

Rafael Douglas Clemente Gallo

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA DE
COMPLEXOS DE PRATA E TRIFENILFOSFINA COM LIGANTES
ESPAÇADORES CONTENDO ENXOFRE, NITROGÊNIO E OXIGÊNIO**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-
Graduação em Química da Universidade Federal da
Grande Dourados para a obtenção do Grau de
Mestre em Química
Orientadora: Profa. Dra. Rozanna M. Muzzi

Dourados
2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

G172s	<p>Gallo, Rafael Douglas Clemente. Síntese e caracterização espectroscópica de complexos de prata e trifenilfosfina com ligantes espaçadores contendo enxofre, nitrogênio e oxigênio. / Rafael Douglas Clemente Gallo. – Dourados, MS : UFGD, 2015. 55f.</p> <p>Orientadora: Profa. Dr. Rozanna M. Muzzi. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal da Grande Dourados.</p> <p>1. Complexo de Prata(I). 2. Trifenilfosfina. 3. Fluorescência. I. Título.</p> <p>CDD – 631.46</p>
-------	---

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central – UFGD.

©Todos os direitos reservados. Permitido a publicação parcial desde que citada a fonte.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Termo de Aprovação

Após a apresentação, arguição e apreciação pela banca examinadora foi emitido o parecer APROVADO, para a dissertação intitulada: "Síntese e Caracterização Espectroscópica de Complexos de Prata e Trifenilfosfina com Ligantes Espaçadores Contendo Enxofre, Nitrogênio e Oxigênio", de autoria de Rafael Douglas Clemente Gallo, apresentada ao Programa de Mestrado em Química da Universidade Federal da Grande Dourados.

Prof. Dra. Rozanna Marques Muzzi (Orientadora-UFGD)
Presidente da Banca Examinadora

Prof. Dr. Eliandro Faoro
Membro Examinador (UFGD)

Prof. Dr. Alex Haroldo Jeller
Membro Examinador (UEMS)

Dourados/MS, 20 de março de 2015

Este trabalho é dedicado a Deus, minha família e pessoas intimamente ligadas à minha vida, que no período deste trabalho me ajudaram com paciência, carinho e compreensão, demonstrando que a superação nos momentos difíceis vale a pena, por estarmos ao lado de quem realmente se importam com nosso sucesso.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me amar, e me conceder experiências maravilhosas em minha vida, agradeço por ter vivido fases difíceis, que foram matérias-primas de aprendizado.

Agradeço ao meu pai Celso e minha mãe Elena, por me ensinarem a ter fé, fé em mim mesmo e em Deus. Agradeço pela dedicação, carinho e amor que me foram escudo e proteção em tantos momentos difíceis.

Agradeço a minha orientadora Profa. Dra. Rozanna M. Muzzi, pelas inúmeras conversas e pela honra do convívio e orientações.

Agradeço à minha esposa, Silvane, por toda paciência, incentivo, amor, amizade, dedicação e carinho que me estimularam a nunca desistir. Amo-te inexoravelmente. Agradeço a sua família, em especial à sua mãe, pelas orações e todos os conselhos, pela Silvinha (cunhadinha) que liga sempre de surpresa e pelos cafés com meu sogro.

Agradeço aos meus irmãos Israel e Maisa, pela força, por me suportarem, pela amizade, pelo companheirismo e o amor. Sou apaixonado por vocês.

Agradeço à Primeira Igreja Batista em Nova Alvorada do Sul, pelas orações.

Agradeço a todos os Professores que diretamente ou indiretamente fizeram parte da minha formação. Agradeço aos meus amigos de laboratório pelos momentos inesquecíveis.

À UFGD por possibilitar a realização de meus estudos.

Aos órgãos de fomento, CNPq e FUNDECT pelo apoio financeiro.

*Estamos certos de que Deus age em todas as coisas com o
Fim de beneficiar todos os que o amam, do que
Foram chamados conforme seu plano.
Romanos – 8.28*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura do complexo Arsfenamina – Salvarsan®	15
Figura 2. Estrutura do complexo de Sulfadiazina de prata(I)	16
Figura 3. Estrutura do complexo de BINAP-Ag(I).....	20
Figura 4. Orbitais híbridos de (a) um dz^2 e s orbital (Ψ^1 e Ψ^2) e (b) os orbitais híbridos que podem ser formados a partir de Ψ^2 e pz	20
Figura 5. Complexo de prata(I) tetraédrico. O esquema de cores aplica-se: Ag-roxo, C-cinza, N-azul e O-vermelha	21
Figura 6. Diagrama de ORTEP para complexo de Ag(I) com dois ligantes trifenilfosfina	21
Figura 7. Figura representativa da ação antimicrobiana da prata	22
Figura 8. Diagrama de ORTEP de cristais de prata(I) complexos com ligantes (a) $[Ag_2(salH)_2(NH_3)_2]$ ($salH_2$ = ácido salicílico) e (b) $[Ag(fendiona)_2]ClO_4$ ($fendiona$ = 1,10-fenantrolina-5,6-diona).....	23
Figura 9. Estrutura do complexo $[Ag_2(imppn)_4(ClO_4)_2]$	24
Figura 10. Estrutura molecular $[Ag(tpp)_2(p-Hbza)]$	25
Figura 11. Complexo de prata e triptofano	25
Figura 12. Ligante de fosfina (<i>S,S</i>)-tetrafos	25
Figura 13. Complexo de prata e 4,6-diamino-5-hidroxi-2-mercaptopirimidina)	26
Figura 14. Imagem representativa de camundongos infectados com carcinoma do colo do útero, observado em luz	27
Figura 15. Espectros de infravermelho do complexo 5a e intermediário (3) $[Ag(PPh)_3(NO_3)_2]$	34
Figura 16. Espectros de absorção do complexo 5a e ligante 4a à temperatura de 25 °C em solução de THF	35
Figura 17. Espectros de emissão do complexo (5a), intermediário (3) e ligante (4a)	36
Figura 18. Espectros de infravermelho do complexo 5c e ligante 4c (2-mercaptoetanol) ...	40
Figura 19. Espectros de absorção do Complexo 5c e Ligante 4c à temperatura de 25 °C em solução de THF.....	41

Figura 20. Espectros de emissão do complexo (5c), intermediário (3) e ligante (4c)	42
Figura 21. Espectros de infravermelho do complexo 5d e ligante 4d (2-metil-2-aminopropanol)	44
Figura 22. Espectros de absorção do complexo 5d e ligante 4d à temperatura de 25 °C em solução de THF.....	45
Figura 23. Espectros de emissão do complexo (5d), intermediário (3) e ligante (4d)	46
Figura 24. Projeção DIAMOND do complexo de Ag(I) (5a). Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza	47
Figura 25. Foto monocristal do complexo de Ag(I) (5a)	47

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Formação do intermediária reativo de $[Ag(PPh_3)_2]NO_3$	31
Esquema 2. Proposta de síntese do complexo (5a) $[Ag(PPh_3)_2(SCN)]_2$	32
Esquema 3. Proposta de síntese do complexo (5b) $Ag[(PPh_3)_2(hidroxietano)_2]$	37
Esquema 4. Proposta de síntese do complexo (5c) $Ag[(PPh_3)_2(2-mercaptoetanol)]$	38
Esquema 5. Proposta de síntese do complexo (5d) $Ag[(PPh_3)_2(2-amino-2-metilpropanol)]$..	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para síntese de [(tiocianato)-bis(trifenilfosfina)prata(I)] ₂	33
Tabela 2. Condições reacionais testadas visando a síntese de [hidroxietano-bis(trifenilfosfina)prata(I)] ₂	37
Tabela 3. Condições reacionais testadas visando a síntese de [(2-mercaptoetanol)-bis(trifenilfosfina)prata(I)].....	38
Tabela 4. Condições reacionais testadas visando a síntese de [2-amino-2-metilpropanol-bis(trifenilfosfina)prata(I)].....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A.R.	Reagente Analítico
Bpy	2,2'-bipiridina
GSH	Glutationa exógena
GSSG	Dissulfureto de glutaciona
IL	Intriligante
IV	Infravermelho
LMCT	<i>ligand to metal charge transfer</i>
M	mol.L ⁻¹
MeOH	Metanol
MeOK	Metóxido de potássio
MeONa	Metóxido de sódio
nox	Número de oxidação
ORTEP	<i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot</i>
PPh ₃	Trifenilfosfina
t.a.	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
UV-Vis	Ultravioleta-visível

RESUMO

Neste trabalho é realizada a síntese de novos complexos de prata(I) e trifenilfosfina, usando ligantes tiocianato, 2-mercaptoetanol e 2-amino-2-metilpropanol, a partir de uma metodologia branda, eficiente e com bons rendimentos. Testamos a reatividade de Ag(I) frente a ligantes bidentados, observamos que a reação mostrou-se eficaz para os átomos de enxofre e nitrogênio, ligantes contendo oxigênio não foi possível de complexar com Ag(I), usando nossa metodologia. Estudos mostraram que moléculas contendo prata(I) e ligantes espaçadores podem ser usados como potenciais moléculas com atividades biológicas. Os complexos sintetizados foram caracterizados por técnicas de espectroscopias de infravermelho, ultravioleta, fluorescências e raio-x. Os complexos apresentaram alta emissão de fluorescência, principalmente na faixa de 380 nm.

Palavras-chave: Complexo de Prata(I) 1. Trifenilfosfina 2. Fluorescência 3.

ABSTRACT

This work describes the synthesis of novel complexes of silver(I) and triphenylphosphine using thiocyanate ligands, 2-mercaptoethanol and 2-amino-2-methylpropanol, from a mild method, efficiently and with good yields. We tested the reactivity of Ag(I) compared to bidentate ligands, we observed that the reaction was effective for sulfur and nitrogen atoms, binders containing oxygen was not possible to complex with Ag (I), using our methodology. Studies have shown that molecules containing silver (I) and spacer linkers can be used as molecules with potential biological activities. The synthesized compounds were characterized by techniques of IR spectroscopy, ultraviolet and x-ray fluorescence. The complexes have high fluorescence emission, mainly in the 380 nm range

Keywords: Silver (I) 1. Triphenylphosphine 2. Fluorescence 3.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	18
2.1 Uma breve história da prata.....	18
2.2 Química da prata.....	18
2.3 Compostos de coordenação de Prata.....	20
2.4 Atividade biológica da prata.....	20
2.5 Mecanismo de ação de íons de Prata.....	20
2.6 Fármacos baseados em Complexos de Prata.....	23
2.7 Atividade antitumoral.....	24
2.8 Fluorescência dos complexos de Ag(I)	26
3 OBJETIVOS.....	28
3.1 Objetivo Geral.....	28
3.2 Objetivos Específicos.....	28
4 PARTE EXPERIMENTAL.....	29
4.1 Os métodos gerais	29
4.1.1 Síntese do complexo (5a) [(tiocianato)- <i>bis</i> (trifenilfosfina)prata(I)] ₂	29
4.1.2 Síntese do complexo (5c) [(2-mercaptoetanol)- <i>bis</i> (trifenilfosfina)prata(I)].	30
4.1.3 Síntese do complexo (5d) [(2-amino-2-metilpropanol)- <i>bis</i> (trifenilfosfina)prata(I)]	30
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	31
5.1 Síntese do complexo (5a) [(tiocianato)-<i>bis</i>(trifenilfosfina)prata(I)]₂	32
5.1.1 Espectroscopia na região do infravermelho para o complexo (5a) [(tiocianato)- <i>bis</i> (trifenilfosfina)prata(I)] ₂	33

5.1.2 Espectro de absorção UV-VIS para o complexo (5a) [(tiocianato)- <i>bis</i> (trifenilfosfina)prata(I)] ₂	34
5.1.3 Espectro de fluorescência para o complexo (5a) [di-(tiocianato)- <i>bis</i> (trifenilfosfina)prata(I)] ₂	36
5.2 Síntese do complexo (5b) [(hidroxietano)-<i>bis</i>(trifenilfosfina)prata(I)]	37
5.3 Síntese do complexo (5c) [(2-mercaptoetanol)-<i>bis</i>(trifenilfosfina)prata(I)].....	38
5.3.1 Espectroscopia na região do infravermelho para o complexo (5c) [(2-mercaptoetanol)- <i>bis</i> (trifenilfosfina)prata(I)].....	39
5.3.2 Espectro de absorção UV-VIS para o complexo (5c) [(2-mercaptoetanol)- <i>bis</i> (trifenilfosfina)prata(I)]	40
5.3.3 Espectro de fluorescência para o complexo (5c) [(2-mercaptoetanol)- <i>bis</i> (trifenilfosfina)prata(I)]	41
5.4 Síntese do complexo (5d) [(2-amino-2-metilpropanol)-<i>bis</i>(trifenilfosfina)prata(I)]	42
5.4.1 Espectroscopia na região do infravermelho para o complexo (5d) [(2-amino-2-metilpropanol)- <i>bis</i> (trifenilfosfina)prata(I)].....	43
5.4.2 Espectro de absorção UV-VIS para o complexo (5d) [(2-amino-2-metilpropanol)- <i>bis</i> (trifenilfosfina)prata(I)]	44
5.4.3 Espectro de fluorescência para o complexo (5d) [(2-amino-2-metilpropanol)- <i>bis</i> (trifenilfosfina)prata(I)]	45
5.5 Discussão da estrutura cristalina e molecular do complexo 5a	46
6 CONCLUSÃO.....	48
7 REFERÊNCIAS.....	49

1. INTRODUÇÃO

O uso de metais na medicina torna a síntese de novos complexos de prata um promissor campo a ser explorado. Aplicações no tratamento de doenças degenerativas mostraram seu potencial em comparação, por exemplo, com o já em uso clínico à cisplatina. O uso de complexos de prata como fluoroforos para auto-imagem de células cancerígenas, tornou a identificação de tumores mais rápida e sensível.^[1a]

Os Egípcios já usavam Cu^0 para esterilizar água (3000 a.C). O Au^0 era utilizado no império chinês em uma variedade de medicamentos (2500 a.C). Hipócrates, considerado o pai das ciências médicas (400 a.C), descreveu sobre metais enrolados em torno dos dentes em esforços para endireitá-los. Ele também usou cobre no tratamento de úlceras de perna, associadas com varizes. O mercúrio foi usado por Paracelso, que foi o pioneiro no uso de minerais na medicina, usando também sais de Sb, As e Mg (1600) para o tratamento de algumas úlceras e inflamações.^[1b]

A concepção de ligantes que interagem com íons metálicos livres ou ligados a proteínas, também é um foco da inorgânica medicinal. Esses complexos metálicos começaram a impactar a medicina moderna em meados do século XX.^[1c]

O Salvarsan[®], foi um dos primeiros medicamento utilizados para o tratamento de sífilis. Ele é composto por um complexo de Arsênio e Aminofenol (início de 1900) (**Figura 1**). Sua descoberta e aplicação rendeu ao médico, bacteriologista e químico Paul Ehrlich, o prêmio Nobel de química 1908.^[2]

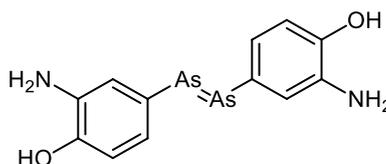


Figura 1. Estrutura do complexo Arsfenamina – Salvarsan[®]

Estudos recentes mostraram que complexos de cobre e zinco são investigados como potenciais tratamento para a doença de Alzheimer. Os íons metálicos são ácidos de Lewis, enquanto a maioria das moléculas biológicas (proteínas e DNA) são bases de Lewis, o que favorece a ligação de íons metálicos com importantes moléculas biológicas, explicando sua importante aplicação farmacológica.^[3]

Os íons de prata são conhecidos por suas ações anti-inflamatórias, antimicrobianas e bactericidas.^[4] O sal de prata da sulfadiazina (**Figura 2**), introduzido na prática médica

corrente por Fox e colaboradores^[4b] em 1968, é hoje um medicamento tópico útil para o tratamento de queimaduras e úlceras varicosas, por proporcionar cicatrização rápida.

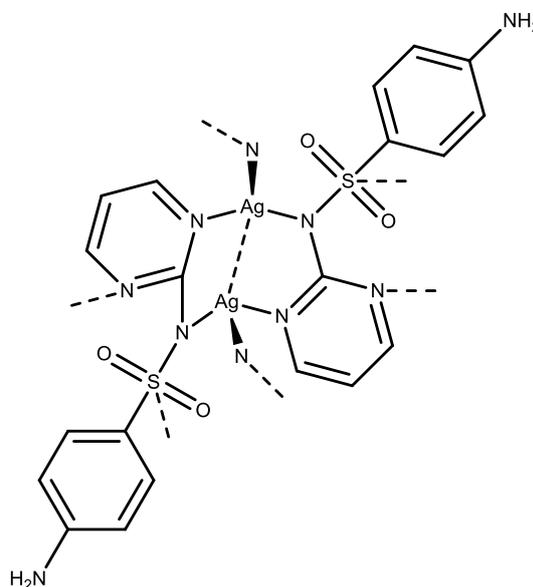


Figura 2. Estrutura do complexo de Sulfadiazina de prata(I)

No caso dos bactericidas inorgânicos, experimentos científicos comprovaram que estes apresentam uma capacidade bactericida, impedindo sua proliferação através da assepsia de efeito oligo-dinâmico dos íons de prata, sem prejuízo ao ser humano.^[5]

Complexos de prata(I) exibem significativa atividade antiproliferativa *in vitro* que, em alguns casos, é maior do que o seu correspondente a cisplatina, uma droga em uso clínico para a quimioterapia do cancro.^[6] Uma vantagem adicional do uso de compostos de prata(I), no desenvolvimento de novas drogas metaloterapêuticas, é a sua baixa toxicidade para seres humanos.

Embora o mecanismo desta atividade antiproliferativa não esteja bem estabelecido, supõe-se que os compostos de prata(I) exerçam efeitos antiproliferativos interagindo com o DNA,^[7] diferindo-se do comportamento citotóxico de vários complexos de outros metais, que interagem principalmente com o RNA, através de ligações a grupos tióis das proteínas.

É bem conhecido que a indução da morte celular programada (apoptose) é um mecanismo comum através do qual as drogas citotóxicas, tais como cisplatina, eliminam células tumorais por interagir com o seu DNA. Quando ligantes que contêm átomos doadores de fósforo estão coordenando a íons de prata(I), suas atividades anti-carcinoma e anti-sarcoma, ficam mais forte. Esta seletividade exibida pela prata(I), pode ser atribuída à

estabilidade dos complexos e/ou o equilíbrio hidrofílico-lipofílico do complexo global, proporcionado pelo tipo do ligante.^[8]

A fluorescência dos compostos de prata tem sido estudada quanto a sua aplicação em diagnóstico envolvendo células cancerígenas.^[9] Em comparação com técnicas de imagem tomográfica, a fluorescência baseada em imagem ótica tem como benefícios uma resposta rápida, bem como maior resolução espacial.^[10] Como exemplo, o uso de Ag_2S (emissão a cerca de 520 nm) foi utilizado para marcar um câncer maligno e encontra-se em estudo para o uso clínico.^[11]

Os grupos funcionais $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$ são extremamente reativos, especialmente em condições básicas.^[12] Ligantes com esses grupos funcionais são passíveis de coordenação com sais de prata. Nossa proposta reacional visa a obtenção de compostos de Ag(I) com estes ligantes através de metodologia simples, com bons rendimentos.

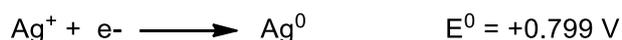
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Uma breve história da prata

O símbolo químico para prata, Ag, deriva do latim *argentum*, que significa brilhar ou brilhante. É comumente encontrada em toda a natureza como metal e como minérios de sulfeto, geralmente acompanhada de sulfetos de Fe, Cu e Ni.^[13] A sua abundância na crosta terrestre é de 0,07 ppm, pode ser obtida como subproduto no processamento de certos minerais metálicos, tais como galena (PbS) e pirita de cobre (CuFeS₂), bem como pela lixiviação do minério de cianeto de prata. A purificação final da prata é geralmente efetuada por eletrólise. Usada amplamente ao longo da história em joias, ornamentos, materiais de cunhagem, aplicações medicinais, fotográficas e catalíticas.^[14]

2.2 Química da prata

A prata existe em duas formas isotópicas, Ag¹⁰⁷ e Ag¹⁰⁹, encontradas em proporções semelhantes. O metal tem uma boa condutividade elétrica e térmica e sua configuração eletrônica externa é 5s¹ 4d¹⁰. Devido a esta configuração, a prata metálica está no limite entre os principais metais do seu grupo e os metais de transição. Enquanto Ag⁰ é relativamente inerte, as espécies oxidadas, Ag⁺ e Ag²⁺, podem sofrer muitas reações. A interconversão de Ag⁰ e Ag⁺ pode ser compreendida pelo estudo do potencial de redução em água:^[13]



O potencial de redução $E^0 = +0,799 \text{ V}$ indica uma tendência a se manter na forma reduzida, porém quando exposta ao ambiente, em particular ao oxigênio do ar, ela sofre oxidação a nox +1, perdendo elétrons. No entanto, a presença de ligantes complexantes podem afetar grandemente este potencial.^[13] Por exemplo, quando o íon Ag⁺ é ligado com dois ligantes de amônia a redução para Ag⁰ torna-se mais difícil, outro exemplo são complexos de prata e cianeto, tornando a redução ainda mais difícil.



Vidros fotocromáticos utilizam essas propriedades reversível da prata, eles contêm sais de iodeto de Ag^+ , que escurecem por exposição à luz solar. Sob essas condições, os elétrons dos íons iodetos adquirem energia suficiente para moverem e reduzirem os íons Ag^+ a íons metálico Ag^0 . Os átomos de prata resultantes formam agregados de partículas minúsculas, espalhando a luz e escurecendo o vidro. A reação se inverte mediante a remoção da fonte de luz.^[14]

Os íons Ag^+ , com suas configurações eletrônicas d^{10} , possuem uma baixa densidade de carga que lhes permitem atuarem como ácido de Lewis 'macios' e, como tal, tendem a terem uma pequena afinidade com átomos *O*-doadores "duros", e uma maior afinidade com átomos doadores 'macios' S-, Se- e P-, e uma moderada afinidade para com os átomos *N*-doadores.^[15]

Os metais de transição têm sido amplamente utilizados em síntese orgânica por muitas décadas.^[16-18] A prata é usada em processos de oxidação homogêneas, heterogêneas e reações catalíticas. Prata(I) é considerada como um agente de oxidação suave, e assim, é apropriada para o uso em oxidações eficientes e seletivas de álcoois primários e secundários, aldeídos e acetonas, respectivamente.^[19] Óxido de prata(I) (Ag_2O) em amoníaco aquoso é conhecido como reagente de Tollens e é utilizado para oxidar aldeídos a ácidos carboxílicos, produzindo prata metálica no processo.^[20] Em muitos casos, a aplicação de prata em síntese orgânica é utilizada pela sua acidez de Lewis e solubilidade dos seus sais.^[21] Os sais de prata ativam as reações de substituição nucleofílica e eliminações, interagindo com o átomo de halogênio formando halogenetos de prata insolúveis, que podem ser facilmente removidos do meio reacional.

A investigação sobre as propriedades catalíticas da prata(I) foi inspirada pelo uso de ouro(I) como um catalisador em síntese orgânica^[22-24] e, desde então, ela tem sido utilizadas extensivamente.^[19] As vantagens da utilização de um catalisador de prata incluem tempos de reações mais curtos, maior estabilidade para a exposição ao ar, à humidade, facilidade de preparação e armazenamento. Alguns exemplos de prata(I) incluem os catalisadores BINAP-Ag(I) (BINAP = 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) (**Figura 3**), para alilação enantiosseletiva de aldeídos com alilestananas^[25] e como catalisador em reações do tipo Mannich enantiosseletiva de éter de silil, independentemente da qualidade do solvente ou da exposição da mistura reacional com o ar.^[26]

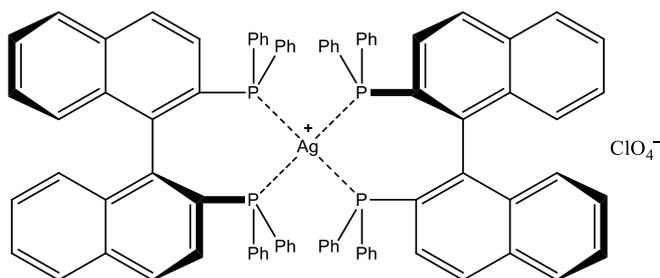


Figura 3. Estrutura do complexo de BINAP-Ag(I)

2.3 Compostos de coordenação de prata

A prata possui quatro estados de oxidação sendo +1 a mais comum. Os orbitais d_z^2 e s da prata estão próximos em energia, permitindo que uma ampla hibridização ocorra.^[27] Os elétrons dentro destes orbitais (Ψ_1 e Ψ_2), com uma região de alta densidade eletrônica, repelindo os ligantes e também uma região de densidade relativamente baixa de elétrons, onde os ligantes são atraídos. O acoplamento dos orbitais Ψ_2 e p_z produz dois orbitais híbridos adequados para a formação de ligações covalentes lineares (**Figura 4**).^[28]

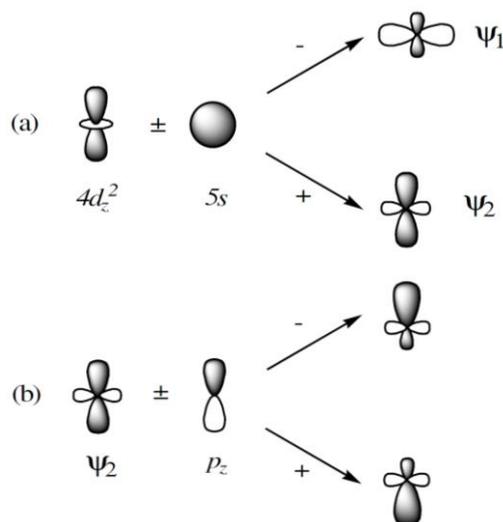
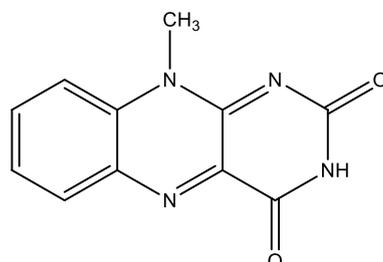


Figura 4. Orbitais híbridos de (a) um d_z^2 e s orbital (Ψ_1 e Ψ_2) e (b) os orbitais híbridos que podem ser formados a partir de Ψ_2 e p_z ^[27]

Prata(I) é estável em solução aquosa como $[Ag(H_2O)_2]$, mas o íon Ag^+ tem uma baixa afinidade para os ligantes O -doadores. Sua solubilidade em água aumenta na ordem de $Cl > Br > I$. Halogenetos de prata são altamente sensíveis à luz, esta propriedade os torna úteis em fotografia. Prata(I) também formam complexos com numerosos átomos doadores S, Se e P,

ligando assim a peptídeos e proteínas, com uma preferência para os átomos de enxofre, tioéteres e imidazol (**Figura 5 e 6**).^[30, 34]

(a)



(b)

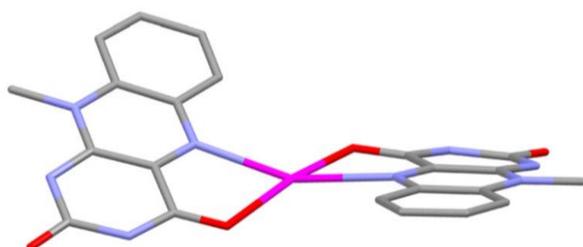


Figura 5. Complexo de prata(I) tetraédrico. O esquema de cores aplica-se: Ag-roxo, C-cinza, N-azul e O-vermelha^[30]

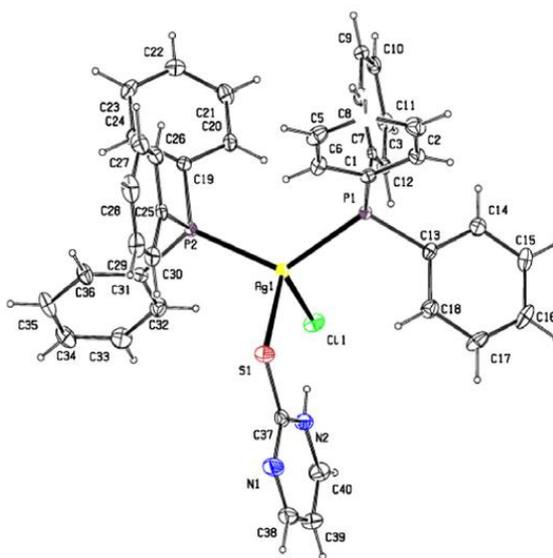


Figura 6. Diagrama de ORTEP para complexo de Ag(I) com dois ligantes trifenílfosfina^[31]

2.4 Atividade biológica da prata

A prata está presente no corpo humano em baixas concentrações ($<2,3 \text{ ug.L}^{-1}$) e é absorvida através dos pulmões, trato gastrointestinal, membranas mucosas e pele.^[37] Ela é absorvida principalmente na forma de complexos de proteína de prata, mas não tem um papel fisiológico ou bioquímico dentro do corpo. Ela pode ser tolerada em altas concentrações dentro do corpo, podendo ser eliminada através da urina e das fezes.^[38, 39]

2.5 Mecanismo de ação de íons de Prata

Apesar de ainda não totalmente compreendida, acredita-se que os íons de prata interferem no crescimento de células (**Figura 7**) por **1.** inibição das funções de transporte na parede celular (respiração), **2.** interrupção do metabolismo celular (a mudança das estruturas das enzimas) e **3.** inibição da divisão celular (interação com o DNA).^[40] Esta eficácia multimodal de íons de prata é única e ocorre em baixas concentrações, para atividades celulares, reduzindo a possibilidade de desenvolver resistência do organismo.^[41]

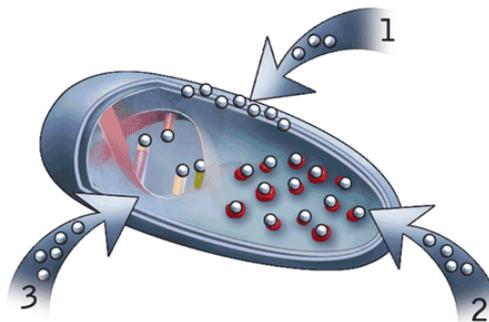


Figura 7. Figura representativa da ação antimicrobiana da prata^[40]

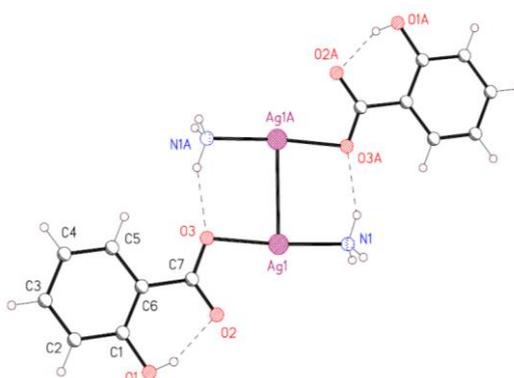
Em 2000 Feng *et al.*^[42] relataram um estudo mecanicista da inibição de íons de prata contra duas espécies bacterianas diferentes, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. O mecanismo de ação da prata está relacionado com a sua interação com o grupo tiol, compostos encontrados nas enzimas respiratórias de células bacterianas. A prata liga-se a parede celular e a membrana celular bacteriana e inibe o processo de respiração. No caso de *E. coli*, a prata atua através da inibição da absorção de fosfato, succinato, prolina e glutamina.

2.6 Fármacos baseados em complexos de prata

A sulfadiazina de prata (**Figura 2**) é um dos medicamentos mais importantes e amplamente utilizados no tratamento de queimaduras onde libera íons de prata(I) para o local da ferida. É comercializado sob os nomes de Silvadene[®] e Flamazine[®] e contém íons de prata(I) numa concentração de 1% de sulfadiazina. Demonstrou-se que aproximadamente 10% da prata libertada é absorvido nas feridas, com uma maior percentagem de absorção em feridas mais vascularizadas.^[43]

A investigação sobre as propriedades antimicrobianas da prata continuou crescendo, ao longo dos últimos anos, e atualmente existem muitos complexos de prata diferentes, que exibem um amplo espectro de ação antimicrobiana. Trabalhos de Maynooth *et al.* demonstrou o efeito de vários antimicrobianos de prata(I) que incorporam os ligantes 1,10-fenantrolina, 1,10-fenantrolina-5,6-diona, imidazoles e salicilatos^[44-48] (**Figura 8**).

(a)



(b)

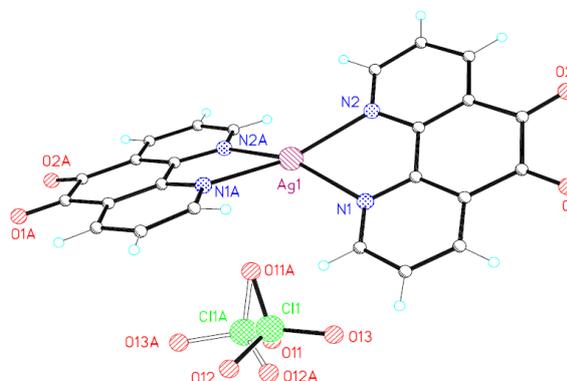


Figura 8. Diagrama de ORTEP de cristais de prata(I) complexos com ligantes (a) $[Ag_2(\text{salH})_2(\text{NH}_3)_2]$ (salH_2 = ácido salicílico) e (b) $[Ag(\text{fendiona})_2]\text{ClO}_4$ (fendiona = 1,10-fenantrolina-5,6-diona)^[45]

Em 2003 McCann *et al*^[49] relataram a reação de (Z)-3-(1H-imidazol-1-il)-2-fenilpropenenitrila (imppn) com AgClO_4 , produzindo o complexo $[\text{Ag}_2(\text{imppn})_4(\text{ClO}_4)_2]$ (**Figura 9**). Neste complexos de Ag(I), o metal é coordenado com o nitrogênio imina de dois ligantes imppn de uma forma quase linear e as duas unidades de $[\text{Ag}_2(\text{imppn})]^+$ estão ligadas por um vínculo Ag-Ag, apoiados por duas trans-pontes do grupos de perclorato bidentadas e por interações π - π entre os ligantes.

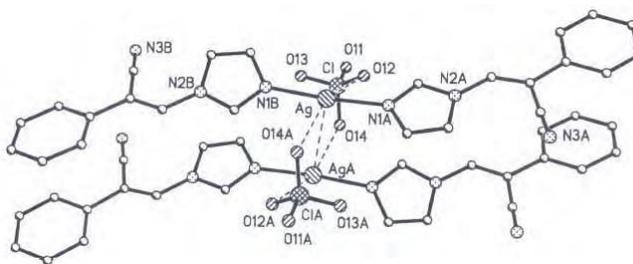


Figura 9. Estrutura do complexo $[\text{Ag}_2(\text{imppn})_4(\text{ClO}_4)_2]$ ^[49]

2.7 Atividade antitumoral

O câncer é uma das doenças mais temidas e continua a ser uma grande ameaça para a vida humana. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, o câncer foi responsável por 7,6 milhões de mortes em 2008 (13% de todas as mortes), e este número deverá subir para 13,1 milhões em 2030. Para tanto, será preciso estabelecer novas drogas para o tratamento de células cancerígenas, afim de amenizar essa crescente ameaça.

A morte celular programada (apoptose) é caracterizada pelo encolhimento celular por alterações morfológicas, condensação e fragmentação do núcleo celular. Os fármacos citotóxicos anticâncer, tais como a cisplatina atuam por esse mecanismo.^[50]

A aplicação biomédica de compostos de prata(I) está relacionada com as suas propriedades antimicrobianas, que envolvem a interação com o DNA e pela sua comprovada baixa toxicidade para os seres humanos.^[51-53] Esta interação pode ser a causa da ação anti-tumor de certos complexos prata(I), como o da enzima Lipoxigenase (LOX) que catalisa a oxidação de ácido araquidônico a leucotrienos, um mecanismo essencial para a vida da célula. LOX é distribuído principalmente para a mitocôndria, a inibição LOX é uma das causa para induzir apoptose.^[54-56]

Assim, Banti *et. al.* provaram o uso de complexos de prata(I) e ácido benzóicos (**Figura 10**) para inibição LOX, que proporciona um novo alvo potencial para o tratamento e quimioprevenção de um número de diferentes tipos de câncer.^[57]

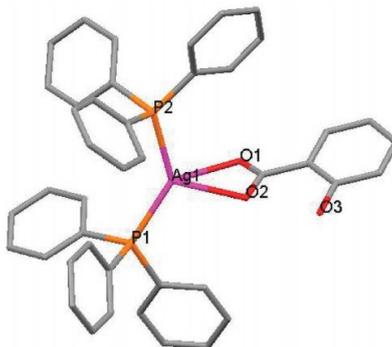


Figura 10. Estrutura molecular do $[Ag(tpp)_2(p\text{-metóxi-benzóico})]$ ^[57]

Abbehausen *et. al.* ^[58] descreveram o uso de aminoácidos complexados com prata(I) *L*-triptofano $[Ag(TRP)]$ (**Figura 11**). Análises de IV demonstraram a coordenação de Ag(I) com átomos de oxigênio e nitrogênio. Foi testado a citotoxicidade deste complexo contra carcinoma pancreática humana, melanoma humana e células fibroblásticas de embriões de ratos. Sua ação mostrou ser significativamente maior que seu correspondente a cisplatina. ^[58]

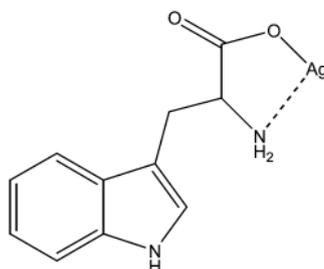


Figura 11. Complexo de prata e triptofano ^[58]

Conforme estruturas relatados por McKeage *et. al.* ^[59] $[Ag_2\{(S,S)\text{-tetrafos}\}_2](PF_6)_2$ quando complexos de prata(I) com ligantes contendo átomos de fósforos (**Figura 12**), testes mostraram uma forte atividade para células carcinoma e sarcoma. ^[59]

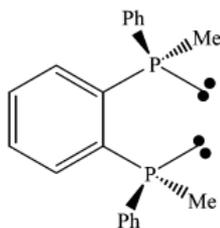


Figura 12. Ligante de fosfina (S,S)-tetrafos ^[59]

A síntese de ligantes complexos solúveis em água foi reportado por S. I. Mostafa e F. A. Badria,^[60] $[Ag(bpy)(Hdahmp)]NO_3$ (**Figura 13**) (Hdahmp = 4,6-diamino-5-hidroxi-2-mercaptopirimidina). O complexo foi testado *in vivo* contra células cancerígenas Ehrlich em camundongos e foi observado uma redução no tumor.^[60]

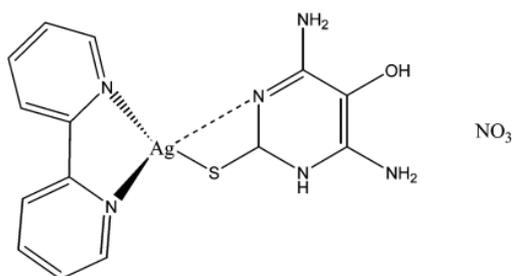


Figura 13. Complexo de prata e 4,6-diamino-5-hidroxi-2-mercaptopirimidina^[60]

2.8 Fluorescência dos complexos de Ag(I)

Muitos tipos de câncer têm uma alta chance de cura se detectado precocemente e tratado de forma adequada, mas muitos pacientes são diagnosticados tarde ou em estágio avançado.^[61] Portanto, é imperativo melhorar os métodos de diagnóstico de câncer no início ou mesmo pré-sintoma.^[62] Técnicas de imagem de fluorescência trouxeram recentemente altas promessas a este respeito. Em comparação com outras abordagens de imagem,^[63] a imagiologia baseado fluorescência tem várias vantagens, incluindo uma alta sensibilidade e especificidade.^[64,65] Entre as várias partículas metálicas reportadas,^[66] os complexos de Ag(I) são de especial interesse devido ao seu tamanho ultrapequeno, biocompatibilidade, não toxicidade, boa foto-estabilidade e alta fluorescência.^[67] Além disso, Ag(I) pode gerar grandes intensidades de fluorescência, muitas vezes de uma ordem de grandeza maior do que os fluoróforos tradicionais.^[68] Além disso, a fluorescência de Ag(I) apresenta uma maior foto-estabilidade permitindo imagiologia suficiente a longo prazo. Outra vantagem prática de Ag(I) é que os seus espectros de excitação e emissão são estreitos e simétricos, minimizando a sobreposição de cores em multicomponentes.^[69]

As presentes observações demonstram que tal capacidade biosintética específica para gerar complexos Ag(I), a partir dos sais de prata, oferece uma estratégia promissora para sensível autoimagem de células cancerosas, *in vivo*, em cultura de tumores, que são ideais para aplicações biomédicas que requerem diagnóstico e imagiologia específica e sensível de tumores.^[69]

Shengping Gao *et al.*,^[70] descreveu uma nova estratégia para auto-imagem *in situ* das células cancerosas e tumores, através da sua capacidade espontânea para síntese Ag^+ e glutathiona exógena (GSH) $[\text{Ag}(\text{GSH})]$ (**Figura 14**).

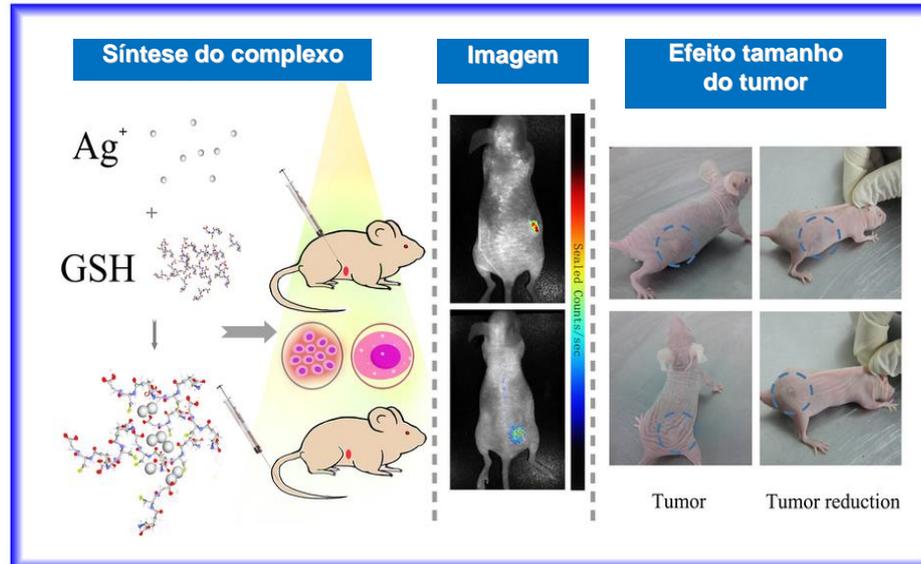


Figura 14. Imagem representativa de camundongos infectados com carcinoma do colo do útero, observado em luz^[70]

GSH é um tripeptídeo tiolado presente em células eucarióticas normais em concentrações bastante elevadas (5 mM) e é responsável pela manutenção da homeostase redox celular, através da sua oxidação fácil em dissulfureto de glutathiona (GSSG). Por outro lado, tióis e os dissulfuretos são excelentes ligantes para íons de prata, sobre a qual eles se ligam espontaneamente para criar monocamadas. Assim, a complexação glutathiona e Ag^+ é esperado a liberação de íons Ag , por redução, em maior quantidade em células cancerosas em comparação com os normais, oferecendo assim a possibilidade de auto-imagem seletiva por células. A solução complexa $[\text{Ag}(\text{GSH})]^+$ foi administrada no tumor do rato através de injeção local ou através de injeção intravenosa na cauda. Após incubação durante 24 h, partículas de prata fluorescentes foram observado no interior dos tumores *in vivo* por imagiologia de fluorescência. Após 7 dias, o tumor correspondente foi reduzido em tamanho e, eventualmente, desapareceu.^[70]

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Preparar complexos metálicos com sais de Ag^+ e fosfinas com ligantes bidentados, visando a obtenção de metalofármacos com potenciais atividades biológicas, baseada em uma metodologia simples, eficiente e de bom rendimento.

3.2 Objetivos Específicos

- Realizar estudo sobre reatividade de Ag(I) frente a ligantes bidentados;
- Preparar complexos de Ag(I) , Trifenilfosfina e tiociano;
- Preparar complexos de Ag(I) , Trifenilfosfina e 2-mercaptoetanol;
- Preparar complexos de Ag(I) , Trifenilfosfina e 2-amino-2-metilpropanol;
- Caracterizar por análises espectroscópicas (IV, UV-Vis, Raio-X e Fluorescência) e microanálise das substâncias preparadas.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Os métodos gerais

Os materiais de partida **4a**, **4b**, **4c**, **4d**, nitrato de prata (**1**) e trifetilfosfina (**2**) foram obtidos comercialmente. Solventes (de grau AR) foram obtidos comercialmente e utilizados na síntese sem processor de purificação adicional. Os solventes (THF e etanol de grau espectroscópico) utilizados nas análises de UV-Vis e fluorescência foram obtidos comercialmente da Aldrich®. Os dados espectrais de absorção nas regiões de ultravioleta e visível foram obtidos em um espectrofotômetro Cary 50 Conc/Varian, (FACET-UFGD). As análises foram feitas em solução de THF $2,0 \times 10^{-5}$ mol.L⁻¹. Os espectros vibracionais no infravermelho foram registrados em espectrofotômetro de Infravermelho Jasco modelo 4000 com transformada de Fourier, as medidas foram realizadas na faixa de 4000 a 400 cm⁻¹. Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos a partir de uma pastilha sólida em KBr, utilizando-se 2,0 a 3,0 mg de amostra por 100,0 mg de KBr. Aparelho de ponto de fusão Instrutherm modelo DF-3600, balança BG 100 Gehaka, do Laboratório de Síntese e Caracterização Molecular da FACET-UFGD. Análise Elementar: as análises elementares de carbono, hidrogênio, nitrogênio, oxigênio e enxofre foram feitas no Instituto de Química de Florianópolis, utilizando-se o equipamento CE Instruments Modelo EA1110 CHNS-O com o método “Flash”.

4.1.1 Síntese do complexo (**5a**) [di-(tiocianato)-bis(trifenilfosfina)prata(I)]

Em balão de fundo redondo, provido de barra magnética e agitação, dissolveu-se 0,169 g (1 mmol) de nitrato de prata (**1**) em 2 mL de H₂O (destilada), logo após, foi adicionado 8 mL de MeOH, constituindo uma solução **A**. Em seguida, pesou-se 0,525 g de trifetilfosfina (**2**) (2 mmol) em um Bécker e dissolveu-se com 5 mL de THF, essa solução **B** foi adicionada a solução **A**. Após determinado tempo formou-se uma solução esbranquiçada e adicionou-se a essa solução 0,097 g (1 mmol) de KSCN (**4a**). Finalizada a reação, filtrou-se e deixou-se para recristalizar, ocorrendo dentro de dois dias, obtendo pequenos cristais brancos. Análise Elementar: Anal. Calc. para AgSCN:PPh₃ (1:3), C: 69.33%; H: 4.76%; N: 1.47%; S: 3.37%. Anal. Encontrado: C: 69.33%; H, 4.95%; N, 1.490%; S, 3.52%.

4.1.2 Síntese do complexo (5c) [(2-mercaptoetanol)-bis(trifenilfosfina)prata(I)]

Em balão de fundo redondo, provido de barra magnética e agitação, dissolveu-se 0,169 g (1 mmol) de nitrato de prata (**1**) em 8 mL de MeOH, constituindo uma solução **A**. Em seguida, pesou-se 0,525 g de trifetilfosfina (**2**) (2 mmol) em um Bécker e dissolveu-se com 5 mL de THF, essa solução **B** foi adicionada a solução **A**. Após determinado tempo formou-se uma solução esbranquiçada e adicionou-se a essa solução 0,078 g (1 mmol) de 2-mercaptoetanol (**4c**), que foi previamente tratado com TEA 0,03 g. Finalizada a reação, filtrou-se e deixou-se para recristalizar, ocorrendo dentro de dois dias, obtendo pequenos cristais amarelados. Análise Elementar: Anal. Calc. para $\text{AgSC}_2\text{H}_5\text{O}:\text{PPh}_3$ (1:2), C: 64.32%; H: 4.97%; O: 2.25%; S: 4.52%. Anal. Encontrado: C: 63.33%; H: 4.91%; O: 2.29%; S: 4.55%.

4.1.3 Síntese do complexo (5d) [(2-amino-2-metilpropanol)-bis(trifenilfosfina)prata(I)]

Em balão de fundo redondo, provido de barra magnética e agitação, dissolveu-se 0,169 g (1 mmol) de nitrato de prata (**1**) em 2 mL de H_2O (destilada), logo após, adicionou-se 8 mL de MeOH, constituindo uma solução **A**. Em seguida, pesou-se 0,525 g de trifetilfosfina (**2**) (2 mmol) em um Bécker e dissolveu-se com 5 mL de THF, essa solução **B** foi adicionada a solução **A**. Após determinado tempo formou-se uma solução esbranquiçada e adicionou-se a essa solução 0,0891 g (1 mmol) de 2-amino-2-metilpropanol (**4d**). Finalizada a reação, filtra-se e deixava-se para recristalizar, ocorrendo dentro de dois dias, obtendo pequenos cristais amarelados. Análise Elementar: Anal. Calc. para $\text{AgNC}_4\text{H}_{11}\text{O}:\text{PPh}_3$ (1:2), C: 66.67%; H: 5.60%; N: 1.94%; O: 2.22%;. Anal. Encontrado: C: 66.51%; H: 5.75%; N: 1.84%; O: 2.25%.

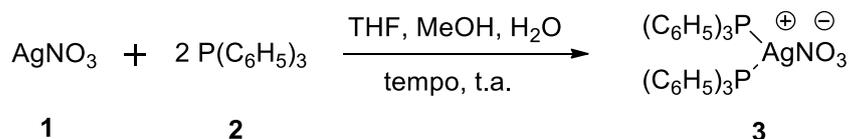
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aplicando as metodologias das reações realizadas por nosso grupo de pesquisa^[71] a síntese dos complexos de prata(I) foi possível pela reação entre cátions $\text{Ag}[(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$ (**3**) gerados *in situ*, com ânions ligantes (tiocianato **4a**, etileno glicol **4b**, 2-mercaptoetanol **4c** e 2-amino-2-metilpropanol **4d**). As preparações foram realizadas a partir de metodologia simples (reação “one-pot”) e eficiente.

A boa reatividade da reação de substituição de nitrato (NO_3), do AgNO_3 , por trifenilfosfina dispensou o uso de um segundo intermediário ou altas temperaturas, como acontece em reações que utilizam sais de halogenetos de prata.^[72a]

A reação acontece em duas etapas reacionais, sendo a primeira a formação do intermediário reativo $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$ (**3**). Essa reação ocorre pelo ataque do fósforo, da molécula de trifenilfosfina (PPh_3) (**2**), ao cátion Ag^+ (**Esquema 1**).

Primeira etapa:



Esquema 1. Formação do intermediário reativo $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$

A segunda etapa da reação de complexação de íons de prata(I), com ligantes bidentados, se dá pela reação entre o sal catiônico de $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$ (**3**), formado *in situ*, e ligante **4a**, **4b**, **4c** e **4d**.

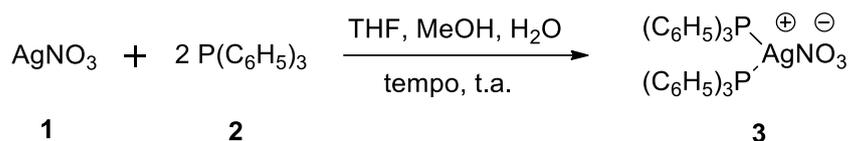
Essa é a principal etapa da reação, pois é a que determina o curso reacional, ou seja, para cada ligante foi necessário estudo de diferentes condições, como tempo e temperatura. As diferenças de reatividade dos ligantes, os nucleófilos da reação requerem diferentes condições reacionais.

Os solventes escolhidos foram aqueles com capacidade de dissolver todos os reagentes, de tal forma a otimizar as condições de reação. O melhor sistema de solvente encontrado foi THF, MeOH e H_2O , na proporção 4:5:1, respectivamente.

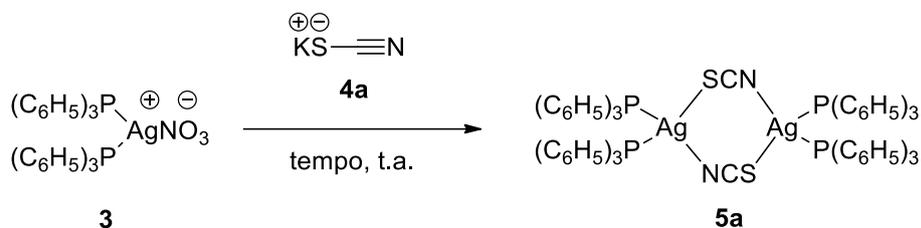
5.1 Síntese do complexo (5a) [(tiocianato)-bis(trifenilfosfina)prata(I)]₂

Iniciou-se os estudos para essa preparação usando as condições reacionais praticados anteriormente por nosso grupo de pesquisa (**Tabela 1, entrada 1**). Na primeira etapa foi deixado reagir nitrato de prata (**1**) com trifenilfosfina (**2**) por 20 minutos, formando um precipitado branco, em seguida, adicionou-se tiocianato de potássio (**4a**), a reação ficou sob agitação por mais 20 minutos. A mistura reacional foi deixada em repouso para cristalizar, por 3 dias. Nessas condições o produto cristalino foi obtido com rendimento de 40%. O complexo foi isolado e o ponto de fusão determinado na faixa de 218-220 °C difere da trifenilfosfina (**2**) (80 °C), do tiocianato de potássio (**4a**) (173 °C), do AgNO₃ (**1**) (210 °C) e do intermediário (**3**) (230 °C) (**Esquema 2**).

Primeira etapa:



Segunda etapa:



Esquema 2. Proposta de síntese do complexo (**5a**) [Ag(PPh₃)₂(SCN)]₂

Na tentativa de melhorar o rendimento da reação variou-se as condições reacionais relativa ao tempo das duas etapas reacionais, conforme pode ser observado **Tabela 1, entradas 2, 3 e 4**. A melhor condição encontrada foi quando o tempo de reação em cada etapa foi aumentada para 60 minutos e rendimento isolado de 65%, **Entrada 3**.

Tabela 1. Otimização das condições reacionais para síntese de [(tiocianato)-*bis*(trifenilfosfina)prata(I)]₂

Entrada	Tempo P.E	Tempo S.E.	Temp.	Base	Rend.
1	20 min	20 min	t.a.	----	40%
2	30 min	30 min	t.a.	----	50%
3	60 min	60 min	t.a.	----	65%
4	120 min	120 min	t.a.	----	63%

P.E: Primeira etapa; S.E: Segunda etapa.

Para caracterização do complexo **5a** foram feitas análises de Infravermelho, UV-VIS, Fluorescência e microanálise.

5.1.1 Espectroscopia na região do infravermelho para o complexo (**5a**) [(tiocianato)-*bis*(trifenilfosfina)prata(I)]₂

As análises por espectroscopia na região do infravermelho, para os complexos de prata(I), oferecem importantes informações, relacionadas às bandas de absorção observadas para os grupos ligados ao metal, permitindo a caracterização destas moléculas e dos complexos formados por estas espécies ligantes.

Para o complexo **5a** o espectro na região do infravermelho é apresentado na **Figura 15**. O estiramento ν_{CN} do grupo tiocianato, foi atribuído à banda presente em 2090 cm^{-1} , inexistente no intermediário **3**. A banda do ligante N-H aparece em torno de 1400 cm^{-1} , assim como outras bandas características à de $\nu(\text{P-Ag})$ que aparecem entre $600\text{-}500\text{ cm}^{-1}$. Esses dados foram comparados a outros complexos da mesma natureza descrito na literatura, evidenciando a formação do complexo (**5a**) $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{tiocianato})]_2$.^[73]

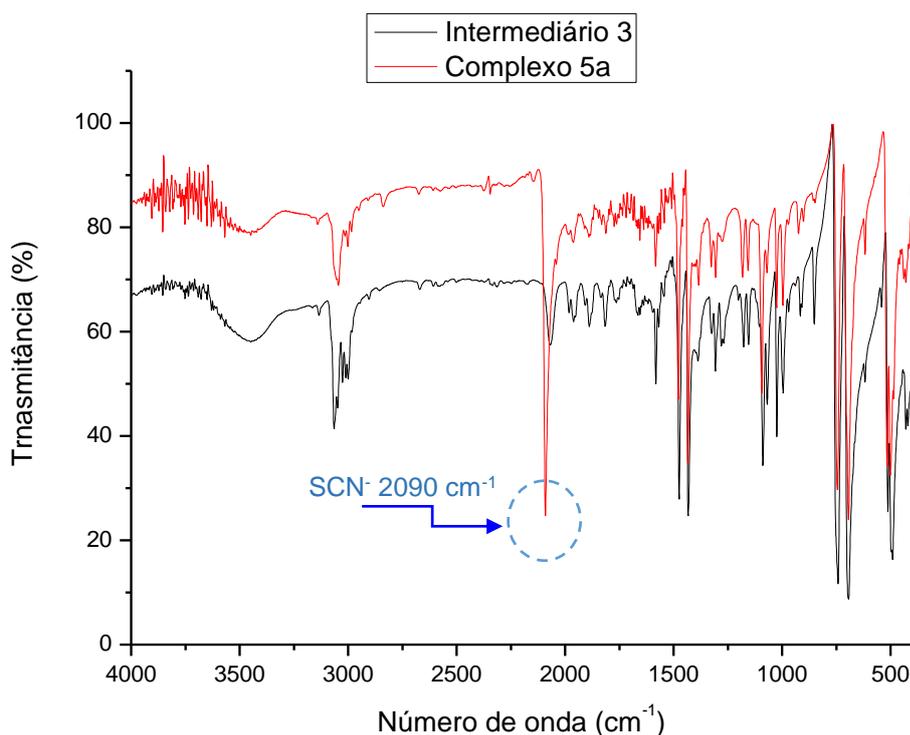


Figura 15. Espectros de infravermelho do complexo **5a** e intermediário (**3**) $[\text{Ag}(\text{PPh})_3(\text{NO}_3)]$

5.1.2 Espectro de absorção UV-VIS para o complexo (**5a**) [(tiocianato)-bis(trifenilfosfina)prata(I)]₂

Derivados de prata(I)-fosfina muitas vezes mostram uma forte absorção na região de UV-Vis. Recentemente, este comportamento foi observado por *Hocaoglu at. al.* em seus estudos envolvendo complexos de prata com ligantes carboxilados.^[74]

Encorajados por estes estudos, a nossa atenção foi concentrada na obtenção dos valores de absorção e emissão, com o objetivo de contribuir na determinação estrutural dos produtos obtidos e adicionar novas informações sobre este tipo de sistema.

A fim de minimizar o efeito do solvente, sobre os perfis de absorção, foram preparadas soluções diluídas dos compostos ($2,0 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$) em THF como um solvente não-coordenador. Para efeitos de comparação dos perfis de absorção apresentados pelos compostos sintetizados, iniciou-se os estudos mostrando as diferenças entre os espectros dos ligantes livres e os complexos preparados.

Como mostrado na **Figura 16**, os espectros do complexo **5a** e ligante **4a** são diferentes. O espectro do ligante **4a** mostra a banda característica de absorção $n-\sigma^*$ 250 nm, respectiva a ligação S-H. No complexo, absorção que aparece em 260 nm pode ser atribuída as transições intraligante (IL) $\pi \rightarrow \pi^*$ da porção trifenilfosfina.^[75] Nesta forma, a absorção que aparecem em 255 nm foi também atribuído à transição intraligante (IL) $\pi \rightarrow \pi^*$ do sistema aromático, presente na estrutura do complexo, oriunda do intermediário (**3**). A banda de absorção em 325 nm para o complexo **5a** é atribuído a uma TCLM (Transferência de carga do ligante para o metal) do tipo $n-\pi^*$ envolvendo as unidades $S \rightarrow Ag-P$ e $N \rightarrow Ag-P$. Ao contrário, o intermediário **3** não mostrou qualquer absorção significativa na região.

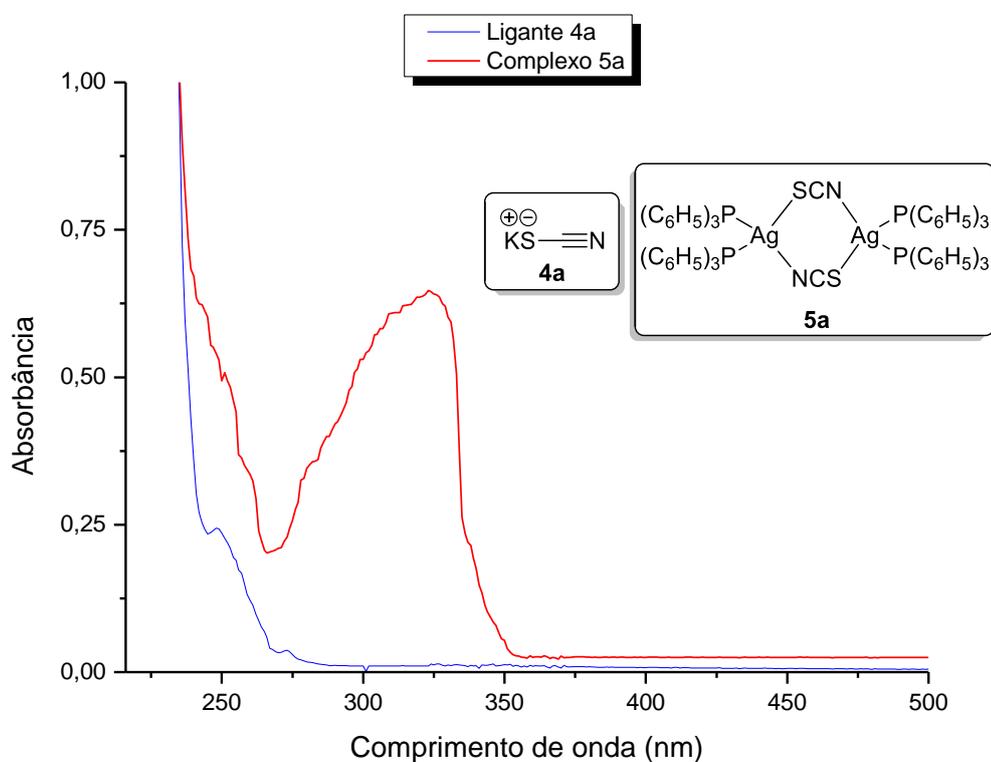


Figura 16. Espectros de absorção do complexo **5a** e ligante **4a** à temperatura de 25 °C em solução de THF

5.1.3 Espectro de fluorescência para o complexo (5a) [(tiocianato)-bis(trifenilfosfina)prata(I)]₂

Os complexos de prata são materiais fotoluminescentes, por conta de sua alta estabilidade térmica, estrutura e orbitais d disponíveis para absorção e emissões de fótons. As propriedades eletrônicas dos íons de metais de transição tornam-nos particularmente atraentes para a preparação de complexos luminescentes, os quais são caracterizados por uma grande variedade de esferas de coordenação e que emite vários níveis de energia. Os complexos apresentam um maior deslocamento para o violeta, no comprimento de onda selecionado, em comparação com o ligante livre, devido ao comportamento do íon metálico.^[76]

O complexo **5a** mostrou uma emissão violeta intensa em 375 nm (**Figura 17**), enquanto os ligantes livres não mostraram emissão de excitação. Este comportamento está de acordo com a nossa interpretação sobre as medidas de UV-Vis de absorção, onde os ombros de absorção em 325 nm foram atribuídas principalmente ao TCLM (S→Ag-P e N→Ag-P). A partir da análise do espectro de emissão dos ligantes livres é razoável interpretar que as transições IL (Intraligante) não têm grande contribuição para o espectro de emissão do complexo. Portanto, a emissão violeta em 375 nm para o complexo também foi atribuído à TCLM (S→Ag-P e N→Ag-P).^[76] Usou-se a mesma concentração das amostras utilizados no UV-vis, nas soluções preparadas para a fluorescência, ou seja, em THF com concentração de $2,0 \times 10^{-5}$ M.

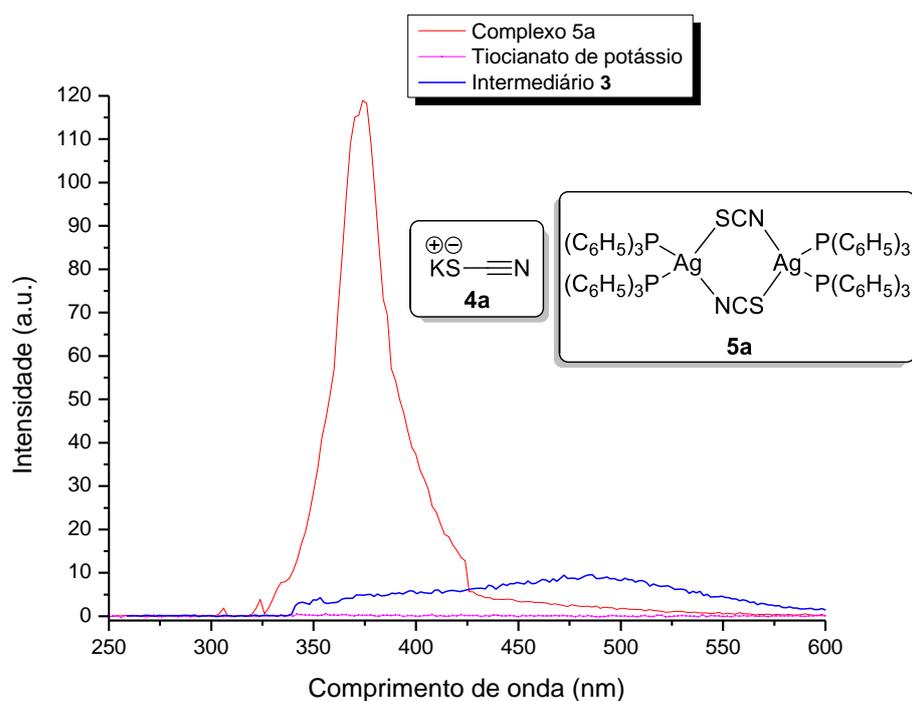
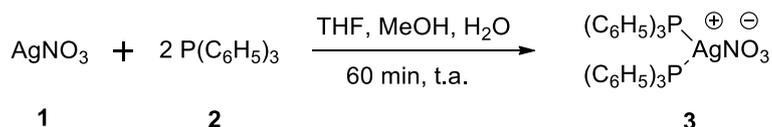


Figura 17. Espectros de emissão do complexo (**5a**), intermediário (**3**) e ligante (**4a**)

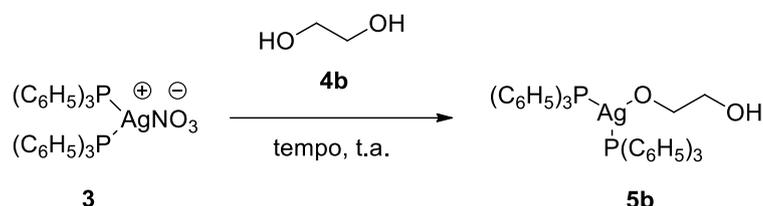
5.2 Síntese do complexo (5b) [(1,2-etanodiol)-bis(trifenilfosfina)prata(I)]

Visando a variação estrutural dos complexos preparados e, conseqüente diferenças em suas atividades biológicas, testou-se o melhor procedimento descrito para o complexo **5a** na preparação de complexos formados por ligantes bidentados e prata (**Esquema 3**).

Primeira etapa:



Segunda etapa:



Esquema 3. Proposta de síntese do complexo (**5b**) [Ag(PPh₃)₂(1,2-etanodiol)]

Os resultados das reações usando o ligante etileno glicol (**4b**), visando a preparação do complexo **5b** estão descritos na **Tabela 2**.

Tabela 2. Condições reacionais testadas visando a síntese de [(1,2-etanodiol)-bis(trifenilfosfina)prata(I)]₂ (**5b**)

Entrada	Tempo P.E. ¹	Tempo S.E. ²	Temp.	Base	Rend.
1	60 min	60 min	t.a.	----	----
2	60 min	60 min	t.a.	KOH	----
3	60 min	60 min	t.a.	NaOH	----
4	60 min	60 min	t.a.	MeO ⁻ K ⁺	----
5	60 min	60 min	50 °C	MeO ⁻ K ⁺	----
6	60 min	60 min	Refluxo	MeO ⁻ Na ⁺	----
7	60 min	8 h	t.a.	---	----
8	60 min	24 h	t.a.	---	----
9	60 min	20 min	Refluxo	---	----

¹P.E: Primeira etapa; ²S.E: Segunda etapa.

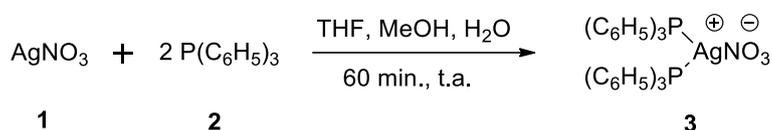
Conforme apresentado na **Tabela 2**, os rendimentos das reações não puderam ser determinados, pois o complexo [Ag(PPh₃)₂(1,2-etanodiol)]₂ (**5b**) não pôde ser isolado. O produto determinado no final de todas as reações foi o intermediário [Ag(PPh₃)₂]NO₃ (**3**).

Nesse caso, mesmo usando bases fortes e altas temperaturas, não foi possível de complexação com prata e trifenilfosfina. Esse resultado pode ser explicado segundo a teoria de Ralph Pearson, onde a prata se comporta como um ácido mole e o etileno glicol como uma base dura, sendo assim, difícil de formar um complexo estável.^[72b]

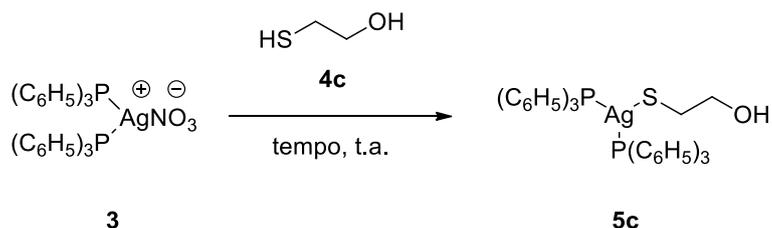
5.3 Síntese do complexo (5c) [(2-mercaptoetanol)-bis(trifenilfosfina)prata(I)]₂

Continuando nossa pesquisa testou-se a reação de complexação de Ag(I) com ligantes bidentados, o 2-mercaptoetanol (4c) que possui o grupo macio -SH segundo a teoria Pearson,^[72b] implicaria na reação mais facilitada em comparação com etileno glicol (Esquema 4).

Primeira etapa:



Segunda etapa:



Esquema 4. Proposta de síntese do complexo (5b) Ag[(PPh₃)₂(2-mercaptoetanol)]

É apresentado na **Tabela 3**, as reações testadas visando a síntese do complexo **5c**, usando a melhor condição reacional descrita para síntese de **5a** (**Entrada 1**) e não foi obtido o produto desejado (**Entrada 1**).

Tabela 3. Condições reacionais testadas visando a síntese de [(2-mercaptoetanol)-bis-(trifenilfosfina)prata(I)]₂ (**5c**)

Entrada	Tempo P.E. ¹	Tempo S.E. ²	Temp.	Base	Rend.
1	60 min	60 min	t.a.	----	----
2	60 min	20 min	t.a.	K ₂ CO ₃	35%
3	60 min	20 min	t.a.	KOH	----
4	60 min	20 min	t.a.	NaOH	----
5	60 min	8 h	50 °C	---	----
6	60 min	24 h	t.a.	---	----
7	60 min	20 min	t.a.	TEA	55%

¹P.E: Primeira etapa; ²S.E: Segunda etapa.

Para obter um melhor ataque do nucleófilo, decidiu-se desprotonar o ligante usando uma base fraca, **Entrada 2**, o complexo **5c** foi obtido em 35% de rendimento. Para aumentar o rendimento da reação variamos o tempo, das duas etapas reacionais, usou-se bases mais fortes e aumentou-se a temperatura, como pode ser visto nas **Entradas 3, 4, 5 e 6**. Nenhuma dessas condições foi possível de se obter o complexo desejado. O uso de bases forte pode ocasionar no ataque direto desta base ao centro eletrolítico. Entretanto, podemos observar na **Entrada 7**, quando usou-se uma base fraca e retirou-se a água do meio reacional, o rendimento do complexo **5c** foi de 55% o ponto de fusão 186-188 °C difere dos ligantes trifenilfosfina (**2**) (80 °C), 2-mercaptoetanol (**4c**) (-100 °C), AgNO₃ (**1**) (210 °C) e intermediário (**3**) (230 °C). Desta forma, a **Entrada 7** com o melhor rendimento, sendo os melhores tempos de 60 minutos para P.E (Primeira Etapa) e 20 minutos para S.E (Segunda Etapa) à temperatura ambiente e usando metanol e THF como solvente. O nucleófilo macio -SH (**4c**), segundo a teoria Pearson, implica na reação mais facilitada em comparação com etileno glicol. Para caracterização do complexo foram feitas análises de Infravermelho, UV-VIS, Fluorescência e microanálise.

5.3.1 Espectroscopia na região do infravermelho para o complexo (**5c**) [(2-mercaptoetanol)-bis(trifenilfosfina)prata(I)]

A **Figura 18** mostra o espectro de absorção de infravermelho para o complexo (**5c**), na qual pode ser vista a banda do estiramento $\nu(\text{O-H})$ em 3610-3670 cm^{-1} , quando comparado ao espectro de infravermelho do ligante, em sua forma livre.^[77] A análise espectroscópica evidencia a formação do complexo **5c** pelo surgimento da banda na região de 1181 cm^{-1} , intermediária à banda referente à ligação $\nu(\text{Ag-S})$. O não aparecimento da banda característica do estiramento $\nu(\text{S-H})$ 2600 cm^{-1} era previsto, pois o meio reacional é básico, favorecendo a desprotonação do grupo tiol.^[78]

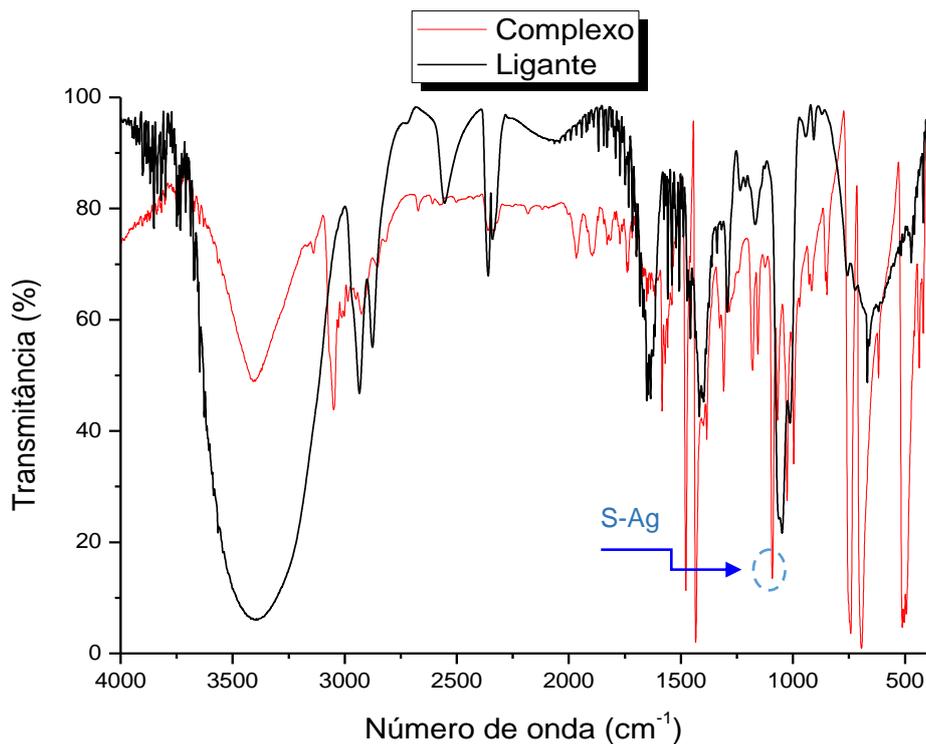


Figura 18. Espectros de infravermelho do complexo **5c** e ligante **4c** (2-mercaptoetanol)

5.3.2 Espectro de absorção UV-VIS para o complexo (**5c**) [(2-mercaptoetanol)-*bis*(trifenilfosfina)prata(I)]

Como mostrado na **Figura 19**, os espectros do complexo **5c** e ligante **4c** são diferentes. No complexo a absorção que aparece em 260 nm pode ser atribuídas as transições intraligante (IL) $\pi \rightarrow \pi^*$ da porção trifenilfosfina.^[77] Nesta forma, a absorção que aparece em 255 nm foi também atribuída à transição intraligante (IL) $\pi \rightarrow \pi^*$ do sistema aromático, oriunda do intermediário (**3**). A banda de absorção em 314 nm para o complexo **5d** é atribuída a uma transição LMCT (Transferência de carga entre o ligante e o metal) do tipo $n-\pi^*$ envolvendo a unidade S \rightarrow Ag-P. Ao contrário, o intermediário **3** e ligante **4c** não apresentaram qualquer absorção significativa nessa região.

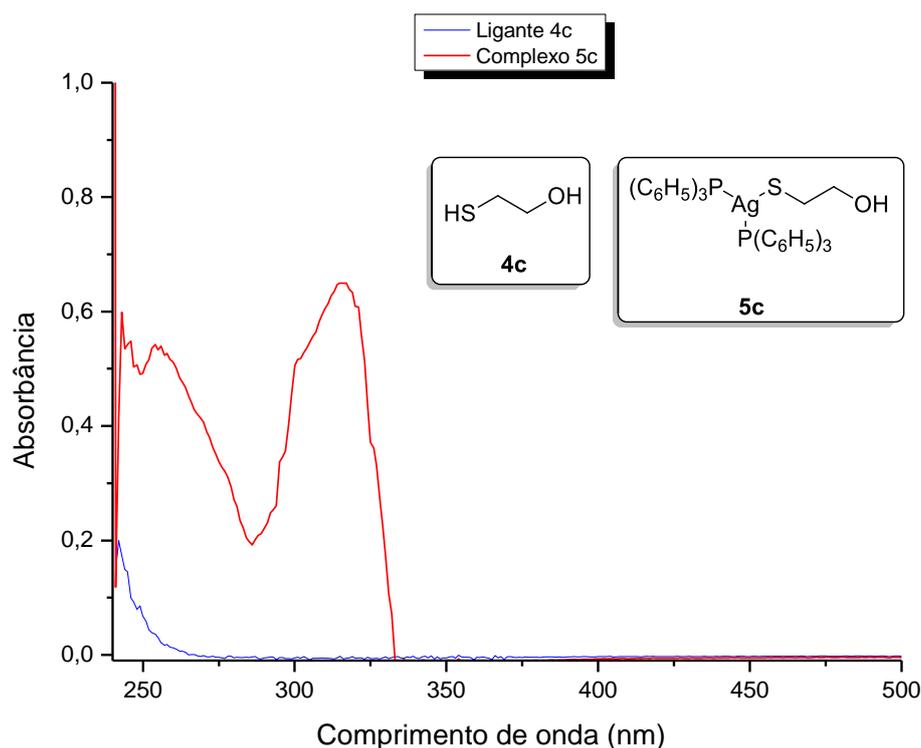


Figura 19. Espectros de absorção do complexo **5c** e ligante **4c** à temperatura de 25 °C em solução de THF

5.3.3 Espectro de fluorescência para o complexo (**5c**) [(2-mercaptoetanol)-bis(trifenilfosfina)prata(I)]

Como pode ser observado na **Figura 20** o complexo **5c** mostrou uma emissão violeta intensa em 365 nm, quando excitado a 315 nm, já os ligantes livres não mostraram emissão nesse comprimento de onda. Este comportamento está de acordo com a nossa interpretação sobre as medidas de UV-Vis de absorção, onde os ombros de absorção em 315 nm foram atribuídas principalmente ao LMCT (S→Ag-P). A partir da análise do espectro de emissão dos ligantes livres é razoável interpretar que as transições IL (Intraligante) não têm grande contribuição para o espectro de emissão do complexo. Portanto, a emissão violeta 365 nm está atribuída à LMCT (S→Ag-P).^[78]

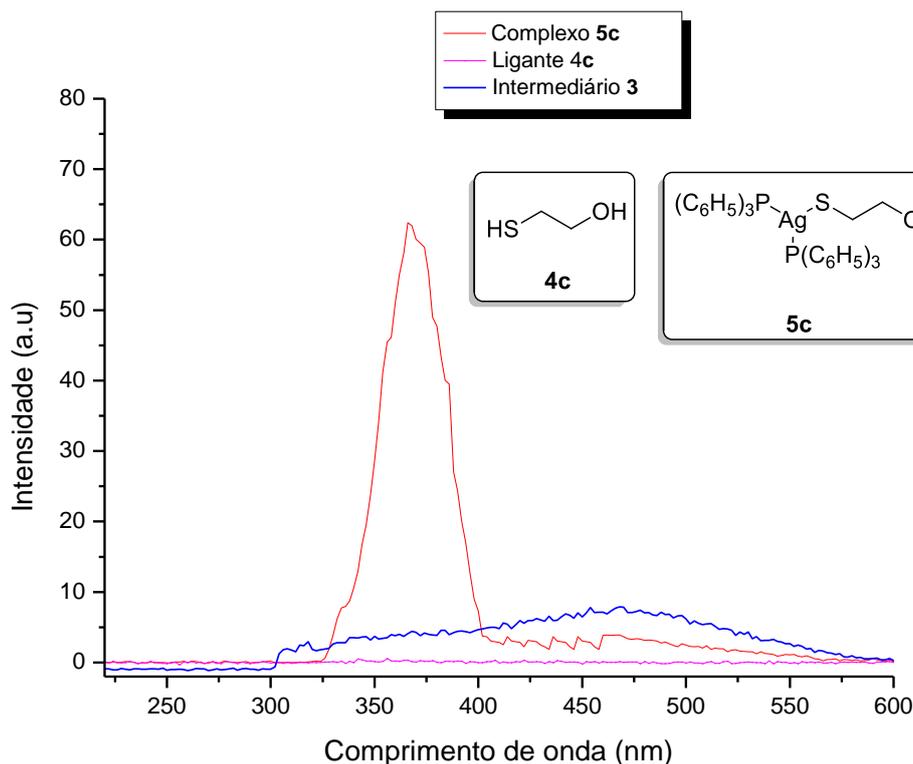
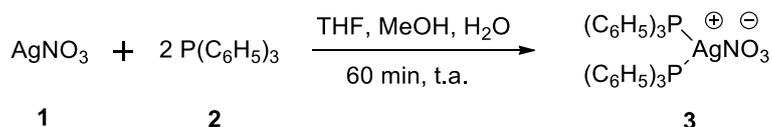


Figura 20. Espectros de emissão do complexo (**5c**), intermediário (**3**) e ligante (**4c**)

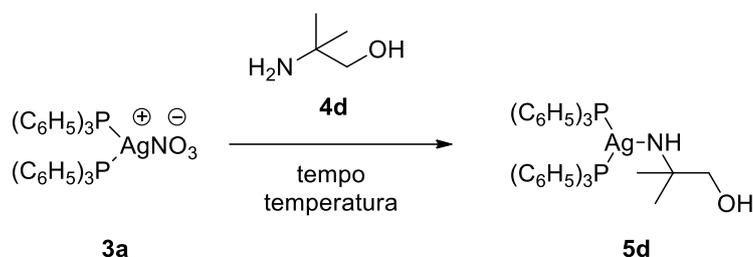
5.4 Síntese do complexo (**5d**) [(2-amino-2-metilpropanol)-bis(trifenilfosfina)prata(I)]

Para finalizarmos o estudo das reações de Ag(I) coordenada com ligantes bidentados, testou-se 2-amino-2-metilpropanol **4d**, como nucleófilo intermediário, em relação a sua maciez/dureza (**Esquema 5**).

Primeira etapa:



Segunda etapa:



Esquema 5. Proposta de síntese do complexo (**5d**) Ag[(PPh₃)₂(2-amino-2-metilpropanol)]

Para síntese do complexo **5d** iniciou-se as reações usando condições reacionais mencionadas para síntese de **5a** (**Tabela 4, Entrada 1**).

Tabela 4. Condições reacionais testadas visando a síntese de [2-amino-2-metilpropanol-*bis*(trifenilfosfina)prata(I)] (**5d**)

Entrada	Tempo P.E. ¹	Tempo S.E. ²	Temp.	Base	Rend.
1.	60 min	60 min	t.a.	----	----
2.	60 min	30 min	t.a.	K ₂ CO ₃	60%
3.	60 min	60 min	t.a.	KOH	----
4.	60 min	8 h	t.a.	----	----
5.	60 min	24 h	t.a.	----	----
6.	60 min	20 min	50 °C	----	68%

¹P.E: Primeira etapa; ²S.E: Segunda etapa.

Como pode ser observado na **Entrada 1** da **Tabela 4** o mesmo não pode ser obtido nestas condições, possivelmente por conta da baixa reatividade do ligante 2-amino-2-metil-1-propanol (**4d**). Visando um melhor ataque do nucleófilo ao centro eletrolítico, usou-se uma base fraca e o complexo **5d** foi obtido em rendimento de 60% (**Entrada 2**). No intuito de melhorar o rendimento de **5d** foi utilizado, como base, KOH (**Entrada 3**), a reação tornou-se escura e o complexo **5d** não pode ser obtido. Mesmo deixando o ligante reagir por mais tempo, **Entrada 4** e **Entrada 5**, o complexo não pode ser obtido e o material de partida foi recuperado no final. Entretanto, quando deixou-se o ligante **4d** reagir, na segunda etapa, à 50 °C o complexo **5d** foi obtido em 68% de rendimento o ponto de fusão 205-206 °C diferente dos ligantes trifenilfosfina (**2**) (80 °C), 2-amino-2-metilpropanol (**4d**) (24-28 °C), AgNO₃ (21 °C) e intermediário (**3**) (230 °C). Deve-se ressaltar que o aquecimento foi apenas na segunda etapa da reação. Ficando assim descrito a melhor condição reacional para o complexo **5d**. Levando em conta que o NH₃ está entre os nucleófilos intermediário, em relação a sua maciez/dureza, era esperado uma menor reatividade. A caracterização foi realizada utilizando Infravermelho, UV-VIS e Florescência.

5.4.1 Espectroscopia na região do infravermelho para o complexo (**5d**) [(2-amino-2-metilpropanol-*bis*(trifenilfosfina)prata(I)]

No espectro de absorção na região do infravermelho do complexo (**5d**) é possível perceber-se nitidamente o surgimento de uma banda na região de 1325 cm⁻¹, intermediária ao estiramento característicos atribuídos $\nu(\text{N-Ag})$. Esta constatação pode ser feita observando-se a **Figura 21**, onde é representado o espectro do referido complexo com seu ligante livre.

Também pode ser observado o aparecimento das bandas referentes aos estiramentos $\nu(\text{P-Ag})$ na região entre $500\text{-}600\text{ cm}^{-1}$. A banda de estiramento O-H em $3610\text{-}3670\text{ cm}^{-1}$ segundo a literatura, representa a hidroxila livre. Reunindo essas informações pode-se evidenciar a formação deste complexo (**5d**).^[77]

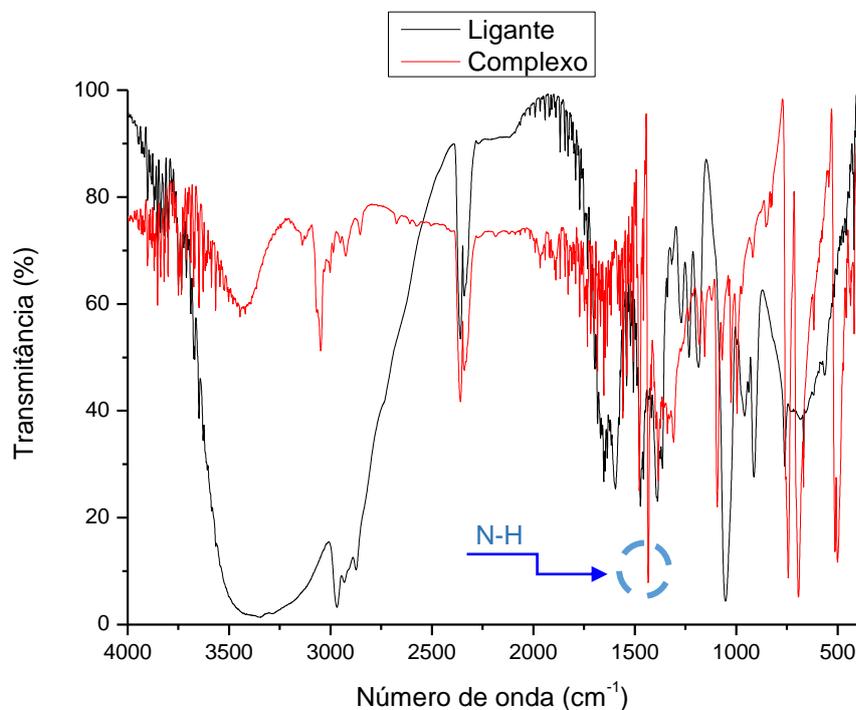


Figura 21. Espectros de infravermelho do complexo **5d** e ligante **4d** (2-metil-2-aminopropanol)

5.4.2 Espectro de absorção UV-VIS para o complexo (**5d**) [(2-amino-2-metilpropanol)-bis(trifenilfosfina)prata(I)]

Como mostrado na **Figura 22**, os espectros do complexo **5d** e ligante **4d** são diferentes. O espectro do ligante **4d** mostra as características bandas de absorção $n\text{-}\sigma^*$ 260 nm, relativa à ligação N-H e $n\text{-}\sigma^*$ 280 nm relativa à ligação O-H. No complexo, a banda de absorção que aparece em 260 nm podem ser atribuídas às transições (IL) $\pi\text{-}\pi^*$ da porção trifenilfosfina.^[78] Nesta forma, a absorção que aparece em 255 nm foi também atribuída à transição intraligante (IL) $\pi\text{-}\pi^*$ do sistema aromático, oriunda da estrutura do intermediário (**3**). A banda de absorção em 310 nm para o complexo **5d** é atribuído a uma transição LMCT (Transferência de carga entre o ligante e o metal) do tipo $n\text{-}\pi^*$ envolvendo a unidade $\text{N}\rightarrow\text{Ag-P}$. Ao contrário, o intermediário **3** não mostrou qualquer absorção significativa na região.

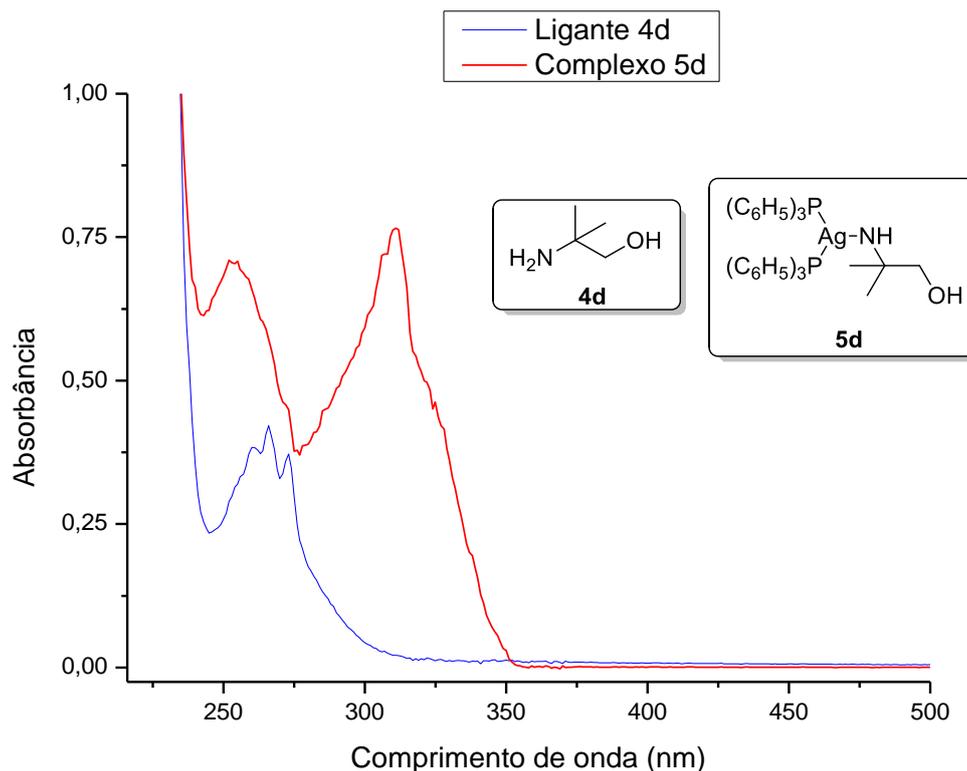


Figura 22. Espectros de absorção do Complexo **5d** e Ligante **4d** à temperatura de 25 °C em solução de THF

5.4.3 Espectro de fluorescência para o complexo (**5d**) [(2-amino-2-metilpropanol)-bis(trifenilfosfina)prata(I)]

O complexo **5d** mostrou uma emissão intensa em 355 nm, enquanto o ligante livre e o intermediário **3**, não mostraram emissão nessa região. Este comportamento está de acordo com a nossa interpretação sobre as medidas de UV-Vis de absorção, onde os ombros de absorção em 310 nm foram atribuídas principalmente as transições LMCT (N→Ag-P). A partir da análise do espectro de emissão do ligante livres e do intermediário, é razoável interpretar que as transições IL (Intraligante) não têm grande contribuição para o espectro de emissão do complexos. A **Figura 23** mostra o espectro de emissão para o complexo **5d**, ligante **4d** e o intermediário **3**.^[79]

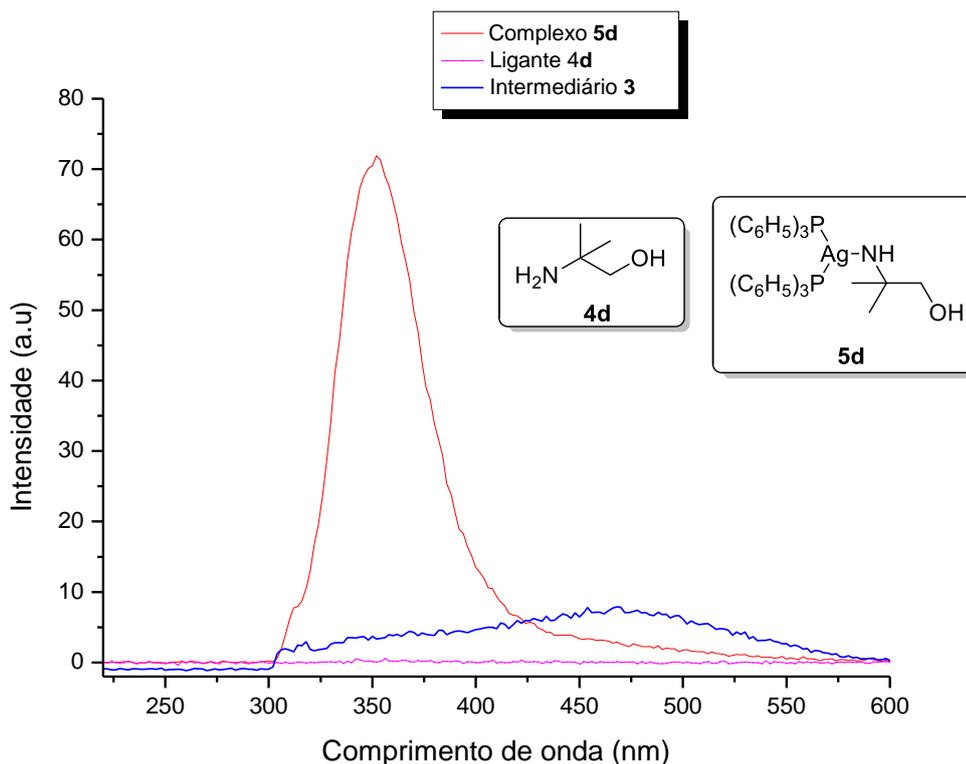


Figura 23. Espectros de emissão do complexo (**5d**), intermediário (**3**) e ligante (**4d**)

5.5 Discussão da estrutura cristalina e molecular do complexo **5a**

Cristais brancos do complexo **5a** foram isolados a partir da evaporação lenta de THF da solução-mãe da reação. A coleta de dados de difração decorreu como citado no procedimento geral. A estrutura molecular de **5a** corresponde a um complexo binuclear de Ag(I). O número de coordenação do íon metálico é dois. O ânion tiocianato (**4a**) atua como ligante bidentado, ponte do tipo μ_2 -LM2 entre dois íons Ag(I) (**Figura 24**). Na **Figura 25** mostramos uma imagem do mono cristal, o qual foi obtido para análise de difração de raio-x.

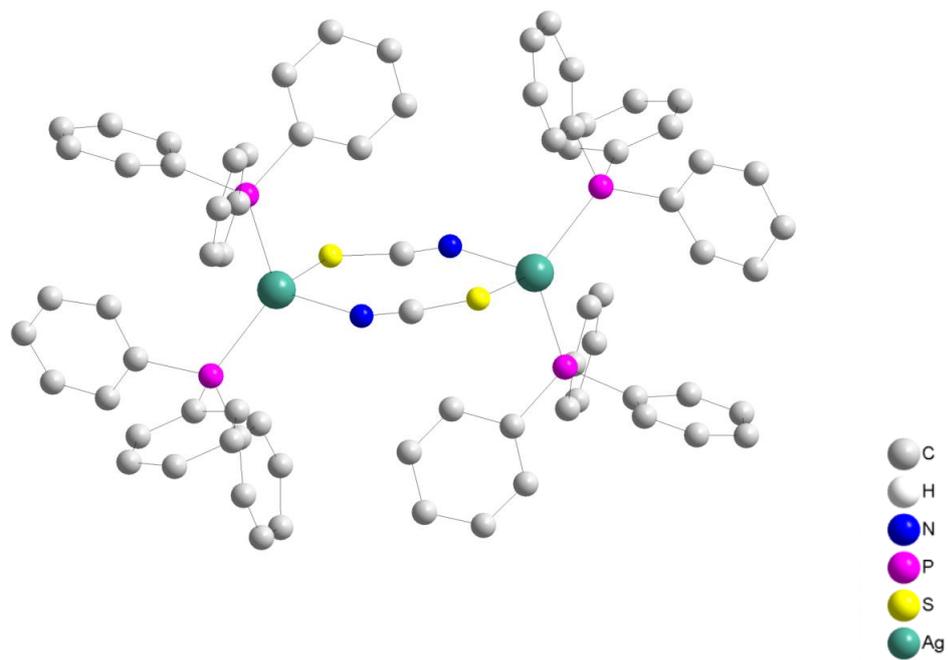


Figura 24. Projeção DIAMOND do complexo de Ag(I) (**5a**). Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza^[71]

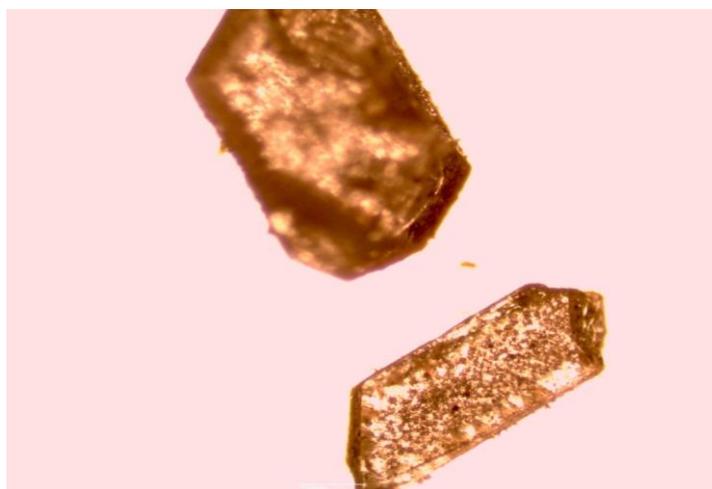


Figura 25. Foto monocristal do complexo de Ag(I) (**5a**)^[71]

6. CONCLUSÃO

O uso de metais na medicina torna a síntese de novos complexos de prata um promissor campo a ser explorado, aplicações tanto tratamento de doenças degenerativas mostraram seu potencial em comparação, por exemplo, com o já em uso clínico à cisplatina. O uso de complexos de prata como fluoróforos para auto-imagem de células cancerígenas, tornara a identificação de tumores mais rápida e sensível. A metodologia testada nesse trabalho foi eficiente para a preparação dos complexos $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2(\text{SCN})]_2$ (**5a**), $\text{Ag}[(\text{PPh}_3)_2(2\text{-mercaptoetanol})]$ (**5c**) e $\text{Ag}[(\text{PPh}_3)_2(2\text{-amino-2-metilpropanol})]$ (**5d**). Uma metodologia simples e eficaz o qual pode-se gerar o cátion $\text{Ag}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3$ (**3**), *in situ*, e logo após reagir com ligantes bidentados à temperatura ambiente ou 50 °C. O melhor sistema de eluente encontrado foi THF, MeOH e H₂O, na proporção 4:5:1, respectivamente. A tentativa de preparação de (**5b**) $\text{Ag}[(\text{PPh}_3)_2(\text{hidroxietano})_2]$ por nossa metodologia não resultou na obtenção dos produtos esperados, mesmo usando bases fortes e altas temperaturas, não foi possível de complexação com prata e trifenilfosfina. Esse resultado pode ser explicado segundo a teoria de Ralph Pearson, onde a prata se comporta como um ácido mole e o etileno glicol como uma base dura, sendo assim, difícil de formar um complexo estável, levando a seguinte série espectroquímica: $\text{Ag-P} > \text{Ag-S} > \text{Ag-N} \gg \text{Ag-O}$. Os complexos preparados mostraram uma forte emissão principalmente na região violeta, suas propriedades de luminescências na região azulada estão sendo estudadas, em solução e à temperatura ambiente. Encontrou-se boas relações entre a absorção UV-VIS e a fluorescência. A emissão na faixa de 355 a 375 nm foi atribuída ao LMCT ($\text{S} \rightarrow \text{Ag-P}$) ou ($\text{N} \rightarrow \text{Ag-P}$), dependendo da estrutura do ligante.

7. REFERÊNCIAS

1. (a) King, R. B. Ed.; John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, UK, **2011**, *1*, 1.; Jaouen G.; 1st Ed. Wiley-VCH, **2006**, 1; (b) Orvig, C.; Abrams, M. J. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2201.
2. Lev, E. *Adler Mus Bull* **2002**, *28*, 11.; Sekhon, B. S.; Gandhi, L. *Resonance* **2006**, *11*, 75; Shaw, C. F. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2589.
3. Huang, X.; Cuajungco, M. P.; Atwood, C. S.; Hartshorn, M. A.; Tyndall, J.; Hanson, G. R.; Stokes, K. C.; Leopold, M.; Multhaup, G.; Goldstein L. E. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 37111.
4. (a) McDonnell, G.; Russell, A. D.; *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, *12*, 147.; Jung, B. W. K.; Koo, H. C.; Kim, K. W.; Shin, S. S.; Kim, H.; Park, Y. H.; *Appl. Environ. Microbiol.* **2008**, *74*, 2171. Atiyeh, C. B. S.; Costagliola, M.; Hayek, S. N.; Dibo, S. A.; *Burns* **2007**, *33*, 139. (b) Fox, C. L.; *Arch. Surg.* **1968**, *96*, 184; Fox, C. L.; Rappole, B. W.; Stanford, W.; *Surg. Gynecol. Obst. Int. Abstr. Surg.* **1969**, *128*, 1021.
5. Kyros, L.; Kourkoumelis, N.; Kubicki, M.; Male, L.; Hursthouse, M. B.; Verginadis, I. I.; Gouma, E. *Bioinorg. Chem. Appl.* **2010**, *38*, 6860.; Fox, C. L. Jr.; Modak, S. M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1974**, *5*, 582.
6. Banti, C. N.; Giannoulis, A. D.; Kourkoumelis, N.; Hadjidakou, S. K. *Metallomics* **2012**, *4*, 545.; Hannon, M. J. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 2243.
7. Roberts, J.; Pascoe, J. M. *Nature* **1972**, *235*, 282.
8. Banti, C. N.; Hadjidakou, S. K. *Metallomics* **2013**, *5*, 569.
9. Rosengren, A.; Wilhelmsen, L. *Eur. J. Epidemiol.* **2004**, *19*, 533. Adams, S.; Baum, R. P.; Stuckensen, T.; Bitter, K.; Hor, G. *Eur. J. Nucl. Med.* **1998**, *25*, 1255.

10. Dam, G. M.; Themelis, G.; Sarantopoulos, J. S.; Bart, P. S. *Nat. Med.* **2011**, *17*, 1315.
11. Wang, L. V.; Wu, H-I. *Biomedical optics: principles and imaging*, Wiley-Interscience, **2007**.
12. Chikaraishi, N; Sato, M.; Amano, A.; Hara, A.; Tsuruta, S.; Sugie, A.; Nomiya, K. *Inorganica Chimica Acta* **2008**, *361*, 1267.
13. Cotton, F. A.; Wilkinson, G. *Advanced Inorganic Chemistry*; 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, **1988**.
14. King, R. B. *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*; 2nd ed.; Wiley, **2005**.
15. Nomiya, K.; Tsuda, K.; Sudoh, T.; Oda, M. *J. Inorg. Biochem.* **1997**, *68*, 39-44.
16. Bates, R. *Organic Synthesis using Transition Metals*; 1st ed.; Sheffield Academic Press: Sheffield, **2000**.
17. Tsuji, J. *Transition Metal Reagents and Catalysts*; Wiley & Sons: Chichester, **2000**.
18. Beller, M. *Transition Metals for Organic Synthesis*; 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinham, **2004**.
19. Naodovic, M.; Yamamoto, H. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3132.
20. Bruice, P. Y. *Organic Chemistry*; 4th ed.; Pearson Education Inc.: NJ, 2004.
21. Weibel, J. M.; Blanc, A.; Pale, P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3149.
22. Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405.
23. Sawamura, M.; Hamashima, H.; Ito, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5935.

24. Hayashi, T.; Uozumi, Y.; Yamazaki, A.; Sawamura, M.; Hamashima, H.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2799.
25. Yanagisawa, A.; Nakashima, H.; Ishiba, A.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4723.
26. Josephsohn, N. S.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3734.
27. Bancroft, G. M.; Chan, T.; Puddephatt, R. J.; Tse, J. S. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 2946.
28. Chastain, S. K.; Mason, W. R. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 3717.
29. Hancock, R. D.; Nakani, B. S.; Marsicano, F. *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 2531.
30. Young, A. G.; Hanton, L. R. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 1346.
31. Khlobystov, A. N.; Blake, A. J.; Champness, N. R.; Lemenovskii, D. A.; Majouga, A. G.; Zyk, N. V.; Schroder, M. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *222*, 155.
32. Bauman, J. E.; Wang, J. C. *Inorg. Chem.* **1964**, *3*, 368.
33. Effendy; Marchetti, F.; Pettinarl, C.; Pettinarl, R.; Pizzablocca, A.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 1504.
34. Bondi, A. *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441.
35. Codina, A.; Fernandez, E. J.; Jones, P. G.; Laguna, A.; Lopez-De-Luzuriaga, J. M.; Monge, M.; Olmos, M. E.; Perez, J.; Rodriguez, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6781.

36. Bayler, A.; Schier, A.; Bowmaker, G. A.; Schmidbaur, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7006.
37. Wan, A. T.; Conyers, R. A. J.; Coombs, C. J.; Masterton, J. P. *Clin. Chem.* **1991**, *37*, 1683.
38. Lansdown, A. B. G. *Crit. Rev. Toxicol.* **2007**, *37*, 237.
39. Ratte, H. T. *Environ. Toxicol. Chem.* **1999**, *18*, 89.
40. G. McDonnell, A.D. Russell, *Clinical Microbiology Reviews*, **1999**, *12*, 147.
41. S.L. Percival, P.G. Bowler, D. Russell, *J. Hospital Infection*, **2005**, *60*, 1.
42. Q.L. Feng, J. Wu, G.Q. Chen, F.Z. Cui, T.N. Kim, J.O. Kim, *J Biomed Mater*, **2000**, *52*, 662.
43. Lansdown, A. B. G. *J. Wound Care*, **2004**, *13*, 131.
44. Mylonakis, E.; Moreno, R.; El Khoury, J. B.; Idnurm, A.; Heitman, J.; Calderwood, S. B.; Ausubel, F. M.; Diener, A. *Infect. Immun.* **2005**, *73*, 3842.
45. Scully, L. R.; Bidochka, M. J. *Microbiol. Lett.* **2006**, *263*, 1.
46. Theopold, U. *Curr. Immunol. Rev.* **2007**, *3*, 276.
47. Schneider, D. *Nat. Rev. Genet.* **2000**, *1*, 218.
48. Walters, J. B.; Ratcliffe, N. A. *J. Insect Physiol.* **1983**, *29*, 417.
49. Q.L. Feng, J. Wu, G.Q. Chen, F.Z. Cui, T.N. Kim, J.O. Kim, *J. Biomed Mater*, **2000**, *52*, 662.
50. J. Roberts; J. M. Pascoe, *Nature*, **1972**, *235*, 282.

51. Samuelsson, B.; Dahlen, S. E.; Lindgren, J.; Rouzer, C. A.; Serhan, C. N. *Science*, **1987**, *237*, 1171.
52. Knapp, M. J.; Klinman, J. P. *Biochemistry*, **2003**, *42*, 11466.
53. Boudnitskaya, V.; Borisova, I. G. *FEBS Lett.* **1972**, *24*, 359.
54. Husson, F.; Pagot, Y.; Kermasha, S.; Belin, J. M. *Enzyme Microb. Technol.* **1998**, *23*, 42.
55. Ding, C X.-Z.; Kuszynski, A.; El-Metwally, T. H.; Adrian, T. E. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1999**, *266*, 392.
56. Ranford, J. D.; Sadler, P. J.; Tocher, D. A. *J. Chem. Soc.* **1993**, *33*, 3393.
57. C. N. Banti, A. D. Giannoulis, N. Kourkoumelis, A. M. Owczarzak, M. Poyraz, M. Kubicki, K. Charalabopoulos; S. K. Hadjikakou. *Metallomics*, **2012**, *4*, 545.
58. Abbehausen, C.; Heinrich, T. A.; Abrao, E. P.; Costa Neto, C. M.; Lustrì, W. R.; Formiga, A. L. B.; Corbi, P. P. *Polyhedron*, **2011**, *30*, 579–583.
59. McKeage, M. J.; Papathanasiou, P.; Salem, G.; Sjaarda, A.; Swiegers, G. F.; Waring, P.; Bruce Wild, S. *Met.-Based Drugs*, **1998**, *5*, 217.
60. Mostafa, S. I.; Badria, F. A.; *Met.-Based Drugs*, **2008**, *7*, 23634.
61. Weissleder, R. *Nat. Rev. Cancer*, **2002**, *2*, 11.
62. Wang, Y. L.; Chen, J. J.; Irudayaraj, J.; *Acs Nano* **2011**, *5*, 9718–9725.
63. Yhee, J. Y. *Probes.Theranostics* **2012**, *2*, 179–189.
64. Choi, H. S. *Nat Biotechnol* **2013**, *31*, 148–153.

65. Mahmood, U.; Tung, C. H.; Bogdanov, A.; Weissleder, R. *Radiology* **1999**, *213*, 866–870.
66. Park, H.; Crozier, K. B. *Sci. Rep.* **2013**, *3*, 2460.
67. Saito, K.; *Nat. Commun.* **2012**, *3*, 2248.
68. Dedecker, P.; Schryver, F. C.; Hofkens, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2387–2402.
69. Ooyama, H. E.; *Dyes Pigments* **2012**, *94*, 103–112.
70. Gao, S.; Chen, D.; Li, Q.; Ye, J.; Jiang, H.; Amatore, C.; Wang X. *Sci Rep.* **2014**, *4*, 4384.
71. Zandona, G. L. Síntese, caracterização e estudo da reatividade de salicilatos e benzoatos de alquila resorcinólicos com íons metálicos. 2013. 54 f. Dissertação (Mestrado em CTA) – UFGD, Dourados, **2013**.
72. (a) Nájera, C.; Retamosa, M.; Sansano, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *20*, 4025. (b) Pearson, R. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533–3539.
73. Bharti, P.; Bharati, M. K.; Bharty, R. K.; Dani, A.; Sanjay, N. K.; Singh, A. *Polyhedron* **2013**, *54*, 131.
74. Hocaoglu, I.; Cizmeciyan, M. N.; Erdem, R.; Ozen, C.; Kurt, A.; Sennaroglu, A.; Acar, H. Y. *J. Chem. Mater.* **2012**, *22*, 14674.
75. Dennehy, M.; Mandolesi1, D. S.; Quinzani, V. O.; Jennings, M. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **2007**, *633*, 2746.

76. King, C. *Inorg. Chem.* **1989**, 28, 2145.; King, C.; Khan, M. N. I.; Staples, R. J.; Fackler, J. P. *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 3236.; Forward, J. M.; Bohmann, D.; Fackler, J. P.; Staples, R. J. *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 6330.; Narayanaswamy, R.; Young, M. A.; Ho, D. M.; Elder, R. C.; Bruce, A. E.; Bruce, M. R. *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 2506.

77. Noriko, C. K.; Rie Y.; Yoshitaka S.; Kenji N. *Inorganic Chemistry* **2012**, 51, 1640.

78. Cumberland, S. L.; Berrettini, M. G.; Javier, A.; Strouse, G. F. *Chem. Mater.* **2003**, 15, 1047.

79. Dennehy, M.; Mandolesi, D. S.; Quinzani, V. O.; Jennings, M. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **2007**, 633, 2746.