a</sup>** e do respectivo complexo evidenciando o deslocamento das bandas confirmando a coordenação do ligante ao centro metálico.

Figura 49 – Espectro de infravermelho comparativo do ligante **HL<sup>a</sup>** e do respectivo complexo **3a**.



Os espectros de absorção eletrônica na região do ultravioleta visível dos complexos no **(APÊNDICE C)**, foram obtidos a partir de soluções dos complexos em diclorometano. A Figura 50 apresenta o espectro de UV-Vis correspondente ao complexo **3a**, enquanto o espectro do complexo **3d** encontra-se disponível para consulta no apêndice.

Figura 50 – Espectro de absorção na região do UV-Vis do complexo **3a**, em diclorometano.



Em geral os espectros mostram a banda na região de 440 e 443 nm para os complexos **3a** e **3d** respectivamente refere-se a uma transição centrada em metal (d-d), com uma pequena contribuição dos orbitais  $\pi^*$  do cloreto e dos orbitais  $\pi^*$  do p-cim. A banda em 295 nm (**3a**) e 298 nm (**3d**) origina-se de transições TCML, além disso, apresentam uma contribuição centrada em metal em 282 e 285 nm, que influencia o perfil espectral. Como resultado, os compostos da série 3 apresentam apenas um ombro nessa região, diferentemente dos compostos das séries 1 e 2. Por

fim, a banda observada em 246 nm (**3a**) e 250 nm (**3d**) corresponde às transições  $\pi$ - $\pi^*$  e  $n$ - $\pi^*$ .

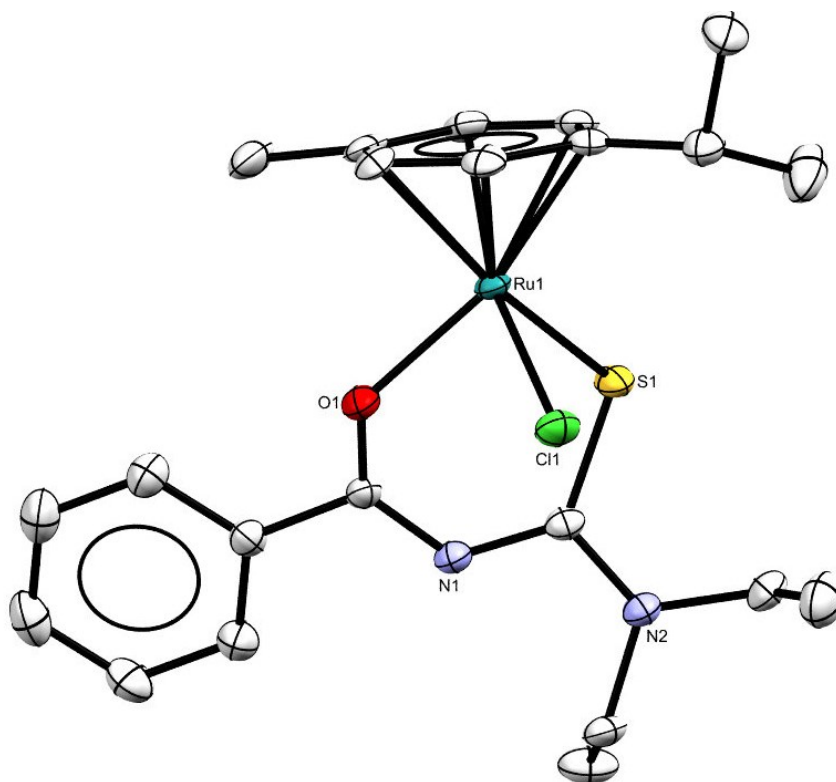
Cálculos de TD-DFT foram realizados para descrever cada transição eletrônica em nível quântico. Assim, uma comparação dos espectros experimentais e computacionais para os compostos **1a**, **2a.BF<sub>4</sub>** e **3a** (**APÊNDICE G1-G3**), mostrando uma excelente concordância experimental-teórica e a descrição das principais transições envolvidas. Utilizando Orbitais de Transição Naturais (OTN), as principais transições e os orbitais envolvidos também foram identificados (**APÊNDICE G4-G6**), representando claramente as transições discutidas.

Os espectros de massas por ionização por electrospray dos complexos (**APÊNDICE D**) foram realizados no modo positivo usando metanol como solvente. Em todos os espectros foram detectados o pico referente a espécie  $[M-Cl]^+$ , o que está de acordo com a razão  $m/z$  calculada e o padrão isotópico (Colina-Vegas *et al.*, 2017). A observação de tais fragmentos sugere a labilidade do grupo Cl e a formação da espécie bidentada.

Esses complexos, foram obtidos utilizando os compostos sólidos **1a** e **1d** respectivamente, com a mudança do solvente de cristalização de clorofórmio/hexano (utilizados para os complexos da 1ª série) para diclorometano/metanol.

Abaixo, nas Figuras 51 e 53 são apresentadas as estruturas dos complexos **3a** e **3d**, incluindo esquema de numeração de átomos e interação intermolecular obtidas a partir da difração de raios X em monocristal.

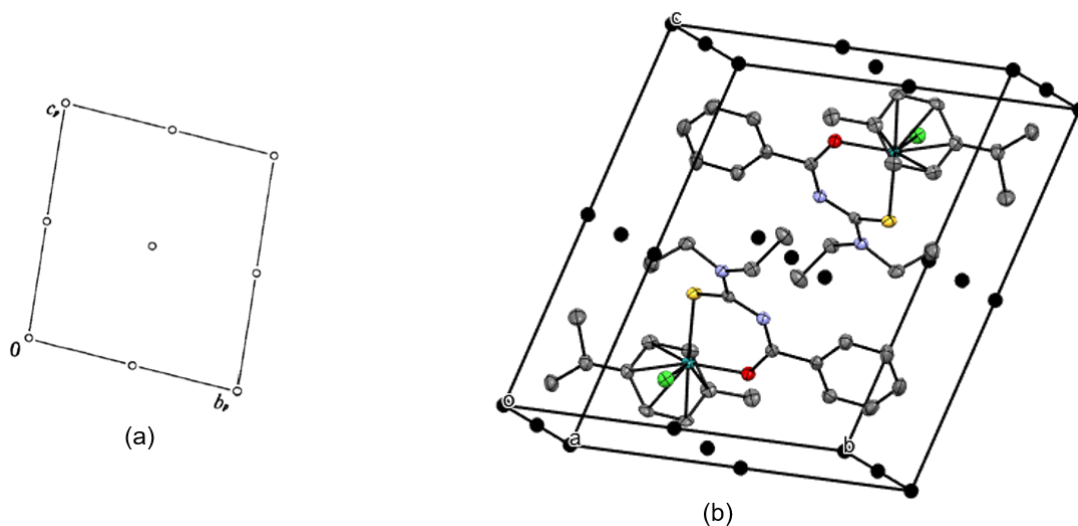
Figura 51 – Representação da unidade assimétrica do complexo **3a**. Átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.



Parâmetros de deslocamento anisotrópico com 50% de probabilidade ocupacional.

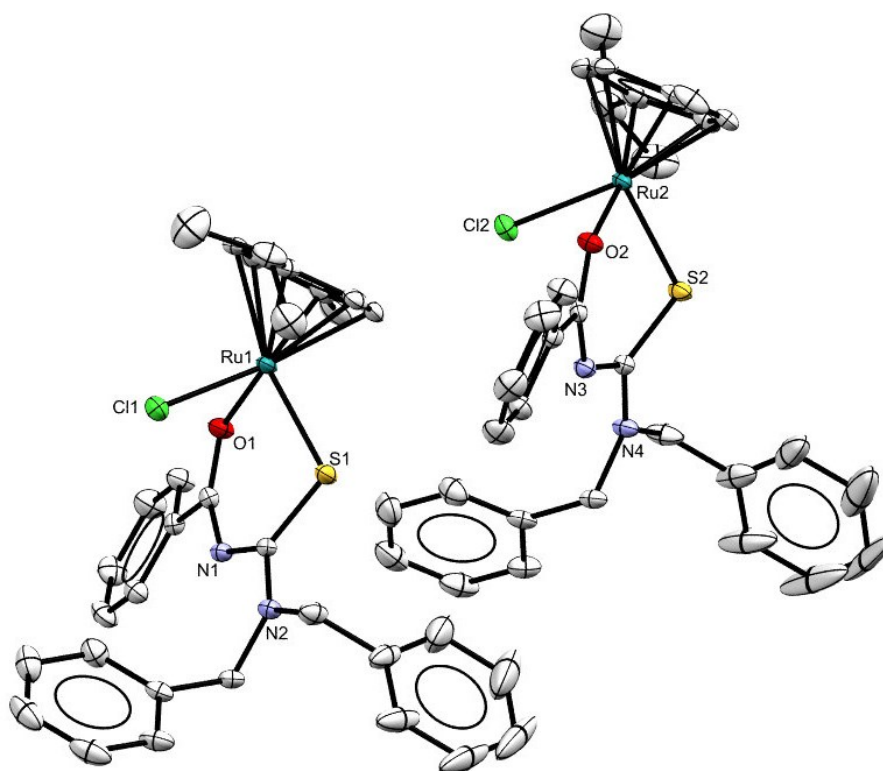
A estrutura cristalina do complexo **3a** foi determinada no grupo espacial  $P\bar{1}$  (Nº 2 – *International Tables for Crystallography*). Este grupo espacial pertence ao sistema cristalino triclinico. Na Figura 52 está representado o diagrama de cela unitária contendo os elementos de simetria referentes ao grupo espacial  $P\bar{1}$  (**a**) e a representação da célula unitária do composto **3a** (**b**).

Figura 52 – (a) Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial  $P\bar{1}$  extraído da *International Tables for Crystallography*. (b) Representação sistemática da cela unitária do composto **3a**. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.



Os operadores de simetria de acordo com a *International Tables of Crystallography* para o grupo espacial  $P\bar{1}$  estão mostrados da seguinte forma: ponto preto (centro de inversão  $\bar{1}$ ).

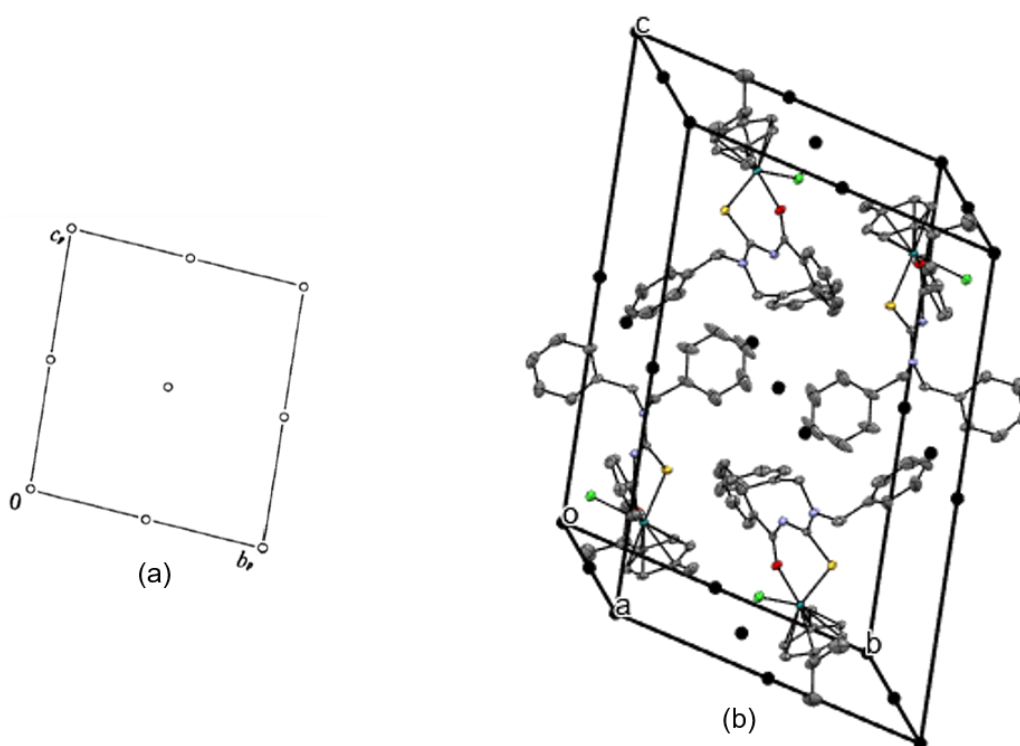
Figura 53 – Representação da unidade assimétrica do complexo **3d**. Átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.



Parâmetros de deslocamento anisotrópico com 50% de probabilidade ocupacional.

A estrutura cristalina do complexo **3d** foi determinada no grupo espacial  $P\bar{1}$  (Nº 2 – *International Tables for Crystallography*). Este grupo espacial pertence ao sistema cristalino triclinico. Na Figura 54 está representado o diagrama de cela unitária contendo os elementos de simetria referentes ao grupo espacial  $P\bar{1}$  (a) e a representação da célula unitária do composto **3d** (b).

Figura 54 – (a) Representação dos operadores de simetria pertencentes ao grupo espacial  $P\bar{1}$  extraído da *International Tables for Crystallography*. (b) Representação sistemática da cela unitária do composto **3d**. Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.



Os operadores de simetria de acordo com a *International Tables of Crystallography* para o grupo espacial  $P\bar{1}$  estão mostrados da seguinte forma: ponto preto (centro de inversão  $\bar{1}$ ).

O complexo **3a** apresentou apenas uma molécula no empacotamento de estado sólido dos complexos, já o complexo **3d** possui dois enantiômeros na sua cela unitária. Comprimentos de ligação selecionados e ângulos de ligação estão resumidos na Tabela 21.

Tabela 20 – Comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) selecionados para os complexos **3a** e **3d**.

| Comprimento<br>(Å)   | <b>3a</b>  | <b>3d</b>  |
|----------------------|------------|------------|
| Ru1-S1               | 2,3761(7)  | 2,3401(7)  |
| Ru2-S2               | -          | 2,3374(7)  |
| Ru1-O1               | 2,0963(19) | 2,0920(19) |
| Ru2-O2               | -          | 2,1064(19) |
| Ru1-Cl1              | 2,4437(7)  | 2,4323(7)  |
| Ru2-Cl2              | -          | 2,4163(7)  |
| Ru1-C <sub>nt</sub>  | 1,418      | 1,414      |
| Ru2-C <sub>nt</sub>  | -          | 1,419      |
| Ru1-C <sub>méd</sub> | 2,185      | 2,193      |
| Ru2-C <sub>méd</sub> | -          | 2,189      |
| S1-Ru1-Cl1           | 86,692(3)  | 86,900(28) |
| S2-Ru2-Cl2           | -          | 88,581(29) |
| O1-Ru1-Cl1           | 86,467(4)  | 83,359(61) |
| O2-Ru2-Cl2           | -          | 84,057(57) |
| O1-Ru1-S1            | 88,707(3)  | 87,115(57) |
| O2-Ru2-S2            | -          | 86,040(56) |

C<sub>nt</sub> representa o centróide do anel areno/cim; C<sub>méd</sub> representa o centróide médio do comprimento da ligação do carbono e o metal do anel areno/cim. O desvio padrão está apresentado entre parênteses.

Os comprimentos das ligações Ru-O nos complexos foram 2,0963(19) Å e 2,0920(19)/2,1064(19) Å para **3a** e **3d** respectivamente. Para Ru-S foram 2,3761(7) Å e 2,3401(7)/2,3374(7). Já o comprimento de Ru-Cl é 2,4437(7) Å (**3a**) e 2,4323(7)/2,4163(7) Å para o enantiômero (**3d**). As distâncias Ru-C ficaram na média de 2,185 Å (**3a**) e 2,191 Å (**3d**), enquanto as distâncias centróides Ru-cim ficaram na faixa de 1,418 Å (**3a**) e 1,416 Å (**3d**).

Como já mencionado anteriormente, observa-se que os ligantes aciltioureias coordenam-se com o centro metálico de Ru(II) principalmente pelo modo monodentado neutro ( $\kappa S$ ), com poucos exemplos pelo modo ( $\kappa^2 N, S$ ), provavelmente devido às restrições do anel de 4 membros formado (Gandhaveet *et al.*, 2019).

Bourne e Koch (1993) destacaram a importância da presença do grupo -NHR no ligante aciltioureia, que atua como um doador intramolecular de hidrogênio para o átomo de oxigênio do grupo acila, promovendo a formação de um anel de seis membros, condição essencial para a coordenação monodentada desses ligantes através do átomo de enxofre (Figura 55). Por outro lado, a ligação de hidrogênio intramolecular entre o grupo -NH- amídico e o ligante cloreto ligado ao centro de rutênio, como observado nos compostos **1a–1d** e **2a.BF<sub>4</sub>–2c.BF<sub>4</sub>**, parece desempenhar um papel crucial na estabilização desse modo de coordenação (Bourne, Koch, 1993; Koch, Wang, Coetzee, 1999). Portanto, em nossos complexos, mesmo na ausência desse grupo -NH, a coordenação ocorre de maneira monodentada, indicando que, no presente caso ela não é determinante.

ORTEP diagram of the molecular structure of [PtCl<sub>2</sub>(SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]·2C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>. The legend identifies the atoms: Pt (grey), Cl (green), S (yellow), O (red), N (blue), and H (white).

Posteriormente, foi relatada a obtenção de vários complexos sem um grupo tioamida *NHR* com coordenação monodentada através do átomo de enxofre e, como observado neste trabalho, as estruturas também foram estabilizadas pela ligação de hidrogênio *-NH-* amídico com o cloreto ( $\text{C(S)NH}\cdots\text{Cl}$ ) (Mawnai *et al.*, 2018; Lapasam *et al.*, 2019). Gandhaveeti e colaboradores (2019), corroboraram essa hipótese ao isolarem e caracterizarem estruturalmente o modo de coordenação bidentado incomum  $\kappa^2\text{N,S}$  em complexos de rutênio-cloreto contendo ligantes aciltiourea com um grupo tioamida *NHR*, o que parece favorecer a coordenação  $\kappa^2\text{N,S}$  na presença de espécies, como DMSO, utilizadas na síntese, que podem atuar como base de Brønsted e capturar o próton do átomo de nitrogênio amídico ( $\text{C(O)NHC(S)}$ ). Além disso, a formação dos complexos das séries 1 e 2 mostrou que a presença do grupo tioamida *-NHR* não é necessária para formar complexos contendo ligantes aciltiourea monodentados ligados por meio de um átomo de enxofre.

Em contrapartida, modificações estruturais, como o modo de coordenação, podem ocorrer durante o processo de cristalização, devido ao ganho de energia livre (Swaminathan *et al.*, 2022b). Por outro lado, as conformações da molécula podem coexistir com múltiplas conformações em solução, sendo que apenas uma delas pode cristalizar de forma viável devido ao empacotamento cristalino favorável (Vekilov, Chung, Olafson, 2016).

Recentemente, Obradovic e colaboradores também observaram a mudança de coordenação dos ligantes de monodentado ( $\kappa\text{S}$ ) para bidentado ( $\kappa^2\text{N,S}$ ) durante o processo de cristalização (Obradovic *et al.*, 2020). Esse estudo sugere que, devido à formação de produtos de reação cineticamente favorecidos, tende a formar ligações de hidrogênio  $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$  intramoleculares quando os complexos são monodentados ( $\kappa\text{S}$ ). Já a formação do produto de reação termodinamicamente mais estável, leva para complexos bidentados de coordenação ( $\kappa^2\text{N,S}$ ) (Saeed *et al.*, 2014).

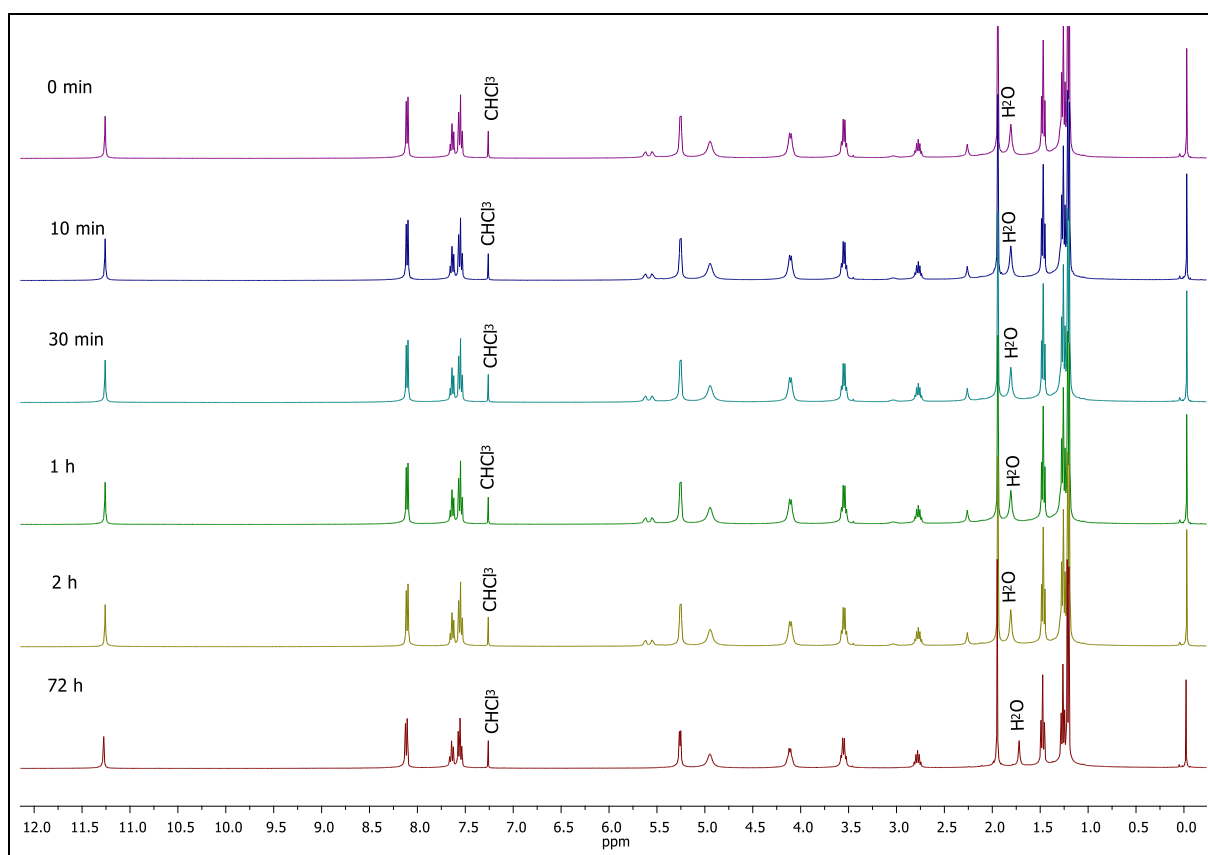
Embora os ligantes de aciltiourea apresentem uma ampla variedade de modos de coordenação possíveis em sistemas  $\text{Ru(II)}$ -areno, seu comportamento de coordenação ainda não é completamente compreendido. Nesse contexto, buscamos aprofundar o entendimento desses sistemas para melhor compreender esses modos de coordenação e as propriedades eletrônicas dos complexos em geral.

Com o objetivo de elucidar o possível mecanismo de formação dos compostos pertencentes à série 3, a partir dos complexos da série 1, foi conduzido um estudo

espectroscópico detalhado utilizando RMN de  $^1\text{H}$  em diferentes solventes. Para isso, investigou-se a reação entre o precursor de rutênio e o ligante **HL**<sup>a</sup> em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) e metanol deuterado ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ), com o intuito de avaliar a influência do meio reacional na coordenação e no tipo de complexo formado.

Observou-se que o uso de solventes clorados, como o diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), favorece a obtenção de complexos monodentados neutros, característicos da série 1 (Figura 56). No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  referente ao minuto zero da reação já se observa a formação do complexo **1a**. Esse comportamento pode ser atribuído à baixa polaridade e à ausência de prótons trocáveis nesse tipo de solvente, condições que mantêm o ligante na forma protonada e favorecem interações de coordenação mais estáveis com o centro metálico.

Figura 56 – Espectro de  $^1\text{H}$  da reação do complexo **1a** em diferentes tempos, obtido em  $\text{CDCl}_3$ .

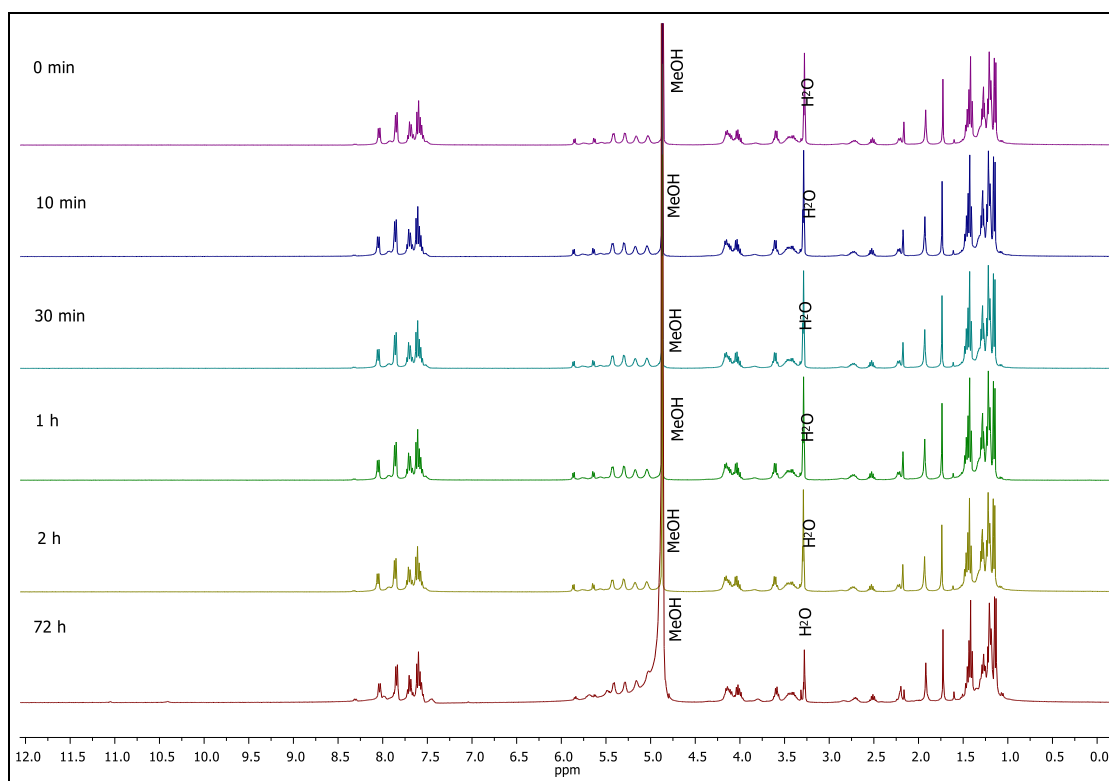


Por outro lado, com o uso de solvente prótico, como o metanol ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ), parece favorecer a formação de complexos bidentados aniônicos, característicos da série 3 (Figura 57). Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  registrados entre 0 min e 72 h, observam-

se desdobramentos e um aumento na separação dos sinais característicos dessa formação, com mais de quatro pares de dupletos na região de 5,0–6,0 ppm além de outros sinais desdobrados pertencentes ao ligantes e *p*-cim em comparação com o complexo **1a**.

Entretanto, os experimentos mostraram-se inconclusivos, principalmente devido à ocorrência de processos de troca Hidrogênio/Deutério no grupo fenólico do ligante **HL<sup>a</sup>**, que dificultam a identificação dos sinais característicos na região de 9–12 ppm. Além disso, a intensa sobreposição de sinais residuais do solvente deuterado com a região aromática do ligante *p*-cim comprometeu a interpretação espectral e, conseqüentemente, o acompanhamento da reação em metanol.

Figura 57 – Espectro de  $^1\text{H}$  da reação do complexo **1a** em diferentes tempos, obtido em  $\text{CD}_3\text{OD}$ .



Do ponto de vista computacional, foi realizada uma investigação sobre a influência do solvente na estabilidade termodinâmica do complexo, assumindo o composto **1a** em metanol e diclorometano. Para esse fim, além de considerar o solvente de forma implícita, moléculas de solvente também foram incluídas explicitamente ao redor da estrutura.

Três hipóteses diferentes foram consideradas para compreender a formação do composto **3a**: (i) desprotonação da amina, (ii) dissociação do cloreto e (iii) desprotonação da amina e dissociação do cloreto simultaneamente. Nas duas primeiras conjecturas, os resultados obtidos sugerem que o composto **1a** é mais estável em metanol, enquanto a solvatação em diclorometano favorece o terceiro caso.

Portanto, é possível afirmar que o metanol favorece a estabilidade do composto organometálico quando a desprotonação ou a dissociação do cloreto ocorrem separadamente; esses processos são etapas necessárias para a coordenação dos átomos de oxigênio do ligante e para a formação dos compostos da série 3.

Embora tais evidências tenham sido obtidas, são necessários cálculos adicionais para prever um diagrama completo de formação dos compostos investigados, uma vez que a diferença de energia livre de Gibbs entre os dois solventes é muito pequena (inferior a 3 kcal). Detalhes adicionais sobre os estudos de estabilidade e os cálculos teóricos realizados com os complexos mencionados serão apresentados nas próximas seções do trabalho.

#### 5.4 Estudos de estabilidade

Os complexos **1a**, **2a** e **3a** foram selecionados como modelos representativos de cada série para os estudos de estabilidade conduzidos em DMSO deuterado (DMSO- $d_6$ ). Os espectros de RMN de  $^1H$  desses complexos foram registrados ao longo de um período de até 72 horas (**APÊNDICE F1–F3**).

Os espectros de RMN de  $^1H$  foram obtidos imediatamente após a dissolução dos compostos em DMSO- $d_6$ . A análise comparativa dos espectros referentes aos compostos: a)  $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cim})Cl_2(DMSO)]$ ; b) ligante livre “**HL<sup>a</sup>**”; c) complexo **1a**; e d) complexo **2a**, revelou a dissociação do ligante aciltioureia da estrutura original dos complexos **1a** e **2a** nesse solvente. Nos espectros (c) e (d), os sinais destacados com quadrados pretos e estrelas pretas indicam, respectivamente, a presença do ligante livre “**HL<sup>a</sup>**” e do complexo  $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cim})Cl_2(DMSO)]$ , evidenciando a dissociação parcial dos complexos em solução.

Como ilustrado na Figura 58, os complexos **1a** e **2a** sofrem uma rápida reação de troca de ligantes em DMSO- $d_6$ , resultando na liberação do ligante aciltioureia da esfera de coordenação e na formação do complexo  $[Ru(\eta^6\text{-}p\text{-cim})Cl_2(DMSO)]$  (Figura

59). Esse composto já foi previamente descrito na literatura e foi isolado no presente trabalho (Patra *et al.*, 2013).

Figura 58 – Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-d}_6$  dos complexos: a)  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cim})\text{Cl}_2(\text{DMSO})]$ ; b) ligante livre “ $\text{HL}^a$ ”; c) complexo **1a**; e d) complexo **2a**.

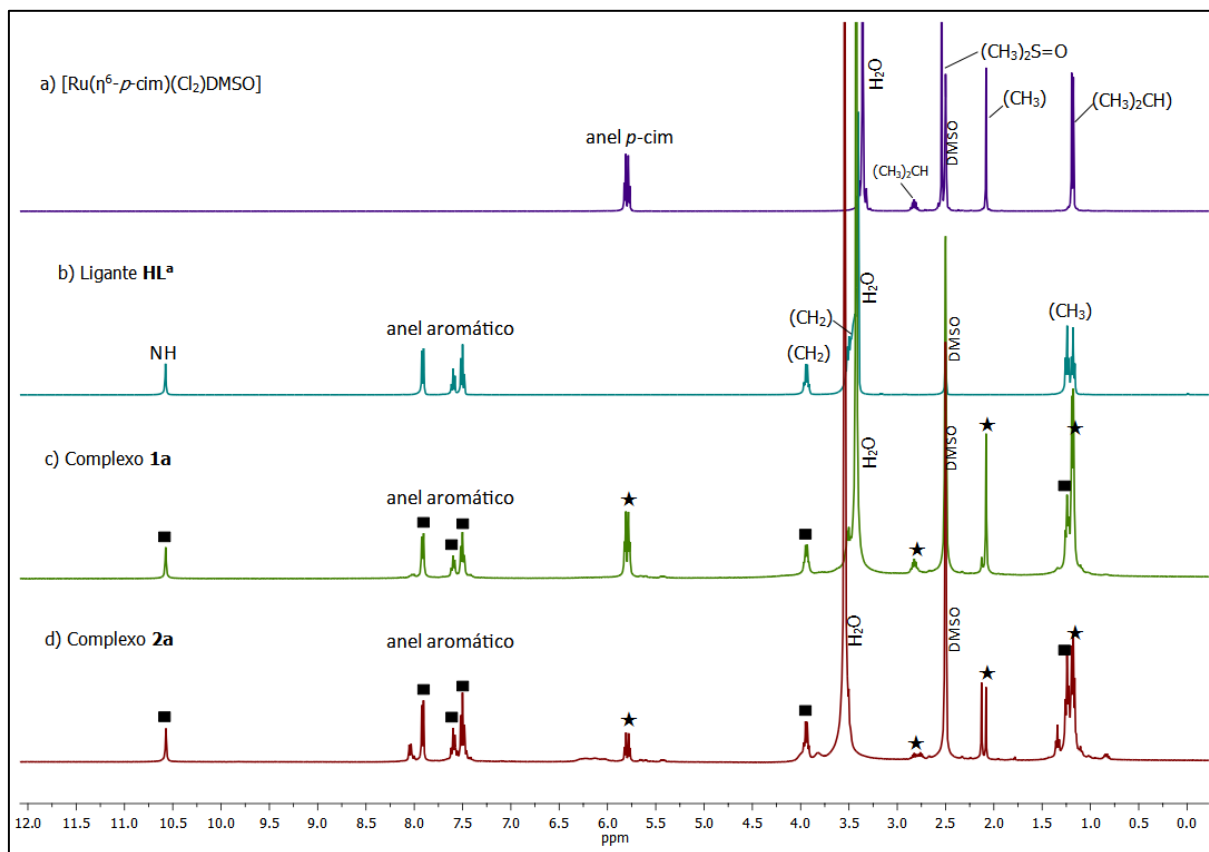
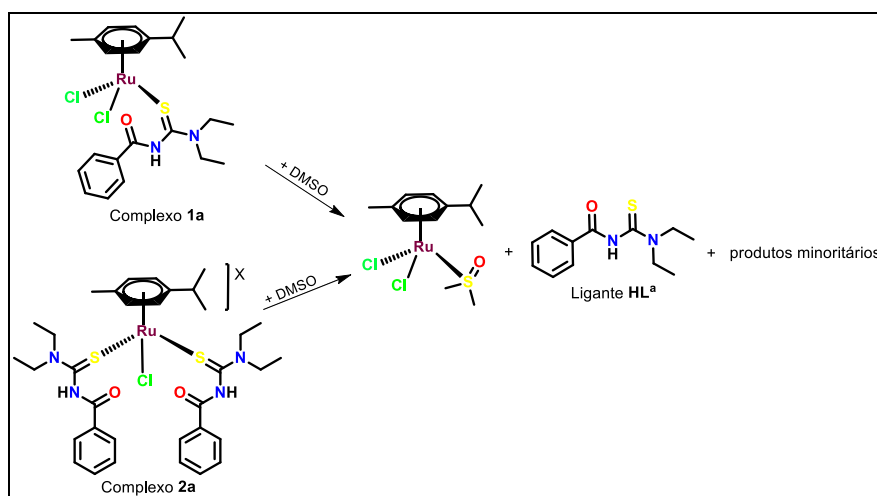
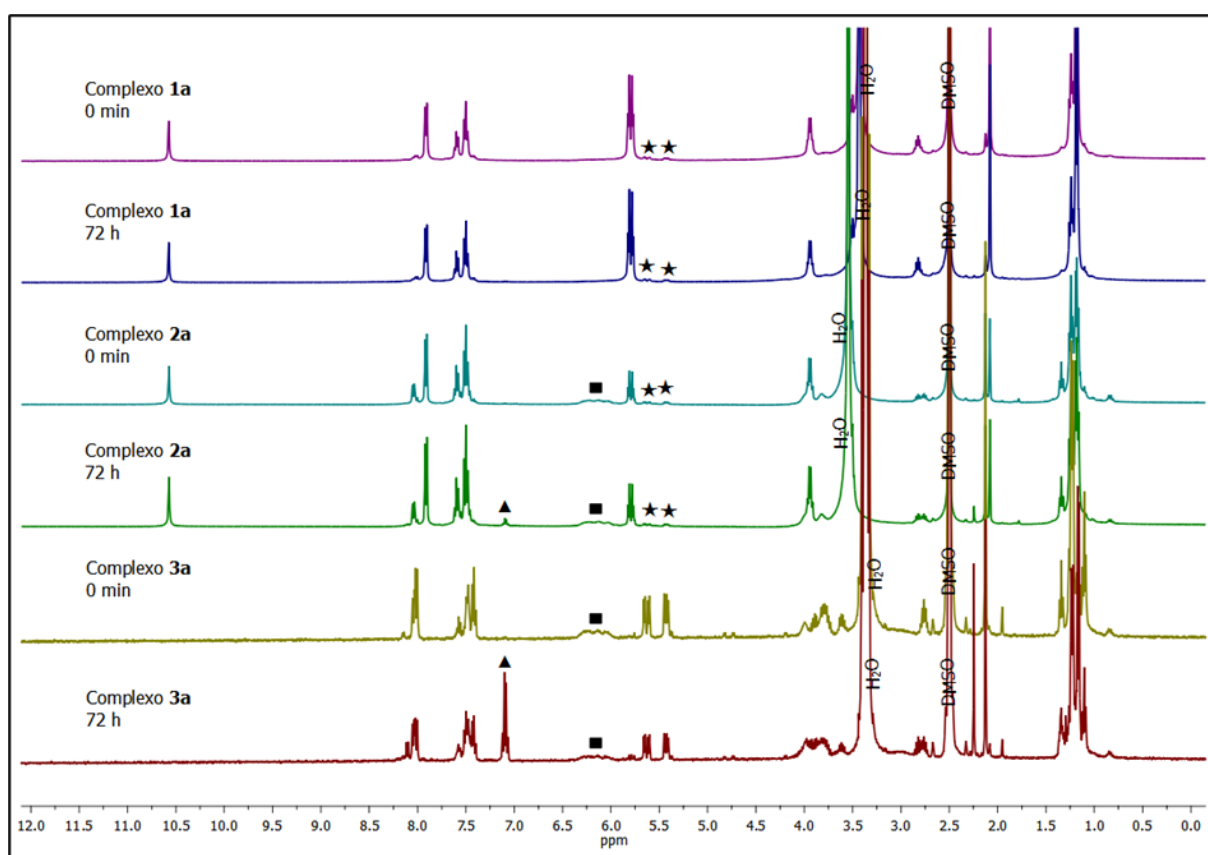


Figura 59 – Esquema das espécies majoritárias formadas a partir do complexo **1a** e **2a** após a adição de  $\text{DMSO-d}_6$ .



Além do componente majoritário, atribuído ao complexo  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cym})\text{Cl}_2(\text{DMSO})]$ , foram detectados diversos sinais minoritários nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos complexos **1a** e **2a** (Figura 59). Alguns desses sinais estão destacados com estrelas, quadrados e triângulos, os quais correspondem, respectivamente, aos hidrogênios aromáticos do *p*-cim no complexo neutro **3a**, ao complexo catiônico  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cim})(\text{L}^{\text{a-}}\text{K}^2\text{O},\text{S})\text{DMSO}]^+$  e ao *p*-cim livre em solução.

Figura 60 – Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-d}_6$  dos complexos **1a**, **2a** e **3a**, registrados ao longo de 72 horas.

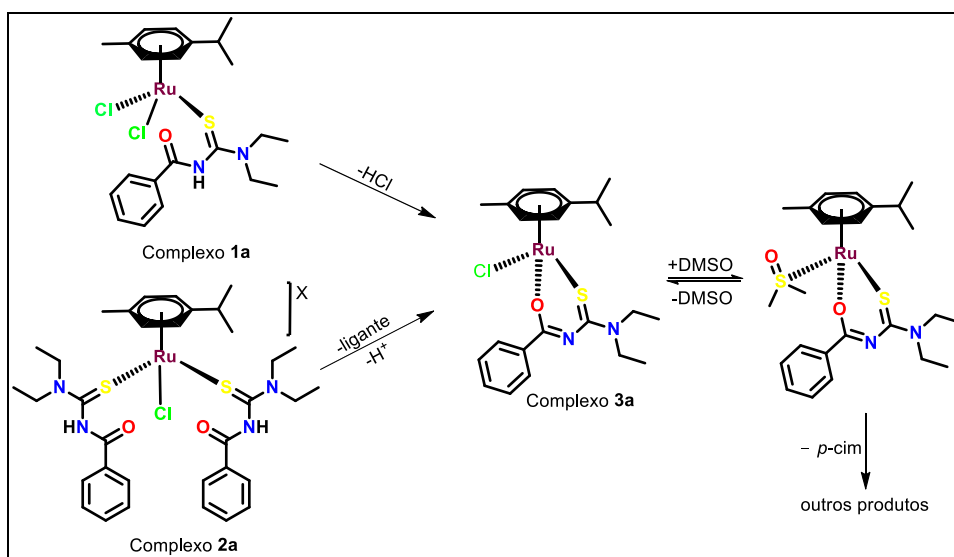


Estes sinais estão provavelmente associados à formação de eletrólitos em solução. Espectros expandidos de regiões selecionadas, que indicam a presença dessas espécies, podem ser visualizados no **Apêndice F4–F6**. No caso de **1a**, esse processo envolve a liberação de uma molécula de  $\text{HCl}$  e a formação do complexo neutro **3a** (Figura 61). Essas observações são consistentes com o aumento da condutividade em DMSO observado ao longo de 72 horas (**APÊNDICE F7**).

Para o complexo **2a**, ocorre a liberação de um ligante acompanhada da eliminação de  $\text{HCl}$ , resultando em um produto no qual um ligante aciltiourea

permanece coordenado de forma bidentada ( $\kappa^2$ -S,O) e uma molécula de DMSO ocupa o sítio vago deixado pelo ligante cloreto (Figura 61). Esse composto contendo DMSO parece ser fluxional, envolvendo a substituição do DMSO coordenado por DMSO livre ou água, como indicado pelo alargamento dos sinais dos hidrogênios aromáticos do *p*-cim observados no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-d}_6$ .

Figura 61 – Esquema das espécies minoritárias formadas a partir do complexo **1a** e **2a** após a adição de  $\text{DMSO-d}_6$ .



Diferentemente dos complexos **1a** e **2a**, o complexo com o ligante coordenado de maneira bidentada (**3a**) apresentou maior estabilidade em  $\text{DMSO-d}_6$ . O monitoramento da reatividade por RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-d}_6$  mostrou que essa espécie permaneceu como forma predominante por até 72 horas, indicando uma estabilidade aumentada da série 3 em comparação com as demais.

Após esse período, foram observados sinais atribuídos ao *p*-cim livre e sinais de baixa intensidade atribuídos ao complexo catiônico formado pela troca de um cloreto por uma molécula de DMSO. A liberação do *p*-cim corrobora a formação de um complexo catiônico com DMSO coordenado, o que resulta em uma espécie mais deficiente em elétrons, já que o *p*-cim apresenta baixa afinidade por centros de rutênio eletronicamente pobres, como demonstrado por estudos eletroquímicos previamente publicados (Silva *et al.*, 2020; Micci *et al.*, 2024).

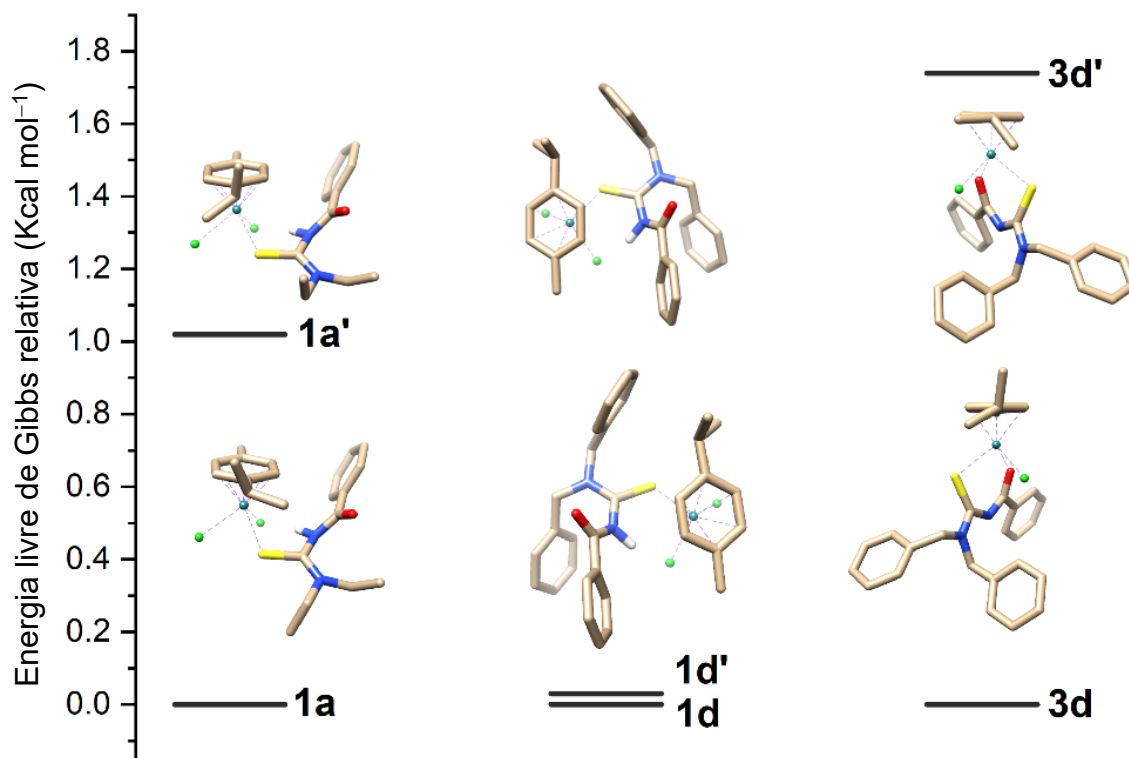
## 5.5 Cálculos teóricos

Os complexos descritos neste trabalho foram investigados por meio de cálculos baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT), com o objetivo de fornecer informações em nível molecular. Inicialmente, foi realizada a otimização da geometria, cujos resultados estão apresentados no **Apêndice G7**, incluindo os principais comprimentos de ligação, ângulos e os intervalos dos valores do desvio quadrático médio (RMSD). Em particular, os valores de RMSD variaram entre 0,27 e 1,04. Como pode ser observado a partir dos comprimentos de ligação análogos entre o rutênio e o ligante, a variação no RMSD ocorre devido à relaxação da estrutura cristalográfica, que é principalmente causada pelo ajuste dos átomos de hidrogênio em combinação com as rotações dos grupos metil, isopropil e os grupos substituintes ( $R^2$  e  $R^3$ ) utilizados.

Vale ressaltar que três complexos obtidos neste trabalho exibem isomerismo dentro da célula unitária cristalográfica. No caso do **1a**, um conformero está presente, enquanto **1d** e **3d** apresentam-se como enantiômeros. Após a otimização dos isômeros, a energia livre de Gibbs foi obtida, e a energia relativa entre as espécies foi determinada como **1a** (1,02 kcal mol<sup>-1</sup>), **1d** (0,03 kcal mol<sup>-1</sup>) e **3d** (1,74 kcal mol<sup>-1</sup>). As estruturas e os respectivos valores de energia estão apresentados na Figura 62.

A distribuição de Boltzmann revela que, para a espécie **1a**, a distribuição é de 15% e 85% para **1a'**. Para a espécie **1d**, a distribuição é de 51% e 49% para **1d'**. Por fim, para a espécie **3d**, a distribuição é de 95% e 5% para **3d'**.

Figura 62 – Energia livre de Gibbs relativa ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) e estruturas otimizadas para os isômeros **1a**, **1d** e **3d** calculadas no nível BP86/SARC-ZORA-TZVPP/SARC(J) para rutênio e BP86/ZORA-def2-TZVPP/SARC(J) para os demais átomos.



Para compreender a ligação entre o rutênio e os ligantes, foram calculadas as cargas atômicas de Hirshfeld ( $q^{\text{Hirshfeld}}$ ) e as ordens de ligação de Löwdin ( $b\text{AB}^{\text{Löwdin}}$ ) foram calculadas para todos os complexos. Os resultados obtidos estão apresentados nos **Apêndices G8 e G9**.

O valor de  $q^{\text{Hirshfeld}}$  para o rutênio apresenta pequenas variações entre os complexos: para **1a-1d**, o valor é 0,26 para **2a.BF<sub>4</sub>-2c.BF<sub>4</sub>**, é 0,25 para **3a** e **3d** é 0,30. Para o *p*-cim, os valores são aproximadamente 0,30 em **1a-1d**, cerca de 0,42 em **2a.BF<sub>4</sub>-2c.BF<sub>4</sub>** e próximos de 0,33 em **3a-3d**. As principais diferenças foram observadas para o cloreto e o ligante aciltiourea. Nos complexos **1a-1d**, um dos cloretos apresenta valores entre -0,46 e -0,45, enquanto o segundo cloreto possui um valor de -0,38. Já em **2a.BF<sub>4</sub>-2c.BF<sub>4</sub>**, o cloreto apresenta valores próximos de -0,30, enquanto em **3a-3d**, os valores são cerca de -0,45. Os valores de carga obtidos para os complexos da série 2 evidenciam a maior deficiência de elétrons da espécie catiônica que resulta em uma menor densidade eletrônica no cloreto e uma maior

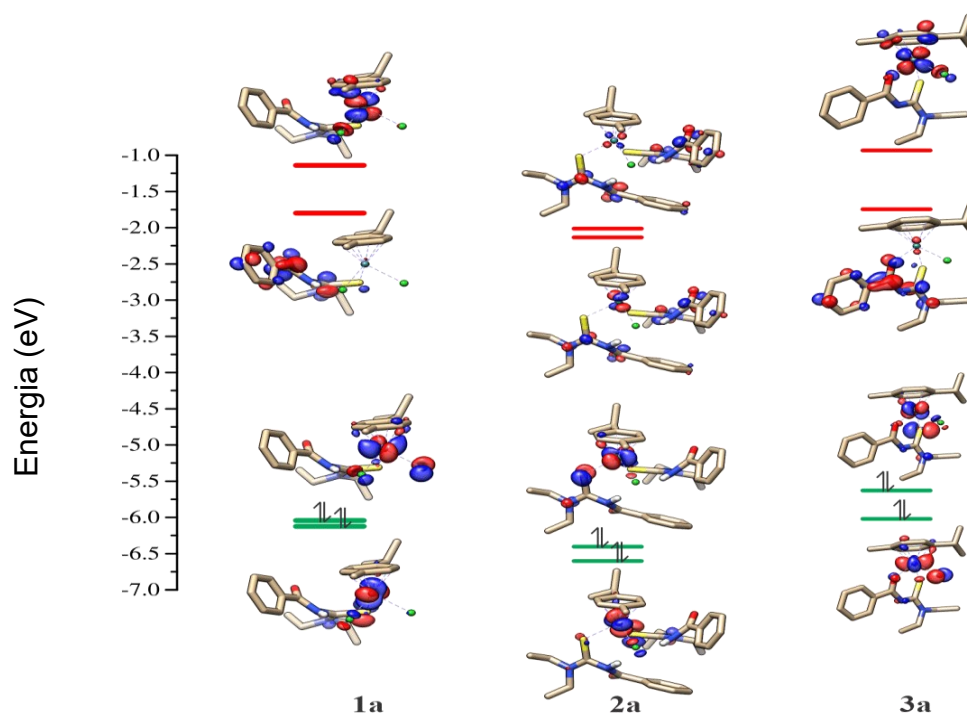
carga positiva no anel *p*-cim oriunda da menor eficiência da retroligação nos complexos catiônicos da série 2 quando comparado com os demais.

A diferença no valor de  $q^{\text{Hirshfeld}}$  para os cloretos também pode ser atribuída a interação intramolecular com o hidrogênio da amina (**Apêndice G10**). Nos complexos **1a-1d**, a distância Cl2...H é de aproximadamente 2,12 Å. Já para **2a.BF<sub>4</sub>-2c.BF<sub>4</sub>**, onde dois ligantes aciltioureia estão presentes na primeira esfera de coordenação, os cloretos exibem duas interações com o hidrogênio da amina, com distâncias de aproximadamente 2,10 e 2,19 Å. Observa-se que, quando o cloreto interage com o hidrogênio, a carga atômica de Hirshfeld tem aumento de cerca de -0,45 (sem interação) para -0,33 (uma interação) e -0,29 (duas interações intramoleculares). Uma tendência semelhante é observada para a ordem de ligação de Löwdin (**Apêndice G9**), que diminui de aproximadamente 1,42 para o cloreto sem interação, para cerca de 1,30 para o cloreto com uma interação nos compostos **1a-1d**. Nos complexos **2a.BF<sub>4</sub>-2c.BF<sub>4</sub>**, os valores de  $bAB^{\text{Löwdin}}$  são próximos de 1,22, enquanto para os complexos **3a-3d**, os valores giram em torno de 1,36.

Além disso, os ligantes aciltioureia apresentam valores de  $q^{\text{Hirshfeld}}$  na faixa de 0,27 a 0,32 para os complexos **1a-1d** e **2a.BF<sub>4</sub>-2c.BF<sub>4</sub>**, enquanto para **3a** o valor é de -0,15, e para **3d** é de -0,20. O valor negativo observado nos complexos **3a-3d** é atribuído à coordenação do oxigênio presente no ligante, que substitui o cloreto na esfera de coordenação do rutênio. A análise de Hirshfeld indica que a carga eletrônica flui do íon cloreto e da aciltioureia em direção ao Ru(II).

A estrutura eletrônica molecular foi avaliada e discutida em termos de isossuperfícies dos orbitais de fronteira e população. As representações das isossuperfícies dos orbitais moleculares de fronteira para **1a**, **2a.BF<sub>4</sub>** e **3a** são mostradas na Figura 63. Enquanto, os resultados para todos os complexos são apresentados no **Apêndice G12** e a População do Orbital Molecular de Fronteira (FMOP) de Löwdin é apresentada no (**Apêndice G13**), juntamente com a energia dos orbitais.

Figura 63 – Níveis de energia e contornos das isossuperfícies (0,07 a.u.) para os compostos **1a**, **2a.BF<sub>4</sub>** e **3a**.



Para os complexos **1a-1d**, a energia do HOMO é semelhante (variando de -6,03 a -6,01 eV), enquanto a energia do LUMO apresenta uma leve diferença (entre -1,74 e -1,88 eV). O complexo **1a** possui a menor energia para LUMO (ca. -1,74 eV) e **1d** a maior (ca. -1,88 eV). O orbital HOMO é predominantemente composto por contribuições do rutênio(II) (ca. 0,45), seguidas de *p*-cim (0,19), Cl1 (ca. 0,18) e Cl2 (ca. 0,09). O ligante aciltioureia contribui com apenas cerca de ca. 0,10 para o orbital HOMO, mas desempenha papel predominante no orbital LUMO, com uma contribuição de aproximadamente ca. 0,96. Esses valores indicam que os diferentes ligantes aciltioureia influenciam os orbitais desocupados, conforme ilustrado nos **Apêndice G11 e G12**.

Para os complexos **2a.BF<sub>4</sub>-2c.BF<sub>4</sub>**, as energias do orbital HOMO são -6,40, -6,36 e -6,44 eV, respectivamente. Esse orbital é composto principalmente por rutênio(II) (ca. 0,36) e um dos ligantes  $\kappa^1$ -aciltioureia (ca. 0,34). O segundo ligante  $\kappa^1$ -aciltioureia na esfera de coordenação contribui com cerca de ca. 0,10, enquanto o *p*-cim contribui com aproximadamente ca. 0,15.

As energias dos orbitais LUMO, por sua vez, são -2,13, -2,21 e -2,24 eV para os complexos **2a.BF<sub>4</sub>-2c.BF<sub>4</sub>**, respectivamente. A composição do orbital LUMO em

**2a.BF<sub>4</sub>** e **2c.BF<sub>4</sub>** é dividida predominantemente entre os dois ligantes aciltiourea e o Ru(II). Já no caso de **2b.BF<sub>4</sub>**, a maior contribuição para o LUMO provém de um dos ligantes  $\kappa^1$ -aciltiourea.

Para os complexos **3a** e **3d**, as energias dos orbitais HOMO é de -5,66, -5,75 e -5,73 eV, respectivamente, enquanto a energia do LUMO são -1,70, -1,76 e -1,76 eV, respectivamente. A composição do HOMO é predominantemente do ligante  $\kappa^2$ -O,S aciltiourea (ca. 0,48) e do rutênio(II) (ca. 0,32), com uma contribuição reduzida do *p*-cim (ca. 0,14), e o cloreto contribui com ca. 0,07. O orbital LUMO, por sua vez, é composto principalmente pelo ligante  $\kappa^2$ - aciltiourea (ca. 0,93).

## 5.6 Atividade antibacteriana

Os testes de atividade antibacteriana, utilizando uma série de cepas de bactérias Gram(+) e Gram(-), foram realizados utilizando o complexo precursor [Ru( $\eta^6$ -*p*-cim)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, os ligantes **HL<sup>a</sup>**-**HL<sup>d</sup>** e os complexos **1a-1d** e **2a.BF<sub>4</sub>**-**2c.BF<sub>4</sub>**. Observou-se que nem o precursor de rutênio nem os ligantes **HL<sup>a</sup>**-**HL<sup>d</sup>** apresentaram qualquer atividade antimicrobiana em concentrações de até 500  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

Além disso, os complexos de rutênio não mostraram atividade contra as bactérias Gram(-) em concentrações de até 500  $\text{mg mL}^{-1}$ . A falta de atividade da cepa de bactérias Gram(-) aos complexos de rutênio pode ser explicada pela presença de uma membrana externa contendo lipopolissacarídeos (LPS), que diminui a permeabilidade dos agentes antibacterianos. De fato, esse é considerado um dos principais mecanismos de resistência a medicamentos para esses tipos patogênicos de bactérias (Snyder, McIntosh, 2000; De Souza *et al.*, 2017).

Por outro lado, os complexos **1a-1d**, **2a.BF<sub>4</sub>**-**2c.BF<sub>4</sub>** e **3a**, **3d** mostraram atividade antibacteriana promissora contra cepas bacterianas Gram(+) de *S. aureus* e *S. epidermidis*, com valores de CIM variando de 7,8 a 250  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e valores de CBM de 7,8 a 500  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (Tabela 22). Alguns estudos utilizando complexos de rutênio mostraram que esses compostos geralmente exibem a atividade antimicrobiana mais significativa contra bactérias Gram(+) (De Souza *et al.*, 2017; De Souza *et al.*, 2018; De Souza *et al.*, 2020; De Souza *et al.*, 2020b).

Outra observação importante foi que os menores valores de CIM e CBM foram encontrados para os complexos **1a**, **2a.BF<sub>4</sub>**, **3a** e **3d** contra todas as cepas bacterianas Gram(+) testadas. Vale destacar a atividade do **1a** contra *S. aureus*

intermediário à vancomicina (JKD 6008) e *S. aureus* resistente à metilicina (ATCC 700698), com valores de CIM de  $7,8 \mu\text{g mL}^{-1}$  para ambas as cepas.

Para avaliar a eficiência dos complexos testados, estudos comparativos foram realizados usando dois antibióticos de referência oxacilina e tetraciclina. Os dados revelaram que o complexo **1a** apresentou valores de CIM e CBM mais baixos em comparação com os medicamentos de referência contra a cepa resistente *S. aureus* ATCC 25923, bem como *S. aureus* JKD 6008. Além disso, o complexo **1a** demonstrou atividade antibacteriana superior à da oxacilina contra a cepa resistente *S. epidermidis* ATCC 35984.

Os complexos **3a** e **3d** apresentaram atividade antibacteriana promissora contra a cepa Gram-positiva *S. aureus* ATCC 700698, com valores de CIM e CBM de  $7,8 \mu\text{g mL}^{-1}$  para ambos. O complexo **3d** também exibiu a mesma atividade frente às cepas *S. aureus* JKD 6008 e *S. epidermidis* 12228, enquanto o complexo **3a** apresentou valores idênticos contra *S. epidermidis* ATCC 35984.

Por fim, com o objetivo de investigar a espécie ativa responsável pela atividade antibacteriana, o complexo "livre de ligante"  $[\text{RuCl}_2(\text{DMSO})(p\text{-cim})]$  também foi testado. Conforme mostrado na Tabela 22, esse complexo não apresentou atividade antimicrobiana contra nenhuma das cepas testadas, exceto contra *S. aureus* ATCC 60698 ( $\text{MIC} = 500 \mu\text{g mL}^{-1}$ ). Esse resultado, juntamente com a ausência de atividade observada para os ligantes livres **HL<sup>a</sup>–HL<sup>d</sup>**, sugere que, no meio de cultura onde a concentração de DMSO é baixa e outras espécies, como sais tampão, estão presentes a liberação do ligante é inibida. Portanto, a atividade antibacteriana é provavelmente atribuída às espécies nas quais o ligante aciltiourea permanece coordenado.

Tabela 21 – Concentrações inibitórias mínimas (CIMs) e concentrações bactericidas mínimas (CBMs) dos complexos **1a–1d**, **2a.BF<sub>4</sub>–2c.BF<sub>4</sub>** e **3a; 3d** contra bactérias Gram-positivas.

|                                                      |     | Gram(+)                           |                                    |                                 |                                        |                                        |
|------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
| Complex                                              |     | <i>S. aureus</i><br>ATCC<br>25923 | <i>S. aureus</i><br>ATCC<br>700698 | <i>S. aureus</i><br>JKD<br>6008 | <i>S. epidermidis</i><br>ATCC<br>12228 | <i>S. epidermidis</i><br>ATCC<br>35984 |
| <b>1a</b>                                            | CIM | 7,8                               | 7,8                                | 7,8                             | 62,5                                   | 31,25                                  |
|                                                      | CBM | 15,6                              | 15,6                               | 7,8                             | 62,5                                   | 31,25                                  |
| <b>1b</b>                                            | CIM | 15,6                              | 31,25                              | 62,5                            | 125                                    | 31,25                                  |
|                                                      | CBM | 31,25                             | 62,5                               | 125                             | 125                                    | 62,5                                   |
| <b>1c</b>                                            | CIM | 31,25                             | 62,5                               | 31,25                           | 31,5                                   | 125                                    |
|                                                      | CBM | 31,25                             | 62,5                               | 31,25                           | 62,5                                   | 125                                    |
| <b>1d</b>                                            | CIM | 250                               | 250                                | 250                             | 125                                    | 125                                    |
|                                                      | CBM | 500                               | 250                                | 500                             | 125                                    | ND                                     |
| <b>2a.BF<sub>4</sub></b>                             | CIM | 15,6                              | 31,25                              | 15,6                            | 31,25                                  | 31,25                                  |
|                                                      | CBM | 31,25                             | 31,25                              | 15,6                            | 62,5                                   | 31,25                                  |
| <b>2b.BF<sub>4</sub></b>                             | CIM | 62,5                              | 125                                | 125                             | 125                                    | 62,5                                   |
|                                                      | CBM | 62,5                              | 125                                | 125                             | 125                                    | 62,5                                   |
| <b>2c.BF<sub>4</sub></b>                             | CIM | 31,25                             | 62,5                               | 31,25                           | 62,5                                   | 250                                    |
|                                                      | CBM | 31,25                             | 62,5                               | 31,25                           | 125                                    | 250                                    |
| <b>3a</b>                                            | CIM | 250                               | 7,8                                | 7,8                             | 15,6                                   | 7,8                                    |
|                                                      | CBM | 500                               | 7,8                                | 15,62                           | 15,6                                   | 7,8                                    |
| <b>3d</b>                                            | CIM | -                                 | 7,8                                | 7,8                             | 7,8                                    | 15,6                                   |
|                                                      | CBM | -                                 | 7,8                                | 7,8                             | 7,8                                    | 15,6                                   |
| <b>[Ru(η<sup>6</sup>-p-cim)(Cl<sub>2</sub>)DMSO]</b> | CIM | -                                 | 500                                | -                               | -                                      | -                                      |
|                                                      | CBM | -                                 | -                                  | -                               | -                                      | -                                      |
| <b>Oxacilina</b>                                     | CIM | 0,25 <sup>S</sup>                 | 1024 <sup>R</sup>                  | 8 <sup>I</sup>                  | 4 <sup>S</sup>                         | 64 <sup>R</sup>                        |
|                                                      | CBM | 0,5                               | 1024                               | 8                               | 8                                      | 128                                    |
| <b>Tetraciclina</b>                                  | CIM | 0,5 <sup>S</sup>                  | 128 <sup>R</sup>                   | 8 <sup>I</sup>                  | 0,25 <sup>S</sup>                      | 1 <sup>S</sup>                         |
|                                                      | CBM | 0,5                               | 128                                | 16                              | 4                                      | 4                                      |

Concentração inibitória mínima (CIM). Atividade bactericida mínima (CBM). CIM e CBM relatados em µg.mL<sup>-1</sup>. (ND) não detectado. (S) sensível; (I) intermediário; (R) resistente.

## 5.7 Efeito dos complexos sobre a linhagem celular eucariótica L929

A citotoxicidade dos complexos **1a**, **2a.BF<sub>4</sub>** e **3a** foi avaliada utilizando a linhagem celular de fibroblastos murinos L929 após 24, 48 e 72 horas de exposição a diferentes concentrações, variando de 7,8 a 500  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . De modo geral, todos os complexos (**1a**, **2a.BF<sub>4</sub>** e **3a**) não apresentaram toxicidade para as células L929 em concentrações de até 32,2  $\mu\text{g mL}^{-1}$  ao longo de 72 h de exposição, mantendo a viabilidade celular acima de 95% (Figuras 64–66). Esses resultados indicam que, dentro dessa faixa de concentração, os complexos apresentam atividade seletiva contra cepas bacterianas, sem afetar fibroblastos dérmicos murinos. Exceto para o complexo **3a** contra *S. aureus* ATCC 25923, todas as CIMs dos complexos da série “HL<sup>a</sup>” foram iguais ou inferiores a 31,2  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , reforçando sua seletividade bacteriana. Em concentrações  $\geq 62,5 \mu\text{g mL}^{-1}$ , todos os complexos tornaram-se tóxicos para as células eucarióticas, com viabilidade celular inferior a 73%.

Figura 64 – Efeitos do complexo **1a** sobre a viabilidade de fibroblastos murinos L929 ao longo do tempo. O controle negativo consistiu em DMEM suplementado com 10% de SFB e 1% de DMSO P.A. Os dados são expressos como média  $\pm$  DP.  $P < 0,0001$  (\*\*\*\*) quando comparado ao controle.

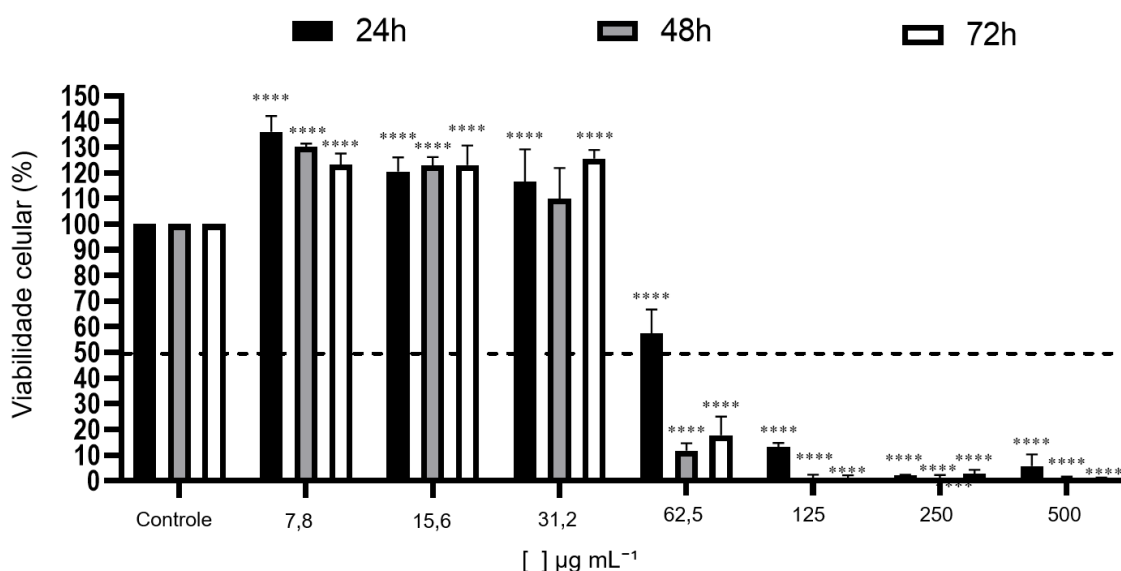


Figura 65 – Efeitos do complexo **2a.BF<sub>4</sub>** na viabilidade de fibroblastos murinos L929 ao longo do tempo. O controle negativo consistiu em DMEM suplementado com 10% de FBS e 1% de DMSO P.A. Os dados são expressos como média  $\pm$  DP.  $P < 0,0001$  (\*\*\*\*) e  $P < 0,01$  (\*\*), quando comparados ao controle.

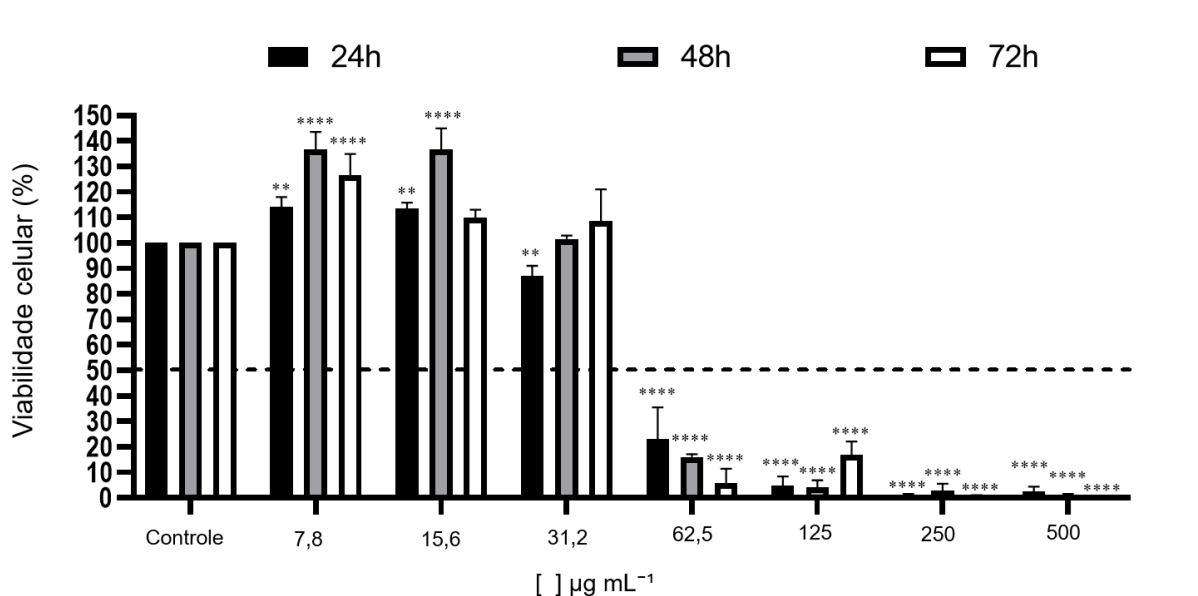
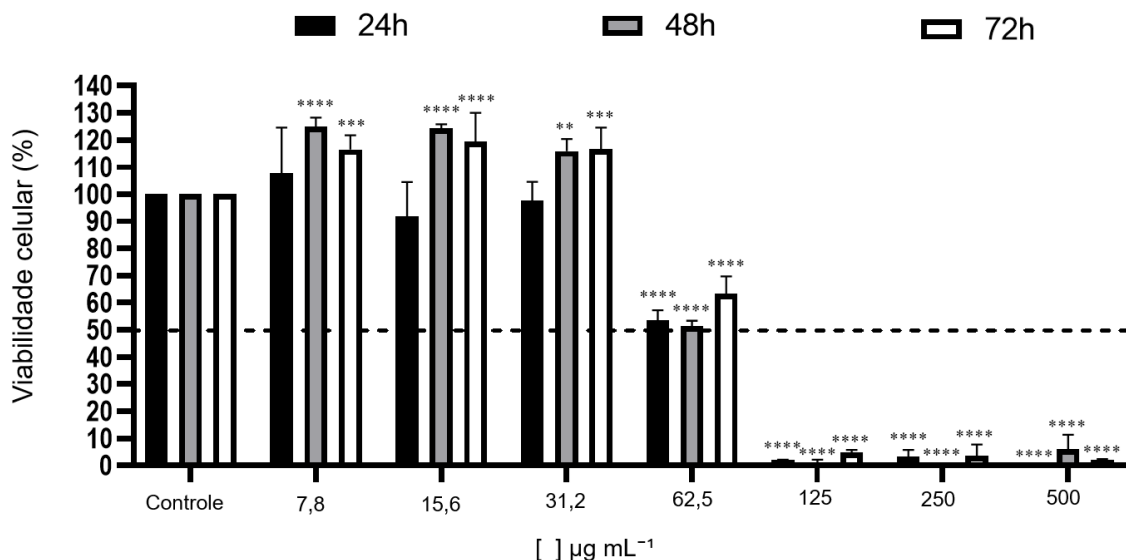


Figura 66 – Efeitos do complexo **3a** na viabilidade de fibroblastos murinos L929 ao longo do tempo. O controle negativo consistiu em DMEM suplementado com 10% de FBS e 1% de DMSO P.A. Os dados são expressos como média  $\pm$  DP.  $P < 0,0001$  (\*\*\*\*),  $P < 0,001$  (\*\*\*) e  $P < 0,01$  (\*), quando comparados ao controle.



## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, foram sintetizados e caracterizados com sucesso 11 complexos, distribuídos em três séries distintas: a 1ª série (complexos monodentados neutros), a 2ª série (complexos monodentados catiônicos) e a 3ª série (complexos bidentados aniônicos). Dentre os complexos obtidos, nove estruturas moleculares foram determinadas por difração de raios X, permitindo uma análise detalhada das características estruturais e eletrônicas desses compostos.

Foi demonstrado que as condições da reação, como a natureza do solvente e a relação molar entre a aciltioureia e o rutênio, influenciam significativamente a composição dos complexos e o modo de coordenação dos ligantes. Além disso, com base em informações da literatura, confirmamos que a presença de um grupo *NHR* de tioamida não é essencial para a coordenação monodentada ( $\kappa S$ ) da aciltioureia. É possível que a interação por ligação de hidrogênio entre o *NH* da amida e o Cl ligado ao centro Ru(II) ( $>N-H\cdots Cl$ ) seja um fator determinante mais relevante para essa coordenação.

Consequentemente, observamos que a natureza da aciltioureia utilizada não exerce influência direta sobre os orbitais moleculares de fronteira. No entanto, a mudança na esfera de coordenação tem um impacto significativo, com a substituição de um ligante cloro por uma aciltioureia nos complexos **2a.BF<sub>4</sub>**-**2c.BF<sub>4</sub>** resultando em estabilização do HOMO e LUMO, quando comparado aos complexos **1a-1d**. Nos complexos **3a** e **3d**, onde a aciltioureia coordena de maneira bidentada, tanto o HOMO quanto o LUMO são desestabilizados, evidenciando o efeito da coordenação bidentada sobre a estabilidade eletrônica dos complexos.

Além disso, os complexos **1a-1d**, **2a.BF<sub>4</sub>**-**2c.BF<sub>4</sub>** e **3a**, **3d** demonstraram atividade promissora contra cinco cepas bacterianas Gram(+). Entre os complexos testados, o complexo **1a**, **2a.BF<sub>4</sub>**, **3a** e **3d** se destacaram pela atividade mais significativa, apresentando valores de CIM e CBM inferiores aos dos medicamentos de referência quando avaliado contra a cepa resistente *S. aureus* ATCC 700698. Esses resultados corroboram o considerável potencial dos ligantes aciltioureia e reforçam a importância do design de metalofármacos, destacando a relevância do uso de complexos metálicos no desenvolvimento de terapias antimicrobianas inovadoras.

O ensaio de citotoxicidade mostrou que os complexos **1a**, **2a.BF<sub>4</sub>** e **3a** apresentam efeitos dependentes da dose sobre os fibroblastos L929. Concentrações  $\geq 62,5 \mu\text{g mL}^{-1}$  resultaram em uma redução significativa da viabilidade celular após 72 horas de exposição. Em contraste, concentrações iguais ou inferiores aos valores de MIC encontrados nos ensaios de atividade antimicrobiana para os complexos **1a-3a** (exceto para o complexo **3a** contra *S. aureus* ATCC 25923) mantiveram a viabilidade celular acima de 90%. Esses achados indicam que, dentro das faixas de concentração relevantes para a eficácia antimicrobiana, os complexos testados apresentam um perfil de citotoxicidade reduzido. Vale ressaltar que a determinação do MIC foi realizada ao longo de 24 horas, evidenciando o potencial dos complexos aqui reportados para o desenvolvimento de fármacos metálicos antibacterianos.

Estudos de reatividade dos complexos em DMSO demonstraram que os complexos da série 3 são mais estáveis, e essa estabilidade pode estar associada ao modo de coordenação bidentado do ligante aciltiourea. Embora os complexos das séries 1 e 2 apresentem certo grau de labilidade, levando à dissociação do ligante na presença de DMSO, os dados dos ensaios antibacterianos envolvendo os ligantes livres **HL<sup>a</sup>-HL<sup>d</sup>** e o complexo  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cym})\text{Cl}_2(\text{DMSO})]$  sugerem que, no meio de cultura, o ligante provavelmente permanece coordenado ao centro metálico. Essas observações abrem caminho para futuros estudos sobre os fatores eletrônicos e estéricos que influenciam a estabilidade de complexos Ru(II)-arenos contendo ligantes aciltiourea, com o objetivo de reduzir a labilidade dos ligantes.

## REFERÊNCIAS

- ABREU A. C.; COQUEIRO A.; SULTAN A. R.; LEMMENS N.; KIM H. K.; VERPOORTE R.; VAN WAMEL, J. B.; SIMÕES M.; CHOI Y. H. Looking to nature for a new concept in antimicrobial treatments: isoflavonoids from *Cytisus striatus* as antibiotic adjuvants against MRSA. **Scientific Reports**, v. 7, p. 3777, 2017.
- ADAMO, A.; BARONE, V. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model. **The Journal of Chemical Physics**, v. 110, p. 6158-6170, 1999.
- ADAMS, M.; LI, Y.; KHOT, H.; KOCK, C.; SMITH, P. J.; LAND, K.; CHIBALE, K.; SMITH, G. S. The synthesis and antiparasitic activity of aryland ferrocenyl-derived thiosemicarbazone ruthenium(II)–arene complexes. **Dalton Transitions**, v. 42, p. 4677–4685, 2013.
- ADHIKARI, S.; HUSSAIN, O.; PHILLIPS, R. M.; KAMINSKY, W.; KOLLIPARA, M. R. Neutral and cationic half-sandwich arene d<sup>6</sup> metal complexes containing pyridyl and pyrimidyl thiourea ligands with interesting bonding modes: Synthesis, structural and anti-cancer studies. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 32, p. 4476, 2018.
- ALESSIO, E.; MESSORI, L. NAMI-A and KP1019/1339, two Iconic ruthenium anticancer drug candidates face-to-Face: A case story in medicinal inorganic chemistry. **Molecules**, v. 24, 2019.
- ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J. Ruthenium in Medicine: Current Clinical Uses and Future Prospects. **Platinum Metals Review**, v. 45, p. 62–69, 2001.
- ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J.; ELLIS, D. J.; HEATH, S. L. [Ru(η<sup>6</sup>-p-cimene)Cl<sub>2</sub>(pta)] (pta = 1,3,5-triaza-7-phosphatricyclo-[3.3.1.1]decane): a water soluble compound that exhibits pH dependent DNA binding providing selectivity for diseased cells. **Chemical Communications**, p.1396–1397, 2001.
- ALLARDYCE, C.S.; DYSON, P.J.; ELLIS, D.J.; SALTER, P.A.; SCOPELLITI, R. Synthesis and characterisation of some water soluble ruthenium(II)-arene complexes and an investigation of their antibiotic and antiviral properties. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 668, 35–42, 2003.
- ANTHONY, E. J.; BOLITHO, E. M.; BRIDGEWATER, H. E.; CARTER, O. W. L.; DONNELLY, J. M.; IMBERTI, C.; LANT, E. C.; LERMYTE, F.; NEEDHAM, R. J.; PALAU, M.; SADLER, P.J.; SHI, H.; WANG, F.; ZHANG, W.; ZHANG, Z. Metallodrugs are unique: opportunities and challenges of discovery and development. **Chemical Science**, v. 11, p. 12888–12917, 2020.
- BAIER, D.; SCHOENHACKER-ALTE, B.; RUSZ, M.; PIRKER, C.; MOHR, T.; MENDRINA, T.; KIRCHHOFER, D.; MEIER-MENCHES, S. M.; HOHENWALLNER, K.; SCHAIER, M.; RAMPLER, E.; KOELLENSPERGER, G.; HEFFETER, P.; KEPPLER, B.; BERGER, W. The Anticancer Ruthenium Compound BOLD-100

Targets Glycolysis and Generates a Metabolic Vulnerability towards Glucose Deprivation, **Pharmaceutics**, v. 14, n. 2, p. 238, 2022.

BAQUERO, F.; LEVIN, B. R. Proximate and ultimate causes of the bactericidal action of antibiotics, **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, p.123–132, 2021.

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

BENNETT, M. A.; HUANG, T.-N.; MATHESON, T. W.; SMITH, A. K.; ITTEL, S.; NICKERSON, W. ( $\eta^6$ -Hexamethylbenzene)Ruthenium Complexes. In *Inorganic Syntheses*; Fackler, J. P., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, v. 21, p. 74–78, 1982.

BERGAMO, A; GAIDDON, C.; SCHELLENS, J. H. M.; BEIJNEN, J. H.; SAVA, G. Approaching tumour therapy beyond platinum drugs status of the art and perspectives of ruthenium drug candidates. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 106, p. 90–99, 2012.

BERGER, M.R.; GARZON, F. T.; KEPPLER, B. K.; SCHMAHL, D. Efficacy of new ruthenium complexes against chemically induced autochthonous colorectal carcinoma in rats. **Anticancer Research**, v. 9, p. 761–765, 1989.

BREIJYEH, Z.; JUBEH, B.; KARAMAN, R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. **Molecules**, v. 25, n. 6 p.1340, 2020.

BOURNE, S.; KOCH, K. R. Intramolecular Hydrogen-bond Controlled Unidentate Coordination of Potentially Chelating *N*-Acyl-*N'*-alkylthioureas: Crystal Structure of *cis*-Bis(*N*-benzoyl-*N'*-propylthiourea)dichloroplatinum. **Journal of the Chemical Society, Dalton transactions**, v. 11, p. 2071–2072, 1993.

CALDEWEYHE, E.; EHLERT, S.; HANSEN, A.; NEUGEBAUER, H.; SPICHER, S.; BANNWARTH, C.; GRIMME, S. A generally applicable atomic-charge dependent London dispersion correction. **The Journal of Chemical Physics**, v. 150, p. 154122, 2019.

CLARKE, M. J.; BITIER, S.; RENNERT, D.; BUCHBINDER, M.; KELMAN, A. D. Reduction and subsequent binding of ruthenium ions catalyzed by subcellular components. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v.12, p. 79–87, 1980.

CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard—10th ed. M07-A10. **Clinical and Laboratory Standards Institute**, Wayne, PA, 2015.

COLINA-VEGAS, L.; LUNA-DULCEY, L.; PLUTÍN, A. M.; CASTELLANO, E. E.; COMINETTI, M. R.; BATISTA, A. A. Half sandwich Ru(II)-acylthiourea complexes: DNA/HSA-binding, anti-migration and cell death in a human breast tumor cell line. **Dalton Transactions**, v. 46, p. 12865–12875, 2017.

COLLIER, W. A.; KRAUSS, F. Zur experimentellen therapie der tumoren. **Zeitschrift für Krebsforschung**, v. 34, n. 1, p. 526–530, 1931.

COVERDALE, J. P. C.; LAROYA-MCCARRON, T.; ROMERO-CANELÓN, I. Designing Ruthenium Anticancer Drugs: What Have We Learnt from the Key Drug Candidates?, **Inorganics**, v. 7 p. 1–15, 2019.

CUNHA, B. N.; VEGAS, L. C.; PLUTIN, A. M.; SILVEIRA, R. B.; HONORATO, J.; OLIVEIRA, K. M.; COMINETTI, M. R.; FERREIRA, A. G.; CASTELLANO, E. E.; BATISTA, A. A. Hydrolysis reaction promotes changes in coordination mode of Ru(II)/acylthiourea organometallic complexes with cytotoxicity against human lung tumor cell lines. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 186, p. 147–156, 2018.

CUNHA, B. N. **Avaliação das propriedades química e citotóxicas de novos compostos organometálicos de Ru(II) com aciltioureas**. Tese de doutorado, Universidade Federal de São Carlos, 2018.

CUNHA, B. N.; DULCEY, L. L.; PLUTIN, A. M.; SILVEIRA, R. G.; HONORATO, J.; CAIRO, R. R.; OLIVEIRA, T. D.; COMINETTI, M. R.; CASTELLANO, E. E.; BATISTA, A. A. Selective coordination mode of acylthiourea ligands in Half- Sandwich Ru(II) complexes and their cytotoxic evaluation. **Inorganic Chemistry**, v. 59, p. 5072–5085, 2020.

DASARI, S.; TCHOUNWOU, P.B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. **European Journal of Pharmacology**, v. 740, p. 364–378, 2014.

DE SOUSA, A. P.; CARVALHO, E. M.; ELLENA, J.; SOUSA, E. H.S.; DE SOUSA, J. R.; LOPES, L. G.F.; FORD, P. C.; HOLANDA, A. K.M. Photochemical studies of cis - [Ru(bpy)<sub>2</sub> (4-bzpy)(CO)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> and cis-[Ru(bpy)<sub>2</sub> (4-bzpy)(Cl)](PF<sub>6</sub>) : Blue light-induced nucleobase binding. **Journal Inorganic Biochemistry**, v. 173, p. 144–151, 2017.

DE SOUZA, A .P.; ELLENA, J.; GONDIM, A. C. S.; LOPES, L. G. F.; SOUZA, E. H. S.; VASCONCELOS, M. A.; TEIXEIRA, E. H.; FORD, P. C.; HOLANDA, A. K. M. Antimicrobial activity of *cis*-[Ru(bpy)<sub>2</sub>(L)(L')] <sup>n+</sup> complexes, where L = 4-(4-chlorobenzoyl)pyridine or 4-(benzoyl)pyridine and L' = Cl<sup>-</sup> or CO. **Polyhedron**, v. 144, p. 88–94, 2018.

DE SOUZA, A. P.; GONDIM, A. C. S.; SOUZA, E. H. S.; LOPES, L. G. F.; TEIXEIRA, E. H.; VASCONCELOS, M. A.; MARTINS, P. H. R.; MEDEIROS, E. J. T.; BATISTA, A. A.; HOLANDA, A. K. M. Biphosphinic ruthenium complexes as the promising antimicrobial agentes. **New Journal of Chemistry**, v. 48, p. 21318–21325, 2020.

DE SOUZA, A. P.; GONDIM, A. C. S.; SOUZA, E. H. S.; VASCONCELOS, M. A.; TEIXEIRA, E. H.; BEZERRA, B. P.; AYLA, A. P.; MARTINS, P. H. R.; LOPES, L. G. F.; HOLANDA, A. K. M. An unusual bidentate methionine ruthenium(II) complex: photo-uncaging and antimicrobial activity. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 25, p. 419–428, 2020b.

DIETZE, F.; SCHMIDT, S.; HOYER, E.; BEYER, L. Hydrophilic Substituted *N*-Acylthioureas - Acidity and Stability of Complexes in Dioxane/Water Mixtures. **Journal of inorganic and General Chemistry**, v. 595, p. 35–43, 1991.

DOUGLASS, I. B.; DAINS, F. B. Some Derivatives of Benzoyl and Furoyl Isothiocyanates and their Use in Synthesizing Heterocyclic Compounds. **Journal of the American Chemical Society**, v. 56, p. 719–721, 1934.

DORAIRAJ, D. P.; HARIBABU, J.; DHARMASIVAM, M.; MALEKSHAH, R. E.; SUBARKHAN, M. K. M.; ECHEVERRIA, C.; KARVEMBU, R. Ru(II)-*p*-Cymene Complexes of Furoylthiourea Ligands for Anticancer Applications against Breast Cancer Cells. **Inorganic Chemistry**, v. 62, p. 11761–11774, 2023.

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

DWYER, F. P., MELLOR, D. P. Chelating agents and metal chelates. **New York: Academic Press**, p. 530. 1964.

FREI, A.; ZUEGG, J.; ELLIOTT, A.G.; BAKER, M.; BRAESE, S.; BROWN, C.; CHEN, F.; DOWSON, C. G.; DUJARDIN, G.; JUNG, N.; KING, A. P.; MANSOUR, A. M.; MASSI, M.; MOAT, J.; MOHAMED, H. A.; RENFREW, K.; RUTLEDGE, P. J.; SADLER, P. J.; TODD, M. H.; WILLANS, C. E.; WILSON, J. J.; COOPER, M. A.; BLASKOVICH, M. A. T. Metal complexes as a promising source for new antibiotics. *Chemical Science*, v. 11, p. 2627–2639, 2020.

FREI, A.; VERDEROSA, A. D.; ELLIOTT, A. G.; ZUEGG, J.; BLASKOVICH, M. A. T. Metals to combat antimicrobial resistance. **Nature Reviews Chemistry**, v. 7 p. 202–224, 2023.

GANDHAVEETI, R.; KONAKANCHI, R.; JYOTHI, P.; BHUVANESH, N. S. O.; ANANDARAM, S. Unusual coordination mode of aroyl/acyl thiourea ligands and their  $\pi$ -arene ruthenium (II) piano-stool complexes: Synthesis, molecular geometry, theoretical studies and biological applications. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 33, 2019.

GASSER, G.; OTT, I.; METZLER-NOLTE, N. Organometallic anticancer compounds. **Journal Medical Chemistry**, v. 54, p. 3–25, 2011.

GEARY, W. J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 7, p. 81–122, 1971.

GHOSH, S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. **Bioorganic Chemistry**, v. 88, p. 102925, 2019.

GIACOMAZZO, G. E.; CONTI, L.; FAGORZI, C.; Pagliai, M.; Andreini, C.; Guerri, A.; Perito, B.; Mengoni, A.; Valtancoli, B.; Giorgi, C. **Inorganic Chemistry**, v. 62, p. 7716–7727, 2023.

GOLBAGHI, G.; GROLEAU, M. C.; SANTOS, Y. L.; DOUCET, N.; DEZIEL, E.; CASTONGUAY, A. Cationic Ru(II) cyclopentadienyl complexes with antifungal activity against several *Candida* species. **ChemBioChem**, v. 21, p. 3112–3119, 2020.

GRATON, J.; BERTHELOT, M.; LAURENCE, C. Hydrogen-bond basicity of  $pK_{HB}$  scale of secondary amines. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions**, v.2, p. 2130–2135, 2001.

HALAWA, E. M.; FADEL, M.; AL-RABIA, M. W.; BEHAIRY, A.; NOUH, N. A.; ABDO, M.; OLGA, R.; FERICEAN, L.; ATWA, A. M.; EL-NABLAWAY, M.; ABDEEN, A. Antibiotic action and resistance: updated review of mechanisms, spread, influencing factors, and alternative approaches for combating resistance, **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, p. 1–17, 2024.

HONORATO, J.; OLIVEIRA, K. M.; LEITE, C. M.; VEGAS, L. C.; NÓBREGA, J. A.; CASTELLANO, E. E.; ELLENA, J.; CORREA, R. S.; BATISTA, A. A. “Half-Sandwich”/Ru<sup>II</sup> anticancer complexes containing triphenylphosphine and p-substituted benzoic acids. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 31, p. 2237–2249, 2020.

HAIRAT, S.; ZAKI, M. Half sandwiched Ruthenium<sup>II</sup> complexes: En route towards the targeted delivery by Human Serum Albumin (HSA). **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 937, p.121732, 2021.

HARTINGER, C. G.; JAKUPEC, M. A.; SEIFRIED, S. Z.; GROESSL, M.; EGGER, A.; BERGER, D. W.; ZORBAS, H.; DYSON, P. J.; KEPPLER, B. K. KP1019, A New redox-active anticancer agent – preclinical development and results of a clinical phase I study in tumor patients. **Chemistry & Biodiversity**, v. 5, p. 2140–2155, 2008.

HARTINGER, C. G.; SEIFRIED, S. Z. JAKUPEC, M. A.; KYNAST, B.; ZORBAS, H.; KEPPLER, B. K. From bench to bedside – preclinical and early clinical development of the anticancer agent indazolium *trans*-[tetrachlorobis(1*H*-indazole)ruthenate(III)] (KP1019 or FFC14A). **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 100, p. 891–904, 2006.

HIRSHFELD, F. L. Bonded-Atom Fragments for Describing Molecular Charge Densities. **Theoretica Chimica Acta**, v. 44, p. 129–138, 1977.

JEYALAKSHMI, K.; HARIBABU, J.; BHUVANESH, N. S. P.; KARVEMBU, R. Half-sandwich RuCl<sub>2</sub>( $\eta^6$ -*p*-cimene) core complexes containing sulfur donor aroylthiourea ligand: DNA and protein binding, DNA cleavage and cytotoxic studies. **Dalton Transactions**, v. 45, p. 12518–12531, 2016.

JEYALAKSHMI, K.; HARIBABU, J.; BALACHANDRAN, C.; BHUVANESH, N. S. P.; EMI, N.; KARVEMBU, R. Synthesis of Ru(II)–benzene complexes containing aroylthiourea ligands, and their binding with biomolecules and in vitro cytotoxicity through apoptosis. **New Journal of Chemistry**, v. 41, p. 2672–2686, 2017.

JURANIC, I. Simple Method for the Estimation of  $pK_a$  of Amines. **Croatica Chemical Acta**, v. 87, p. 343–347, 2014.

KALIDASAN, M.; NAGARAJAPRAKASH, R.; FORBES, S.; MOZHARIVSKYJ, Y.; RAO, K. M. Synthesis, Spectroscopic and Molecular Studies of Half-Sandwich  $\eta^6$ -Arene Ruthenium,  $Cp^*$  Rhodium and  $Cp^*$  Iridium Metal Complexes with Bidentate Ligands. **Journal of Inorganic and General Chemistry**, v. 641, p. 715–723, 2015.

KEPPLER, B. K.; RUPP, W. Antitumor activity of imidazolium-bisimidazole-tetrachlororuthenate (III). **Journal Research Clinical Oncology**, v. 111, p. 166–168, 1986.

KHALID, A.; ARSHAD, N.; CHANNAR, P. A.; SAEED, A.; MIR, M. I.; ABBAS, Q.; EJAZ, S. A.; HÖKELEK, T.; SAEED, A.; TEHZEEB, A. Structure and surface analyses of a newly synthesized acyl thiourea derivative along with its in silico and in vitro investigations for RNR, DNA binding, urease inhibition and radical scavenging activities. **RSC Advances**, v. 12, p. 17194–17207, 2022.

KOCH, K. R.; WANG, Y.; COETZEE, A. Platinum(II) and palladium(II) complexes of *N*-benzoyl-*N'*-propylthiourea ( $H_2L$ ): synthesis and geometric isomer distribution of  $[M(H_2L-S)_2X_2]$  ( $M = Pt^{II}$  or  $Pd^{II}$ ;  $X = Cl_2$ ,  $Br_2$  or  $I_2$ ); crystal structure of *trans*- $[Pd(H_2L-S)_2Br_2]$ . **Journal of the Chemical Society, Dalton transactions**, v. 6, p. 1013–1016, 1999.

LABACH, D. S.; KOHIO, H. P.; TSE, E. A.; PAPARISTO, E.; FRIESEN, N. J.; PANKOVICH, J.; BAZETT, M.; BARR, S. D. The Metallodrug BOLD-100 Is a Potent Inhibitor of SARS-CoV-2 Replication and Has Broad-Acting Antiviral Activity. **Biomolecules**, v. 13, p. 1095, 2023.

LAPASAM, A.; HUSSAIN, O.; PHILLIPS, R. M.; KAMINSKY, W.; KOLLIPARA, M. R. Synthesis, characterization and chemosensitivity studies of halfsandwich ruthenium, rhodium and iridium complexes containing  $\kappa^1$  (*S*) and  $\kappa^2$  (*N,S*) aroylthiourea ligands. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 880, p. 272–280, 2019.

LEIJEN, S.; BURGERS, S. A.; BAAS, P.; PLUIM, D.; TIBBEN, M.; VAN WERKHOVEN, E.; ALESSIO, E.; SAVA, G.; BEIJNEN, J.H.; SCHELLENS, J. H. M. Phase I/II study with ruthenium compound NAMI-A and gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer after first line therapy. **Investigational New Drugs**, v. 33, p. 201–214, 2015.

LI, F.; COLLINS, J. G.; KEENE, F. R. Ruthenium complexes as antimicrobial agents. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 8, p. 2529–2542, 2015.

LIU, S.; LIANG, A.; WU, K.; ZENG, H.; LUO, Q.; WANG, F. Binding of organometallic ruthenium anticancer complexes to DNA: thermodynamic base and sequence selectivity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, p. 2137, 2018.

MALENOV, D. P.; ZARIĆ, S. D. Stacking interactions between ruthenium *p*-cymene complexes: combined crystallographic and density functional study. **CrystEngComm**, 21, 7204–7210, 2019.

MARENICH, A. V.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined

by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 113, p. 6378–6396, 2009.

MARTIN, R. L. Natural transition orbitals. **The Journal of Chemical Physics**, v. 118, p. 4775–4777, 2003.

MAWNAI, I. L.; ADHIKARI, S.; KAMINSKY, W.; KOLLIPARA, M. R. Synthesis of strained complexes of arene d<sup>6</sup> metals with benzoylthiourea and their spectral studies. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 869, p. 26–36, 2018.

MICCI, A. N.; FUMO, J. E.; PIKE, R. D.; LIONETTI, D. Effects of Substituted Triarylphosphine Ligands on Electron Transfer in [(*p*-Cymene)Ru] Complexes. **Organometallics**, v. 43, p. 1912–1921, 2024.

MILLER, S. I. Antibiotic Resistance and Regulation of the Gram-Negative Bacterial Outer Membrane Barrier by Host Innate Immune Molecules. **American Society for Microbiology**, v. 7, 2016.

MITAL, M.; ZIORA, Z. Biological applications of Ru(II) polypyridyl complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 375, p. 434–458, 2018.

MOHAN, N.; SUBARKHAN, M. K. M.; RAMESH, R. Synthesis, antiproliferative activity and apoptosis-promoting effects of arene ruthenium(II) complexes with N,O chelating ligands. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 859, p. 124–131, 2018.

MORRIS, R. E.; AIRD, R. E.; MURDOCH, P. S.; CHEN, H.; CUMMINGS, J.; HUGHES, N. D.; PARSONS, S.; PARKIN, A.; BOYD, G.; JODRELL, D. I.; SADLER, P. J. Inhibition of Cancer Cell Growth by Ruthenium(II) Arene Complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 3616–3621, 2001.

MUNTEANU, A. C.; UIVAROSI, V. Ruthenium Complexes in the Fight against Pathogenic Microorganisms. An Extensive Review, **Pharmaceutics**, v. 13, p. 874, 2021.

MURRAY, B. S.; BABAK, M. V.; HARTINGER, C. G.; DYSON, P. J. The development of RAPTA compounds for the treatment of tumors. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 306, p. 86–114, 2016.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Medical Microbiology**. 8<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 1023p., 2016.

NAMIECINSKA, E.; SADOWSKA, B.; WIECKOWSKA-SZAKIEL, M.; DOLEGA, A.; PASTERNAK, B.; GRAZUL, M.; BUDZISZ, E. Anticancer and antimicrobial properties of novel  $\eta^6$ -*p*-cymene ruthenium(II) complexes containing a N,S-type ligand, their structural and theoretical characterization. **Royal Society of Chemistry**, v. 9, p. 38629–38645, 2019.

NAMIECINSKA, E.; GRAZUL, M.; SADOWSKA, B.; WIECKOWSKA-SZAKIEL, M.; HIKISZ, P.; PASTERNAK, B.; BUDZISZ, E. Arene-Ruthenium(II) Complexes with

Carbothiamidopyrazoles as a Potential Alternative for Antibiotic Resistance in Human. **Molecules**, v. 27, p. 1–24, 2022.

NDAGI, U.; MHLONGO, N.; SOLIMAN, M. E. Metal complexes in cancer therapy - an update from drug design perspective. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 11, p. 599–616, 2017.

NEESE, F. The ORCA program system. **WIREs Computational Molecular Science**, v. 2, p. 73–78, 2012.

NEESE, F. Software update: The ORCA program system–Version 5.0. **WIREs Computational Molecular Science**, v.12, p.1–15, 2022.

OBRADOVIC, D.; NIKOLIC, S.; MILENKOVIC, I.; MILENKOVIC, M.; JOVANOVIC, P.; SAVIC, V.; ROLLER, A. CRNOGORAC, M. D.; STANOJKOVIC, T.; GRGURI-SIPKAA, S. Synthesis, characterization, antimicrobial and cytotoxic activity of novel half-sandwich Ru(II) arene complexes with benzoylthiourea derivatives. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 210, p. 11164, 2020.

OLIVEIRA, M. I.; CHUY, G. P.; VIZZOTTO, B. S.; BURROW, R. A.; LANG, E. S.; SANTOS, S. S. Synthesis, characterization and biological applications of bismuth(III) complexes with aroylthiourea ligands. **Inorganica Chimica Acta**, v. 512, p. 119871, 2020.

O' REILLY, B.; PLUTÍN, A.M.; PÉREZ, H.; CALDERÓN, O.; RAMOS, R.; MARTÍNEZ, R.; TOSCANO, R. A.; DUQUE, J.; RODRÍGUEZ-SOLLA, H.; MARTÍNEZ-ALVAREZ, R.; SUÁREZ, M.; MARTÍN, N. Synthesis and structural characterization of cobalt(II) and copper(II) complexes with *N,N*-disubstituted-*N'*-acylthioureas. **Polyhedron**, v. 36, p. 133–140, 2012.

PAL, M.; NANDI, U.; MUKHERJEE, D. Detailed account on activation mechanisms of ruthenium coordination complexes and their role as antineoplastic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 150, p. 419–445, 2018.

PARVEEN, S.; TONG, K. K. H.; RAUF, M. K.; KUBANIK, M.; SHAHEEN, M. A.; SCHNEL, T.; JAMIESON, S. M. F.; HANIF, M.; HARTINGER, C. G. Coordination Chemistry of Organoruthenium Compounds with Benzoylthiourea Ligands and their Biological Properties. **Chemistry An Asian Journal**, v. 14, p. 1262–1270, 2019.

PERDEW, J. P. Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. **Physical Review B**, v. 33, p. 8822–8824, 1986.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**. Third ed.; Pergamon Press, Reino Unido, 1988.

PATRA, M.; JOSHI, T.; PIERROZ, V.; INGRAM, K.; KAISER, M.; FERRARI, S.; SPINGLER, B.; KEISER, J.; GASSER, G. DMSO-Mediated Ligand Dissociation: Renaissance for Biological Activity of *N*-Heterocyclic-[Ru( $\eta^6$ -arene)Cl<sub>2</sub>] Drug Candidates. **Chemistry A European Journal**, v.19, p. 14768–14772, 2013.

PETTERSEN, E. F.; GODDARD, T. D.; HUANG, C. C.; COUCH, G. S.; GREENBLATT, D. M.; MENG, E. C.; FERRIN, T. E. UCSF Chimera. A Visualization System for Exploratory Research and Analysis. **Journal of Computational Chemistry**, v. 25, p. 1605–1612, 2004.

PLUTIN, A. M.; ALVAREZ, A.; MORCELO, R.; RAMOS, R.; SANCHEZ, O. C.; CASTELLANO, E. E.; SILVA, M.; VILLARREAL, W.; COLINA-VEGAS, L.; PAVAN, F. R.; BATISTA, A. A. Structure/Activity of Pt<sup>II</sup>/*N,N*-Disubstituted-*N'*-acylthiourea Complexes: Anti-Tumor and Anti-*Mycobacterium tuberculosis* Activities. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 29, p. 1256–1267, 2018.

PISIEWICZ, S.; RUST, J.; LEHMANN, C. W.; MOHR, F. Cationic palladium(II), platinum(II) and ruthenium(II) complexes containing a chelating difluoro-substituted thiourea ligand. **Polyhedron**, v. 29, p. 1968–1972, 2010.

RAMOTOWSKA, S.; WYSOCKA, M.; BRZESKI, J.; CHYLEWSKA, A.; MAKOWSKI, M. A comprehensive approach to the analysis of antibiotic-metal complexes. **Trends in Analytical Chemistry**, v.123, p. 115771, 2020.

RIBEIRO, G. H.; COSTA, A. R.; SOUZA, A. R.; SILVA, F. V.; MARTINS, F.T.; PLUTIN, A. M.; BATISTA, A. A. An overview on the anticancer activity of Ru(II)/acylthiourea complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 488, p. 215161, 2023.

ROGALA, P.; JABLONSKA-WAWRZYCKA, A.; CZERWONKA, G.; KAZIMIERCZUK, K.; GALCZYNSKA, K.; MICHALKIEWICZ, S.; KALINOWSKA-TLUSCIK, J.; KARPIEL, M.; KLIKA, K. D. Synthesis, Characterization and Biological Investigations of Half-Sandwich Ruthenium(II) Complexes Containing Benzimidazole Moiety. **Molecules**, v. 28, 2023.

ROHINI, G.; HARIBABU, J.; SHEEBA, M. M.; ANEESRAHMAN, K. N.; BHUVANESH, N. S. P.; BALACHANDRAN, C.; KARVEMBU, R.; SREEKANTH, A. **ChemistrySelect**, v. 3, p. 18–28, 2018.

ROSENBERG, B.; VAN CAMP, L.; KRIGAS, T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. **Nature**, v. 205, p. 698–699, 1965.

ROSENBERG B.; VAN CAMP L.; TROSKO J.E.; MANSOUR V.H. Platinum compounds: A new class of potent antitumour agents. **Nature**, v. 222, p. 385–386, 1969.

RUSANOV, D. A.; ZOU, J.; BABAK, M. V. Biological Properties of Transition Metal Complexes with Metformin and Its Analogues, **Pharmaceuticals**, v. 15, p. 453, 2022.

SAEED, A.; KHURSHID, A.; JASINSKI, J. P.; POZZI, C. G.; FANTONI, A. C.; ERBEN, M. F. Competing intramolecular N-H...O=C hydrogen bonds and extended intermolecular network in 1-(4-chlorobenzoyl)-3-(2-methyl-4-oxopentan-2-yl) thiourea analyzed by experimental and theoretical methods. **Chemical Physics**, v. 36, p. 39–46, 2014.

SAHIN, D.; KEPEKCI, R. A.; FEIZI-DEHNAYEBI, M.; AKKOC, S.; CUEVAS-VICARIO, J. V.; MICALÉ, N. Biological Activities, DFT Calculations, and Molecular Docking Simulation of Thymol-Based Compounds. **ChemistrySelect**, v. 9, p. 1–11, 2024.

SANTOS, S. S. **Análise estrutural de complexos derivados de telúrio**. Tese de doutorado, Universidade Federal de Santa Maria, 2011.

SATHISHKUMAR, P. N.; RAVEENDRAN, N.; BHUVANESH, N. S. P.; KARVEMBU, R. Chemoselective transfer hydrogenation of nitroarenes, ketones and aldehydes using acylthiourea based Ru(II)(*p*-cymene) complexes as precatalysts. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 876, p. 57–65, 2018.

SCHWADE, V. D. **Compostos de coordenação envolvendo aroil (*N,N*-dialquilcalcogenoureias) monopodais e bipodais**. Tese de doutorado, Universidade Federal de Santa Maria, 2014.

SCOLARO, A.; BERGAMO, L.; BRESCACIN, L.; DELFINO, R. COCCHIETTO, M.; LAURENCZY, G.; GELDBACH, T. J.; SAVA, G.; DYSON, P. J. *In Vitro* and *in Vivo* Evaluation of Ruthenium(II)-Arene PTA Complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, p. 4161–4171, 2005.

SHADAP, L.; BANOTHU, V.; ADEPALLY, U.; ADHIKARI, S.; KOLLIPARA, M. R. Variable structural bonding modes and antibacterial studies of thiosemicarbazone ligands of ruthenium, rhodium, and iridium metal complexes. **Coordination Chemistry**, v. 73, p. 175–187, 2020.

SHEEBA, M. M.; TAMIZH, M. M.; FARRUGIA, L. J.; ENDO, A.; KARVEMBU, R. Chiral ( $\eta^6$ -*p*-Cymene)ruthenium(II) Complexes Containing Monodentate Acylthiourea Ligands for Efficient Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones. **Organometallics**, v. 33, p. 540–550, 2014.

SHEEBA, M. M.; PREETHI, S.; NIJAMUDHEEN, A.; TAMIZH, M. M.; DATTA, A.; FARRUGIAD, L. J.; KARVEMBU, R. Half-sandwich Ru( $\eta^6$ -C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>) complexes with chiral aroylthioureas for enhanced asymmetric transfer hydrogenation of ketones—experimental and theoretical studies. **Catalysis Science & Technology**, v. 5, p. 4790–4799, 2015.

SHEEBA, M. M.; TAMIZH, M. M.; BABU, S. G.; BHUVANESH, N. S. P.; KARVEMBU, R. Ru(II)-*p*-cymene complexes containing esters of chiral D/L-phenylalanine derived aroylthiourea ligands for enantioselective reduction of pro-chiral ketones. **RSC Advances**, v. 6, p. 68494–68503, 2016.

SHEEBA, M. M.; TAMIZH, M. M.; FARRUGIA, L. J.; KARVEMBU, R. Asymmetric hydrogenation of pro-chiral ketones catalyzed by chiral Ru(II)-benzene organometallic compounds containing amino acid based aroylthiourea ligands. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 831, p. 45–49, 2017.

SHEEBA, M. M.; TAMIZH, M. M.; BHUVANESH, N. S. P.; KARVEMBU, R. Water soluble Ru (II)-*p*-cymene complexes of chiral aroylthiourea ligands derived from

unprotected D/L-alanine as proficient catalysts for asymmetric transfer hydrogenation of ketones. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 33, p. 4667, 2019.

SHELDRICK, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta Crystallographica Section C Structural Chemistry**, v. 71, p. 3–8, 2015.

SHELDRICK, G. M. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure Determination. **Acta Crystallographica Section A Foundations and Advances**, v. 71, p. 3–8, 2015b.

SILVA, J. P.; FUGANTI, O.; KRAMER, M. G.; FACCHIN, G.; AQUINO, L. E. N.; ELLENA, J.; BACK, D. F.; GONDIM, A. C. S.; SOUZA, E. H. S.; LOPES, L. G. F.; MACHADO, S.; GUIMARÃES, I. D. L.; WOHNATH, K.; ARAUJO, M. P. Electrochemical, mechanistic, and DFT studies of amine derived diphosphines containing Ru(II)–cymene complexes with potent in vitro cytotoxic activity against HeLa and triple-negative breast cancer cells MDA-MB-231. **Dalton Transactions**, v. 49, p. 16498, 2020.

SINDHUJA, D.; GOPIRAMAN, M.; VASANTHAKUMAR, P.; BHUVANESH, N.; KARVEMBU, R. Ruthenium–*p*-cymene complexes with acylthiourea, and its heterogenized form on graphene oxide act as catalysts for the synthesis of quinoxaline derivatives. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 949, 121933, 2021.

SINGH, T.; KISHAN, R.; KUMAR, P. Solution behavior of half sandwich ruthenium(II) complexes ligated by *sym N,N'*- diarylthiourea: Structural aspects and temperature dependent NMR. **Journal of Molecular Structure**, v. 1267, p. 33575, 2022.

SNYDER, D. S.; MCINTOSH, T. J. The lipopolysaccharide barrier: correlation of antibiotic susceptibility with antibiotic permeability and fluorescent probe binding kinetics. **Biochemistry**, v. 39, p. 11777–11787, 2000.

SUBARKHAN, M. K. M.; RAMESH, R. Ruthenium(II) arene complexes containing benzhydrazone ligands: synthesis, structure and antiproliferative activity. **Inorganic Chemistry Frontiers**, v. 3, p. 1245–1255, 2016.

SWAMINATHAN, S.; HARIBABU, J.; KALAGATUR, N. K.; KONAKANCHI, R.; BALAKRISHNAN, N.; BHUVANESH, N.; KARVEMBU, R. Synthesis and Anticancer Activity of [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>6</sup>-arene)(aroylthiourea)] Complexes–High Activity against the Human Neuroblastoma (IMR-32) Cancer Cell Line. **ACS Omega**, v. 4, p. 6245–6256, 2019.

SWAMINATHAN, S.; HARIBABU, J.; SUBARKHAN, M. K. M.; GAYATHRI, D.; BALAKRISHNAN, N.; BHUVANESH, N.; ECHEVERRIA, C.; KARVEMBU, R. Impact of aliphatic acyl and aromatic thioamide substituents on the anticancer activity of Ru(II)-*p*-cymene complexes with acylthiourea ligands–in vitro and in vivo studies. **Dalton Transactions**, v. 50, p. 16311, 2021.

SWAMINATHAN, S.; HARIBABU, J.; KALAGATUR, N. K.; NIKHIL, M.; BALAKRISHNAN, N.; BHUVANESH, N. S. P.; KADIRVELU, K.; KOLANDAIVEL, P.; KARVEMBU, R. Tunable Anticancer Activity of Furoylthiourea-Based Ru<sup>II</sup>–Arene

Complexes and Their Mechanism of **Chemistry: A European Journal**, v. 27, p. 7418 – 7433, 2021b.

SWAMINATHAN, S.; HARIBABU, J.; BALAKRISHNAN, N.; VASANTHAKUMAR, P.; KARVEMBU, R. Piano stool Ru(II)-arene complexes having three monodentate legs: A comprehensive review on their development as anticancer therapeutics over the past decade. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 459, p. 214403, 2022.

SWAMINATHAN, S.; HARIBABU, J.; SUBARKHAN, M. K. M.; MANONMANI, G.; SENTHILKUMAR, K.; BALAKRISHNAN, N.; BHUVANESH, N.; ECHEVERRIA, C.; KARVEMBU, R. Coordination Behavior of Acylthiourea Ligands in Their Ru(II)-Benzene Complexes-Structures and Anticancer Activity. **Organometallics**, v. 41, p. 1621–1639, 2022b.

THOTA, S.; RODRIGUES, D. A.; CRANS, D. C.; BARREIRO, E. J. Ru(II) compounds: Next-Generation Anticancer Metallotherapeutics?. **Journal of Medical Chemistry**, v. 61, 5805–5821, 2018.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 12<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed, 964p., 2017.

TRONDL, R.; HEFFETER, P.; KOWOL, C. R.; JAKUPEC, M. A.; BERGER, W.; KEPPLER, B. K. NKP-1339, the first ruthenium-based anticancer drug on the edge to clinical application. **Chemical Science**, v. 5, p. 2925–2932, 2014.

VEKILOV, P. G.; CHUNG, S.; OLAFSON, K. N. Shape change in crystallization of biological macromolecules. **MRS Bulletin**, v. 41, p. 375–380, 2016.

VAN LENTHE, E.; SNIJDERS, J.G.; BAERENDS, E. J. The zeroorder regular approximation for relativistic effects: The effect of spin-orbit coupling in closed shell molecules. **The Journal of Chemical Physics**, v. 105, p. 6505–6516, 1996.

WEIGEND, F.; AHLRICHSB, 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 Journal**, v. 7, p. 3297–3305, 2005.

WEIGEND, F. Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 8, p. 1057–1065, 2006.

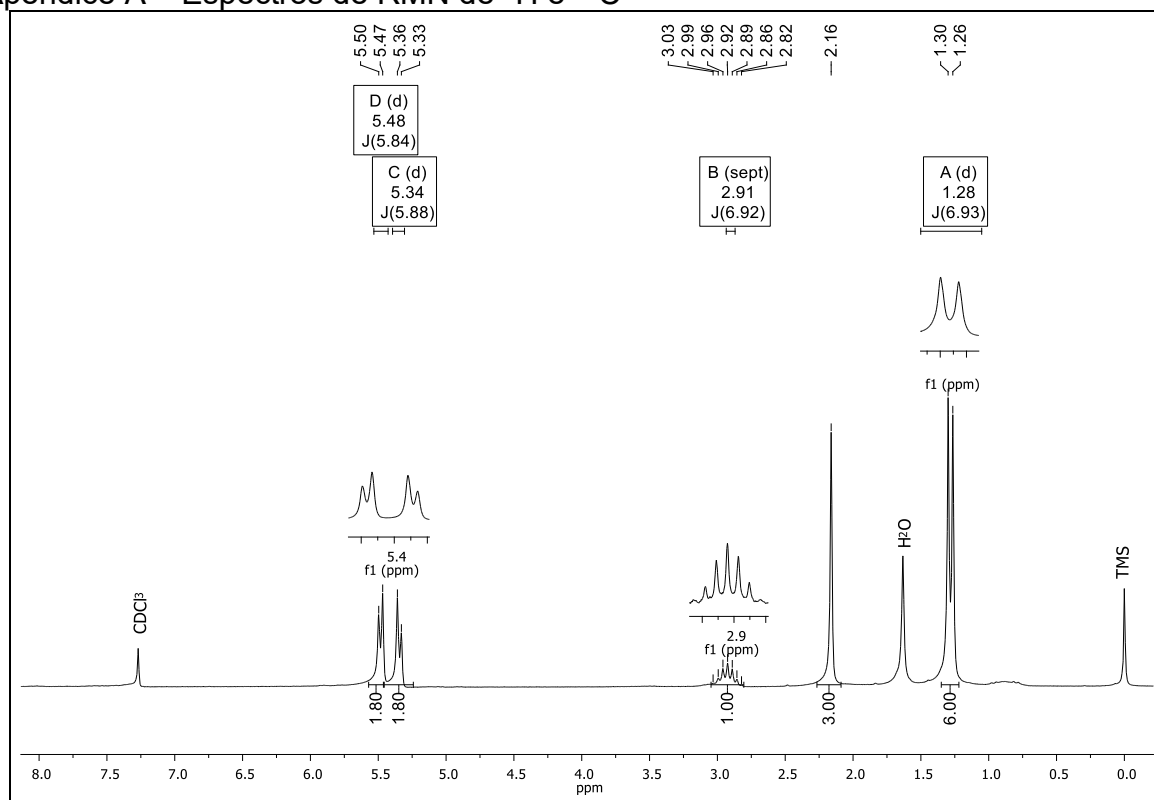
WHO. Bacterial Priority Pathogens List. **World Health Organization**, Geneva, 2024.

ZAHIROVIC, A.; FETAHOVIC, S.; FEIZI-DEHNAYEBI, M.; VISNJEVAC, A.; BESTAGAJEVIC, R.; KOZARIC, A.; MARTIC, L.; TOPCAGIC, A.; ROCA, S. Dual Antimicrobial-Anticancer Potential, Hydrolysis, and DNA/BSA Binding Affinity of a Novel Water-Soluble Ruthenium-Arene Ethylenediamine Schiff base (RAES) Organometallic. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 318, 124528, 2024.

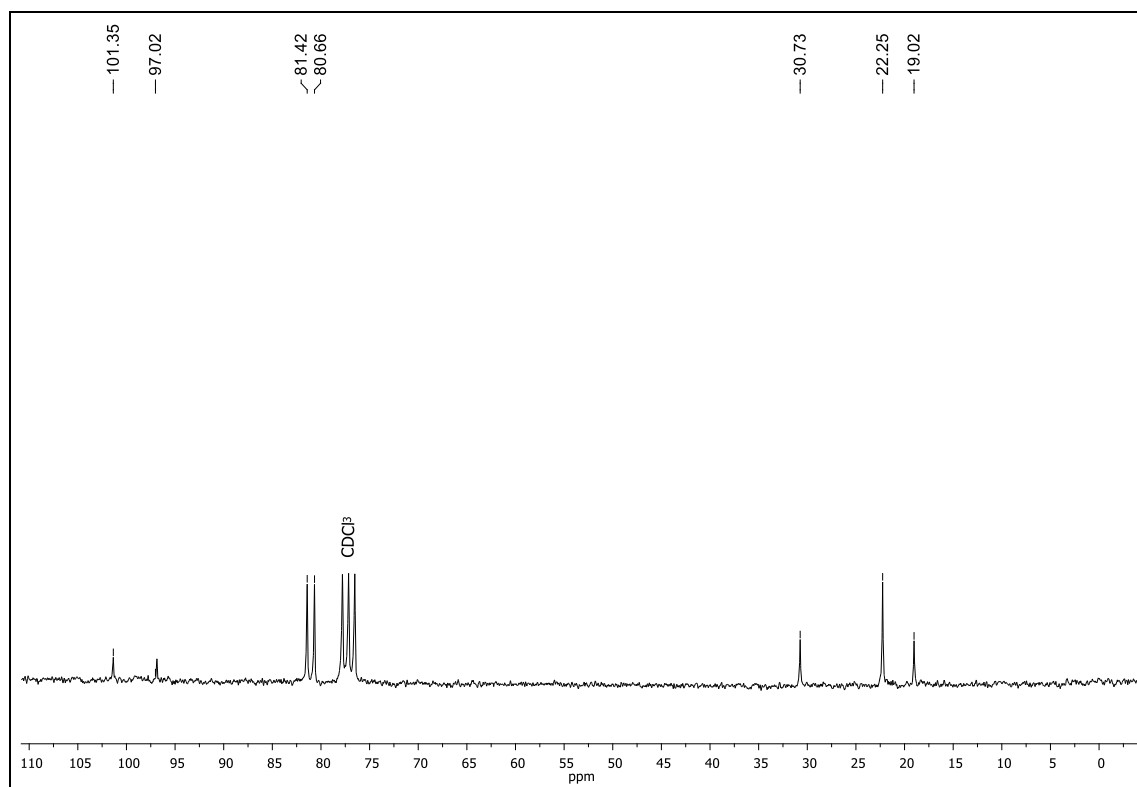
ZAKI, M.; HAIRAT, S.; AAZAM, E. S. Scope of organometallic compounds based on transition metal-arene systems as anticancer agents: starting from the classical paradigm to targeting multiple strategies. **The Royal Society of Chemistry**, v. 9, p. 3239–3278, 2019.

## APÊNDICES

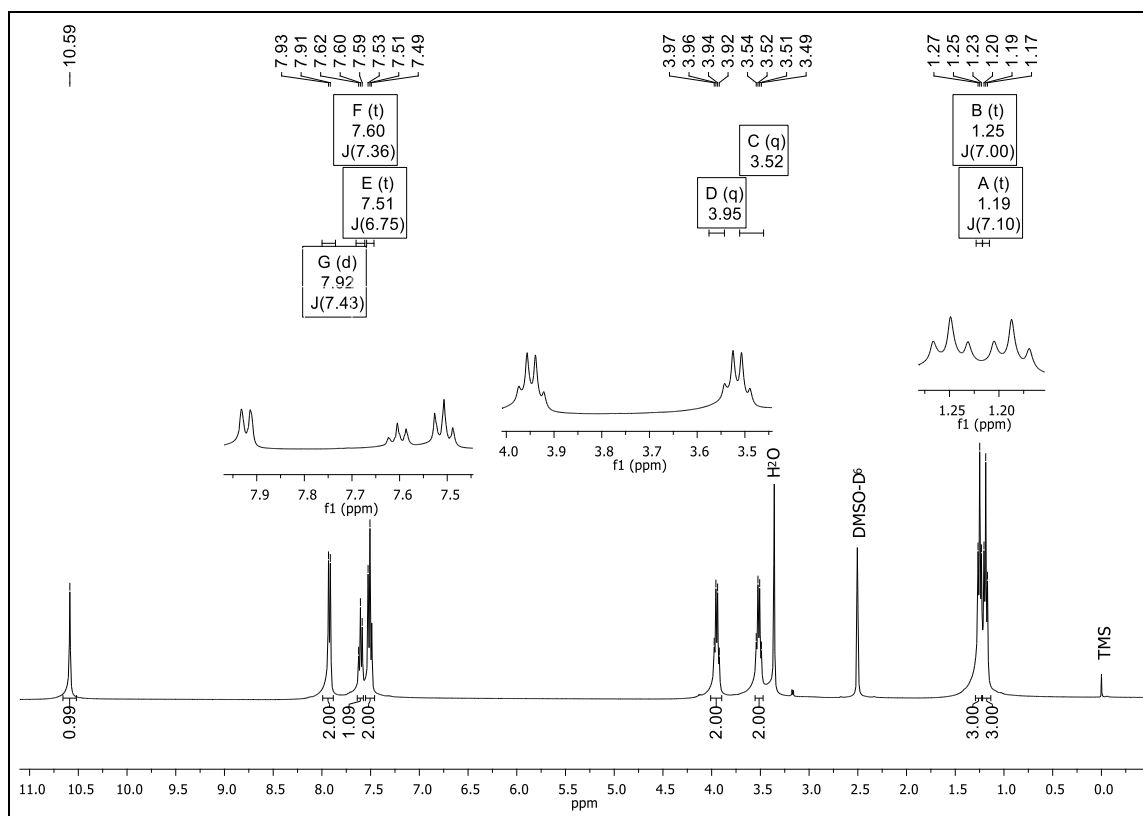
### Apêndice A – Espectros de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$



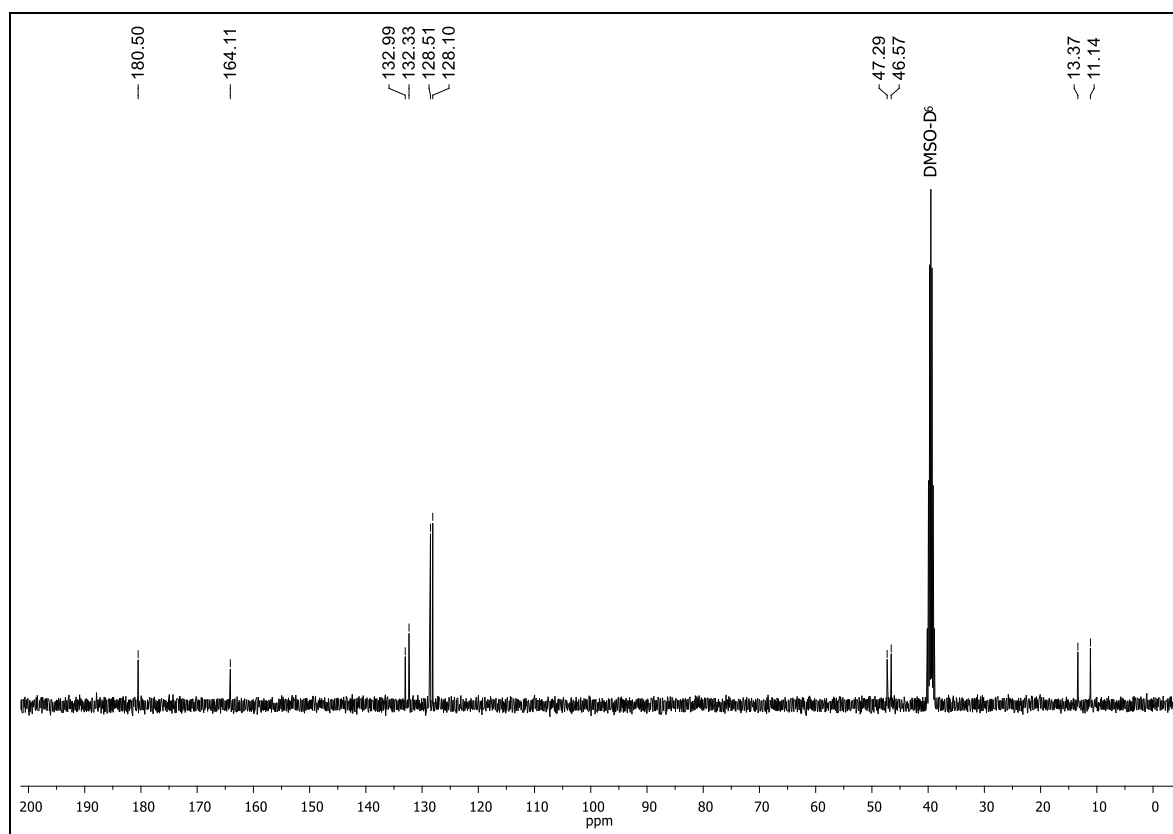
A1 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do dímero  $[\text{Ru}(\text{p-cim})\text{Cl}_2]_2$ , obtido em  $\text{CDCl}_3$ .



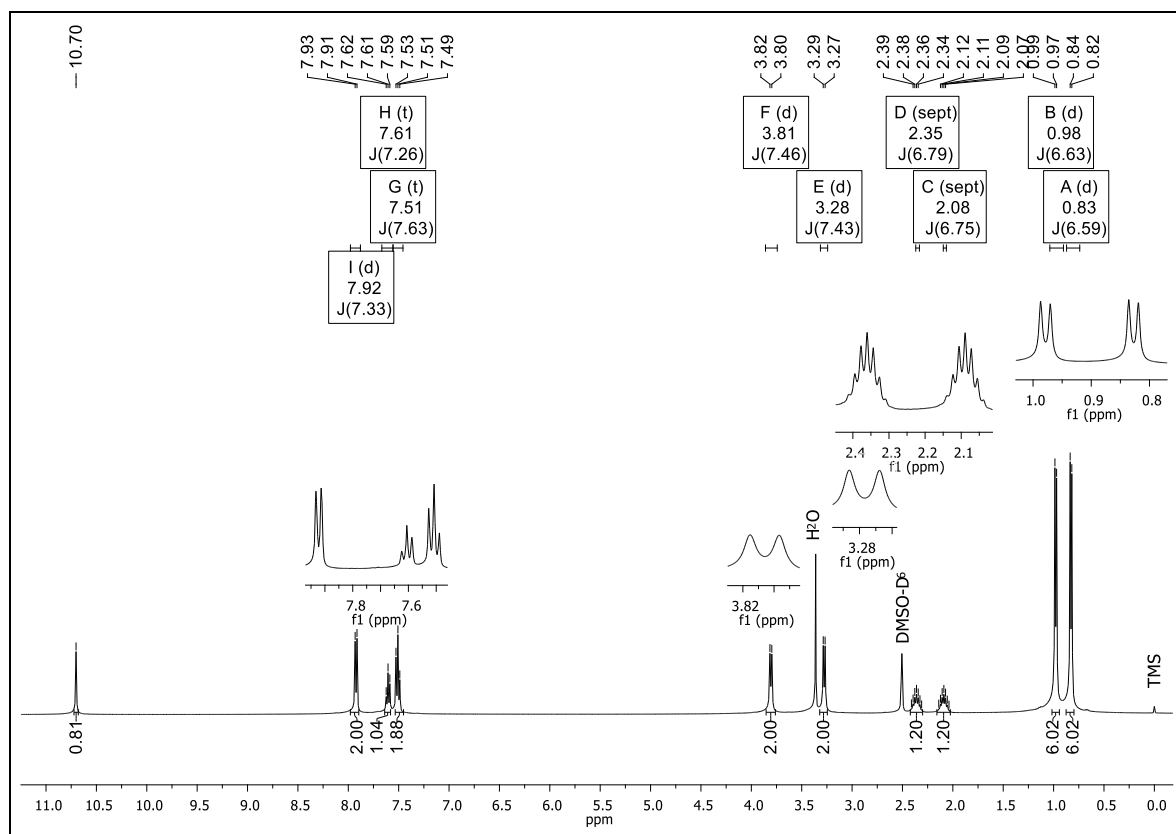
A2 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do dímero  $[\text{Ru}(\text{p-cim})\text{Cl}_2]_2$ , obtido em  $\text{CDCl}_3$ .



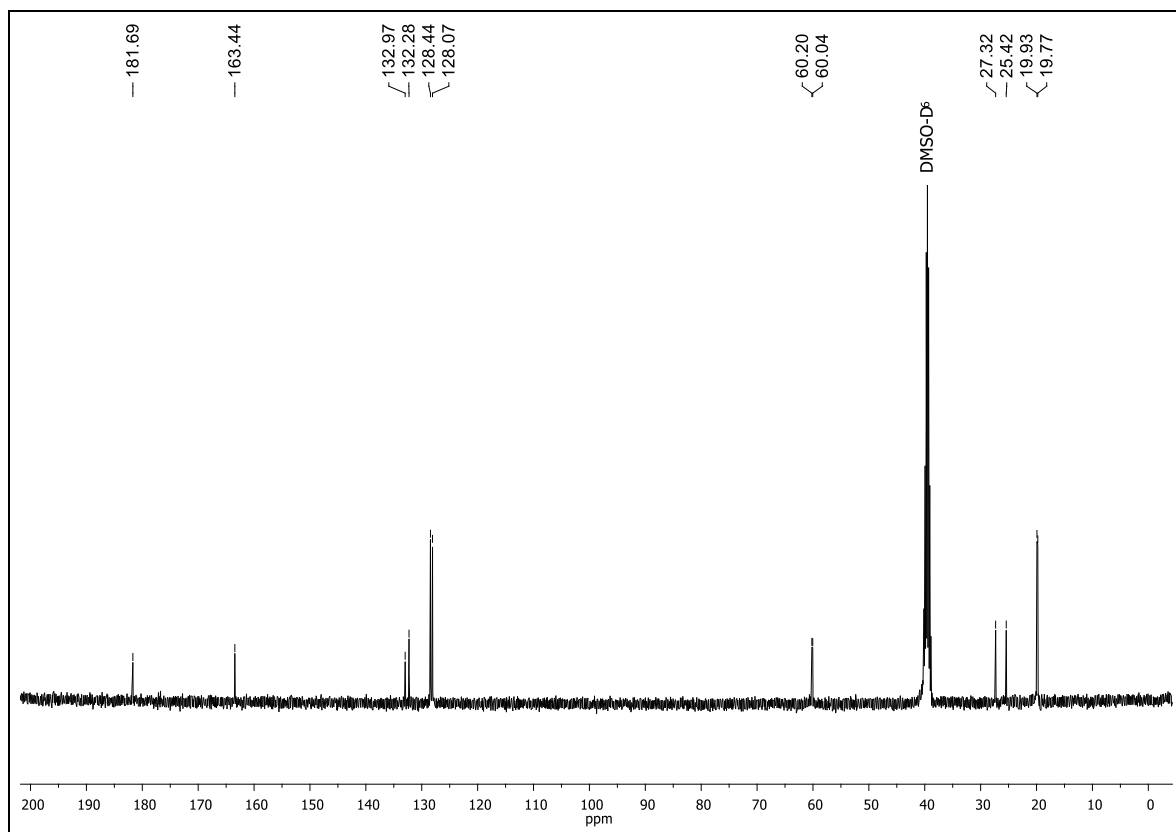
A3 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante (**HL<sup>a</sup>**), obtido em DMSO- $\text{d}_6$ .



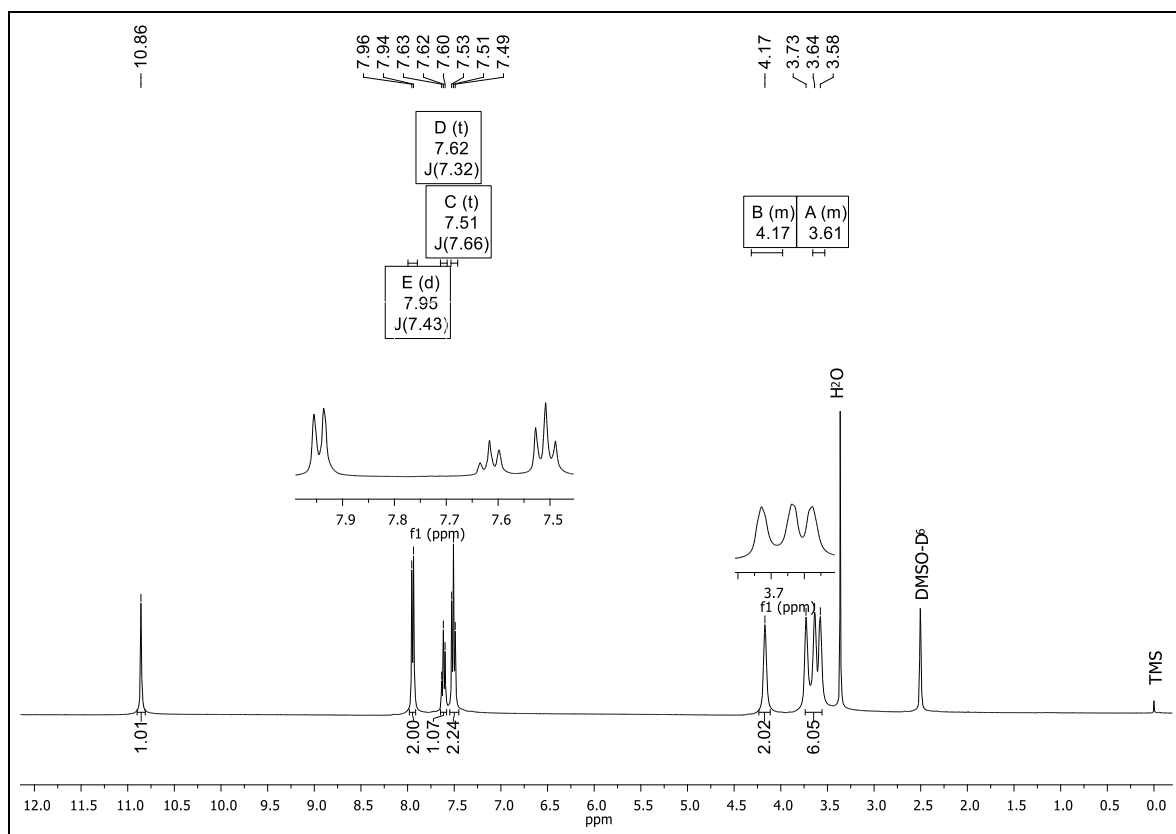
A4 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante (**HL<sup>a</sup>**), obtido em DMSO- $\text{d}_6$ .



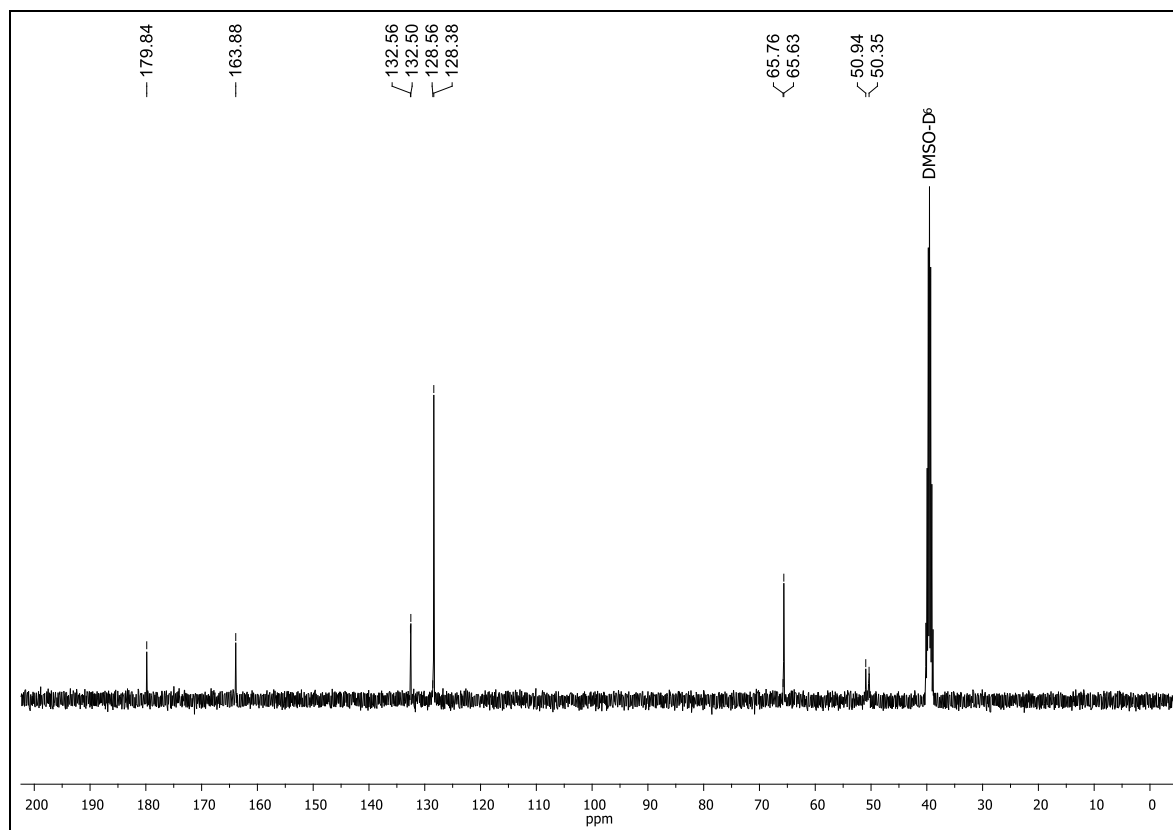
A5 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante (**HL<sup>b</sup>**), obtido em DMSO- $\text{d}_6$ .



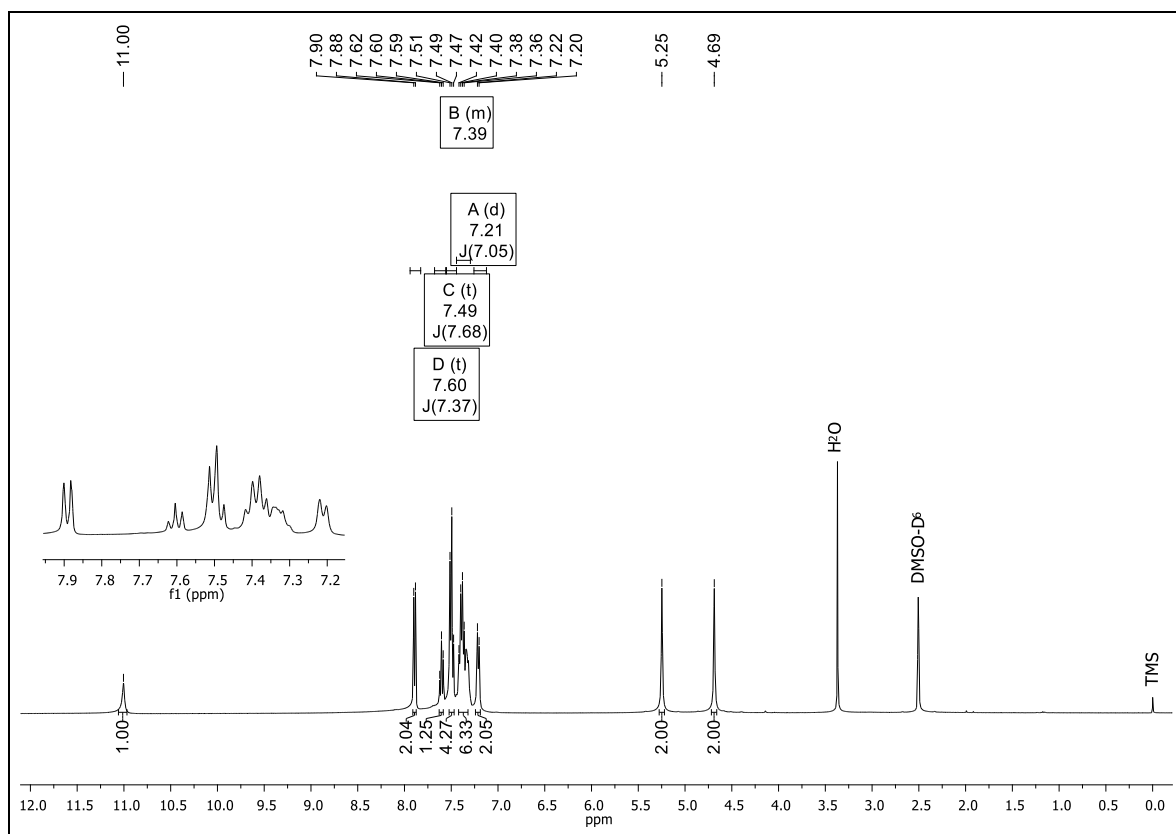
A6 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante (**HL<sup>b</sup>**), obtido em DMSO- $\text{d}_6$ .



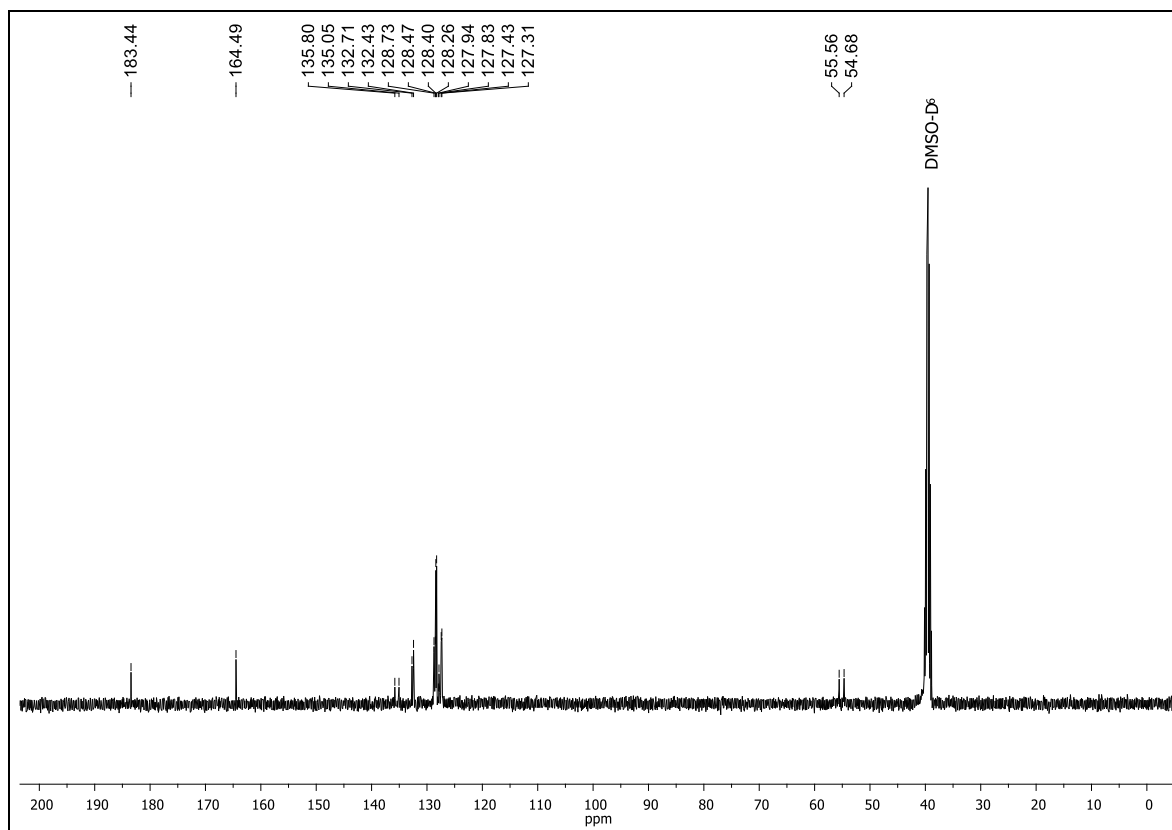
A7 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do ligante (**HL<sup>c</sup>**), obtido em DMSO-d<sub>6</sub>.



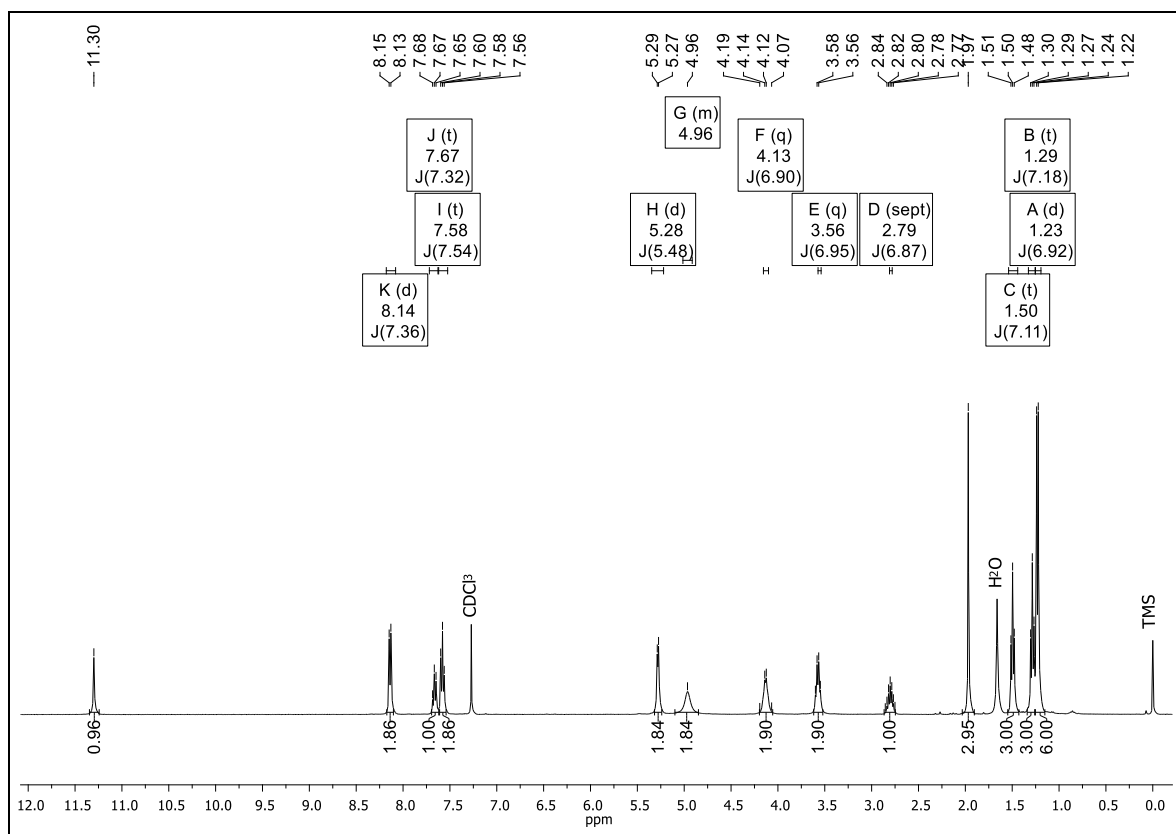
A8 – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do ligante (**HL<sup>c</sup>**), obtido em DMSO-d<sub>6</sub>.



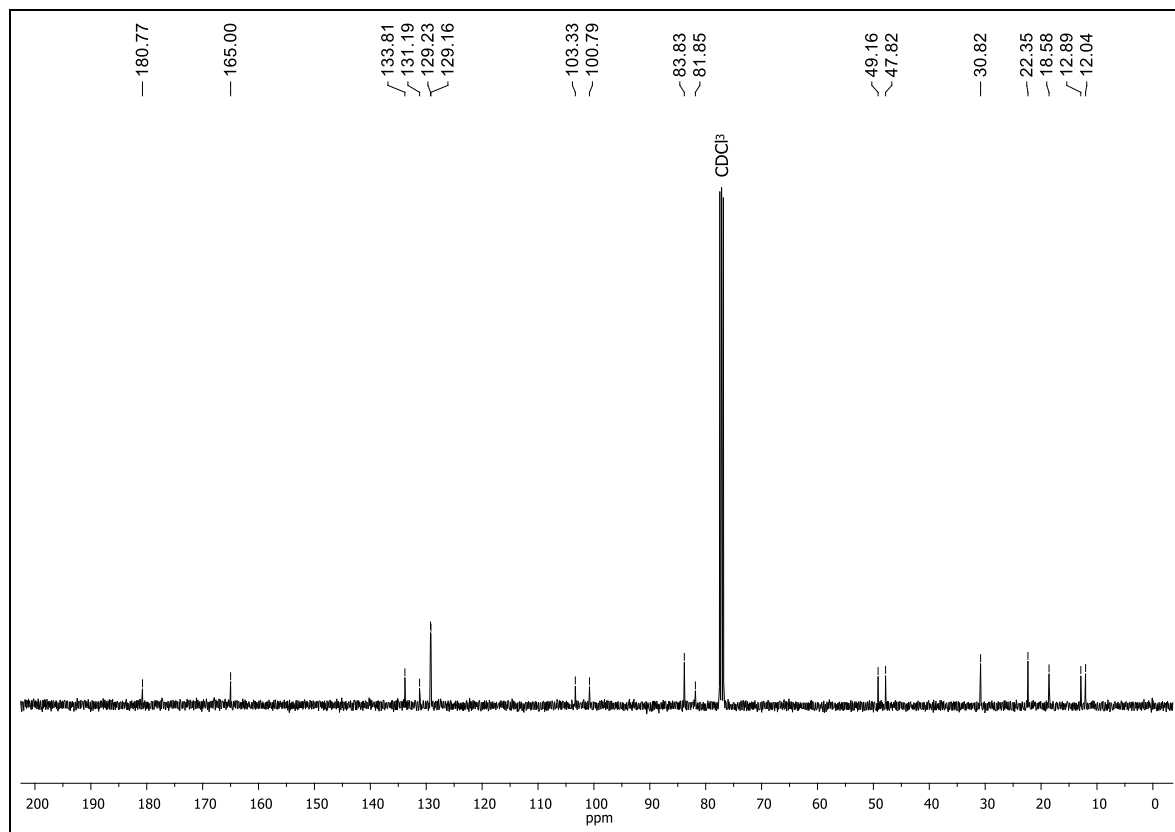
A9 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ligante (**HL<sup>d</sup>**), obtido em DMSO- $\text{d}_6$ .



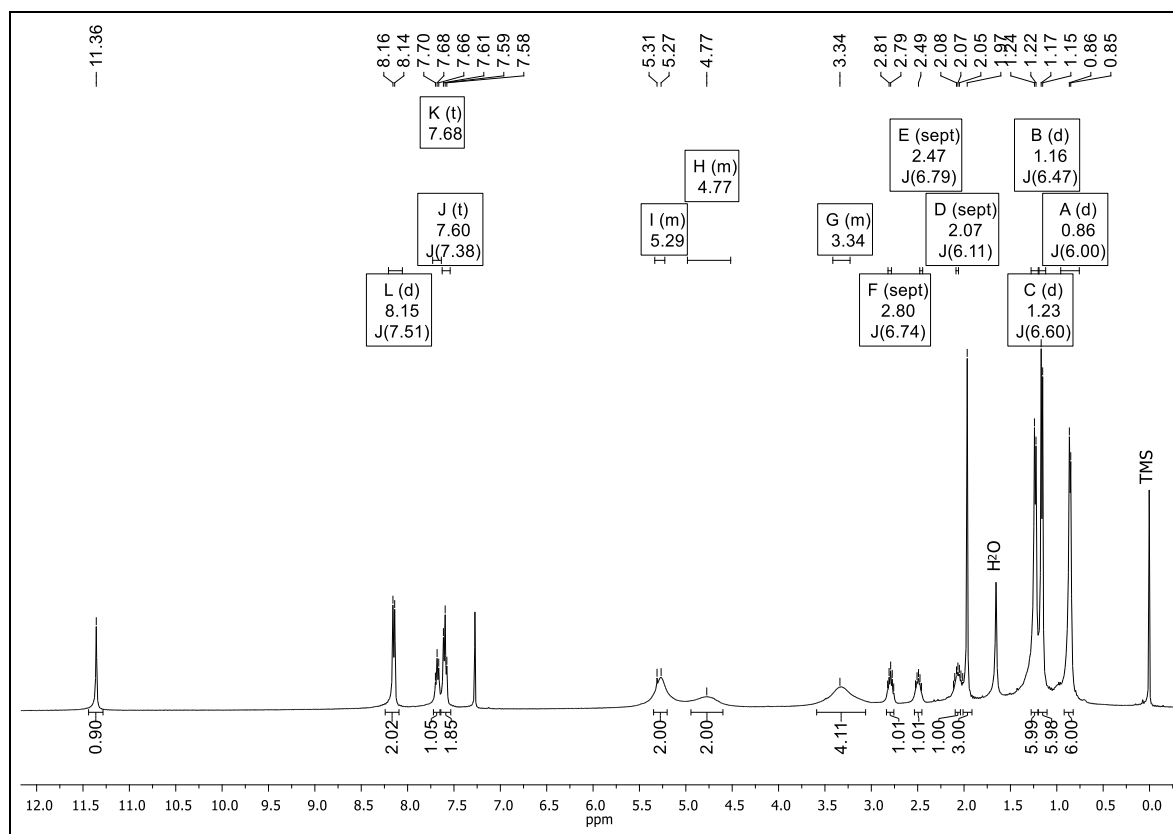
A10 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ligante (**HL<sup>d</sup>**), obtido em DMSO- $\text{d}_6$ .



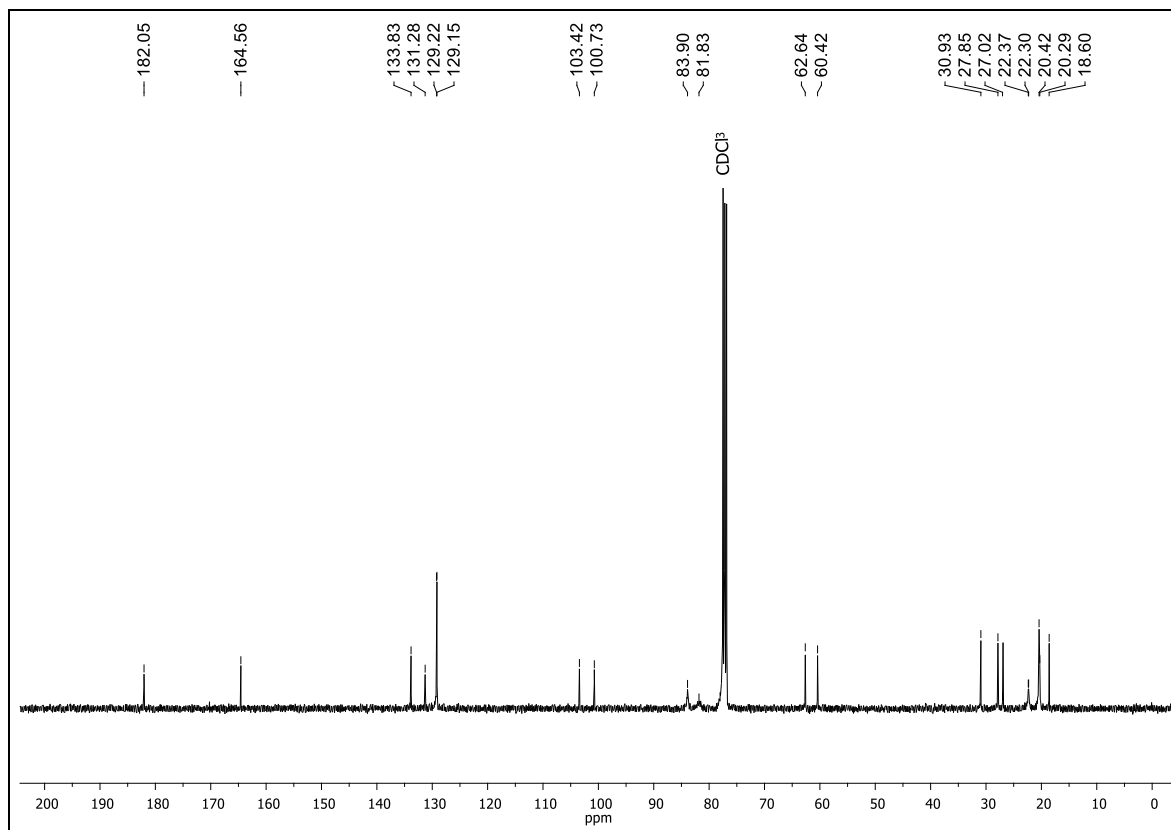
A11 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do complexo **1a**, obtido em CDCl<sub>3</sub>.



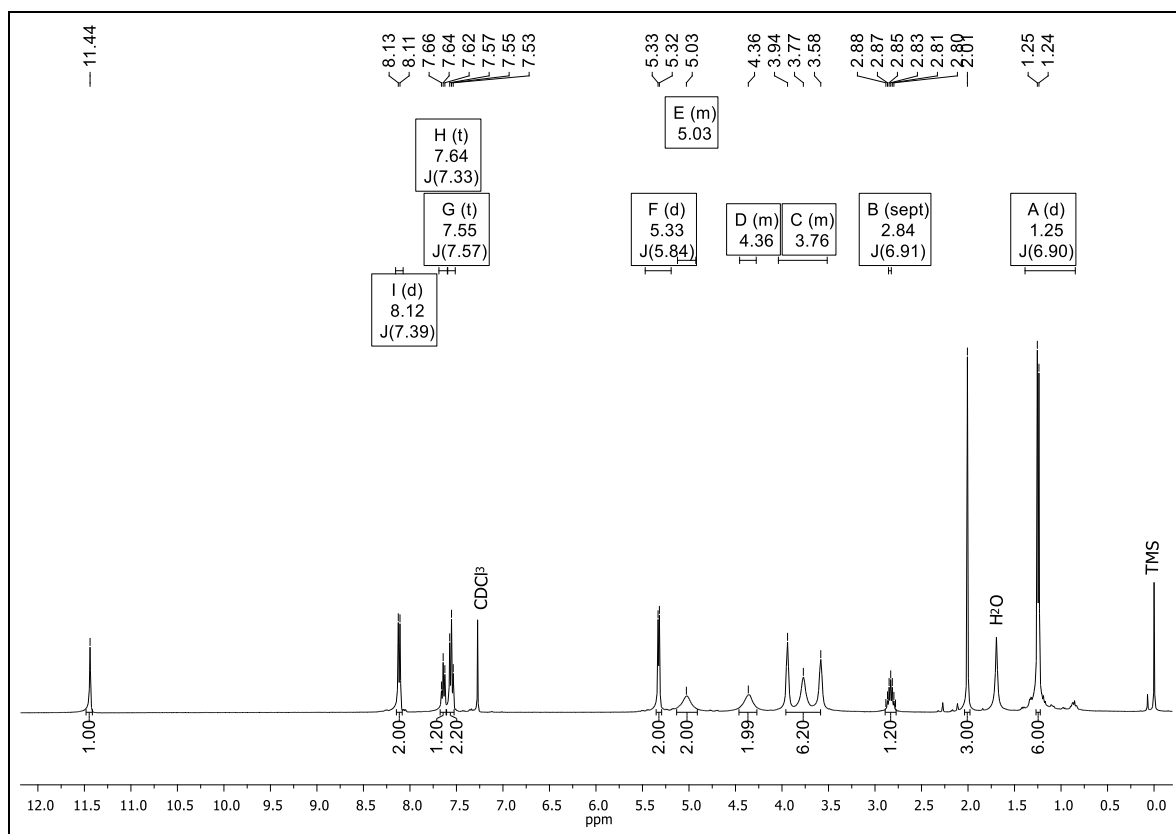
A12 – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do complexo **1a**, obtido em CDCl<sub>3</sub>.



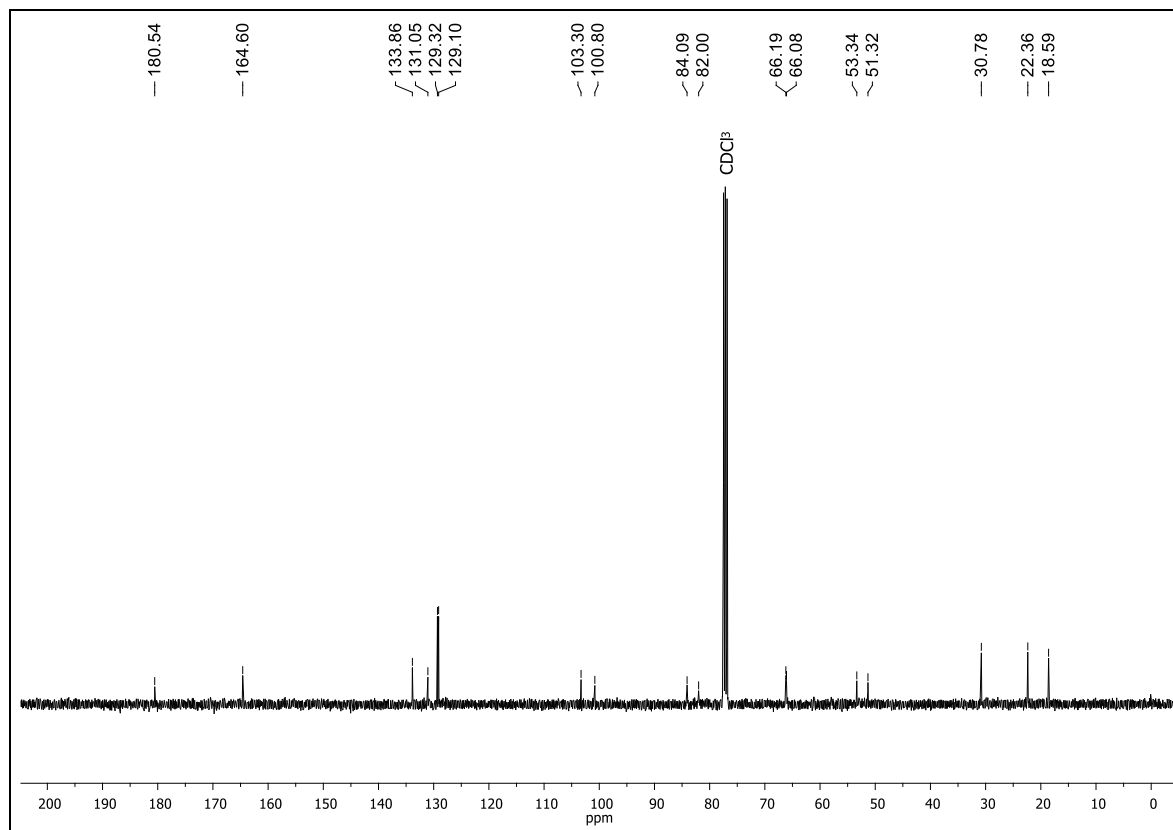
A13 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do complexo **1b**, obtido em CDCl<sub>3</sub>.



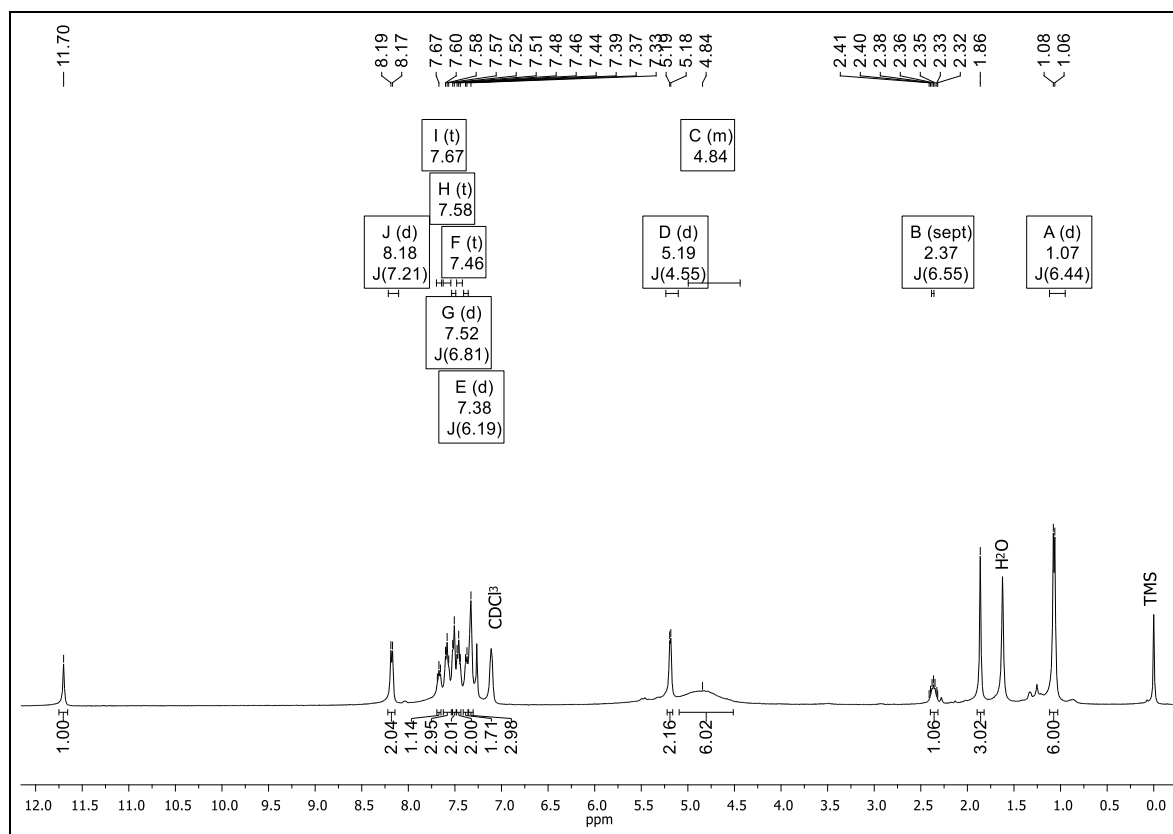
A14 – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do complexo **1b**, obtido em CDCl<sub>3</sub>.



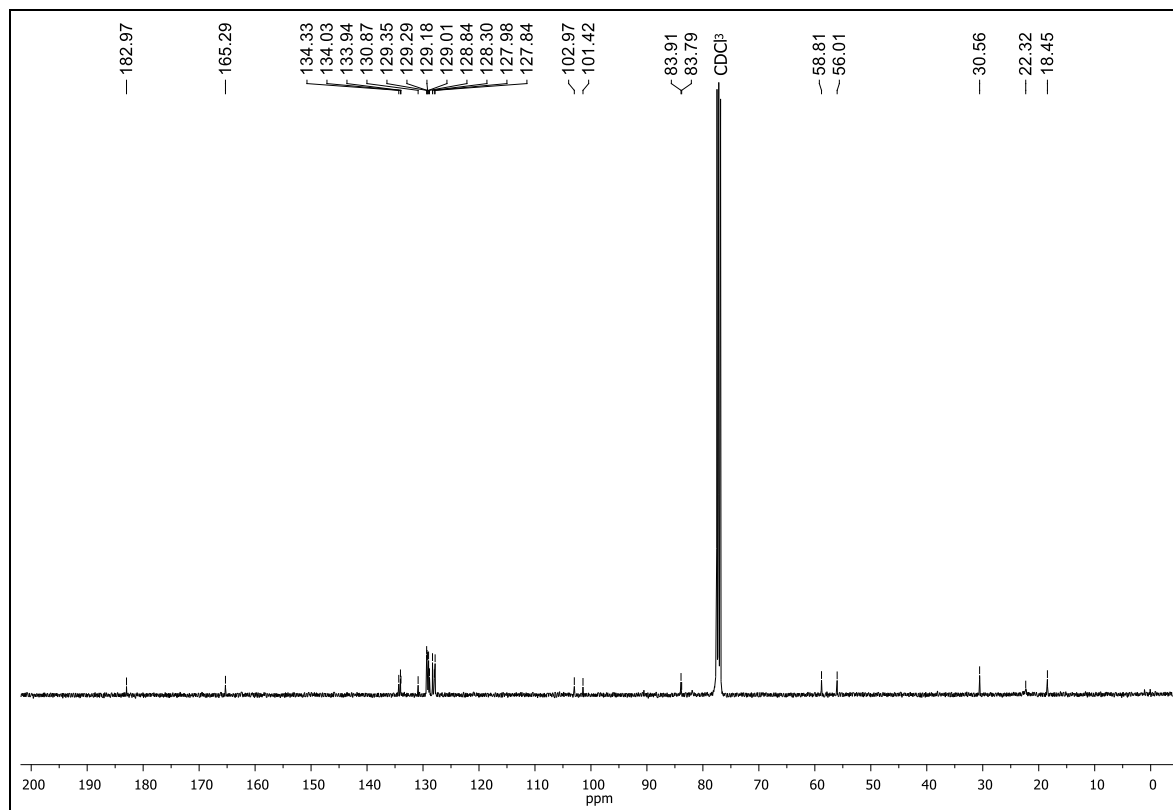
A15 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do complexo **1c**, obtido em CDCl<sub>3</sub>.



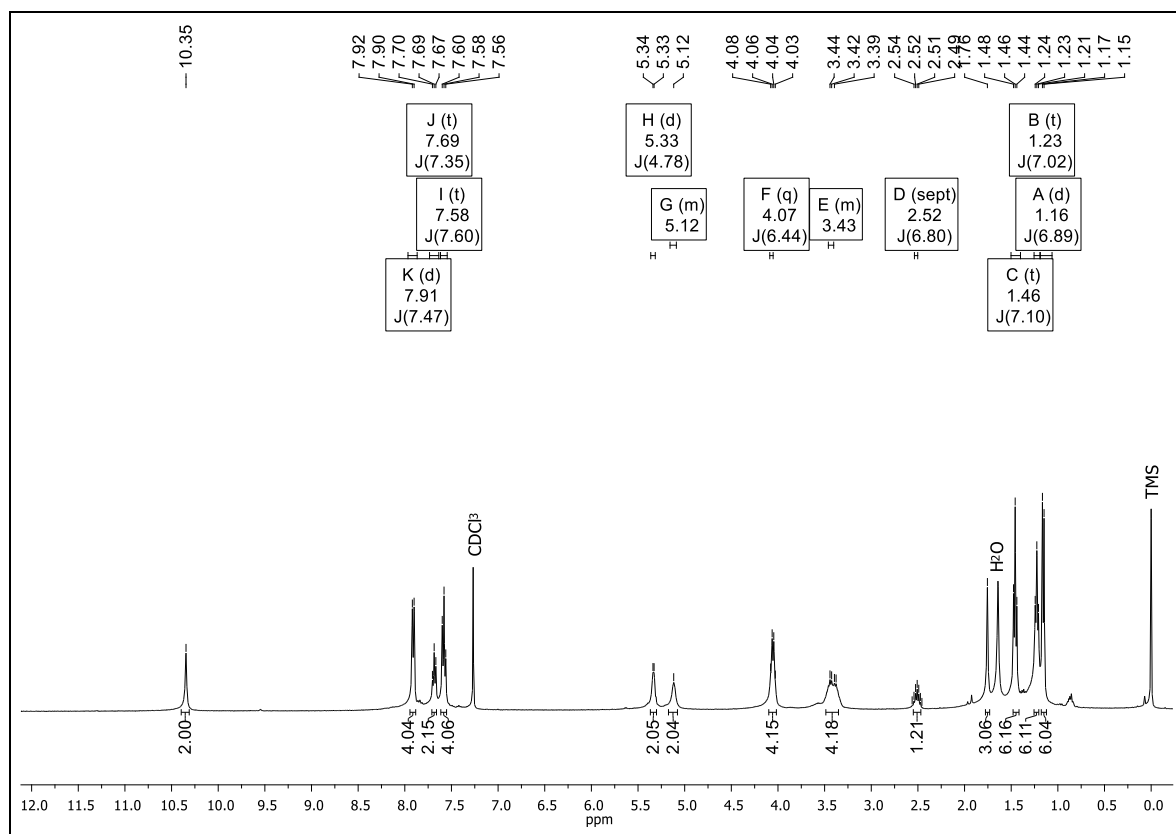
A16 – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do complexo **1c**, obtido em CDCl<sub>3</sub>.



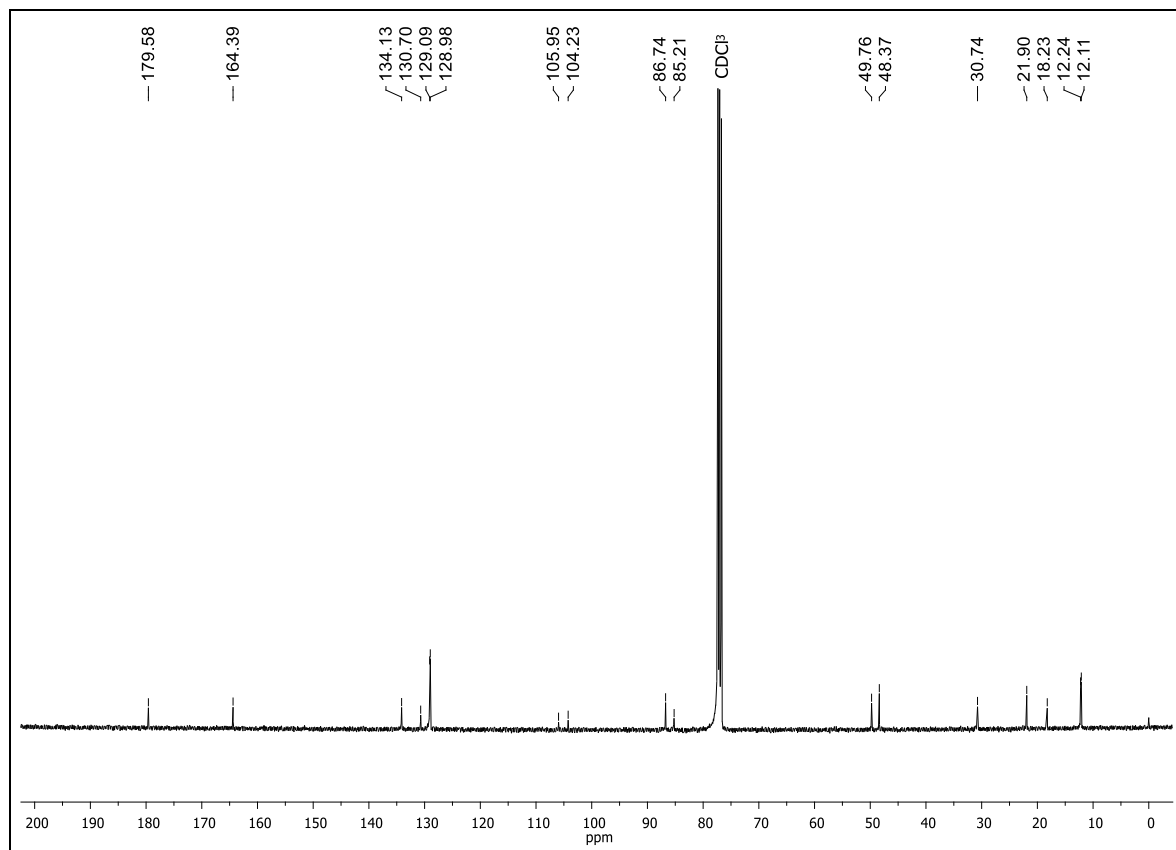
A17 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do complexo **1d**, obtido em CDCl<sub>3</sub>.



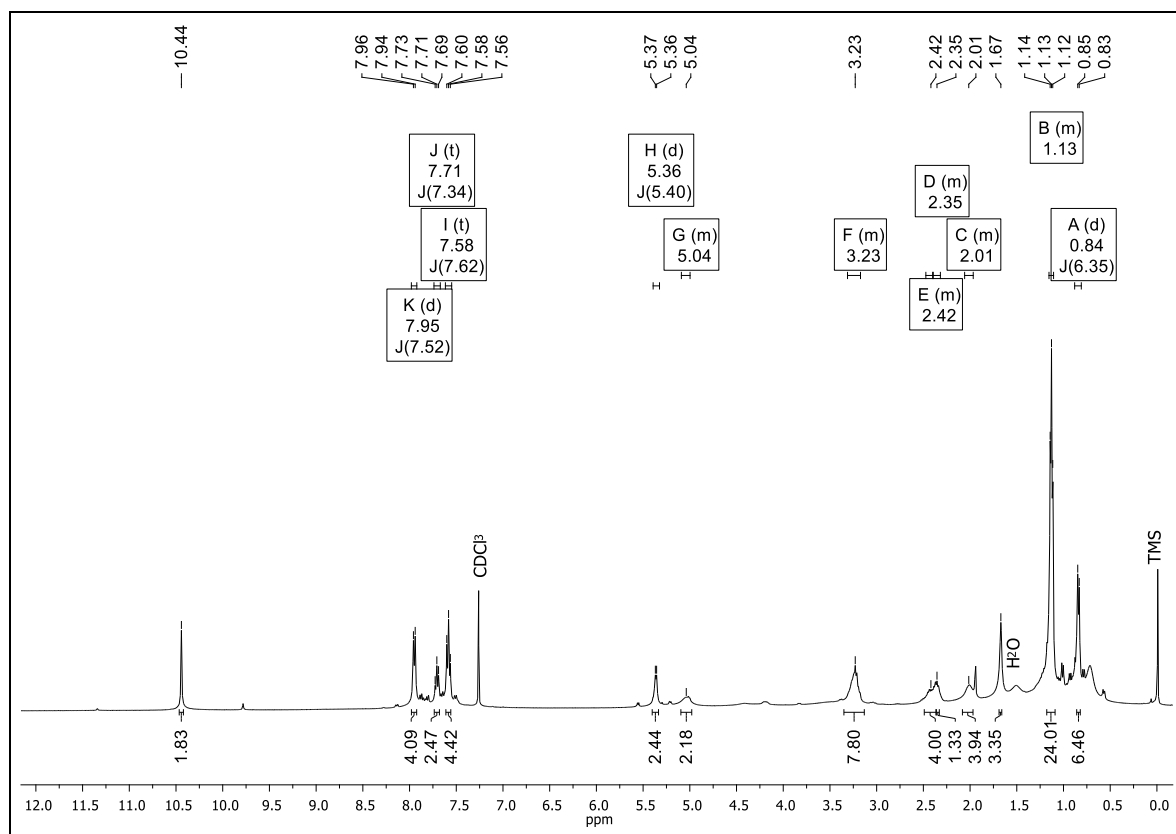
A18 – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do complexo **1d**, obtido em CDCl<sub>3</sub>.



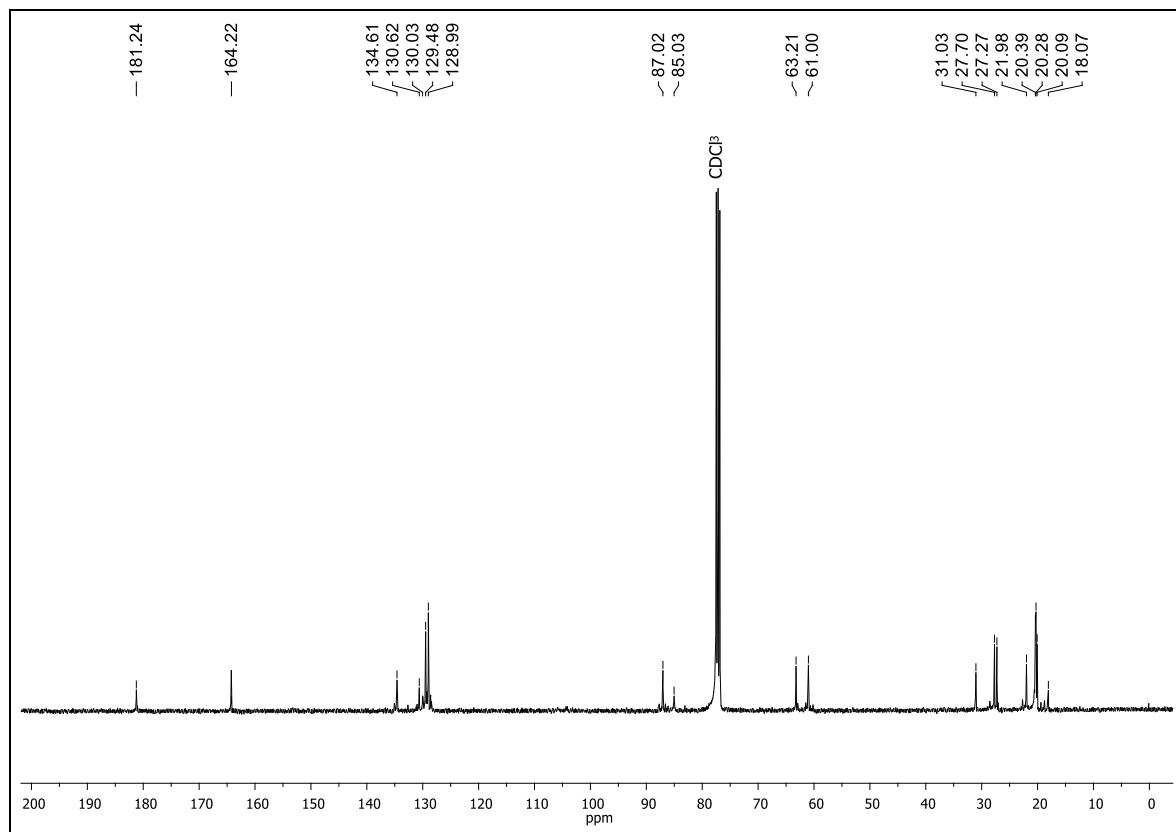
A19 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do complexo **2a.BF<sub>4</sub>**, obtido em CDCl<sub>3</sub>.



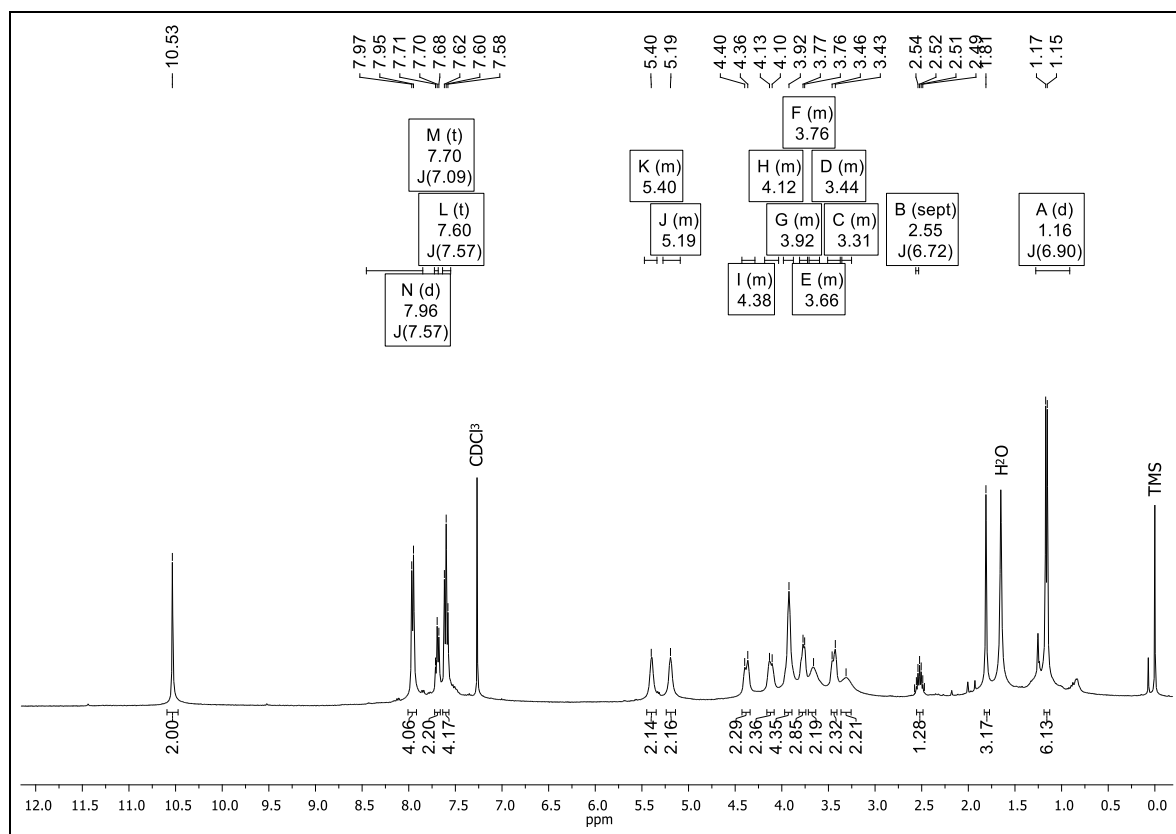
A20 – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do complexo **2a.BF<sub>4</sub>**, obtido em CDCl<sub>3</sub>.



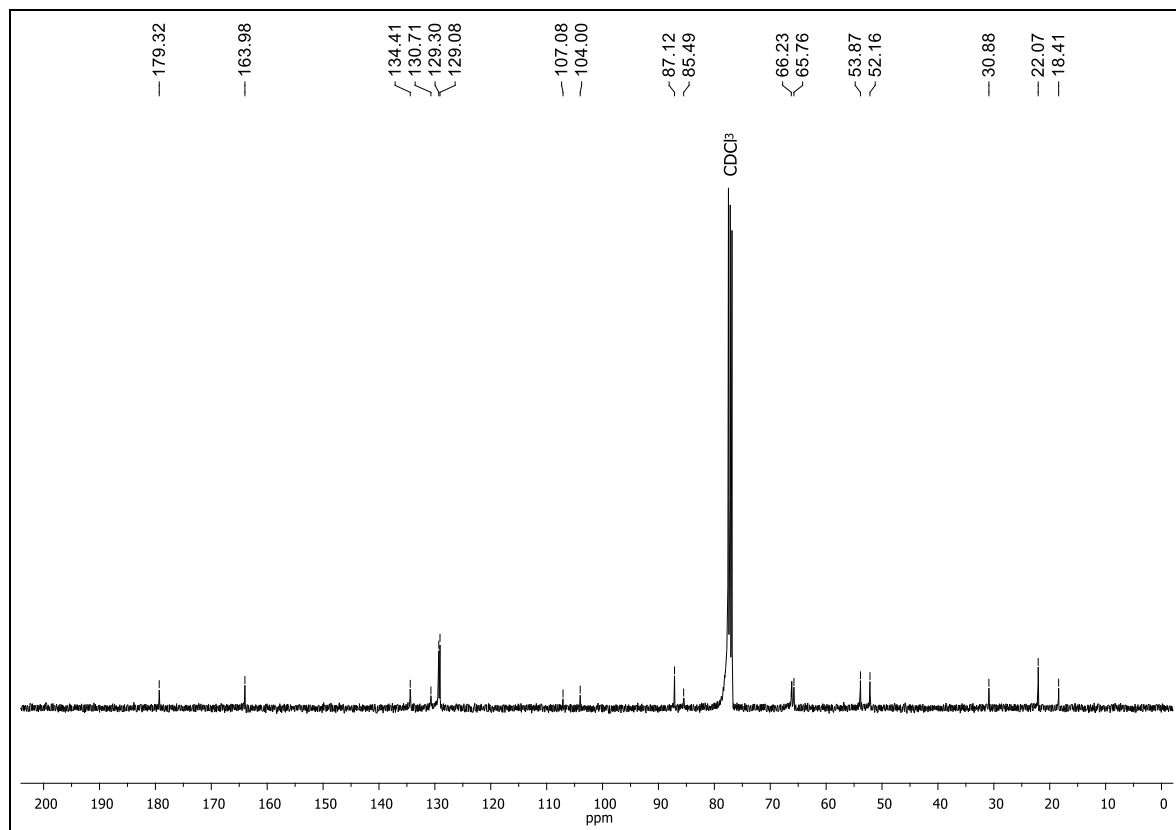
A21 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do complexo **2b.BF<sub>4</sub>**, obtido em CDCl<sub>3</sub>.



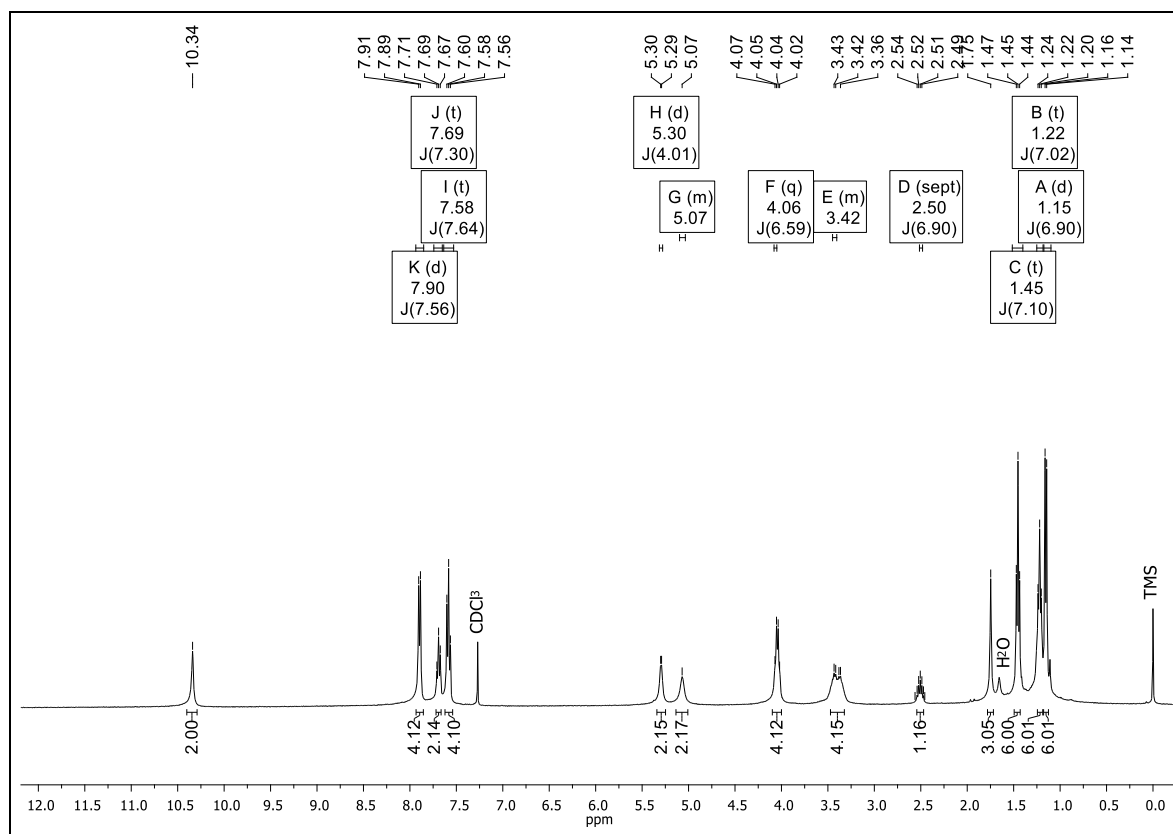
A22 – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do complexo **2b.BF<sub>4</sub>**, obtido em CDCl<sub>3</sub>.



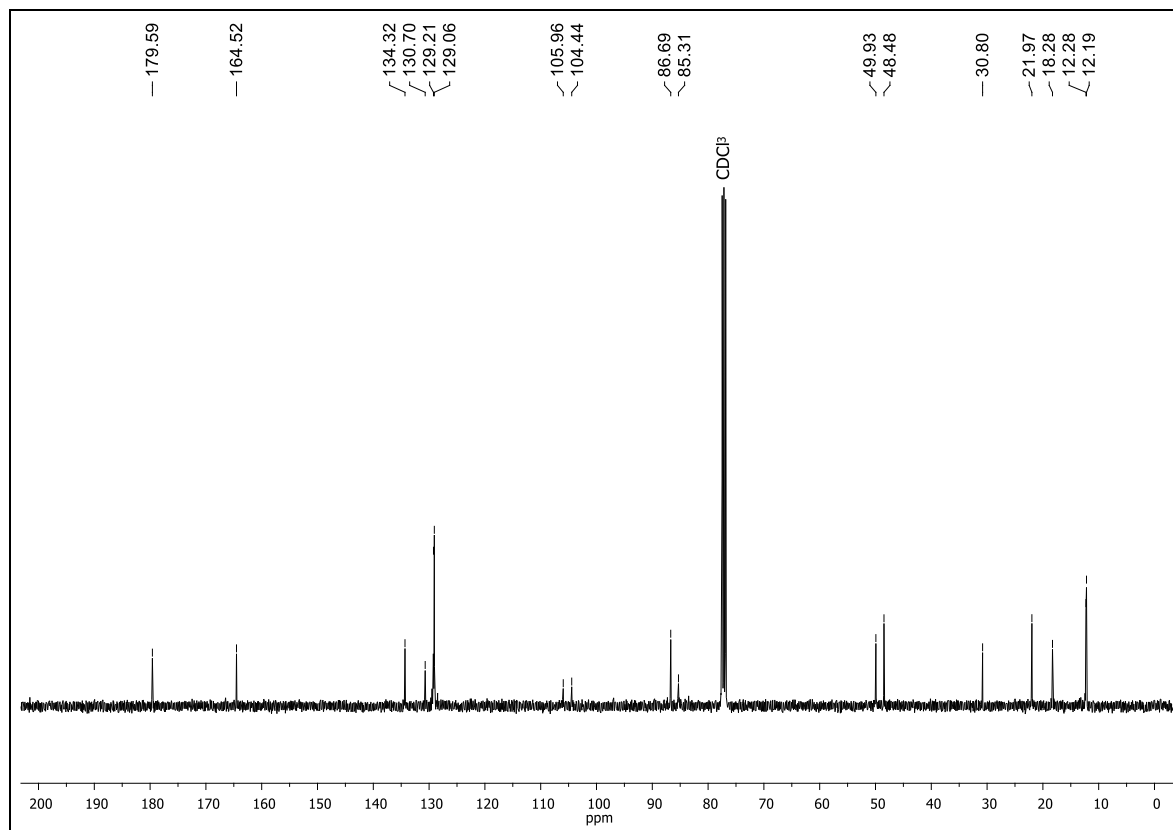
A23 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do complexo **2c.BF<sub>4</sub>**, obtido em CDCl<sub>3</sub>.



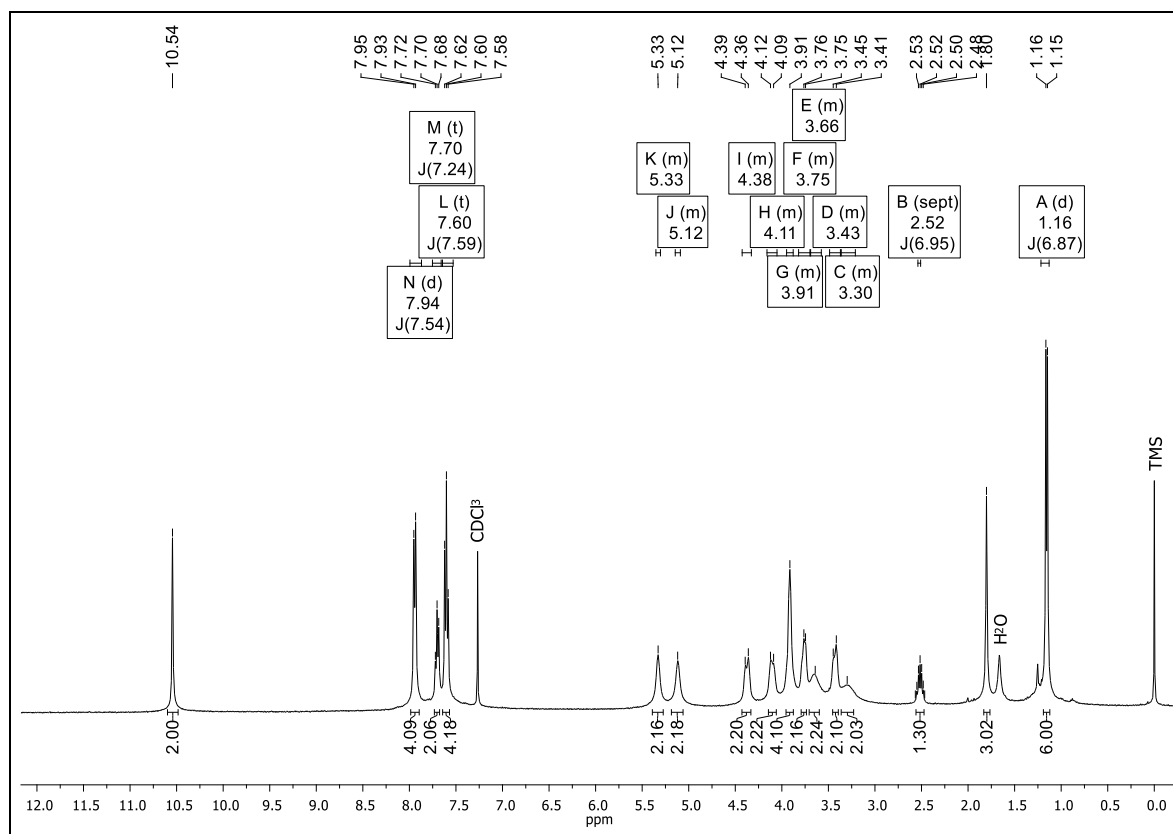
A24 – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do complexo **2c.BF<sub>4</sub>**, obtido em CDCl<sub>3</sub>.



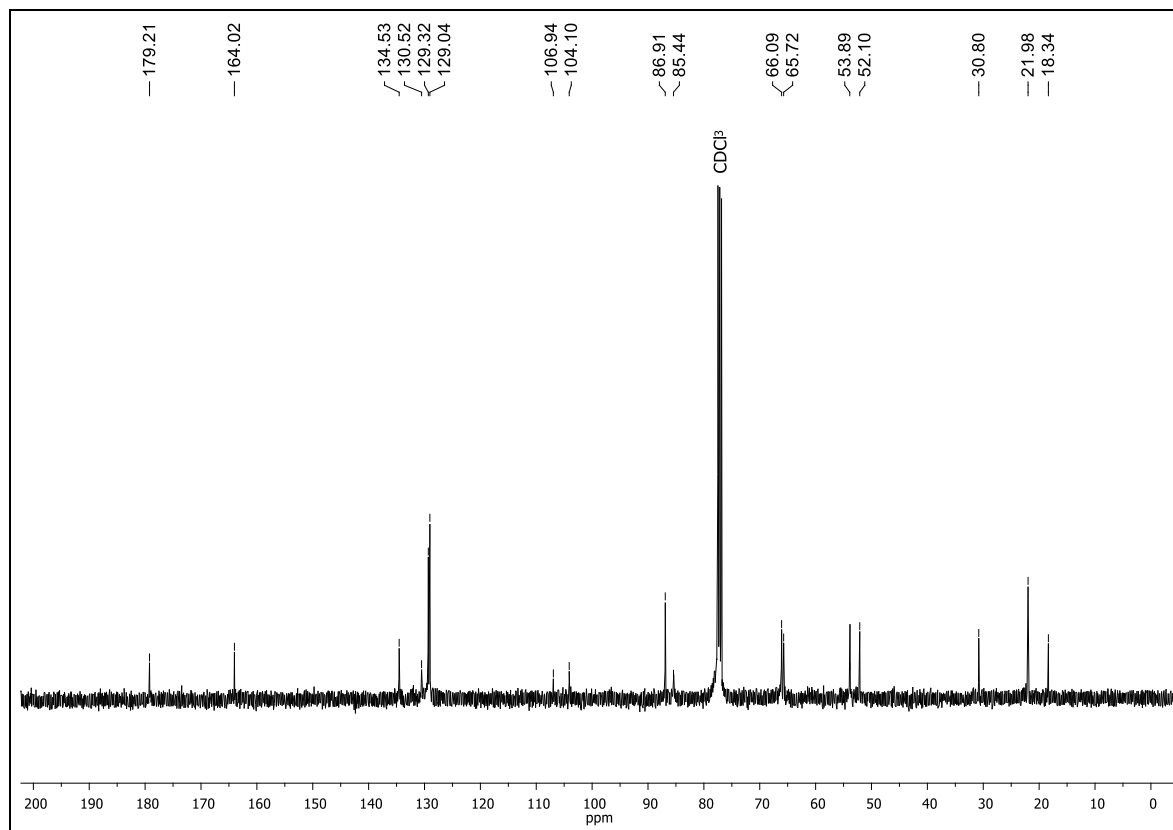
A25 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do complexo **2a.PF<sub>6</sub>**, obtido em CDCl<sub>3</sub>.



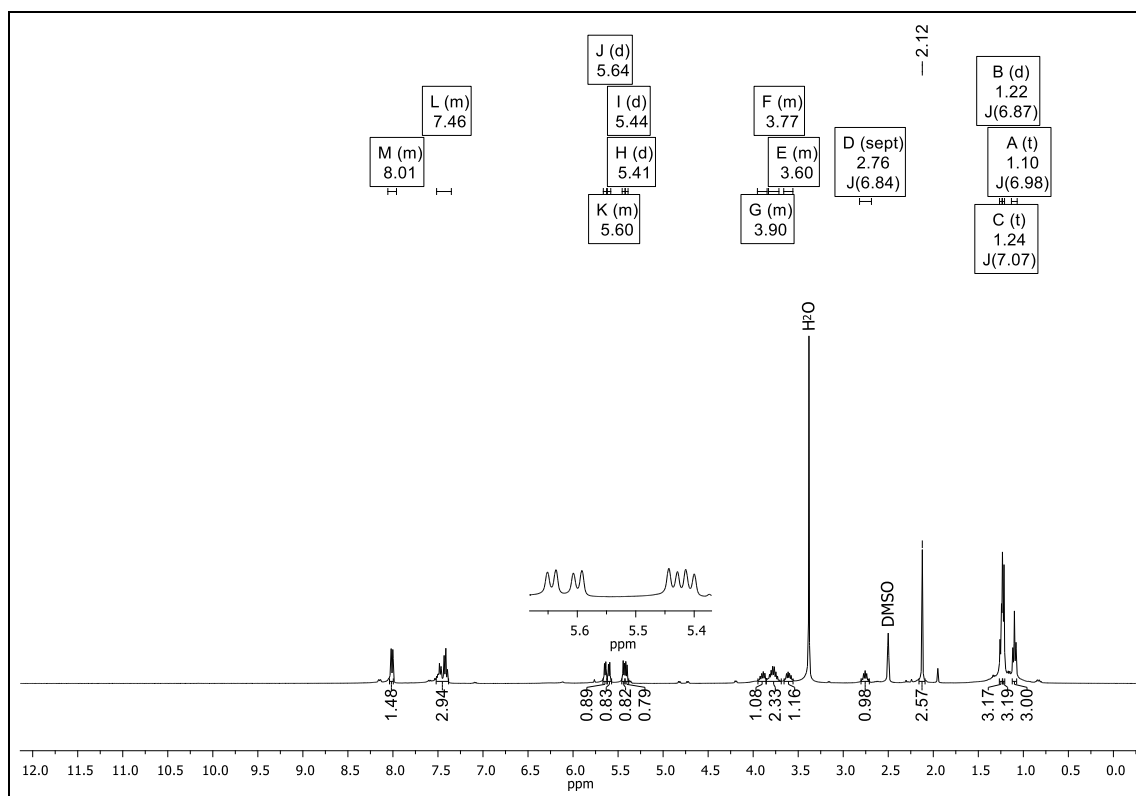
A26 – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do complexo **2a.PF<sub>6</sub>**, obtido em CDCl<sub>3</sub>.



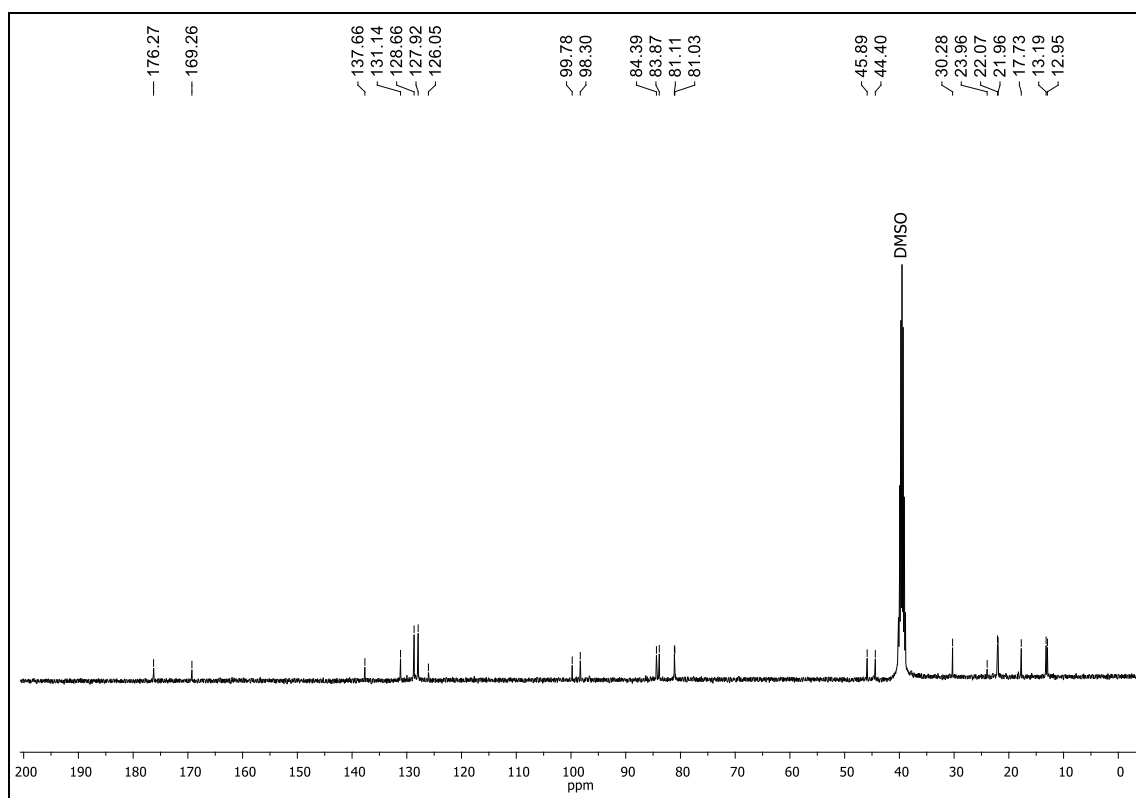
A27 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo **2c.PF<sub>6</sub>**, obtido em  $\text{CDCl}_3$ .



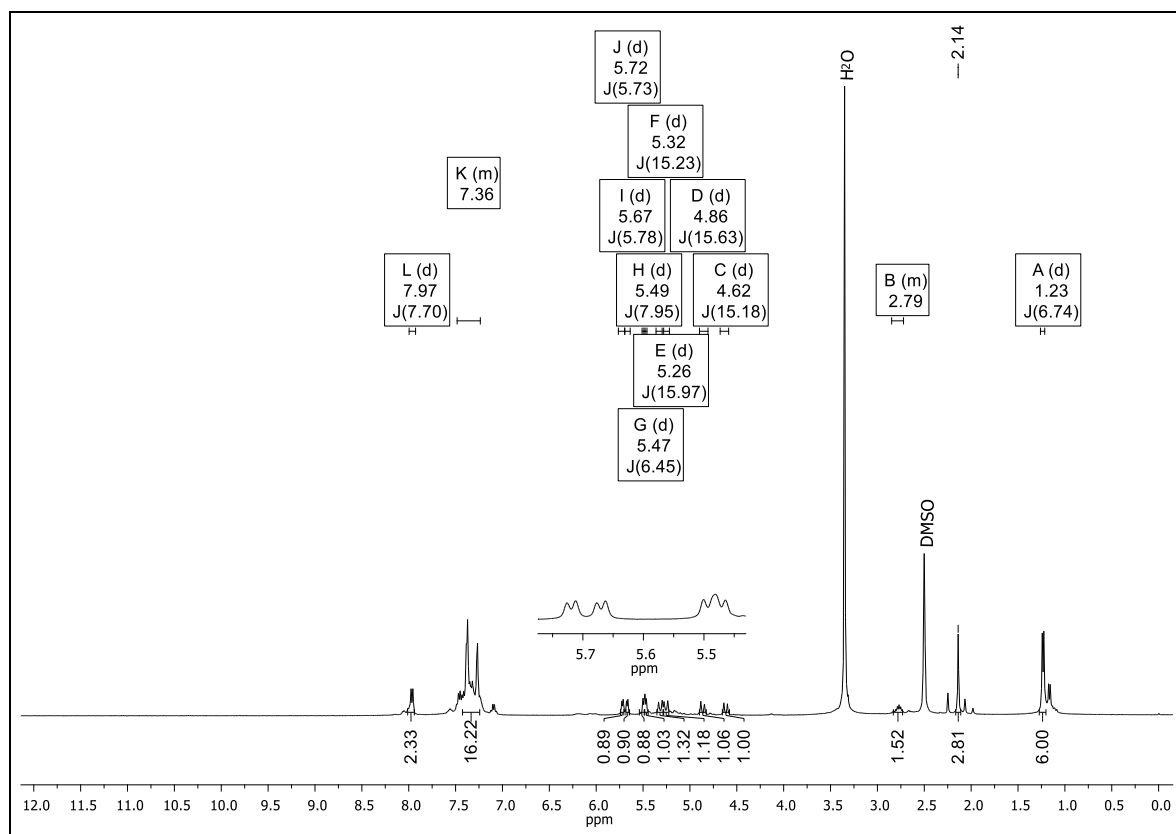
A28 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo **2c.PF<sub>6</sub>**, obtido em  $\text{CDCl}_3$ .



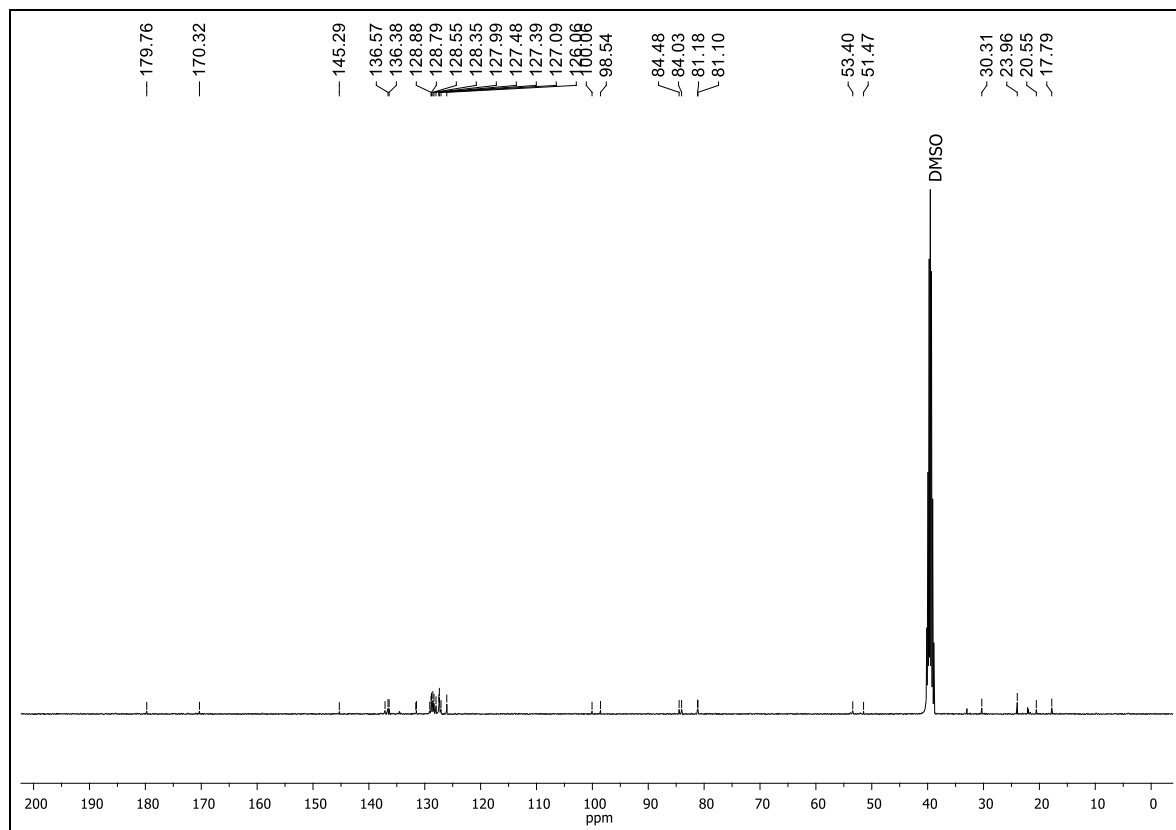
A29 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo **3a**, obtido em  $\text{DMSO-d}_6$ .



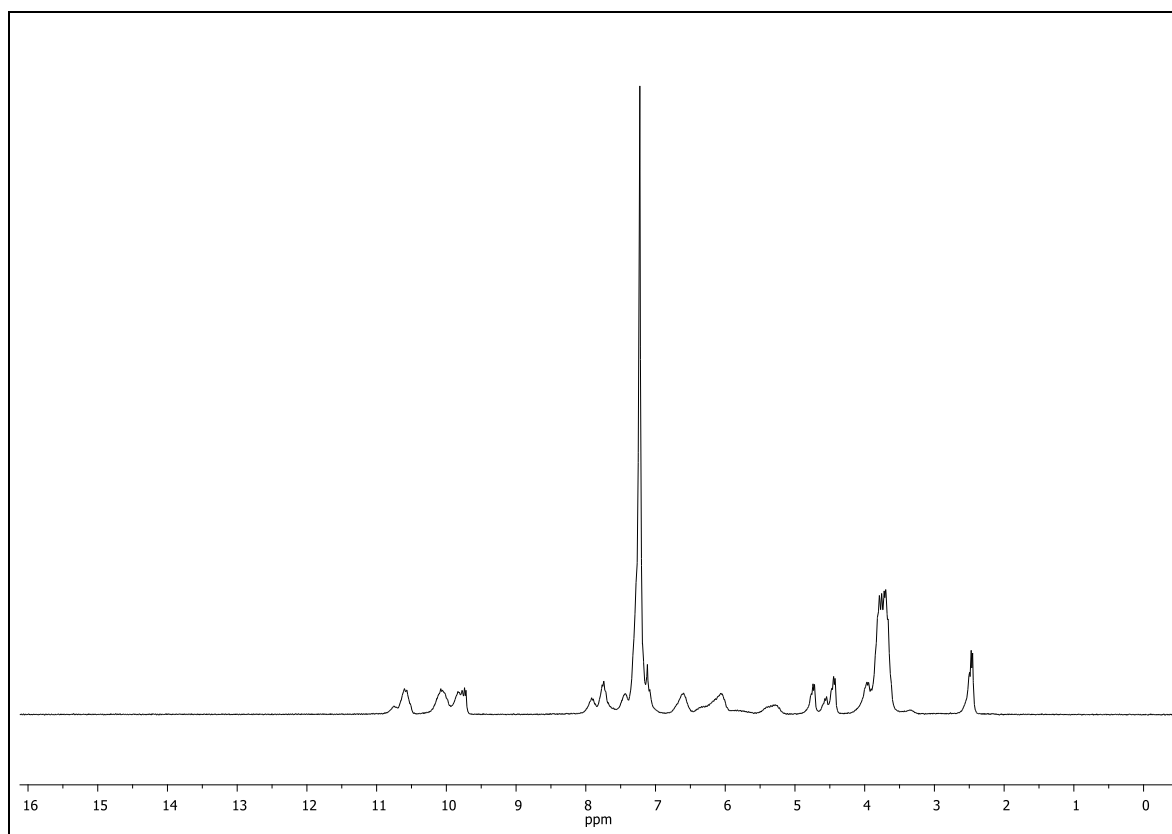
A30 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo **3a**, obtido em  $\text{DMSO-d}_6$ .



A31 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo **3d**, obtido em  $\text{DMSO-d}_6$ .

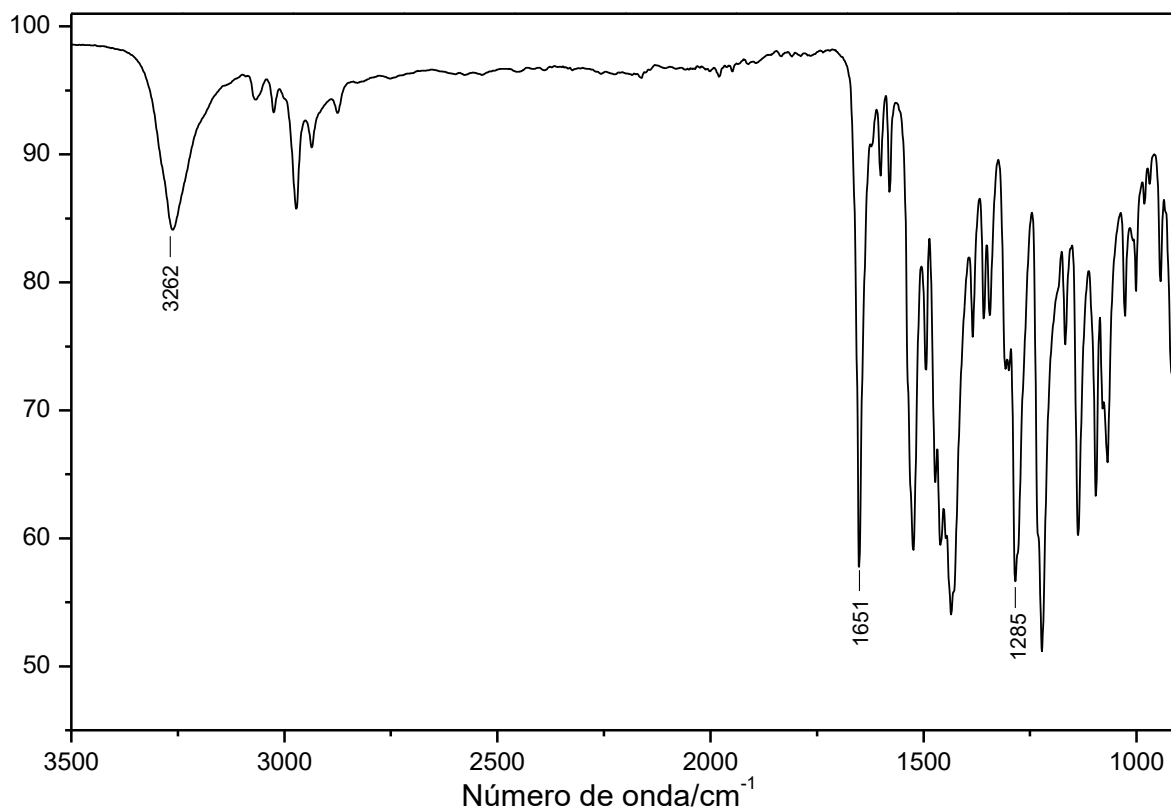


A32 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do complexo **3d**, obtido em  $\text{DMSO-d}_6$ .

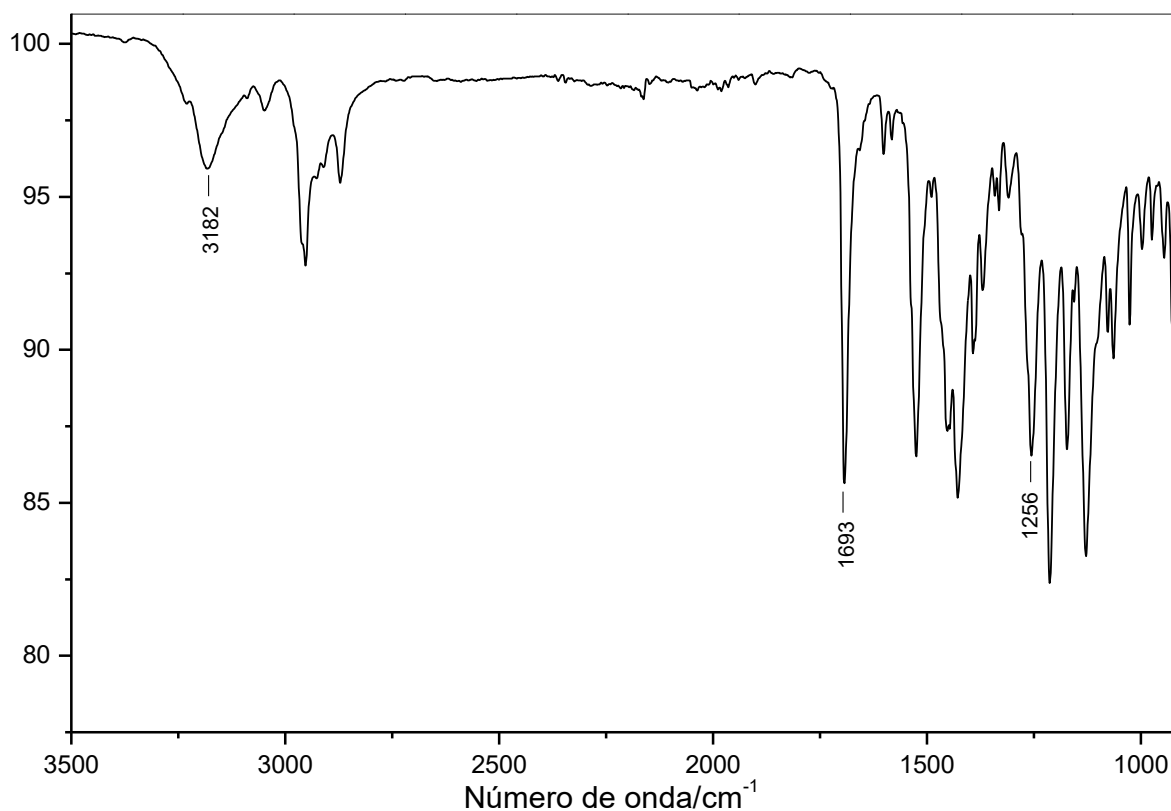


A33 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do complexo **1a**, obtido em  $\text{D}_2\text{O}$ .

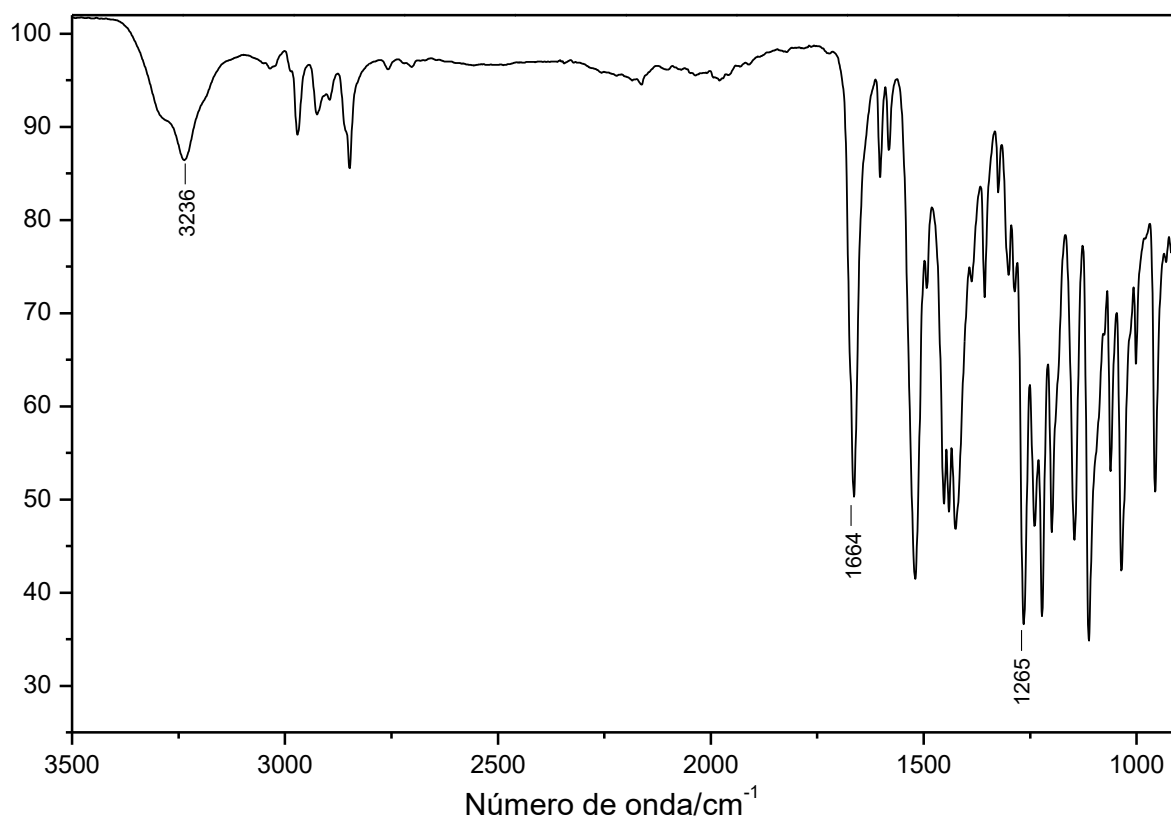
Apêndice B – Espectros de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR).



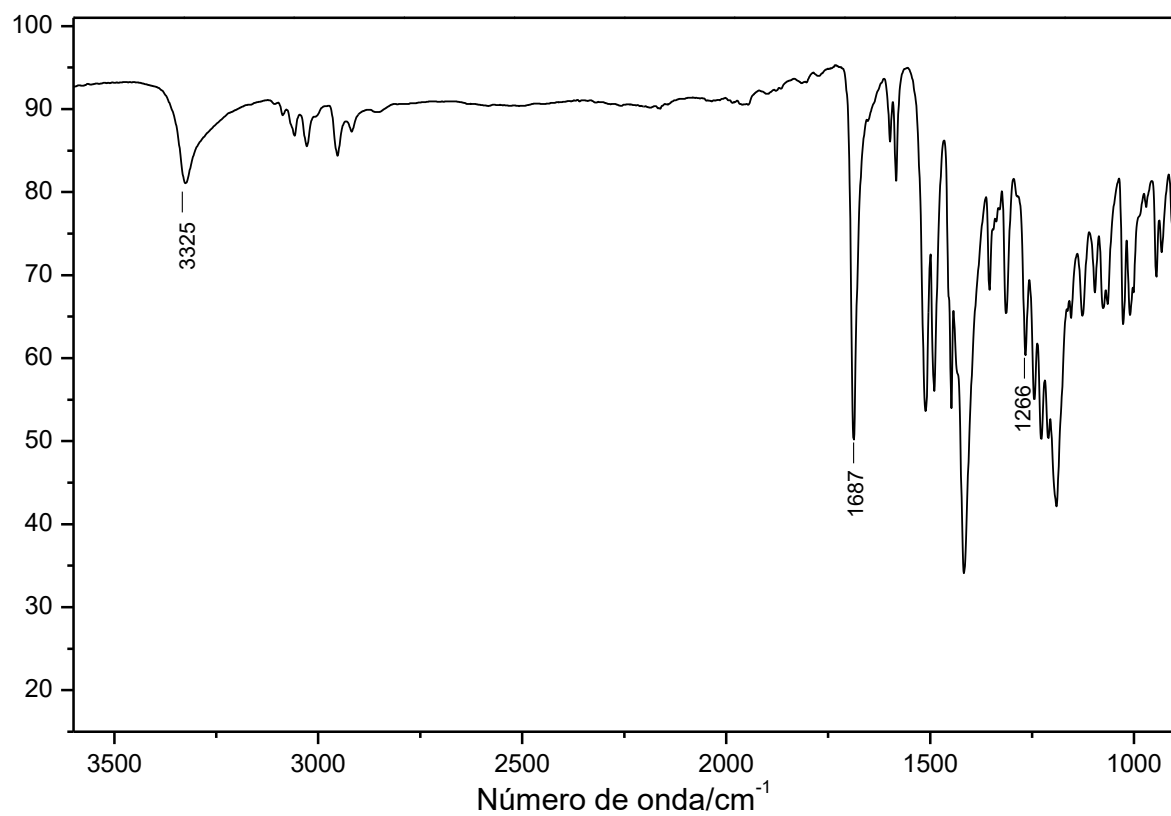
B1 – Espectro de infravermelho do ligante (**HL<sup>a</sup>**).



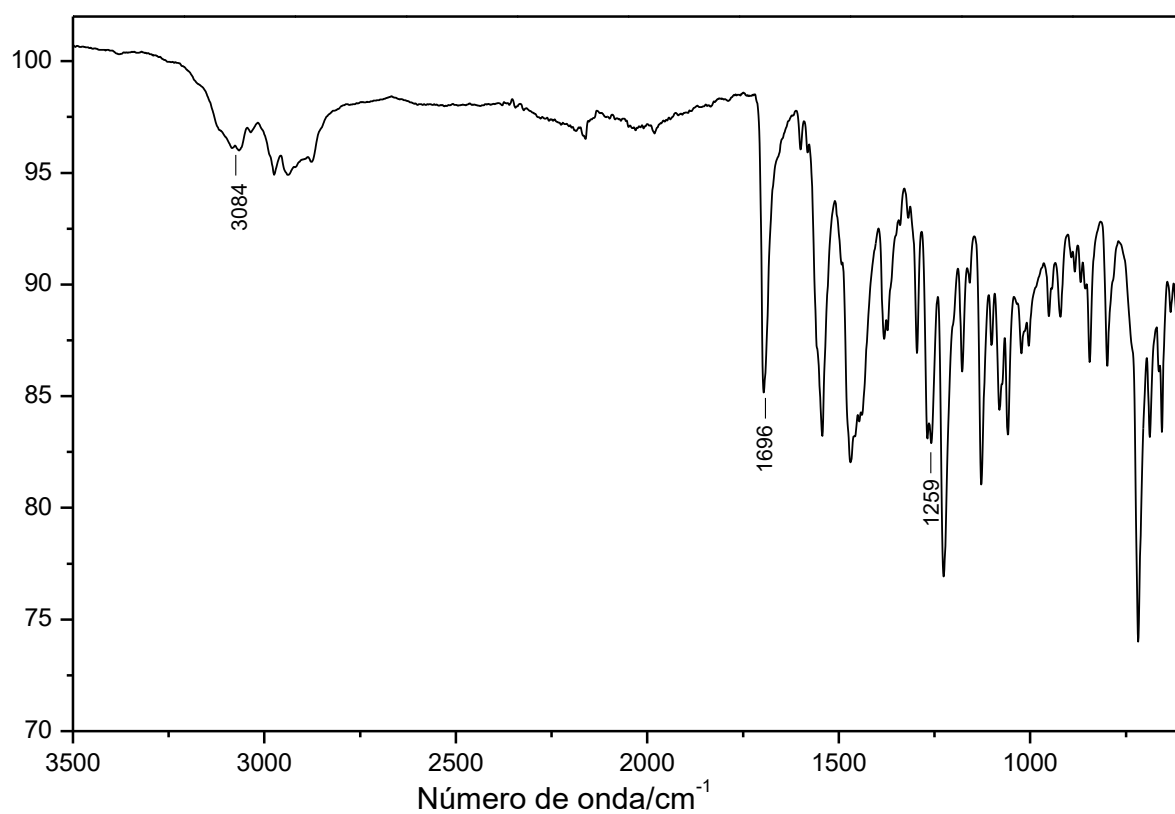
B2 – Espectro de infravermelho do ligante (**HL<sup>b</sup>**).



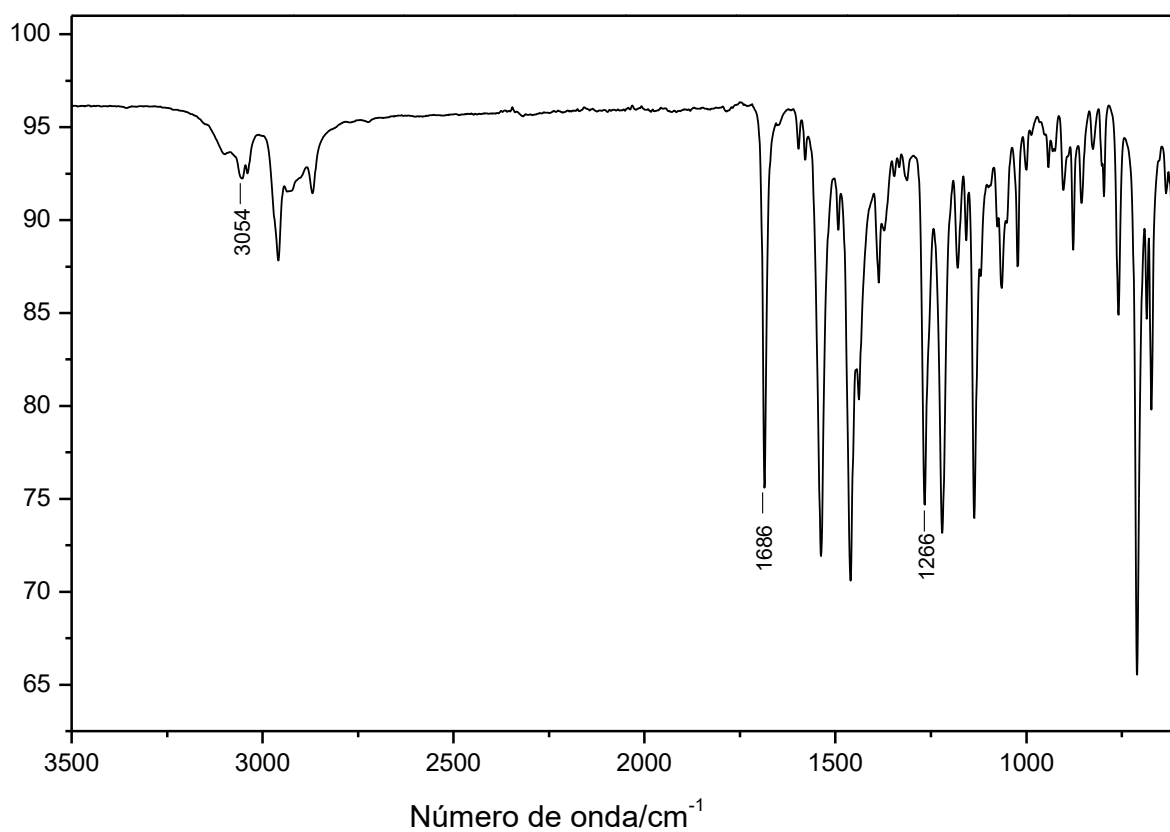
B3 – Espectro de infravermelho do ligante (**HL<sup>c</sup>**).



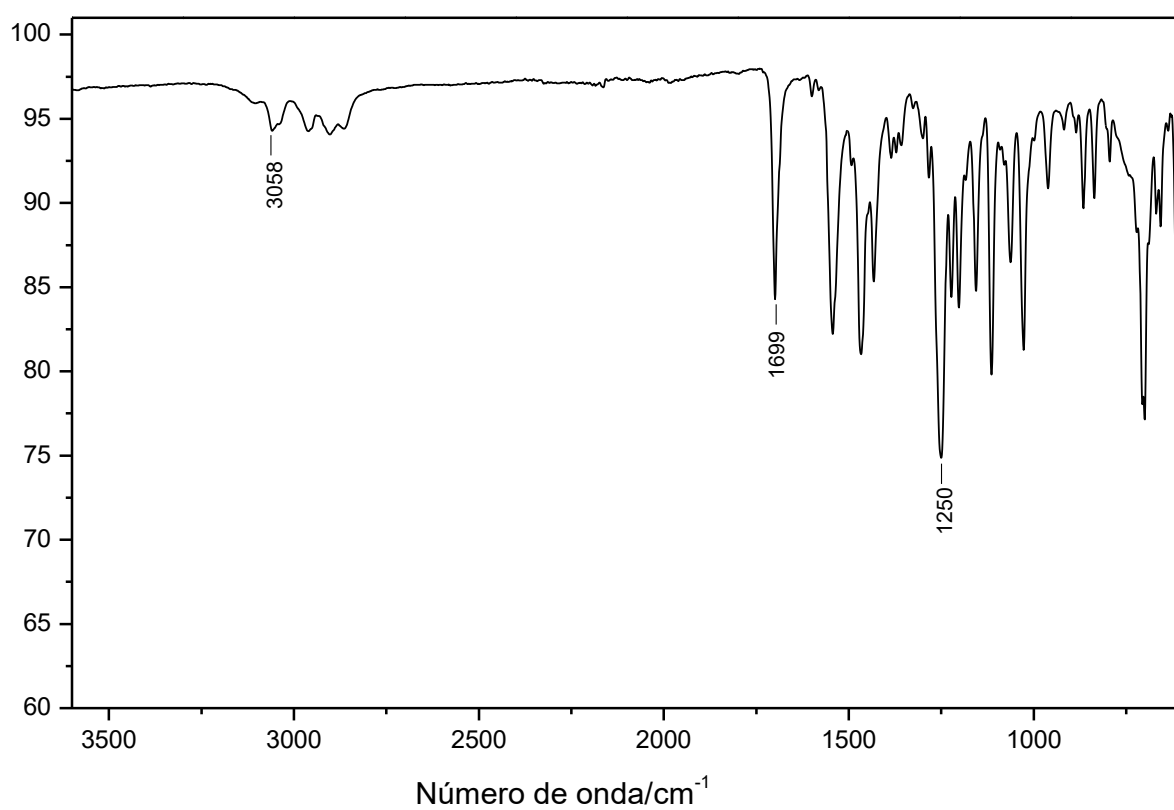
B4 – Espectro de infravermelho do ligante (**HL<sup>d</sup>**).



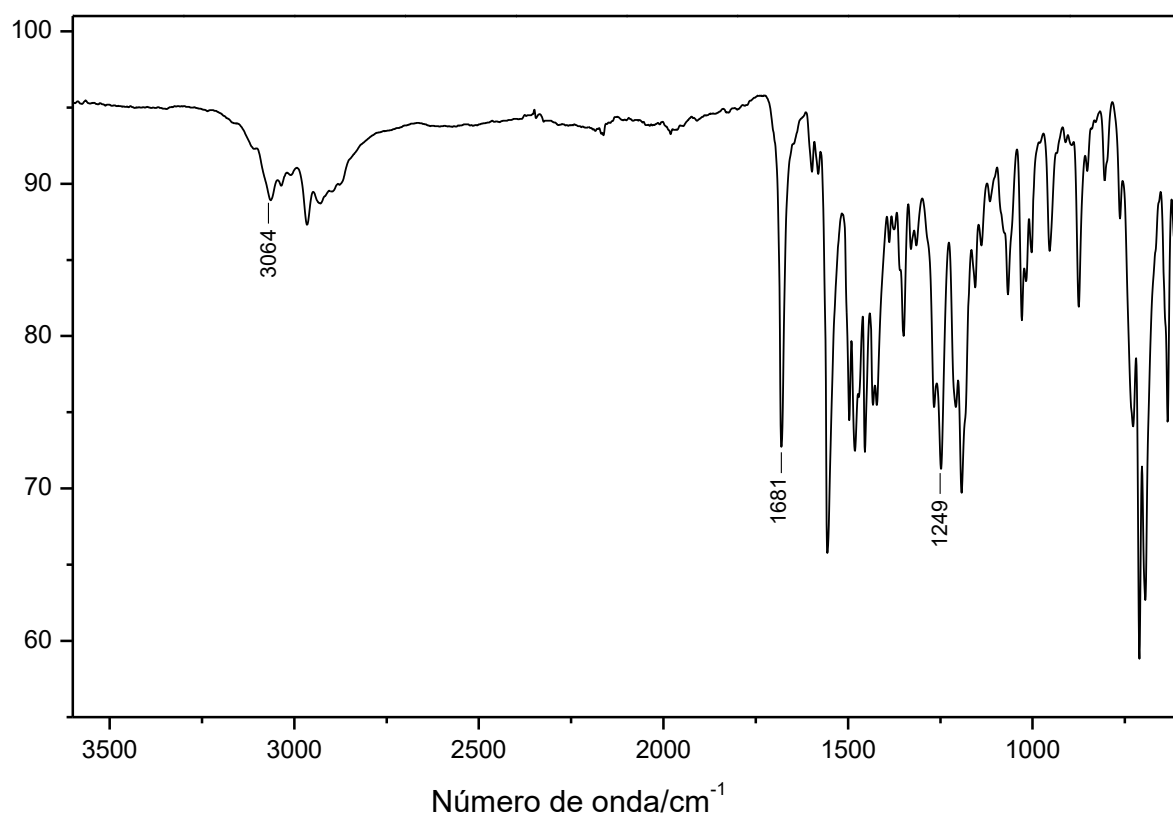
B5 – Espectro de infravermelho do complexo **1a**.



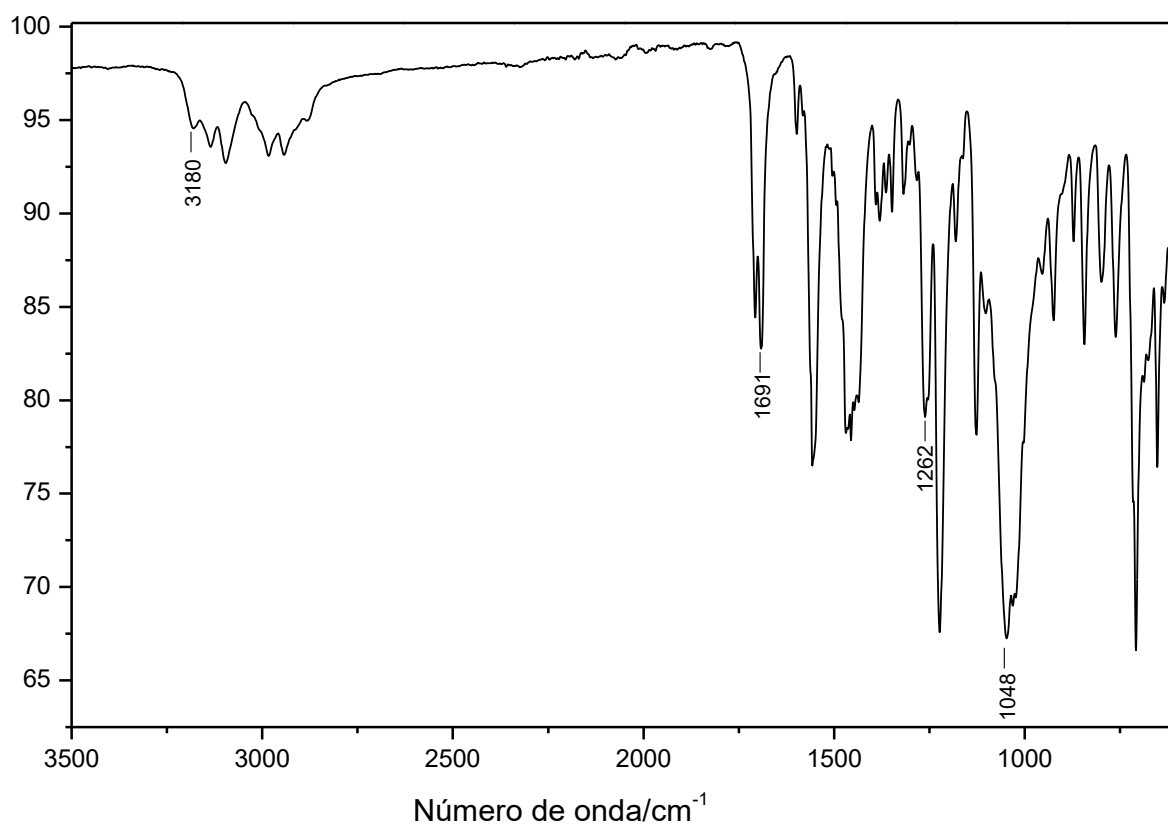
B6 – Espectro de infravermelho do complexo **1b**.



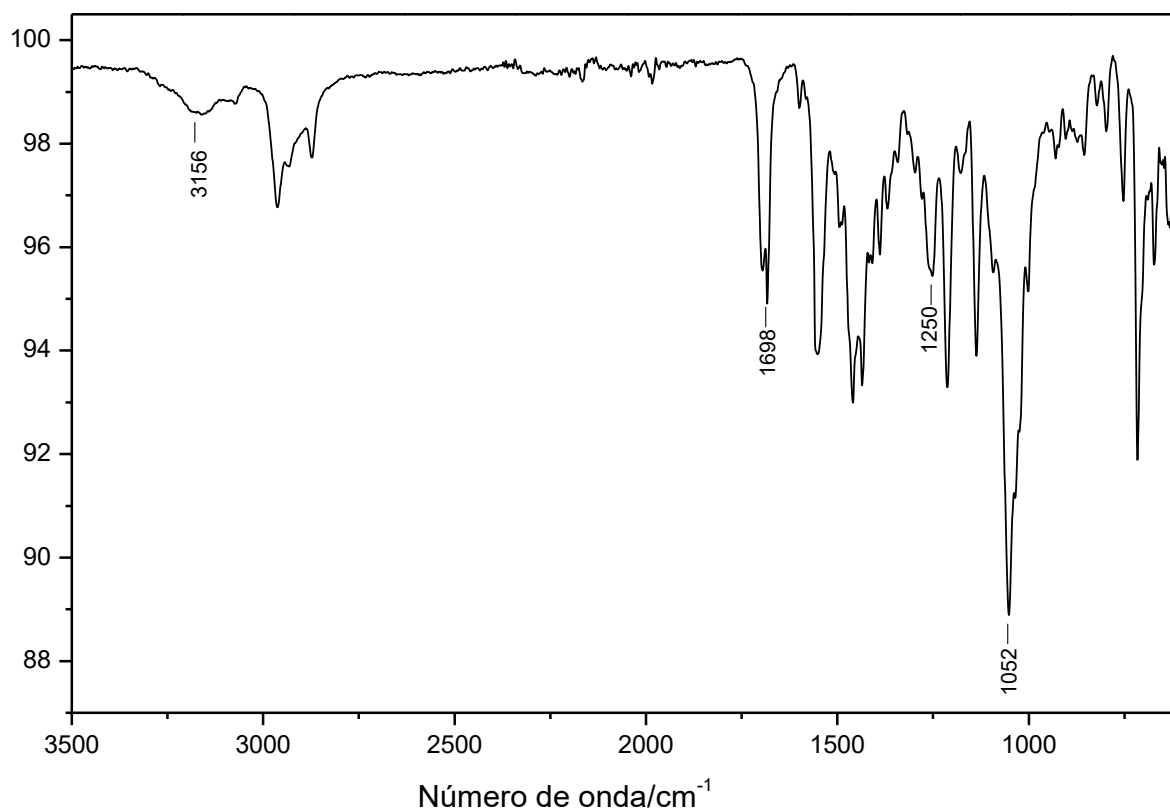
B7 – Espectro de infravermelho do complexo **1c**.



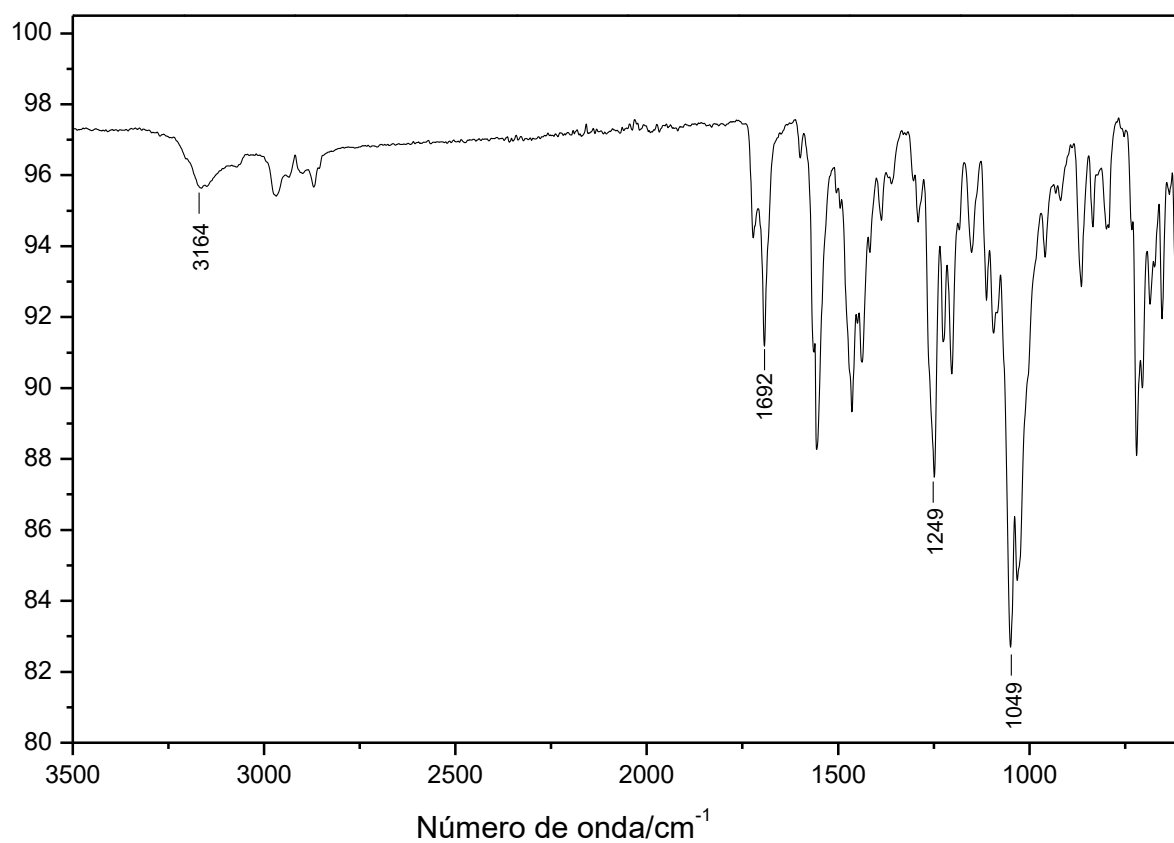
B8 – Espectro de infravermelho do complexo **1d**.



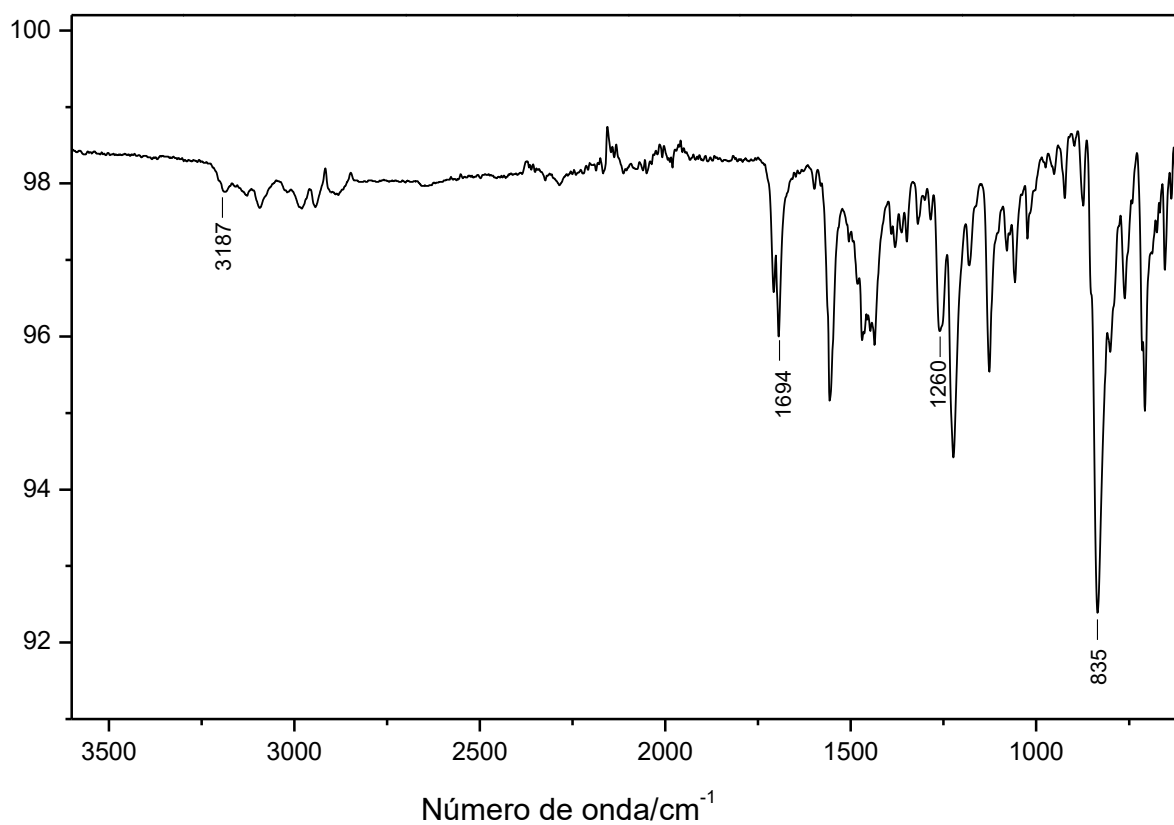
B9 – Espectro de infravermelho do complexo **2a.BF<sub>4</sub>**.



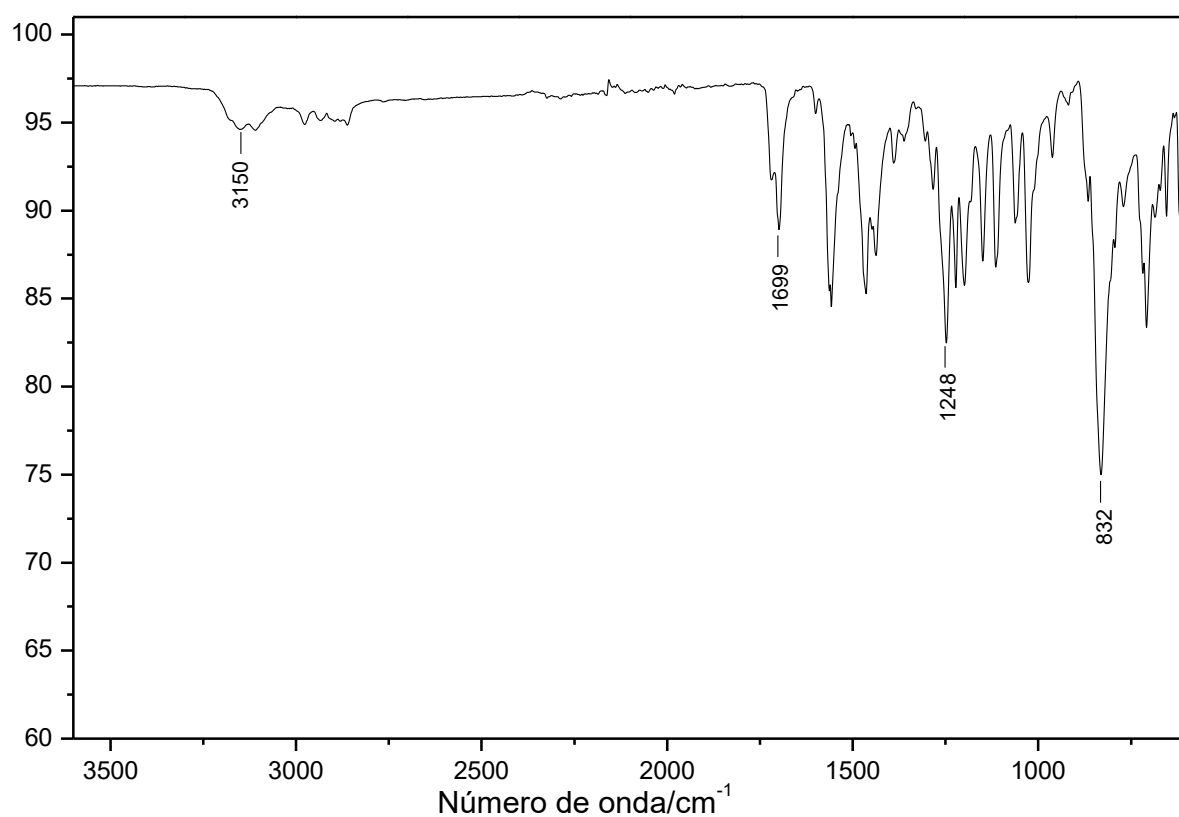
B10 – Espectro de infravermelho do complexo **2b.BF<sub>4</sub>**.



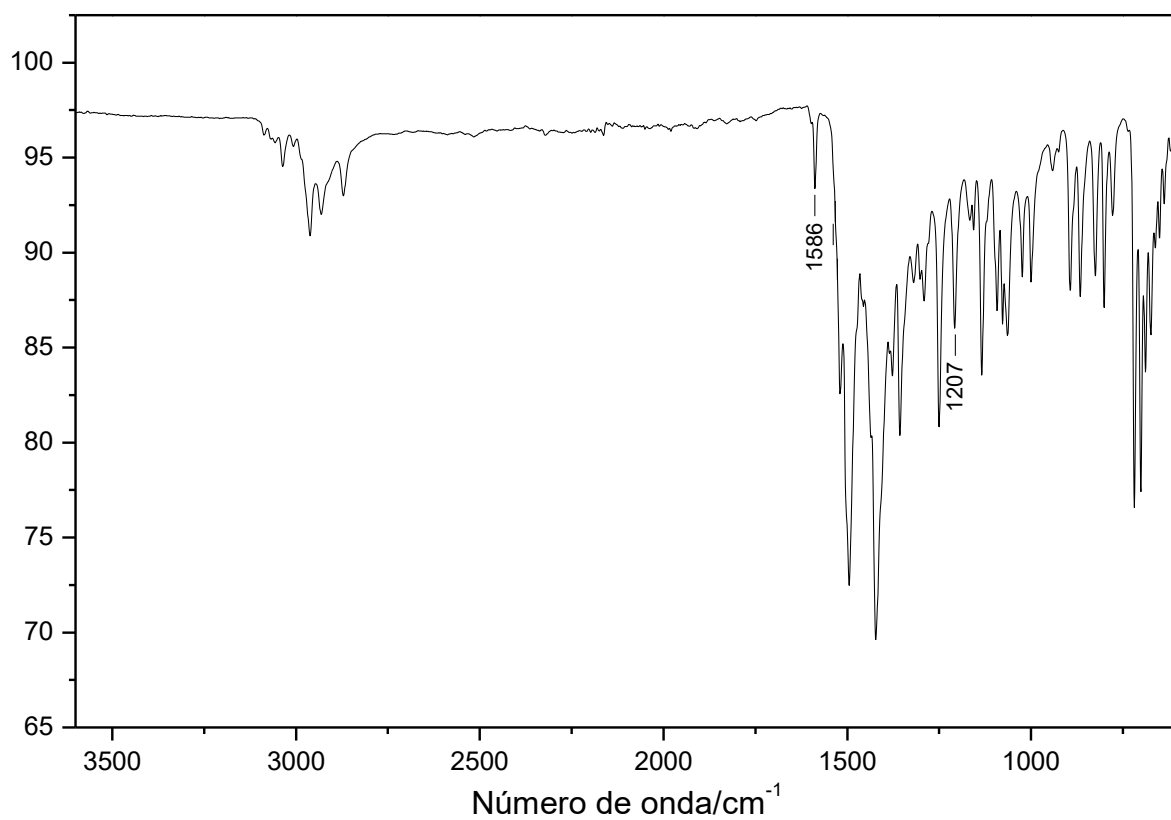
B11 – Espectro de infravermelho do complexo **2c.BF<sub>4</sub>**.



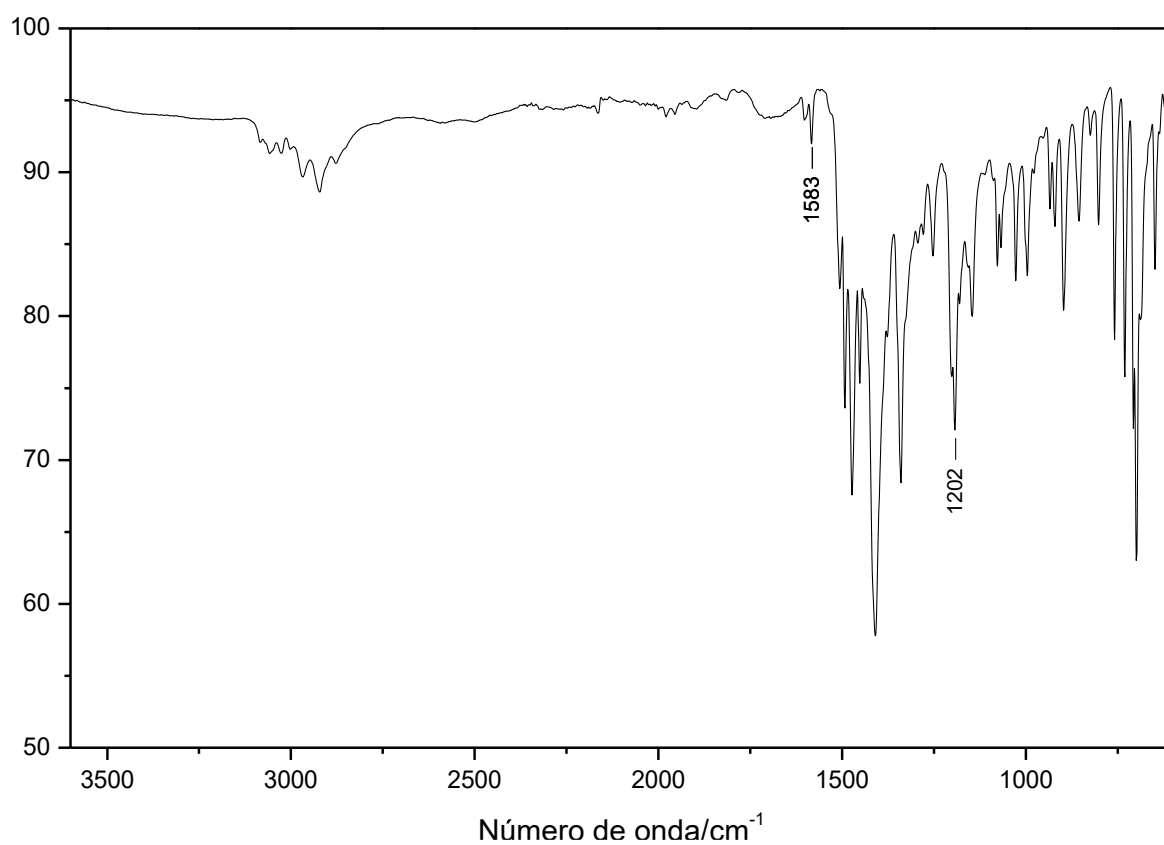
B12 – Espectro de infravermelho do complexo **2a.PF<sub>6</sub>**.



B13 – Espectro de infravermelho do complexo **2c.PF<sub>6</sub>**.

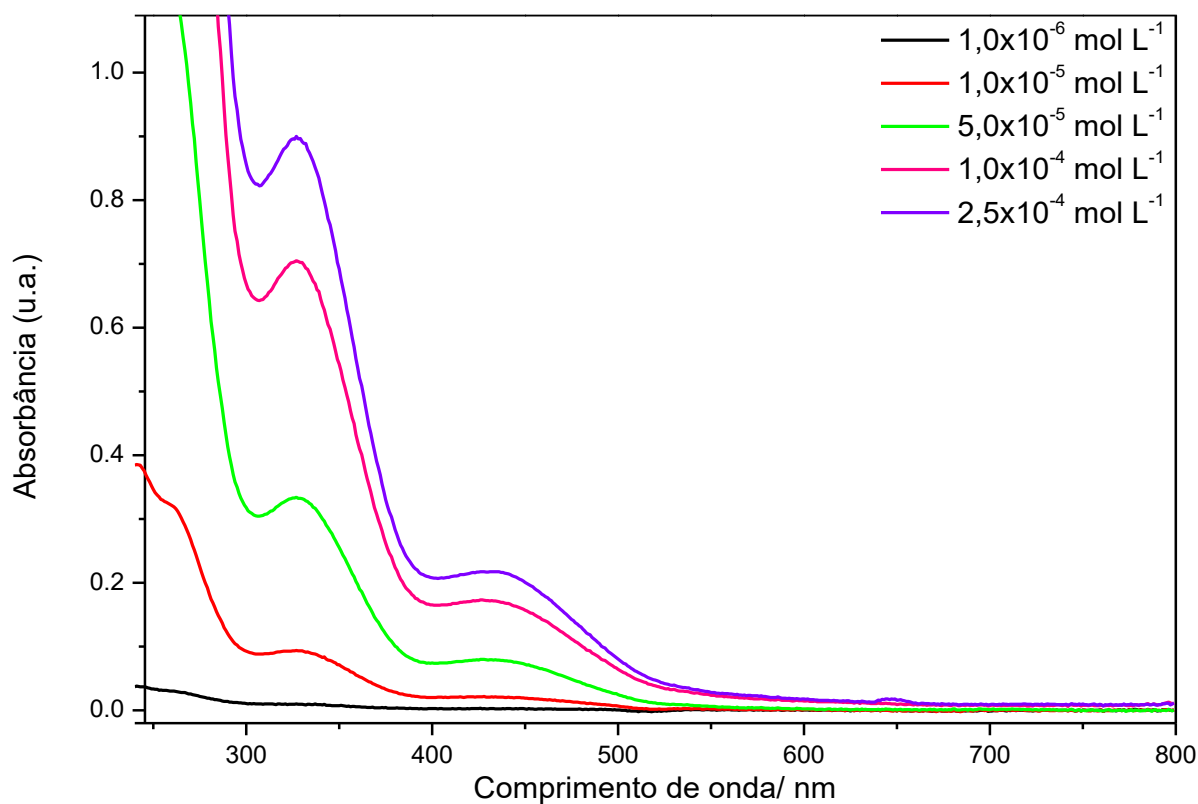


B14 – Espectro de infravermelho do complexo **3a**.

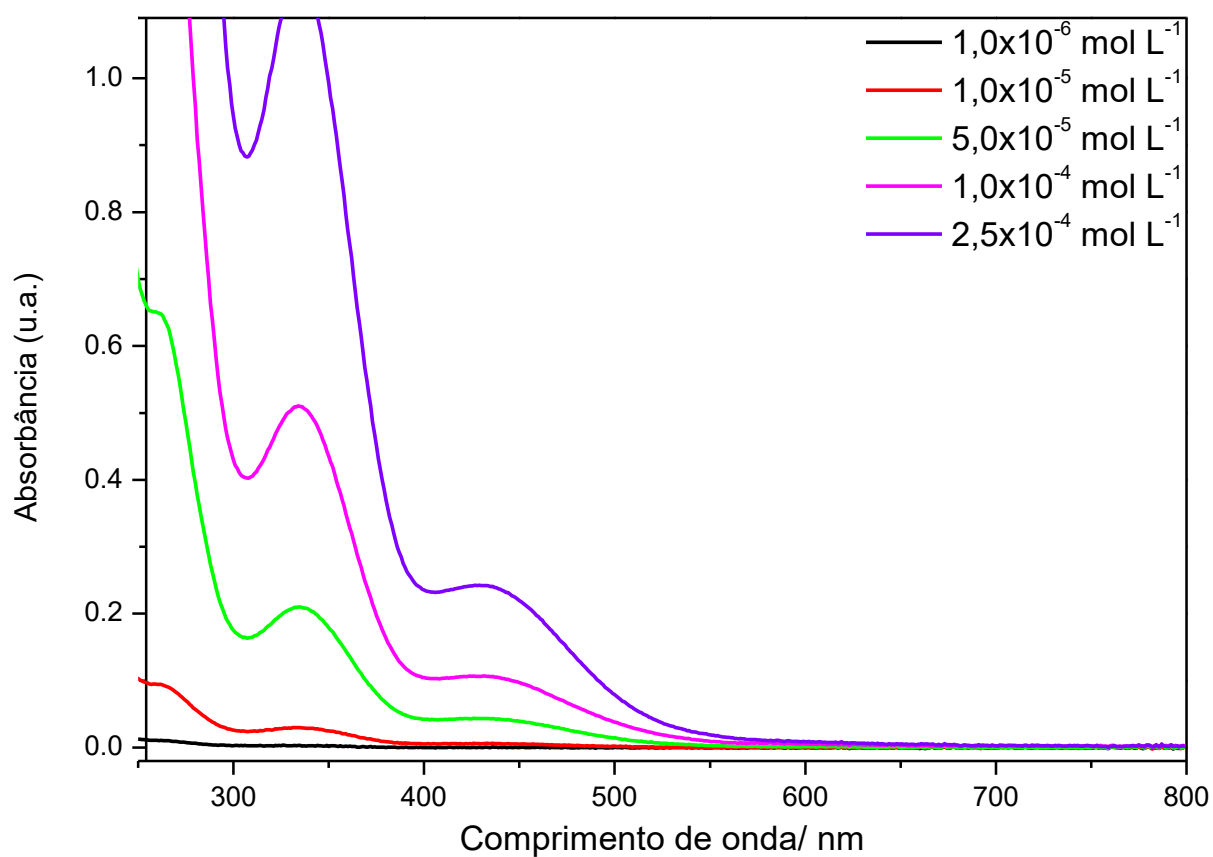


B15 – Espectro de infravermelho do complexo **3d**.

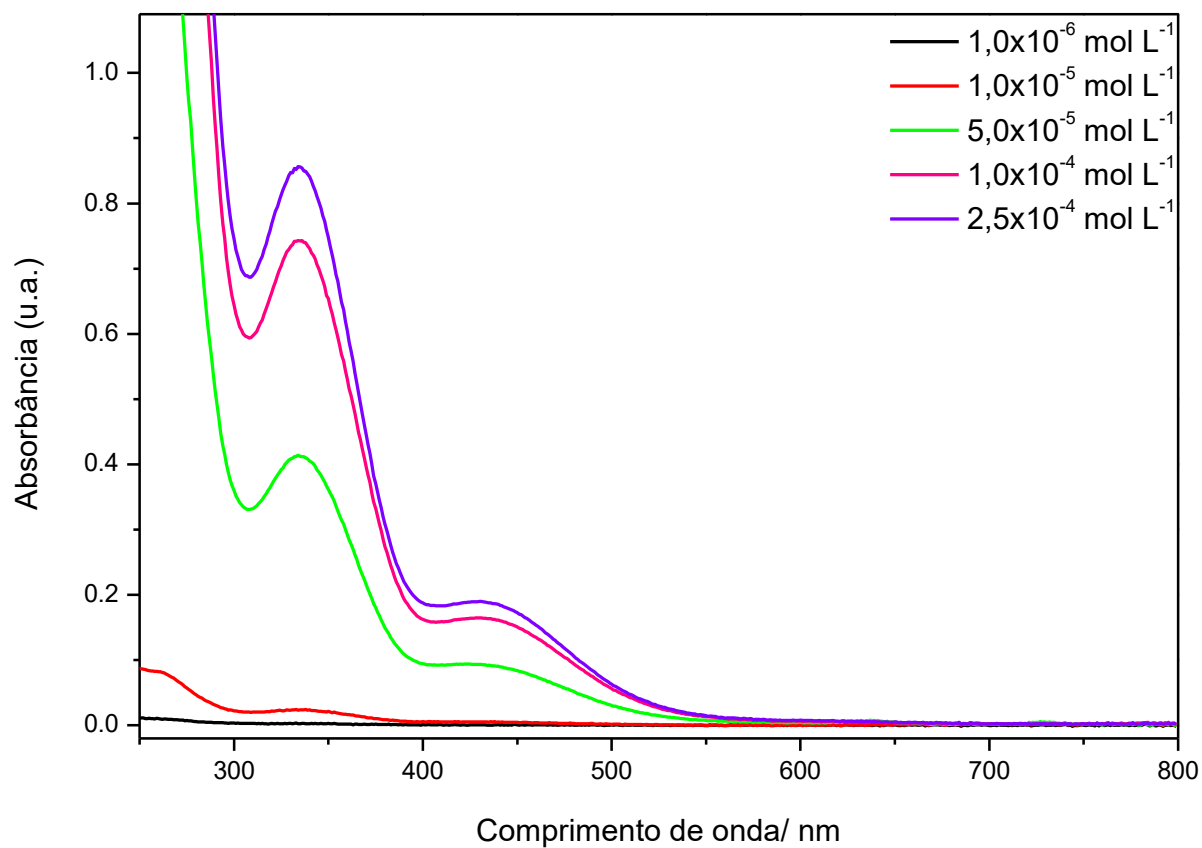
## Apêndice C – Espectros de UV-Vis



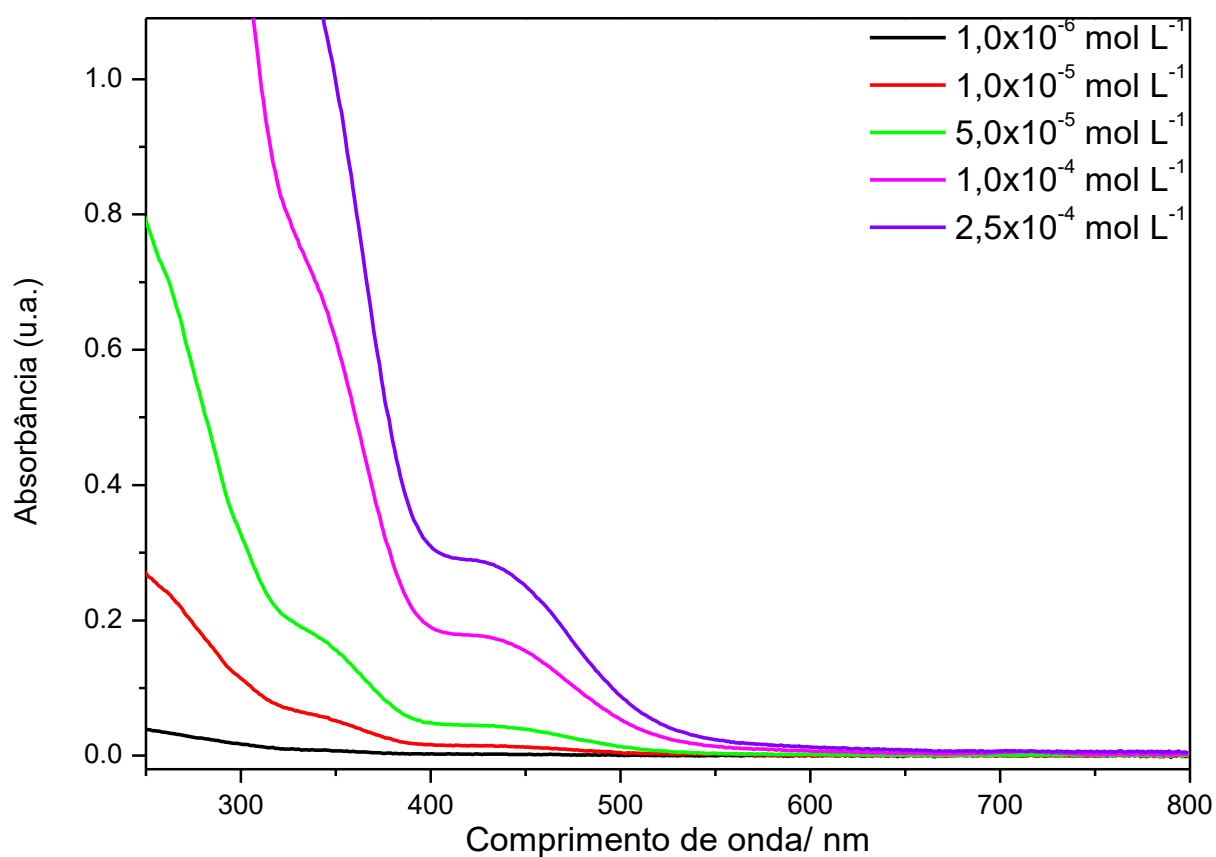
C1 – Espectro de UV-Vis do complexo **1a**.



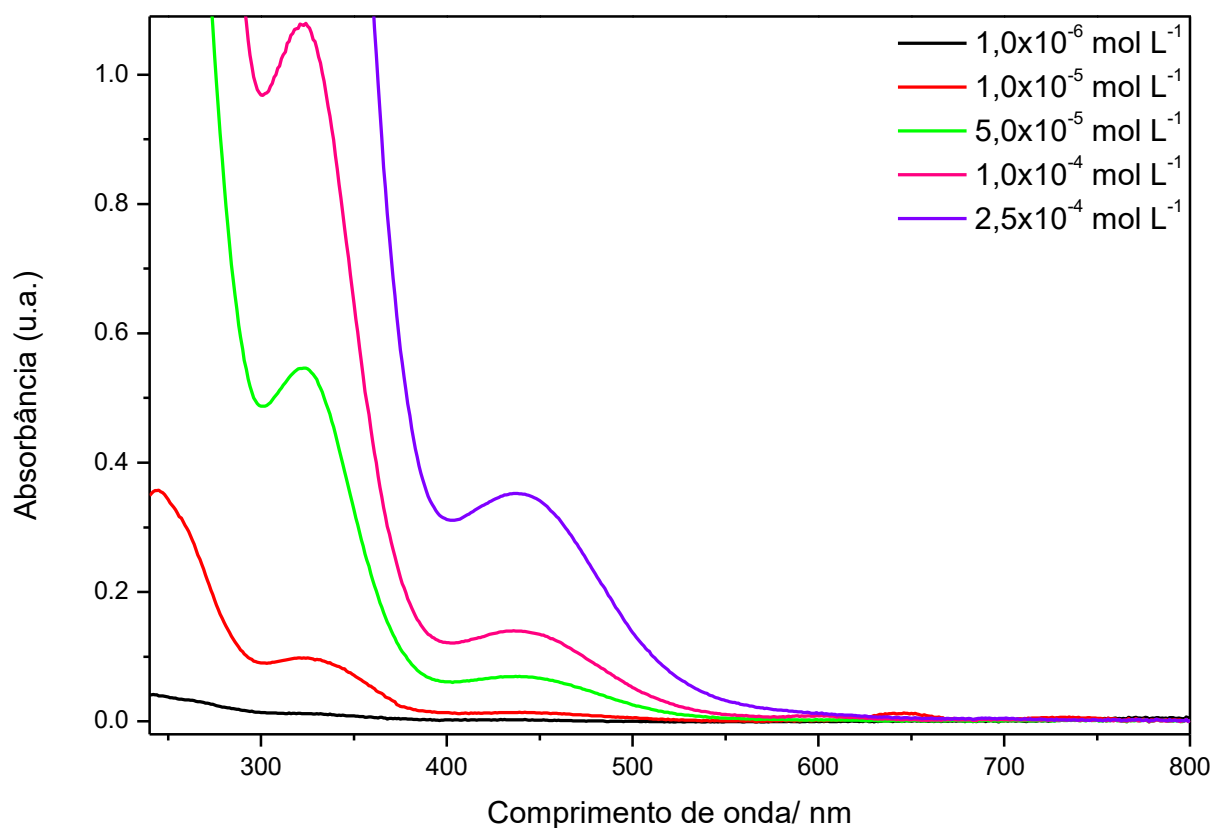
C2 – Espectro de UV-Vis do complexo **1b**.



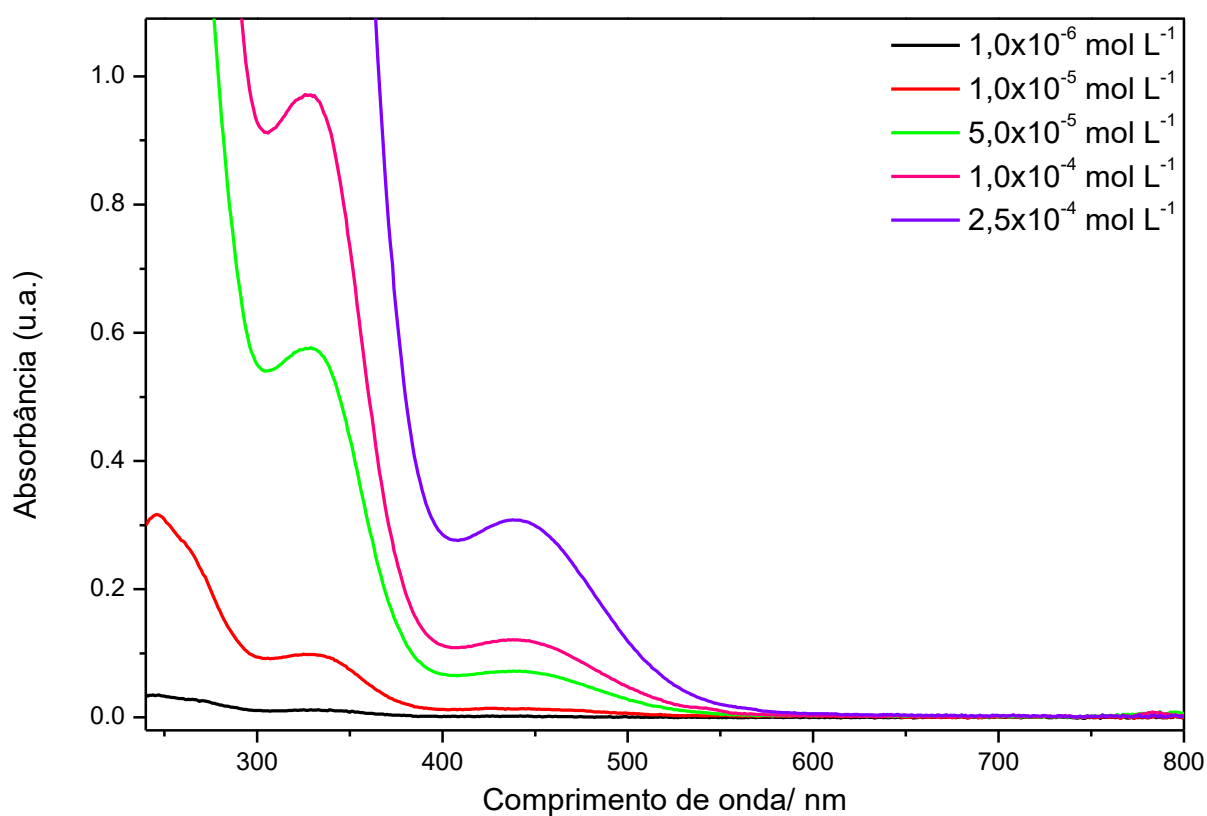
C3 – Espectro de UV-Vis do complexo **1c**.



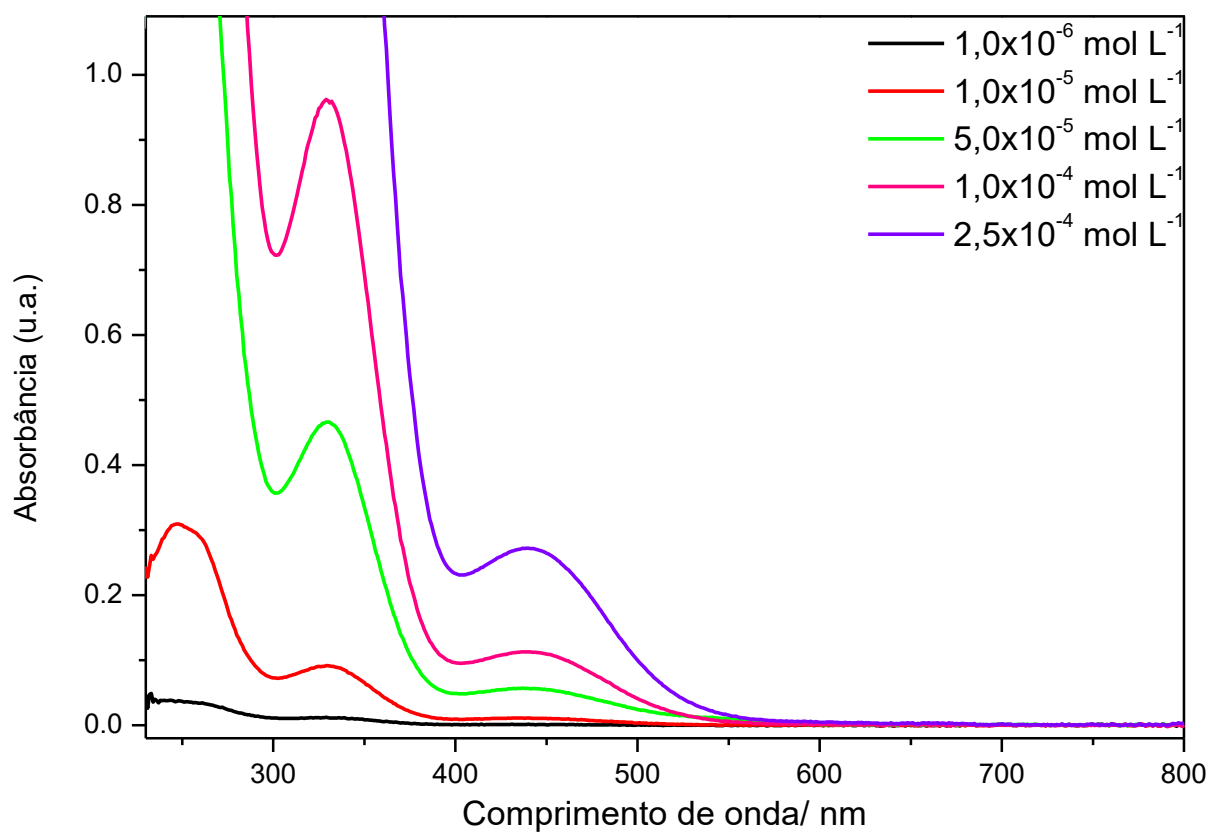
C4 – Espectro de UV-Vis do complexo **1d**.



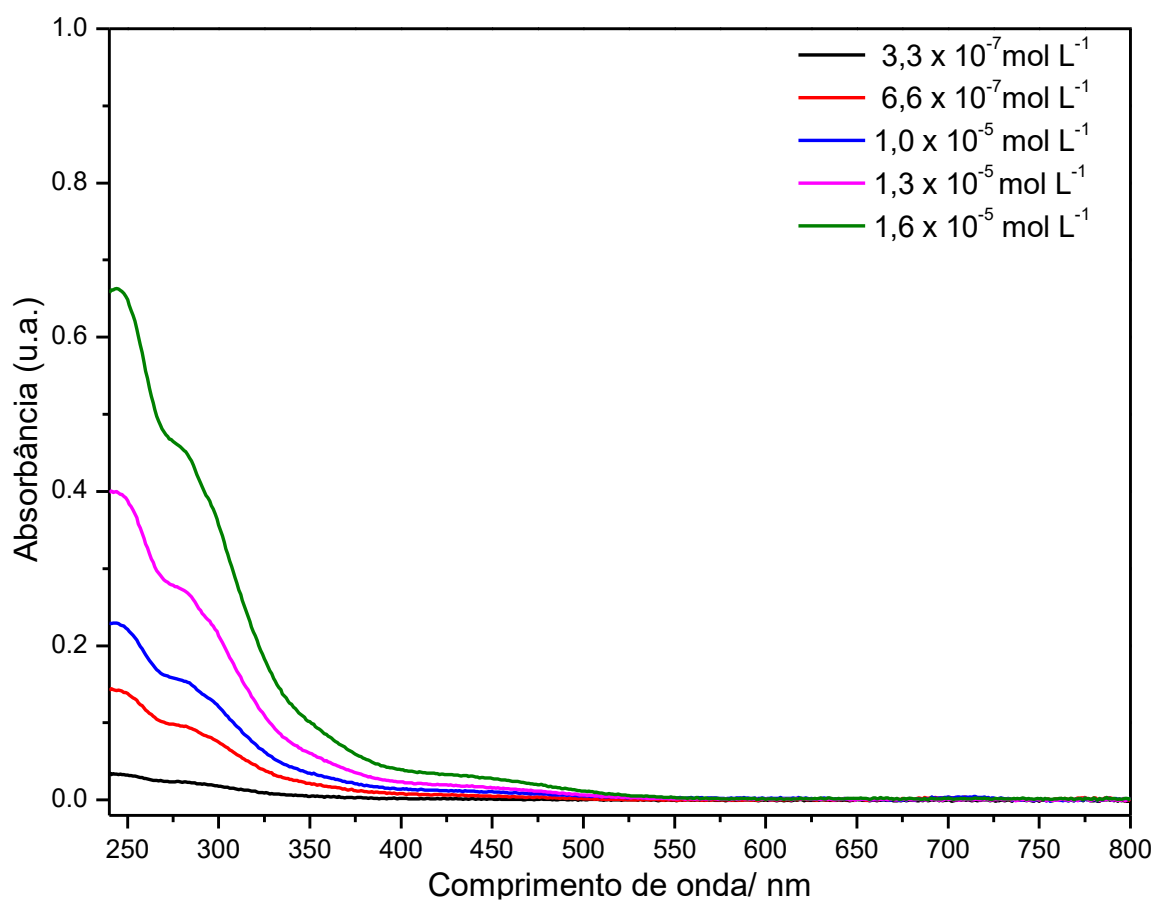
C5 – Espectro de UV-Vis do complexo **2a.BF<sub>4</sub>**.



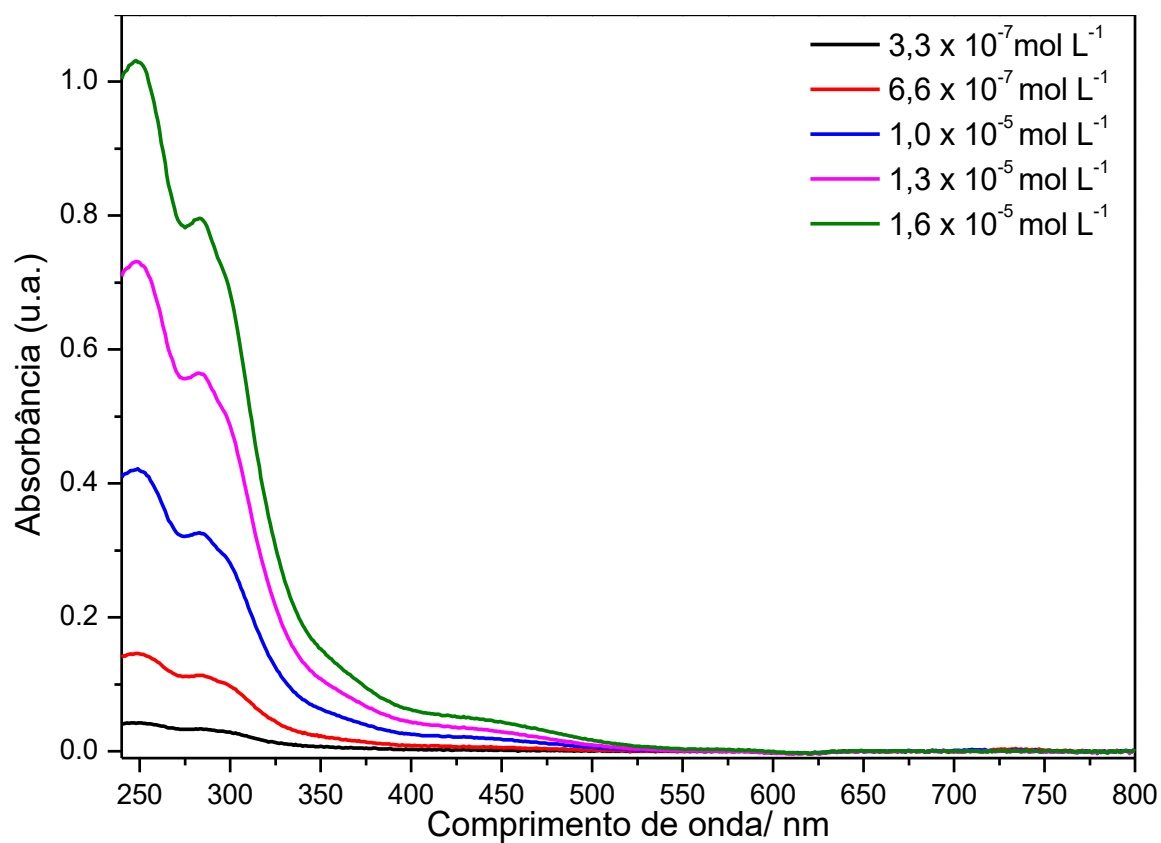
C6 – Espectro de UV-Vis do complexo **2b.BF<sub>4</sub>**.



C7 – Espectro de UV-Vis do complexo **2c.BF<sub>4</sub>**.

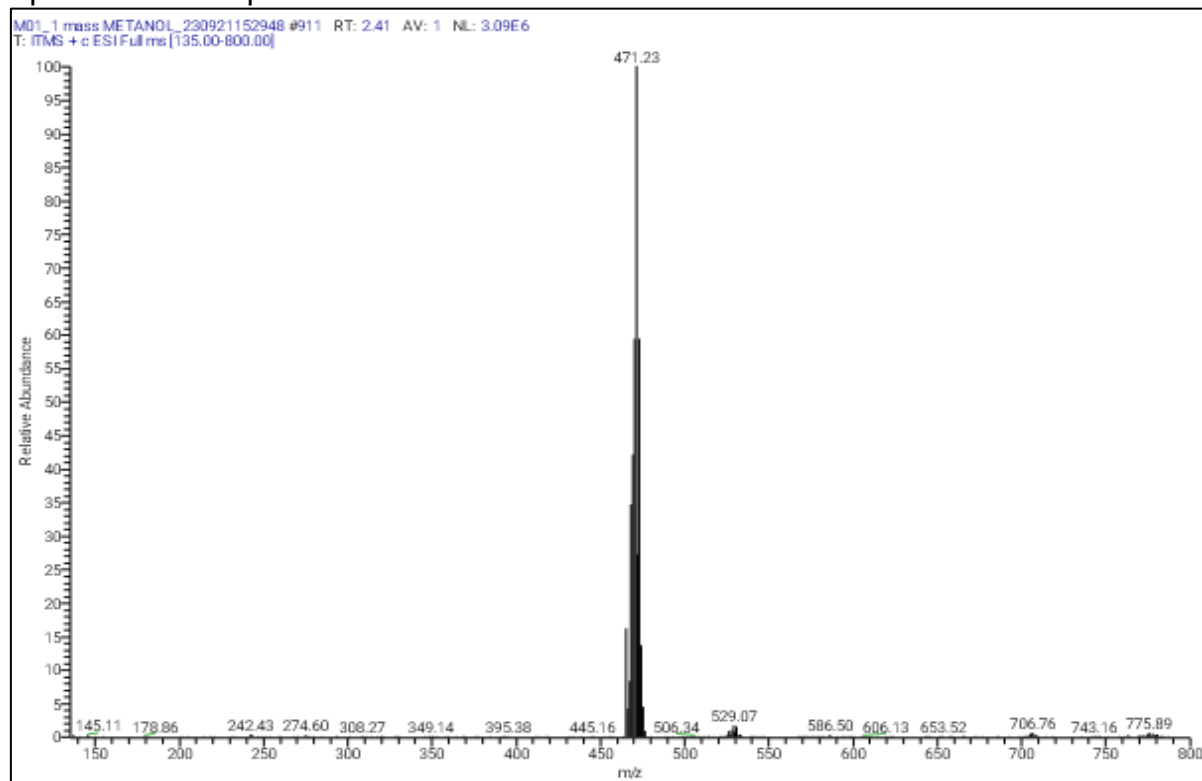


C8 – Espectro de UV-Vis do complexo **3a**.

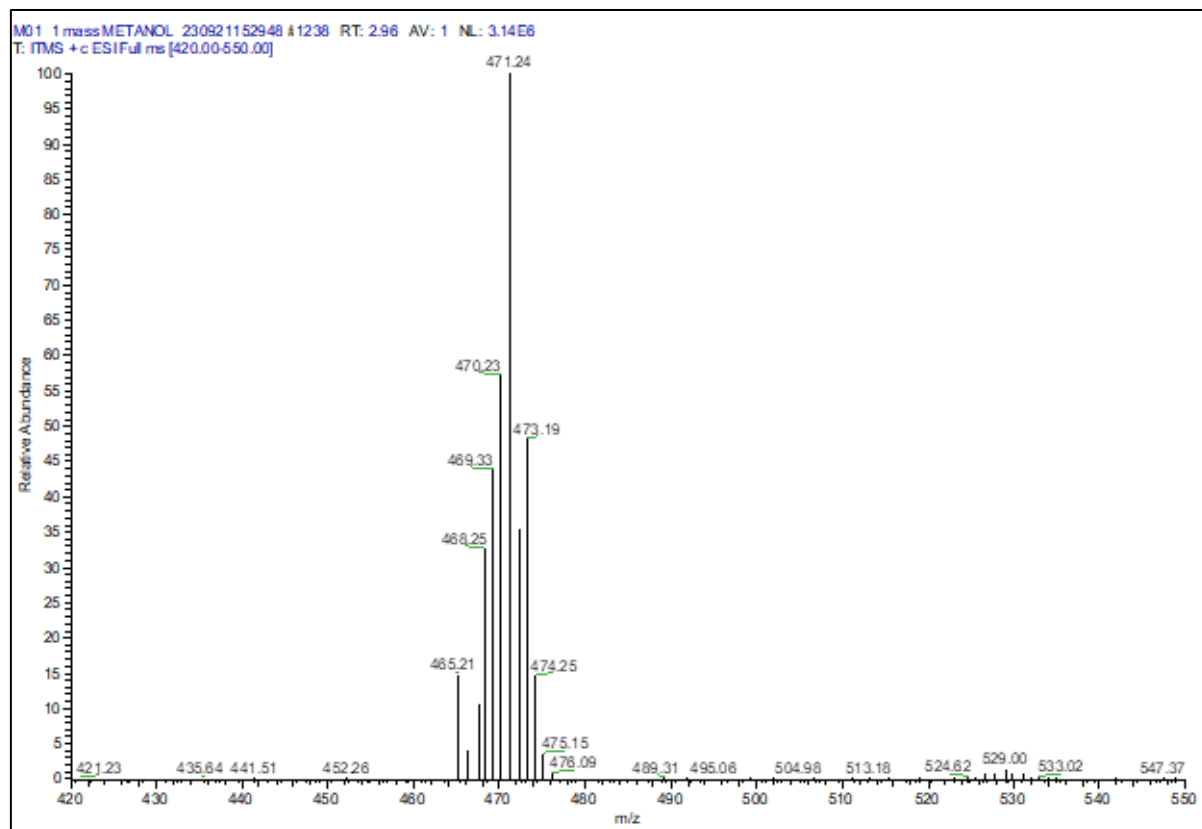


C9 – Espectro de UV-Vis do complexo **3d**.

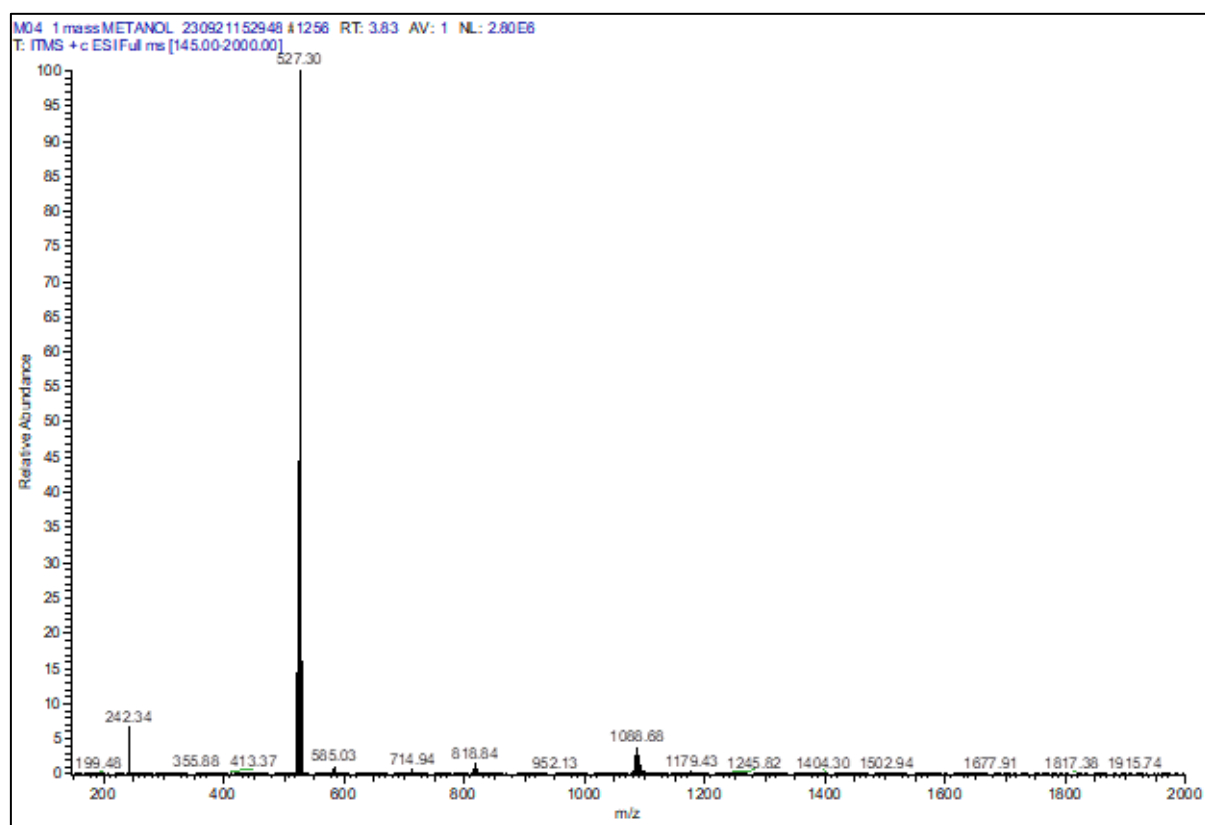
## Apêndice D – Espectometria de Massas



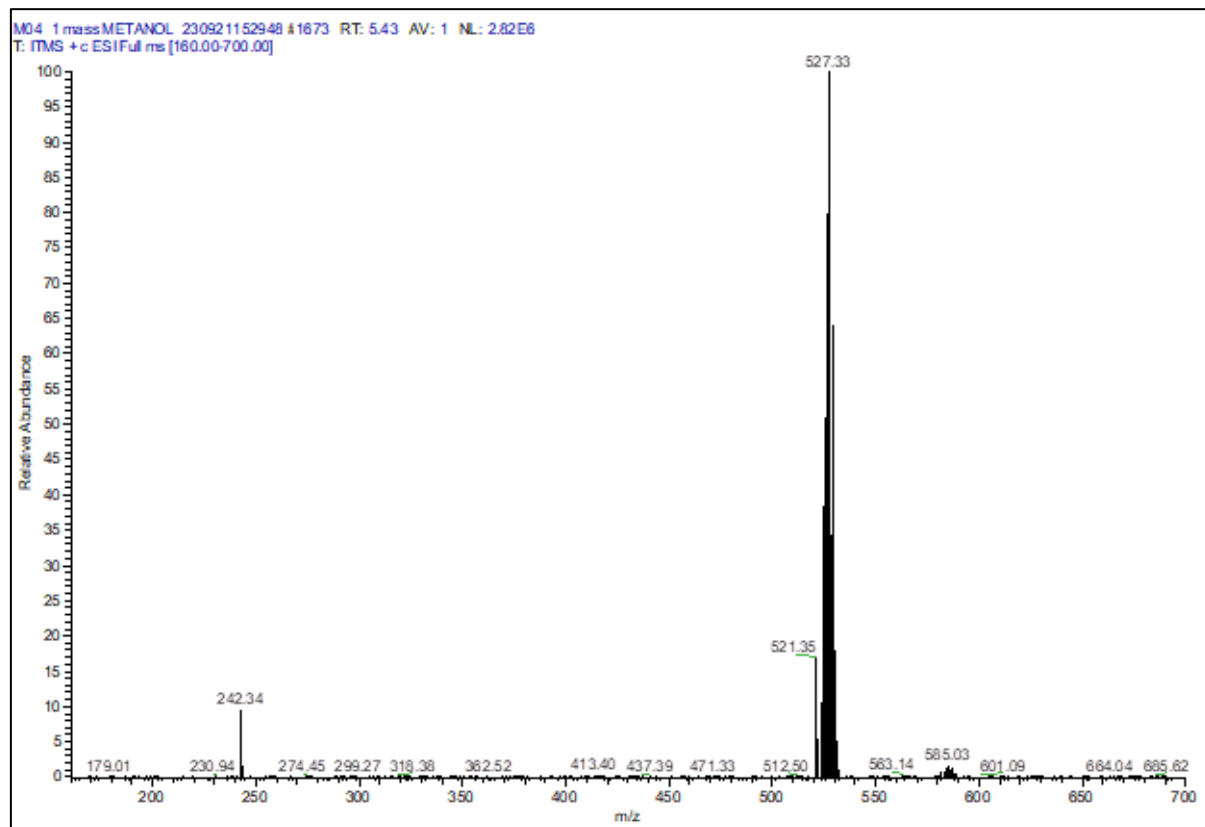
D1 – Espectro ESI-MS do complexo **1a**.



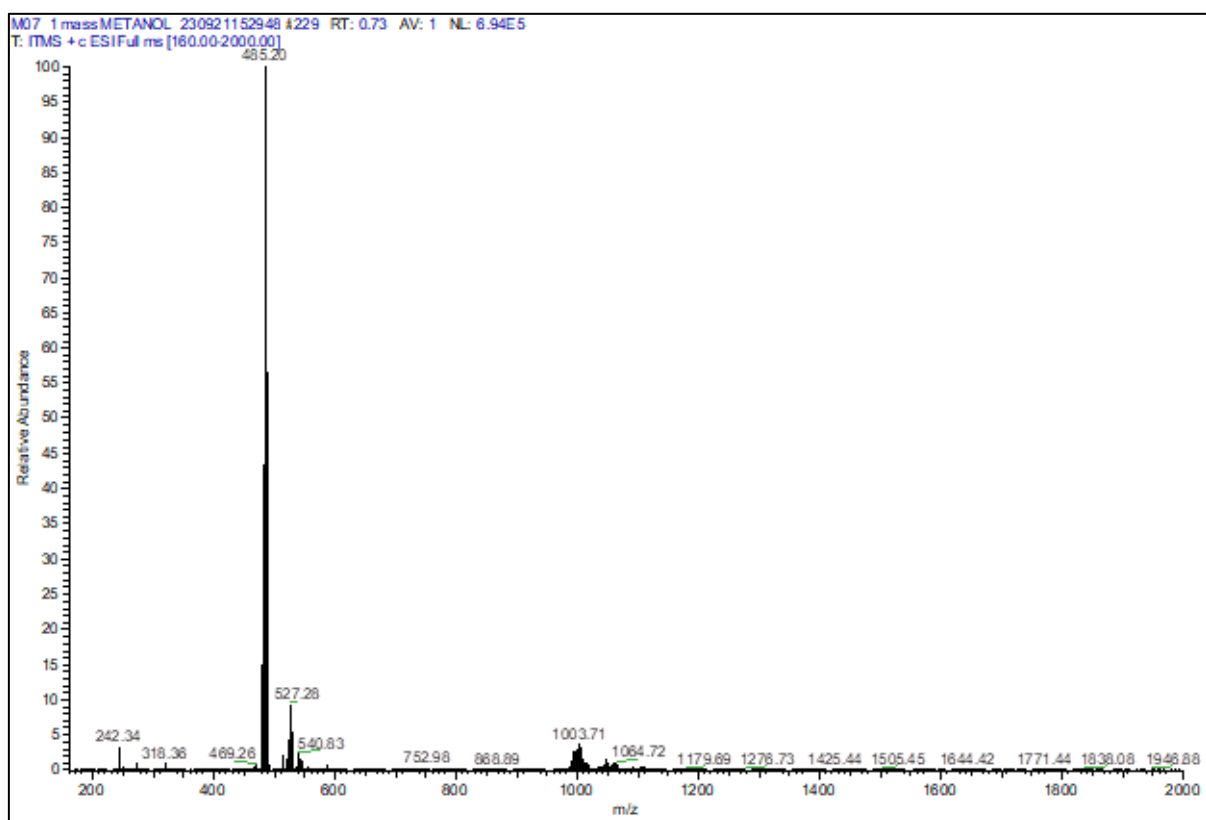
D2 – Espectro ESI-MS ampliado do complexo **1a**.



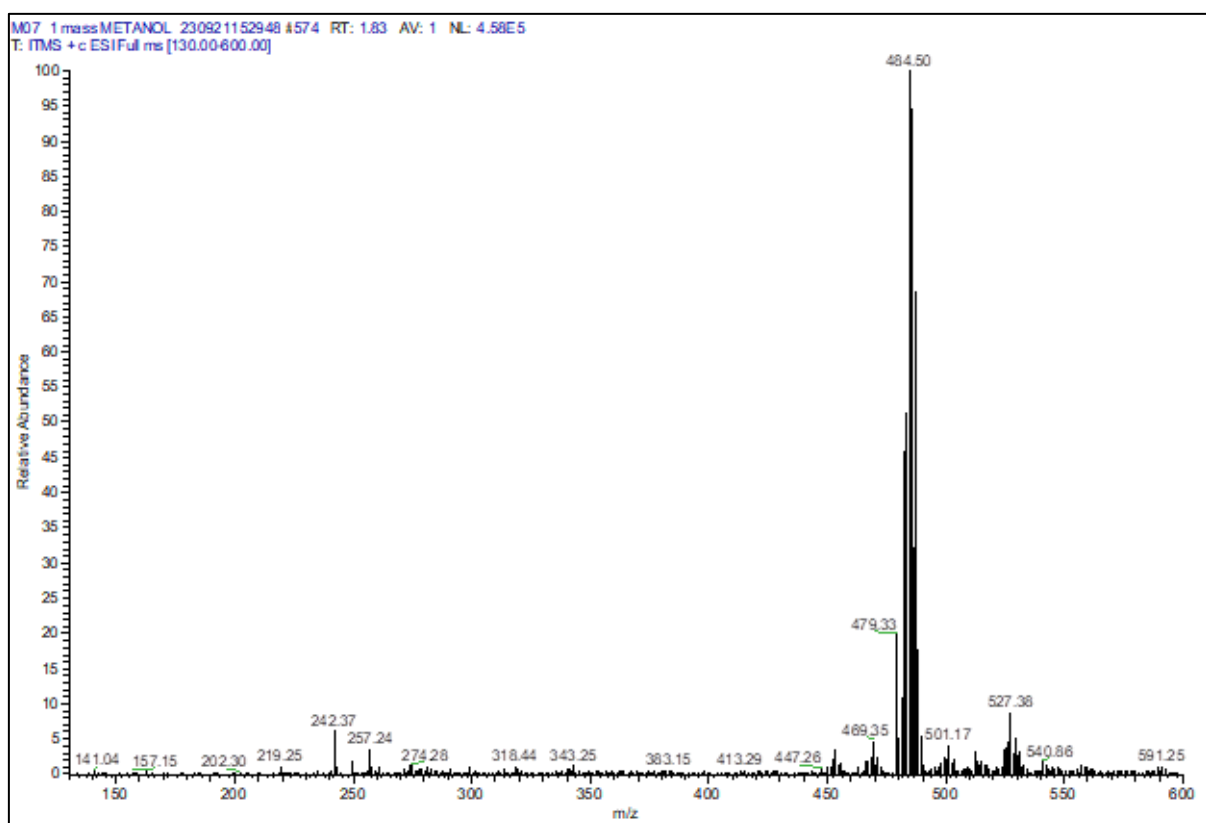
D3 – Espectro ESI-MS do complexo **1b**.



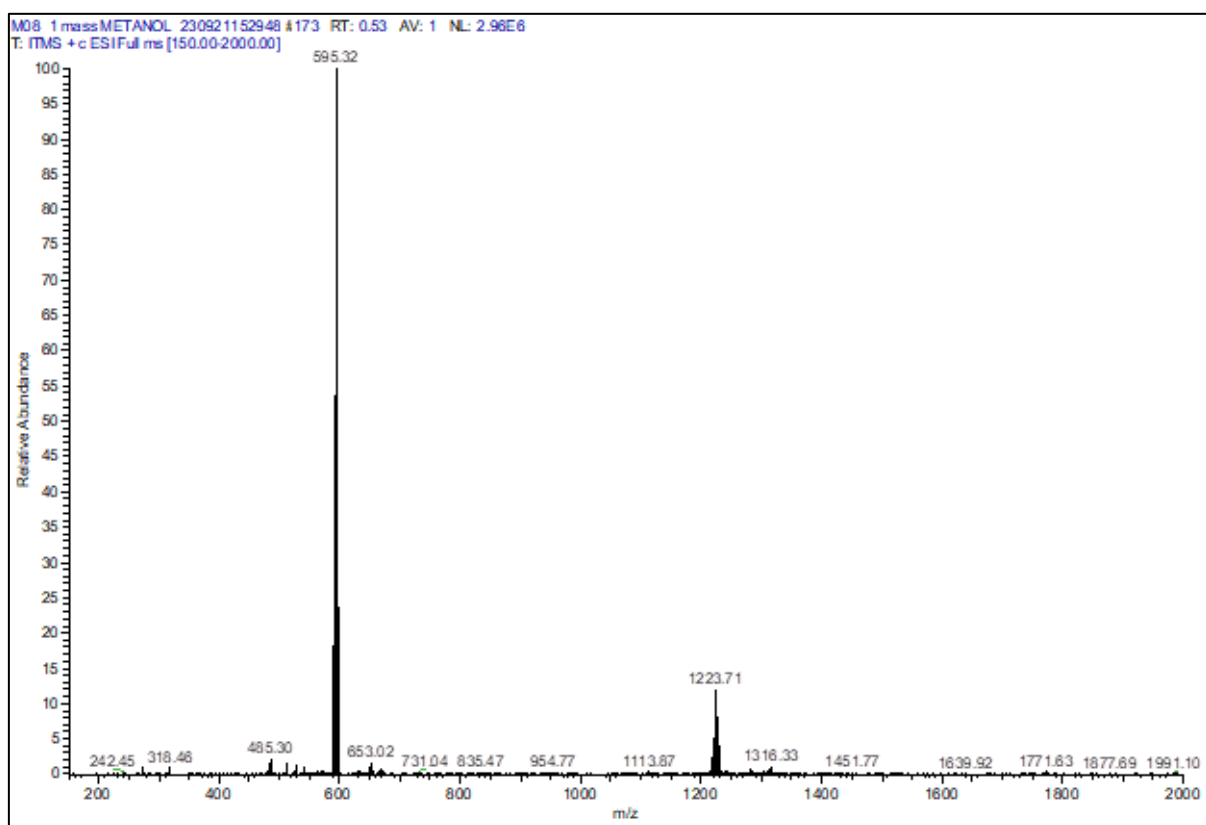
D4 – Espectro ESI-MS ampliado do complexo **1b**.



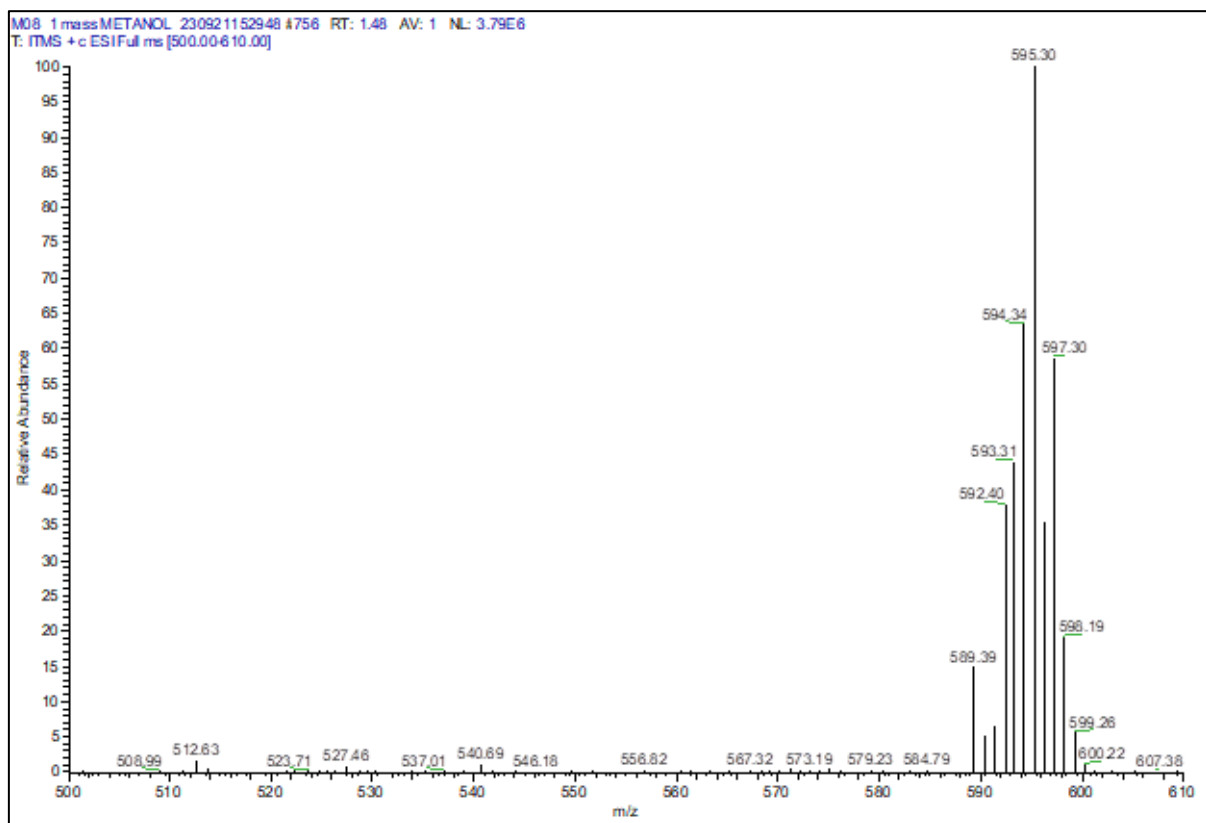
D5 – Espectro ESI-MS do complexo **1c**.



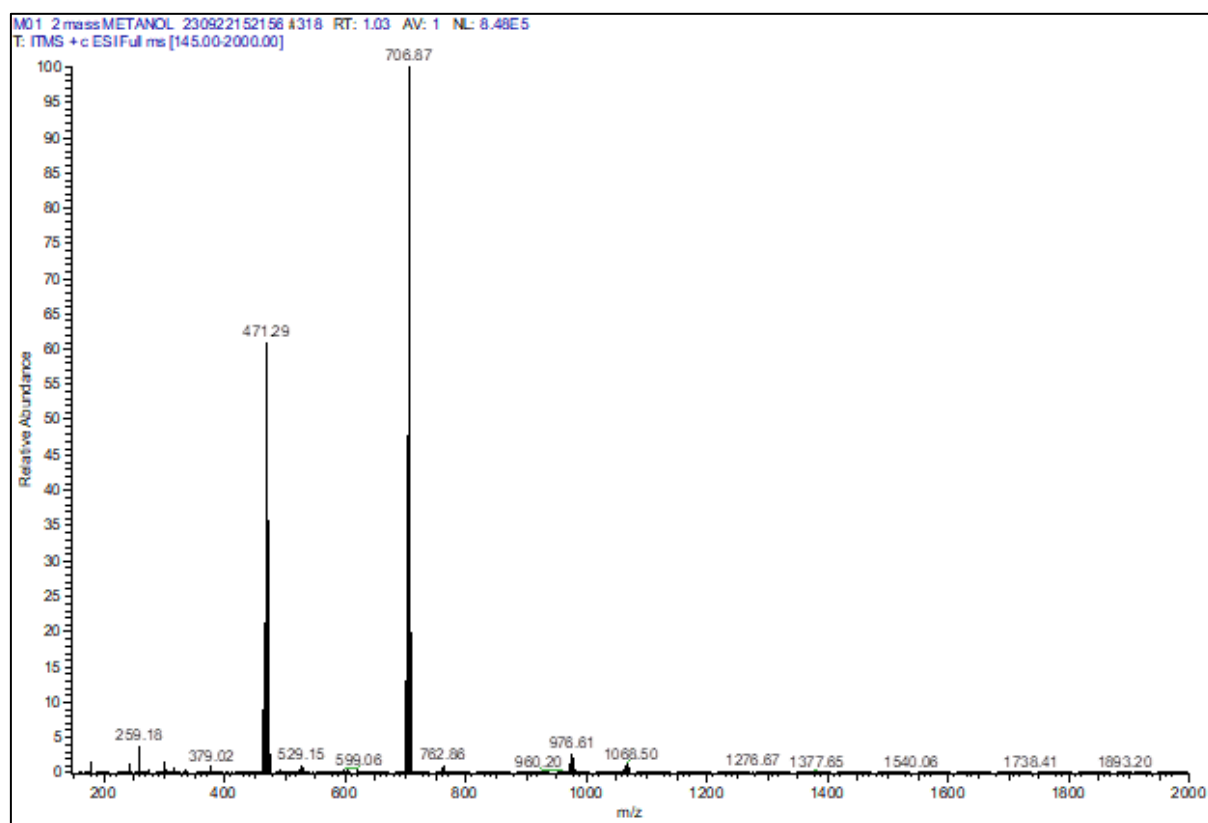
D6 – Espectro ESI-MS ampliado do complexo **1c**.



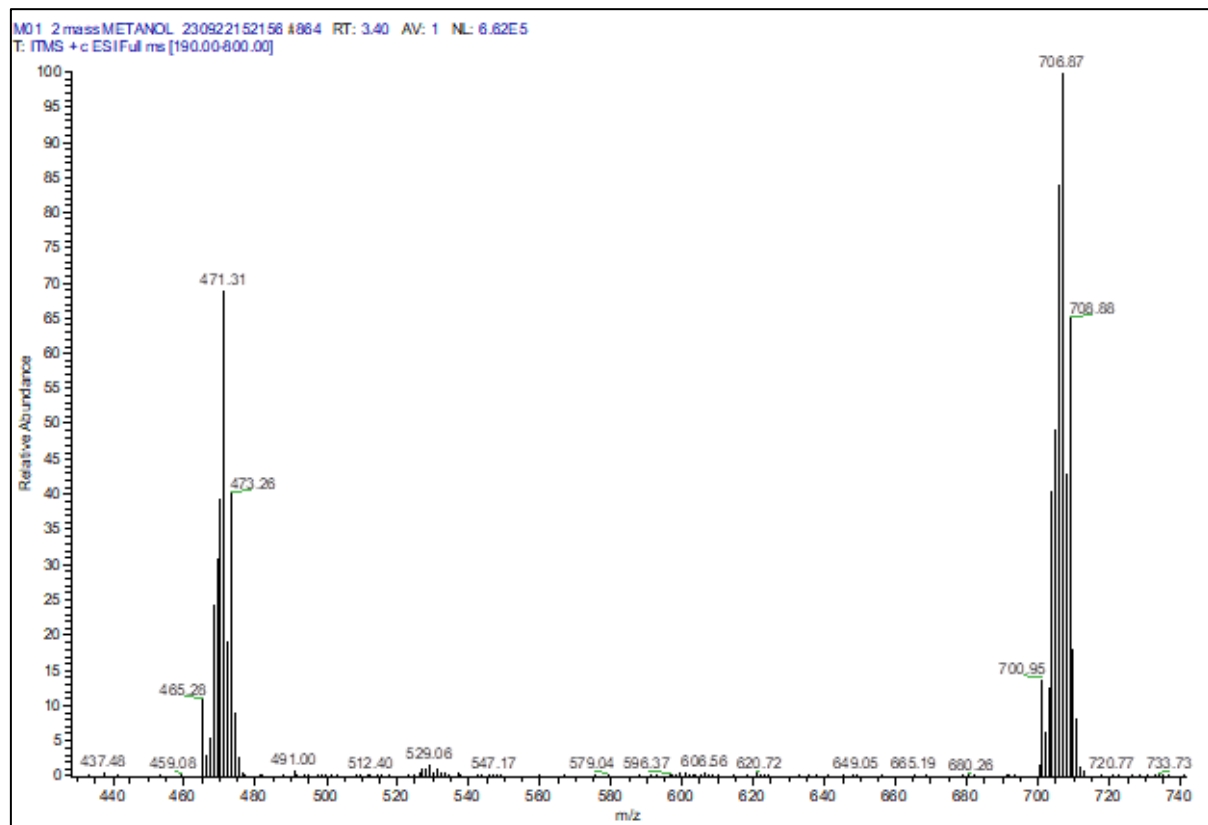
D7 – Espectro ESI-MS do complexo **1d**.



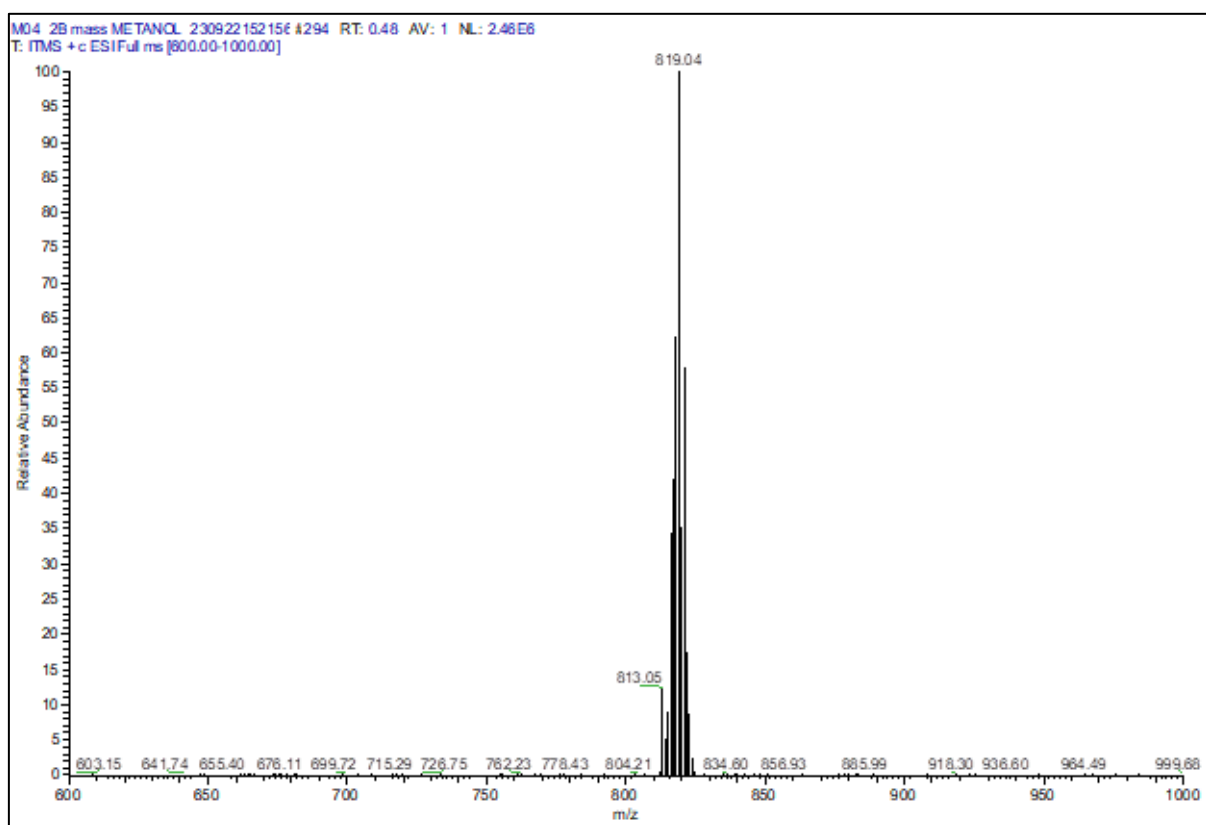
D8 – Espectro ESI-MS ampliado do complexo **1d**.



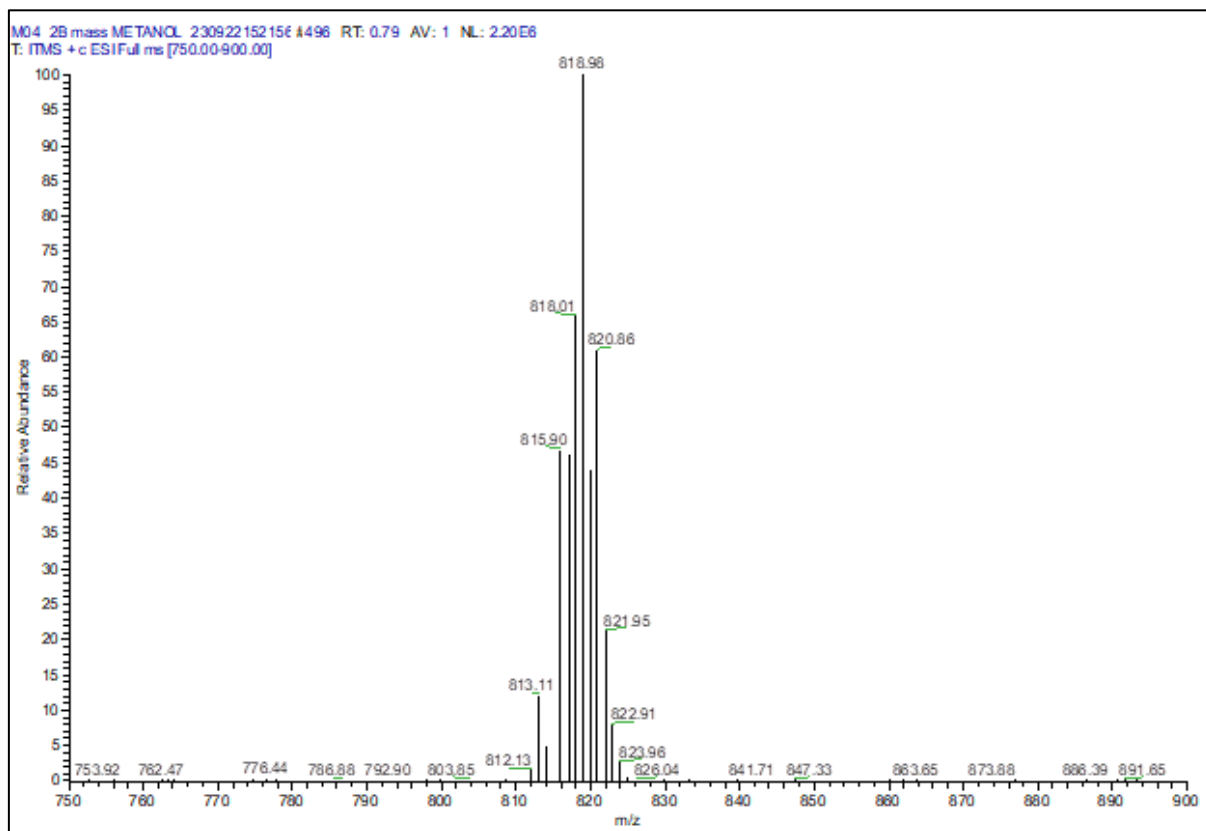
D9 – Espectro ESI-MS do complexo **2a.BF<sub>4</sub>**.



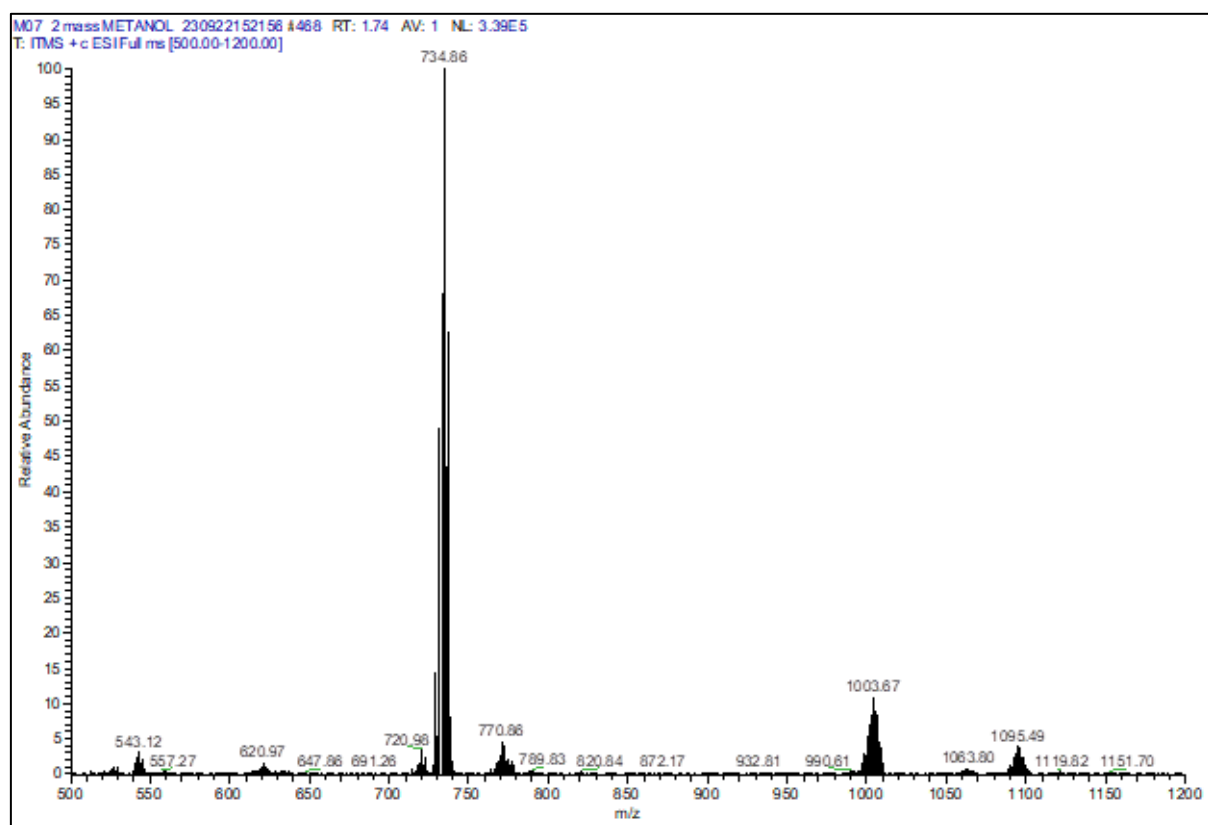
D10 – Espectro ESI-MS ampliado do complexo **2a.BF<sub>4</sub>**.



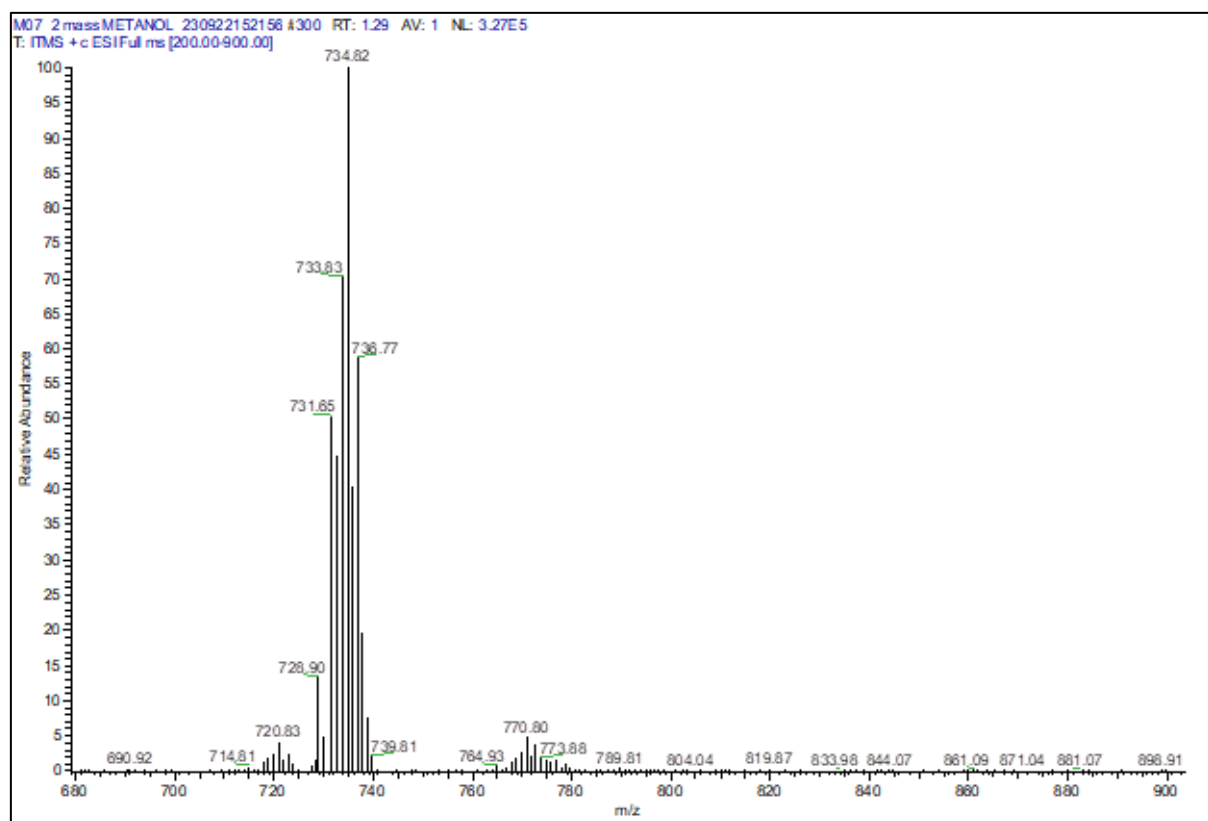
D11 – Espectro ESI-MS do complexo **2b.BF<sub>4</sub>**.



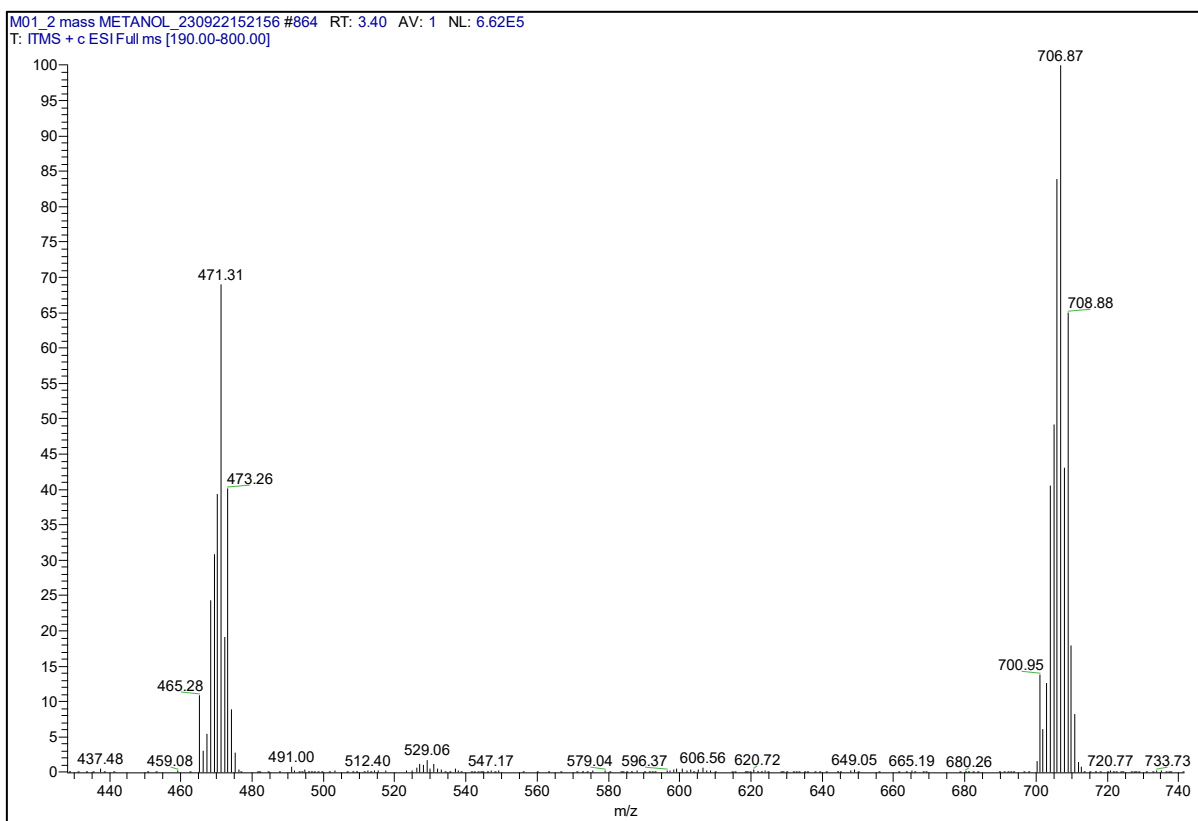
D12 – Espectro ESI-MS ampliado do complexo **2b.BF<sub>4</sub>**.



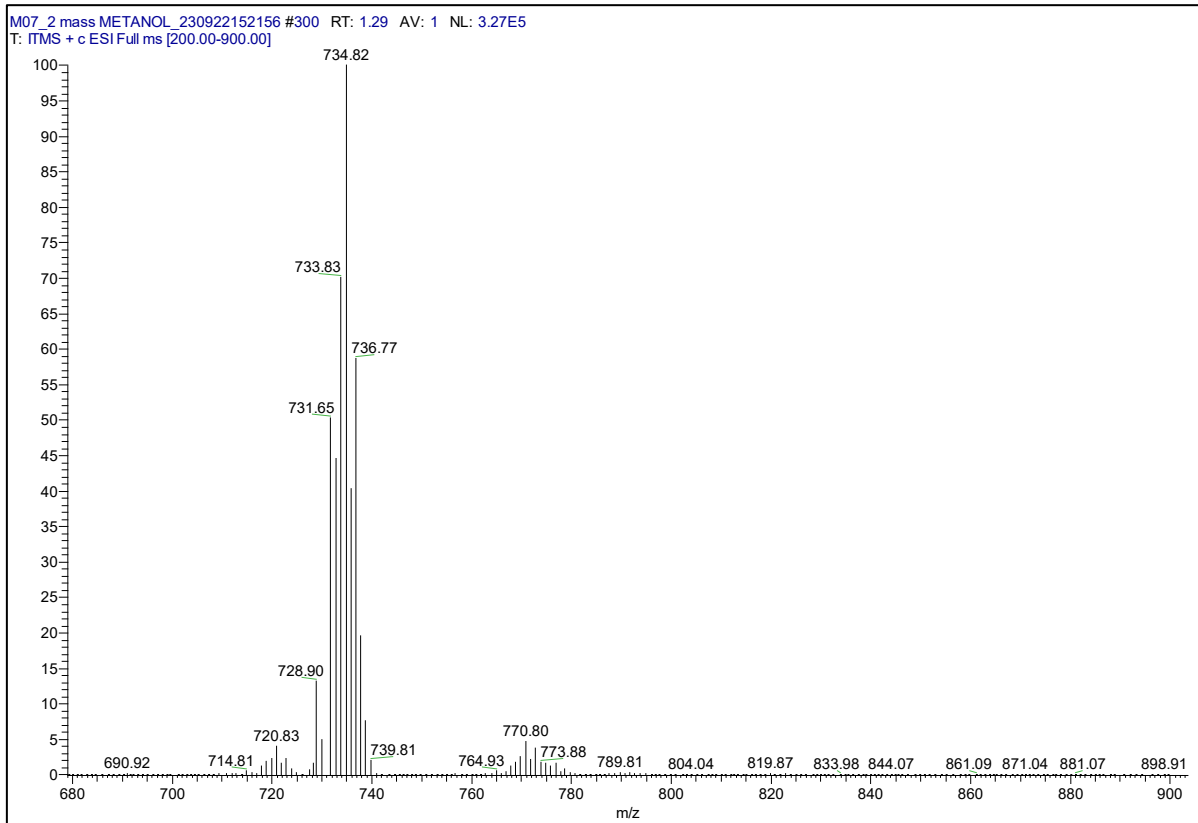
D13 – Espectro ESI-MS do complexo **2c.BF<sub>4</sub>**.



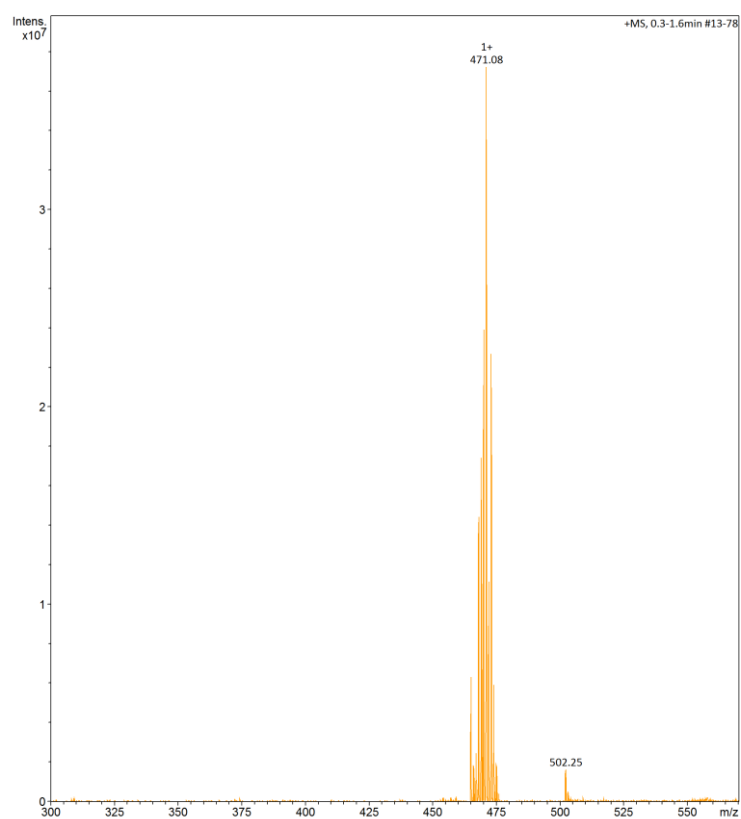
D14 – Espectro ESI-MS ampliado do complexo **2c.BF<sub>4</sub>**.



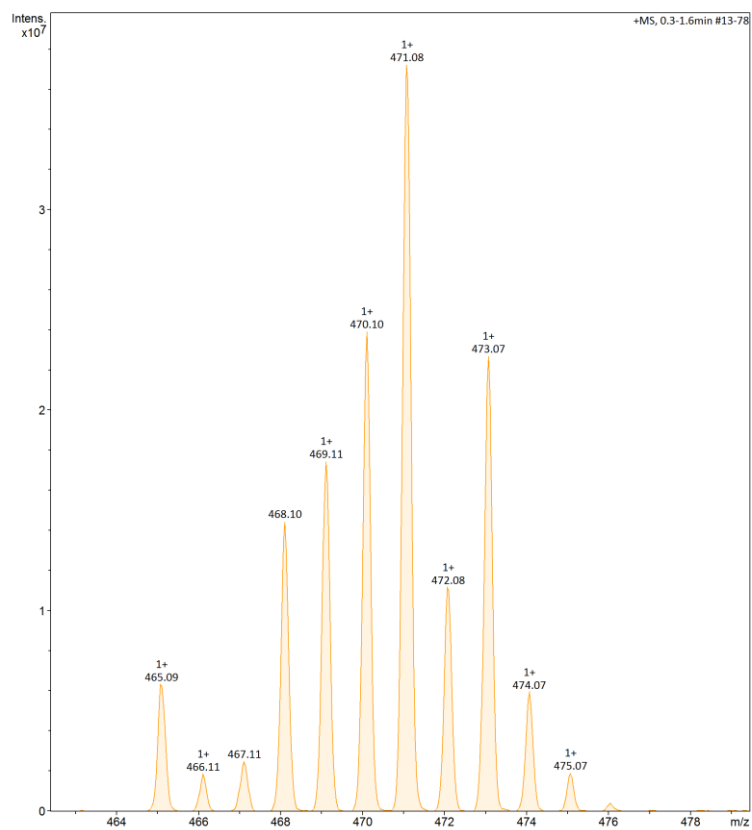
D15 – Espectro ESI-MS do complexo **2a.PF<sub>6</sub>**.



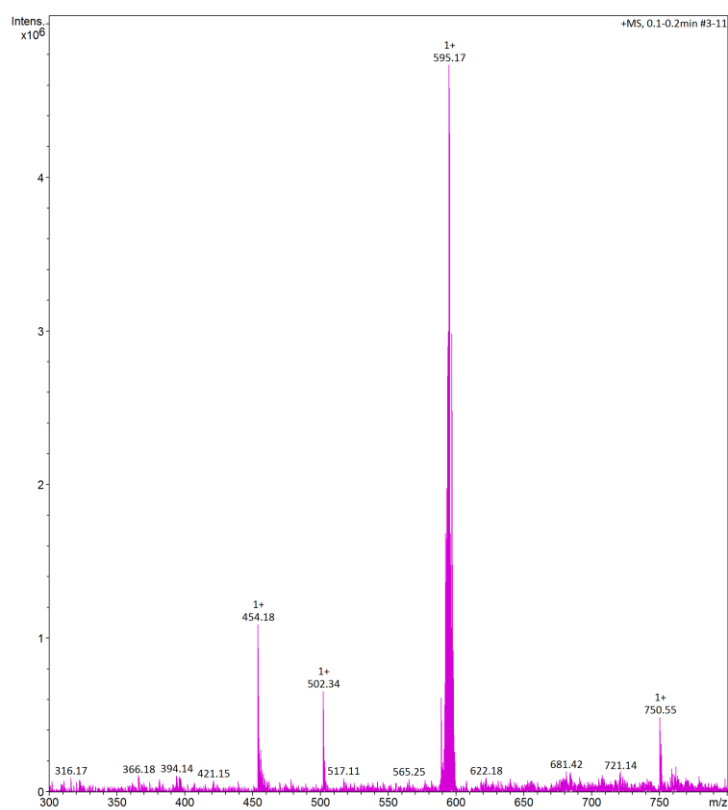
D16 – Espectro ESI-MS do complexo **2c.PF<sub>6</sub>**.



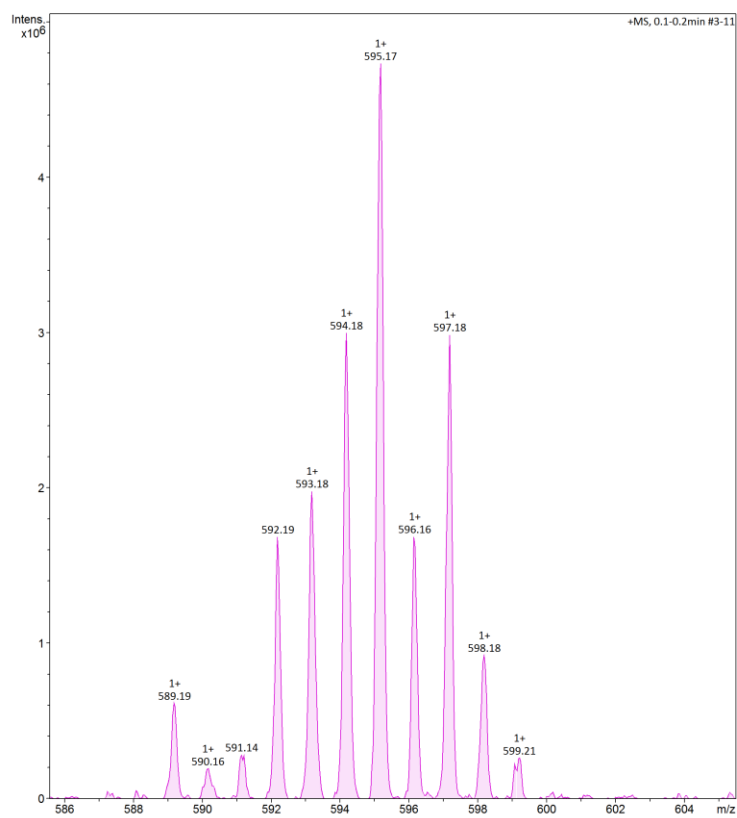
D17 – Espectro ESI-MS do complexo **3a**.



D18 – Espectro ESI-MS ampliado do complexo **3a**.

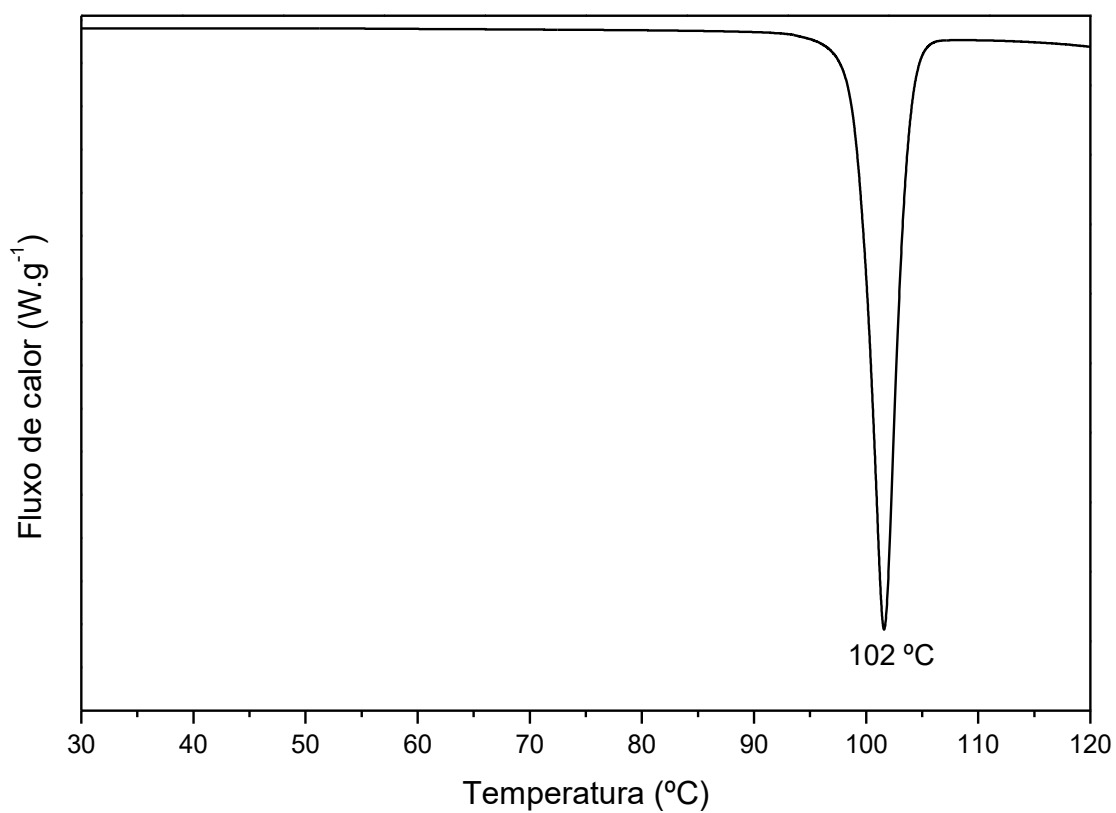


D19 – Espectro ESI-MS do complexo **3d**.

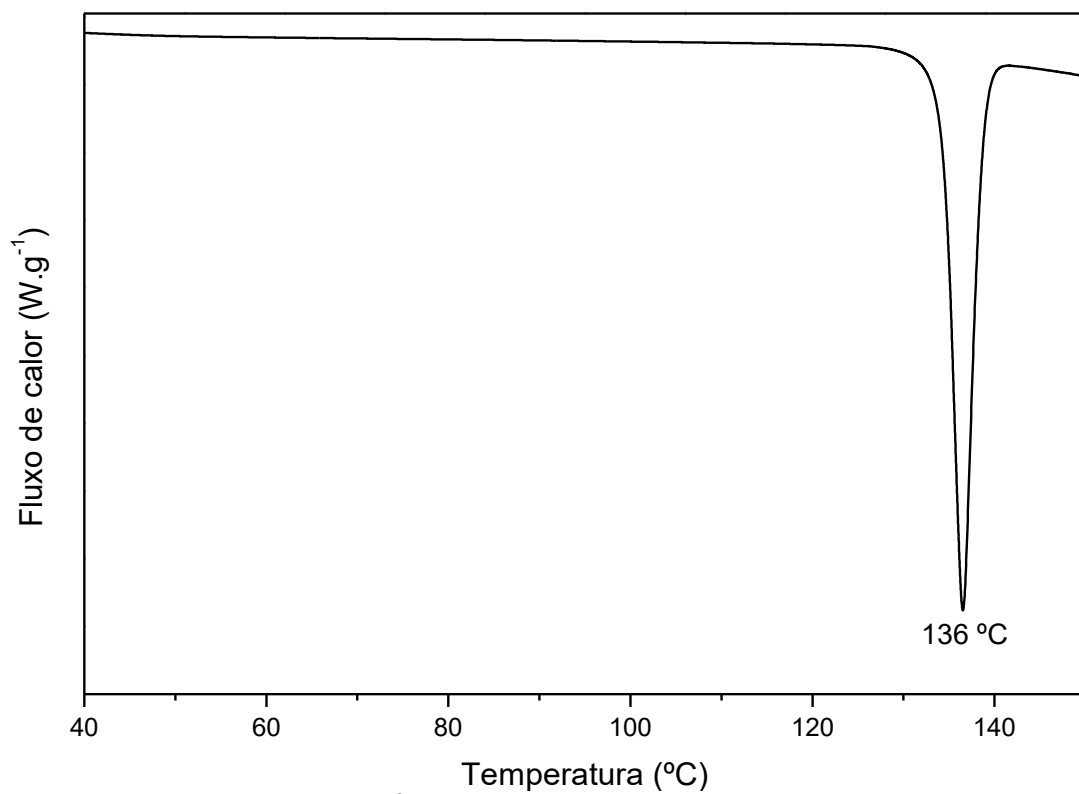


D20 – Espectro ESI-MS ampliado do complexo **3d**.

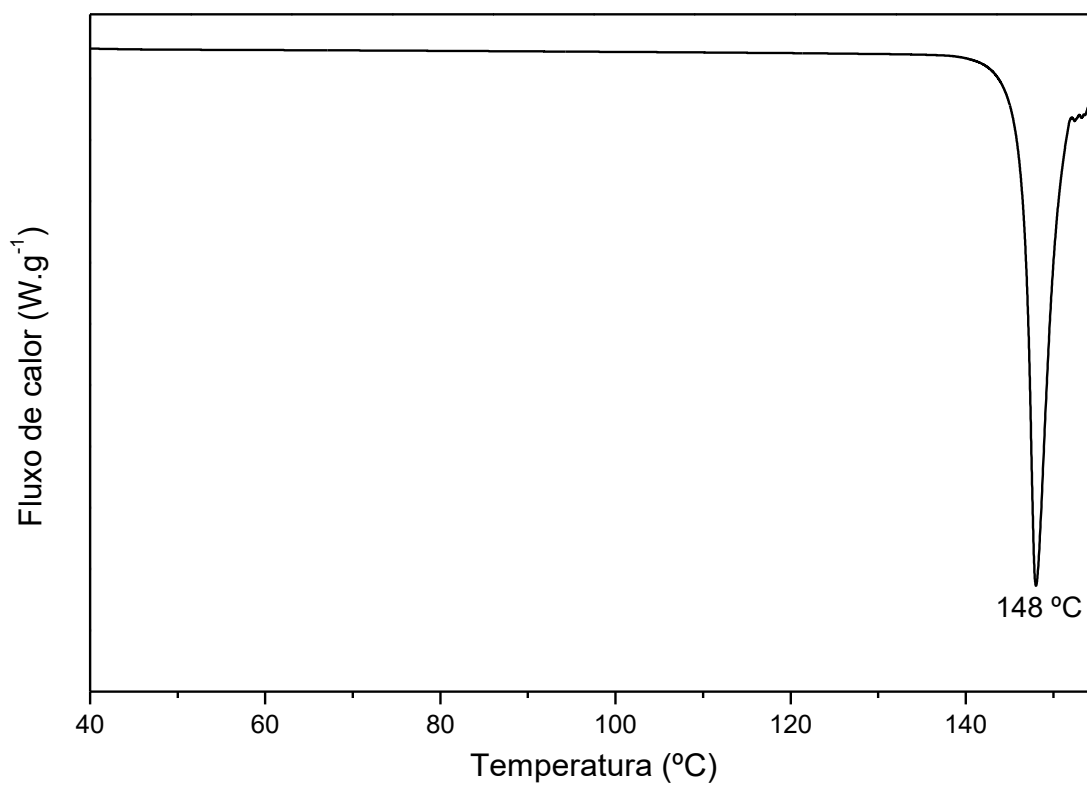
Apêndice E – Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC) para os ligantes e complexos



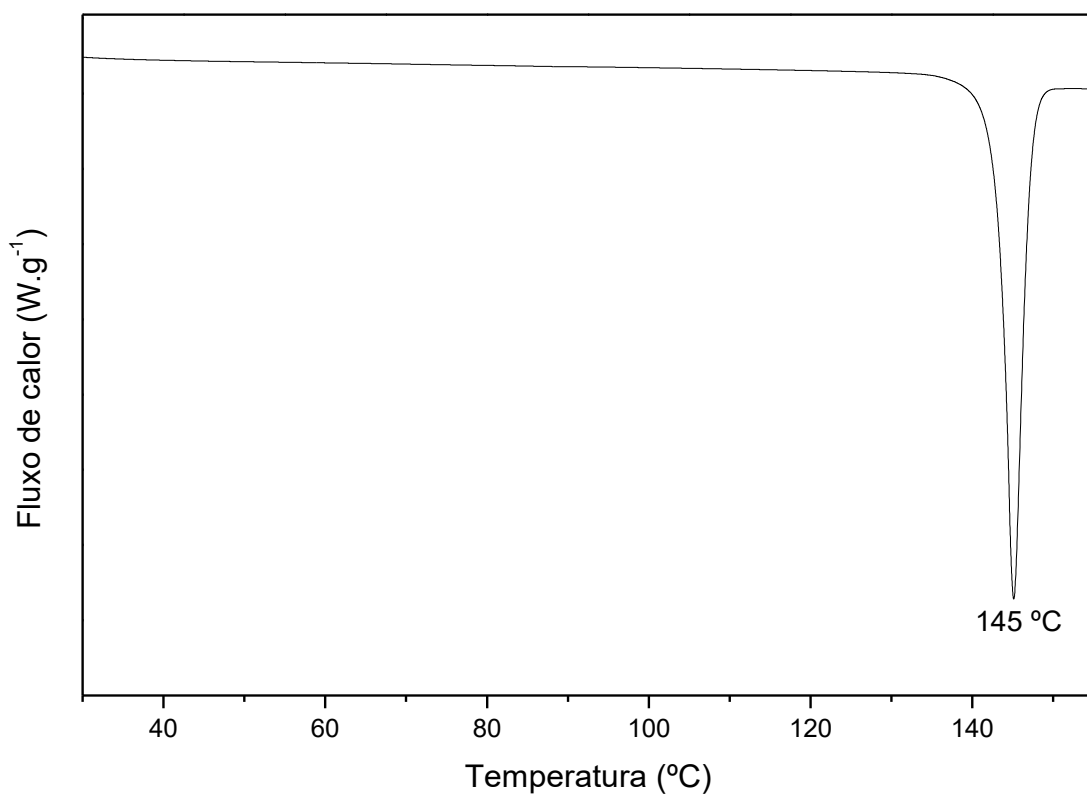
E1 – Termograma do ligante (**HL<sup>a</sup>**)



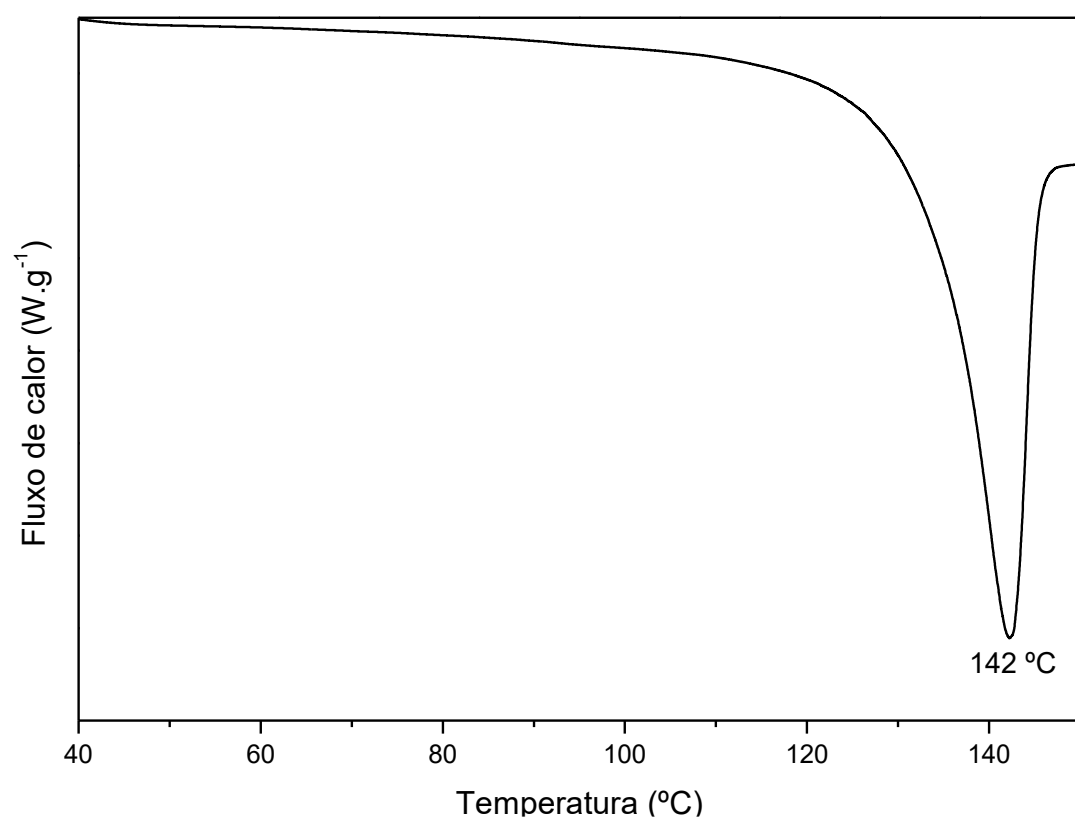
E2 – Termograma do ligante (**HL<sup>b</sup>**).



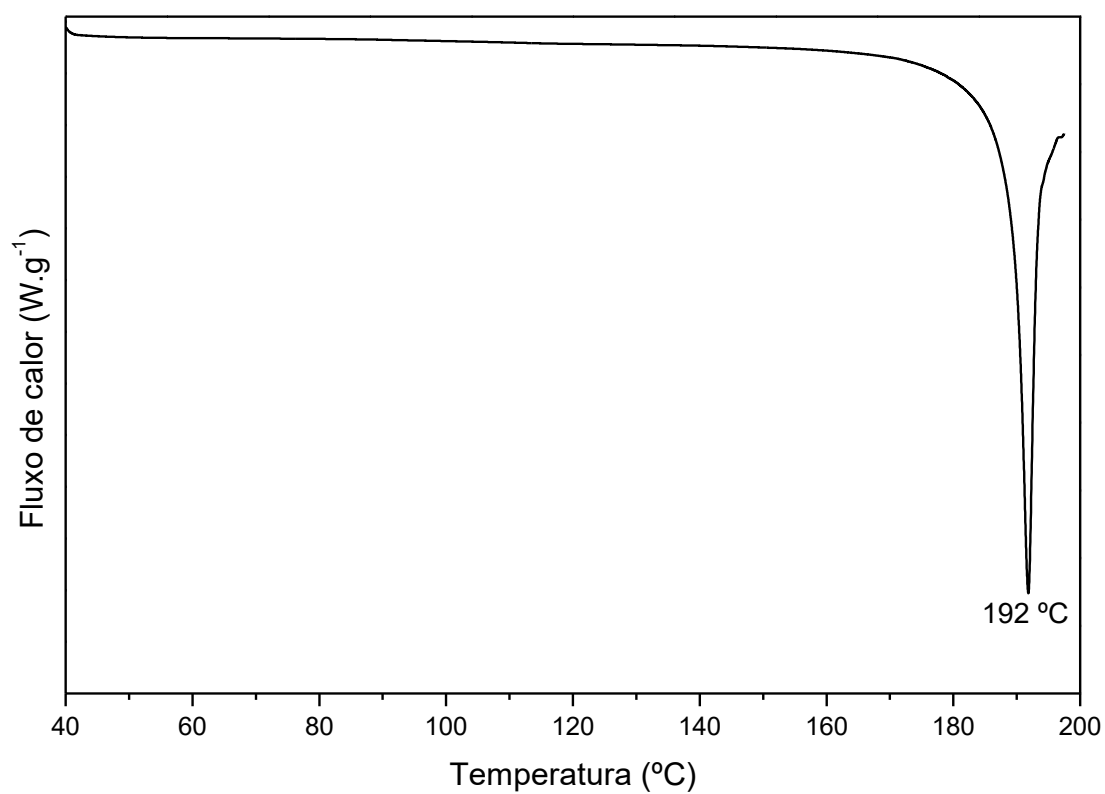
E3 – Termograma do ligante (**HL<sup>c</sup>**).



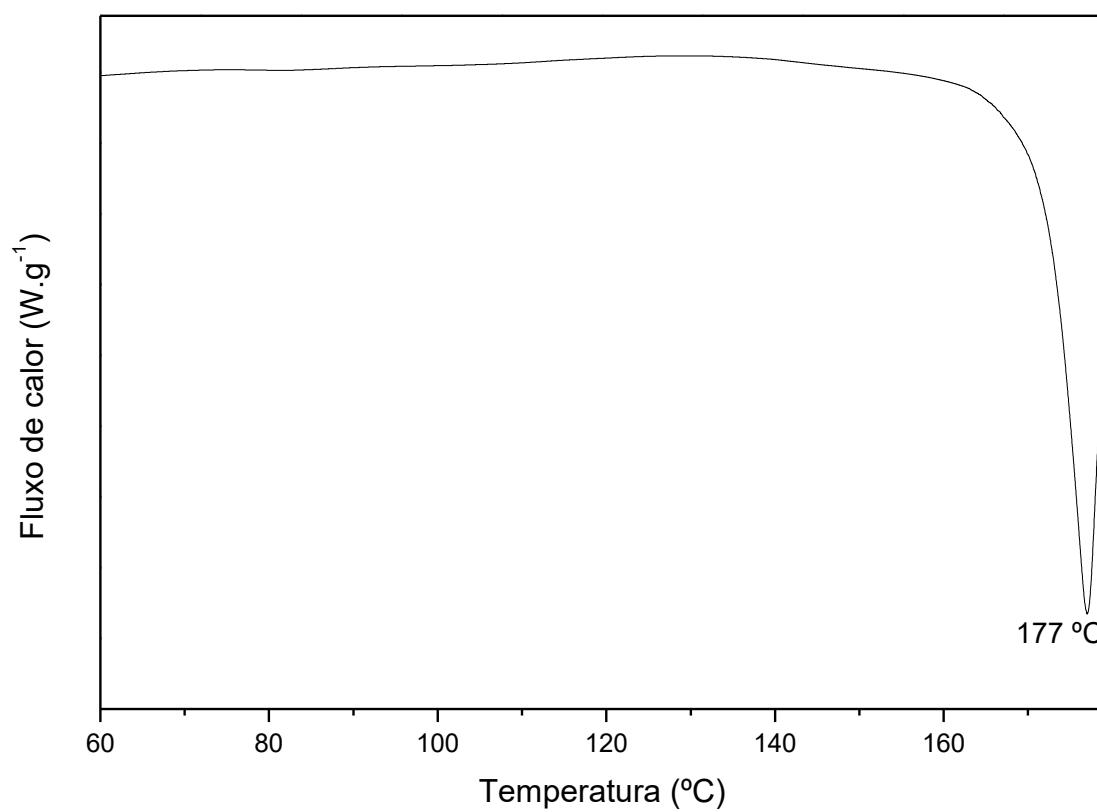
E4 – Termograma do ligante (**HL<sup>d</sup>**).



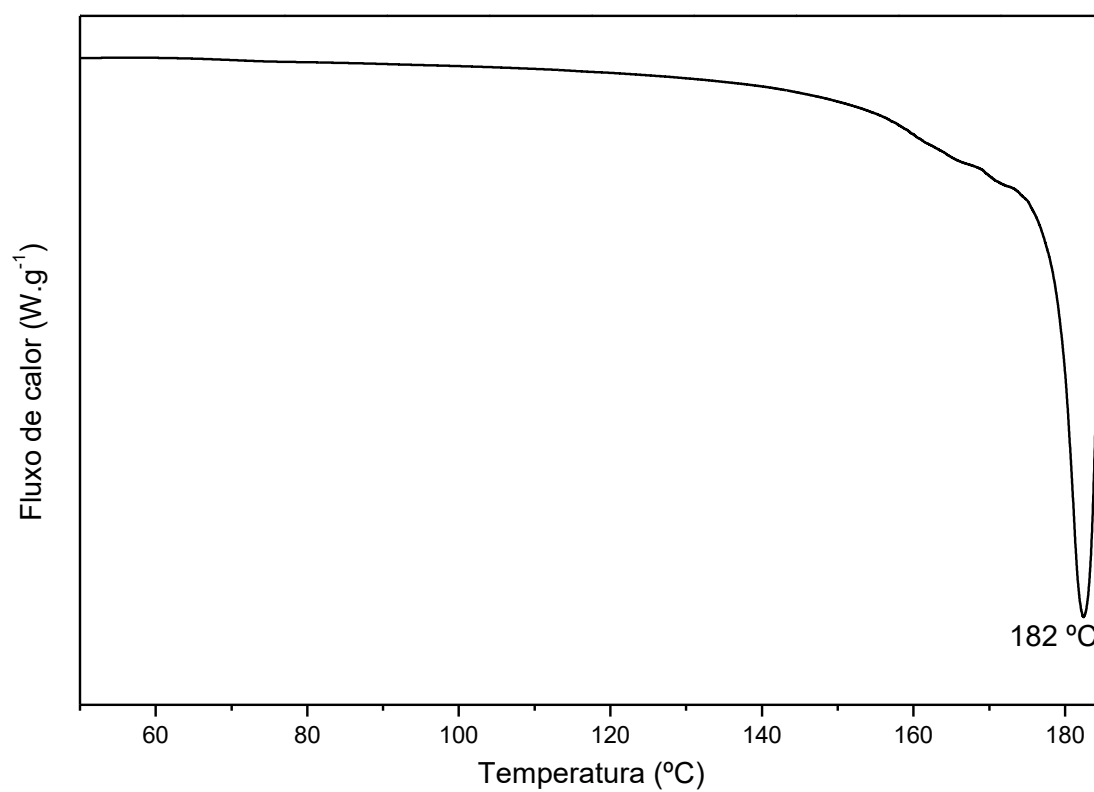
E5 – Termograma do complexo **1a**.



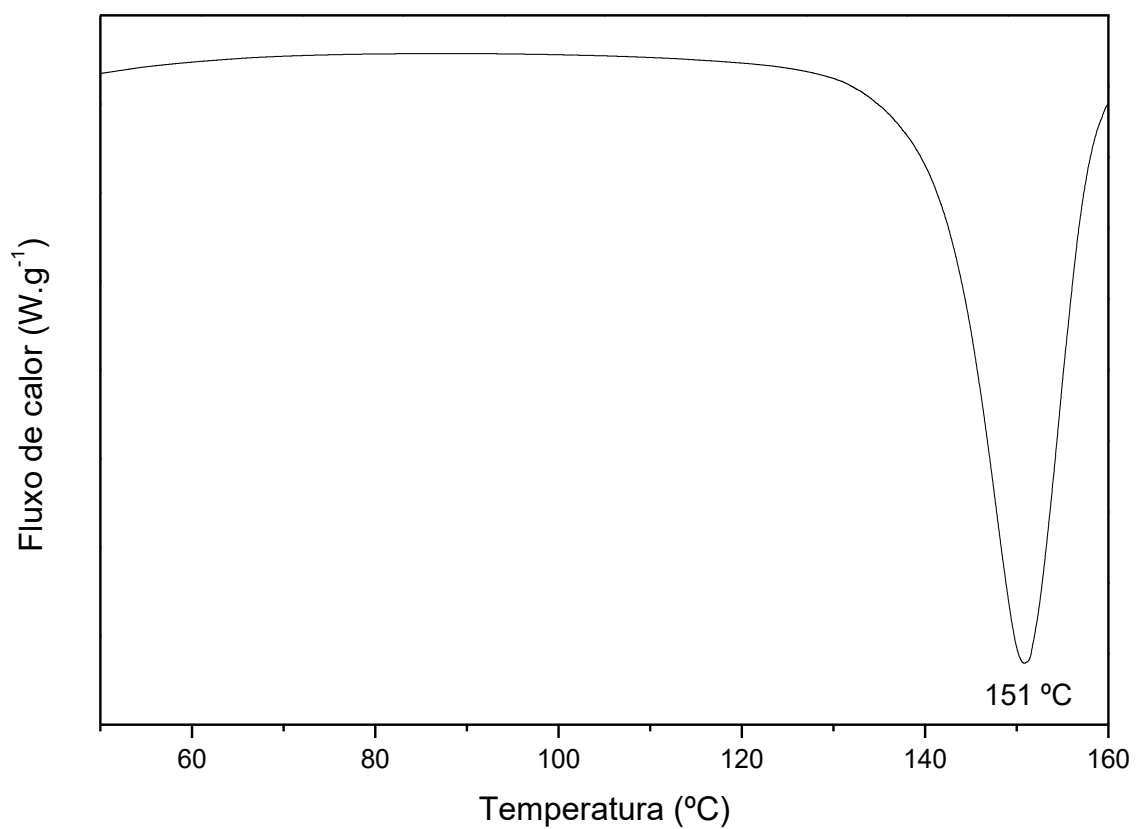
E6 – Termograma do complexo **1b**.



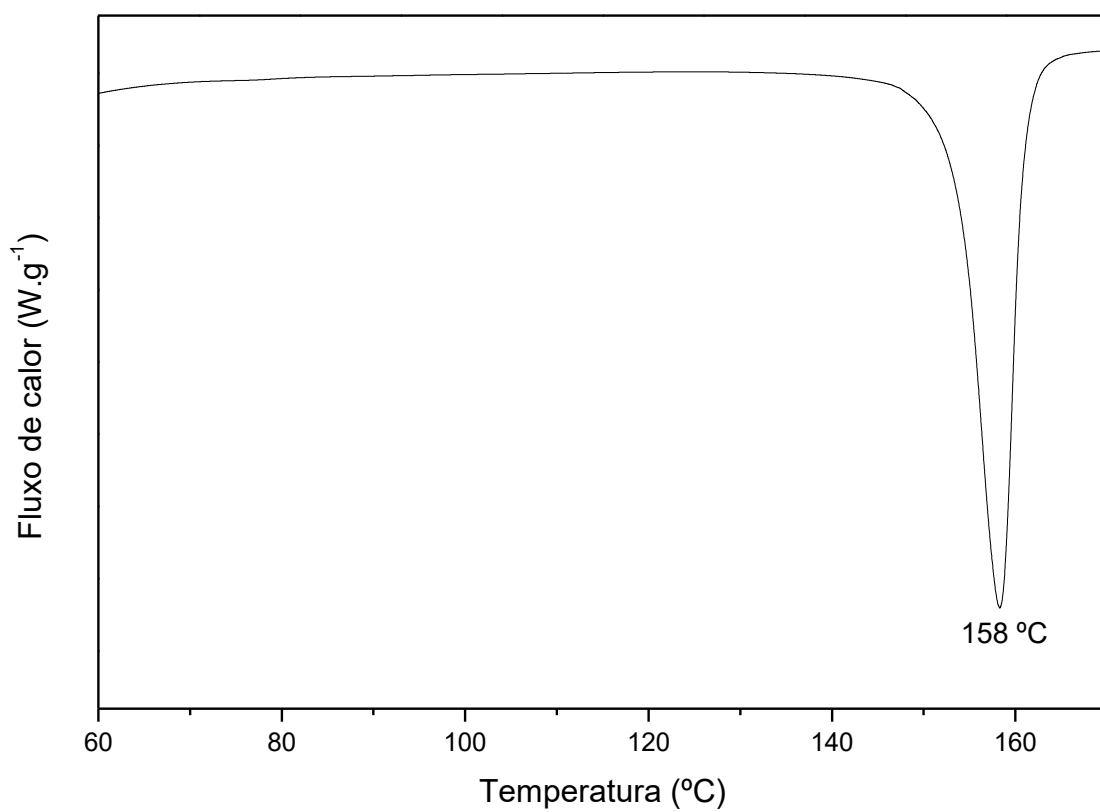
E7 – Termograma do complexo **1c**.



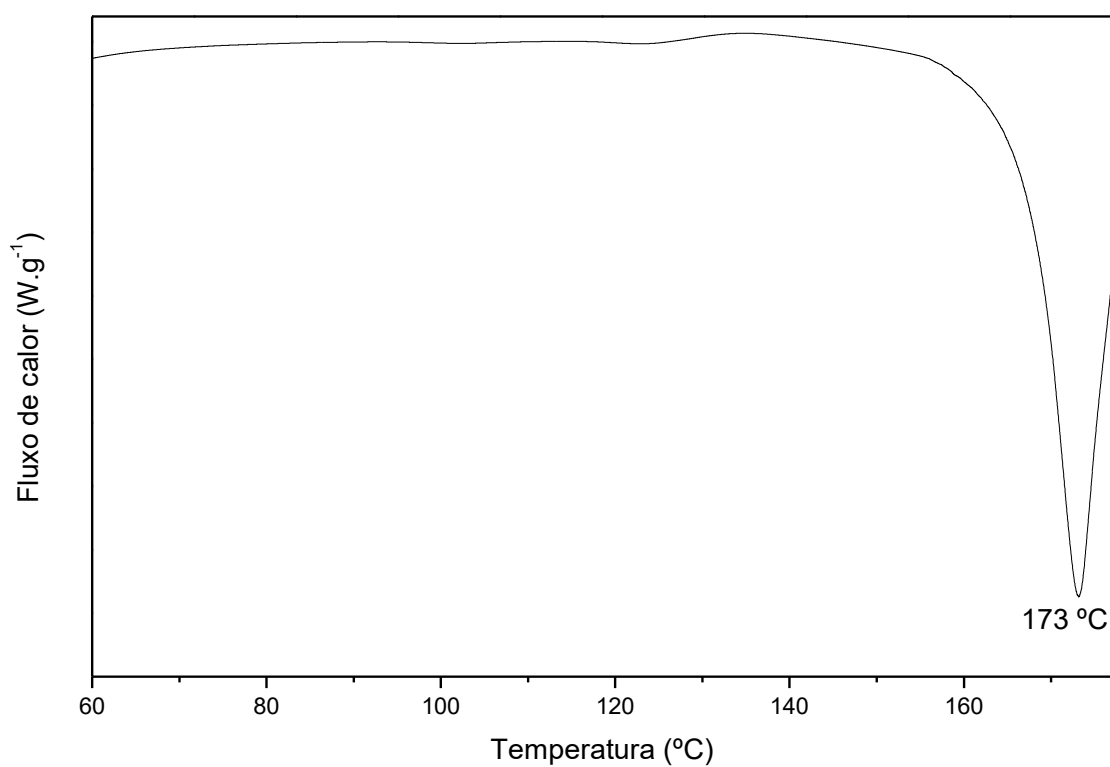
E8 – Termograma do complexo **1d**.



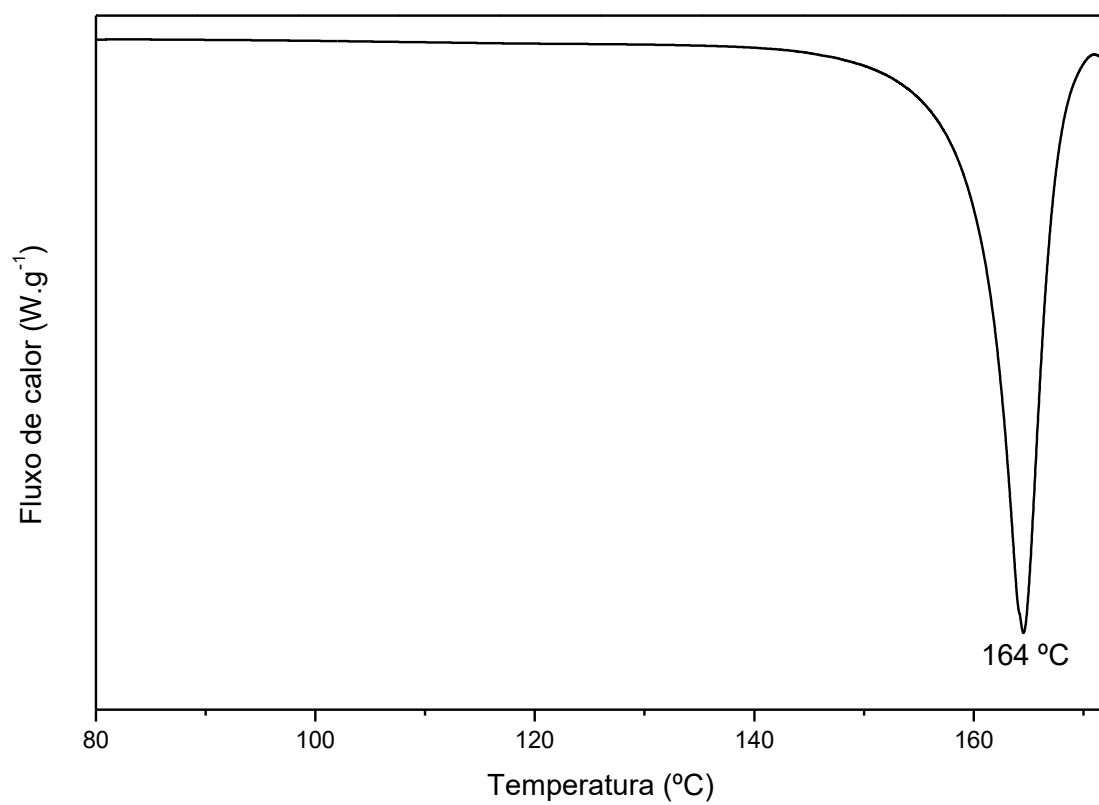
E9 – Termograma do complexo **2a.BF<sub>4</sub>**.



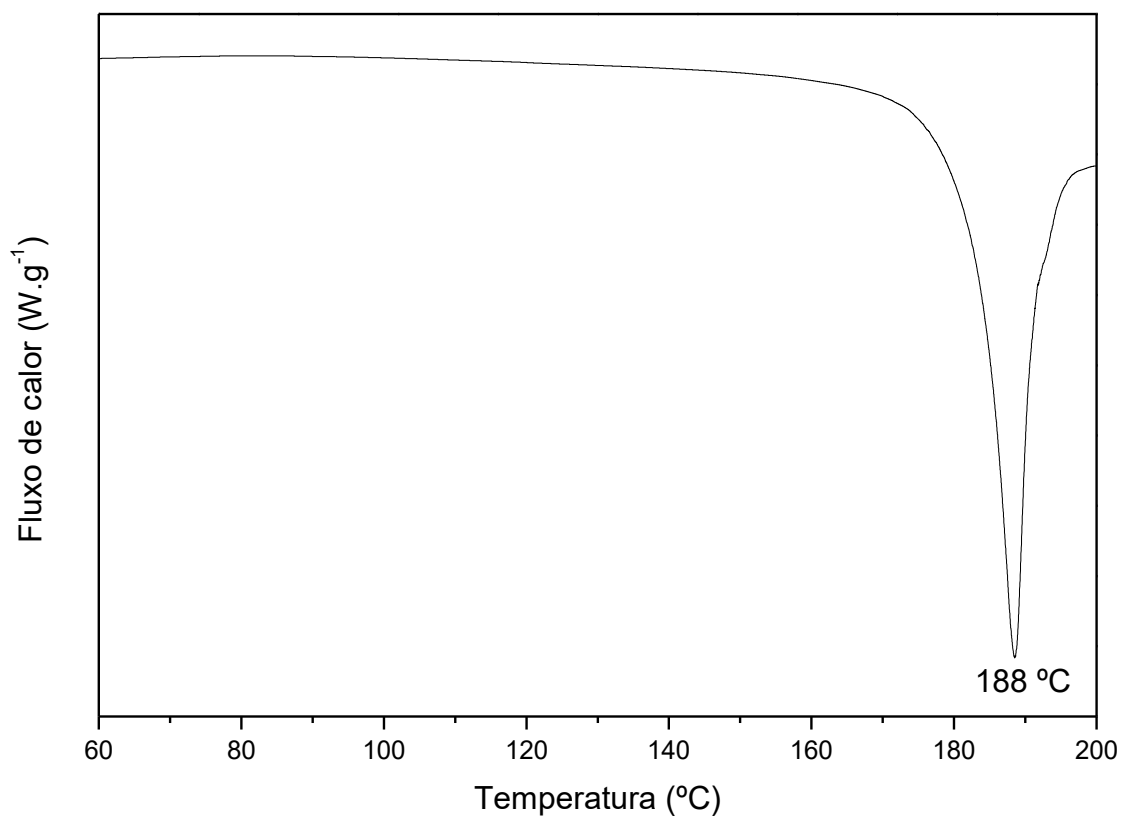
E10 – Termograma do complexo **2b.BF<sub>4</sub>**.



E11 – Termograma do complexo **2c.BF<sub>4</sub>**.

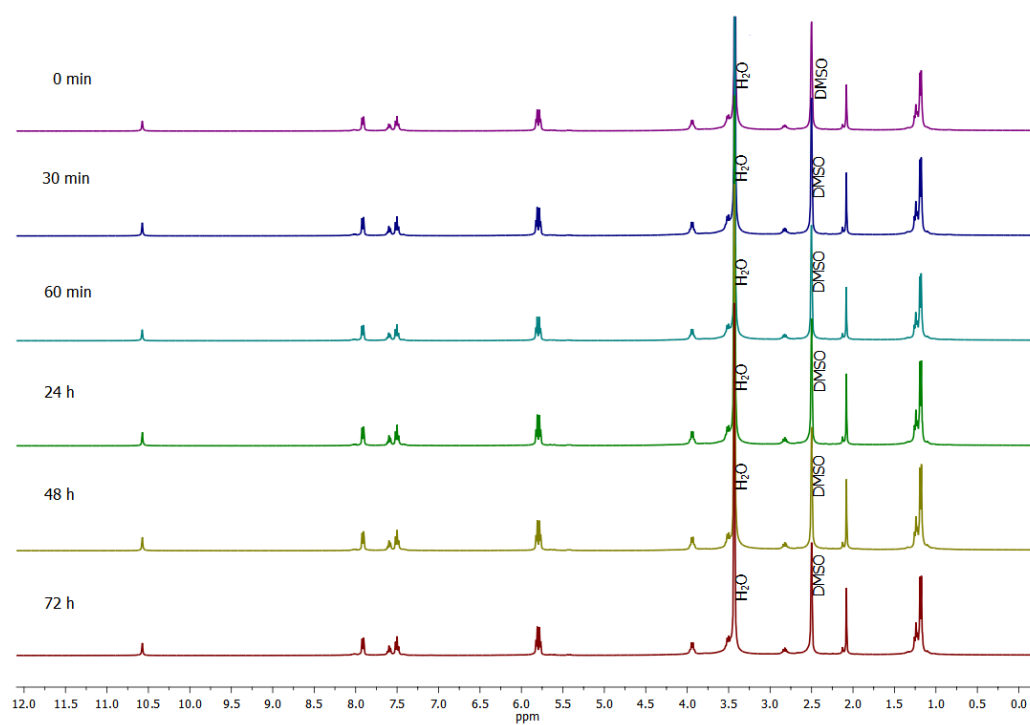


E12 – Termograma do complexo **2a.PF<sub>6</sub>**.

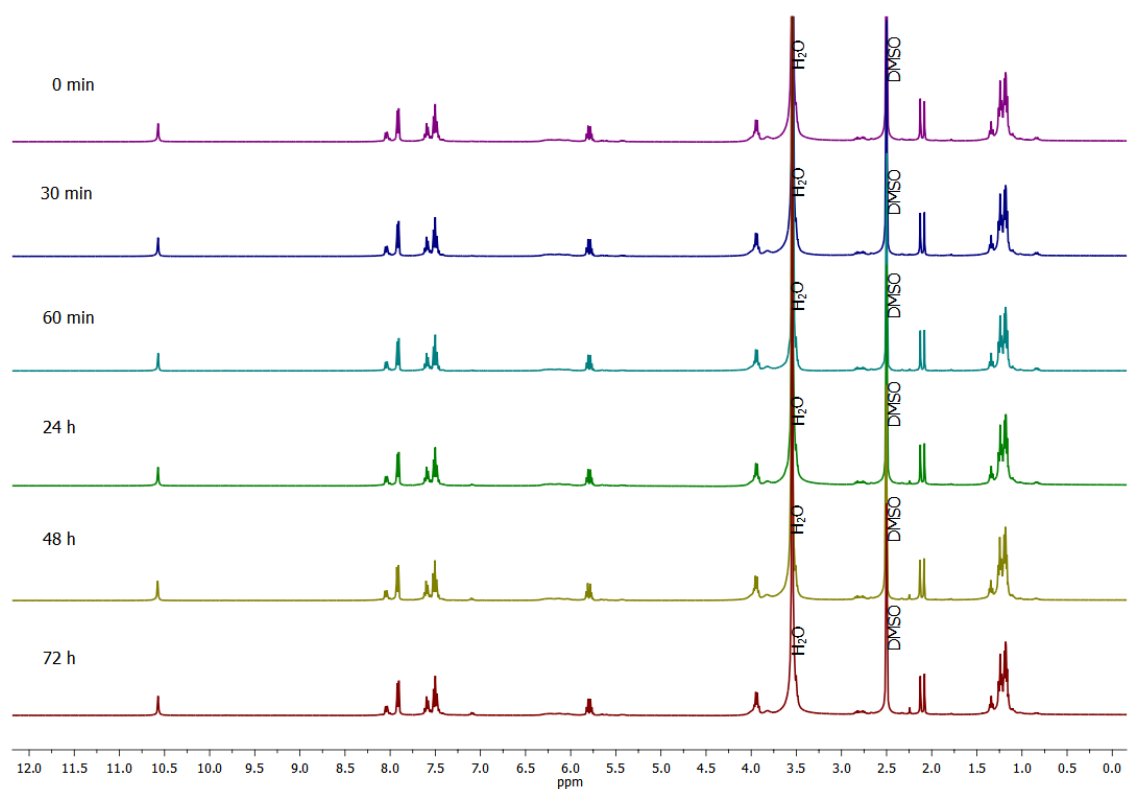


E13 – Termograma do complexo **2c.PF<sub>6</sub>**.

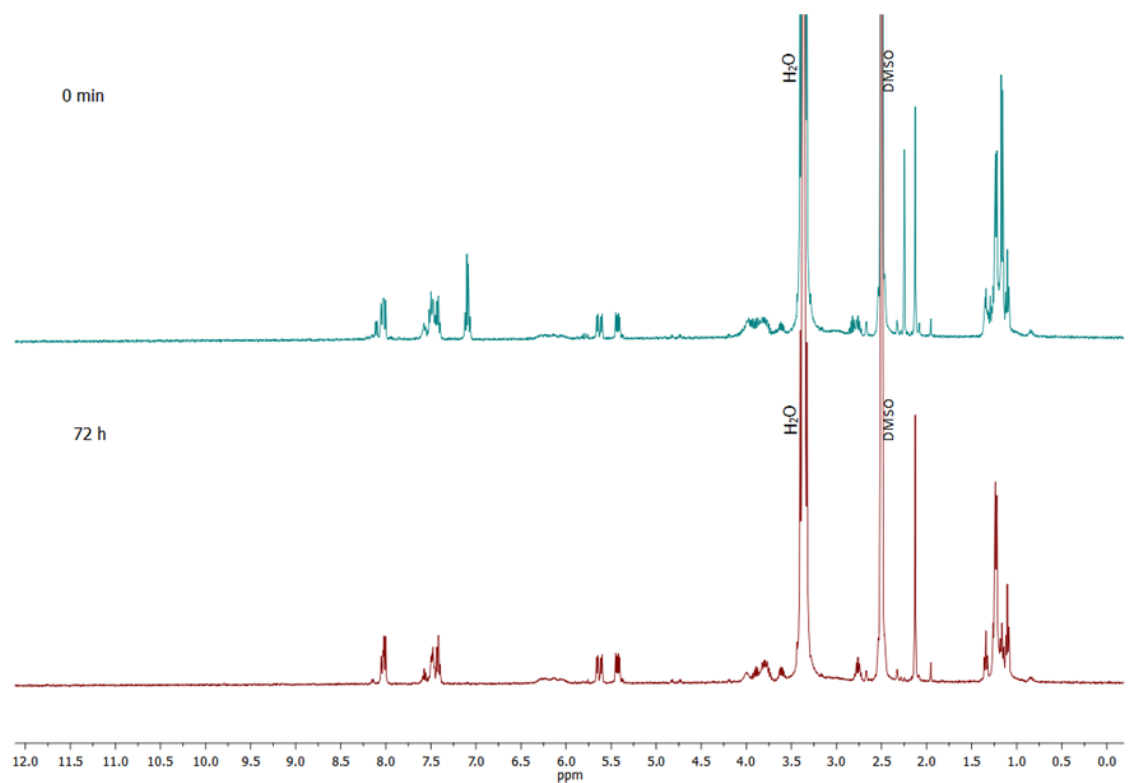
#### Apêndice F – Estudos de estabilidade



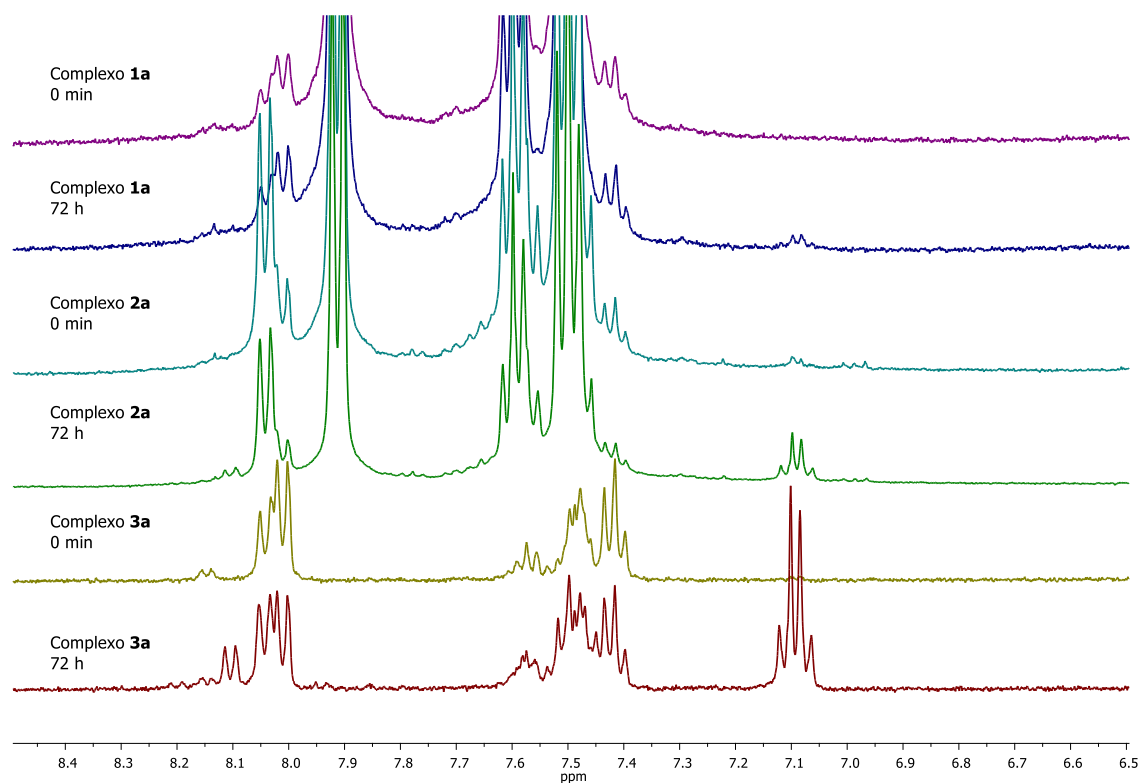
F1 – Estabilidade do complexo **1a** em  $\text{DMSO-d}_6$  em diferentes intervalos de tempo.



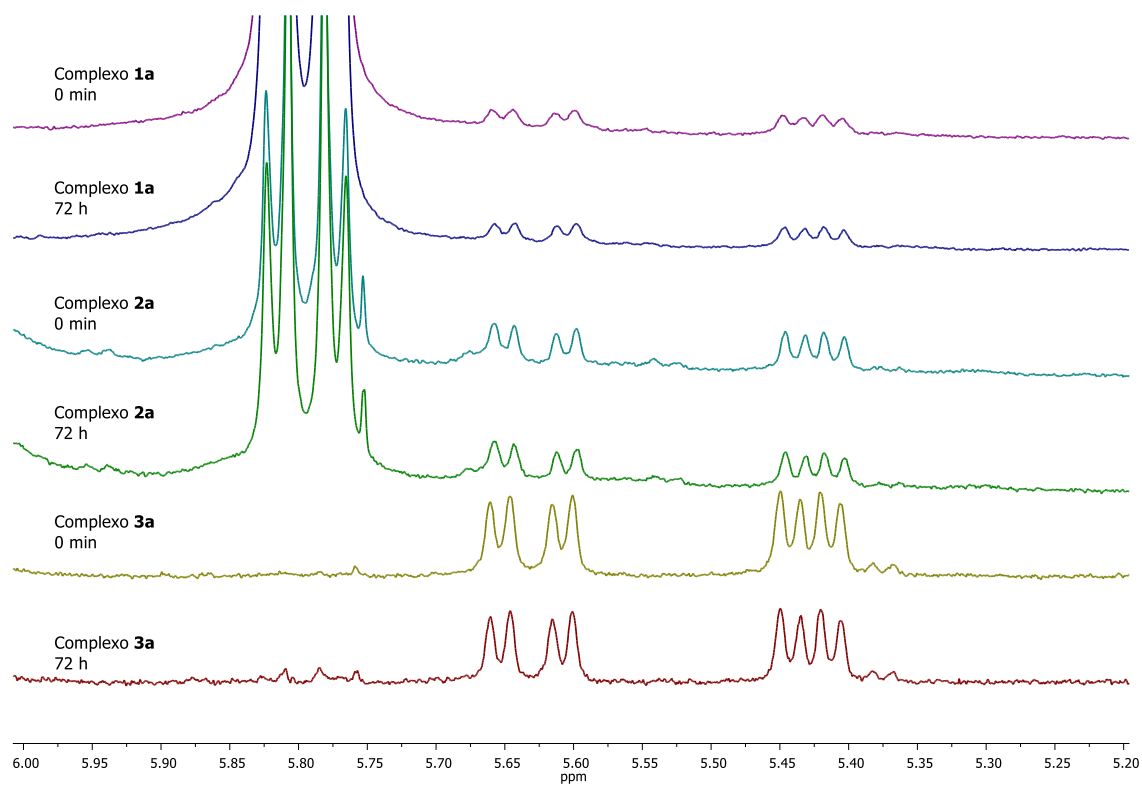
F2 – Estabilidade do complexo **2a.BF<sub>4</sub>** em  $\text{DMSO-d}_6$  em diferentes intervalos de tempo.



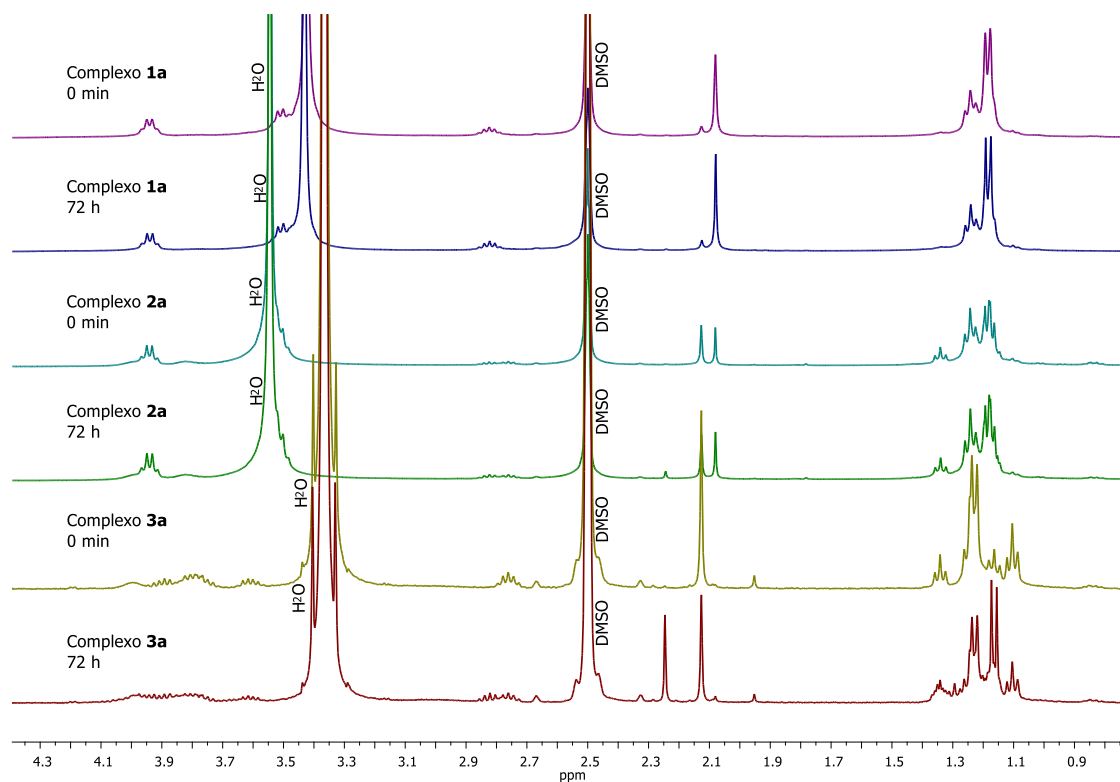
F3 – Estabilidade do complexo **3a** em  $\text{DMSO-d}_6$  em diferentes intervalos de tempo.



F4 – Espectros expandidos dos complexos **1a**, **2a**. $\text{BF}_4$  e **3a** na região de 8,4–6,5 ppm.



F5 – Espectros expandidos dos complexos **1a**, **2a**. $\text{BF}_4$  e **3a** na região de 6,0–5,2 ppm.

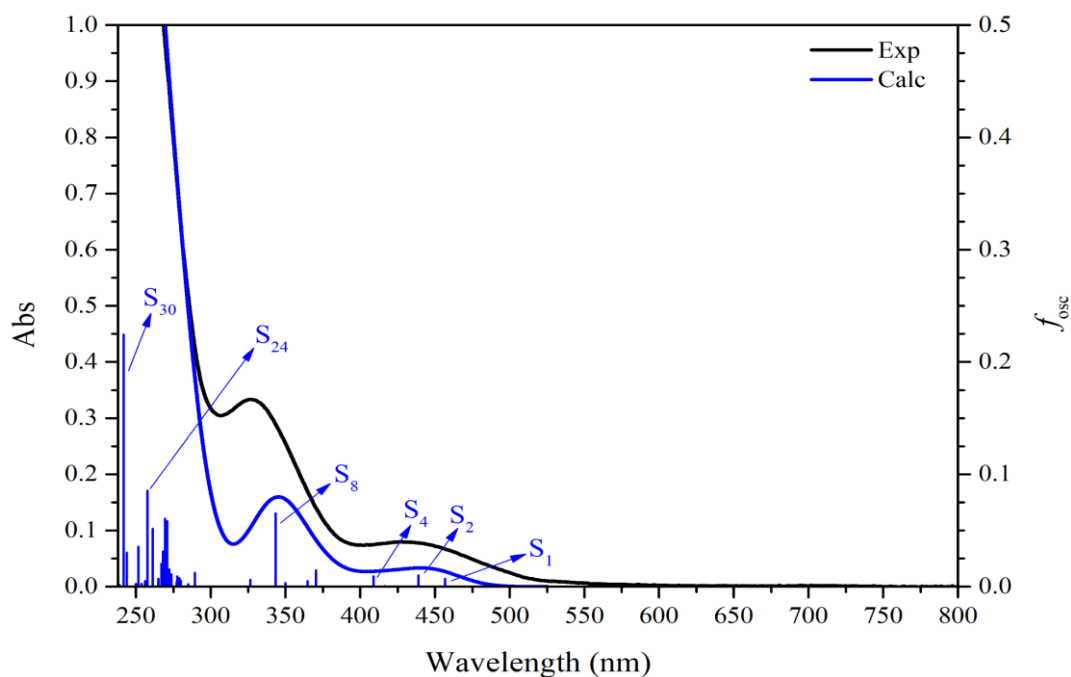


F6 – Espectros expandidos dos complexos **1a**, **2a.BF<sub>4</sub>** e **3a** na região de 4,3–0,9 ppm.

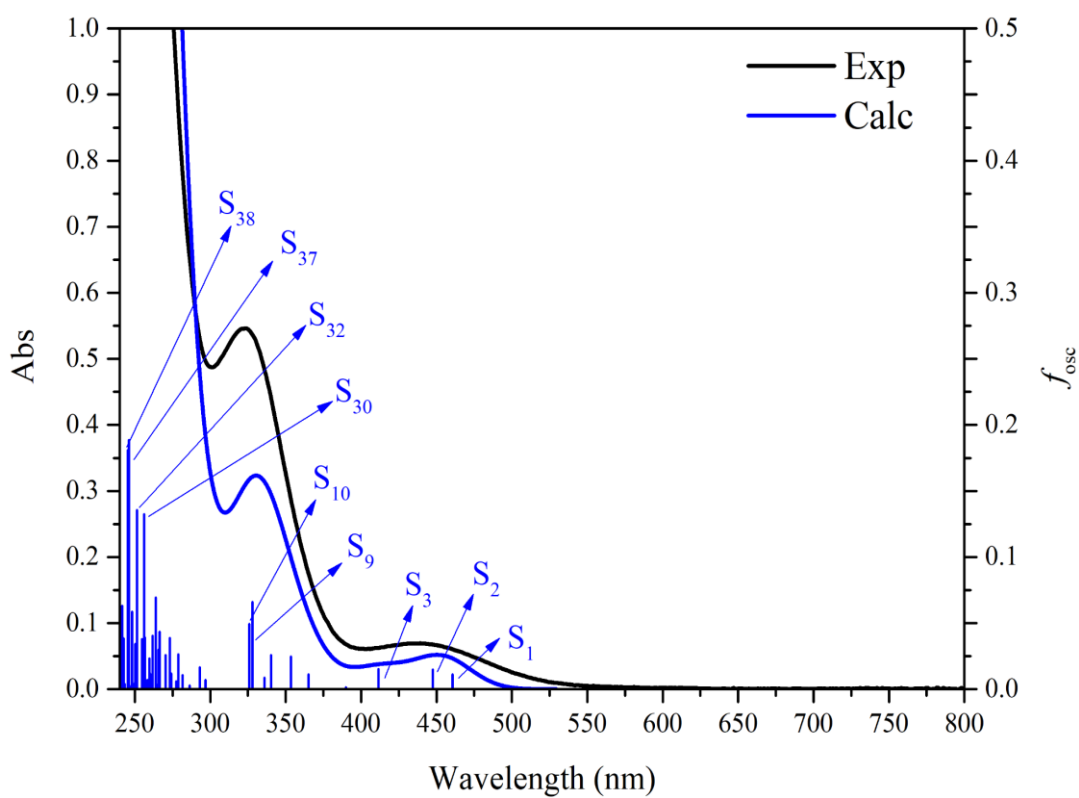
| Tempo            | <b>1a</b> | <b>2a.BF<sub>4</sub></b> | <b>3a</b> |
|------------------|-----------|--------------------------|-----------|
| <b>5 min</b>     | 3,93      | 45,89                    | 11,05     |
| <b>10 min</b>    | 4,24      | 47,03                    | 11,09     |
| <b>20 min</b>    | 5,97      | 47,68                    | 11,17     |
| <b>30 min</b>    | 6,82      | 46,70                    | 11,31     |
| <b>1h</b>        | 7,35      | 40,76                    | 11,39     |
| <b>1h 30 min</b> | 8,80      | 44,37                    | 11,56     |
| <b>2h</b>        | 9,61      | 45,33                    | 11,65     |
| <b>2h 30 min</b> | 10,53     | 44,97                    | 11,79     |
| <b>24h</b>       | 17,42     | 46,05                    | 12,05     |
| <b>48h</b>       | 18,34     | 45,55                    | 13,80     |
| <b>72h</b>       | 19,55     | 44,60                    | 14,05     |

F7 – Dados de condutividade em DMSO ( $\mu\text{S cm}^{-1}$ ) para os complexos **1a**, **2a.BF<sub>4</sub>** e **3a** em diferentes intervalos de tempo.

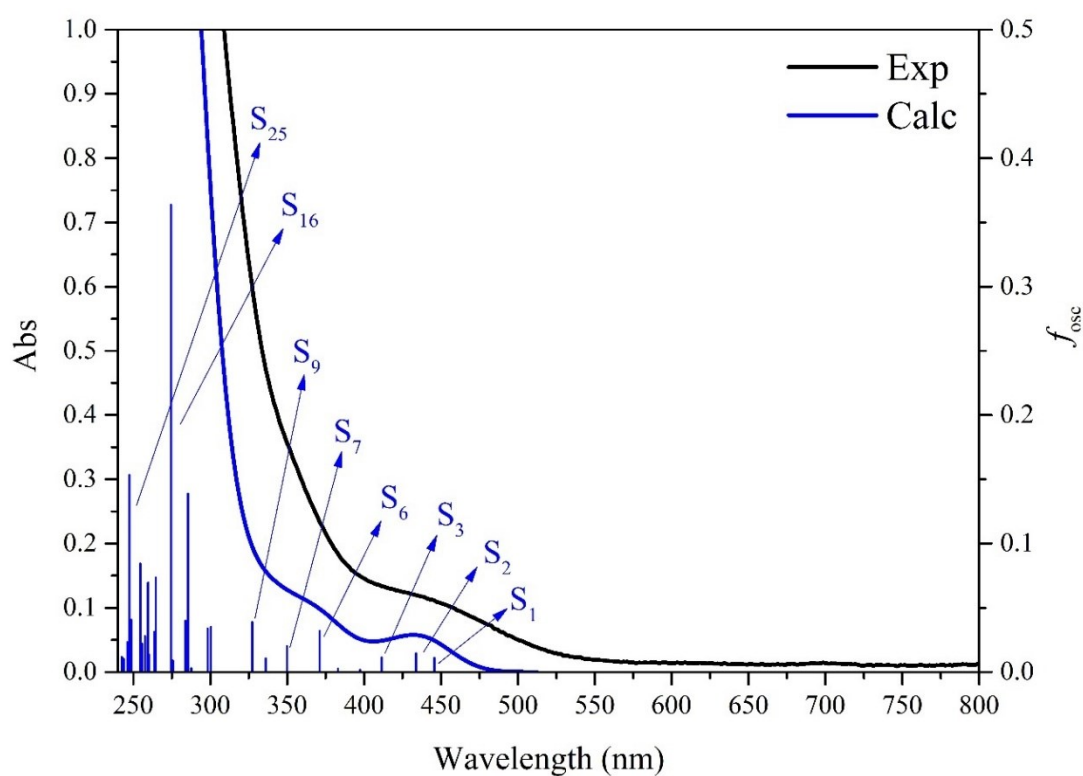
## Apêndice G – Estudos Computacionais



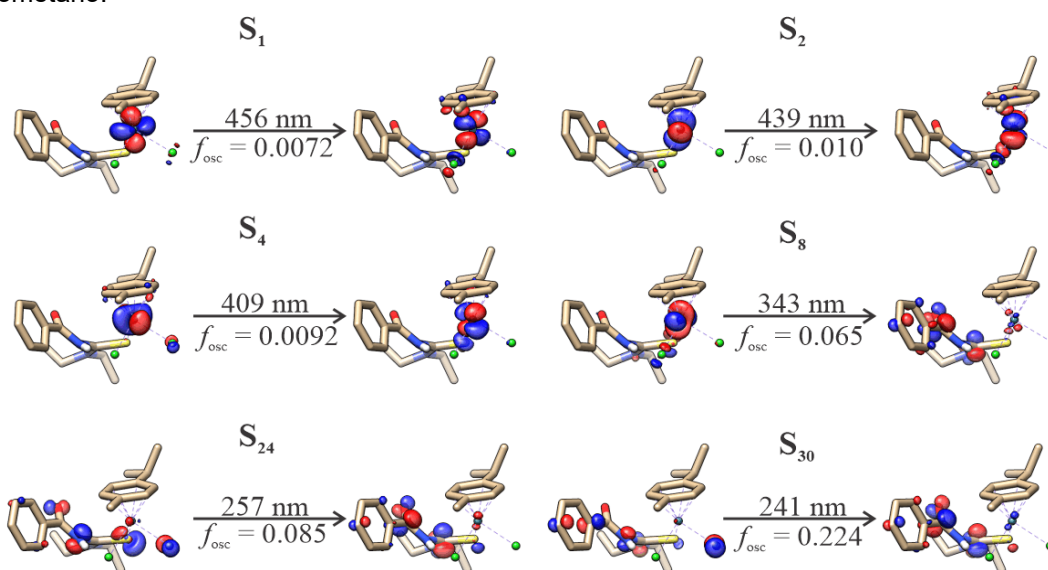
G1 – Espectros de absorção simulados para o composto **1a** (azul) e experimental (preto) em diclorometano.



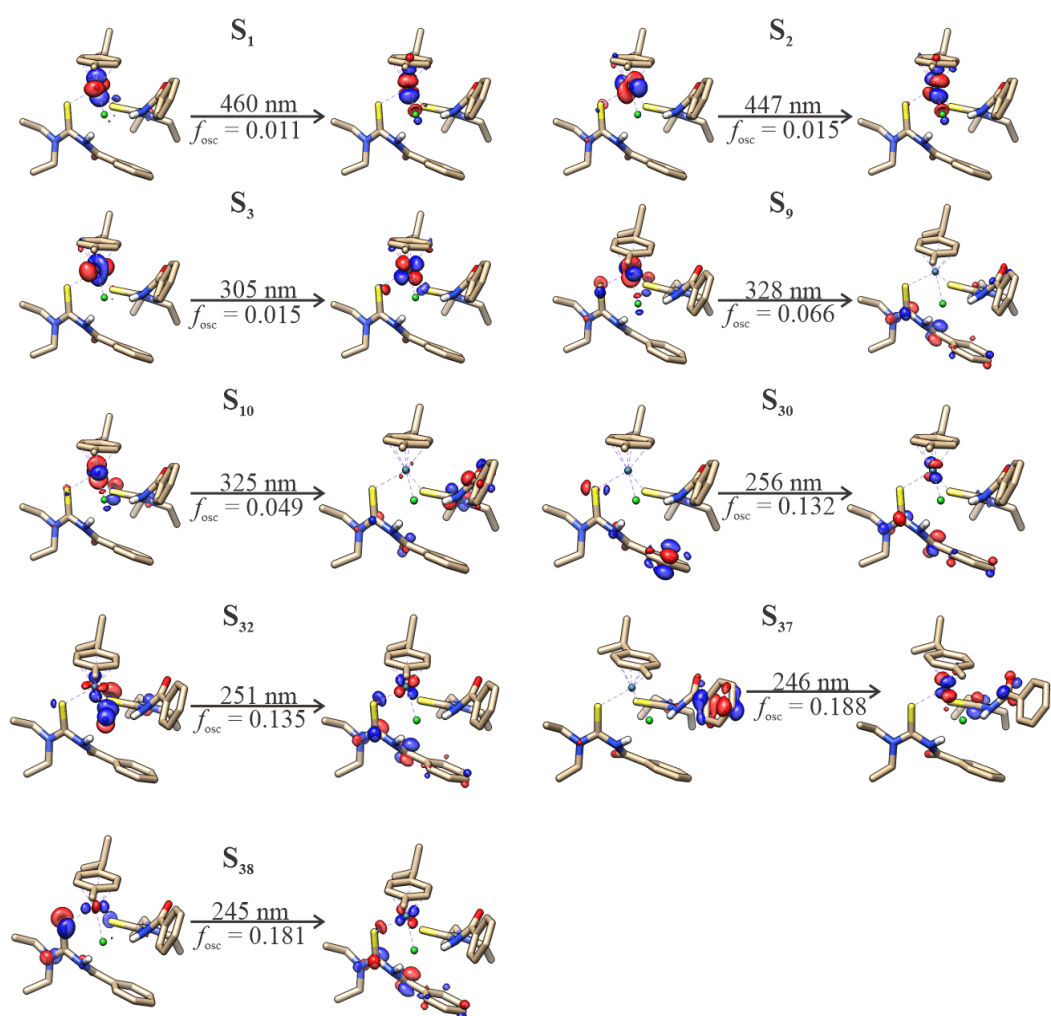
G2 – Espectros de absorção simulados para o composto **2a.BF<sub>4</sub>** (azul) e experimental (preto) em diclorometano.



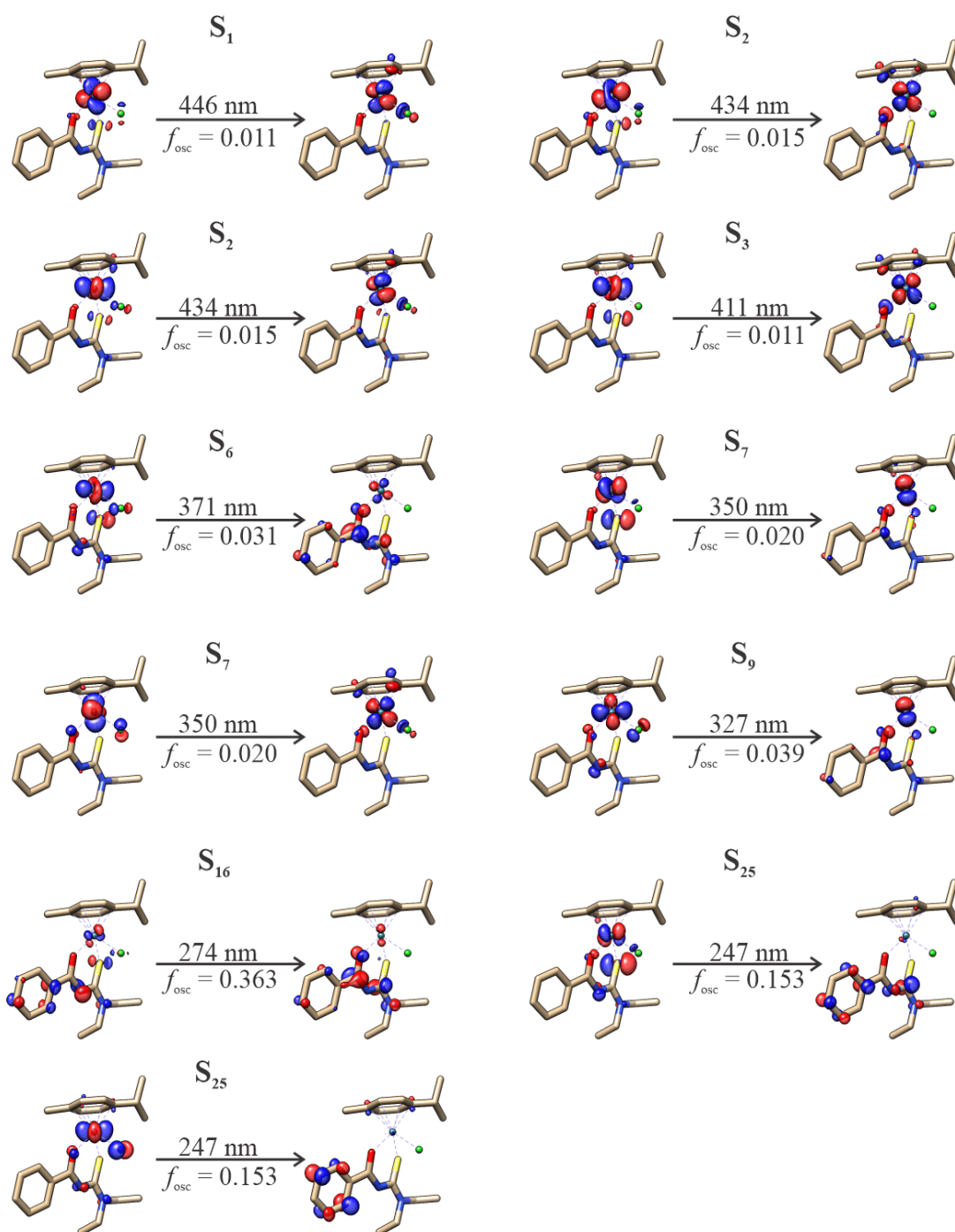
G3 – Espectros de absorção simulados para o composto **3a** (azul) e experimental (preto) em diclorometano.



G4 – Órbitas naturais de transição correspondentes envolvidas nas principais transições do composto **1a**.



G5 – Órbitas naturais de transição correspondentes envolvidas nas principais transições do composto **2a.BF<sub>4</sub>**.



G6 – Órbitas naturais de transição correspondentes envolvidas nas principais transições do composto **3a**.

|                                 | <b>1a</b>                | <b>1a'</b>                | <b>1b</b>                 | <b>1c</b> | <b>1d</b> | <b>1d'</b> |
|---------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------|-----------|------------|
| Ru- Cl1                         | 2,445                    | 2,400                     | 2,400                     | 2,398     | 2,443     | 2,400      |
| Ru-Cl2                          | 2,401                    | 2,436                     | 2,439                     | 2,438     | 2,400     | 2,442      |
| Ru-C <sub>nt</sub>              | 1,706                    | 1,706                     | 1,707                     | 1,706     | 1,704     | 1,705      |
| Ru-C <sub>méd</sub>             | 2,217                    | 2,217                     | 2,213                     | 2,217     | 2,215     | 2,217      |
| Ru-κ <sup>1</sup> -aciltioureia | 2,415                    | 2,416                     | 2,418                     | 2,425     | 2,408     | 2,406      |
| Ru-S4-C9                        | 110,46                   | 110,56                    | 111,81                    | 111,48    | 108,99    | 108,87     |
| RMSD                            | 0,32                     | 0,83                      | 0,56                      | 0,35      | 0,67      | 1,04       |
|                                 | <b>2a.BF<sub>4</sub></b> | <b>2b. BF<sub>4</sub></b> | <b>2c. BF<sub>4</sub></b> | <b>3a</b> | <b>3d</b> | <b>3d'</b> |
| Ru-Cl                           | 2,444                    | 2,453                     | 2,448                     | 2,424     | 2,422     | 2,427      |
| Ru-C <sub>nt</sub>              | 1,729                    | 1,731                     | 1,727                     | 1,697     | 1,699     | 1,702      |
| Ru-C <sub>méd</sub>             | 2,235                    | 2,236                     | 2,233                     | 2,211     | 2,212     | 2,214      |
| Ru-S3                           | 2,408                    | 2,407                     | 2,423                     | 2,384     | 2,376     | 2,379      |
| Ru-S59                          | 2,421                    | 2,407                     | 2,416                     | -         | -         | -          |
| Ru-O                            | -                        | -                         | -                         | 2,085     | 2,085     | 2,087      |
| Ru-S3-C8                        | 111,31                   | 118,14                    | 115,61                    | 102,19    | 103,42    | 103,60     |
| Ru-S59-C64                      | 116,74                   | 111,01                    | 110,61                    | -         | -         | -          |
| Ru-O-C5                         | -                        | -                         | -                         | 130,49    | 130,49    | 130,76     |
| RMSD                            | 0,27                     | 0,54                      | 0,54                      | 0,33      | 0,67      | 0,75       |

G7 – Principais comprimentos de ligação (Å) e ângulos (°) para os complexos utilizados neste trabalho.

| Átomo/Molécula                    | <b>1a</b>                | <b>1a'</b>               | <b>1b</b>                | <b>1c</b> | <b>1d</b> | <b>1d'</b> |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------|-----------|------------|
| Ru                                | 0,26                     | 0,26                     | 0,26                     | 0,26      | 0,26      | 0,26       |
| Cl1                               | -0,46                    | -0,46                    | -0,45                    | -0,45     | -0,46     | -0,46      |
| Cl2                               | -0,38                    | -0,38                    | -0,38                    | -0,38     | -0,38     | -0,38      |
| <i>p</i> -cim                     | 0,31                     | 0,31                     | 0,30                     | 0,30      | 0,27      | 0,27       |
| κ <sup>1</sup> -aciltioureia      | 0,28                     | 0,27                     | 0,27                     | 0,27      | 0,30      | 0,30       |
|                                   | <b>2a.BF<sub>4</sub></b> | <b>2b.BF<sub>4</sub></b> | <b>2c.BF<sub>4</sub></b> | <b>3a</b> | <b>3d</b> | <b>3d'</b> |
| Ru                                | 0,25                     | 0,25                     | 0,25                     | 0,30      | 0,30      | 0,30       |
| Cl1                               | -0,29                    | -0,30                    | -0,28                    | -0,47     | -0,44     | -0,43      |
| <i>p</i> -cim                     | 0,42                     | 0,41                     | 0,43                     | 0,32      | 0,34      | 0,33       |
| κ <sup>1</sup> - aciltioureia-S2  | 0,32                     | 0,32                     | 0,28                     | -         | -         | -          |
| κ <sup>1</sup> - aciltioureia-S58 | 0,30                     | 0,32                     | 0,32                     | -         | -         | -          |
| κ <sup>2</sup> - aciltioureia     | -                        | -                        | -                        | -0,15     | -0,20     | -0,20      |

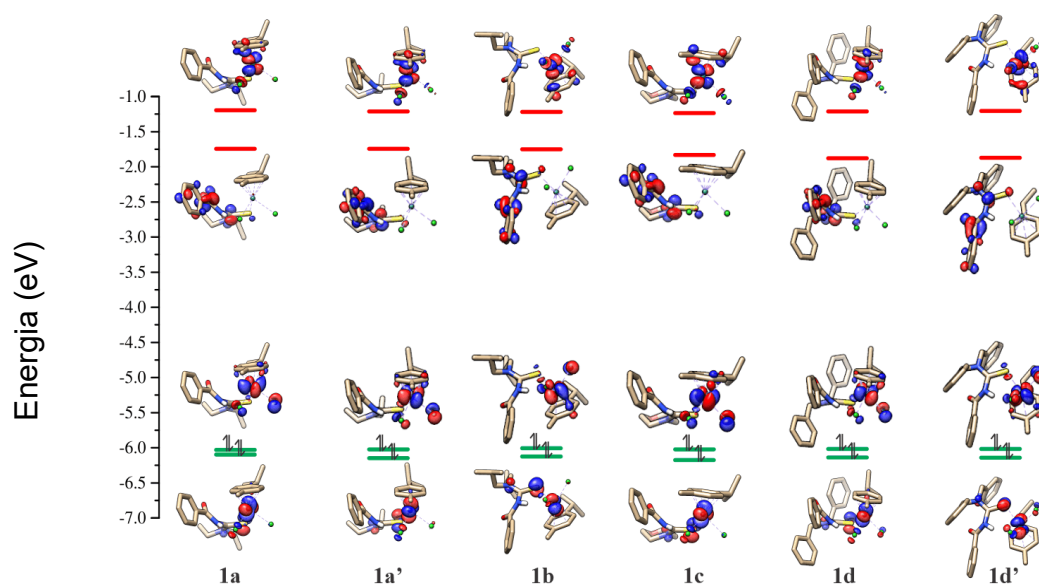
G8 – Carga atômica de Hirshfeld para todos os complexos separados por grupo de ligantes.

|           | <b>1a</b> | <b>1a'</b> | <b>1b</b> | <b>1c</b> | <b>1d</b>  | <b>1d'</b> |
|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|------------|------------|
| Ru-Cl1    | 1,42      | 1,43       | 1,42      | 1,42      | 1,43       | 1,43       |
| Ru-Cl2    | 1,29      | 1,30       | 1,30      | 1,30      | 1,29       | 1,30       |
| Ru-cimeno | 0,63      | 0,64       | 0,63      | 0,63      | 0,63       | 0,64       |
| Ru-S      | 1,20      | 1,19       | 1,18      | 1,18      | 1,20       | 1,20       |
|           | <b>2a</b> | <b>2b</b>  | <b>2c</b> | <b>3a</b> | <b>3d'</b> | <b>3d'</b> |
| Ru-Cl     | 1,22      | 1,23       | 1,22      | 1,38      | 1,36       | 1,35       |
| Ru-cimeno | 0,61      | 0,60       | 0,61      | 0,63      | 0,63       | 0,63       |
| Ru-S2     | 1,19      | 1,26       | 1,24      | 1,31      | 1,30       | 1,29       |
| Ru-S58    | 1,24      | 1,20       | 1,18      | -         | -          | -          |
| Ru-O      | -         | -          | -         | 0,74      | 0,73       | 0,73       |

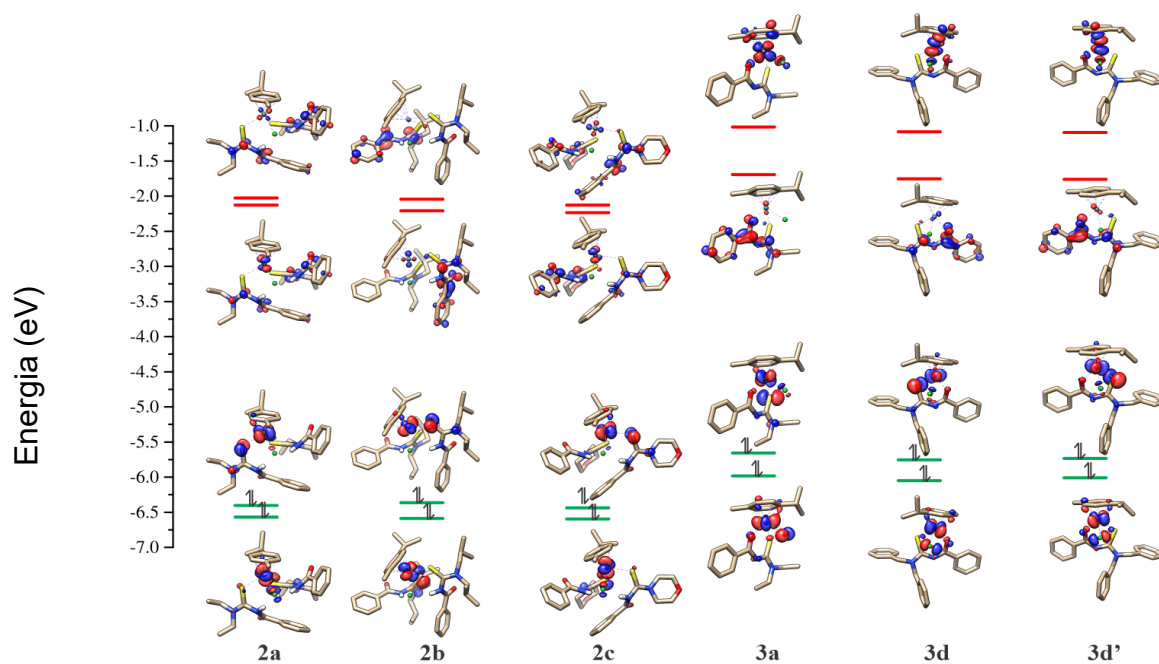
G9 – Ordens de ligação de Löwdin.

| Complexo   | Cl-H1 | Cl-H2 |
|------------|-------|-------|
| <b>1a</b>  | 2,121 | -     |
| <b>1a'</b> | 2,122 | -     |
| <b>1b</b>  | 2,122 | -     |
| <b>1c</b>  | 2,129 | -     |
| <b>1d</b>  | 2,112 | -     |
| <b>1d'</b> | 2,117 | -     |
| <b>2a</b>  | 2,072 | 2,184 |
| <b>2b</b>  | 2,149 | 2,213 |
| <b>2c</b>  | 2,069 | 2,182 |

G10 – Distância (Å) entre o cloreto e o hidrogênio.



G11 – Níveis de energia e gráficos de isossuperfície (0,07 a.u.) para os complexos **1a**, **1b**, **1c** e **1d**.



G12 – Níveis de energia e gráficos de isossuperfície (0,07 a.u.) para os complexos **2a.BF<sub>4</sub>**, **2b.BF<sub>4</sub>**, **2c.BF<sub>4</sub>**, **3a** e **3d**.

| 1a                                 |       | 1a'   |       | 1b    |       | 1c    |       | 1d    |       | 1d'   |       |       |
|------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                    | HOMO  | LUMO  | HOMO  | LUMO  | HOMO  | LUMO  | HOMO  | LUMO  | HOMO  | LUMO  | HOMO  | LUMO  |
| energia                            | -6,03 | -1,75 | -6,03 | -1,74 | -6,01 | -1,75 | -6,02 | -1,83 | -6,02 | -1,88 | -6,02 | -1,87 |
| Ru                                 | 0,45  | 0,02  | 0,45  | 0,02  | 0,46  | 0,02  | 0,46  | 0,02  | 0,45  | 0,02  | 0,45  | 0,02  |
| Cl1                                | 0,18  | 0     | 0,17  | 0     | 0,16  | 0     | 0,17  | 0     | 0,16  | 0     | 0,16  | 0     |
| Cl2                                | 0,09  | 0     | 0,09  | 0     | 0,09  | 0     | 0,09  | 0     | 0,08  | 0     | 0,08  | 0     |
| p-cim                              | 0,19  | 0,01  | 0,19  | 0,01  | 0,19  | 0,01  | 0,19  | 0,01  | 0,19  | 0,01  | 0,19  | 0,01  |
| κ <sup>1</sup> -aciltioureia       | 0,08  | 0,96  | 0,11  | 0,96  | 0,11  | 0,97  | 0,09  | 0,96  | 0,12  | 0,96  | 0,12  | 0,96  |
| 2a                                 |       | 2b    |       | 2c    |       | 3a    |       | 3d    |       | 3d'   |       |       |
|                                    | HOMO  | LUMO  | HOMO  | LUMO  | HOMO  | LUMO  | HOMO  | LUMO  | HOMO  | LUMO  | HOMO  | LUMO  |
| energia                            | -6,4  | -2,13 | -6,36 | -2,21 | -6,44 | -2,24 | -5,66 | -1,7  | -5,75 | -1,76 | -5,73 | -1,76 |
| Ru                                 | 0,38  | 0,12  | 0,35  | 0,06  | 0,37  | 0,11  | 0,32  | 0,04  | 0,32  | 0,04  | 0,33  | 0,04  |
| Cl1                                | 0,04  | 0,03  | 0,04  | 0,02  | 0,04  | 0,02  | 0,07  | 0     | 0,07  | 0,01  | 0,06  | 0,01  |
| p-cim                              | 0,15  | 0,06  | 0,14  | 0,04  | 0,15  | 0,05  | 0,13  | 0,03  | 0,14  | 0,03  | 0,14  | 0,03  |
| κ <sup>1</sup> - aciltioureia -S2  | 0,12  | 0,43  | 0,4   | 0,81  | 0,33  | 0,25  | -     | -     | -     | -     | -     | -     |
| κ <sup>1</sup> - aciltioureia -S58 | 0,3   | 0,36  | 0,07  | 0,06  | 0,11  | 0,57  | -     | -     | -     | -     | -     | -     |
| κ <sup>2</sup> - aciltioureia      | -     | -     | -     | -     | -     | -     | 0,48  | 0,93  | 0,47  | 0,93  | 0,47  | 0,93  |

G13 – População do Orbital Molecular de Fronteira de Löwdin. Energias dos orbitais em eV.



## Neutral and cationic Ru(II)-*p*-cymene complexes containing acylthiourea ligands: antibacterial activity and insights into the electronic and structural properties

Marcielli Indira de Oliveira<sup>a,\*</sup>, Aryane de Azevedo Pinheiro<sup>c,d</sup>, Vinícius Acir Glitz<sup>a,d</sup>,  
 Jessica de Bona<sup>a,d</sup>, Sailer Santos dos Santos<sup>b</sup>, Luis Henrique da Silveira Lacerda<sup>a,d</sup>,  
 Adailton João Bortoluzzi<sup>a,d</sup>, Alda Karine Medeiros Holanda<sup>c,d</sup>, Márcio Peres de Araujo<sup>d</sup>,  
 Juliana Paula da Silva<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Chemistry, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis SC, Brazil

<sup>b</sup> Department of Chemistry, Federal University of Santa Maria, Santa Maria RS, Brazil

<sup>c</sup> Department of Pathology and Forensic Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza (CE), Brazil

<sup>d</sup> Department of Chemistry, Federal University of Paraná, Curitiba (PR), Brazil

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Piano-stool  
 Ru(II)-*p*-cymene  
 Coordination modes  
 Acylthioureas  
 Antibacterial

### ABSTRACT

Piano-stool Ru(II)-arene complexes containing substituted acylthiourea ligands were successfully synthesized and characterized, leading to the formation of two new series of complexes with the general formula  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cym})(\text{HL-xS})(\text{Cl})_2]$  (1a-1d) and  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cym})(\text{HL-xS})(\text{Cl})]^+$  (2a-2c) (HL = neutral ligands; *N*-benzoyl(*N*,*N'*-diethylthiourea) (HL<sup>a</sup>), *N*-benzoyl(*N*,*N'*-diisobutylthiourea) (HL<sup>b</sup>), *N*-benzoyl(morpholinylthiourea) (HL<sup>c</sup>) and *N*-benzoyl(*N*,*N'*-dibenzylthiourea) (HL<sup>d</sup>); *p*-cym = *p*-cymene. Moreover, a third series with an unusual bidentate coordination fashion of the acylthiourea ligands with general formula  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cym})(\text{L-x}^2\text{O}_5)(\text{Cl})]$  (3a and 3d) was synthesized. Single crystals of compounds 3a and 3d were obtained from the recrystallization of the compounds 1a and 1d (series 1) in a different solvent system. The complexes, ligands, and ruthenium precursor were evaluated as antibacterial agents against Gram-positive and Gram-negative bacteria. The complexes were inactive against Gram-negative bacteria *E. coli* and *P. aeruginosa* at concentrations up to 500  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . On the other hand, the complexes 1a-1d, 2a-2c and 3a, 3d showed promising antibacterial activity against the Gram-positive *S. aureus* and *S. epidermidis* bacteria with no toxicity to the murine fibroblast cell line (L929) at concentrations up to 32.2  $\mu\text{g mL}^{-1}$  over 72 h of exposure.

### 1. Introduction

Organometallic Ru(II)-arene compounds, commonly referred to as "piano-stool" or half-sandwich complexes, have the general formula  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-arene})(\text{XY})(\text{Z})]$ . In these complexes, Ru(II) is at the center, with the arene serving as the "seat" of the stool, while the ligands XY and Z form the "legs". Typically, these ligands are mono- or bidentate, with Z often acting as a leaving group [1–3]. Due to the rich and versatile chemistry, the activity of Ru(II)-arene complexes has been intensively investigated in recent years against several biological targets such as bacteria [4–6], cancer cells [7–10], and parasites [5], for example. Among Ru(II)-arene complexes with anticancer activity, the RAPTA series [11,12] shows strong antimetastatic effects, particularly RAPTA-C and RAPTA-B, with

limited impact on primary tumors [13]. RAED-C complexes, such as RAED-C, reduce primary tumor growth and mimic cisplatin's cytotoxicity [4,9], while RM175 exhibits promising antimetastatic activity [14]. Some Ru(II)-arene complexes, such as RAPTA-C ( $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cym})(\text{X})(\text{PTA})]$ , X = Cl, Br, I, or NCS<sup>−</sup>), have demonstrated promising antibacterial activity against *E. coli*, *B. subtilis*, and *P. aeruginosa*. According to the authors, the PTA ligand enhances bacterial uptake, while the Ru(II) center interacts with intracellular biomolecules, including DNA and proteins [15]. Although well-known Ru(II) complexes, such as NAMI-A, KP1019, KP1339 (NKP1339), and TLD1433, have progressed to clinical testing, no Ru-arene complex has reached this stage, with RAPTA-C, RM175 and RAED-C advancing only to preclinical trials [16].

Ruthenium, as an intermediate metal according to HSAB, can

\* Corresponding author.

E-mail address: [j.p.silva@ufsc.br](mailto:j.p.silva@ufsc.br) (J.P. da Silva).

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.144019>

Received 12 July 2025; Received in revised form 6 September 2025; Accepted 14 September 2025

Available online 15 September 2025

0022-2860/© 2025 Elsevier B.V. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.



## Perspectives and state-of-the-art use of metal-derived, porous nanomaterials and metallo-drugs for biomedical applications

Paulo Sérgio Taube<sup>1</sup> · Donald Fernandes<sup>2</sup> · Arthur Abinader Vasconcelos<sup>1</sup> · José Arnaldo Santana Costa<sup>1</sup> · Márcio Peres de Araujo<sup>3</sup> · Alan Kelbis Oliveira Lima<sup>4</sup> · Nida Wahab<sup>3</sup> · Elisa Kawana Leal dos Santos<sup>3</sup> · Marcielli Indira de Oliveira<sup>5</sup> · Juliana Paula da Silva<sup>5</sup> · Karla Furtado Andriani<sup>6</sup> · Tainá Pereira da Silva Oliveira<sup>7</sup> · Marina Carvalho Sampaio<sup>7</sup> · Hugo de Campos Braga<sup>8</sup> · Amanda Cruz Serra de Araújo<sup>8</sup> · Kashif Gul<sup>9</sup>

Received: 16 May 2025 / Accepted: 17 September 2025  
© King Abdulaziz City for Science and Technology 2025

### Abstract

Due to a combination of genetic, environmental, and behavioral factors, the number of infectious and non-infectious diseases affecting humans has been rising. Many illnesses are in the forefront of research and development such as neoplasms of different forms, chronic conditions related to inflammation and lifestyle (e.g., cancer, diabetes mellitus, Alzheimer's and Parkinson's diseases) and infectious diseases that are difficult to treat (e.g., due to drug resistance). Due to current challenges in diagnosis and treatment of diseases and health conditions, the field of nanotechnology has witnessed numerous advancements. In particular, metal-based, porous nanomaterials and metallo-drugs have gained attention due to their ability to be used for various diagnostic and therapeutic applications. These systems exhibit excellent physicochemical properties, with amenable functionalization and varying optical, scattering and electronic properties, enabling for both imaging and therapy of diseases (i.e., theranostics), involving techniques such as photoacoustic imaging, magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT), photothermal therapy (PTT), photodynamic therapy (PDT) and radiotherapy. This review discusses the important aspects of metal nanoparticles, porous-based materials and metallo-drugs for biomedical applications, exploring their physical and chemical characteristics, cellular/molecular processes and biopotencies that make them effective in treating a variety of illnesses or diseases.

**Keywords** Metal nanoparticles · Porous-based materials · Metallo-drugs · Biomedical applications

### Introduction

Over the past decade, major developments have been achieved in treating major diseases and viruses (e.g., MERS-CoV, Ebola, H1N1). The COVID-19 pandemic spurred significant advancements in bioprocessing technologies, particularly in areas like vaccine development and delivery systems. Specifically, mRNA vaccines were rapidly developed and deployed for encoding multiple antigens and enhancing immune responses against various pathogens. Due to growing cases of cancer and associated complications such as genetic variations, systemic toxicity and damage to healthy tissues, significant advancements in cancer treatment included precision medicine, immunotherapy, minimally invasive surgery, and the use of nanoparticles

(NPs) for drug delivery (Ghosh and Lai 2024; Nguyen and Lai 2022).

Functional nanomaterials that have been developed include metallic NPs, such as those made of metal oxides (e.g., CuO, ZnO, MgO, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, TiO<sub>2</sub>), with properties for biomedical applications. As drug delivery systems (DDS), metal-based NPs have attracted significant attention due to their multifunctional properties, including antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant, and, notably, anticancer activities (Shaikh et al. 2019; Agarwal et al. 2019; Valgimigli et al. 2018; Roshani et al. 2023). Due to intrinsic properties (e.g., absorption, scattering) of metal-based NPs, they are commonly used for both imaging and therapy (i.e., theranostics, image-guided therapy) (Fernandes 2023a, 2024, 2025). This medical approach enables for treatment monitoring that can indicate changes in dose required for better outcomes. Conventional methods for synthesizing

Extended author information available on the last page of the article

Published online: 20 November 2025

