

**Computational Electrochemistry of Ruthenium Anticancer Agents.**  
**Unprecedented Benchmarking of Implicit Solvation Methods**

**Supporting Information**

**Table S-1.** Mean unsigned errors (MUE) in the calculation of SRPs using protocols I-VII. All values in kcal/mol.

compounds	number	I PCM UA0	II PCM UAHF	III PCM UAKS	IV PCM Bondi	V CPCM UAKS	VI CPCM Bondi	VII PBF
all solvent	80	5.4	7.4	7.1	4.3	7.0	4.4	3.7
ACN	4	2.3	14.8	14.9	0.6	14.8	0.7	0.5
DMF	16	2.3	3.7	3.6	5.7	3.5	6.0	3.6
DMSO	14	7.8	8.7	8.2	4.8	8.1	5.0	3.9
water	46	6.0	7.6	7.2	4.0	7.1	4.0	4.0
charge								
+3/+2	8	10.4	7.0	6.2	6.2	6.1	6.1	5.3
+2/+1	18	4.3	4.0	3.7	3.4	3.6	3.4	3.1
+1/0	10	2.4	3.4	3.0	4.3	3.0	4.3	4.3
0/-1	21	6.0	5.6	5.4	4.2	5.3	4.4	2.5
-1/-2	23	5.2	13.5	13.2	4.6	13.0	4.6	4.4
Lead <sup>a</sup>	14	6.8	14.6	14.0	3.3	13.9	3.1	3.7

<sup>a</sup> Aqueous SRPs of the compounds with the lead structure *trans*-[RuCl<sub>4</sub>(L)(L')]<sup>-</sup>

**Table S-2.** Mean signed errors (MSE) in the calculation of SRPs using protocols I-VII. All values in kcal/mol.

compounds	number	I PCM UA0	II PCM UAHF	III PCM UAKS	IV PCM Bondi	V CPCM UAKS	VI CPCM Bondi	VII PBF
all	80	0.2	-3.8	-3.9	1.7	-3.8	1.9	0.7
solvent								
<i>ACN</i>	4	-2.3	-14.8	-14.9	-0.2	-14.8	0.1	0.1
<i>DMF</i>	16	1.3	-2.6	-2.5	5.3	-2.4	5.6	2.6
<i>DMSO</i>	14	-4.1	-7.7	-7.7	4.8	-7.5	5.0	3.4
<i>water</i>	46	1.3	-2.2	-2.2	-0.3	-2.2	-0.2	-0.8
charge								
+3/+2	8	10.4	6.7	5.8	4.6	5.7	4.5	4.7
+2/+1	18	3.2	3.2	2.7	-1.6	2.6	-1.6	-1.1
+1/0	10	0.8	-0.1	-0.5	2.3	-0.5	2.4	-0.4
0/-1	21	-2.7	-5.1	-4.6	4.0	-4.5	4.3	2.2
-1/-2	23	-3.5	-13.5	-13.2	1.0	-13.0	1.2	-0.1
Lead <sup>a</sup>	14	-6.8	-14.6	-14.0	-2.7	-13.9	-2.6	-3.7

<sup>a</sup> Aqueous SRPs of the compounds with the lead structure *trans*-[RuCl<sub>4</sub>(L)(L')]<sup>-</sup>

**Table S-3.** Calculated vs experimental SRPs. Protocol I: PCM/UA0; II: PCM/UAHF; III: PCM/UAKS; IV: PCM/Bondi; V: CPCM/UAKS; VI: CPCM/Bondi; VII: PBF. The results are sorted by molecular charge, solvent, and chemical similarity.

Complex <sup>a</sup> (oxidized form)	solvent	I	II	III	IV	V	VI	VII		
		PCM UA0	PCM UAHF	PCM UAKS	PCM Bondi	CPCM UAKS	CPCM Bondi	PBF	exp	Ref
[Ru(Im) <sub>6</sub> ] <sup>3+</sup>	water	0.51	0.66	0.56	0.24	0.56	0.24	0.42	0.30	24g
[Ru(MeIm) <sub>6</sub> ] <sup>3+</sup>	water	0.40	0.46	0.36	0.06	0.36	0.06	0.16	0.28	24g
[Ru(en) <sub>3</sub> ] <sup>3+</sup>	water	0.46	0.29	0.27	0.23	0.27	0.23	0.23	0.18	24b
[Ru(OH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> ] <sup>3+</sup>	water	1.16	0.16	0.16	1.14	0.15	1.14	1.06	0.23	59
[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>5</sub> (OH <sub>2</sub> )] <sup>3+</sup>	water	0.68	0.53	0.53	0.34	0.53	0.34	0.25	0.08	24b
cis-[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (Im) <sub>2</sub> ] <sup>3+</sup>	water	0.52	0.57	0.56	0.23	0.56	0.22	0.27	0.15	24g
trans-[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (Im) <sub>2</sub> ] <sup>3+</sup>	water	0.53	0.59	0.54	0.27	0.54	0.27	0.26	0.12	24g
cis-[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (OH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] <sup>3+</sup>	water	0.79	0.48	0.47	0.51	0.46	0.51	0.40	0.11	24b
[RuCl(OH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ] <sup>2+</sup>	water	0.56	0.66	0.62	0.61	0.62	0.61	0.52	0.08	24b
[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>5</sub> Br] <sup>2+</sup>	water	0.16	0.13	0.13	-0.07	0.13	-0.07	-0.11	-0.02	24a
[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>5</sub> Cl] <sup>2+</sup>	water	0.08	0.01	0.01	-0.15	0.01	-0.15	-0.20	-0.06	24b
[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>5</sub> (OH)] <sup>2+</sup>	water	-0.75	-0.75	-0.75	-0.86	-0.75	-0.86	-0.93	-0.41	24b
cis-[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Cl(py)] <sup>2+</sup>	water	0.28	0.25	0.25	0.06	0.25	0.06	0.09	0.17	24a
trans-[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Cl(py)] <sup>2+</sup>	water	0.28	0.26	0.26	0.08	0.26	0.08	-0.05	0.20	24a
cis-[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Cl(isn)] <sup>2+</sup>	water	0.47	0.41	0.45	0.26	0.42	0.26	0.25	0.23	24a

<i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Cl(isn)] <sup>2+</sup>	water	0.36	0.36	0.34	0.17	0.34	0.17	0.14	0.29	24a
<i>cis</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (CH <sub>3</sub> CN)Cl] <sup>2+</sup>	water	0.45	0.38	0.36	0.21	0.36	0.21	0.21	0.31	24a
<i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (CH <sub>3</sub> CN)Cl] <sup>2+</sup>	water	0.52	0.47	0.47	0.28	0.46	0.28	0.23	0.32	24a
<i>cis</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Br(py)] <sup>2+</sup>	water	0.36	0.32	0.32	0.11	0.32	0.11	0.14	0.19	24a
<i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Br(py)] <sup>2+</sup>	water	0.33	0.32	0.32	0.12	0.32	0.12	0.11	0.19	24a
<i>cis</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Br(isn)] <sup>2+</sup>	water	0.47	0.41	0.46	0.29	0.46	0.29	0.27	0.24	24a
<i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Br(isn)] <sup>2+</sup>	water	0.33	0.39	0.32	0.09	0.32	0.09	0.19	0.30	24a
<i>cis</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> I(py)] <sup>2+</sup>	water	0.41	0.39	0.40	0.19	0.39	0.19	0.25	0.23	24a
<i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> I(py)] <sup>2+</sup>	water	0.10	0.45	0.13	-0.25	0.13	-0.26	0.26	0.18	24a
<i>cis</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> I(isn)] <sup>2+</sup>	water	0.53	0.48	0.49	0.34	0.49	0.34	0.37	0.26	24a
<i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> I(isn)] <sup>2+</sup>	water	0.55	0.54	0.53	0.30	0.52	0.30	0.35	0.29	24a
<i>cis</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	water	-0.25	-0.41	-0.41	-0.31	-0.41	-0.30	-0.71	-0.11	24b
<i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	water	-0.14	-0.34	-0.34	-0.24	-0.34	-0.23	-0.23	-0.16	24a
<i>cis</i> -[RuCl <sub>2</sub> (OH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>	water	0.05	0.06	0.06	0.27	0.06	0.27	0.25	0.03	24b
<i>trans</i> -[RuCl <sub>2</sub> (Im) <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>	DMF	-0.20	-0.17	-0.19	0.13	-0.19	0.14	-0.24	-0.15	25c
<i>trans</i> -[Ru(bim) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	DMF	0.28	0.28	0.24	0.43	0.25	0.44	0.25	-0.03	25c
<i>trans</i> -[RuCl <sub>2</sub> (trz) <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>	DMF	0.31	0.30	0.31	0.42	0.31	0.42	0.18	0.24	25c
<i>trans</i> -[RuCl <sub>2</sub> (pz) <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>	DMF	0.23	0.18	0.21	0.22	0.21	0.22	0.22	0.35	25c
<i>trans</i> -[RuCl <sub>2</sub> (Im) <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>	DMSO	-0.23	-0.27	-0.29	-0.17	-0.29	-0.17	-0.24	-0.18	25c
<i>trans</i> -[Ru(bim) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	DMSO	0.20	0.19	0.10	0.23	0.10	0.24	0.31	-0.03	25c
<i>trans</i> -[RuCl <sub>2</sub> (trz) <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>	DMSO	0.22	0.28	0.23	0.18	0.23	0.18	0.17	0.20	25c
Ru (bpy)(4,4'-bpy)Cl <sub>3</sub>	ACN	0.06	-0.36	-0.33	0.12	-0.32	0.13	0.14	0.18	24i
Ru (bpy)(CH <sub>3</sub> CN)Cl <sub>3</sub>	ACN	0.14	-0.42	-0.42	0.23	-0.41	0.24	0.23	0.21	24i
<i>mer,trans</i> -RuCl <sub>3</sub> (Me <sub>2</sub> S)(Ind) <sub>2</sub>	DMF	0.11	0.04	0.11	0.25	0.06	0.24	0.21	0.16	25b
<i>mer,trans</i> -RuCl <sub>3</sub> (Et <sub>2</sub> S)(Ind) <sub>2</sub>	DMF	0.13	0.00	0.02	0.19	0.08	0.23	0.11	0.17	25b
<i>mer</i> -Ru (buim) <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub>	DMF	-0.57	-0.76	-0.80	-0.31	-0.79	-0.29	-0.39	-0.50	25c
<i>mer</i> -Ru(bim) <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub>	DMF	-0.32	-0.54	-0.50	-0.12	-0.49	-0.09	-0.29	-0.41	25c
<i>mer</i> -RuCl <sub>3</sub> (Metrz) <sub>3</sub>	DMF	-0.11	-0.23	-0.22	0.02	-0.22	0.03	-0.06	-0.18	25c
<i>mer</i> -RuCl <sub>3</sub> (Mepz) <sub>3</sub>	DMF	0.01	-0.15	-0.13	0.06	-0.13	0.08	-0.05	-0.13	25c
<i>mer</i> -RuCl <sub>3</sub> (pz) <sub>3</sub>	DMF	-0.01	-0.09	-0.06	0.17	-0.06	0.18	0.09	-0.10	25c
<i>mer</i> -RuCl <sub>3</sub> (Ind) <sub>3</sub>	DMF	0.08	0.02	0.03	0.28	0.03	0.29	0.22	0.10	25c
<i>mer,trans</i> -RuCl <sub>3</sub> (Me <sub>2</sub> S)(Ind) <sub>2</sub>	DMSO	0.15	-0.21	-0.20	0.26	-0.20	0.27	0.22	0.18	25b
<i>mer,trans</i> -RuCl <sub>3</sub> (Et <sub>2</sub> S)(Ind) <sub>2</sub>	DMSO	0.11	-0.24	-0.24	0.21	-0.23	0.22	0.13	0.19	25b
<i>mer</i> -Ru (buim) <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub>	DMSO	-0.50	-1.03	-1.04	-0.33	-1.03	-0.32	-0.37	-0.46	25c
<i>mer</i> -Ru(bim) <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub>	DMSO	-0.29	-0.81	-0.76	-0.12	-0.75	-0.10	-0.27	-0.38	25c
<i>mer</i> -RuCl <sub>3</sub> (Metrz) <sub>3</sub>	DMSO	-0.11	-0.56	-0.55	-0.03	-0.55	-0.02	-0.05	-0.20	25c
<i>mer</i> -RuCl <sub>3</sub> (Mepz) <sub>3</sub>	DMSO	0.03	-0.42	-0.39	0.10	-0.39	0.11	-0.03	-0.13	25c
<i>mer</i> -RuCl <sub>3</sub> (pz) <sub>3</sub>	DMSO	0.03	-0.32	-0.30	0.17	-0.29	0.18	0.10	-0.11	25c
<i>mer</i> -RuCl <sub>3</sub> (Ind) <sub>3</sub>	DMSO	-3.33	-0.07	-0.08	0.41	-0.07	0.42	0.24	0.09	25c
<i>mer</i> -RuCl <sub>3</sub> (DMSO) <sub>2</sub> (OH <sub>2</sub> )	water	0.68	0.53	0.56	0.76	0.56	0.77	0.60	0.43	24d
<i>mer</i> -Ru(NH <sub>3</sub> )Cl <sub>3</sub> (DMSO) <sub>2</sub>	water	0.69	0.50	0.52	0.69	0.52	0.69	0.62	0.36	24d
<i>mer</i> -RuCl <sub>3</sub> (DMSO) <sub>2</sub> (Im)	water	0.42	0.33	0.36	0.47	0.37	0.48	0.38	0.34	24d
[Ru(bpy)Cl <sub>4</sub> ] <sup>-</sup>	ACN	-0.19	-0.84	-0.90	-0.07	-0.89	-0.06	-0.07	-0.08	24i
[Ru(dcbpy)Cl <sub>4</sub> ] <sup>-</sup>	ACN	-0.01	-0.56	-0.55	0.09	-0.54	0.09	0.10	0.08	24i
<i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (DMSO)(Im)] <sup>-</sup>	DMF	-0.16	-0.38	-0.38	0.01	-0.37	0.03	-0.10	-0.22	25a

<i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (Im) <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	<i>DMF</i>	-0.58	-0.85	-0.90	-0.31	-0.88	-0.29	-0.40	-0.72	25c
<i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (trz) <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	<i>DMF</i>	-0.36	-1.33	-1.34	-0.15	-1.33	-0.13	-0.16	-0.48	25c
<i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (Ind) <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	<i>DMF</i>	-0.27	-0.48	-0.47	0.06	-0.46	0.07	-0.11	-0.43	25c
<i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (Im) <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	<i>DMSO</i>	-0.59	-1.46	-1.46	-0.35	-1.45	-0.33	-0.35	-0.74	25c
<i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (trz) <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	<i>DMSO</i>	-0.37	-1.22	-1.20	-0.18	-1.20	-0.18	-0.12	-0.44	25c
<i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (Ind) <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	<i>DMSO</i>	-0.23	-0.92	-0.90	0.09	-0.90	0.10	-0.09	-0.41	25c
<i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (Im) <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	<i>water</i>	-0.47	-0.92	-0.83	-0.20	-0.83	-0.19	-0.30	-0.15	24f
<i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (tz) <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	<i>water</i>	-0.28	-0.62	-0.63	-0.09	-0.63	-0.08	-0.12	-0.01	24h
<i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (Ind) <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	<i>water</i>	-0.12	-0.45	-0.45	0.19	-0.44	0.20	0.03	0.03	25a
<i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (DMSO) <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	<i>water</i>	0.18	-0.15	-0.11	0.31	-0.11	0.32	0.28	0.47	24c
<i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (DMSO)(OH <sub>2</sub> )] <sup>-</sup>	<i>water</i>	0.06	-0.19	-0.17	0.21	-0.17	0.21	0.25	0.35	24c
<i>trans</i> -[Ru(NH <sub>3</sub> )Cl <sub>4</sub> (DMSO)] <sup>-</sup>	<i>water</i>	-0.05	-0.35	-0.33	0.08	-0.33	0.09	0.05	0.27	24d
<i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (DMSO)(Im)] <sup>-</sup>	<i>water</i>	-0.06	-0.47	-0.38	0.12	-0.37	0.13	0.07	0.24	24d
<i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (DMSO)(MeIm)] <sup>-</sup>	<i>water</i>	-0.11	-0.42	-0.40	0.07	-0.39	0.08	0.04	0.25	24d
<i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (DMSO)(pz)] <sup>-</sup>	<i>water</i>	0.03	-0.33	-0.31	0.16	-0.31	0.17	0.11	0.31	24d
<i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (DMSO)(Ind)] <sup>-</sup>	<i>water</i>	0.06	-0.28	-0.27	0.18	-0.27	0.19	0.16	0.33	24d
<i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (DMSO)(py)] <sup>-</sup>	<i>water</i>	-0.01	-0.33	-0.31	0.15	-0.31	0.16	0.15	0.31	24d
<i>trans</i> -[RuCl <sub>4</sub> (py)(TMSO)] <sup>-</sup>	<i>water</i>	-0.03	-0.37	-0.37	0.15	-0.36	0.16	0.12	0.30	24d

<sup>a</sup> bim: *benzimidazole*, bpy: *2,2'-bipyridine*, 4,4'-bpy: *4,4'-bipyridine*, buim: *1-butylimidazole*, dc bpy: *4,4'-dicarboxylic acid-2,2'-bipyridine*, Et<sub>2</sub>S: *diethyl sulfide*, Me<sub>2</sub>S: *dimethyl sulfide*, DMSO: *dimethyl sulfoxide*, en: *ethylenediamine*, Im: *imidazole*, Ind: *indazole*, isn: *isonicotinamid*, Meim: *4-methylimidazole*, Mepz: *4-methylpyrazole*, Metrz: *1-methyl-1,2,4-triazole*, py: *pyridine*, pz: *pyrazole*, trz: *1,2,4-triazole*, Metrz: *1-methyl-1,2,4-triazole*, TMSO: *tetramethylene sulfoxide*, tz: *thiazole*.

**Figure S-1.** Calculated vs experimental SRPs. (a) Protocol III, PCM/UAKS, (b) Protocol V, CPCM/UAKS, (c) Protocol VI, CPCM/Bondi. The data are sorted by solvent (color of symbol) and charge (shape of symbol). Aqueous SRPs of the medicinally relevant complexes with the lead structure, *trans*-[RuCl<sub>4</sub>(L)(L')]<sup>-</sup>, are displayed as filled symbols.

