

PROPRIEDADES E IMPORTÂNCIA DOS SULFÓXIDOS DE RUTÊNIO

Denise de Oliveira Silva e Henrique Elsi Toma

Instituto de Química - Universidade de São Paulo - Cx.P. 20780 - 01498-970 - São Paulo - SP

Recebido em 18/5/92

Ruthenium-sulfoxide complexes are of great interest in oxidative catalysis, chemotherapy and inorganic synthesis. Because of their relevance, a systematic review is reported in this article, emphasizing critical or controversial aspects related to their synthesis, structure, isomerism and reactivity.

Keywords: ruthenium, sulfoxides.

INTRODUÇÃO

O interesse pela química de coordenação dos sulfóxidos surgiu na década de 60, estimulado particularmente pela descoberta da importância do dimetilsulfóxido (dmsO) como solvente e reagente¹. A natureza ambidentada deste ligante [dois pontos de coordenação: oxigênio (O-dmsO) e enxofre (S-dmsO)] foi o ponto chave dos estudos e aplicações dos sulfóxidos na extração de metais por solventes impulsionaram novas pesquisas incluindo outros tipos de ligantes² e também dissulfóxidos³.

Posteriormente, o interesse estendeu-se para a pesquisa de complexos que tivessem aplicação em catálise homogênea ou como intermediários de reação em química de coordenação preparativa².

Dentro deste contexto, nos anos 70, a atenção voltou-se especialmente para complexos com rutênio. Na mesma época, constatou-se ainda que derivados de rutênio-dmsO eram agentes anti-cancerígenos em potencial⁴. Essa descoberta, somada à importância em catálise⁵ e, posteriormente, em processos de conversão de energia⁶ e bioinorgânica⁷, suscitou grande interesse por estes sistemas, contribuindo de modo expressivo para o acelerado crescimento das pesquisas no campo.

A primeira descoberta de destaque da série rutênio-sulfóxidos foi a do diclorotetrakis (dimetilsulfóxido) - rutênio(II), [RuCl₂(dmsO)₄]⁸. Esse complexo é bom agente anti-cancerígeno⁴ e apresenta atividade catalítica^{9,10}, além de ser material versátil como precursor em sínteses inorgânicas, especialmente para a obtenção de novos compostos de rutênio(II)¹¹. Inspirados nessas características e propriedades, os estudos ampliaram-se com vistas à síntese de diversos derivados mistos do diclorotetrakis-complexo.

Apesar dos trabalhos publicados na literatura serem numerosos¹²⁻²⁸, a maior parte ficou restrita à síntese e caracterização de novos compostos, essencialmente por medidas de análise elementar e técnicas espectroscópicas convencionais como absorção no infravermelho e UV-visível e, em alguns casos, ¹H RMN. Pouca preocupação houve no sentido de elucidar o comportamento químico desses sistemas.

Isto fica evidente na literatura dos últimos cinco anos, que retrata uma retomada dos estudos, tendo como ênfase aspectos do ponto de vista sintético²⁹, estrutural²⁹⁻³¹, fotoquímico²⁹ e de reatividade²⁹⁻³³. Os artigos mais recentes incorporam técnicas complementares, tais como voltametria cíclica, HPLC e XPS, para auxiliar na caracterização dos compostos, revelando surpreendentemente que a química dos sistemas rutênio-sulfóxido é mais rica e complexa do que a literatura de até então fazia supor. Alguns estudos exploram particularmente a química do [RuCl₂(dmsO)₄], mostrando que aspectos sintéticos e estruturais desse importante complexo ainda permaneciam desconhecidos.

Recentemente, o interesse tem-se redirecionado também

para a química de sistemas rutênio(III)-sulfóxido³⁴⁻³⁹, cujos complexos já são conhecidos desde a década 70^{39,40}.

Diante da relevância do assunto e da necessidade de novos estudos visando elucidar controvérsias e aspectos que permaneceram latentes durante anos, a proposição deste trabalho é sistematizar o comportamento químico e estrutural dos derivados de rutênio-sulfóxidos.

ASPECTOS ESTRUTURAIS DOS COMPLEXOS DE RUTÊNIO-SULFÓXIDO

Os complexos de rutênio(II) e rutênio(III) com sulfóxidos (tabela 1) mostram aspectos curiosos do ponto de vista estrutural.

Tabela 1. Alguns complexos de rutênio-sulfóxido

Ru(II)	Referências
[RuCl ₂ (dmsO) ₄]	8,11*,29,36,41,42
[RuBr ₂ (dmsO) ₄]	8,29,43,44*,45
[RuI ₂ (dmsO) ₄]	44*,46
[Ru(SnCl ₃) ₂ (dmsO) ₄]	11
[Ru(dmsO) ₆](ClO ₄) ₂	11
[Ru(dmsO) ₆](BF ₄) ₂	47*
[Ru(dmsO) ₆](BPh ₄) ₂	48*
[(CH ₃) ₂ NH ₂][RuCl ₃ (dmsO) ₃]	49
[RuBr ₂ (dmsO) ₃]	35,50
[Ru ₂ Cl ₄ (dmsO) ₅]	51
[RuCl(dmsO) ₅]Cl ₂	52
[RuCl ₂ (tmsO) ₄]	53,54,55
[RuBr ₂ (tmsO) ₄]	53,55
[RuI ₂ (tmsO) ₄]	44
Ru(III)	Referências
[Ru(dmsO) ₆]Cl ₃	52
[RuCl ₃ (dmsO) ₃]	34,37,40
[RuBr ₃ (dmsO) ₃]	35
[Ru ₂ Cl ₆ (dmsO) ₄]	34
[(dmsO) ₂ H][trans-RuCl ₄ (dmsO) ₂]	36,37
[(tmsO) ₂ H][trans-RuCl ₄ (tmsO) ₂]	55
[RuCl ₃ (n-Pr ₂ SO) ₃]	53
[RuCl ₃ (n-Bu ₂ SO) ₃]	53

*contém o análogo deuterado

A estrutura mais conhecida para o diclorotetrakis (dimetil-sulfóxido) rutênio(II) é a do isômero *cis*-[RuCl₂(S-dmso)₃(O-dmso)]⁴¹. Nesse, três moléculas de dmso encontram-se coordenadas ao rutênio através dos átomos de enxofre (S-dmso), ocupando posições adjacentes na face triangular de um octaedro. Duas delas estão em posições opostas às dos ligantes cloreto, que exibem configuração *cis*, e o sexto sítio do octaedro é preenchido por uma molécula de dmso coordenada via oxigênio (O-dmso), a qual encontra-se em *trans* ao terceiro átomo de enxofre (figura 1a). Essa estrutura é um exemplo típico que evidencia o caráter ambidentado dos sulfóxidos.

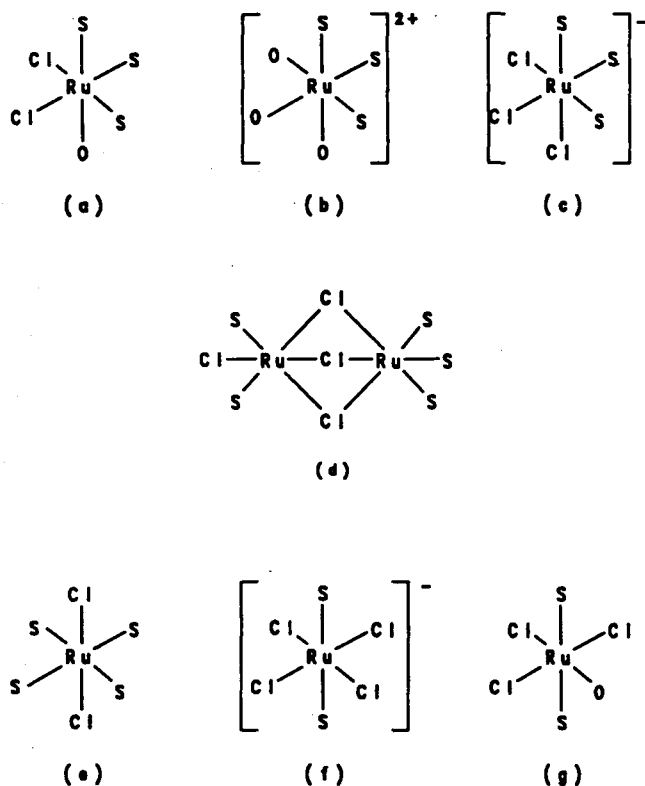


Figura 1. Estruturas de alguns complexos de rutênio-sulfóxido: S = dmso coordenado via S; O = dmso coordenado via O.

O modo de coordenação de um ligante ambidentado a um determinado íon metálico depende essencialmente do balanço entre fatores eletrônicos e fatores estéricos. Na ausência de impedimento estérico, um íon como o rutênio (II), de caráter mole, deve preferir a coordenação ao átomo de enxofre, que também tem características moles, do que ligar-se ao oxigênio que tem caráter duro. A escolha do átomo coordenante, no entanto, depende também das interações globais com os demais ligantes no complexo.

A distribuição peculiar dos ligantes no *cis*-[RuCl₂(S-dmso)₃(O-dmso)] mantém o sulfóxido (receptor- π , de campo forte) em posição *trans* ao cloreto (doador- π , de campo fraco), originando interações *trans*-cooperativas que contribuem para fortalecer as ligações Cl-Ru-(S-dmso) no plano da molécula. Nas posições axiais, apesar de não haver impedimento estérico para a entrada dos sulfóxidos coordenados via átomo de enxofre, a presença de duas moléculas de caráter receptor- π em posições opostas, geraria competição pelos elétrons π do íon metálico. É mais favorável, então, do ponto de vista eletrônico, o rutênio(II) manter o ligante doador- σ (O-dmso) em *trans* ao terceiro S-dmso.

A combinação receptor- π em *trans* a um doador- π (ou σ), é uma característica inerente dos sistemas rutênio(II)-dmso, sendo observada também nas estruturas dos íons complexos [Ru(S-dmso)₃(O-dmso)]²⁺⁴⁷ e [RuCl₃(S-dmso)₃]⁻⁴⁹. O pri-

meiro possui três moléculas de S-dmso em configurações *trans* às moléculas de O-dmso (doadores- σ) (figura 1b), enquanto que no segundo, as três moléculas de S-dmso ocupam posições *trans* aos cloretos (doadores- π) (figura 1c). Em ambos os casos, as moléculas de S-dmso configuram um arranjo facial como no *cis*-[RuCl₂(S-dmso)₃(O-dmso)]. No dímero [Ru₂Cl₄(S-dmso)₆]⁵¹, as moléculas de S-dmso encontram-se igualmente em *trans* aos íons cloretos, dos quais três, neste caso, atuam como ligantes de ponte entre os centros metálicos (figura 1d).

A espécie isomérica *trans*-[RuCl₂(S-dmso)₄]²⁹, na qual todas as moléculas de dmso estão coordenadas ao íon metálico via átomo de enxofre e localizam-se no plano perpendicular aos dos ligantes cloretos axiais (figura 1e), é menos estável do que o isômero *cis*, do ponto de vista termodinâmico. Essa estrutura é observada também para o derivado contendo brometo, *trans*-[RuBr₂(S-dmso)₄]⁴³, cujo isômero *cis*-[RuBr₂(S-dmso)₃(O-dmso)]²⁹ é isoestrutural ao análogo de cloreto.

Os comprimentos das ligações rutênio-enxofre 2,276(1) Å para os S-dmso em *trans* aos cloretos e 2,245(1) Å para os S-dmso em *trans* ao O-dmso no *cis*-[RuCl₂(S-dmso)₃(O-dmso)] são menores do que os das mesmas ligações (2,352(2) Å) no *trans*-[RuCl₂(S-dmso)₄]²⁹. Esse dado confirma a natureza receptora- π dos S-dmso, indicando maior retrodoação- π Ru $\rightarrow$ S quando os mesmos estão em posições *trans* a ligantes de caráter doador- σ ou π . A retrodoação no *cis*-complexo, entretanto, é menor do que no caso do [Ru(NH₃)₅dmso]²⁺ (Ru-S = 2,188 Å)², por exemplo, devido à competição das três moléculas de S-dmso pelos orbitais $d\pi$ doadores disponíveis do íon metálico.

A contribuição do ânion pode ser verificada quando se comparam os complexos *cis* de brometo e cloreto. As distâncias rutênio-enxofre dos S-dmso em *trans* aos brometos são maiores do que no análogo de cloreto, o que foi atribuído à maior influência *trans* do brometo²⁹.

Ao contrário do que se observa com rutênio(II), é comum encontrar sulfóxidos coordenados via átomo de enxofre em configurações *trans* quando o íon metálico encontra-se no estado de oxidação +3. O [(dmso)₂H][*trans*-Ru(S-dmso)₂Cl₄]³⁷, por exemplo, possui dois ligantes S-dmso nas posições axiais, num plano perpendicular ao ocupado pelos quatro cloretos (figura 1f). No [RuCl₃(S-dmso)₂(O-dmso)]³⁷, os dois S-dmso também são axiais, localizando-se no plano perpendicular aos dos cloretos. Esses, por sua vez, definem um arranjo meridional, sendo um deles *trans* ao O-dmso (figura 1g).

Na série rutênio-dmso, portanto, há uma predominância dos fatores eletrônicos sobre os fatores estéricos na determinação das estruturas. Determinado isômero geométrico ou de ligação se forma preferencialmente de modo a reduzir a competição pelos orbitais doadores- π do íon metálico, especialmente no caso de rutênio (II).

Com ligantes mais volumosos, contudo, os fatores estéricos podem passar a dominar o modo de coordenação do ligante⁵⁶. Isso fica bem ilustrado para alguns complexos tetracoordenados de paládio e platina. O [Pd(O-mbso)₄]²⁺, onde mbso = bis(3-metilbutil-sulfóxido), por exemplo, possui apenas O-mbso diferentemente do análogo de dmso, que apresenta dois S-dmso em posições *trans* a dois O-dmso. Os complexos (PdCl₂(S-dmso)₂) e [PtCl₂(S-dmso)₂] possuem os S-dmso em configurações *cis*, enquanto que no [PdCl₂(S-mbso)₂] estes estão em configuração *trans*.

No caso do rutênio, sulfóxidos de cadeias lineares maiores do que o dmso, tais como n-propil e n-butil, estabilizam o metal na forma Ru(III), gerando complexos do tipo [RuCl₃(R₂SO)₃]⁵³, que possuem moléculas de sulfóxido coordenadas via O e S.

Com tetrametilenossulfóxido (tms) foram isolados os isômeros *cis*-[RuCl₂(S-tms)₃(O-tms)]⁵⁴ e *trans*-[RuCl₂(S-tms)₄]^{54,55}.

Poucos estudos há sobre rutênio com outros tipos de sulfóxidos³.

DERIVADOS MISTOS DE RUTÊNIO (II) - SULFÓXIDO

O emprego do complexo *cis*-[RuCl₂(S-dms₂)₃(O-dms₂)] como material de partida para a obtenção de novos derivados mistos do tipo rutênio(II) - haleto-dms₂-ligante tem sido bastante frequente. Assim, consideramos importante destacar alguns aspectos relacionados com sua síntese antes de apresentar dados sobre os derivados.

O diclorotetrakis(dimetilsulfóxido)rutênio(II) foi obtido pela primeira vez em 1973⁸ pela redução de RuCl₃. nH₂O em dms₂, na presença de hidrogênio molecular, a 80°C por 2h. Dois anos depois, descobriu-se que o refluxo do RuCl₃. nH₂O em dms₂ por 5 min resultava na formação quantitativa do complexo, mesmo na ausência do redutor hidrogênio¹¹. O produto obtido por esse método, seguido de recristalização em metanol, apresentou a estrutura *cis*-[RuCl₂(S-dms₂)₃(O-dms₂)]⁴¹ (figura 1a). Em 1976, constatou-se que o aquecimento de uma solução do RuCl₃. nH₂O em etanol contendo dms₂, também gerava o complexo diclorotetrakis(dms₂)rutênio(II). Nesse caso, porém, pequenas variações nas condições da síntese originam produtos de cores diferentes, que foram atribuídos a isômeros de ligação⁴². Esta foi a primeira menção à possibilidade de ocorrer isomeria de ligante neste sistema.

Embora o complexo tenha sido exaustivamente empregado nos trabalhos descritos na literatura, o problema de isomeria de ligação só voltou a ser discutido recentemente²⁹. Nos artigos anteriores, o objetivo central dos autores era a síntese de novos derivados e a maioria deles empregou o segundo método acima mencionado para a obtenção do precursor, atribuindo-lhe a estrutura *cis*-[RuCl₂(S-dms₂)₃(O-dms₂)], sem uma preocupação maior em reinvestigar aspectos estruturais desse composto.

Até poucos anos atrás, havia relato de uma predominância de formação do isômero *cis*-[RuX₂(S-dms₂)₃(O-dms₂)] para X = cloreto⁴¹ e do isômero *trans*-[RuX₂(S-dms₂)₄] para brometo⁴³, fato que não se explicava na época. Mais tarde ficou esclarecido que a possibilidade de se isolar o isômero *trans* para brometo deve-se à menor solubilidade deste, em relação à espécie *cis*. Para ambos os haletos, contudo, a espécie *cis* é a que apresenta maior estabilidade termodinâmica²⁹. Descobriu-se, também, que o isômero *trans*-[RuCl₂(S-dms₂)₄] pode ser isolado por fotoisomerização da espécie *cis*-[RuCl₂(S-dms₂)₃(O-dms₂)]²⁹ ou, ainda, por via direta a partir do RuCl₃. nH₂O³⁶. Existe uma proposta de que o isômero *trans* possa ser um intermediário na síntese do isômero *cis* a partir de RuCl₃.nH₂O³⁷.

A configuração geométrica dos ligantes no *cis*-[RuCl₂(S-dms₂)₃(O-dms₂)] confere a esse isômero, em particular, características que o tornam um excelente material de partida para síntese de novos compostos de rutênio(II), tais como, a presença de um ponto lábil (O-dms₂)⁵⁷, que propicia reações de substituição, e uma grande estabilidade à oxidação⁵⁸.

Boa parte dos derivados mistos obtidos a partir deste complexo apresenta fórmula [RuCl₂(dms₂)₂L_n], onde n = 1 ou 2, ou [RuCl₂(dms₂)L], sendo L = ligante diferente de sulfóxido (tabela 2). A substituição total das moléculas de dms₂ não é comum quando se empregam ligantes mono- ou bidentados, mesmo em excesso, sendo que somente o O-dms₂ e um dos S-dms₂ são mais facilmente labilizados nesse caso. A saída da segunda molécula de S-dms₂, contudo, pode ocorrer na presença de ligantes tridentados. A labilização do cloreto também não parece ser favorecida nestas sínteses. Em todos os derivados, os sulfóxidos que permanecem na esfera de coordenação do íon metálico são S-coordenados (as frequências de vibração de estiramento das ligações S-O caem na região de 1070 a 1120 cm⁻¹)².

As sínteses a partir dos complexos [RuBr₂(dms₂)₄] e [RuI₂(dms₂)₄] dão origem a produtos semelhantes aos derivados do análogo de cloreto (tabela 2).

Medidas de análises elementar e espectroscopia de absor-

Tabela 2. Alguns derivados mistos de rutênio (II) -sulfóxido

Complexos	Ligantes L
[RuCl ₂ (dms ₂) ₃ L]	adenina ¹³ ; amônia e imidazol ²⁸ .
[RuCl ₂ (dms ₂) ₂ L ₂]	monóxido de carbono, 2-mercaptobenzotriazol e trifenilfosfina ¹¹ ; 2-(benzamido) - e 2-(acetamido) benzimidazol ²⁰ ; 2-aminobenzamida ¹⁵ ; 4-nitroimidazol e derivados ³³ ; 2-nitroimidazol e derivados ⁵⁹ ; amônia, imidazol e benzimidazol ²⁸ ; 2,6-dimetilpirazina ³¹ ; piridina, 4,4'-bipiridina, 4-carboximetilpiridina, 4-cianopiridina, pirazina, 4-tercetilpiridina e N-metilimidazol ³⁰ ; pirazol ²⁶ ; trifenilarsina ¹⁴ ; tioéteres ⁶⁰ .
[RuCl ₂ (dms ₂) ₂ L]	derivados de 4-nitroimidazol ³³ ; ligantes diimínicos ²⁵ ; tioéteres ⁶⁰ ; 8-(amino)-, 8-(difenilfosfina) - e 8-(difenilarsina) quinolina ¹² ; 1,10-fenantrolina, 2,2'-bipiridina e 2-aminopiridina ¹¹ ; trifenilfosfina ⁵⁸ .
[RuCl ₂ (dms ₂)L]	tris (2-(difenilfosfina)etil)amina ²³ ; CH ₃ C(CH ₂ AsPh ₂) ₃ ²⁴ ; bis[2-(difenilarsino) etil] benzilamina ¹⁷ ; 3 - (etilíio) -1-[3-(etilíio)propil]sulfonilpropano ⁶¹ .
[RuCl ₂ (dms ₂)L ₃]	tioéteres ⁶⁰ .
[RuCl ₂ (dms ₂) _y L _x]	4,4' -bipiridina, pirazina, azabenzene, 1,4-diisocianobenzene e p-fenilenodiamina (1,4-diaminobenzene) ²⁷ .
[RuCl ₂ (dms ₂) ₂ L]	bipirazina, pirazinamida e aminopirazina ³⁰ .
[Ru(dms ₂) ₄ L ₂]	adenina ¹³ .
[Ru(dms ₂) ₂ L ₂]	quinazolona e derivados ¹⁸ ; ligantes com grupos amida ¹⁵ .
[Ru(dms ₂) ₂ L ₂] ²⁺	tetraazaporfirinogênio ¹⁹ .
[Ru(dms ₂)L]Cl	(2,3,11,12-dibenzo-1,4,7,10,13-pentatria-tridecano (-2)) ²¹ .
[Ru(dms ₂)LL']	tetraazaporfirinogênio, L' = piridina ¹⁹ ; pirazol ²⁶ .
[RuBr ₂ (dms ₂) ₃ L]	tioéteres ⁶⁰ ; trifenilfosfina ⁵⁸ .
[RuBr ₂ (dms ₂) ₂ L ₂]	tioéteres ⁶⁰ ; derivados de 4- nitroimidazol ³³ ; piridina e trifenilarsina ⁵⁰ .
[RuBr ₂ (dms ₂) ₂ L]	2,2' -bipiridina, 1,10-fenantrolina e o-fenilenodiamina ⁵⁰ ; tioéter ⁶⁰ ; (1,2-bis-difenilfosfina) etano ⁵⁸ ; dietilditiocarbamato ³⁵ .
[RuBr ₂ (dms ₂)L]	3-(etilíio) -1- (3-etilíio)propil-sulfonil propano ⁶¹ .
[RuBr ₂ (dms ₂)L ₃]	tioéteres ⁶⁰ .
[RuI ₂ (dms ₂) ₂ L ₂]	piridina ⁴⁶ .
[RuI ₂ (dms ₂) ₂ L]	2,2'-bipiridina e 1,10-fenantrolina ⁴⁶ .
[RuI ₂ (dms ₂)L ₂]	trifenilfosfina ⁴⁶ .
[RuI ₂ (dms ₂)L ₃]	acetonitrila ⁴⁶ .
[RuCl(dms ₂) _m L _n]	derivados de 4- e 2-nitroimidazol ⁵⁹ .

* obtidos a partir do [RuBr₂(dms₂)₃].

ção no infravermelho e no visível e, em alguns casos, ¹H RMN foram exaustivamente empregadas na caracterização destes complexos mistos. Somente nos últimos cinco anos, porém, é que surgiram trabalhos mais complexos com discussões sobre aspectos estruturais, particularmente para derivados bissubstituídos do tipo [RuX₂(dms₂)₂L₂]^{28,31,33}. Essa série é especialmente interessante, pois devido à sua natureza mista, pode gerar espécies isoméricas distintas.

O fenômeno de isomeria geométrica constitui um ponto extremamente importante para o entendimento do comportamento químico destes compostos, o que é imprescindível para explicar sua atuação como agentes biológicos e catalíticos. Por isso, torna-se essencial compreender aspectos relacionados à síntese e estrutura destes sistemas.

Dentre os fatores que podem direcionar a formação de determinado tipo de isômero geométrico são importantes: a estrutura do material de partida, a natureza do ligante de entrada e as condições empregadas no processo sintético (temperatura, tempo de reação, solvente, etc.).

Verificamos que a reação do *cis*-[RuCl₂(S-dms₂)₃(O-dms₂)] com uma série de ligantes heterocíclicos nitrogenados, por exemplo, pode gerar mistura de duas espécies isoméricas: *cis*-Cl₂, *cis*-(dms₂)₂, *cis*-L₂ e *cis*-Cl₂, *cis*-(dms₂)₂, *trans*-L₂³⁰. A espécie *cis*-Cl₂, *cis*-(dms₂)₂, *trans*-L₂ (isolada na forma pura) foi caracterizada juntamente com a mistura de ambos os isômeros para L = 2,6-dimetilpirazina^{30,31}, com o auxílio de técnicas como voltametria cíclica e HPLC. Constatamos que a existência de mais de um isômero geométrico num produto de síntese, muitas vezes, não pode ser detectada por técnicas convencionais como espectroscopia de absorção no infravermelho e UV-visível, e nem por ¹H RMN, sendo necessário o emprego de técnicas adicionais como, por exemplo, eletroquímica e cromatografia, quando não se têm condições de efetuar uma análise por raios-X.

Os complexos bissubstituídos do tipo [RuX₂(R₂SO)₂L₂] podem apresentar 5 isômeros geométricos (figura 2), dos quais a espécie *cis*-X₂, *cis*-(R₂SO)₂, *trans*-L₂ (A) é a mais estável do ponto de vista das interações cooperativas Cl → Ru → S-R₂SO no complexo. Os isômeros C, D e E (figura 2) devem ser menos estáveis pois, ao contrário de A, exibem interações *trans*-competitivas, particularmente ao longo das ligações S ← Ru → S (D e E). A espécie B, que possui todos os ligantes em configuração *cis*, é a única que pode competir com o isômero A em termos de estabilidade. De fato, esta configuração foi proposta para complexos contendo 4-nitroimidazol e ligantes derivados com base em espectroscopia no infravermelho, ¹H RMN e XPS³³. A formação desses isômeros também já havia sido observada anteriormente para complexos análogos contendo trifênilsina¹⁴.

Com ligantes doadores-π como dimetil-ou dietilsulfeto foi possível isolar espécies dos tipos C e D^{60,62}. Já o isômero tipo E só foi conseguido com o emprego do ligante tridentado [EtSO(CH₂)₃]₂S para o complexo [RuBr₂{S(CH₂)₃CH₂}

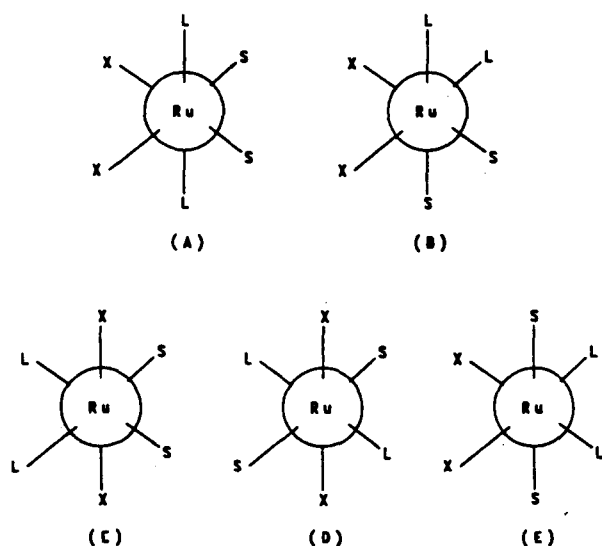


Figura 2. Isômeros geométricos de complexos [RuX₂(R₂SO)₂L₂]: X = haleto; S = R₂SO; L = ligante diferente do sulfóxido.

{[EtSO(CH₂)₃]₂S}]^{62,63}. No caso de ligantes multidentados (quelantes), a estrutura do produto final pode ser afetada pela formação de um intermediário pentacoordenado que pode sofrer um processo de interconversão de Berry, se a reação de substituição ocorrer via mecanismo dissociativo^{61,63}.

Recentemente, a espécie *trans*-Cl₂, *cis*-(dms₂)₂, *cis*-L₂ foi isolada para L = NH₃, a partir do precursor *trans*-[RuCl₂(S-dms₂)₄]. Estudos de raios-X, neste caso, revelam que há substituição de dois S-dms₂ no plano da molécula, com a manutenção dos cloretos nas posições axiais²⁸.

DERIVADOS MISTOS DE RUTÊNIO (III) - SULFÓXIDO

Apesar de os primeiros estudos sobre complexos de rutênio(III)-sulfóxidos datarem da década de 70^{39,40}, muito pouco se investigou sobre estes sistemas, havendo ainda bastante controvérsia na literatura. Nota-se uma retomada do assunto nos dois últimos anos^{36,37}, inclusive questionando estudos anteriormente realizados³⁴.

A caracterização do complexo *mer*-[RuCl₃(S-dms₂)₂(O-dms₂)] efetuada recentemente³⁷, coloca em dúvida a natureza dos isômeros *mer* e *fac* do composto de mesma fórmula citados em trabalhos anteriores³⁴. Propõe-se que, neste último caso, pode ter sido isolado o complexo [RuCl₃(dms)₃], onde dms = dimetilsulfeto e não dms₂, devido à semelhança que ele apresenta com o complexo de sulfeto caracterizado recentemente³⁶.

Como os derivados mistos do tipo [RuCl₃(dms₂)L_x], onde L = 1 ou 2 (tabela 3), foram obtidos e partir do [RuCl₃(dms₂)₃] descrito na literatura mais antiga³⁴, muitas dúvidas podem surgir sobre suas naturezas. Os derivados de brometo foram obtidos a partir do [RuBr₃(dms₂)₃] num trabalho semelhante de caracterização^{33,50}.

Tabela 3. Alguns derivados mistos de rutênio (III) - sulfóxido.

Complexos	L
[RuCl ₃ (dms ₂) ₂ L]	monóxido de nitrogênio ¹¹ .
[RuCl ₃ (dms ₂)L ₂]	piridina ³⁴ .
[RuCl ₃ (dms ₂)L]	1,10-fenantrolina, 2,2'-bipiridina ³⁴ .
[RuBr ₃ (dms ₂) ₂ L]	piridina, 2-metilpiridina ³⁵ .
[RuBr ₃ (dms ₂)L]	2,2'-bipiridina ³⁵ .
[RuBr ₂ (dms ₂) ₂ L ₂]Br	o-fenilenodiamina ³⁵ .

ESTUDOS EM SOLUÇÃO

a. Derivados de rutênio(II)-sulfóxido

Tendo em vista a potencial atividade anti-tumor e catalítica dos complexos de rutênio-dms₂, torna-se imprescindível compreender a reatividade química destes sistemas.

Apesar da importância do assunto, os poucos trabalhos existentes estão voltados particularmente para o estudo do comportamento dos isômeros *cis*-[RuX₂(S-dms₂)₃(O-dms₂)]²⁹ e *trans*-[RuX₂(S-dms₂)₄]²⁹, e de alguns derivados do tipo [RuCl₂(dms₂)₂L₂]^{28,31,33}, em solventes aquosos e não aquosos.

a₁. Estudos em solução aquosa

Uma característica conhecida desde o início dos estudos¹¹ é a labilidade do O-dms₂ nos complexos *cis*-[RuX₂(S-dms₂)₃(O-dms₂)]. Em água, este ligante sofre dissociação instantânea para gerar a espécie [RuCl₂(S-dms₂)₃(H₂O)]. A labilização pode ser acelerada na presença de bases⁵⁷. Não há ten-

dência, contudo, para substituição fácil das outras moléculas de sulfóxido, a não ser em condições de refluxo em um solvente qualquer, na presença de um ligante coordenante.

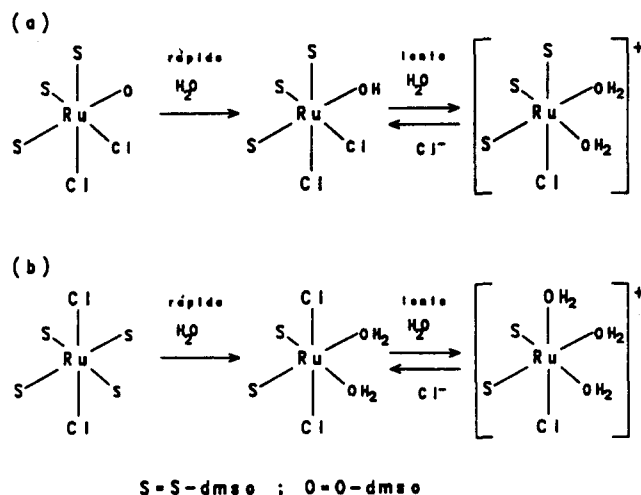
A etapa de saída do O-dmsO é seguida pela lenta dissociação do ânion cloreto, gerando espécies catiônicas^{29,32} (esquema 1a). O estado final do equilíbrio entre as espécies $[\text{RuCl}_2(\text{S-dmsO})_3(\text{H}_2\text{O})]$ e $[\text{RuCl}(\text{S-dmsO})_3(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ é atingido depois de 3h, a 37°C ou somente após 12h a 25°C, sendo afetado pela concentração de íons cloreto. A perda do segundo ânion não foi observada mesmo após 7 dias a 25°C³².

No complexo $\text{cis-}[\text{RuBr}_2(\text{S-dmsO})_3(\text{O-dmsO})]$, que é isoestrutural com o análogo de cloreto, a velocidade de dissociação do primeiro íon haleto é cerca de três vezes maior²⁹.

O $\text{trans-}[\text{RuCl}_2(\text{S-dmsO})_4]$ já exibe comportamento bem diferente daquele do isômero cis em solução aquosa. Quando dissolvido, perde rapidamente duas moléculas de S-dmsO, gerando o cis -diaquaquomplexo (esquema 1b). A saída de cloreto também é lenta à temperatura ambiente neste caso. A 37°C, o estado final de equilíbrio entre as espécies $[\text{RuCl}_2(\text{S-dmsO})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ e $[\text{RuCl}(\text{S-dmsO})_2(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ é atingido após cerca de 6h, sendo completamente inibido pelo cloreto em concentração fisiológica²⁹.

Estes exemplos mostram bem a importância da configuração geométrica dos ligantes sobre o comportamento químico dos complexos em solução. Enquanto o isômero cis apresenta apenas um sítio lábil, o trans fica com dois sítios reativos quando dissolvido em água.

A perda das moléculas de S-dmsO no isômero trans evidencia o maior efeito trans do sulfóxido S-coordenado, em relação ao do ligante cloreto. A inércia do ânion nestes complexos é um fato curioso e interessante, podendo ser explicada em termos das interações cooperativas que combinam o ligante doador- π (cloreto) com ligantes receptores- π .



Esquema 1²⁹

A baixa labilidade do haleto não é exclusividade dos tetrakis(dmsO)-complexos. Nós a observamos também para o derivado misto $\text{cis,cis,trans-}[\text{RuCl}_2(\text{S-dmsO})_2(\text{dmpz})_2]$, onde $\text{dmpz} = 2,6$ -dimetilpirazina. Quando o complexo é dissolvido em água, ocorre liberação preferencial das bases N-heterocíclicas ($k_1 = 8,0 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ e $k_2 = 4,0 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, 37°C), seguida de lenta dissociação dos ligantes dmsO e cloreto ($k_{\text{dmsO}} = 1,3 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$; $k_{\text{Cl}} = 0,9 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, 37°C)^{30,31}.

No complexo $\text{trans,cis,cis-}[\text{RuCl}_2(\text{S-dmsO})_2(\text{NH}_3)_2]$ a dissociação do cloreto também é bastante lenta. A liberação do dmsO e do NH_3 não foi detectada mesmo após algumas horas da dissolução do composto em água, à temperatura ambiente²⁸.

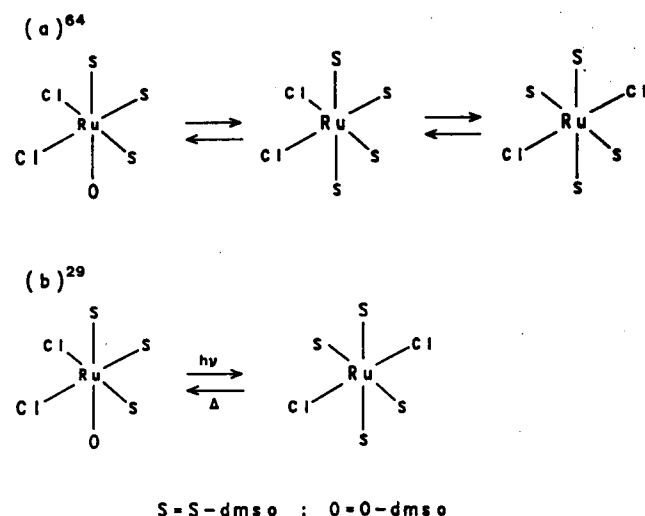
Já um comportamento oposto foi observado para o isômero

$\text{cis,cis,cis-}[\text{RuCl}_2(\text{S-dmsO})_2(4\text{-NO}_2\text{im})_2]$, onde 4- $\text{NO}_2\text{im} = 4$ -nitroimidazol. Este perde o primeiro cloreto instantaneamente em água. A saída do segundo ânion, porém, não foi detectada mesmo após dois dias³³.

Os estudos realizados até o presente momento ilustram claramente a importância da configuração geométrica e das interações cooperativas e/ou competitivas entre os diferentes ligantes nos derivados de rutênio(II)-sulfóxido sobre o comportamento químico dos mesmos. É de especial importância, portanto, efetuar cuidadosamente a caracterização do tipo de isômero formado nestes sistemas para que a reatividade dos mesmos seja devidamente compreendida.

a₂ . Estudos em solventes não aquosos

Em soluções não aquosas envelhecidas o complexo $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{S-dmsO})_3(\text{O-dmsO})]$ pode aparecer em equilíbrio com as espécies isoméricas $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{S-dmsO})_4]$ e $\text{trans-}[\text{RuCl}_2(\text{S-dmsO})_4]$ ⁶⁴ (esquema 2a). A isomerização ao $\text{trans-}[\text{RuCl}_2(\text{S-dmsO})_4]$ é favorecida, por irradiação de luz, quando o cis -complexo é dissolvido em dimetilsulfóxido (esquema 2b).



Esquema 2

Foi essa descoberta que possibilitou o isolamento da espécie trans , que é menos estável termodinamicamente do que a espécie $\text{cis-}[\text{RuCl}_2(\text{S-dmsO})_3(\text{O-dmsO})]$ ²⁹.

O complexo $\text{trans-}[\text{RuBr}_2(\text{S-dmsO})_4]$, por sua vez, sofre isomerização espontânea, em dimetilsulfóxido à temperatura ambiente, dando origem à espécie $\text{cis-}[\text{RuBr}_2(\text{S-dmsO})_3(\text{O-dmsO})]$, que é mais estável do ponto de vista termodinâmico. A isomerização reversa, induzida por luz, também ocorre neste caso²⁹.

b. Derivados de rutênio(III)-sulfóxido

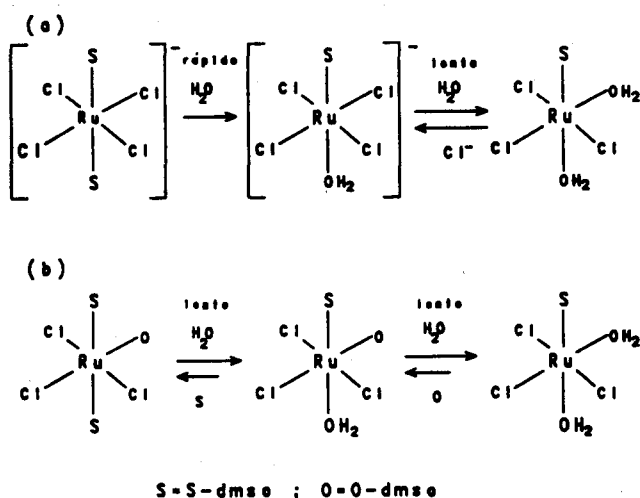
Os estudos sobre o comportamento de sistemas de rutênio(III)-sulfóxido em solução restringem-se basicamente aos complexos $\text{trans-}[\text{RuCl}_4(\text{S-dmsO})_2]^-$ e $\text{mer-}[\text{RuCl}_3(\text{S-dmsO})_2(\text{O-dmsO})]$.

b₁. Estudos em soluções aquosas

O $\text{trans-}[\text{RuCl}_4(\text{S-dmsO})_2]^-$, semelhantemente ao análogo de Rh(III), ao ser dissolvido em água, perde rapidamente uma

das moléculas de dmsu para originar o monoaquacomplexo⁵⁵. Esta etapa é seguida pela lenta dissociação de um dos cloretos ($k_{25}^{\circ} = 1,1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$) (esquema 3a). A labilização preferencial do sulfóxido pode ser explicada, também neste caso, em termos do maior efeito *trans* do S-dmsu em comparação com o do cloreto. Não há evidências sobre a dissociação do segundo haleto.

Já o complexo *mer*-[RuCl₃(S-dmsu)₂(O-dmsu)] perde uma das moléculas de S-dmsu lentamente (24h, a 25°C) quando dissolvido em soluções aquosas ácidas. A etapa é seguida pela saída do O-dmsu que, por sua vez, é acompanhada de uma reação paralela (que pode ser a formação de espécies de rutênio(II)) (esquema 3b). Não se encontraram evidências sobre dissociação dos cloretos nesse caso⁵⁵.



Esquema 3

b₂. Estudos em solventes não aquosos

Em dimetilsulfóxido, o íon complexo *trans*-[RuCl₄(S-dmsu)₂]⁻ perde lentamente um dos cloretos (24h, a 60°C), para formar a espécie neutra substituída [RuCl₃(S-dmsu)₃]. Essa, por sua vez, sofre uma redução monoelétrica espontânea, que se completa em três dias, a 70°C. Foi sugerido que o produto resultante do processo é o *trans*-[RuCl₂(S-dmsu)₄] que, posteriormente, isomeriza gerando o *cis*-[RuCl₂(S-dmsu)₃(O-dmsu)]⁵⁵.

O comportamento observado levou à suposição de que tanto o *trans*-[RuCl₄(S-dmsu)₂]⁻ quanto o *mer*-[RuCl₃(S-dmsu)₂(O-dmsu)] podem ser intermediários na síntese do *cis*-[RuCl₂(S-dmsu)₃(O-dmsu)] a partir do RuCl₃.nH₂O⁵⁵. Esta hipótese é sustentada pelo fato do *cis*-complexo poder ser obtido com alto rendimento a partir de refluxo do [(dmsu)₂H] [trans-[RuCl₄(S-dmsu)₂] ou do *mer*-[RuCl₃(S-dmsu)₂(O-dmsu)] em dmsu.

ESTUDOS ELETROQUÍMICOS

O conhecimento dos potenciais redox é essencial para se compreender os mecanismos da catálise e as propriedades biológicas dos sistemas rutênio-sulfóxido. Com este intuito, alguns estudos tem sido realizados recentemente^{30,38,62}.

Uma característica peculiar dos complexos de rutênio(II)-sulfóxido são os elevados valores de potenciais redox. A presença de sulfóxido coordenado ao centro metálico via átomo de enxofre (receptor-π), possibilita a ocorrência de interações de retrodoação-π Ru → S-dmsu, que contribuem para a estabilização do HOMO (orbital ocupado de mais alta energia),

difícultando a oxidação do íon Ru(II) (d⁶, spin baixo) nos complexos.

Os tetrakis(dmsu)-complexos, *cis*-[RuCl₂(S-dmsu)₃(O-dmsu)] e *trans*-[RuBr₂(S-dmsu)₄], por exemplo, são bastante resistentes à oxidação, apresentando altos valores de potenciais de meia-onda ($E_{1/2} = 1,55 \text{ V}$ vs Ag/AgCl, em diclorometano)⁵⁸.

A introdução de outros ligantes substituindo as moléculas de sulfóxido geralmente contribui para a diminuição do valor de $E_{1/2}$. A magnitude deste decréscimo é dependente da natureza de L^{30,62}, sendo possível, portanto, modular o potencial do par redox Ru(II) / Ru(III) de acordo com o ligante escolhido.

A substituição de um ligante sulfóxido por uma molécula de tioéter, por exemplo, faz aumentar a energia do HOMO de cerca de 4,8 Kcal, o que resulta numa diminuição de cerca de 0,22V no valor de $E_{1/2}$ para cada tioéter que entra na esfera de coordenação deslocando um sulfóxido⁶². A variação de $E_{1/2}$ do sistema [RuX₂(R₂SO)_n(R₂S)_{4-n}], onde X = Cl⁻ ou Br⁻ e n = 0, 1, 3 ou 4, segue uma correlação linear com o número de moléculas de sulfóxido (n) para uma série de tioéteres. Um estudo, baseado na teoria de aditividade de ligantes, mostra que os potenciais redox independem do tipo de haleto coordenado e, também, não são afetados pela presença de ligantes polidentados. A estrutura, portanto, não tem papel relevante na determinação do potencial nestes sistemas. O que importa é o número de ligantes sulfóxido presentes no complexo. Os derivados *cis*-[RuCl₂(S-dmsu)(MeC(CH₂SEt)₃)] e *trans*, *fac*-S₃-[RuCl₂(S-dmsu)(Me₂S)₃], por exemplo, exibem valores de $E_{1/2}$ muito semelhantes (0,86 e 0,82 V vs ferroceno, respectivamente)⁶³.

Este resultado é bastante interessante pois mostra concordância com o observado para os complexos precursores *cis*-[RuCl₂(S-dmsu)₃(O-dmsu)] e *trans*-[RuBr₂(S-dmsu)₄] que, embora tenham estruturas diferentes, apresentam potenciais de meia-onda idênticos⁵⁸.

Os complexos bissubstituídos (n = 2) dos sistemas com tioéter, no entanto, representam uma exceção⁶². Nesses, o potencial varia em função da configuração geométrica dos ligantes, podendo, inclusive ser utilizado como diagnóstico estrutural. Foi encontrada para os cinco isômeros geométricos (figura 2) a seguinte ordem de valores de $E_{1/2}$: *trans*-X₂, *trans*-(R₂SO)₂, *trans*-(R₂S)₂ < *cis*-X₂, *trans*-(R₂SO)₂, *cis*-(R₂S)₂ < *trans*-X₂, *cis*-(R₂SO)₂, *cis*-(R₂S)₂ < *cis*-X₂, *cis*-(R₂SO)₂, *cis*-(R₂S)₂ < *cis*-X₂, *cis*-(R₂SO)₂, *trans*-(R₂S)₂. Para uma série de haleto-sulfóxido-tioéter investigada observou-se uma variação de 0,72 (do isômero *trans*-X₂, *trans*-(R₂SO)₂, *trans*-(R₂S)₂) a 1,42 V (do *cis*-X₂, *cis*-(R₂SO)₂, *trans*-(R₂S)₂). A quebra na correlação para os complexos 2, 2, 2 foi explicada supondo-se que nesses sistemas a contribuição π torna-se mais importante do que a σ, o que os exclui da aproximação da teoria de aditividade de ligantes⁶².

Nós pudemos constatar o efeito da estrutura sobre os potenciais redox de complexos mistos do tipo [RuCl₂(S-dmsu)₂L₂] para uma série contendo ligantes N-heterocíclicos, comparando os isômeros geométricos *cis*-Cl₂, *cis*-(dmsu)₂, *cis*-L₂ e *cis*-Cl₂, *cis*-(dmsu)₂, *trans*-L₂³⁰. Ao contrário dos sistemas com tioéteres, a presença da base N-heterocíclica torna o isômero *trans*-L₂ mais facilmente oxidável do que o *cis*-L₂. Por exemplo, os valores de potencial redox para os isômeros *cis*, *cis*, *trans*-[RuCl₂(S-dmsu)₂(dmpz)₂] e *cis*, *cis*, *cis*-[RuCl₂(S-dmsu)₂(dmpz)₂], onde dmpz = 2,6-dimetilpirazina, são respectivamente iguais a 1,25 e 1,43 V (vs EPH, em acetonitrila)³¹. Os potenciais redox dependem da natureza das bases N-heterocíclicas, mostrando correlação linear com os valores de pK_a das mesmas³⁰.

As diferenças de comportamento encontradas nos sistemas com tioéteres e com bases N-heterocíclicas decorrem das interações entre ligantes, as quais são dependentes das características doadoras/receptoras dos mesmos.

Para os sistemas de rutênio(III)-sulfóxido os valores de

$E_{1/2}$ dos pares redox Ru(III)/Ru(II) são relativamente baixos. Os complexos *trans*-[RuCl₄(S-dmsO)₂]⁻ e *mer*-[RuCl₃(S-dmsO)₂(O-dmsO)] apresentam potenciais redox respectivamente iguais a -0,182 e 0,070 V (vs EPH, em dimetilsulfóxido)³⁸.

Uma notável característica dos complexos de sulfóxidos é o fenômeno de isomeria de ligação. Por serem ambidentados, ou seja, apresentarem um ponto de coordenação de características duras (O-dmsO) e outro de caráter mole (S-dmsO), esses ligantes são passíveis de sofrerem isomerização frente à oxidação ou redução do centro metálico.

Este processo pode ocorrer para os sistemas mistos rutênio-haleto-sulfóxido-ligante, conforme constatamos investigando o complexo *cis,cis,cis*-[RuCl₂(S-dmsO)₂(tbpv)₂], onde tbpv = 4-terc-butilpiridina. Quando o Ru(II) é oxidado a Ru(III), em acetonitrila, a molécula de S-dmsO que está em posição *trans* ao N-heterocíclico isomeriza dando origem ao íon complexo *cis,cis,cis*-[RuCl₂(S-dmsO)(O-dmsO)(tbpv)₂]⁺⁶⁵.

Observou-se recentemente que uma das moléculas de S-dmsO do complexo *mer*-[RuCl₃(S-dmsO)₂(O-dmsO)] dissolvido em dimetilsulfóxido sofre isomerização espontânea, estabelecendo um equilíbrio com a espécie [RuCl₃(S-dmsO)(O-dmsO)₂]. Após a redução do complexo, um dos O-dmsO volta a isomerizar regenerando a espécie [RuCl₃(S-dmsO)₂(O-dmsO)]⁻³⁸.

O fenômeno de isomerização do sulfóxido também é conhecido para amin-complexos do tipo [Ru(NH₃)₅(S-dmsO)]²⁺⁶⁶. Constatou-se que o dmsO nesse sistema sofre uma isomerização do tipo S → O quando o rutênio(II) é oxidado a rutênio(III) e do tipo O → S quando a forma oxidada é reduzida novamente, o que ilustra bem a preferência do Ru(II) (mole) pelo S-dmsO e do Ru(III) (duro) pelo O-dmsO. Neste caso, a isomerização da espécie reduzida é acompanhada pelo processo de aquação. Em contraste, para complexos do tipo [Ru(Hedta)(S-dmsO)]²⁻ a oxidação leva à dissociação do sulfóxido⁶⁷. Esses dados mostram a importância do efeito dos demais ligantes sobre o comportamento exibido pelo sulfóxido nos complexos. Dependendo da natureza dos ligantes o fenômeno de isomerização pode competir com o processo de substituição.

PROPRIEDADES CATALÍTICAS

A importância dos complexos [RuX₂(dmsO)₄] como catalisadores homogêneos de oxidação foi descrita em 1983⁹ e, a partir de então, alguns estudos têm sido realizados na tentativa de elucidar o mecanismo do processo catalítico. Estes compostos exibem boa atividade catalítica na oxidação de tioéteres a sulfóxidos por oxigênio molecular, apresentando a vantagem de propiciar um processo altamente seletivo, com pouca formação de sulfona, que é um produto indesejável neste tipo de reação.

Os primeiros resultados mostraram que o *trans*-[RuBr₂(S-dmsO)₄] apresenta melhor desempenho do que o *cis*-[RuCl₂(S-dmsO)₃(O-dmsO)]⁴³. Os estudos prosseguiram, então, no sentido de tentar compreender o mecanismo envolvido no processo catalítico^{60,61,63}.

Constatou-se, em primeira instância, que a velocidade da reação depende da natureza do tioéter, embora a mesma apresente ordem zero com relação a esse substrato. Foram testados, então, vários tioéteres numa simulação do processo catalítico em ausência de oxigênio molecular. Desta forma, isolaram-se as possíveis espécies substituídas que são geradas *in situ* durante a reação^{60,61,63}.

Complexos de variadas estequiometrias e configurações geométricas foram obtidos através de reações modelo do tipo: [RuX₂(R₂SO)₄] + R₂S → [RuX₂(R₂SO)_{4-n}(R₂S)_n]^{60,61,63}, com n variando de 1 a 4.

Verificou-se, contudo, que a atividade catalítica está asso-

ciada, especificamente, à formação da espécie bissubstituída do tipo *trans, trans, trans*-[RuX₂(R₂SO)₂(R₂S)₂]⁶⁰. Essa apresenta potencial redox relativamente baixo, comparado ao das outras espécies substituídas, o que pode favorecer a etapa determinante do processo, que é a oxidação pelo oxigênio molecular.

É marcante, pois, a influência estrutural sobre a atividade catalítica da espécie gerada *in situ*, o que está vinculado essencialmente à modulação do potencial redox dos complexos bissubstituídos em função da configuração geométrica dos ligantes ao redor do íon metálico.

Em investigações mais recentes, foi constatado que o *cis*-[RuCl₂(S-dmsO)₃(O-dmsO)] também pode catalisar seletivamente a oxidação de tioéteres a sulfóxidos na presença do agente oxidante N-metilmorfolina N-óxido⁶⁸. Neste caso, propôs-se que a espécie ativa é o complexo monossubstituído [RuCl₂(dmsO)₃(R₂S)].

O *cis*-[RuCl₂(S-dmsO)₃(O-dmsO)] demonstrou também boa atividade catalítica na oxigenação seletiva de éteres alifáticos a ésteres (ou lactonas) em presença de hipoclorito de sódio⁶⁹.

Foi proposto que durante estes processos catalíticos pode haver formação de Ru(IV)^{10,43,60} e de espécies do tipo Ru(IV)=O^{68,69}. A interação entre oxigênio e complexos de rutênio, no entanto, ainda é um ponto que permanece desconhecido.

PROPRIEDADES BIOLÓGICAS

A importância medicinal do *cis*-[RuCl₂(S-dmsO)(S-dmsO)₃(O-dmsO)] foi descrita já nos anos 70⁴. Este complexo mostrou ser um bom agente anti-cancerígeno, apresentando atividade semelhante à do complexo *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂], que é empregado no tratamento de diversos tipos de tumores. A descoberta desencadeou uma série de estudos sobre a atividade biológica do sistema^{32,70,71}.

Do ponto de vista clínico, constatou-se que os complexos de rutênio-sulfóxido poderiam apresentar vantagens em relação aos de platina por exibirem menor toxicidade⁷⁰.

Recentemente, também o complexo *trans*-[RuCl₂(S-dmsO)₄] tem sido bastante explorado quanto às propriedades biológicas^{72,73}.

Foi constatado que ambos os isômeros apresentam propriedades mutagênicas, exibem boa atividade anti-tumoral e interação com as bases nucleotídicas do DNA³⁷. A atividade biológica do *trans*-[RuCl₂(S-dmsO)₄] é comparável à do *cis*-[RuCl₂(S-dmsO)₃(O-dmsO)], porém o primeiro é cerca de dez vezes mais tóxico do que o segundo, conforme foi constatado em estudos com carcinoma pulmonar de Lewis⁷². Experimentos *in vivo* revelaram que o DNA é um dos alvos celulares do *trans*-[RuCl₂(S-dmsO)₄]³⁷.

A possibilidade de formação de isômeros ópticos com quiralidade centrada no metal na interação do agente anti-metastático *trans*-[RuCl₂(S-dmsO)₄] com componentes dos ácidos nucleicos também tem sido investigada⁷³, bem como sua reação com bases purínicas⁷⁴.

Embora o *cis*-complexo não seja muito tóxico (LD₅₀ = 1g/kg), acredita-se que as elevadas doses (600mg/kg) necessárias para se atingir efeitos similares aos da droga *cis*-platina (0,52mg/kg) possam restringir sua aplicação a animais⁷⁵.

A atividade biológica de complexos mistos bissubstituídos também tem despertado grande interesse. Verificou-se, por exemplo, que o [RuCl₂(S-dmsO)₂(4-NO₂im)₂], onde 4-NO₂im = 4-nitroimidazol, exibe boa ação radio-sensibilizadora sobre células hipóxicas cancerosas *in vitro*⁷⁶.

As propriedades ligantes dos complexos [RuX₂(dmsO)₄] em relação ao DNA tornaram-se assunto de especial interesse na quimioterapia de metais de transição. Para melhor compreendê-las, é necessário conhecer o caráter hidrofóbico/hidrofílico dos compostos. Empregando sistemas mistos do tipo

[RuCl₂(S-dmso)₂L₂], onde L = base N-heterocíclica, verificamos que esse caráter pode ser estimado com base em análises por HPLC⁷⁷. Estudos como este podem auxiliar no estabelecimento de relações quantitativas de estrutura-atividade que são importantes na síntese de drogas e em farmacologia.

AGRADECIMENTOS

À FAPESP e CNPq, pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

1. Reynolds, W.L.; *Prog. Inorg. Chem.*, (1970), 12, 1.
2. Davies, J.A.; *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.*, (1981), 24, 115.
3. Osorio, V.K.L.; Vanin, J.A.; *Química Nova*, (1983), 6, 90.
4. Monti-Bragadin, C.; Ramani, L.; Sawyer, L.; Mestroni, G.; Zasinovich, G.; *Antimicrob. Agents and Chemotherapy*, (1975), 7, 825.
5. James, B.R.; *Inorg. Chim. Acta Rev.*, (1970), 4, 73.
6. Sutin, N.; Creutz, C.; *Pure Appl. Chem.*, (1980), 52, 2717.
7. Levine, L.M.A.; Holten, D.; *J. Phys. Chem.*, (1988), 92, 714.
8. James, B.R.; Ochiali, E.; Rempel, G.L.; *Inorg. Nucl. Chem. Letters*, (1971), 7, 781.
9. Riley, D.P.; *Inorg. Chem.*, (1983), 22, 1965.
10. Riley, D.P.; Shumate, R.E.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1984), 106, 3179.
11. Evans, I.P.; Spencer, A.; Wilkinson, G.; *J. Chem. Soc., Dalton*, (1973), 2, 204.
12. Hudali, H.A.; Kingston, J.V.; Tayim, H.A.; *Inorg. Chem.*, (1979), 18, 1391.
13. Farrell, N.; de Oliveira, G.; *Inorg. Chim. Acta*, (1982), 66, L-61.
14. Taqui Khan, M.M.; Mohuiddin, R.; *Polyhedron*, (1983), 2, 1247.
15. Ravindar, V.; Lingaiah, P.; Reddy, K.L.; *Inorg. Chim. Acta*, (1984), 87, 35.
16. Grigoratos, A.; Katsaros, N.; *Inorg. Chim. Acta*, (1985), 108, 41.
17. Taqui Khan, M.M.; Reddy, V.V.S.; *Inorg. Chem.*, (1986), 25, 208.
18. Reddy, K.L.; Lingaiah, P.; Reddy, K.V.; *Polyhedron*, (1986), 5, 1519.
19. Marzin, C.; Tarrago, G.; Gal, M.; Zidame, I.; Hours, T.; Lerner, D.; Andrieux, C.; Gampp, H.; Savéant, J.M.; *Inorg. Chem.*, (1986), 25, 1775.
20. Satyarayama, T.; Reddy, K.V.; *Proc. Indian Acad. Sci., Chem. Sci.*, (1987), 99, 237.
21. Sellmann, D.; Binker, G.; Moll, M.; Campana, C.E.; *Inorg. Chim. Acta*, (1984), 87, 35.
22. Taqui Khan, M.M.; Swamy, B.; *Inorg. Chem.*, (1987), 26, 178.
23. Taqui Khan, M.M.; Rama Rao, E.; *Polyhedron*, (1988), 7, 29.
24. Rodhes, L.F.; Sorato, C.; Venanzi, L.M.; Bachechi, F.; *Inorg. Chem.*, (1988), 27, 604.
25. Akasheh, T.S.; Marji, D.; Al-ahmed, Z.M.; *Inorg. Chim. Acta*, (1988), 141, 125.
26. Taqui Khan, M.M.; Roy, P.S.; Venkatasubramanian, K.; Khan, N.H.; *Inorg. Chim. Acta*, (1990), 176, 49.
27. Crayston, J.A.; Cupertino, D.C.; Forster, H.S.; *Synt. Met.*, (1990), 35, 365.
28. Henn, M.; Alessio, E.; Mestroni, G.; Calligaris, M.; Attia, W.M.; *Inorg. Chim. Acta*, (1991), 187, 39.
29. Alessio, E.; Mestroni, G.; Nardin, G.; Attia, W.M.; Calligaris, M.; Sava, G.; Zorzet, S.; *Inorg. Chem.*, (1988), 27, 4099.
30. Oliveira, D.; *Estrutura e Reatividade de Sulfóxidos de Rutenio com Bases Heretocíclicas Nitrogenadas*, Tese de Doutorado, Instituto de Química - USP, São Paulo (1990).
31. Toma, H.E.; Oliveira, D.; *Polyhedron*, (1991), 10, 1699.
32. Cauci, S.; Alessio, E.; Mestroni, G.; Quadrioglio, F.; *Inorg. Chim. Acta*, (1987), 137, 19.
33. Chan, P.K.L.; Chan, P.K.H.; Frost, D.C.; James, B.R.; Skov, K.A.; *Can. J. Chem.*, (1988), 66, 117.
34. Sarma, U.C.; Sarma, K.P.; Poddar, R.K.; *Polyhedron*, (1988), 7, 1727.
35. Sarma, U.C.; Poddar, R.K.; *Polyhedron*, (1988), 7, 1737.
36. Jaswal, J.S.; Rettig, S.J.; James, B.R.; *Can. J. Chem.*, (1990), 68, 1808.
37. Alessio, E.; Balducci, G.; Calligaris, M.; Costa, G.; Attia, W.M.; Mestroni, G.; *Inorg. Chem.*, (1991), 30, 609.
38. Costa, G.; Balducci, G.; Alessio, E.; Tavagnacco, C.; Mestroni, G.; *J. Electroanal. Chem.*, (1990), 296, 57.
39. Gilbert, J.D.; Rose, D.; Wilkinson, G.; *J. Chem. Soc. (A)*, (1970), 2765.
40. Antonov, P.G.; Kukushkin, Yu.N.; Knnov, V.I.; Ionin, B.I.; *Zh. Neorg. Khim.*, (1978), 23, 441.
41. Mecer, A.; Trotter, J.; *J. Chem. Soc., Dalton*, (1975), 2480.
42. Bora, T.; Singh, M.M.; *J. Inorg. Nucl. Chem.*, (1976), 38, 1815.
43. Oliver, J.D.; Riley, D.P.; *Inorg. Chem.*, (1984), 23, 156.
44. Bora, T.; Singh, M.M.; *Transition Met. Chem.*, (Weinheim, G.), (1978), 3, 27.
45. Ruiz-Ramirez, L.; Stephenson, T.A.; Switkes, E.S.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, (1973), 1770.
46. Sarma, U.C.; Poddar, R.K.; *Polyhedron*, (1988), 7, 2627.
47. Davies, A.R.; Einstein, F.W.B.; Farrell, N.P.; James, B.R.; McMillan, R.S.; *Inorg. Chem.*, (1978), 17, 1965.
48. Ashworth, T.V.; Singleton, E.; Hough, J.J.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, (1977), 1809.
49. McMillan, R.S.; Mercer, A.; James, B.R.; Trotter, J.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, (1975), 1006.
50. Paul, B.C.; Sarma, V.C.; Poddar, R.K.; *Inorg. Chim. Acta*, (1991), 179, 17.
51. Heath, G.A.; Lindsay, A.J.; Stephenson, T.A.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, (1982), 2429.
52. Bora, T.; Singh, M.M.; *Zh. Neorg. Khim.*, (1975), 20, 419.
53. Bora, T.; Singh, M.M.; *J. Inorg. Nucl. Chem.*, (1977), 39, 2282.
54. Yapp, D.T.T.; Jaswal, J.; Rettig, S.J.; James, B.R.; Skov, K.A.; *Inorg. Chim. Acta*, (1990), 177, 199.
55. Alessio, E.; Milani, B.; Mestroni, G.; Calligaris, M.; Faleschini, P.; Attia, W.M.; *Inorg. Chim. Acta*, (1990), 177, 255.
56. Price, J.H.; Williamson, H.N.; Schramm, R.F.; Wayland, B.B.; *Inorg. Chem.*, (1972), 11, 1280.
57. Farrell, N.; de Oliveira, N.G.; *Inorg. Chim. Acta*, (1980), 44, L 255.
58. Riley, D.P.; *Inorg. Chim. Acta*, (1985), 99, 5.
59. Chan, P.K.L.; James, B.R.; Frost, D.C.; Chan, P.K.H.; Hu, H.L.; Skov, K.A.; *Can. J. Chem.*, (1989), 67, 508.
60. Riley, D.P.; Oliver, J.D.; *Inorg. Chem.*, (1986), 25, 1814.
61. Riley, D.P.; Oliver, J.D.; *Inorg. Chem.*, (1986), 25, 1821.
62. Riley, D.; Lyon, III, I.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, (1991), 157.
63. Riley, D.P.; Oliver, J.D.; *Inorg. Chem.*, (1986), 25, 1825.
64. Barnes, J.R.; Goodfellow, R.J.; *J. Chem. Research (S)*, (1979), 350.
65. Silva, D.O.; Toma, H.E.; *An. VIII Simp. Brasil. Eletroq. Eletroanal.*, (1992), 337.
66. Yeh, A.; Scott, N.; Taube, H.; *Inorg. Chem.*, (1982), 21, 2542.
67. Toma, H.E.; Araki, K.; *J. Coord. Chem.*, (1991), 24, 1.
68. Caroling, G.; Rajaram, J.; Kuriacose, J.C.; *J. Chem. Kinet.*, (1990), 22, 1137.
69. Bressan, M.; Morvillo, A.; Romanello, G.; *Inorg. Chem.*, (1990), 29, 2976.

70. Mestroni, G.; Zassinovich, G.; Alessio, E.; Bontempi, A.; *Inorg. Chim. Acta*, (1987), **137**, 63.
71. Sava, G.; Zorvet, S.; Perissin, L.; Mestroni, G.; Zassinovich, G.; Bontempi, A.; *Inorg. Chim. Acta*, (1987), **137**, 69.
72. Sava, G.; Pacos, S.; Zorzet, S.; Alessio, E.; Mestroni, G.; *Pharmacol. Res.*, (1989), **21**, 617.
73. Alessio, E.; Xu, Y.; Cauci, S.; Mestroni, G.; Quadrifoglio, F.; Viglino, P.; Marzilli, L.G.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1989), **111**, 7068.
74. Cauci, S.; Viglino, P.; Esposito, G.; Quadrifoglio, F.; *J. Inorg. Biochem.*, (1991), **43**, 739.
75. Farrell, N.P.; *Transition Metals Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents*, Kluwer Academic Publishers, London, (1989).
76. Chan, P.K.L.; Skov, K.A.; James, B.R.; Farrell, N.P.; *Chem. Biol. Interactions*, (1986), **59**, 247.
77. Toma, H.E.; Silva, D.O.; *Chromatographia*, (1991), **32**, 54.

Publicação financiada pela FAPESP