

A Ciclometalação em Complexos de Rutênio para Além da Atividade Catalítica

Cyclometallation in Ruthenium Complexes Beyond Catalytic Activity

Nicolle A. P. dos Santos,^a Pedro H. O. Nazar,^a Sofia Nikolaou^{a,*}

^a Universidade de São Paulo, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Departamento de Química, LABiQSC² - Laboratório de Atividade Biológica e Química Supramolecular de Compostos de Coordenação, CEP 14040-901, Ribeirão Preto-SP, Brasil

*E-mail: sofia@ffclrp.usp.br

Submissão: 3 de Outubro de 2025 – Aceite: 10 de Fevereiro de 2026 – Publicado online: 24 de Fevereiro de 2026

Cyclometallation is a reaction that produces organometallic compounds, in which the metal center binds to the organic scaffold by both coordinative (to a donor group, M—D) and covalent bonds (to a carbon, M—C). Cyclometallated compounds have been used in several organic reactions as important catalysts since cyclometallation reactions lead to the activation of strong organic bonds such as C—H in mild conditions. However, these structures have interesting chemical features that can be explored for other applications such as potential candidates for metallodrugs or photochromic devices. This work aims to introduce how cyclometallation in ruthenium compounds can be explored to achieve desired photochemical properties and better biological activities.

Keywords: Cyclometallation; photochemistry; biological activity; ruthenium.

1. Introdução

Complexos ciclometalados são compostos em que um ligante orgânico ocupa pelo menos dois sítios de coordenação de um íon metálico, a partir de um grupo doador de elétrons (i.e. heteroátomo) e um átomo de carbono, caracterizando, respectivamente, uma ligação de coordenação e uma ligação covalente entre esses e o metal.^{1,2} Essas duas ligações produzem um ciclo composto por esses três protagonistas – o centro metálico, o átomo doador e o carbono – e caracterizam um tipo de estrutura organometálica (Figura 1a). O primeiro complexo ciclometalado de um metal de transição foi reportado por Kleiman em 1963, a partir da ligação de um azoligante ao níquel (II), vide Figura 1b.³

Desde então incontáveis novas estruturas foram propostas para íons metálicos do bloco d da tabela periódica,² mas também para os metais representativos,⁴ e terras raras.⁵ Embora estudos com metais do primeiro período de transição sejam crescentes, os elementos pertencentes ao grupo da platina – Ru, Os, Rh, Ir, Pd e Pt – são os mais frequentes nas estruturas ciclometaladas.^{6–11} Como nos demais compostos de coordenação, as moléculas que atuam como ligantes na ciclometalação possuem como grupos doadores heteroátomos com elétrons não-ligantes (grupos 15 e 16 da tabela periódica), com destaque para estruturas com nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre como átomo

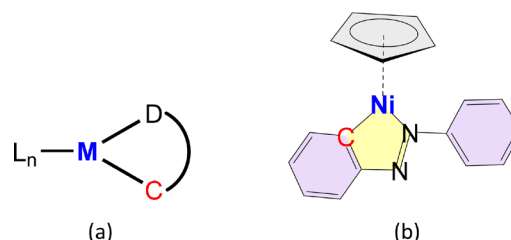


Figura 1. (a) Estrutura geral para um composto ciclometalado. M: metal de transição; D: Grupo doador (N, P, S, O, etc.); C: Carbânion; L_n: Ligante tradicional; (b) Fórmula estrutural do primeiro complexo ciclometalado de um metal de transição reportado na literatura

coordenante.^{12,13} Além disso, hoje se conhecem compostos ciclometalados em que o grupo doador também é carbono, mas na forma de carbeno, compondo um ciclo em que o íon metálico se liga a duas formas diferentes de carbono.¹⁴

Esses complexos apresentam estruturas variadas, a depender do número de grupos passíveis de serem coordenados ao íon metálico, apresentando ligantes quelados ou do tipo “pinça” (do inglês *pincer*).¹⁵ De forma geral, devido à grande estabilidade adquirida pelo efeito quelato, a produção de estruturas ciclometaladas conta com a formação de anéis constituídos por átomos do ligante e o centro metálico.¹⁶ Por questões energéticas associadas à tensão entre os membros do anel, existe uma predominância de estruturas com anéis de cinco e seis membros, embora se conheçam estruturas com anéis de três a oito membros (Figura 2).^{2,17,18}

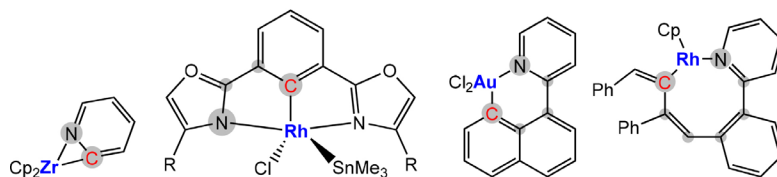


Figura 2. Exemplos de complexos ciclometalados com diferentes tamanhos de anel

Nesses mais de 60 anos de investigações, a literatura se dedicou majoritariamente ao estudo dessas estruturas como potenciais catalisadores de reações orgânicas.⁶ Isso porque a ciclometalação é uma via de ativação de ligações inertes como C—C e C—H, em condições brandas de reação.^{19–21} Sendo assim, compostos ciclometalados se mostraram catalisadores promissores em reações de desidrogenação, eliminação, polimerização, metátese, rearranjo e acoplamento cruzado.^{6,22,23} Quando esses complexos estão coordenados com ligantes assimétricos, como o complexo de rutênio binaftil difosfina com quiralidade axial, eles podem atuar em reações de alquilação e promover produtos com boa seletividade enantiomérica e altos rendimentos.^{18,20,24}

Complexos de rutênio (II) se destacam como catalisadores em reações de ativação C—H. São responsáveis por melhorar a eficiência de reações de alquilação em condições brandas, a partir de intermediários ciclometalados que são formados com a ativação de uma ligação C(*sp*²)—H.^{25,26} Para isso, ligantes de caráter básico, como carboxilatos, assistem essa ativação, promovendo a desprotonação da molécula orgânica. A depender da estrutura do complexo de rutênio utilizado, a ativação da ligação orgânica ocorre a partir de intermediários de Ru(0), que se mostram efetivos na ativação da ligação envolvendo carbonos *sp*² e *sp*³.^{26,27}

Pela versatilidade do rutênio e, conseqüentemente, dos compostos ciclometalados desse metal, esses complexos trazem inúmeras vantagens na catálise de reações orgânicas e, por isso, já foram extensivamente descritos na literatura.^{6,17–19,22,23} Todavia, essas estruturas por si só despertam interesse por possuírem características eletrônicas e fotoquímicas singulares, reatividade relacionada à ligação M—C, além de atuarem como potenciais dispositivos eletrônicos e metalofármacos.^{18,28}

Esse trabalho, que não pretende apresentar uma revisão exaustiva, visa descrever aspectos químicos da reação de ciclometalação para, em seguida, abordar outras propriedades dessa classe de compostos que não suas

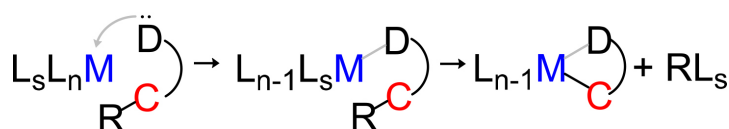
atividades catalíticas, com ênfase em compostos de rutênio e suas propriedades fotofísicas e fotoquímicas e potenciais aplicações como metalofármacos.

2. Ciclometalação

A ciclometalação é a principal reação para a formação de compostos ciclometalados, apesar de não ser a única via de produção desses complexos – adições oxidativas, hidro e trans-metalações também podem levar a esses produtos.² A ciclometalação se destaca por promover a ativação de ligações inertes como C—C e C—H. Essa reação pode ser subdividida em duas etapas principais, como representado no Esquema 1, a primeira diz respeito à coordenação ao íon metálico do grupo doador presente na molécula orgânica, e a segunda à ativação da ligação orgânica.² A ativação, por sua vez, pode ocorrer por diferentes mecanismos: ativação eletrofílica, adição oxidativa ou metátese.^{1,2,29}

Para entender como a ativação da ligação orgânica acontece, é necessário considerar as estruturas do complexo precursor e do ligante utilizado. A reatividade da ligação a ser ativada depende da hibridização do carbono que participa da reação, que não só impacta a acidez do hidrogênio a ele ligado, como também se relaciona diretamente à força da ligação M—C.^{30–32} Além disso, a depender do mecanismo de ativação, ligantes com pares de elétrons não-ligantes podem facilitar essa etapa atuando como receptores do próton (por exemplo, ativação da ligação C-H assistida por acetato, Figura 3).³³ A ativação, porém, é obrigatoriamente precedida pela coordenação do grupo doador, que pode ser um heteroátomo, como N e O, ou mesmo um grupo que contenha elétrons π . Para que ocorra a coordenação, é necessário que o complexo precursor possua um sítio de coordenação disponível – requisito que pode ser cumprido a partir da presença de ligantes lábeis ou a partir de monômeros de estruturas poliméricas.²

O metal de transição é o grande protagonista da ativação da ligação C—H, e o mecanismo pelo qual essa ligação



Esquema 1. Reação de ciclometalação dividida em duas etapas principais, para M= metal, L_S= ligante de saída, n= número arbitrário de ligantes, D= grupo doador, C= carbono, R= H, C, N, O, Si, P

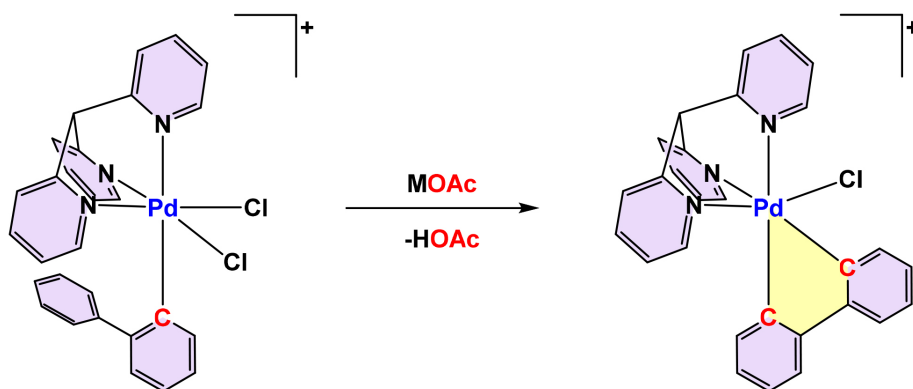
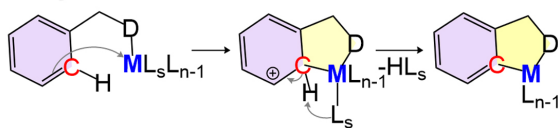


Figura 3. Ativação da ligação C-H assistida por acetato em um complexo de Pd(IV) ($M = Ag^+$)³³

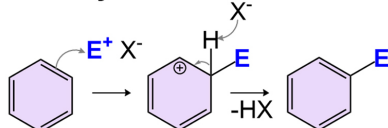
será ativada é majoritariamente determinado pelo caráter eletrônico do íon metálico. A ciclometalação em complexos de rutênio se dá, geralmente, por ativação eletrofílica ou adição oxidativa. Esses dois mecanismos se distinguem pelo papel adotado pelo íon metálico, quanto à sua afinidade eletrônica e, portanto, a via de ativação depende diretamente do número de oxidação do íon rutênio.²⁶

Metais de transição pobres em densidade eletrônica, como Ru^{2+} ($4d^6$), Pt^{2+} ($5d^8$) e Ir^{3+} ($5d^6$), comumente participam de ativações eletrofílicas.² Esse mecanismo pode ser descrito pela forte doação de densidade eletrônica por parte da molécula orgânica para o centro metálico, que possui orbitais de caráter d baixos em energia o suficiente para receber essa densidade eletrônica.³⁴ Tendo como exemplo uma ligação $C(sp^2, \text{aromático})-H$, é possível enxergar as semelhanças entre a ativação eletrofílica e o mecanismo de substituição eletrofílica aromática (vide Esquema 2). Nesse caso, o metal age como eletrófilo que recebe densidade eletrônica do anel aromático, e ambos os mecanismos contarão com um intermediário de caráter carbocatiônico, que perde a sua aromaticidade. Esse intermediário, por sua vez, recupera a aromaticidade a partir da perda do próton junto ao ligante de saída (L_s) produzindo um complexo ciclometalado com a nova ligação $C-M$.^{2,34,35}

Ativação eletrofílica:



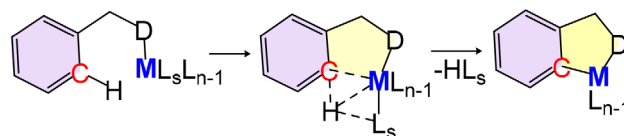
Substituição eletrofílica aromática:



Esquema 2. Comparação entre ativação C—H eletrofílica e substituição eletrofílica aromática (SE_{Ar})

Uma outra possibilidade se dá a partir da formação de um intermediário agóstico, em que o íon metálico

interage com o carbono e o hidrogênio ao mesmo tempo (Esquema 3).² Em relação ao intermediário carbocátion, o intermediário agóstico possui distância $C-M$ maiores e $M-H$ menores. Nesse caso, o mecanismo dessa etapa da reação é chamado de concertado (*CMD - Concerted Metalation Deprotonation*) com a participação de um ligante axial compatível (L_s , Esquema 3).³⁶ Esse ligante, por sua vez, é caracterizado por sua bifuncionalidade: de caráter básico e capaz de formar ligação de hidrogênio, é capaz de estabilizar o intermediário agóstico, e fornece uma via para a conclusão dessa reação de ativação a partir da transferência intramolecular de hidrogênio e formação do composto ciclometalado.

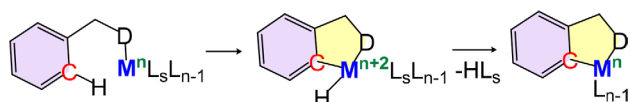


Intermediário agóstico

Esquema 3. Ativação C—H a partir de um mecanismo concertado com a participação de um ligante bifuncional

A ativação $C-H$ por metais ricos em elétrons, como Ru^0 ($5s^2 4d^6$), Ir^+ ($6s^1 5d^7$) e Rh^+ ($5s^1 4d^8$), geralmente ocorre pelo mecanismo de adição oxidativa – caracterizada pela doação de um par de elétrons do centro metálico para o orbital σ^* da ligação $C-H$, causando o enfraquecimento dessa ligação e a oxidação do centro metálico em duas unidades.^{2,34} Formalmente o produto da adição oxidativa é um complexo ciclometalado que contém hidreto em sua esfera de coordenação (Esquema 4), e este pode seguir para uma eliminação redutiva na presença de uma base. Nesse mecanismo, a estrutura do estado de transição se assemelha ao intermediário agóstico citado anteriormente – a partir da interação do centro metálico com ambos carbono e hidrogênio.

Os mecanismos de ativação eletrofílica e adição oxidativa se distinguem também na influência de substituintes no anel aromático que será ciclometalado. A velocidade da ativação



Esquema 4. Ativação C—H por adição oxidativa

pelo primeiro mecanismo aumenta com o caráter doador de substituintes, enquanto pelo segundo com o caráter retirador de densidade eletrônica.² Esse efeito é compatível com o papel que a ligação C—H desempenha nesses mecanismos em relação ao centro metálico, como doador e retirador de densidade eletrônica respectivamente.³⁴

3. Fotoquímica

Os ligantes comumente chamados de “polipiridinas” são compostos que possuem dois ou mais anéis piridínicos ligados entre si (Figura 4). Eles são largamente empregados em química de coordenação em complexos como o protótipo $[M(\text{bpy})_3]^{2+}$ (bpy: 2,2'-bipiridina). Por sua vez, são alvos de estudos fotoquímicos devido à sua luminescência, que foi reportada pela primeira vez para o complexo $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ (**Ru1**) (bpy: 2,2'-bipiridina) e estudada para diversos centros metálicos.^{37–42}

O comportamento fotoquímico de um complexo é produto dos efeitos mútuos exercidos pelo centro metálico e pelos ligantes na esfera de coordenação. Os ligantes em complexos ciclometalados (C $\cap$ N) análogos aos polipiridínicos são fortemente σ -doadores, em função da ligação organometálica. A doação de densidade eletrônica desestabiliza o orbital HOMO (highest occupied molecular orbital) de caráter metálico, estabilizando os níveis TCML (transferência de carga metal-ligante). Contudo, apresentam também deslocalização π nos anéis aromáticos, sendo ligantes de campo forte, o que, por sua vez, aumenta o desdobramento de campo cristalino, aumentando a energia dos níveis dd (centrados no metal).²⁸ Esses dois efeitos atuam na modificação das energias dos estados excitados 3dd e $^3\text{TCML}$, levando à diminuição do *gap* entre HOMO (centrado no metal) e LUMO (lowest unoccupied molecular orbital, π^* do ligante C $\cap$ N) e, conseqüentemente, ao aumento na diferença de energia entre os estados excitados 3dd e $^3\text{TCML}$, quando comparados aos complexos polipiridínicos tradicionais (Figura 5). O aumento na diferença de energia dos estados 3dd e $^3\text{TCML}$ diminui ou elimina a população térmica

dos níveis 3dd , responsáveis pela supressão de processos centrados nos níveis $^3\text{TCML}$.

São conhecidos diversos complexos polipiridínicos em geometria octaédrica, de Fe(II) ($3d^6$), Ru(II) ($4d^6$), Os(II) ($5d^6$) e Ir(III) ($5d^6$), em que todos íons metálicos são isoeletrônicos com respeito a suas camadas de valência. Então, para comparar a estrutura eletrônica de complexos análogos com íons diferentes, deve-se levar em consideração o chamado efeito primogênico,⁴² com origem na distribuição radial relativa dos orbitais d de valência. Para além do número quântico principal n , em função do número de nós radiais e efeitos de penetração e blindagem, os orbitais $3d$ são mais contraídos que os orbitais $4d$ e $5d$ e, por isso, requerem uma maior proximidade com os ligantes para que ocorra sobreposição orbital efetiva e formação da ligação de coordenação. No entanto, por serem menores, a componente de repulsão eletrostática entre os elétrons de valência $3d$ do centro metálico e os elétrons dos átomos ligantes impede a formação de ligações muito curtas, reduzindo o desdobramento de campo ligante para os complexos $3d$.⁴³ Conseqüentemente, compostos Fe(II)-polipiridínicos geralmente não são emissivos, pois o estado excitado menos energético normalmente é o 3dd , que desativa o nível emissivo $^3\text{TCML}$ e, posteriormente, decai rapidamente por vias não-radiativas (Figura 6).

Como exemplo, os tempos de vida do estado excitado $^3\text{TCML}$ dos complexos $[M(\text{bpy})_3]^{n+}$ (com $M = \text{Ir(III)}$, Ru(II) e Fe(II)) são, respectivamente, 2,4 μs , 1 μs e <150 fs.^{44,45} Por essa razão, as propriedades de estado excitado dos complexos de ferro são menos exploradas em detrimento de complexos análogos de rutênio e irídio, por exemplo. Uma ótima alternativa para obter tempos de vida maiores para complexos de ferro é a utilização de ligantes fortemente σ -doadores como os ciclometalados. Utilizando essa estratégia, existem diversos exemplos na literatura de complexos de ferro com aumentos significativos nos tempos de vida do estado excitado $^3\text{TCML}$. Chabera reporta o valor de 528 ps para o complexo de ferro(II) com ligante carbeno hexa N-heterocíclico (**Fe1**), promissores na aplicação em células solares.⁴⁶ Em 2023, Steube e colaboradores publicaram os resultados de um complexo ciclometalado de ferro(III) (**Fe2**), candidato para aplicações em reações de catálise fotoredox, com expressivo tempo de vida do estado excitado, de 4,6 ns (Figura 7).⁴⁷

Por outro lado, os complexos dos metais ósmio e irídio geralmente possuem os níveis 3dd mais energéticos (Figura 6)

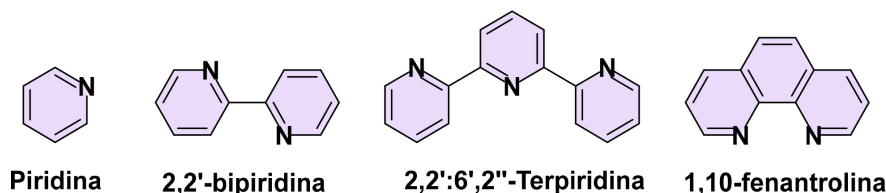


Figura 4. Fórmula estrutural da piridina e seus derivados polipiridínicos

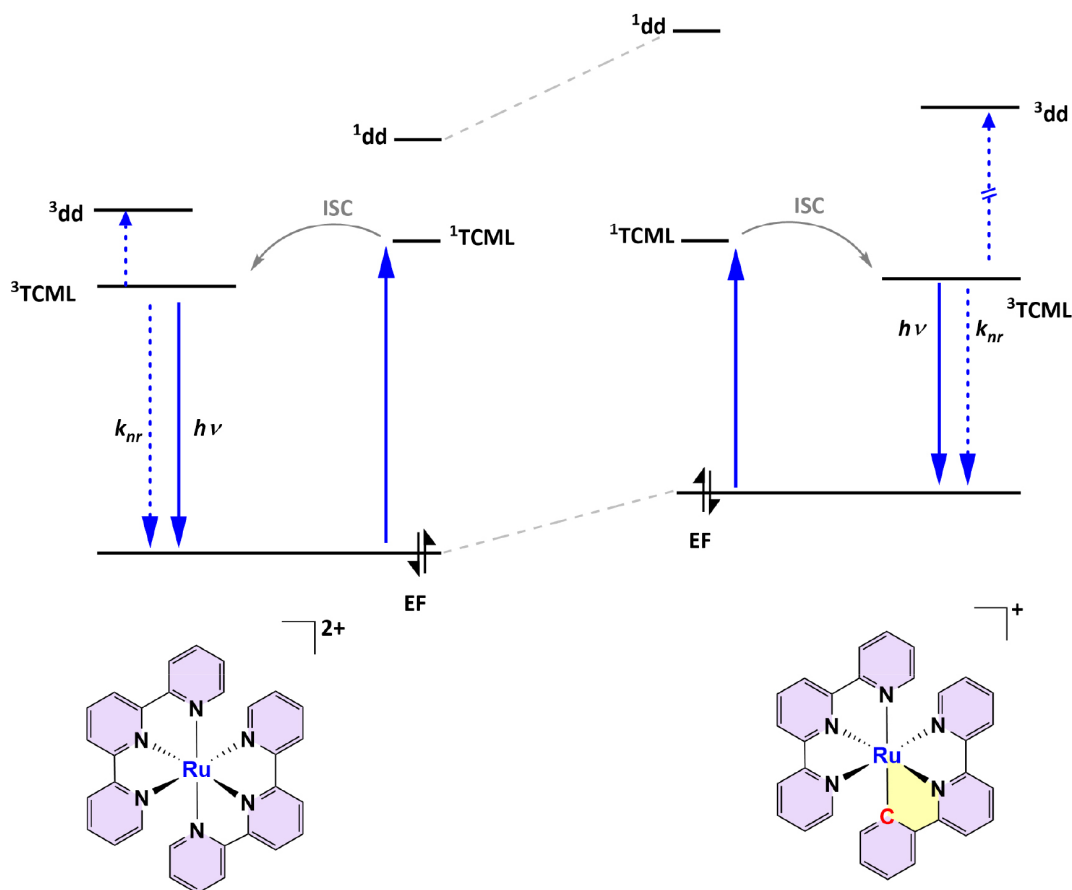


Figura 5. Diagrama qualitativo de orbitais moleculares e níveis de energia para os complexos $[Ru(tpy)_2]^{2+}$ e $[Ru(tpy)(\eta\text{-pbpy})]^+$ (tpy: 2,2':6',2''-terpiridina, pbpy: 6-fenil-2,2'-bipiridina, EF: estado fundamental)

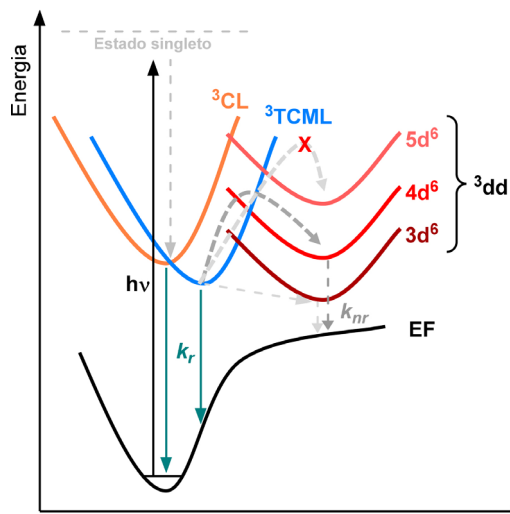


Figura 6. Transições eletrônicas dos diferentes metais de transição ($3d^6$, $4d^6$ e $5d^6$) envolvendo estados excitados 3CL , 3TCML e 3dd

e, portanto, não há desativação dos estados de transferência de carga por população térmica deste estado excitado dd, favorecendo compostos fotoestáveis.^{48,49} Além disso, os complexos polipiridínicos de Os(II) e Ir(III) possuem um maior acoplamento spin-órbita e, consequentemente,

cruzamentos intersistemas mais eficientes.⁵⁰

Apesar dessas características, há uma diferença principal entre esses dois metais – mantendo o mesmo campo ligante – que está associada à energia dos níveis TCML. Complexos de ósmio(II)-polipiridinas possuem nível TCML em torno de 1,6 eV, enquanto complexos de irídio(III)-polipiridina possuem nível TCML em torno de 2,1 a 3 eV.⁴⁴ Como resultado, a lei de gap de energia (prediz que a probabilidade de ocorrer decaimento não-radiativo aumenta exponencialmente com a diminuição do gap de energia), governa vias de decaimento não-radiativos para alguns complexos de Os(II), gerando estruturas com baixos rendimentos quânticos de luminescência.⁴⁴

Nesse cenário, a ciclometalação é uma via alternativa consolidada para estabilizar os níveis 3TCML e, consequentemente, aumentar os tempos de vida dos estados excitados dos complexos à temperatura ambiente. Apesar da síntese de compostos ciclometalados de ósmio necessitar de condições mais drásticas para a formação da ligação Os-C e dificultar a exploração dessas moléculas,¹¹ Alabau reportou resultados promissores de complexos ciclometalados de ósmio que poderão ser utilizados em dispositivos OLED, com tempos de vida entre 10-29 μs (a 298 e 77 K).⁵¹

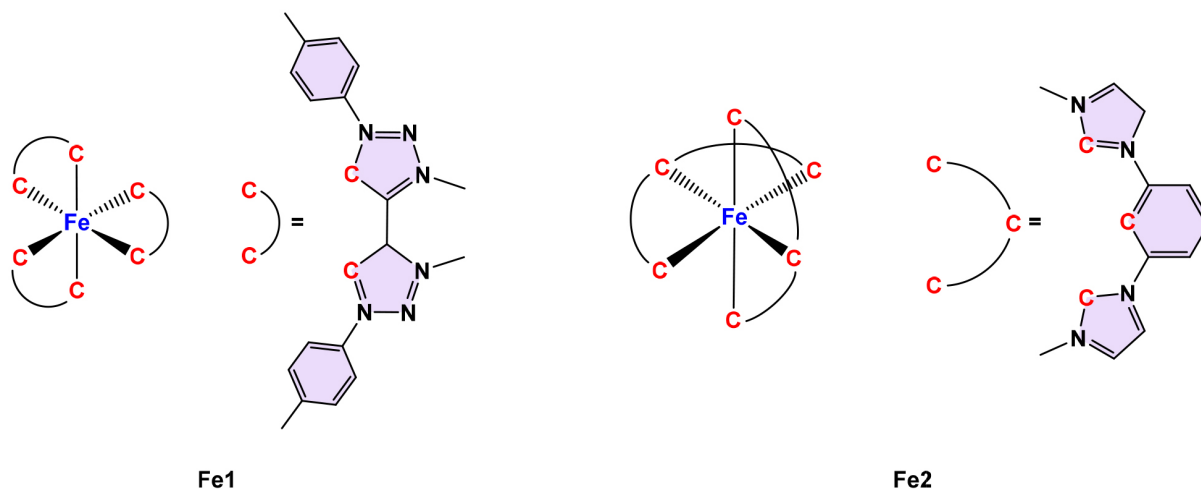


Figura 7. Representação estrutural dos complexos **Fe1** e **Fe2** citados no texto

Em particular para os complexos rutênio-polipiridinas, a sua fotoquímica tem sido estudada exaustivamente há muito tempo,^{52–54} explorando sua aplicabilidade, em conjunto com suas propriedades eletroquímicas, em diversos setores como sua utilização como sensibilizadores de células fotovoltaicas, catalisadores e fotocatalisadores, fotossensibilizadores para terapia fotodinâmica (PDT), até interações com biomoléculas e agentes contra o câncer.^{55–58} A fotoquímica dos complexos rutênio-polipiridinas é interessante devido à energia relativa dos estados excitados TCML e *dd*. Esses compostos possuem geralmente o estado ³*dd* mais energético que o estado ³TCML, resultando em uma gama de compostos emissivos, impactando suas aplicações.^{57,59}

Já os compostos rutênio-polipiridinas ciclometalados são mais recentes, sendo reportados pela primeira vez apenas no final do século XX, através do composto [Ru(bpy)₂(η²-ppy-NO₂)]⁺ (**Ru2**, Figura 8) (bpy: 2,2'-bipiridina; ppy-NO₂: 2-(3-nitrofenil)piridina).⁶⁰ As propriedades fotofísicas dessa classe de compostos ganharam destaque devido sua ótima performance como sensibilizadores de células solares.⁶¹

Ao compará-los com os complexos rutênio-polipiridinas tradicionais, não se observa a população térmica dos níveis ³*dd* nos compostos ciclometalados. Portanto, não se observa

a supressão de emissão por essa via, o que favorece a luminescência com tempos de vida maiores.²⁸ Entretanto, há uma diferença dramática entre os rendimentos quânticos de emissão ³TCML Ru → bpy à 77 K do complexo [Ru(bpy)₃]²⁺ (φ_{em}=0,38) e do complexo [Ru(bpy)₂(η²-ppy)]⁺ (**Ru3**, Figura 8) (φ_{em}<0,005).⁶² A ciclometalação causa distorções de geometria de todos os estados eletrônicos relevantes (EF, ³TCML e ³*dd*) que, em geral, passam por um encurtamento da ligação Ru—C e um alongamento da ligação Ru—N em *trans*. O efeito é mais pronunciado nos estados de transferência de carga e gera um aumento na eficiência de outras vias de decaimento não-radiativo.⁶²

Para contornar esse problema e evitar as vias de decaimento não-radiativo, é possível projetar complexos que não possuam ligantes NNN e, portanto, a banda de emissão relativa a ³TCML Ru → NNN é substituída pela banda de emissão relativa a ³TCML Ru → CNN, tornando o orbital π* do ligante ciclometalado o LUMO da molécula. Li e colaboradores sintetizaram o complexo [Ru(η²-bhq)₂(CO)(PPh₂Me)] (**Ru4**, Figura 8) (bhq: benzo[h]quinolina e PPh₂Me: metil(difenil)fosfano) que satisfaz essa premissa e gera rendimento quântico de emissão φ_{em} = 0,24 (575 nm).⁶³

Além disso, a presença de substituintes nas posições *orto*, *meta* e *para* em relação ao carbânion pode impactar

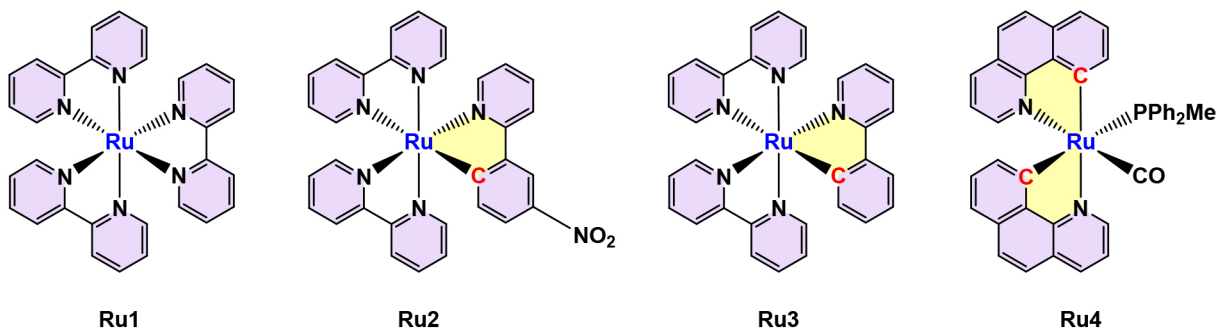


Figura 8. Representação estrutural dos complexos **Ru1**, **Ru2**, **Ru3** e **Ru4** citados no texto

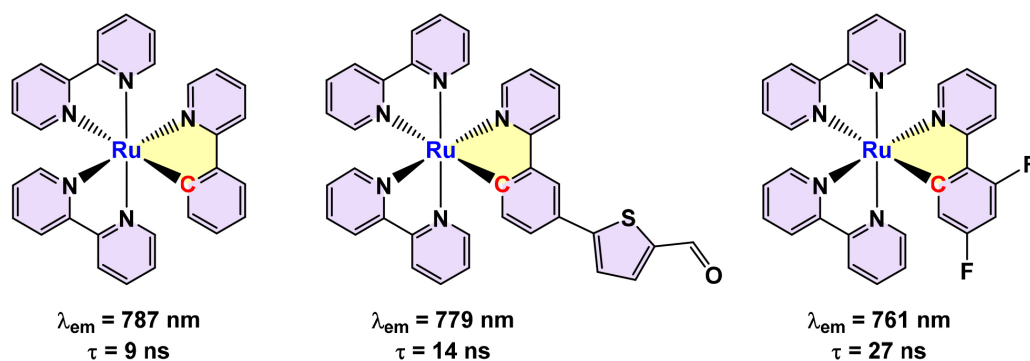


Figura 9. Relação estrutura-propriedade fotoquímica de complexos ciclometalados com diferentes substituintes e seus respectivos tempos de vida e comprimentos de onda de emissão⁶²

os níveis eletrônicos dos complexos ciclometalados. Substituintes que possuem efeito indutivo retirador de elétrons, por exemplo, reduzem a capacidade de σ -doação do ligante C $\equiv$ N, diminuindo a distorção do estado $^3\text{TCML}$ em relação ao EF, favorecendo tempos de vida do estado excitado ($^3\text{TCML Ru} \rightarrow \text{bpy}$) maiores, vide Figura 9.⁶²

Embora muitos complexos ciclometalados de rutênio não apresentem bons rendimentos quânticos de emissão, a ciclometalação pode adicionar outras características interessantes. Uma delas está relacionada ao deslocamento batocrômico nas bandas de absorção e emissão eletrônicas.^{64–66} O orbital HOMO de compostos com ligantes C $\equiv$ N é localizado na ligação Ru–C e gera desestabilização desse nível eletrônico, diminuindo a energia de transição entre HOMO (centrado no metal) e LUMO (π^* do ligante polipiridínico), quando comparados aos análogos com ligantes N $\equiv$ N, ocasionando deslocamentos batocrômicos nas bandas de absorção e emissão (Figura 5). Esse fenômeno pode ser útil no acesso à janela terapêutica, definida como a faixa de comprimento de onda de excitação que seja eficiente para penetrar um tecido e excitar um fotossensibilizador, tipicamente entre 600–800 nm.^{67,68} Ela é importante para aplicações em PDT e PACT (Terapia fotodinâmica, do inglês *photodynamic therapy* e Quimioterapia Fotoativada, do inglês *photoactivated chemotherapy*, respectivamente), terapias resumidas na Figura 10.^{69–71}

A terapia fotodinâmica (PDT) se baseia na utilização de um fotossensibilizador e de irradiação luminosa em um comprimento de onda específico para a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) que promoverão a morte de células nocivas, como as células de câncer. Existem duas classes na PDT, o tipo I está relacionado com a transferência de elétrons fotoinduzida que promove a formação de íons radicalares, e o tipo II está relacionado com a transferência de energia do fotossensibilizador excitado para o estado fundamental (EF) do $^3\text{O}_2$ e posterior formação de oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$).^{72,73}

Fotossensibilizadores do tipo II são limitados a ambientes ricos em oxigênio molecular e o consomem

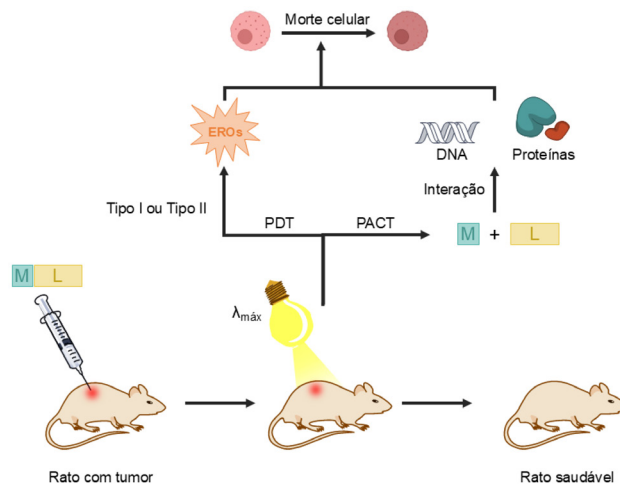


Figura 10. Esquema resumido das terapias mediadas por luz (PDT e PACT). M: Metal; L: Ligante

rapidamente durante o processo, restringindo o efeito terapêutico, enquanto os do tipo I possuem boa atuação em ambientes de hipóxia, podendo ser uma ótima alternativa para contornar as limitações da PDT do tipo II.⁷² Apesar das vantagens da PDT do tipo I, para ser um fotossensibilizador desta classe é necessário possuir uma boa capacidade de doação de elétrons no estado excitado. A maioria dos fotossensibilizadores à base de complexos M-polipiridinas não apresenta tal característica.⁷² Sendo assim, a maioria dos complexos rutênio-polipiridinas que possuem ótima atuação como fotossensibilizadores em PDT são do tipo II.^{74–76} Como alternativa, a ciclometalação gera complexos promissores para atuarem como fotossensibilizadores do tipo I na PDT, uma vez que complexos ciclometalados possuem potenciais redox baixos, devido ao aumento na densidade eletrônica no átomo central oriundo do ligante σ -doador forte, que resulta em um aumento da energia dos orbitais t_{2g} e promove a doação de elétrons mais eficiente.^{28,72}

Existe outro tipo de fototerapia, a chamada Quimioterapia Fotoativada (do inglês *photoactivated chemotherapy*, PACT) que está relacionada com a labilização de ligantes bioativos quando o composto metálico está sendo irradiado com

luz.⁶⁴ O metalofármaco que será administrado atua como pró-droga e geralmente apresenta baixa toxicidade no escuro e alta toxicidade após a irradiação luminosa. A presença de oxigênio não é necessária na PACT e a atividade biológica está relacionada com as interações dos produtos fotoativados (ligante e/ou aquo-complexo) com biomoléculas como DNA e proteínas (Figura 10).^{77,78} Ao contrário da PDT, normalmente os complexos ciclometalados não são bons candidatos para PACT.⁶⁴ O fato do estado excitado ³dd ser mais energético, devido à desestabilização dos orbitais $e_g(\sigma^*)$,^{28,64} inviabiliza sua população térmica e dificulta reações de fotossustituição dos ligantes a partir dele. Apesar disso, em 2019 foi reportada a primeira reação de fotossustituição quantitativa de um ligante bidentado a partir de um complexo ciclorutenado. Ainda assim, com baixo rendimento quântico de fotossustituição (0,00035, $\lambda_{\text{irrad}} = 521 \text{ nm}$).⁷⁹ Neste trabalho, Cuello-Garibo e coautores propuseram que o ligante N $\cap$ S na estrutura do complexo gerava um anel de seis membros instável, que diminuiria a energia do ³dd e permitiria a fotossustituição.⁷⁹

4. Atividade Biológica e Interação com Bioalvos

Há 60 anos o grupo de pesquisa de Rosenberg deu início aos estudos de citotoxicidade de complexos de platina.^{80,81} Desde então, o tratamento quimioterápico contra tumores foi revolucionado pelo uso dos compostos cisplatina, carboplatina e oxaloplatina, que hoje são fármacos de referência para os tratamentos de câncer de pulmão, ovário, cólon e outros.^{82,83} Esses compostos, porém, enfrentam limitações frente a algumas linhagens celulares que apresentam resistência ao agente quimioterápico a partir de mecanismos de reparação do DNA, diminuição do *uptake* celular e mudanças no alvo biológico.^{83,84} Além disso, o uso terapêutico da cisplatina também está associado à hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e cardiotoxicidade.⁸² Esse precedente inspirou inúmeros grupos de pesquisa a buscar metalofármacos para outras doenças, ou mesmo fármacos anticâncer com potencial de superar os desafios enfrentados pelos derivados de platina. Atualmente, encontramos outros metalofármacos em uso clínico, como a Auranofina e o Nitroprussiato de sódio, sendo o primeiro um complexo de ouro utilizado no tratamento de artrite e o segundo um complexo de ferro vasodilatador utilizado em emergência hipertensiva.^{85–87}

No design de metalofármacos é comum o uso de complexos metálicos como pró-drogas, uma vez que ligações de coordenação são mais fracas que ligações covalentes típicas, facilitando a biotransformação do composto químico em meio biológico, a fim de liberar a espécie responsável pela atividade biológica – por exemplo, moléculas orgânicas

cujo efeito terapêutico já seja conhecido, como derivados de quinolina.^{88,89} A partir de modulações na estrutura do composto químico administrado, é possível controlar a liberação da molécula bioativa para que o efeito terapêutico seja potencializado.^{90,91}

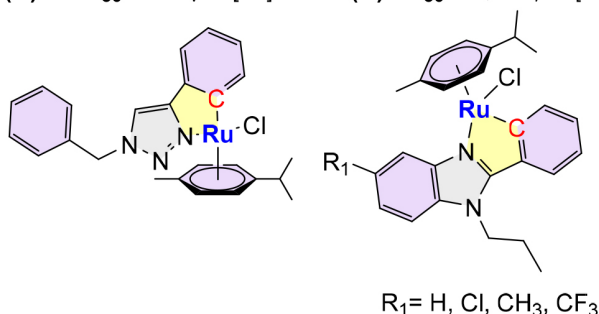
A literatura tem mostrado extensivamente casos de compostos de coordenação em que o centro metálico é mais do que “um carreador”, quando toda a composição do complexo é importante para a atividade terapêutica.^{92,93} No entanto, se a reatividade dos compostos de coordenação é um ponto forte para sua utilização como pró-drogas, a mesma pode enfraquecer a estratégia de usá-los como metalofármacos, uma vez que podem sofrer biotransformação antes mesmo de exercer sua função terapêutica. Algumas estratégias podem ser adotadas a fim de superar esse desafio, como a combinação de metais e ligantes que levem a menores taxas de labilização, uso de ligantes quelato, ou mesmo o uso de compostos organometálicos, que possuem ligação M-C, tipicamente mais forte que ligações de coordenação convencionais.⁹⁴ Nesse contexto, o uso de compostos ciclometalados é ainda mais interessante, pois combina o uso de ligantes quelato com a vantagem da ligação forte M-C, levando a estruturas mais estáveis.^{17,18}

A investigação do potencial biológico de complexos ciclometalados se iniciou intensamente na década de 90 do século passado, com destaque para atividade anticâncer de compostos de platina, paládio e ouro, com resultados de citotoxicidade comparáveis à cisplatina, fármaco de referência.^{95,96} Esses estudos intensificaram o interesse de pesquisadores da Química Inorgânica Medicinal em estruturas ciclometaladas, levando à publicação de artigos com inúmeras estruturas inéditas avaliadas segundo o potencial citotóxico, a partir da variação do ligante ciclometalado, dos ligantes periféricos e do centro metálico, incluindo outros metais como rutênio, irídio, ródio e ósmio.^{15,97,98} A avaliação da citotoxicidade de potenciais fármacos é comumente feita a partir da concentração mínima necessária para inibir 50% da população celular (IC_{50}).

Compostos ciclometalados de rutênio foram avaliados para atividade antiviral, antiparasitária, anti-inflamatória e anticâncer.^{97, 99–105} Complexos análogos de rutênio e ósmio [MCl(*p*-cimeno)(N-aril-1-H-1,2,3-triazol)], derivados de ligantes triazóis, apresentaram inibição de pseudovirose de HIV-1 com IC_{50} na ordem de concentrações micromolares, e com seletividade adequada em relação às células saudáveis.¹⁰⁵ A partir de estudos *in silico* os autores associaram essa atividade antiviral à interação dos complexos com receptores do vírus. A seletividade desses complexos para células infectadas foi superior ao observado para complexos de irídio.¹⁰⁵ Complexos ciclometalados de rutênio (II), [RuCl(*p*-cimeno)(2-fenilbenzoimidazol)], também são potenciais agentes antimalária, apresentando atividade antiplasmodial

comparável à cloroquina, droga de referência no tratamento de malária, com excelentes índices de seletividade.¹⁰⁴ Complexos ciclometalados trinucleares de rutênio com ligantes derivados de fenazina, de fórmula $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{py})_2(\mu-\eta^2(\text{N}\cap\text{N}),\eta^1(\text{C})-\text{dppz})]\text{PF}_6$, mostraram atividade *in vitro* expressiva contra o *T. cruzi*, parasita da doença de Chagas.¹⁰⁶ As estruturas dos complexos destacados nesse texto estão representadas na Figura 11.

(A) $\text{IC}_{50} = 5\text{--}7\ \mu\text{M}$ [98] (B) $\text{IC}_{50} = 0,1\text{--}3\ \mu\text{M}$ [99]



(C) $\text{IC}_{50} = 0,2\text{--}2,1\ \mu\text{M}$ [100]

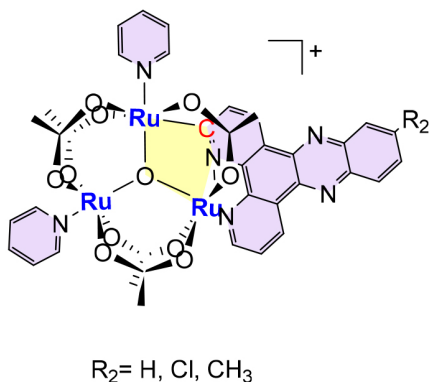
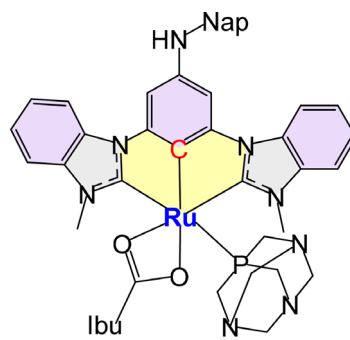


Figura 11. Complexos ciclometalados de rutênio com atividade: (A) antiviral (pseudovíruses CAP 210, Du 156 e Q 23); (B) antiplasmodial (NF54 e K1); (C) antitripanossoma (formas epimastigota e amastigota)

No desenvolvimento de agentes anti-inflamatórios é comum adotar a estratégia do uso de ligantes com esqueletos de drogas anti-inflamatórias orgânicas, como ácido salicílico, ibuprofeno, cetoprofeno etc. Mao e colaboradores provaram que complexos ciclometalados de irídio (III) coordenados com ácido salicílico e aspirina possuem atividade inibitória das enzimas IL6 e TNF- α mais significativa que os ligantes livres.¹⁰⁷ Um complexo ciclometalado de rutênio (II) contendo em sua esfera de coordenação as moléculas orgânicas ibuprofeno e naproxeno (Figura 12), também apresentou potencial anti-inflamatório, uma vez que foi capaz de inibir as enzimas COX-1 e COX-2, associadas ao processo inflamatório.⁹⁹ O complexo estudado apresentou índice de seletividade na inibição de COX-2 consideravelmente superior às moléculas orgânicas livres (quase 2 vezes maior que o ligante derivado de naproxeno,



Nap= Naproxeno, Ibu= Ibuprofeno
 $\text{IC}_{50} = 0,91\text{--}5\ \mu\text{M}$ [102]

Figura 12. Complexo ciclometalado de rutênio com atividade anti-inflamatória avaliada para as células MCF-7, MDS-MB-231, MCF-10A

e 20 vezes maior que o ibuprofeno), provando uma maior habilidade em se ligar à enzima.⁹⁹

O número de publicações reportando atividade anticâncer é significativamente maior que para as demais atividades terapêuticas. A atividade antitumoral de compostos ciclometalados, inclusive, já foi revisada na década passada por alguns autores.^{9,15,108} Esses trabalhos reúnem inúmeros estudos da citotoxicidade de complexos ciclometalados contra diferentes linhagens de tumores, que evidenciaram o potencial dessas estruturas organometálicas – a partir de valores submicromolares de IC_{50} e eficiência contra linhagens resistentes à cisplatina.¹⁰⁸ Em geral destaca-se a versatilidade das estruturas ciclometaladas no design de novos metalofármacos, a partir da modulação de propriedades físico-químicas na escolha dos ligantes axiais, no estado de oxidação do metal e na funcionalização da molécula orgânica ciclometalada.^{9,15}

Na década passada, o grupo de Pfeffer investigou o potencial de complexos ciclometalados como agentes anticâncer, a partir de trabalhos com 32 compostos ciclometalados de rutênio e 29 de ósmio.^{109,110} O grupo verificou uma relação importante entre a citotoxicidade e o potencial de redução do par redox $\text{M}^{3+/2+}$ nos complexos de caráter lipofílico. Dos 32 complexos de rutênio estudados, apenas 2 apresentaram IC_{50} superior a $5\ \mu\text{M}$ contra células de câncer de cólon.¹¹⁰ Essas estruturas também representam uma classe importante de agentes anticâncer em trabalhos de revisão mais abrangentes e recentes.^{84,90,111–114}

O início das investigações de relação entre estrutura e atividade anticâncer de complexos ciclometalados se deu na comparação da citotoxicidade de estruturas análogas – ciclometaladas ($\text{N}\cap\text{C}$) e não-ciclometaladas ($\text{N}\cap\text{N}$).¹¹⁵ Estudos sistemáticos mostraram que a presença da ligação $\text{M}-\text{C}$ é capaz de potencializar mais de 10 vezes o potencial anticâncer desses complexos.^{115–117} A explicação para isso é que esses compostos organometálicos são mais lipofílicos, garantindo um maior *uptake celular* e consequente acúmulo

do metalofármaco nos compartimentos celulares^{116,117} – processo necessário para a atividade terapêutica.¹⁰¹ Apesar da mudança estrutural ser pequena (apenas a troca de um átomo ligante de nitrogênio por um de carbono), o ligante ciclometalado aporta uma carga negativa, reduzindo em uma unidade a carga do complexo em relação ao análogo não-ciclometalado.¹¹⁵ Sendo assim, complexos com maiores cargas serão melhores solvatados, adquirindo caráter hidrofílico – como provado por valores positivos de coeficiente de partição. A lógica inversa se aplica aos compostos ciclometalados.

A análise de estrutura-atividade é complexa mesmo se comparando compostos do mesmo metal. Essa complexidade pode ser ilustrada pelos diferentes alvos biológicos associados a esses complexos, em especial mitocôndria e núcleo. A literatura reporta inúmeros exemplos em que a atividade anticâncer de ciclorutenatos é associada à disfunção mitocondrial, em especial a partir da produção de espécies reativas de oxigênio e alteração no potencial da membrana mitocondrial.^{117–119} A desregulação desse compartimento celular é um dos principais fatores associados ao processo de apoptose.¹²⁰ Já os compostos que chegam ao núcleo celular atuam impedindo a replicação do DNA, a partir de danos ao material genético, principalmente para complexos que carregam potenciais agentes intercalantes, como ligantes π -estendidos.^{116,117} Além disso, atividade relacionada ao retículo endoplasmático também já foi reportada.^{101,103,121}

A afinidade desses complexos por biomoléculas como albumina e DNA também não pode ser negligenciada.^{100,116,122} Yellol e colaboradores reportaram complexos ciclometalados com ligantes benzoimidazólicos e verificaram, via espectroscopia de fluorescência, que esses compostos geraram intensas interações com os sítios I e II da HSA (do inglês *human serum albumin*), além de interagirem fracamente com *ct*-DNA via sulcos menores.¹²² Nosso grupo também verificou atividade biológica de complexos trinucleares de rutênio ciclometalados com *fs*-DNA via intercalação, utilizando medidas de deslocamento de sonda, obtendo constantes de interação na ordem de 10^6 – 10^7 M⁻¹. Também encontramos interação expressiva entre os compostos e a albumina sérica humana com constantes de associação na ordem de 10^9 – 10^{10} M⁻¹, além de diminuir drasticamente a porcentagem de α -hélice, como atestado por dados de dicroísmo circular. Esses resultados foram atribuídos à adição do ligante ciclometalado, planar e hidrofóbico, na esfera de coordenação dos complexos.¹⁰⁶

5. Conclusão

Desde a descoberta da reação de ciclometalação, compostos ciclometalados foram explorados na catálise de

moléculas orgânicas, uma vez que essa reação é capaz de ativar ligações orgânicas fortes em condições brandas. O interesse nesses compostos, porém, vai além da atividade catalítica, uma vez que apresentam uma química rica a ser explorada para outras aplicabilidades, como no desenvolvimento de novos fármacos ou novos dispositivos fotocrômicos. Dessa forma, esse trabalho se propôs a revisar aspectos importantes de complexos ciclometalados de rutênio, tangenciando suas propriedades fotoquímicas e seus usos em aplicações biológicas.

A ciclometalação é uma reação dividida em duas etapas: a coordenação de um grupo doador ao centro metálico, seguida da ativação da ligação orgânica, comumente C—H, que promove a ligação M—C. O produto dessa reação é um anel formado pela molécula orgânica que inclui o íon metálico estabilizado pelo efeito quelato. O sucesso da reação de ciclometalação está atrelado à disponibilidade do complexo precursor em aceitar o ligante em pelo menos dois novos sítios de coordenação, bem como à reatividade da ligação orgânica que será ativada, de forma que é necessário levar em consideração efeitos eletrônicos do íon metálico e do ligante orgânico, bem como efeitos estéricos que possam levar à máxima estabilidade do anel formado. O rutênio pode promover a ativação da ligação C—H por adição oxidativa ou por ativação eletrofílica, a depender do estado de oxidação do metal. Ligantes bifuncionais como carboxilatos podem facilitar essa ativação, a partir da desprotonação da molécula orgânica.

A ligação organometálica promovida durante a ciclometalação traz mudanças expressivas para a estrutura dos complexos, impactando inúmeras propriedades. O caráter σ -doador desse novo componente altera a energia dos níveis eletrônicos, trazendo novas características fotoquímicas, como por exemplo dificultando a população térmica do nível eletrônico ³dd a partir do ³TCML. Apesar disso, alterações na geometria do estado excitado ³TCML diminuem o seu tempo de vida, diminuindo o rendimento do decaimento radiativo. A alteração nos níveis eletrônicos também diminui o gap energético entre o HOMO e o LUMO dos complexos, levando ao deslocamento batocrômico da transição eletrônica de transferência de carga – efeito interessante para o uso desses complexos dentro da janela terapêutica de fototerapias. Dentro da fotoquímica, complexos ciclometalados de rutênio apresentam maior potencial de atuarem em PDT do tipo I, uma vez que esses compostos possuem menores potenciais de redução.

A ciclometalação é responsável também por produzir estruturas mais lipofílicas que seus análogos não-ciclometalados, fato que a literatura tem explorado no desenvolvimento de novos candidatos a metalofármacos. Isso porque a lipofilicidade se relaciona com o uptake celular das moléculas, o que leva a melhores resultados

de citotoxicidade contra células doentes e melhor grau de seletividade – efeito atestado para atividade anticâncer, anti-inflamatória, antiviral e antiparasitária de compostos ciclometalados de rutênio.

Vale ressaltar, por fim, que o estudo sistemático dos compostos ciclometalados tem pouco mais de 60 anos. Em comparação com compostos de coordenação típicos, essa classe de compostos organometálicos apresenta algumas características chave para sua utilização como metalofármacos, tanto no escuro quanto em terapias mediadas por luz, especialmente no caso dos compostos onde o centro metálico é o rutênio. De forma geral, são menos citotóxicos que a cisplatina e seus análogos e são, também, mais seletivos às células doentes em relação às saudáveis. Em particular a fotoestabilidade (apesar dos baixos rendimentos de emissão), o potencial redox do processo centrado no metal (adequado para reações transferência eletrônica fotoinduzida) e o aumento da lipofilicidade constituem um conjunto de características que os tornam excelentes candidatos a metalofármacos e fotosensibilizadores em PDT do tipo I. A racionalização dessas características de forma consistente e sua articulação com resultados de ensaios de atividade biológica é ainda mais recente, tendo cerca de 20 anos. Portanto, as perspectivas de estudo de novos compostos são vastas e promissoras, uma vez que suas estruturas (e, conseqüentemente, as propriedades elencadas acima) podem ser moduladas a favor das aplicações pretendidas pela escolha criteriosa de ligantes e centros metálicos.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo financiamento através dos projetos 2021/14279-3, 2024/16876-7, 2024/04574-6, 2025/04901-0 e 2022/03478-8, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico pelo financiamento através do projeto 304536/2025-3 e à CAPES (001).

Referências Bibliográficas

1. Bruce, M. I.; Cyclometalation Reactions. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1977**, 16, 73. [Crossref]
2. Albrecht, M.; Cyclometalation Using D-Block Transition Metals: Fundamental Aspects and Recent Trends. *Chemical Reviews* **2010**, 110, 576. [Crossref]
3. Kleiman, J. P.; Dubeck, M.; The Preparation of Cyclopentadienyl [o-(Phenylazo)Phenyl]Nickel. *Journal of the American Chemical Society* **1963**, 85, 1544. [Crossref]
4. Quinlivan, P. J.; Shlian, D. G.; Amemiya, E.; Parkin, G.; Reactivity of the Carbodiphosphorane, (Ph₃P)₂C, Towards Main Group Metal Alkyl Compounds: Coordination and Cyclometalation. *Dalton Transactions* **2019**, 48, 9139. [Crossref]
5. Johnson, K. R. D.; Hayes, P. G.; Cyclometalative C–H Bond Activation in Rare Earth and Actinide Metal Complexes. *Chemical Society Reviews* **2013**, 42, 1947. [Crossref]
6. Pannetier, N.; Sortais, J. B.; Issenhueth, J. T.; Barloy, L.; Sirlin, C.; Holuigue, A.; Lefort, L.; Panella, L.; De Vries, J. G.; Pfeffer, M.; Cyclometalated Complexes of Ruthenium, Rhodium and Iridium as Catalysts for Transfer Hydrogenation of Ketones and Imines. *Advanced Synthesis and Catalysis* **2011**, 353, 2844. [Crossref]
7. Graf, M.; Gothe, Y.; Metzler-Nolte, N.; Czerwieniec, R.; Sünkel, K.; Bis-Cyclometalated Rhodium- and Iridium-Complexes with the 4,4-Dichloro-2,2-Bipyridine Ligand. Evaluation Of Their Photophysical Properties and Biological Activity. *Inorganica Chimica Acta* **2017**, 463, 36. [Crossref]
8. Lamansky, S.; Djurovich, P.; Murphy, D.; Abdel-Razzaq, F.; Kwong, R.; Tsyba, I.; Bortz, M.; Mui, B.; Bau, R.; Thompson, M. E.; Synthesis and Characterization of Phosphorescent Cyclometalated Iridium Complexes. *Inorganic Chemistry* **2001**, 40, 1704. [Crossref]
9. Jurgens, S.; Kuhn, F. E.; Casini, A.; Cyclometalated Complexes of Platinum and Gold with Biological Properties: State-of-the-Art and Future Perspectives. *Current Medicinal Chemistry* **2017**, 25, 437. [Crossref]
10. Lazarević, T.; Rilak, A.; Bugarčić, Ž. D.; Platinum, Palladium, Gold and Ruthenium Complexes as Anticancer Agents: Current Clinical Uses, Cytotoxicity Studies and Future Perspectives. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, 142, 8. [Crossref]
11. Cerón-Camacho, R.; Roque-Ramires, M. A.; Ryabov, A. D.; Le Lagadec, R.; Cyclometalated Osmium Compounds and beyond: Synthesis, Properties, Applications. *Molecules* **2021**, 26, 1563. [Crossref]
12. Jain, V. K.; Cyclometalated Group-16 Compounds of Palladium and Platinum: Challenges and Opportunities. *Coordination Chemistry Reviews* **2021**, 427. [Crossref]
13. Chi, Y.; Chou, P.-T.; Transition-Metal Phosphors with Cyclometalating Ligands: Fundamentals and Applications. *Chemical Society Reviews* **2010**, 39, 638. [Crossref]
14. Aghazada, S.; Zimmermann, I.; Scutelnic, V.; Nazeeruddin, M. K.; Synthesis and Photophysical Characterization of Cyclometalated Ruthenium Complexes with N-Heterocyclic Carbene Ligands. *Organometallics* **2017**, 36, 2397. [Crossref]
15. Cutillas, N.; Yellol, G. S.; De Haro, C.; Vicente, C.; Rodríguez, V.; Ruiz, J.; Anticancer Cyclometalated Complexes of Platinum Group Metals and Gold. *Coordination Chemistry Reviews* **2013**, 257, 2784. [Crossref]
16. Leist, M.; Kerner, C.; Ghoochany, L. T.; Farsadpour, S.; Fizia, A.; Neu, J. P.; Schön, F.; Sun, Y.; Oelkers, B.; Lang, J.; Menges, F.; Niedner-Schatteburg, G.; Salih, K. S. M.; Thiel, W. R.; Roll-Over Cyclometalation: A Versatile Tool to Enhance the Catalytic Activity of Transition Metal Complexes. *Journal of*

- Organometallic Chemistry* **2018**, 863, 30. [Crossref]
17. Omae, I.; Applications of Six-Membered Ring Products from Cyclometalation Reactions. *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, 848, 184. [Crossref]
 18. Omae, I.; Applications of Cyclometalation Reaction Five-Membered Ring Products. *Journal of Organometallic Chemistry* **2018**, 869, 88. [Crossref]
 19. Hashiguchi, B. G.; Bischof, S. M.; Konnick, M. M.; Periana, R. A.; Designing Catalysts for Functionalization of Unactivated C-H Bonds Based on the CH Activation Reaction. *Accounts of Chemical Research* **2012**, 45, 885. [Crossref]
 20. Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S. I.; Ruthenium-Catalyzed Reactions for Organic Synthesis. *Chemical Reviews* **1998**, 98, 2599. [Crossref]
 21. Chen, D. M.; Dong, D. Q.; Qiu, Z. X.; Wang, Y. M.; Yan, S. Q.; Xu, X. M.; Wang, Z. L.; Research Progress of Rhodium(III)-Catalyzed C(sp²)-H Bond Functionalization. *European Journal of Organic Chemistry* **2025**, 28, e202401177. [Crossref]
 22. Sortais, J. B.; Barloy, L.; Sirlin, C.; De Vries, A. H. M.; De Vries, J. G.; Pfeffer, M.; Cycloruthenated Compounds as Efficient Catalyst for Asymmetric Hydride Transfer Reaction. *Pure and Applied Chemistry* **2006**, 78, 457. [Crossref]
 23. Singh, S.; Saini, R.; Kumar Chaudhary, V.; Ghosh, K.; Organometallic Ru(III) Catalysts for α -Alkylation of Carbonyl Compounds using Alcohols: Mechanistic Insights via Detection of Key Intermediates. *Chemistry - An Asian Journal* **2024**, 20, e202400811. [Crossref]
 24. Dong, Z.; Ren, Z.; Thompson, S. J.; Xu, Y.; Dong, G.; Transition-Metal-Catalyzed C-H Alkylation Using Alkenes. *Chemical Reviews* **2017**, 117, 9333. [Crossref]
 25. Shan, C.; Zhu, L.; Qu, L.-B.; Bai, R.; Lan, Y.; Mechanistic View of Ru-Catalyzed C-H Bond Activation and Functionalization: Computational Advances. *Chemical Society Reviews* **2018**, 47, 7552. [Crossref]
 26. Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; Ruthenium(II)-Catalyzed C-H Bond Activation and Functionalization. *Chemical Reviews* **2012**, 112, 5879. [Crossref]
 27. Liu, B.; Romine, A. M.; Rubel, C. Z.; Engle, K. M.; Shi, B. F.; Transition-Metal-Catalyzed, Coordination-Assisted Functionalization of Nonactivated C(sp³)-H Bonds. *Chemical Reviews* **2021**, 121, 14957. [Crossref]
 28. Djukic, J.; Sortais, J.; Barloy, L.; Pfeffer, M.; Cycloruthenated Compounds – Synthesis and Applications. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2009**, 2009, 817. [Crossref]
 29. Ryabov, A. D.; Mechanisms of Intramolecular Activation of Carbon-Hydrogen Bonds in Transition-Metal Complexes. *Chemical Reviews* **1990**, 90, 403. [Crossref]
 30. Chu, J. C. K.; Rovis, T.; Complementary Strategies for Direct C(sp³)-H-Functionalization: A Comparison of Transition-Metal-Catalyzed Activation, Hydrogen Transfer, and Carbene/Nitrene Transfer. *Angewandte Chemie* **2018**, 130, 64. [Crossref]
 31. Siegbahn, P. E. M.; Trends of Metal-Carbon Bond Strengths in Transition Metal Complexes. *The Journal of Physical Chemistry* **1995**, 99, 12723. [Crossref]
 32. Font, M.; Gullías, M.; Mascareñas, J. L.; Transition-Metal-Catalyzed Annulations Involving the Activation of C(sp³)-H Bonds. *Angewandte Chemie - International Edition* **2022**, 61, e202112848. [Crossref]
 33. Maleckis, A.; Kampf, J. W.; Sanford, M. S.; A Detailed Study of Acetate-Assisted C-H Activation at Palladium(IV) Centers. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, 135, 6618. [Crossref]
 34. Roudesly, F.; Oble, J.; Poli, G.; Metal-catalyzed C-H activation/functionalization: The fundamentals. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2017**, 426, 275. [Crossref]
 35. Ackermann, L.; Carboxylate-assisted transition-metal-catalyzed C-H bond functionalizations: Mechanism and scope. *Chemical Reviews* **2011**, 111, 1315. [Crossref]
 36. Omae, I.; Agostic bonds in cyclometalation. *Journal of Organometallic Chemistry* **2011**, 696, 1128. [Crossref]
 37. Krishna, A.; Fritsch, L.; Steube, J.; Argüello Cordero, M. A.; Schoch, R.; Neuba, A.; Lochbrunner, S.; Bauer, M.; Low Temperature Emissive Cyclometalated Cobalt(III) Complexes. *Inorganic Chemistry* **2025**, 64, 1401. [Crossref]
 38. Wei, L.; Wang, J.; Wu, J.; Li, X.; Zhou, Q.; Sun, M.; Peng, B.; Chen, J.; Sun, B.; Cyclometalated ruthenium (II) complex-based nanoparticles for enhanced microRNAs detection and imaging in living cells. *Biosensors and Bioelectronics* **2025**, 272, 117090. [Crossref]
 39. Chen, J.-R.; Zhou, D.; Liu, Y.; Li, M.; Xiao, Y.; Huang, X.-C.; Che, C.-M.; Luminescent cyclometalated gold(III) complexes covalently linked to metal-organic frameworks for heterogeneous photocatalysis. *Chemical Science* **2025**, 16, 2202. [Crossref]
 40. Li, Q.; Zhao, Z.; Wu, M.; Liu, P.; Zhao, M.; Zhang, J.; Li, F.; Cui, J.; Yuan, A.; Shi, C.; Peripheral-Carbazole-Group-Functionalized Tetradentate Carbene Platinum(II)/Palladium(II) Phosphorescent Complexes: Synthesis, Structures, and Optical Tuning. *Inorganic Chemistry* **2025**, 64, 6326. [Crossref]
 41. Josa, D.; Herrera-Ramírez, P.; Feng, X.; Gutiérrez, A.; Aguilà, D.; Grabulosa, A.; Martínez, M.; Suntharalingam, K.; Gamez, P.; Cyclometalated half-sandwich iridium(III) and rhodium(III) complexes as efficient agents against cancer stem-cell mammospheres. *Inorganic Chemistry Frontiers* **2025**, 12, 2404. [Crossref]
 42. Gao, C.; Luo, W.-Q.; Hu, M.; Li, X.-M.; Jin, C.-M.; An unusual CAr $\cap$ CNHC- and bidentate NAr $\cap$ CNHC-cyclometalated Re(I)-NHC complexes with quinoline-functionalized ligands: Syntheses, structures, and blue-luminescent properties. *Journal of Molecular Structure* **2024**, 1318, 139456. [Crossref]
 43. McCusker, J. K.; Electronic structure in the transition metal block and its implications for light harvesting. *Science* **2019**, 363, 484. [Crossref]
 44. Flamigni, L.; Barbieri, A.; Sabatini, C.; Ventura, B.; Barigelletti,

- F.; Em *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds II*; Springer Berlin Heidelberg: Heidelberg, 2007, cap. 4. [Crossref]
45. Chen, J.; Browne, W. R.; Photochemistry of iron complexes. *Coordination Chemistry Reviews* **2018**, 374, 15. [Crossref]
 46. Chábera, P.; Kjaer, K. S.; Prakash, O.; Honarfar, A.; Liu, Y.; Fredin, L. A.; Harlang, T. C. B.; Lidin, S.; Uhlig, J.; Sundström, V.; Lomoth, R.; Persson, P.; Wärnmark, K.; Fe(II) Hexa N-Heterocyclic Carbene Complex with a 528 ps Metal-to-Ligand Charge-Transfer Excited-State Lifetime. *The Journal of Physical Chemistry Letters* **2018**, 9, 459. [Crossref]
 47. Steube, J.; Kruse, A.; Bokareva, O. S.; Reuter, T.; Demeshko, S.; Schoch, R.; Cordero, M. A. A.; Krishna, A.; Hohloch, S.; Meyer, F.; Heinze, K.; Kühn, O.; Lochbrunner, S.; Bauer, M.; Janus-type emission from a cyclometalated iron(III) complex. *Nature Chemistry* **2023**, 15, 468. [Crossref]
 48. Agarwal, A.; Kirwale, S.; Singh, A.; Kaushik, B.; Kachwal, V.; Roy, A.; Laskar, I. R.; Dual-Emissive Iridium(III) Complex with Aggregation-Induced Emission: Mechanistic Insights into Electron Transfer for Enhanced Hypoxia Detection in 3D Tumor Models. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2025**, 17, 6055. [Crossref]
 49. Ge, C.; Zhu, J.; Ouyang, A.; Lu, N.; Wang, Y.; Zhang, Q.; Zhang, P.; Near-infrared phosphorescent terpyridine osmium(II) photosensitizer complexes for photodynamic and photooxidation therapy. *Inorganic Chemistry Frontiers* **2020**, 7, 4020. [Crossref]
 50. Mourão, R.; Vale, B.; Fonseca, A.; Carvalho, T.; Schiavon, M.; espectroscopia de fluorescência: dos fundamentos à influência dos parâmetros instrumentais para análises de corantes orgânicos e nanopartículas inorgânicas. *Química Nova* **2024**, 47, e-20230095, 1. [Crossref]
 51. Alabau, R. G.; Eguillor, B.; Esler, J.; Esteruelas, M. A.; Oliván, M.; Oñate, E.; Tsai, J.-Y.; Xia, C.; CCC-Pincer-NHC Osmium Complexes: New Types of Blue-Green Emissive Neutral Compounds for Organic Light-Emitting Devices (OLEDs). *Organometallics* **2014**, 33, 5582. [Crossref]
 52. Chen, T.; Liu, Y.; Zheng, W.-J.; Liu, J.; Wong, Y.-S.; Ruthenium Polypyridyl Complexes That Induce Mitochondria-Mediated Apoptosis in Cancer Cells. *Inorganic Chemistry* **2010**, 49, 6366. [Crossref]
 53. Dongare, P.; Myron, B. D. B.; Wang, L.; Thompson, D. W.; Meyer, T. J.; [Ru(bpy)₃]²⁺ revisited. Is it localized or delocalized? How does it decay? *Coordination Chemistry Reviews* **2017**, 345, 86. [Crossref]
 54. Martínez-Alonso, M.; Gasser, G.; Ruthenium polypyridyl complex-containing bioconjugates. *Coordination Chemistry Reviews* **2021**, 434, 213736. [Crossref]
 55. Liu, J.; Zhang, C.; Rees, T. W.; Ke, L.; Ji, L.; Chao, H.; Harnessing ruthenium(II) as photodynamic agents: Encouraging advances in cancer therapy. *Coordination Chemistry Reviews* **2018**, 363, 17. [Crossref]
 56. Di Pietro, M. L.; La Ganga, G.; Nastasi, F.; Puntoriero, F.; Ru(II)-Dppz Derivatives and Their Interactions with DNA: Thirty Years and Counting. *Applied Sciences* **2021**, 11, 3038. [Crossref]
 57. Dunbar, M. N.; Steinke, S. J.; Piechota, E. J.; Turro, C.; Differences in Photophysical Properties and Photochemistry of Ru(II)-Terpyridine Complexes of CH₃CN and Pyridine. *The Journal of Physical Chemistry A* **2024**, 128, 599. [Crossref]
 58. Peyrot, A. M.; Zelaya, M. P.; Fagalde, F.; New polypyridine Ru(II) dinuclear complex capable of catalyzing the water oxidation reaction. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2024**, 27, e202300652. [Crossref]
 59. Juris, A.; Balzani, V.; Barigelletti, F.; Campagna, S.; Belser, P.; von Zelewsky, A.; Ru(II) polypyridine complexes: photophysics, photochemistry, electrochemistry, and chemiluminescence. *Coordination Chemistry Reviews* **1988**, 84, 85. [Crossref]
 60. Reveco, P.; Medley, J. H.; Garber, A. R.; Bhacca, N. S.; Selbin, J.; Study of a cyclometalated complex of ruthenium by 400-MHz two-dimensional proton NMR. *Inorganic Chemistry* **1985**, 24, 1096. [Crossref]
 61. Wadman, S. H.; Kroon, J. M.; Bakker, K.; Lutz, M.; Spek, A. L.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G.; Cyclometalated ruthenium complexes for sensitizing nanocrystalline TiO₂ solar cells. *Chemical Communications* **2007**, 1907. [Crossref]
 62. Kreitner, C.; Heinze, K.; Excited state decay of cyclometalated polypyridine ruthenium complexes: insight from theory and experiment. *Dalton Transactions* **2016**, 45, 13631. [Crossref]
 63. Li, E. Y.; Cheng, Y.-M.; Hsu, C.-C.; Chou, P.-T.; Lee, G.-H.; Lin, I.-H.; Chi, Y.; Liu, C.-S.; Neutral Ru(II)-Based Emitting Materials: A Prototypical Study on Factors Governing Radiationless Transition in Phosphorescent Metal Complexes. *Inorganic Chemistry* **2006**, 45, 8041. [Crossref]
 64. Albani, B. A.; Peña, B.; Dunbar, K. R.; Turro, C.; New cyclometallated Ru(II) complex for potential application in photochemotherapy? *Photochemical & Photobiological Sciences* **2014**, 13, 272. [Crossref]
 65. Bomben, P. G.; Robson, K. C. D.; Koivisto, B. D.; Berlinguette, C. P.; Cyclometalated ruthenium chromophores for the dye-sensitized solar cell. *Coordination Chemistry Reviews* **2012**, 256, 1438. [Crossref]
 66. Constable, E. C.; Housecroft, C. E.; The electronic structure of some ruthenium(II) complexes related to [Ru(bipy)₃]²⁺: An investigation of the stepwise replacement of N,N-donors by C,N-donors. *Polyhedron* **1990**, 9, 1939. [Crossref]
 67. Mali, S. B.; Dahivelkar, S.; Photodynamic therapy for cancer. *Oral Oncology Reports* **2024**, 9, 100129. [Crossref]
 68. Zhu, T. C.; Finlay, J. C.; The role of photodynamic therapy (PDT) physics. *Medical Physics* **2008**, 35, 3127. [Crossref]
 69. Bomben, P. G.; Robson, K. C. D.; Sedach, P. A.; Berlinguette, C. P.; On the viability of cyclometalated Ru(II) complexes for light-harvesting applications. *Inorganic Chemistry* **2009**, 48, 9631. [Crossref]
 70. Higgins, S. L. H.; Brewer, K. J.; Designing Red-Light-Activated

- Multifunctional Agents for the Photodynamic Therapy. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 11420. [Crossref]
71. Zhou, X.-Q.; Busemann, A.; Meijer, M. S.; Siegler, M. A.; Bonnet, S.; The two isomers of a cyclometallated palladium sensitizer show different photodynamic properties in cancer cells. *Chemical Communications* **2019**, *55*, 4695. [Crossref]
 72. Lv, Z.; Wei, H.; Li, Q.; Su, X.; Liu, S.; Zhang, K. Y.; Lv, W.; Zhao, Q.; Li, X.; Huang, W.; Achieving efficient photodynamic therapy under both normoxia and hypoxia using cyclometalated Ru(II) photosensitizer through type I photochemical process. *Chemical Science* **2018**, *9*, 502. [Crossref]
 73. Monro, S.; Colón, K. L.; Yin, H.; Roque, J.; Konda, P.; Gujar, S.; Thummel, R. P.; Lilje, L.; Cameron, C. G.; McFarland, S. A.; Transition Metal Complexes and Photodynamic Therapy from a Tumor-Centered Approach: Challenges, Opportunities, and Highlights from the Development of TLD1433. *Chemical Reviews* **2019**, *119*, 797. [Crossref]
 74. Huang, H.; Yu, B.; Zhang, P.; Huang, J.; Chen, Y.; Gasser, G.; Ji, L.; Chao, H.; Highly Charged Ruthenium(II) Polypyridyl Complexes as Lysosome-Localized Photosensitizers for Two-Photon Photodynamic Therapy. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54*, 14049. [Crossref]
 75. Liu, J.; Chen, Y.; Li, G.; Zhang, P.; Jin, C.; Zeng, L.; Ji, L.; Chao, H.; Ruthenium(II) polypyridyl complexes as mitochondria-targeted two-photon photodynamic anticancer agents. *Biomaterials* **2015**, *56*, 140. [Crossref]
 76. Albani, B. A.; Peña, B.; Leed, N. A.; de Paula, N. A. B. G.; Pavani, C.; Baptista, M. S.; Dunbar, K. R.; Turro, C.; Marked Improvement in Photoinduced Cell Death by a New Tris-heteroleptic Complex with Dual Action: Singlet Oxygen Sensitization and Ligand Dissociation. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136*, 17095. [Crossref]
 77. Chen, Y.; Bai, L.; Zhang, P.; Zhao, H.; Zhou, Q.; The Development of Ru(II)-Based Photoactivated Chemotherapy Agents. *Molecules* **2021**, *26*, 5679. [Crossref]
 78. Bonnet, S.; Ruthenium-Based Photoactivated Chemotherapy. *Journal of the American Chemical Society* **2023**, *145*, 23397. [Crossref]
 79. Cuello-Garibo, J.; James, C. C.; Siegler, M. A.; Hopkins, S. L.; Bonnet, S.; Selective Preparation of a Heteroleptic Cyclometallated Ruthenium Complex Capable of Undergoing Photosubstitution of a Bidentate Ligand. *Chemistry – A European Journal* **2019**, *25*, 1260. [Crossref]
 80. Rosenberg, B.; Vancamp, L.; Krigas, T.; Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature* **1965**, *205*, 698. [Crossref]
 81. Rosenberg, B.; Vancamp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H.; Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents. *Nature* **1969**, *222*, 385. [Crossref]
 82. Romani, A. M. P.; Cisplatin in cancer treatment. *Biochemical Pharmacology* **2022**, *206*, 115323. [Crossref]
 83. Yu, C.; Wang, Z.; Sun, Z.; Zhang, L.; Zhang, W.; Xu, Y.; Zhang, J. J.; Platinum-Based Combination Therapy: Molecular Rationale, Current Clinical Uses, and Future Perspectives. *Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, *63*, 13397. [Crossref]
 84. Sahoo, D.; Deb, P.; Basu, T.; Bardhan, S.; Patra, S.; Sukul, P. K.; Advancements in platinum-based anticancer drug development: A comprehensive review of strategies, discoveries, and future perspectives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2024**, *112*, 117894. [Crossref]
 85. Anthony, E. J.; Bolitho, E. M.; Bridgewater, H. E.; Carter, O. W. L.; Donnelly, J. M.; Imberti, C.; Lant, E. C.; Lermite, F.; Needham, R. J.; Palau, M.; Sadler, P. J.; Shi, H.; Wang, F. X.; Zhang, W. Y.; Zhang, Z.; Metallodrugs are unique: Opportunities and challenges of discovery and development. *Chemical Science* **2020**, *11*, 12888. [Crossref]
 86. Hottinger, D. G.; Beebe, D. S.; Kozhimannil, T.; Prielipp, R. C.; Belani, K. G.; Sodium nitroprusside in 2014: A clinical concepts review. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* **2014**, *30*, 462. [Crossref]
 87. Yamashita, M.; Auranofin: Past to Present, and repurposing. *International Immunopharmacology* **2021**, *101*, 108272. [Crossref]
 88. Peron, C.; Gonçalves, R. S. B.; Moura, S.; Advances in the Potential of Quinoline-Derived Metal Complexes as Antimalarial Agents: A Review. *Applied Organometallic Chemistry* **2025**, *39*, e70050. [Crossref]
 89. Del Carpio, E.; Hernández, L.; Lubes, V.; Jourdan, F.; Cerecetto, H.; Scalese, G.; Gambino, D.; Romero, A. H.; Current developments of metal- and metalloid-based quinoline compounds as leishmanicidal agents. *Frontiers in Chemistry* **2025**, *13*, 1. [Crossref]
 90. Liang, J.; Wei, F.; Chao, H.; Recent progress in stimuli-activable metallo-prodrugs for cancer therapy. *Smart Molecules* **2024**, *2*, e20240030. [Crossref]
 91. Zawilska, J. B.; Wojcieszak, J.; Olejniczak, A. B.; Prodrugs: A challenge for the drug development. *Pharmacological Reports* **2013**, *65*, 1. [Crossref]
 92. Possato, B.; Carneiro, Z. A.; de Albuquerque, S.; Nikolaou, S.; New uses for old complexes: The very first report on the trypanocidal activity of symmetric trinuclear ruthenium complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2017**, *176*, 156. [Crossref]
 93. Possato, B.; Chrispim, P. B. H.; Alves, J. Q.; Ramos, L. C. B.; Marques, E.; de Oliveira, A. C.; da Silva, R. S.; Formiga, A. L. B.; Nikolaou, S.; Anticancer activity and DNA interaction of ruthenium acetate clusters bearing azanaphthalene ancillary ligands. *Polyhedron* **2020**, *176*, 114261. [Crossref]
 94. Noffke, A. L.; Habtemariam, A.; Pizarro, A. M.; Sadler, P. J.; Designing organometallic compounds for catalysis and therapy. *Chemical Communications* **2012**, *48*, 5219. [Crossref]
 95. Navarro-Ranninger, C.; López-Solera, I.; González, V. M.; Pérez, J. M.; Alvarez-Valdés, A.; Martín, A.; Raithby, P. R.;

- Masaguer, J. R.; Alonso, C.; Cyclometalated Complexes of Platinum and Palladium with *N*-(4-Chlorophenyl)- α -benzoylbenzylideneamine. *In Vitro* Cytostatic Activity, DNA Modification, and Interstrand Cross-Link Studies. *Inorganic Chemistry* **1996**, *35*, 5181. [Crossref]
96. Parish, R. V.; Mack, J.; Hargreaves, L.; Wright, J. P.; Buckley, R. G.; Elsom, A. M.; Fricker, S. P.; Theobald, B. R. C.; Chemical and biological reactions of diacetato[2-(dimethylaminomethyl)-phenyl]gold(III), [Au(O₂CMe)₂(dmamp)]. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **1996**, 69. [Crossref]
 97. Leyva, L.; Sirlin, C.; Rubio, L.; Franco, C.; Le Lagadec, R.; Spencer, J.; Bischoff, P.; Gaiddon, C.; Loeffler, J. P.; Pfeffer, M.; Synthesis of cycloruthenated compounds as potential anticancer agents. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2007**, 2007, 3055. [Crossref]
 98. Liu, Z.; Habtemariam, A.; Pizarro, A. M.; Clarkson, G. J.; Sadler, P. J.; Organometallic iridium(III) cyclopentadienyl anticancer complexes containing C,N-Chelating ligands. *Organometallics* **2011**, *30*, 4702. [Crossref]
 99. Tabrizi, L.; Olasunkanmi, L. O.; Fadare, O. A.; Experimental and theoretical investigations of cyclometalated ruthenium(II) complex containing CCC-pincer and anti-inflammatory drugs as ligands: synthesis, characterization, inhibition of cyclooxygenase and *in vitro* cytotoxicity activities in various cancer cell lines. *Dalton Transactions* **2019**, 48, 728. [Crossref]
 100. Das, A.; Mandal, S.; Mukherjee, R.; Naskar, R.; Murmu, N.; Mondal, T. K.; Synthesis of Ru(II) cyclometallated complexes via C(aryl)-S bond activation: X-ray structure, DNA/BSA protein binding and antiproliferative activity. *New Journal of Chemistry* **2023**, 47, 17359. [Crossref]
 101. Klajner, M.; Licon, C.; Fetzer, L.; Hebraud, P.; Mellitzer, G.; Pfeffer, M.; Harlepp, S.; Gaiddon, C.; Subcellular localization and transport kinetics of ruthenium organometallic anticancer compounds in living cells: A dose-dependent role for amino acid and iron transporters. *Inorganic Chemistry* **2014**, *53*, 5150. [Crossref]
 102. Peña, B.; David, A.; Pavani, C.; Baptista, M. S.; Pellois, J. P.; Turro, C.; Dunbar, K. R.; Cytotoxicity studies of cyclometallated ruthenium(II) compounds: New applications for ruthenium dyes. *Organometallics* **2014**, *33*, 1100. [Crossref]
 103. Meng, X.; Leyva, M. L.; Jenny, M.; Gross, I.; Benosman, S.; Fricker, B.; Harlepp, S.; Hébraud, P.; Boos, A.; Wlosik, P.; Bischoff, P.; Sirlin, C.; Pfeffer, M.; Loeffler, J. P.; Gaiddon, C.; A ruthenium-containing organometallic compound reduces tumor growth through induction of the endoplasmic reticulum stress gene CHOP. *Cancer Research* **2009**, *69*, 5458. [Crossref]
 104. Rylands, L.-I.; Welsh, A.; Maepa, K.; Stringer, T.; Taylor, D.; Chibale, K.; Smith, G. S.; Structure-activity relationship studies of antiplasmodial cyclometallated ruthenium(II), rhodium(III) and iridium(III) complexes of 2-phenylbenzimidazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *161*, 11. [Crossref]
 105. Putterill, B.; Rono, C.; Makhubela, B.; Meyer, D.; Gama, N.; Triazolyl Ru(II), Os(II), and Ir(III) complexes as potential HIV-1 inhibitors. *BioMetals* **2022**, *35*, 771. [Crossref]
 106. da Silva, C. F. N.; Chrispim, P. B. H.; Possato, B.; Portapilla, G. B.; Rohrabough Jr., T. N.; Ramos, L. C. B.; Da Silva, R. S.; de Albuquerque, S.; Turro, C.; Nikolaou, S.; Anticancer and antitrypanosomal activities of trinuclear ruthenium compounds with orthometalated phenazine ligands. *Dalton Transactions* **2020**, 49, 16440. [Crossref]
 107. Kang, T. S.; Mao, Z.; Ng, C. T.; Wang, M.; Wang, W.; Wang, C.; Lee, S. M. Y.; Wang, Y.; Leung, C. H.; Ma, D. L.; Identification of an Iridium(III)-Based Inhibitor of Tumor Necrosis Factor- α . *Journal of Medicinal Chemistry* **2016**, *59*, 4026. [Crossref]
 108. Omae, I.; Applications of five-membered ring products of cyclometalation reactions as anticancer agents. *Coordination Chemistry Reviews* **2014**, *280*, 84. [Crossref]
 109. Boff, B.; Gaiddon, C.; Pfeffer, M.; Cancer cell cytotoxicity of cyclometalated compounds obtained with osmium(II) complexes. *Inorganic Chemistry* **2013**, *52*, 2705. [Crossref]
 110. Fetzer, L.; Boff, B.; Ali, M.; Xiangjun, M.; Collin, J.-P.; Sirlin, C.; Gaiddon, C.; Pfeffer, M.; Library of second-generation cycloruthenated compounds and evaluation of their biological properties as potential anticancer drugs: Passing the nanomolar barrier. *Dalton Transactions* **2011**, 40, 8869. [Crossref]
 111. Manzano, C. M.; Nakahata, D. H.; de Paiva, R. E. F.; Revisiting metallodrugs for the treatment of skin cancers. *Coordination Chemistry Reviews* **2022**, *462*, 1. [Crossref]
 112. Shen, J.; Rees, T. W.; Ji, L.; Chao, H.; Recent advances in ruthenium(II) and iridium(III) complexes containing nanosystems for cancer treatment and bioimaging. *Coordination Chemistry Reviews* **2021**, *443*, 1. [Crossref]
 113. Van Der Westhuizen, D.; Bezuidenhout, D. I.; Munro, O. Q.; Cancer molecular biology and strategies for the design of cytotoxic gold(I) and gold(III) complexes: A tutorial review. *Dalton Transactions* **2021**, 50, 17413. [Crossref]
 114. Zhang, P.; Sadler, P. J.; Advances in the design of organometallic anticancer complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, *839*, 5. [Crossref]
 115. Liu, Z.; Salassa, L.; Habtemariam, A.; Pizarro, A. M.; Clarkson, G. J.; Sadler, P. J.; Contrasting reactivity and cancer cell cytotoxicity of isoelectronic organometallic iridium(III) complexes. *Inorganic Chemistry* **2011**, *50*, 5777. [Crossref]
 116. Huang, H.; Zhang, P.; Chen, H.; Ji, L.; Chao, H.; Comparison between polypyridyl and cyclometalated ruthenium(II) complexes: Anticancer activities against 2d and 3d cancer models. *Chemistry - A European Journal* **2015**, *21*, 715. [Crossref]
 117. Chen, J.; Wang, J.; Deng, Y.; Li, B.; Li, C.; Lin, Y.; Yang, D.; Zhang, H.; Chen, L.; Wang, T.; Novel cyclometalated Ru(II) complexes containing isoquinoline ligands: Synthesis, characterization, cellular uptake and *in vitro* cytotoxicity. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, 203, 112562. [Crossref]

118. Yellol, J.; Pérez, S. A.; Buceta, A.; Yellol, G.; Donaire, A.; Szumlas, P.; Bednarski, P. J.; Makhloufi, G.; Janiak, C.; Espinosa, A.; Ruiz, J.; Novel C,N-Cyclometalated Benzimidazole Ruthenium(II) and Iridium(III) Complexes as Antitumor and Antiangiogenic Agents: A Structure-Activity Relationship Study. *Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *58*, 7310. [[Crossref](#)]
119. Peña, B.; David, A.; Pavani, C.; Baptista, M. S.; Pellois, J. P.; Turro, C.; Dunbar, K. R.; Cytotoxicity studies of cyclometallated ruthenium(II) compounds: New applications for ruthenium dyes. *Organometallics* **2014**, *33*, 1100. [[Crossref](#)]
120. Huang, H.; Zhang, P.; Yu, B.; Chen, Y.; Wang, J.; Ji, L.; Chao, H.; Targeting nucleus DNA with a cyclometalated dipyrrophenazineruthenium(II) complex. *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *57*, 8971. [[Crossref](#)]
121. Licona, C.; Delhorme, J. B.; Riegel, G.; Vidimar, V.; Cerón-Camacho, R.; Boff, B.; Venkatasamy, A.; Tomasetto, C.; Gomes, P. S. F. C.; Rognan, D.; Freund, J. N.; Le Lagadec, R.; Pfeffer, M.; Gross, I.; Mellitzer, G.; Gaidon, C.; Anticancer activity of ruthenium and osmium cyclometalated compounds: Identification of ABCB1 and EGFR as resistance mechanisms. *Inorganic Chemistry Frontiers* **2020**, *7*, 678. [[Crossref](#)]
122. Yellol, G. S.; Donaire, A.; Yellol, J. G.; Vasylyeva, V.; Janiak, C.; Ruiz, J.; On the antitumor properties of novel cyclometalated benzimidazole Ru(II), Ir(III) and Rh(III) complexes. *Chemical Communications* **2013**, *49*, 11533. [[Crossref](#)]