

Rutênio (Ru): Propriedades, compostos de coordenação e aplicações catalíticas e farmacológicas

Ruthenium (Ru): Properties, coordination compounds, and catalytic and pharmacological applications

Rutenio (Ru): Propiedades, compuestos de coordinación y aplicaciones catalíticas y farmacológicas

Recebido: 09/01/2025 | Revisado: 13/01/2025 | Aceitado: 13/01/2025 | Publicado: 18/01/2025

Leonardo Marmo Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-1741>
Universidade Federal de São João Del Rei, Brasil
E-mail: leonardomarmo@gmail.com.br

Juliana Pereira Lyon

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-8311>
Universidade Federal de São João Del Rei, Brasil
E-mail: julianalyon@ufsj.edu.br

Resumo

O rutênio (Ru) é um metal da segunda série de transição conhecido por sua versatilidade em termos de aplicações. Membro da família do ferro (Fe), juntamente com o ósmio (Os), tem variadas utilizações, desde a participação em ligas metálicas até a aplicação em diversos protótipos de fármacos. O rutênio (Ru) tem uma química de coordenação muito rica, o que também contribui para a sua variabilidade de empregos, inclusive como catalisador. O objetivo do presente artigo é discutir aspectos fundamentais da química do rutênio e algumas de suas aplicações. Uma estratégia que já vem sendo considerada, mas que requer maiores avanços, consiste na utilização de complexos de rutênio (Ru) em associação medicamentosa com outros fármacos convencionais (Lin, 2018). É possível que resultados altamente promissores advenham desta tática de tratamento e novos avanços no combate ao câncer e às doenças infecciosas poderiam ser alcançados.

Palavras-chave: Câncer; Complexo metálico; Fotosensibilizador; Sonda; Terapia Fotodinâmica (TFD).

Abstract

Ruthenium (Ru) is a second transition series metal known for its versatility in terms of applications. A member of the iron (Fe) family, together with osmium (Os), it has varied uses, from participation in metal alloys to application in various drug prototypes. Ruthenium (Ru) has a very rich coordination chemistry, which also contributes to its variability of uses, including as a catalyst. The aim of this article is to discuss fundamental aspects of ruthenium chemistry and some of its applications. One strategy that has already been considered, but that requires further advances, consists of using ruthenium (Ru) complexes in combination with other conventional drugs (Lin, 2018). It is possible that highly promising results will arise from this treatment tactic and new advances in the fight against cancer and infectious diseases could be achieved.

Keywords: Cancer; Metallic complex; Photosensitizer; Probe; Photodynamic Therapy (PDT).

Resumen

El rutenio (Ru) es un metal de la segunda serie de transición conocido por su versatilidad en términos de aplicaciones. Miembro de la familia del hierro (Fe), junto con el osmio (Os), tiene usos variados, desde la participación en aleaciones metálicas hasta la aplicación en diversos prototipos de fármacos. El rutenio (Ru) tiene una química de coordinación muy rica, lo que también contribuye a su variabilidad de usos, incluso como catalizador. El objetivo de este artículo es discutir aspectos fundamentales de la química del rutenio y algunas de sus aplicaciones. Una estrategia que ya se está considerando, pero que requiere mayores avances, consiste en el uso de complejos de rutenio (Ru) en asociación medicinal con otros fármacos convencionales (Lin, 2018). Es posible que con esta tática de tratamiento se obtengan resultados muy prometedores y se logren nuevos avances en la lucha contra el cáncer y las enfermedades infecciosas.

Palabras clave: Câncer; Complejo metálico; Fotosensibilizador; Sonda; Terapia Fotodinâmica (TFD).

1. Introdução

O grupo oito (8) da Tabela Periódica, também chamado grupo do Ferro, é constituído por ferro (Fe), rutênio (Ru) e ósmio (Os). Enquanto o ferro (Fe) é o quarto elemento mais abundante da crosta da Terra, rutênio (Ru) e Ósmio (Os) são

considerados elementos raros, encontrados no estado metálico associados a metais do grupo da platina (Pt) e também aos chamados “metais moeda” (cobre (Cu), prata (Ag) e ouro (Au) (Lee, 1993).

Enquanto o ferro (Fe) é considerado o metal de transição mais importante nos seres vivos, rutênio (Ru) e ósmio (Os), tal como acontece com muitos metais da segunda e terceira séries de transição (neste cenário, o Molibdênio (Mo) seria uma importante exceção), não costumam ser encontrados, natural e fisiologicamente, em meio biológico.

O rutênio (Ru) costuma ser empregado em ligas metálicas com paládio (Pd) e platina (Pt) (Lee, 1993).

O estado de oxidação mais estável para o rutênio (Ru) é Ru^{3+} (Lee, 1993), muito embora o estado de oxidação Ru^{2+} ser buscado com frequência visando a várias aplicações. De fato, $Ru(II)$ é um frequente centro de coordenação de um elevado número de complexos metálicos, os quais são aplicados com variadas finalidades. $Ru(IV)$ também pode ser encontrado, mas, como se trata de um estado de oxidação menos estável e altamente oxidante, não tem sido tão sistematicamente pesquisado, tal como ocorre com os cátions $Ru(II)$ e $Ru(III)$.

Nas últimas décadas, a química de coordenação do rutênio (Ru), incluindo sua química organometálica, tem crescido em níveis sem precedentes, sendo que tal ampliação poderia ser atribuída a diversos fatores, entre os quais a versatilidade do rutênio (Ru) com relação aos seus mecanismos de transferência eletrônica (Dragutan, 2015).

No que se refere às aplicações biológicas de complexos metálicos de rutênio (Ru), é digno de nota que alguns compostos de Ru têm recebido destaque por oferecerem maior eficácia contra células cancerígenas quando comparados com os tradicionais complexos metálicos de platina (Pt) (Shriver, 2008). De fato, os primeiros testes envolvendo aplicações de complexos de rutênio (Ru) contra o câncer buscavam mimetizar a ação da referência “cisplatina”. No entanto, os complexos de Ru mostraram uma variedade de mecanismos de ação, abrangendo geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) e outros tipos de ações de estresse (Mjos, 2014).

Entre tais complexos, os compostos de $Ru(III)$, como, por exemplo, o *fac*- $[RuCl_3(NH_3)_3]$, têm obtido interessantes resultados (Shriver, 2008). De fato, esse tipo de complexo atuaria como fonte de $Ru(III)$, íon que seria carregado para as células cancerosas pela metaloproteína chamada “transferrina”. Após a inserção do íon de rutênio (Ru) em meio intracelular, sobretudo em condições de baixa concentração de oxigênio (O_2), o íon $Ru(III)$ seria reduzido, *in vivo*, a $Ru(II)$. O fato de rutênio (Ru) ser da família do Ferro (Fe), encontrando-se diretamente abaixo do Fe na Tabela Periódica, provavelmente, estaria associado a significativa captura dos íons de Ru pela metaloproteína transportadora transferrina. De qualquer maneira, os resultados seriam promissores para a constituição de protótipos de fármacos para atuar contra diversos tipos de câncer (Andrade, 2022; Shriver, 2008).

Ademais, complexos de Ru têm sido investigados como potenciais agentes quimioterápicos, antimicrobianos e antiparasitários (Southam, 2017).

O objetivo do presente artigo é discutir aspectos fundamentais da química do rutênio e algumas de suas aplicações. Uma estratégia que já vem sendo considerada, mas que requer maiores avanços, consiste na utilização de complexos de rutênio (Ru) em associação medicamentosa com outros fármacos convencionais (Lin, 2018). É possível que resultados altamente promissores advenham desta tática de tratamento e novos avanços no combate ao câncer e às doenças infecciosas poderiam ser alcançados.

2. Metodologia

O presente manuscrito representa um artigo de revisão de literatura (“Revisão Narrativa de Literatura” (Pereira, 2018)), o qual foi elaborado por meio de uma avaliação de importantes publicações relacionadas ao tema central. De fato, esse estudo foi desenvolvido com uma atenção voltada a referências clássicas e artigos representativos das subáreas da química e ciências correlacionadas, abordadas direta e/ou indiretamente neste trabalho. Tais referências foram consideradas e

organizadas, no presente texto, de maneira multidisciplinar e acessível. Para a pesquisa inicial, utilizou-se a base de dados Google Scholar e, as palavras de busca utilizada foram: câncer; complexo metálico; fotosensibilizador; sonda; terapia fotodinâmica (TFD).

3. Resultados e Discussão

3.1 A descoberta do elemento rutênio (Ru)

A descoberta do elemento químico rutênio (Ru) ocorreu no século XIX e está associada principalmente a três (3) importantes nomes: o químico polonês J. Sniadecki (1768-1838), o químico russo G. W. Osann e o químico russo Karl Karlovich Klaus (1796-1864). Sniadecki, em 1808, e Osann, vinte (20) anos depois, alegaram ter descoberto o elemento químico de número atômico 44, mas nenhum de seus pares foi apto a repetir seus resultados, confirmando tais alegações. No ano de 1844, K. K. Klaus foi bem-sucedido ao provar a descoberta do elemento 44, a partir de fontes de platina (Pt) dos Montes Urais, na Rússia. Klaus sugeriu o nome rutênio (Ru), uma vez que “Rutênia” era o nome ancestral da Rússia (Sahu, 2018; Seehra, 2018).

3.2 A química de coordenação do Rutênio (Ru)

A energia e a extensão radial dos orbitais 4d fornecem propriedades interessantes para o rutênio (Ru) como centro de coordenação. Aminas de rutênio (Ru), por exemplo, abrangendo tanto tetraaminas como pentaaminas, possuem uma certa inércia em termos de reações de troca de ligantes e uma alta reatividade em se tratando de reações de transferência de elétrons. De fato, a interconversão Ru(II)/Ru(III) é rápida e ocorre sem significativas mudanças no arranjo espacial do respectivo complexo (Toledo, 2005).

Ambos os estados de oxidação (II e III) são acessíveis para o rutênio (Ru), formando complexos octaédricos relativamente inertes e apresentando rotas sintéticas bem estabelecidas, o que abrange um considerável controle sobre aspectos estereoquímicos e fotofísicos (Li, 2015).

Nas décadas passadas, algumas publicações focaram, igualmente, na chamada química dos clusters de rutênio, os quais apresentam propriedades interessantes em função da proximidade dos íons metálicos, o que permite que tais cátions interajam mutuamente, magnética e eletronicamente (Alexiou, 2000).

Uma das áreas que mais tem recebido atenção da química de coordenação do rutênio (Ru) é sua química organometálica. De fato, a química organometálica, inclusive abrangendo os chamados “ligantes carbenos”, apresenta grande relevância tanto em catálise como que química biológica (Ott, 2017). Nesse contexto, a química dos “carbenocomplexos de rutênio (Ru)” é relevante tanto do ponto de vista catalítico como em se tratando de estudos bioinorgânicos.

3.3 Complexos de Rutênio (Ru) como catalisadores

A aplicação de compostos de coordenação de rutênio (Ru) como catalisadores vêm crescendo de forma substancial nas últimas décadas. Tais aplicações envolvem áreas como a fotocatalise (Han, 2022).

Assim sendo, a chamada “química organorutênica” ou “química dos compostos organorutênicos” tem recebido grande atenção. Trata-se de compostos organometálicos que apresentam pelo menos uma (1) ligação carbono(C)-rutênio(Ru). Tais compostos têm atraído atenção pelo seu potencial em áreas como eletrônica e ciência de materiais (Stein, 2000). Além disso, catalisadores deste tipo têm sido considerados para o combate ao câncer (Babak, 2018), aumentando, significativamente, a sua relevância mercadológica.

Um exemplo interessante são os compostos Ru(II)-terpiridinas, os quais têm sido extensivamente estudados, uma vez que, apresentando comportamentos eletroquímicos e fotoquímicos muito bem definidos, têm sido testados em vários processos catalíticos, tais como redução de CO₂, redução de próton e oxidação da água (Stein, 2023).

Dentro desse contexto, uma das áreas que merece destaque é a metátese de olefinas, que constitui um método para a construção de ligações duplas carbono-carbono e na qual complexos organometálicos de rutênio (Ru) têm apresentado atuação de destaque. De fato, os catalisadores de Ru, utilizando carbenos heterocíclicos como ligantes representam compostos de referência nessa subárea (Ma, 2023).

Um exemplo extraordinário dessa ampliação pode ser identificado pelo aumento do número de publicações especificamente centradas no referido tema. De fato, em 1990, apenas 35 publicações abordavam a metátese de olefinas e ao final desta mesma década, em 1999, 250 artigos sobre tal tópico foram publicados (Frederico, 2005).

Realmente, em 1992, Robert Howard Grubbs (1942-2021) e colaboradores publicaram o primeiro complexo molecular metal-carbeno bem definido, o qual é ativo para a polimerização do norborneno assim como é estável na presença de solventes próticos. Em 1995, Grubbs publicou novos catalisadores definidos molecularmente, caracterizando a chamada “primeira geração dos catalisadores de Grubbs” (Silva, 2010).

Os catalisadores de Grubbs de primeira geração foram substancialmente superados pelos catalisadores de segunda geração (os catalisadores de carbeno solúvel, desenvolvido por Richard Schrock, uma vez que um ligante de fosfina é substituído pelo carbeno), pois estes apresentam maior atividade química, com maior estabilidade e resistência à umidade do ar.

Catalisadores de Grubbs e catalisadores de Hoveyda-Grubbs, os quais são baseados em rutênio(II), ainda permanecem como relevantes referências em se tratando de catalisadores, em função de uma série de características favoráveis aos seus respectivos usos (Al-Enezi, 2021; Rajkiewicz, 2022).

Vale registrar que o trabalho de Grubbs receberia especial destaque com a outorga do Prêmio Nobel de Química a este pesquisador no ano de 2005, juntamente com Richard Schrock e Yves Chauvin, devido justamente ao desenvolvimento do método de metátese na síntese orgânica.

3.4 Complexos de Rutênio (Ru) modificando superfícies

É digna de nota a aplicação de alguns complexos de rutênio (Ru), sobretudo pentaciano-rutenatos como modificador de superfícies (monocamadas automontáveis) para uma série de aplicações, tais como para atuar em reações de transferência de elétrons de citocromo c heterogêneo (Diógenes, 2001; Diógenes, 2003).

3.5 A atuação biológica de complexos de Rutênio (Ru)

A versatilidade do rutênio (Ru) como centro de coordenação tem sido amplamente constatada já há um bom tempo. Em um determinado momento, percebeu-se, igualmente, uma significativa relevância biológica de diversos complexos de Ru, em diferentes áreas de aplicação.

A grande relevância biológica dos complexos de rutênio (Ru), em um primeiro momento, poderia até parecer surpreendente, uma vez que o Ru não é um metal da primeira série de transição com uma intrínseca ocorrência e importância biológica, tal como o manganês (Mn) (Moreira, 2024a), o Ferro (Fe) (Stadler, 1988; Walker, 1999; Sima, 1997; Moreira, 2023b) o cobalto (Co) (Moreira, 2023a) ou o cobre (Cu) (Moreira, 2024b). Ademais, Ru não apresenta uma significativa toxicidade, o que, igualmente, não gerou, durante substancial período, um maior interesse em tal elemento, especificamente dentro do campo da toxicologia.

Apesar dos supracitados aspectos, a priori menos atrativos, o emprego em tecidos vivos dos complexos de rutênio vem crescendo ano após ano. A aplicabilidade biológica de complexos de rutênio (Ru) está relacionada a alguns fatores (Hafeez, 2022; Allardyce, 2001):

a) Significativo número de estados de oxidação acessíveis em meio biológico, como é o caso de Ru(II), Ru(III) e Ru(IV).

De fato, em sistemas biológicos, glutatona, ascorbato e proteínas transferidoras de elétron são aptas a reduzir Ru(III) e Ru(IV), enquanto oxigênio molecular (O_2) e citocromo oxidase podem facilmente oxidar Ru(II). Assim sendo, a forma mais ativa Ru(II), ao deixar ambientes de baixa concentração de oxigênio (O_2), pode ser convertida em Ru(III), que, em alguns casos, poderia ser considerada uma pró-droga, a qual, ao ser ativada por redução monoelétrica, poderia ser mais ativa contra células-alvo (Allardyce, 2001).

b) Taxa de troca de ligantes relativamente rápida (quando o respectivo complexo apresenta coordenações lábeis, o que também é uma propriedade passível de controle), dentro de uma faixa de tempo que corresponde aproximadamente à faixa de tempo associada a processos de divisão celular;

c) Significativa probabilidade de gerar fortes interações metal-biomoléculas;

d) Habilidade do rutênio (Ru) mimetizar o ferro (Fe), podendo ligar-se a determinadas biomoléculas (Hafeez, 2022).

e) Cinética de troca de ligantes dentro de uma faixa de tempo próxima àquela apresentada por complexos de platina(II) (Pt(II)).

De fato, aquilo que alguns autores chamam de “rutenioterapia” tem progredido consistentemente, abrangendo interessantes resultados envolvendo testes biológicos *in vitro* e *in vivo* (Sahu, 2023).

É relevante registrar que parte da atuação biológica dos complexos de rutênio (Ru) está relacionada ao fato desse elemento ser do mesmo grupo/família do Ferro (Fe), que é o metal de transição mais importante do meio biológico. Essa proximidade química é ilustrada, literalmente, pelo fato Ru estar posicionado diretamente abaixo do Fe na Tabela Periódica. De fato, tem sido observado que Ru tende a mimetizar algumas propriedades do Fe quando ligado a biomoléculas, tanto no que se refere a atuações fisiológicas como em relação a ações consideradas toxicológicas (Matshwele, 2020).

Desta forma, alguns processos químicos que podem ocorrer com o Ferro (Fe) em meio biológico, poderiam acontecer, igualmente, com o rutênio (Ru), elemento da segunda série de transição, da família do Ferro (Fe), e que apresenta, por conseguinte, uma certa semelhança com o Ferro em termos de propriedades físico-químicas e reacionais. De fato, uma série de processos de transporte de íons de Fe, por exemplo, através da metaloproteína chamada “transferrina”, poderia ser acessada para que o transporte de íons de Ru também ocorresse de maneira semelhante.

Complexos de rutênio (Ru) também têm sido considerados interessantes sondas para macromoléculas biológicas, tais como o ácido desoxirribonucleico (DNA). De fato, complexos de Ru seriam hidrossolúveis e relativamente controláveis no que diz respeito a eventuais trocas de ligantes. Em alguns casos, poderia ser necessária uma baixa reatividade química nos seis (6) sítios de coordenação, mas, ainda assim, uma certa sensibilidade à estrutura polimérica ou ao ambiente químico da biomolécula, o que nem sempre é trivial de ser obtido em complexos metálicos, mas que consiste em um comportamento químico que tem sido identificado em alguns complexos de Ru (Jenkins, 1992).

Na literatura especializada, tem sido observada uma significativa relevância biológica tanto para complexos de Ru(III) como para complexos de Ru(II), normalmente, em ambos os casos, apresentando uma configuração eletrônica de baixo-spin (Ru(III), d^5 , baixo-spin e Ru(II), d^6 , baixo-spin). Por exemplo, complexos de Ru(II) e Ru(III) têm sido aplicados em terapias contra o câncer e complexos de Ru(II) tem sido empregados como compostos liberadores de óxido nítrico (NO) (também conhecido como óxido de nitrogênio (NO)), visando à liberação da molécula de NO em determinados sítios específicos nos quais seja possível diferentes tipos de efeito.

O direcionamento de complexos de Ru(II) a sítios específicos, por exemplo, pode ser otimizado através da modulação da lipofilicidade de tais complexos, o que poderia ser desenvolvido por meio da troca de ligantes (Zeng, 2017).

No caso da atuação anticâncer de complexos de Ru(II) e Ru(III), tais compostos de coordenação têm sido propostos como opções de substituição do já histórico emprego de “cisplatina” (*cis*-diaminodichloroplatina(II), [*cis*-Pt^{II}(NH₃)₂Cl₂]), e mesmo de seus análogos de segunda geração, como agente anticâncer. De fato, complexos de Ru(III), tais como *fac*-[RuCl₃(NH₃)₃] and *cis*-[RuCl₂(NH₃)₄]Cl demonstraram significativa atividade anticâncer (Lazarevic, 2017).

Especificamente no caso dos complexos de rutênio(II), um dos efeitos mais procurados com o emprego de nitrosiloro rutênio(II) complexos é a liberação da molécula de NO para ação vasodilatadora, de preferência com o maior controle possível do local de liberação biológica.

É interessante acrescentar que o sistema Ru-NO pode existir em três (3) diferentes formas isoméricas, sendo um protótipo de agente “fotossensor”, através das eventuais trocas entre as três isoformas de Ru-NO. Cada uma das isoformas possui diferentes propriedades físico-químicas, com um comportamento fotocromico bem particular (Kostin, 2023).

3.6 Complexos de Rutênio (Ru) como agentes quimioterápicos antitumorais

O trabalho de Rosenberg, em 1865, sobre a atividade antitumoral da conhecida “cisplatina”, isto é, do complexo metálico *cis*-diaminodichloro-platina(II), tornou-se uma grande referência para aplicações de complexos com fins terapêuticos (Nikolaou, 2018).

O desenvolvimento contínuo de complexos metálicos aplicados como metalofármacos tem sido promovido com o objetivo de superar a resistência à droga e aos efeitos colaterais da chamada “cisplatina” (Tfouni, 2012). Como candidatos a sucessores da “cisplatina”, têm sido testados complexos de diferentes centros metálicos, tais como rênio (Re) (Simpson, 2017), entre outros.

De fato, a chamada “cisplatina” apresenta algumas limitações, incluindo pobre seletividade, toxicidade contra células normais e crescente “quimioresistência” (Lee, 2020). A citotoxicidade da “cisplatina” seria, basicamente, devido à capacidade de ligação ao ácido desoxirribonucleico (DNA). No entanto, tanto a cisplatina como outros fármacos análogos, tais como carboplatina e oxaliplatina, possuem elevadas toxicidades sistêmicas, além de serem pouco efetivas contra vários tipos de células cancerígenas e contra a fase metastática (Nikolaou, 2018).

Têm sido testados complexos de rutênio monucleares e multinucleares, objetivando uma superação das propriedades dos complexos referenciais utilizados contra o câncer, notadamente dos complexos de platina (Pt), “cisplatina” e seus análogos. Os resultados têm demonstrado promissoras tendências para alguns dos complexos avaliados, tanto em relação aos complexos de platina(Pt) de primeira como aqueles de segunda geração (Gorle, 2014). Realmente, alguns complexos de rutênio (Ru) têm sido avaliados como agentes anticâncer, através de estudos *in vitro* e *in vivo*, apresentando resultados promissores (Araujo-Neto, 2023).

O ácido desoxirribonucleico (DNA) tem sido considerado o principal alvo para complexos de rutênio (Ru), muito embora também tem sido estudada a interação entre complexos de Ru e diversas proteínas, tais como as proteínas séricas humanas, albumina sérica humana (ASH) e transferrina (Tf) (Simovic, 2019). Além destas biomoléculas, também pode ser citado o ácido ribonucleico (RNA) como potencial alvo para complexos de Ru (Li, 2015).

No que se refere à forma de interação dos complexos de rutênio (Ru) com as biomoléculas, é interessante registrar que tais contatos podem acontecer tanto via ligações covalentes propriamente consideradas, como através de outros tipos de interações químicas. Complexos inertes de polipiridilrutênio(II), por exemplo, podem interagir com DNA e RNA reversivelmente, via ligação ou intercalação de sulcos, através de atração eletrostática. Tal interação pode produzir respostas

biológicas diferentes àquelas observadas para complexos de Ru que se ligam covalentemente ao seu alvo biológico, tanto em termos de atividade quanto no que se refere à toxicidade (Li, 2015).

Por conseguinte, em princípio, seria possível modular, através da inércia/estabilidade dos ligantes utilizados nos complexos de Ru, o tipo de interação com as biomoléculas-alvo, o que permitiria controlar a citotoxicidade e as reações adversas.

De fato, têm sido identificadas diferentes concentrações, para distintos complexos de rutênio (Ru) (cada um deles com ligantes diferentes), em mitocôndrias e no núcleo das células-alvo (Gandioso, 2022).

Os mecanismos de troca de ligantes de complexos de Pt(II), tetracoordenados de geometria quadrática-planar, e de Ru(II) ou Ru(III), hexacoordenados de geometria octaédrica, tendem a ser significativamente diferenciados, uma vez que, em princípio, os mecanismos que envolvem as reações de complexos de Pt(II) seriam associativos (intermediários de reação pentacoordenados) ao passo que os mecanismos relacionados aos complexos de Ru deveriam ser dissociativos (intermediários de reação pentacoordenados). No entanto, os complexos de platina (Pt) e rutênio (Ru) tendem a trocar seus respectivos ligantes dentro de uma mesma faixa de intervalo de tempo, de uma (1h) a duas horas (2h), o que seria compatível com diversos processos de divisão celular, favorecendo uma interação complexo metálico-biomolécula em um momento e situação decisivas para a determinação de algum tipo de mecanismo de morte celular (Reedijk, 2008). Portanto, a referida semelhança também poderia ajudar a compreender a potencial substituição de complexos de Pt(II) por complexos de rutênio (Ru), sobretudo Ru(II), como agente quimioterápico.

As chamadas “metalodrogas” usualmente danificam o DNA ou interrompem o processo de reparo do DNA em células cancerosas, evitando a divisão celular e ativando o processo de apoptose celular (Sahu, 2023). Neste contexto, complexos de rutênio (Ru) com alta afinidade química por DNA (alta predisposição à formação de ligação química ou, pelo menos, uma interação química significativa), tais como polipiridilcompostos ou arenocompostos de Ru(II), parecem acentuar a atividade anticâncer em associação às suas respectivas habilidades para interagir com DNA (Sahu, 2023).

Complexos de rutênio (Ru) ligam a receptores de transferrina sérica, que é altamente expressada em células tumorais, aumentando o número de complexos Ru-transferrina que podem ser entregues no sítio tumoral (Sun, 2021).

Alguns complexos de Ru(II) com areno-ligantes ou ligantes bidentados com átomos N-doadores tem sido identificados como detentores de substancial atividade anticâncer, demonstrando moderada citotoxicidade contra diversos tipos de células humanas tumorais. Tais atividades estariam associadas à significativa ligação dos complexos de Ru(II) a nucleotídeos (Sahu, 2023). Inclusive, fenantroquinonadiiminas, atuando como ligantes de complexos de Ru(II), possuiriam alta constante de ligação com DNA, devido à grande área superficial e ao caráter planar do respectivo ligante, o que proporcionaria um arranjo geométrico adequado para uma sobreposição ótima com os pares de bases do DNA (Sahu, 2023).

Portanto, entre os complexos de metais de transição, os complexos de Ru têm sido sistematicamente testados como protótipos para agentes quimioterápicos contra células tumorais devido à habilidade de ligar e/ou interagir com ácidos nucleicos (DNA e RNA) e proteínas, capacidade de proporcionar cinéticas de troca de ligantes semelhantes àquelas encontradas em complexos de platina (Pt), predominância de apenas dois (2) estados de oxidação acessíveis em meio biológico e habilidade de mimetizar o ferro (Fe) quando interagindo com biomoléculas (Li, 2015).

3.7 Complexos de Rutênio (Ru) como agentes quimioterápicos antimicrobianos

A crescente ocorrência de resistência a vários agentes quimioterápicos tem gerado um senso de urgência no que se refere ao desenvolvimento de novas classes de antimicrobianos. Esta percepção tem sido acentuada pelo fato de que a maioria dos fármacos submetidos a testes clínicos é constituída por derivados orgânicos dos antibióticos atualmente empregados, o que sugere que os novos protótipos podem ser suscetíveis a mecanismos semelhantes de resistência (Munteanu, 2021).

Frei e colaboradores constataram que, em comparação com quase 300.000 compostos orgânicos, os complexos metálicos têm uma “taxa de acerto” (“hit-rate”) significativamente maior em suas atividades contra patógenos bacterianos e fúngicos (Frei, 2020). Estes autores avaliaram 906 compostos metálicos para atividade antimicrobiana, identificando o rutênio (Ru) como o elemento químico mais comumente encontrado em compostos que são não-tóxicos a células eucarióticas, seguido por prata (Ag), paládio (Pd) e irídio (Ir) (Frei, 2020; Munteanu, 2021).

Um dos mecanismos propostos para a ação dos complexos de rutênio (Ru) contra microrganismos sugere que tal ação seria dependente da formação de ligações covalentes diretas entre os íons Ru(II) e as células-alvo, com os ligantes de Ru(II) sendo eliminados por “aqua-ação” ou favorecendo a entrada no meio celular e/ou evitando a oxidação do íon Ru(II) para o menos ativo íon Ru(III) (Southam, 2017).

3.8 Modos de Ação comuns para complexos de rutênio (Ru) contra células tumorais e microrganismos

Em princípio, haveria processos de ação semelhantes para a atuação de complexos de Ru contra células tumorais e microrganismos (Yang, 2018). De acordo com Yang e colaboradores (Yang, 2018), é possível fazer um resumo destes principais modos de ação:

- 1) Papel Funcional: o centro metálico de rutênio (Ru) deve ligar-se ao alvo biológico, sendo que, para isso, o respectivo complexo deve apresentar ligantes lábeis, os quais podem ser deslocados pela biomolécula, que representaria o alvo biológico propriamente considerado presente na célula-alvo.
- 2) Papel estrutural: neste caso, o complexo metálico de rutênio (Ru) é altamente inerte, ou seja, não possui ligantes lábeis, nem possui uma grande variabilidade redox (o que pode ser obtido através de determinadas combinações de ligantes na respectiva primeira série de transição). Assim sendo, o complexo agiria como um “intercalador” ou “insertor”, gerando interações não-covalentes com os alvos biológicos.
- 3) Transportador ou carregador: O complexo metálico de rutênio (Ru), através justamente do centro de coordenação de Ru, atua como um transportador de ligantes ativos. Por conseguinte, pelo menos um dos ligantes do respectivo complexo deve ser uma molécula ativa quimioterapeuticamente.

Neste modo de ação, nós teríamos duas possibilidades:

3.1) Liberador do ligante: o complexo metálico poderia simplesmente liberar a molécula ativa no meio intracelular da célula-alvo ou, pelo menos, no tecido biológico com elevada concentração de células-alvo. Assim, no respectivo tecido ou meio intracelular poderia haver algum processo químico que favoreceria a liberação do ligante de interesse para a ação quimioterápica desejada. Neste caso, o complexo teria um relevante papel farmacocinético, conduzindo os ligantes farmacologicamente ativos para uma liberação no sítio de interesse, em grande quantidade, aumentando a eficácia do respectivo fármaco em comparação com a administração do mesmo livre, isto é, sem estar ligado na primeira esfera de coordenação de um complexo metálico.

3.2) Ativador do ligante: nesta outra possibilidade, o próprio ligante de interesse, ou seja, a molécula quimioterápica coordenada ao centro metálico de Ru apresentaria, enquanto ligante coordenado, uma ação mais efetiva do que na condição de molécula livre. Neste caso, a atuação do ligante-fármaco estaria associada a todo o complexo metálico.

4) Catalisador: o complexo metálico de rutênio atuaria como catalisador de alguma reação de interesse para gerar a citotoxicidade desejada contra a célula tumoral ou microbiana. Por exemplo, a oxidação da glutathione a glutathione dissulfeto, o que levaria a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) e a um maior estresse oxidativo.

5) Inibidor enzimático: especificamente contra as células tumorais, poderíamos acrescentar a ação inibidora enzimática, que tem sido explorada, por exemplo, contra metaloenzimas de zinco, tais como histona deacetilase, anidrase carbônica e matriz metaloproteinases (Ye, 2020).

6) Fotosensibilizador: o complexo metálico de rutênio agiria como um agente fotossensibilizador em terapia fotodinâmica (TFD).

Interessante acrescentar que tanto no papel funcional como no papel estrutural a atração eletrostática poderia desempenhar uma função decisiva. De fato, vários complexos metálicos catiônicos de rutênio (Ru) poderiam ser altamente eficazes para interagir com várias biomoléculas em que predominam a presença de sítios aniônicos, tais como DNA, RNA, algumas moléculas de fosfolípidos e algumas proteínas (Yang, 2018).

3.9 Complexos de Rutênio (Ru) e seus alvos intracelulares bacterianos

Complexos de rutênio (Ru) podem adentrar as células através de processos distintos de seus respectivos ligantes, os quais já podem ser agentes quimioterápicos independentes do restante do composto de coordenação. Por exemplo, complexos mononucleares e binucleares carbonílicos de rutênio tendem a entrar no meio intracelular bacteriano por caminhos e mecanismos desconhecidos, enquanto CO adentra a célula por difusão (Munteanu, 2021). Após adentrar a célula, os respectivos complexos liberam CO, formando espécies inativas, sendo que tanto os complexos que não modificaram suas respectivas esferas de coordenação como aqueles que modificaram e o próprio ligante CO livre podem ser detectados por fatores transcricionais (FTs), gerando mudanças transcricionais (Munteanu, 2021).

3.10 Complexos de Rutênio (Ru) como agentes fotossensibilizadores em Terapia Fotodinâmica (TFD)

Têm sido aplicados complexos de rutênio (Ru) como agentes fotossensibilizadores em Terapia Fotodinâmica (TFD). De fato, complexos que são inertes até serem ativados por absorção de luz visível, podem sofrer perda de ligantes e gerarem ligação a biomoléculas como o DNA, o qual, inevitavelmente, terá sua relação estrutura-atividade fortemente afetada (Howerton, 2012).

Uma das estratégias buscadas tem sido a ação fotodinâmica quando o fotossensibilizador localiza-se na mitocôndria. Os fotossensibilizadores em questão quebrariam a homeostase redox da célula, levando a uma ativação do mecanismo de morte celular mitocôndria-dependente, podendo superar a resistência do câncer (Liu, 2015).

3.11 Complexos de Rutênio (Ru) em Química Supramolecular

A participação de compostos de coordenação de Rutênio (Ru) em complexos multinucleares é amplamente conhecida e crescente na literatura especializada. Tais aplicações envolvem, inclusive, complexos metálicos multinucleares de valências eletrônicas mistas, tais como os compostos que têm sido estudados dentro da subárea que se convencionou denominar “Química Supramolecular”.

Química supramolecular poderia ser considerada como a parte da química que lida com grandes agregados de moléculas ou íons, os quais muitas vezes são chamadas de “supermoléculas”. Neste contexto, a química de coordenação, sobretudo abrangendo complexos multinucleares, constitui uma importante alternativa na elaboração das tais “supermoléculas”.

Na elaboração de grandes estruturas com base em complexos metálicos, a ligação entre as unidades mononucleares pode ser feita através de ligantes pontes ou complexos de ponte, os quais são aptos a formar arranjos elaborados de maneira mono, bi ou tridimensionais (Jorge, 2018).

A química supramolecular seria uma área multidisciplinar e interdisciplinar, a qual abrangeria e requisitaria conceitos e informações oriundos de diferentes áreas, tais como química inorgânica, físico-química, química orgânica e bioquímica. A área supramolecular lida com a associação de diversas espécies químicas, de uma maneira organizada e de forma direcionada a objetivos pré-determinados. Trata-se de uma abordagem de “engenharia molecular”, na qual as estruturas supramoleculares

podem ser projetadas a partir de “blocos pré-formados” visando à construção de uma estrutura maior, envolvendo diferentes componentes, que se unem em arranjos de elevada massa molecular (Toma, 1999).

É importante registrar que complexos metálicos têm sido utilizados como “blocos pré-formados” para construção de arranjos mais complexos, os quais tendem a cumprir determinadas tarefas reacionais que seriam de difícil exequibilidade empregando-se complexos metálicos isolados (mononucleares). Invariavelmente, tais construções necessitam fazer uso de ligantes polidentados, ou seja, ligantes com mais de um sítio doador (átomo responsável pela coordenação/compartilhamento de, pelo menos, um par de elétrons não-ligantes para o centro de coordenação (ácido de Lewis)).

De fato, existem diferentes tipos de ligantes com mais de um átomo doador. Um caso curioso é o do próprio ligante etilenodiaminatetraacetato (EDTA), que é altamente reconhecido pela sua versatilidade enquanto ligante em química de coordenação, pois pode se apresentar como bi, tri, tetra, penta ou até mesmo hexadentado, dependendo das condições do meio químico no qual esteja inserido bem como do centro metálico a ser coordenado (Rein, 2004).

Um grupo de complexos multinucleares que tem sido estudado com especial atenção em função de sua ampla gama de possibilidades reacionais consiste nos chamados “macrociclos tetrarutenados”. Entre os macrociclos empregados, destacam-se os tetrazamacrociclos, como, por exemplo, as porfirinas, as porfirazinas e as ftalocianinas. Em verdade, estes compostos têm sido empregados como uma estrutura central, a qual é envolvida por vários complexos metálicos, os quais podem estar ligados de diferentes formas a este “macrociclo nuclear”. Dentre estes complexos periféricos, vários compostos de rutênio (Ru) têm sido empregados com distintas finalidades (Matsumoto, 2009).

4. Considerações Finais

Como sugestão para trabalhos futuros, é possível identificar diversas áreas promissoras para os complexos de rutênio (Ru) e que requerem maior avanço. Uma delas diz respeito aos mecanismos de reação de tais complexos na sua interação com macromoléculas biológicas visando aos diferentes objetivos terapêuticos (seja como droga (fármaco) propriamente dita, seja como pró-droga), tais como na sua ação contra o câncer (Kanaoujiya, 2023).

Os complexos de Ru, aplicados como agentes quimioterapêuticos, têm diferentes e bem elaborados mecanismos de ação e suas respectivas ações e repercussões necessitam ser mais bem discriminadas para uma avaliação da eficácia e da conveniência de respectivo emprego em cada contexto médico-farmacológico. De fato, até pelo grande número de complexos de rutênio testado, a complexidade de tais mecanismos tende a ser maior do que aquela apresentada por compostos químicos convencionais aplicados em tratamentos diversos, tais como a chamada “cisplatina” no próprio tratamento do câncer.

Uma estratégia que já vem sendo considerada, mas que requer maiores avanços, consiste na utilização de complexos de rutênio (Ru) em associação medicamentosa com outros fármacos convencionais (Lin, 2018). É possível que resultados altamente promissores advenham desta tática de tratamento e novos avanços no combate ao câncer e às doenças infecciosas poderiam ser alcançados.

Referências

- Al-Enezi, M. Y., John, E., Ibrahim, Y. A., & Al-Awadi, N. A. (2021). Highly efficient Ru(II)-alkylidene based Hoveyda-Grubbs catalysts for ring-closing metathesis reactions. *Royal Society of Chemistry Advances*, 11, 3866-76.
- Alexiou, A. D. P., Dovidauskas, S., & Toma, H. E. (2000). Propriedades e aplicações de clusters trinucleares de carboxilatos de rutênio. *Química Nova*, 23(6), 785-93.
- Allardyce, C. S., & Dyson, P. J. (2001). Ruthenium in Medicine: Current Clinical Uses and Future Prospects. *Platinum Metals Reviews*, 45(2), 62-69.
- Andrade, M. H. P. S., Aguiar, J. S., Silva, T. G., Santos, J. M., Silva, W. E., & Belian, M. F. (2022). Estudo da Atividade Antitumoral de um novo complexo de Ru³⁺: Uma proposta para o design de metalofármacos de baixa toxicidade. *Química Nova*, 45, (8), 906-912.
- Araujo-Neto, J. H., Guedes, A. P. M., Leite, C. M., Moraes, C. A. F., Santos, A. L., Brito, R. S., Rocha, T. L., Mello-Andrade, F., Ellena, J., & Batista, A. A. (2023). “Half-Sandwich” Ruthenium Complexes with Alizarin as Anticancer Agents: *In Vitro* and *In Vivo* Studies. *Inorganic Chemistry*, 62(18), 6955-69.

- Babak, M. V., & Wee, H. A. (2018). Chapter 6. Multinuclear Organometallic Ruthenium-Arene Complexes for Cancer Therapy. In: Sigel, A., Sigel, H., Freisinger, E., Sigel, R. K. O. (eds.). *Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents*, 18, 171-98.
- Diógenes, I. C. N., Nart, F. C., Temperini, M. L. A., & Moreira, I. S. The $[\text{Ru}(\text{CN})_5(\text{pyS})]^{4-}$ Complex, an Efficient Self-Assembled Monolayer for the Cytochrome *c* Heterogeneous Electron Transfer Studies. *Inorganic Chemistry*, 40(19), 4884-89.
- Diógenes, I. C. N., Sousa, J. R., Carvalho, I. M. M., Temperini, M. L. A., Tanaka, A. A., & Moreira, I. S. (2003). Self-assembled monolayers formed by $[\text{M}(\text{CN})_5(\text{pyS})]^{4-}$ (M=Fe, Ru) on gold: a comparative study on stability and efficiency to assess the cyt *c* heterogeneous electron transfer reaction. *Dalton Transactions*, (11), 2231-36.
- Dragutan, I., Dragutan, V., & Démonceau, A. (2015). Editorial of Special Issue Ruthenium Complex: The Expanding Chemistry of the Ruthenium Complexes. *Molecules*, 20, 17244-74.
- Frederico, D., Brocksom, U., & Brocksom, T. J. (2005). A reação de metátese de olefinas: reorganização e ciclização de compostos orgânicos. *Química Nova*, 28(4), 692-02.
- 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, A. K., Rutledge, P. J., Sadler, P. J., Todd, M. H., Willans, C. E., Wilson, J. J., Cooper, M. A., & Blaskovich, M. A. T. (2020). Metal complexes as a promising source for new antibiotics. *Chemical Science*, 11, 2627-39.
- Gandioso, A., Vidal, A., Burckel, P., Gasser, G., & Alessio, E. (2022). Ruthenium(II) Polypyridyl Complexes Containing Simple Dioxo Ligands: a Structure-Activity Relationship Study Shows the Importance of the Charge. *ChemBioChem*, 23, e202200398.
- Gorle, A. K., Ammit, A. J., Wallace, L., Keene, F. R., & Collins, J. G. (2014). Multinuclear ruthenium(II) complexes as anticancer agents. *New Journal of Chemistry*, 38, 4049-59.
- Hafeez, J., Bilal, M., Rasool, N., Hafeez, U., Shah, S. A. A., Imran, S., & Zakaria, Z. A. (2022). Synthesis of ruthenium complexes and their catalytic applications: A review. *Arabian Journal of Chemistry*, 15, 104165.
- Han, G., Li, G., Huang, J., Han, C., Turro, C., & Sun, Y. (2022). Two-photon-adsorbing ruthenium complexes enable near infrared light-driven photocatalysis. *Nature Communications*, 13, 2288.
- Howerton, B. S., Heidary, D. K., & Glazer, E. C. (2012). Strained Ruthenium Complexes Are Potent Light-Activated Anticancer Agents. *Journal of the American Chemical Society*, 134(20), 8324-27.
- Jenkins, Y., Friedman, A. E., Turro, N. J., & Barton, J. K. (1992). Characterization of Dipyridophenazine Complexes of Ruthenium(II): The Light Switch Effect as a Function of Nucleic Acid Sequence and Conformation. *Biochemistry*, 31, 10809-16.
- Jorge, H. B., Silva, C. T. P., Nakatami, H. S., Rinaldi, A. W., & De Souza, V. R. (2018). Imobilização de complexo de rutênio contendo base de Schiff na unidade metalo-orgânica UiO-67. *Química Nova*, 41(7), 725-31.
- Kanaoujiya, R., Meenakshi, Srivastava, S., Singh, R., & Musfafa, G. (2023). Recent advances and application of ruthenium complexes in tumor malignancy. *Materials Today: Proceedings*, 72(6), 2822-27.
- Kostin, G. A., Kozlov, R., Bogomyakov, A., Tolstikov, S., Sheven, D. & Korenev, S. New Ruthenium Nitrosyl Complexes Combining Potentially Photoactive Nitrosyl Group with the Magnetic Nitroxide Radicals as Ligands. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, 13371.
- Lazarevic, T., Rilak, A., & Bugarcic, Z. D. (2017). Platinum, Palladium, gold and ruthenium complexes as anticancer agents: Current clinical uses, cytotoxicity studies and future perspectives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 142, 8-31.
- Lee, J. D. (2003). *Química Inorgânica não tão Concisa*[trad. Henrique E. Toma; Koiti Araki, Reginaldo C. Rocha]. Editora Edgar Blücher Ltda., São Paulo-SP, 1ª. ed. (3ª. reimp. da 5ª.ed inglesa).
- Lee, S. Y., Kim, C. Y., & Nam, T. (2020). Ruthenium Complexes as Anticancer Agents: A Brief History and Perspectives. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 5375-92.
- Li, F., Collins, J. G., & Keene, F. R. (2015). Ruthenium complexes as antimicrobial agents. *Chemical Society Reviews*, 44, 2529.
- Lin, K., Zhao, Z-Z., Bo, H-B., Hao, X-J., & Wang, J-Q. Applications of Ruthenium Complex in Tumor Diagnosis and Therapy. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1323.
- Liu, J., Chen, Y., Li, G., Zhang, P., Jin, C., Zeng, L., Ji, L. & Chao, H. (2015). Ruthenium(II) polypyridyl complexes as mitochondria-targeted two-photon photodynamic anticancer agents. *Biomaterials*, 56, 140-153.
- Ma, P., Zhang, J., Wu, X., & Wang, J. (2023). Ruthenium Metathesis Catalysts with Imidazole Ligands. *Catalysts*, 13, 276.
- Matshwele, J. T. P., Nareetsile, F., Mapolelo, D., Matshameko, P., Leteane, M., Nkwe, D. O., & Odisitse, S. (2020). Synthesis of Mixed Ligand Ruthenium (II/III) Complexes and Their Antibacterial Evaluation on Drug-Resistant Bacterial Organisms. *Journal of Chemistry*, 2020, ID 2150219 (19p).
- Matsumoto, M. Y., Toyama, M. M., Mayer, I., Winnischofer, H., Araki, K., & Toma, H. E. (2009). Electronic Conduction and Electrocatalysis by Supramolecular Tetraruthenated Copper Porphyrazine Films. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 20(4), 728-36.
- Mjos, K. D., & Orvig, C. (2014). Metallodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry. *Chemical Reviews*, 114(8), 4540-63.
- Moreira, L. M., Lyon, J. P., Pereira, C., Silva, R. S., & Schultz, M. S. (2024a). Manganês (Mn): Propriedades redox, química de coordenação e implicações biológicas. *Research, Society and Development*, 13(2), 1-9.

- Moreira, L. M., Lyon, J. P., & Teixeira, A. O. (2023a). A relação estrutura-atividade da vitamina b12 e das cobalaminas e suas correlações nutricionais. *Research, Society and Development*, 12(11), e05121143658.
- Moreira, L. M., Teixeira, A. O., & Lyon, J. P. (2023b). A flexibilidade dos anéis macrocíclicos e as diferentes conformações espaciais de compostos macrocíclicos metalados e não-metalados. *Research, Society and Development*, 12(10), e28121043407.
- Moreira, L. M., Teixeira, A. O. & Lyon, J. P. (2024b). Cobre (Cu): Reatividade, compostos de coordenação e atuação biológica. *Research, Society and Development*, 13(3), e5313345291.
- Munteanu, A-C. Uivarosi, V. (2021). Ruthenium Complexes in the Fight against Pathogenic Microorganisms. An Extensive Review. *Pharmaceutics*, 13, 874.
- Nikolaou, S., & Silva, C. F. N. (2018). Considerações sobre textos que tratam do desenvolvimento de metalofármacos de rutênio. *Química Nova*, 41(7), 833-38.
- Ott, L. (2017). Chapter Five – Medicinal Chemistry of Metal *N*-Heterocyclic Carbene (NHC) Complexes [In: *Inorganic and Organometallic Transition Metal Complexes with Biological Molecules and Living Cells*], 147-179.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J. & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica [free e-book/repositório.ufsm.br]. Editora UAB/NTE/UFSM. https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/358/2019/02/Metodologia-da-Pesquisa-Cientifica_final.pdf
- Rajkiewicz, A. A., Kajetanowicz, A. & Grela, K. (2022). Self-Supported Polymeric Ruthenium Complexes as Olefin Metathesis Catalysts in Synthesis of Heterocyclic Compounds. *Catalysts*, 12, 1087.
- Reedijk, J. Metal-Ligand Exchange Kinetics in Platinum and Ruthenium Complexes – Significance for effectiveness as anticancer drugs. *Platinum Metals Reviews*, 52(1), 2-11.
- Rein, F. N., Rocha, R. C. & Toma, H. E. (2004). Química de complexos de (etilenodiaminatetraacetato)Rutenato(III/II). *Química Nova*, 27(1), 106-22.
- Sahu, A. K., Dash, D. K., Mishra, K., Mishra, S. P., Yadav, R., & Kashyap, P. (2018). Properties and Applications of Ruthenium [In: Noble and Precious Metals – Properties, Nanoscale Effects and Applications]. Intech.
- Sahu, G., Patra, S. A., Lima, S., Das, S., Görls, H., Plass, W., & Dinda, R. (2023). Ruthenium(II)-Dithiocarbazates as Anticancer Agents: Synthesis, Solution Behavior, and Mitochondria-Targeted Apoptotic Cell Death. *Chemistry-A European Journal*, 29, e202202694.
- Sahu, V. K., Soni, A. K., Mishra, K. K., & Singh, R. K. (2023). Application of Halides Complexes of Ruthenium (II) in Metallopharmaceuticals and in Material Science: Part-I. *Archives of Pharmacology and Therapeutics*, 5(1), 25-35.
- Seehra, M. S., & Bristow, A. D. (2018). Noble and Precious Metals – Properties, Nanoscale Effects and Applications. Intech
- Shriver, D. F., Atkins, P. W., Overton, T. L., Rourke, J. P., Weller, M. T., & Armstrong, F. A. (2008). Química Inorgânica [Trad. Roberto B. Farias; Cristina M. P. dos Santos], 4ed. Artmed Editora S. A., Porto Alegre-RS.
- Silva, C. P., Lima, F. C. A., Leal, R. C., & Moita Neto, J. M. (2010). Investigação do mecanismo de catálise ROMP do norborneno utilizando métodos de funcional de densidade. *Química Nova*, 33(7), 1444-48.
- Sima, J., & Makanova, J. (1997). Photochemistry of iron(III) complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 160, 161-89.
- Simovic, A. R., Masnikosa, R., Bratsos, I., & Alessio, E. (2019). Chemistry and reactivity of ruthenium(II) complexes: DNA/protein binding mode and anticancer activity are related to the complex structure. *Coordination Chemistry Reviews*, 398, 113011.
- Simpson, P. V., Casari, I., Paternoster, S., Skelton, B. W., Falasca, M., & Massi, M. (2017). Defining the Anti-Cancer Activity of Tricarbonyl Rhenium Complexes: Induction of G2/M Cell Cycle Arrest and Blockade of Aurora-A Kinase Phosphorylation. *Chemistry – A European Journal*, 23, 6518-21.
- Southam, H. M., Butler, J. A., Chapman, J. A., & Poole, R. K. (2017). Chapter One – The Microbiology of Ruthenium Complexes. *Advances in Microbial Physiology*, 71, 01-96.
- Stadler, E. Estudos de Reatividade de Complexos Macrocíclicos de Ferro(II). São Paulo-SP, 143p. Tese (Doutorado) Instituto de Química, Universidade de São Paulo. Brasil. 1988.
- Stein, E., Oki, S. Y., & Vichi, E. J. S. (2000). Synthesis and Electrochemical Characterization of Bimetallic Ruthenium Complexes with the Bridging $\eta^2(\sigma,\sigma)$ -1,3-Butadiyne-1,4-Diyl Ligand. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 11(3), 252-56.
- Stein, F., Nöbler, M., Hazari, A. S., Böser, L., Walter, R., Liu, H., Klemm, E., & Sarkar, B. (2023). Ruthenium Complexes of Polyfluorocarbon Substituted Terpyridine and Mesoionic Carbene Ligands: An Interplay in CO₂ Reduction. *Chemistry – A European Journal*, 29, e202300405.
- Sun, Q., Li, Y., Shi, H., Wange, Y., Zhang, J., & Zhang, Q. (2021). Ruthenium Complexes as Promising Candidates against Lung Cancer. *Molecules*, 26, 4389.
- Tfouni, E., Truzzi, D. R., Tavares, A., Gomes, A. J., Figueiredo, L. E., & Franco, D. W. (2012). Biological activity of ruthenium nitrosyl complexes. *Nitric Oxide*, 26(1), 38-53.
- Toledo, J. C., Lima-Neto, B. S., & Franco, D. W. (2005). Mutual effects in the chemical properties of the ruthenium metal center and ancillary ligands upon coordination. *Coordination Chemistry Reviews*, 3-4, 419-31.
- Toma, H. E. (1999). Supramolecular Chemistry and Technology. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 72(1), 1-25.

Walker, F. A. (1999). Magnetic spectroscopic (EPR, ESEEM, Mössbauer, MCD and NMR) studies of low-spin ferriheme centers and their corresponding heme proteins. *Coordination Chemistry Reviews*, 185-186, 471-34.

Yang, Y., Liao, G., & Fu, C. (2018). Recent Advances on Octahedral Polypyridyl Ruthenium(II) Complexes as Antimicrobial Agents. *Polymers*, 10, 650.

Ye, R., Tan, C., Chen, B., Li, R. & Mao, Z. (2020). Zinc-Containing Metalloenzymes: Inhibition by Metal-Based Anticancer Agents. *Frontiers in Chemistry*, 8, 402.

Zeng, L., Gupta, P., Chen, Y., Wang, E., Ji, L., Chao, H., & Chen, Z. (2017). The development of anticancer ruthenium(II) complexes: from single molecule compounds to nanomaterials. *Chemical Society Reviews*, 46(19), 5771-04.