

FRANCISCO CARLOS CALIARI ARANTES

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E INVESTIGAÇÃO DA
ATIVIDADE BIOLÓGICA DE COMPLEXOS DE COBRE E
PALÁDIO CONTENDO LIGANTES N,S DOADORES**

Dissertação apresentada ao Instituto de
Química de Araraquara – Universidade
Estadual Paulista, como parte dos
requisitos necessários para a obtenção
do título de Mestre em Química

Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto

Co-orientador: Prof. Dr. Antonio Eduardo Mauro

ARARAQUARA - SP

2009

FICHA CATALOGRÁFICA

A662s	Arantes, Francisco Carlos Caliar Síntese, caracterização e investigação da atividade biológica de complexos de cobre e paládio contendo ligantes N,S doadores / Francisco Carlos Caliar Arantes. – Araraquara : [s.n], 2009 97 f. : il. Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química Orientador: Adelino Vieira de Godoy Netto Co-orientador: Antônio Eduardo Mauro 1. Química inorgânica. 2. Paládio(II). 3. Cobre(I). 4. Tiouréias. 5. Atividade anti-fúngica. I. Título.
-------	---

Elaboração: Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação do Instituto de Química de Araraquara
Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação

FRANCISCO CARLOS CALIARI ARANTES

Dissertação apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

Araraquara, 17 de fevereiro de 2009.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto (Orientador)
Instituto de Química – UNESP, Araraquara



Profª Drª Marisa Spirandeli Crespi
Instituto de Química – UNESP, Araraquara



Profª Drª Denise de Oliveira Silva
Instituto de Química – USP, São Paulo

Dedico

Ao Prof. Dr. Adelino que cuidou deste trabalho como sendo seu.

Aos meus pais e irmãos pelo carinho, educação, incentivo e apoio.

À Priscila pela pelo apoio, carinho e paciência.

Agradeço

Aos meus pais Francisco e Aldina pelo incentivo e carinho.

À Priscila que, assim com eu, confundiu um pouco as coisas e se tornou inspiração, exemplo e tutora, fazendo com que cada dia valesse a pena. Te amo!

Aos meus irmãos Viviane e Mateus pelo apoio.

Ao Prof. Dr. Adelino pelos ensinamentos, confiança e ajuda extrema.

Ao Prof. Mauro pelo interesse e motivação.

Aos amigos, que felizmente são muitos para serem citados, pela amizade, apoio, convivência e descontração.

Aos professores do departamento de Química Geral e Inorgânica pela imensa ajuda.

Aos funcionários do departamento de Química Geral pela ajuda e convivência, especial à Irene pelos espectros de IV.

Aos colegas dos laboratórios Organometálicos I e II pela convivência.

Aos funcionários da Seção de Pós-graduação pelo atendimento sempre atencioso.

Aos funcionários da Biblioteca pelos serviços e amizade.

Aos funcionários do IQ por fazerem tudo funcionar.

Resumo

Este trabalho envolve a síntese e caracterização espectroscópica de compostos mononucleares de Pd(II) obtidos a partir da interação entre o precursor $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$, tiouréias *N*-substituídas (metu = *N*-metiltiouréia; ftu = *N*-feniltiouréia) e trifenilfosfina (PPh_3), na presença dos íons SCN^- e Br^- . A reação entre $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$, tiouréias *N*-substituídas e a trifenilfosfina, na razão molar de 1:1:1, respectivamente, forma os complexos $[\text{PdCl}_2(\text{Rtu})(\text{PPh}_3)]$ (Rtu = metu, ftu). Os complexos $[\text{PdX}_2(\text{PPh}_3)(\text{Rtu})]$ (Rtu = metu, ftu; $\text{X}^- = \text{SCN}, \text{Br}$) foram preparados a partir da interação entre o respectivo cloro-complexo e sais KX , razão molar de 1:2, respectivamente. A coordenação das tiouréias *N*-substituídas pelo átomo de enxofre na série $[\text{PdX}_2(\text{PPh}_3)(\text{Rtu})]$ ($\text{X}^- = \text{Cl}, \text{SCN}, \text{Br}$) foi evidenciada pela espectroscopia no IV pelo deslocamento da banda $\nu\text{C-NHR}$ para frequências mais altas em relação a do ligante livre, indicando o fortalecimento da ligação CN. Os espectros de RMN também mostram a coordenação via átomo de S pelo deslocamento do sinal de ^{13}C do grupo tionila para regiões de campo alto quando comparado ao do ligante Rtu, evidenciando o enfraquecimento da ligação CS após a coordenação. Já a presença da trifenilfosfina foi sugerida pelo aparecimento das suas bandas no IV típicas em 1098 cm^{-1} (δCH), 693 cm^{-1} (γ_{anel}) e 520 cm^{-1} (modo γ). As curvas TG-DTA obtidas mostram que os complexos se decompõem em Pd^0 sem formar uma fase estável de sulfeto metálico.

A reação entre a *N,N'*-difeniltiouréia e íons Cu(II) também foi investigada neste trabalho. O composto obtido de fórmula $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]_n$ foi caracterizado pelas espectroscopias no IV e de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. A atividade inibitória dos compostos dftu e $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]_n$ frente ao crescimento dos fungos *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* e *Candida neoformans* também foi avaliada.

Palavras-Chaves: Paládio(II), Cobre(I), tiouréias, atividade anti-fúngica.

ABSTRACT

This work deals with the syntheses, spectroscopic characterization of Pd(II) mononuclear compounds obtained from the interaction among $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ precursor, *N*-substituted thioureas (metu = *N*-methylthiourea; ftu = *N*-phenylthiourea) and triphenylphosphine (PPh_3), in the presence of SCN^- e Br^- ions. The reaction among $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$, *N*-substituted thioureas and triphenylphosphine, in the molar ratio 1:1:1, respectively, yield the complexes $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{Rtu})]$ (Rtu = metu, ftu). The compounds $[\text{PdX}_2(\text{Rtu})(\text{PPh}_3)]$ (Rtu = metu, ftu; $\text{X}^- = \text{SCN}, \text{Br}$) were prepared from the interaction between the appropriate chloro-complex and KX salts, in molar ratio 1:2, respectively. The coordination of *N*-substituted thioureas through sulfur atom in the serie $[\text{PdX}_2(\text{PPh}_3)(\text{Rtu})]$ ($\text{X}^- = \text{Cl}, \text{SCN}, \text{Br}$) was inferred by IR spectroscopy by the shift of $\nu\text{C-NHR}$ band to higher frequencies than those of the free ligand, indicating an increasing in the CS bond strenght. NMR spectra also showed the S-coordination by the upfield shift of the ^{13}C signal of thionil group when compared to those of the free ligand, suggesting the weakening of the CS bond after coordination. The presence of triphenylphosphine was confirmed by the appearance of its typical bands at 1098 cm^{-1} (δCH), 693 cm^{-1} (γ_{ring}) e 520 cm^{-1} (γ). TG-DTA curves showed that Pd(II) compounds decompose into Pd^0 without the formation of a stable intermediate of metal sulphide.

The reaction between *N,N'*-diphenylthiourea and Cu(II) ions was also investigated in this work. The compound $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]_n$ was characterized by IR and ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectroscopies. The inhibitory activity of the compounds dftu e $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]_n$ towards the growth of *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* e *Candida neoformans* was also evaluated.

Key-words: Palladium(II), Copper(I), thiourea, antifungal activity

Lista de Figuras

FIGURA 1 ESTRUTURAS DE RESSONÂNCIA DA TIOURÉIA.....	15
FIGURA 2 MODOS DE COORDENAÇÃO MAIS COMUNS DAS TIOURÉIAS: (I) MONODENTADO, (II) BIDENTADO.	16
FIGURA 3 FÓRMULA ESTRUTURAL DA TIOURÉIA DC27.	18
FIGURA 4 FÓRMULA ESTRUTURAL DA N-FENIL-N'-[4-(5-CICLOEXILAMINO-1,3,4-TIADIAZOL-2-IL)FENIL]TIOURÉIA.	18
FIGURA 5 FÓRMULA ESTRUTURAL DE DERIVADOS DIFENÍLICOS DA TIOURÉIA.....	19
FIGURA 6 FÓRMULAS ESTRUTURAIS DOS COMPOSTOS DE PT(IV).....	19
FIGURA 7 FÓRMULA ESTRUTURAL DO [PT(EN)CL(ACRAMTU)](NO ₃) ₂	20
FIGURA 8 GEOMETRIAS DE COORDENAÇÃO POSSÍVEIS PARA O ÍON CU(I): LINEAR (A), TRIGONAL PLANAR (B), QUADRADO PLANAR (C), TETRAÉDRICA (D).	21
FIGURA 9 GEOMETRIAS DE COORDENAÇÃO POSSÍVEIS PARA O ÍON CU ⁺² : QUADRADO-PLANAR (A), TETRAÉDRICA (B), PIRÂMIDE DE BASE QUADRADA (C), BIPIRÂMIDE TRIGONAL (D), OCTAÉDRICA (E).....	21
FIGURA 10 FÓRMULA ESTRUTURAL GERAL DOS COMPLEXOS [CU(H ₂ B(TZNO ₂) ₂)(PR ₃) ₁₋₂] E DO [CU(H ₂ B(TZNO ₂) ₂)(DPPE)].	23
FIGURA 11 FÓRMULA ESTRUTURAL DO [PD{BENZIL-BIS(TIOSSEMICARBAZONATO)}].....	24
FIGURA 12 ALCÓXICARBONILAÇÃO DE MONOALCINOS CATALIZADAS POR [PD(TU) ₄]CL ₂	32
FIGURA 13 REPRESENTAÇÃO ORTEP DO COMPLEXO [PD(TU) ₄]I ₂	33
FIGURA 14 REPRESENTAÇÃO ORTEP DO COMPLEXO [(C ₆ F ₅) ₂ PD{M ₂ H ₂ -SC(NME ₂)NPH}PD(C ₆ F ₅)(BPZM)].....	33
FIGURA 15 REPRESENTAÇÃO ORTEP DO COMPLEXO CIS-[PDCL ₂ (PPH ₃)(TU)].....	34
FIGURA 16 ESPECTROS NO IV DA N-METILTIOURÉIA (METU), N-FENILTIOURÉIA (FTU) E N,N'-DIFENILTIOURÉIA (DFTU).....	42
FIGURA 17 ESPECTRO DE RMN DE ¹ H DA N-METILTIOURÉIA (METU) EM DMSO-D ₆	45
FIGURA 18 ESPECTRO DE RMN DE ¹ H DA N-FENILTIOURÉIA (FTU) EM DMSO-D ₆	45
FIGURA 19 ESPECTRO DE RMN DE ¹ H DA N,N'-DIFENILTIOURÉIA (DFTU) EM CDCL ₃	46
FIGURA 20 ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C{ ¹ H} DA N-METILTIOURÉIA (METU) EM DMSO-D ₆	48
FIGURA 21 ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C{ ¹ H} DA N-FENILTIOURÉIA (FTU) EM DMSO-D ₆	48
FIGURA 22 ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C{ ¹ H} DA N,N'-DIFENILTIOURÉIA (DFTU) EM CDCL ₃	49
FIGURA 23 MODOS DE COORDENAÇÃO MAIS COMUNS DO PSEUDO-HALETO TIOCIANATO.	51
FIGURA 24 ESPECTROS VIBRACIONAIS DOS COMPOSTOS [PDX ₂ (PPH ₃)(METU)] {X ⁻ = Cl(1), SCN (2), Br (3)}.....	53
FIGURA 25 ESPECTRO DE RMN DE ¹ H DO COMPLEXO (1) EM DMSO-D ₆	56
FIGURA 26 ESPECTRO DE RMN DE ¹ H DO COMPLEXO (2) EM DMSO-D ₆	56
FIGURA 27 ESPECTRO DE RMN DE ¹ H DO COMPLEXO (3) EM CDCL ₃	57
FIGURA 28 ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C{ ¹ H} DO COMPLEXO (1) EM DMSO-D ₆	59
FIGURA 29 ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C{ ¹ H} DO COMPLEXO (2) EM DMSO-D ₆	59
FIGURA 30 ESPECTRO DE RMN DE ¹³ C{ ¹ H} DO COMPLEXO (3) EM DMSO-D ₆	60
FIGURA 31 ISÔMEROS FORMADOS A PARTIR DA ROTAÇÃO RESTRITA DA LIGAÇÃO C-N DA METU.	61
FIGURA 32 ESTRUTURAS PROPOSTAS PARA OS COMPOSTOS [PDX ₂ (PPH ₃)(METU)] {X ⁻ = Cl(1), SCN (2), Br (3)} EM CONFIGURAÇÕES CIS E TRANS.	62
FIGURA 33 INTERAÇÃO ENTRE OS ORBITAIS D DO PALÁDIO(II) E OS ORBITAIS D VAZIOS DO ÁTOMO DE FÓSFORO DA TRIFENILFOSFINA.	63
FIGURA 34 ESPECTROS VIBRACIONAIS DOS COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO [PDX ₂ (PPH ₃)(FTU)] {X ⁻ = Cl(4), SCN (5), Br (6)}.	64

FIGURA 35 ESPECTRO DE RMN DE ^1H DO COMPLEXO (4) EM $\text{DMSO}-\text{D}_6$.	66
FIGURA 36 ESPECTRO DE RMN DE ^1H DO COMPLEXO (5) EM $\text{DMSO}-\text{D}_6$.	67
FIGURA 37 ESPECTRO DE RMN DE ^1H DO COMPLEXO (6) EM CDCl_3 .	67
FIGURA 38 ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ DO COMPLEXO (4) EM $\text{DMSO}-\text{D}_6$.	69
FIGURA 39 ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ DO COMPLEXO (5) EM $\text{DMSO}-\text{D}_6$.	69
FIGURA 40 ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ DO COMPLEXO (6) EM CDCl_3 .	70
FIGURA 41 ESTRUTURAS PROPOSTAS PARA OS COMPOSTOS $[\text{PdX}_2(\text{FTU})(\text{PPh}_3)]$ $\{\text{X}^- = \text{Cl}$ (4), SCN (5), Br (6) $\}$ EM CONFIGURAÇÕES <i>CIS</i> E <i>TRANS</i> .	71
FIGURA 42 ESPECTRO VIBRACIONAL NO IV DOS COMPOSTOS DFTU E (7).	73
FIGURA 43 ESPECTRO DE RMN DE ^1H DO COMPLEXO $[\text{CuCl}(\text{DFTU})_2]_2$ (7) EM $\text{DMSO}-\text{D}_6$.	75
FIGURA 44 ESPECTRO DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ DO $[\text{CuCl}(\text{DFTU})_2]$ EM $\text{DMSO}-\text{D}_6$.	76
FIGURA 45 ESTRUTURAS PROPOSTAS PARA O COMPOSTO $[\text{CuCl}(\text{DFTU})_2]$.	77
FIGURA 46 CURVAS TG DOS COMPLEXOS $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{METU})]$ (1), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{METU})]$ (2), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{FTU})]$ (4) E $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{FTU})]$ (5).	80
FIGURA 47 DIFRATOGRAMA DE RAIOS-X, MÉTODO DO PÓ, OBTIDO PARA O RESÍDUO FINAL DA TERMODECOMPOSIÇÃO DO COMPOSTO (1).	81

Lista de tabelas

TABELA 1	COMPOSTOS DE Cu(I) DETERMINADOS CRISTALOGRAFICAMENTE CONTENDO TIOURÉIA OU N-ALQUILTIOURÉIAS NA PRESENÇA DE CONTRA-ÍONS MONO E POLIATÔMICOS*.	28
TABELA 2	PROCEDÊNCIA DE SOLVENTES E REAGENTES	36
TABELA 3	FREQÜÊNCIAS NO IV (cm^{-1}) REFERENTES AOS LIGANTES METU, FTU E DFTU E SUAS RESPECTIVAS ATRIBUIÇÕES.	43
TABELA 4	DADOS DE RMN DE ^1H (PPM) DOS COMPOSTOS METU, FTU E DFTU.	46
TABELA 5	DADOS DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (PPM) DOS COMPOSTOS METU, FTU E DFTU.	50
TABELA 6	INTERVALOS APROXIMADOS DOS MODOS NORMAIS DE VIBRAÇÃO (cm^{-1}) PARA OS DIFERENTES TIPOS DE COORDENAÇÃO DO TIOCIANATO.	51
TABELA 7	DESLOCAMENTO QUÍMICO DE ^{13}C PARA ALGUNS TIOCIANATO-COMPLEXOS.	52
TABELA 8	FREQÜÊNCIAS NO IV (cm^{-1}) REFERENTES AOS COMPOSTOS $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{METU})]$ (1), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{METU})]$ (2) E $[\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)(\text{METU})]$ (3) E SUAS RESPECTIVAS ATRIBUIÇÕES.	54
TABELA 9	DADOS DE RMN DE ^1H (PPM) DOS COMPOSTOS $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{METU})]$ (1), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{METU})]$ (2), $[\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)(\text{METU})]$ (3).	58
TABELA 10	DADOS DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (PPM) DOS COMPOSTOS $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{METU})]$ (1), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{METU})]$ (2), $[\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)(\text{METU})]$ (3).	60
TABELA 11	FREQÜÊNCIAS NO IV (cm^{-1}) REFERENTES AOS COMPOSTOS $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{FTU})]$ (4), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{FTU})]$ (4) E $[\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)(\text{FTU})]$ (6) E SUAS RESPECTIVAS ATRIBUIÇÕES.	65
TABELA 12	DADOS DE RMN DE ^1H (PPM) DOS COMPOSTOS $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{FTU})]$ (4), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{FTU})]$ (5), $[\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)(\text{FTU})]$ (6).	68
TABELA 13	DADOS DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (PPM) DOS COMPOSTOS $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{FTU})]$ (4), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{FTU})]$ (5) E $[\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)(\text{FTU})]$ (6).	70
TABELA 14	FREQÜÊNCIAS NO IV (cm^{-1}) CALCULADAS E EXPERIMENTAIS REFERENTE AOS COMPOSTOS DFTU E $[\text{CuCl}(\text{DFTU})_2]$ (7) E SUAS RESPECTIVAS ATRIBUIÇÕES.	74
TABELA 15	DADOS DE RMN DE $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (PPM) DO COMPOSTO $[\text{CuCl}(\text{DFTU})_2]$.	76
TABELA 16	PERDAS DE MASSA E INTERVALOS DE TEMPERATURA OBSERVADOS NAS CURVAS TG/DTA DOS COMPLEXOS $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{METU})]$ (1), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{METU})]$ (2) $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{FTU})]$ (4) E $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{FTU})]$ (5).	79
TABELA 17	CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (CIM) DOS COMPOSTOS N,N'-DIFENILTIOURÉIA (DFTU) E $[\text{CuCl}(\text{DFTU})_2]$ FRENTES ÀS CULTURAS DE <i>CANDIDA ALBICANS</i> , <i>CANDIDA KRUSEI</i> , <i>CANDIDA PARAPSILOSIS</i> E <i>CANDIDA NEOFORMANS</i> .	82
TABELA 18	CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (CIM) DE ALGUNS COMPOSTOS DE COBRE FRENTE À CULTURA DE <i>CANDIDA ALBICANS</i>	82

Lista de abreviaturas

CFU	Unidades Formadoras de Colônias
EGFR	Fator De Crescimento Epidérmico
PTK	Proteína Tirosina-Kinase
P.A.	Pureza analítica
CIM/MIC	Concentração Inibitória Mínima
DMSO	Dimetilsulfóxido
FDA	U S Food and Drug Administration Home Page
IC50	concentração Inibitória de 50% (Inhibitory Concentration)
ID50	Dose infecciosa de 50% dos indivíduos expostos
M.T.T.	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio
MOPS	Ácido morfolinopropano-sulfônico (MOPS)
MQAPF.	Microquímica Aparelho De Ponto De Fusão
ORTEP	Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program Programa gráfico para desenhar estruturas
TMS	Tetrametilsilano
tmtu	Tetrametiltiouréia
RMN	

al = alargado

s = singleto

d = dubleto

t = tripleto

dd = duplo dubleto

m = multipletto

ppm = parte por milhão

Sumário

I.	INTRODUÇÃO.....	14
I.1	QUÍMICA INORGÂNICA MEDICINAL	14
I.2	TIOURÉIAS	15
I.3	APLICAÇÕES DE COMPLEXOS DE COBRE(I) NA QUÍMICA MEDICINAL	20
I.4	APLICAÇÕES DE COMPLEXOS DE PALÁDIO(II) NA QUÍMICA MEDICINAL.....	23
II.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	26
II.1	COMPLEXOS DE CU(I) CONTENDO TIOURÉIA OU <i>N</i> -ALQUIL/ARILTIOURÉIAS NA PRESENÇA DE CONTRA-ÍONS MONO E POLIATÔMICOS	26
II.2	COMPLEXOS DE PD(II) CONTENDO TIOURÉIA OU <i>N</i> -ALQUIL/ARILTIOURÉIAS NA PRESENÇA DE CONTRA-ÍONS MONO E POLIATÔMICOS	31
III.	OBJETIVOS	35
IV.	PARTE EXPERIMENTAL.....	36
IV.1	PROCEDÊNCIA DOS SOLVENTES E REAGENTES.....	36
IV.2	SÍNTESES DOS COMPOSTOS DE PD(II)	36
	<i>Preparação do precursor [PdCl₂(MeCN)₂]</i>	<i>37</i>
	<i>Síntese do composto [PdCl₂(PPh₃)(metu)] (1)</i>	<i>37</i>
	<i>Síntese do composto [Pd(SCN)₂(PPh₃)(metu)] (2).....</i>	<i>38</i>
	<i>Síntese do composto [PdBr₂(PPh₃)(metu)] (3).....</i>	<i>38</i>
	<i>Síntese do composto [PdCl₂(PPh₃)(ftu)] (4)</i>	<i>38</i>
	<i>Síntese do composto [Pd(SCN)₂(PPh₃)(ftu)] (5)</i>	<i>38</i>
	<i>Síntese do composto [PdBr₂(PPh₃)(ftu)] (6).....</i>	<i>39</i>
IV.3	SÍNTESE DO COMPOSTO DE CU(I).....	39
	<i>Síntese do composto [CuCl(dftu)₂]_n (7).....</i>	<i>39</i>
IV.4	ATIVIDADE ANTIFÚNGICA	39
	<i>Ensaio com fungos patogênicos humanos em microplacas.....</i>	<i>39</i>
V.	MÉTODOS INSTRUMENTAIS	41
VI.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	42
VI.1	CONSIDERAÇÕES ESPECTROSCÓPICAS SOBRE AS TIOURÉIAS	42
	<i>Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho</i>	<i>42</i>
	<i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear</i>	<i>44</i>
VI.2	CONSIDERAÇÕES ESPECTROSCÓPICAS SOBRE O GRUPO TIOCIANATO.....	50
VI.3	COMPLEXOS [PDX ₂ (PPh ₃)(METU)] {X ⁻ = Cl(1), SCN (2), Br (3)}	52
	<i>Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho</i>	<i>52</i>
	<i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear</i>	<i>55</i>

	<i>Proposição Estrutural</i>	61
VI.4	COMPLEXOS $[\text{PdX}_2(\text{PPH}_3)(\text{FTU})]$ $\{\text{X}^- = \text{Cl} (4), \text{SCN} (5), \text{Br} (6)\}$	63
	<i>Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho</i>	63
	<i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear</i>	66
	<i>Proposição Estrutural</i>	71
VI.5	COMPLEXO $[\text{CuCl}(\text{DFTU})_2]_n$	72
	<i>Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho</i>	72
	<i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear</i>	75
	<i>Proposição Estrutural</i>	77
VI.6	ANÁLISE TÉRMICA.....	78
VI.7	INVESTIGAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-FÚNGICA	81
VII	CONCLUSÕES	83
	REFERÊNCIAS	84

I. INTRODUÇÃO

I.1 QUÍMICA INORGÂNICA MEDICINAL

Um grande número de íons metálicos desempenha um papel importante nos seres vivos. Enquanto que os íons metálicos são deficientes em elétrons, a maioria das biomoléculas, como as proteínas e o DNA, são ricas em elétrons. A atração destas cargas opostas responde pela tendência geral em que os íons metálicos se liguem e interagem com biomoléculas. Dado o enorme espectro de interação dos metais na biologia, não é surpreendente o fato de a evolução natural ter incorporado vários metais em funções biológicas essenciais. Os metais realizam uma variedade de tarefas importantes como o transporte de oxigênio e elétrons feito pelo ferro da hemoglobina e dos citocromos. O zinco exerce um papel estrutural importante na regulação da função dos genes no núcleo das células e é um componente da insulina. Os minerais formados por cálcio são constituintes dos ossos e dentes [1]. Os metais como cobre, zinco, ferro e manganês são incorporados em proteínas catalisadoras – as metalo-enzimas – que facilitam várias reações químicas essenciais à vida.

Uma vez que a Natureza fez uso extensivo de íons metálicos em sistemas biológicos, surgem perguntas como “Os íons metálicos podem ser incorporados em drogas? Os compostos de coordenação apresentam uso potencial na área médica? A Química de Coordenação pode ser usada para fins medicinais?” Esta área de investigação científica é denominada Química Inorgânica Medicinal [1].

A essência da Química Inorgânica Medicinal envolve a introdução accidental ou intencional de um íon metálico em um sistema biológico. Após introdução accidental, a Química Inorgânica Medicinal busca modos de quelar o metal para retirá-lo do sistema biológico sob a finalidade de evitar os efeitos de um excesso de metal essencial ou de um envenenamento por um excesso de metal tóxico. Já a introdução intencional de um metal em um sistema biológico visa fins terapêuticos ou de diagnóstico. Os metalo-fármacos (por exemplo, os agentes antitumorais, antimicrobianos, antiartríticos, etc.) e os rádio-fármacos (emissores β para radioterapia seletiva) são objetos de estudo da Química Inorgânica Medicinal Terapêutica.

A descoberta das propriedades antitumorais do *cis*-diamindicloroplatina(II), *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂], por Rosenberg [2], constituiu um marco na história da Química Inorgânica

Medicinal. A quimioterapia com a cisplatina resultou em uma diminuição de cerca de 80% da taxa de mortalidade entre os homens acometidos por tumor de testículo em 1978. Desde então, o interesse nas aplicações da Química Inorgânica Medicinal continua a crescer, com a procura por novos alvos e novas oportunidades de intervenção da Química de Coordenação na Química Medicinal.

1.2 TIOURÉIAS

A tiouréia (também conhecida como tiocarbamida ou sulfouréia) é a diamida do ácido tiocarbônico que se assemelha à uréia, mas contém enxofre ao invés de oxigênio. O prefixo químico “tio” indica a substituição de um átomo de oxigênio de uma função por um de enxofre. O momento de dipolo da tiouréia indica que sua estrutura seja um híbrido de ressonância com 20-30% de contribuição de estruturas altamente polares $^+H_2N(CS^-)NH_2$ e $H_2N(CS^-)NH_2^+$ [3] (Figura 1).

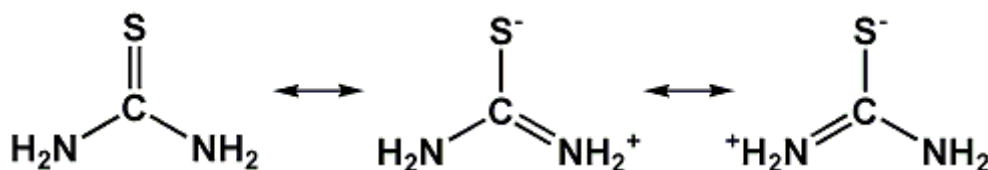


Figura 1 Estruturas de ressonância da tiouréia.

A tiouréia é um composto branco e cristalino, solúvel em água e solventes orgânicos polares, mas insolúvel em solventes apolares. As tiouréias podem ser obtidas a partir da reação entre o dissulfeto de carbono (CS_2) e uma amina (RNH_2) [4]:



Como ligantes, a tiouréia e seus análogos *N*-alquil/arilsubstituídos ocupam posição de destaque, pois apresentam vários sítios de coordenação: o átomo de enxofre do grupo tionila ($C=S$) e o(s) átomo(s) de nitrogênio dos grupos NH_2 , NHR ou NRR' (R , R' = ramificações alifáticas ou aromáticas). As tiouréias são conhecidas por combinarem as propriedades π -doadoras dos tiolatos ($R-S^-$) e σ -doadoras/ π -aceitadoras dos tioéteres (R_2S) [5]. Quanto aos modos de coordenação, as tiouréias são capazes de se comportarem como: (i) *ligantes monodentados*: a coordenação ocorre via átomo de enxofre; (ii) *ligantes bidentados*: ocorre quando o átomo de enxofre atua como ponte entre dois centros metálicos (Figura 2).

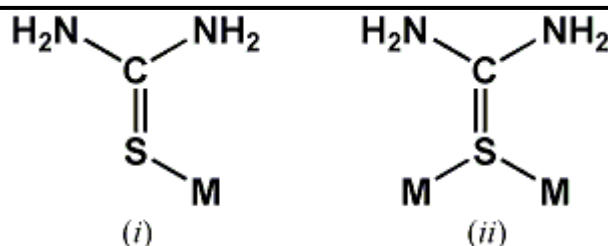


Figura 2 Modos de coordenação mais comuns das tiouréias: (i) monodentado, (ii) bidentado.

Na maioria dos compostos as tiouréias coordenam-se pelo átomo de enxofre, entretanto a ligação via átomo de nitrogênio da tiouréia foi evidenciada até o momento por estudos espectroscópicos [6].

O grande interesse na química das tiouréias diz respeito à sua vasta gama de aplicações. Por exemplo, a recuperação de metais nobres (Au, Pd, Pt) por processos hidrometalúrgicos a partir de minérios ou descartes pode envolver o uso da tiouréia em uma de suas etapas. As principais etapas no processamento hidrometalúrgico consistem em uma série de lixiviações ácidas e básicas de um material sólido. As soluções são submetidas a procedimentos de separação e purificação como precipitação de impurezas, extração por solventes, adsorção e troca iônica para isolar e concentrar o metal de interesse. Conseqüentemente, as soluções são tratadas por processos de eletrorefino, redução ou cristalização para recuperação do metal [7]. A lixiviação é o processo de extrair o constituinte solúvel de um sólido por intermédio de um solvente, sendo a etapa inicial de um processo hidrometalúrgico. Os agentes de lixiviação mais comuns usados na recuperação de metais preciosos são cianeto, haletos, tiouréia e tiosulfato [7]. As pesquisas nesta área têm indicado que o uso da tiouréia como agente de extração foi muito eficiente na recuperação de ouro a partir de minérios [7]. Em soluções ácidas, a tiouréia dissolve o ouro, formando um complexo catiônico. A reação é rápida e extrações de até 99% podem ser alcançadas [7]. A semi-reação anódica é $\text{Au} + 2 \text{tu} \rightarrow [\text{Au}(\text{tu})_2]^+ + \text{e}^-$.

Os derivados metálicos da tiouréia também apresentam múltiplas potencialidades, abrangendo desde a área médica até a ciência dos materiais. Os compostos de coordenação contendo tiouréias como ligantes são excelentes precursores de sulfetos metálicos os quais são de grande interesse em diversas áreas científicas e tecnológicas pelas suas propriedades semicondutoras, ópticas, catalíticas, entre outras [16]. A tiouréia é uma fonte de enxofre comum e barata para a síntese de sulfetos metálicos e apresenta uma temperatura de fusão em 185,2° C e de decomposição em torno de 198° C. Quando a tiouréia é utilizada como reagente, ela atinge o estado líquido e se comporta como reagente líquido no intervalo de temperatura

de 185-198° C. Esta característica possibilita elevar a superfície de contato frente a outros reagentes sólidos e aumentar a velocidade de reação. Xu et al. [16] sintetizaram nanopartículas de fase cúbica de ZnS a partir da reação entre acetato de zinco e tiouréia em ar à 190° C por 3 h. O método proposto foi também empregado com sucesso na síntese de nanopartículas de MnS, CuS, CdS, PbS.

Entretanto, são as potencialidades terapêuticas das tiouréias que suscitam muito interesse da comunidade científica e que nos motivaram significativamente para a realização deste trabalho. A seguir são comentadas algumas das atividades biológicas das tiouréias.

Atividade Antitumoral

O câncer de pulmão é uma das principais causas de mortes relacionadas à tumores, com 9.460 casos estimados para 2008 no Brasil, dos quais mais de 85% estão associadas ao câncer de pulmão de não-pequenas células. Nos últimos anos, observam-se tendências inovadoras de terapias que atuam nos mecanismos moleculares específicos e aberrantes destas células. O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), uma proteína tirosina-kinase (PTK), possui uma função vital na ativação de numerosos mecanismos de transdução de sinais dentro das células, conduzindo a proliferação celular, anti-apoptose, angiogênese e metástase [8], e conseqüentemente, é um alvo atrativo para a ação de novas drogas antitumorais [9-10]. Gefitinibe e erlotinibe são os dois inibidores de EGFR-tirosina kinase usados clinicamente que demonstram eficácia significativa contra o câncer de pulmão de não-pequenas células, recebendo a aprovação do FDA para o tratamento dessa doença. Entretanto, a resistência intrínseca e adquirida ao gefitinibe ou erlotinibe resulta em um baixo prognóstico. Uma nova classe de inibidores de PTK caracterizados pela presença do esqueleto N-(2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-ilmetil)-tiouréia foi sintetizada por Xiong et al. [11]. Dentre as tiouréias preparadas, a DC27 (Figura 3) teve sua atividade antitumoral avaliada frente a linhagens de carcinoma humano e comparada a gefitinibe e erlotinibe. Os resultados indicaram que proliferação celular foi inibida em um modo dose-dependente, com um IC₅₀ de 2,5–12,9 µmol L⁻¹, similar a gefitinibe (1,1–15,6 µmol L⁻¹).

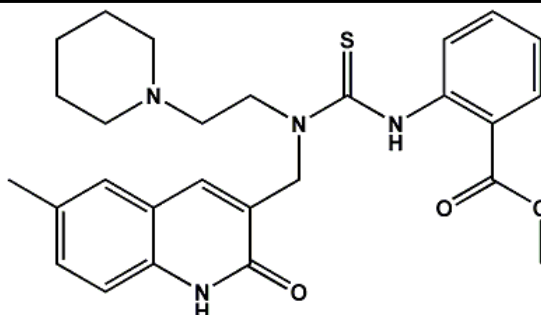


Figura 3 Fórmula estrutural da tiouréia DC27.

Atividade Tuberculostática

Apesar da eficiência no tratamento quimioterápico contra a tuberculose ser conhecida há cerca de 40 anos, esta moléstia é ainda a maior causa de morte entre as doenças infecciosas em adultos, sendo responsável por mais de três milhões de mortes anualmente em todo o mundo. Nos dias de hoje, o número de casos de tuberculose no Brasil está estimado em um milhão. A tuberculose é uma doença crônica-infecção-contagiosa, que se caracteriza anátomo-patologicamente pela presença de granulomas e de necrose caseosa central; de cada 100 pessoas que se infectam com o bacilo, cerca de 10 a 20 adoecerão. A tuberculose humana é quase exclusivamente causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

É bem estabelecido que compostos portadores do esqueleto da tiouréia apresentam atividade tuberculostática [12-13]. Karakus et al. [14] sintetizaram a família de tiouréias *N*-fenil-*N*'-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil]tiouréia (Figura 4) e testaram a sua atividade inibitória *in vitro* contra a *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv na concentração de 6,25 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Dentre os compostos sintetizados, a substância *N*-fenil-*N*'-[4-(5-cicloexilamino-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil]tiouréia mostrou a maior inibição (67%).

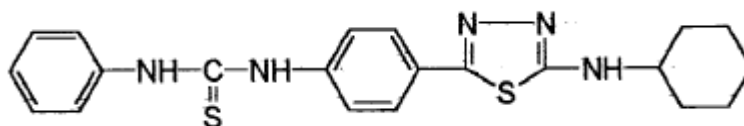


Figura 4 Fórmula estrutural da *N*-fenil-*N*'-[4-(5-cicloexilamino-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil]tiouréia.

Bhowruth et al. [15] sintetizaram e testaram *in vivo* derivados difenílicos da tiouréia (Figura 5) frente a culturas de *M. tuberculosis*.

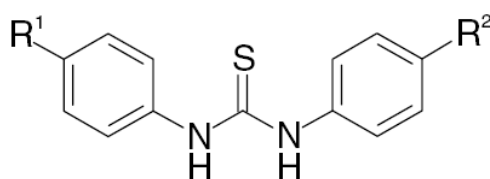


Figura 5 Fórmula estrutural de derivados difenílicos da tiouréia.

Os compostos 1-(*p-n*-butilfenil)-3-(4-propóxi-fenil)tiouréia e 1-(*p-n*-butilfenil)-3-(4-*n*-butóxi-fenil)tiouréia apresentaram valores de MIC aproximadamente iguais ou inferiores em relação às drogas tuberculostáticas isoniazida e rifampicina.

Um exemplo ilustrativo das propriedades antitumorais de derivados metálicos da tiouréia é visto no trabalho de Farrell et al. [5], no qual foi reportado a adição oxidativa do sal $[\{SC(NMe_2)_2\}_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ (o dissulfeto derivado da dimerização da 1,1,3,3-tetrametiltiouréia, tmtu) frente a amino-cloro-complexos de platina(II), obtendo-se as espécies de Pt(IV) *cis*-[PtCl₄(NH₃)(tmtu)], *fac*-[PtCl₃(NH₃)₂(tmtu)] e *trans-mer*-[PtCl₂(dien)(tmtu)]Cl₂, cujas fórmulas estruturais estão ilustradas na Figura 6.

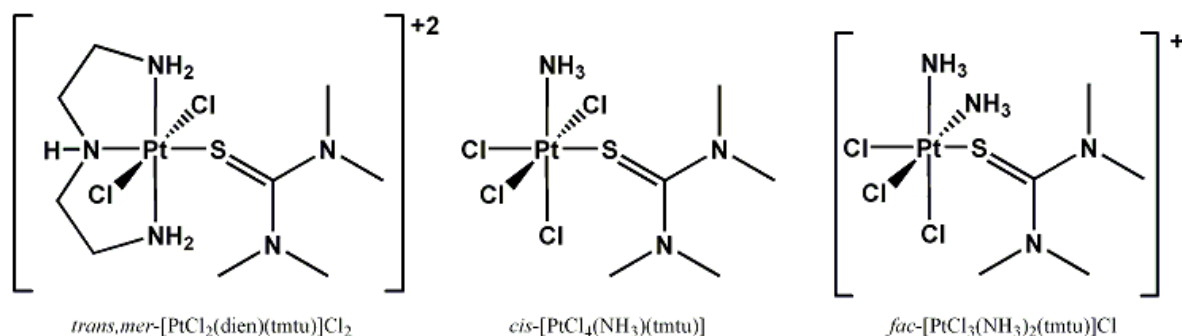


Figura 6 Fórmulas estruturais dos compostos de Pt(IV).

A citotoxicidade *in vivo* dos complexos *cis*-[PtCl₄(NH₃)(tmtu)], *fac*-[PtCl₃(NH₃)₂(tmtu)], *trans-mer*-[PtCl₂(dien)(tmtu)]Cl₂ foi testada em linhagens murinas leucêmicas sensíveis (L1210/0) e resistentes (L1210/DDP) à cisplatina. Enquanto que o complexo *cis*-[PtCl₂(dien)(tmtu)]Cl₂ demonstrou ser inativo ($ID_{50} < 50 \mu\text{mol L}^{-1}$), os valores de ID_{50} frente às linhagens L1210/0 e L1210/DDP, respectivamente, encontrados para os compostos *cis*-[PtCl₄(NH₃)(tmtu)] ($0,19 \mu\text{mol L}^{-1}$; $12,15 \mu\text{mol L}^{-1}$) e *fac*-[PtCl₃(NH₃)₂(tmtu)] ($0,11 \mu\text{mol L}^{-1}$; $18,91 \mu\text{mol L}^{-1}$) indicam uma atividade comparável à da cisplatina ($0,19 \mu\text{mol L}^{-1}$; $11,63 \mu\text{mol L}^{-1}$). Os valores de ID_{50} dos complexos *cis*-[PtCl₄(NH₃)(tmtu)] e *fac*-[PtCl₃(NH₃)₂(tmtu)] frente às linhagens L1210/DDP revelaram um decréscimo significativo na inibição do crescimento celular, indicando fatores de resistência comparáveis aos da cisplatina. Segundo os autores, esses resultados possibilitam sugerir um provável

mecanismo de ação *in vivo* em função da estrutura molecular desses compostos. Os compostos *cis*-[PtCl₄(NH₃)(tmtu)], *fac*-[PtCl₃(NH₃)₂(tmtu)], *trans-mer*-[PtCl₂(dien)(tmtu)]Cl₂ devem agir como pró-drogas e são reduzidos a espécies de Pt(II) antes de exercer alguma ação biológica. A bio-redução do *trans-mer*-[PtCl₂(dien)(tmtu)]Cl₂ deve resultar na perda do eixo redox-lábil Cl-Pt^{IV}-Cl e formar o cátion [Pt^{II}(dien)(tmtu)]²⁺, o qual não deve possuir afinidade pelo sítio N7 da base guanina do DNA devido à ausência de grupos abandonadores apropriados, explicando assim a sua inatividade.

Ackley et al. [17] sintetizaram o complexo [Pt(en)Cl(ACRAMTU)](NO₃)₂ {ACRAMTU = 1-[2-(acridin-9-ilamino)etil]-1,3-dimetiltiouréia} (Figura 7) sendo o protótipo de uma nova classe de agentes citotóxicos que se associam ao DNA através de uma metalação monofuncional e de uma intercalação.

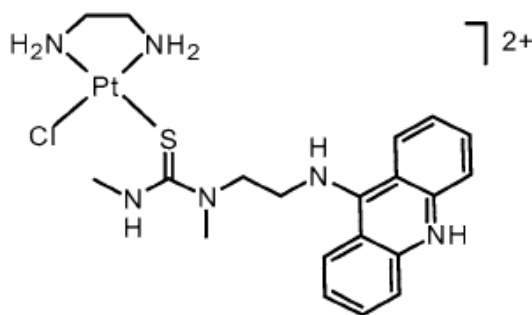


Figura 7 Fórmula estrutural do [Pt(en)Cl(ACRAMTU)](NO₃)₂.

A citotoxicidade do protótipo e de dois novos compostos análogos foi testada frente às linhagens de tumor ovariano (A2780, A2780/CP), pulmonar (NCIH460) e de cólon (RKO). Os derivados contendo tiouréia trialquilada apresentaram atividade similar ou superior a da cisplatina.

1.3 APLICAÇÕES DE COMPLEXOS DE COBRE(I) NA QUÍMICA MEDICINAL

O cobre apresenta grande importância biológica fazendo parte de várias enzimas oxidases, como um transportador de oxigênio em invertebrados e na fotossíntese. O elemento possui apenas um elétron *s* externo a uma camada *d* completa com 10 elétrons, apresentando estados de oxidação +1, +2 e +3, sendo o Cu(II) a espécie comumente encontrada em meio aquoso. Seria esperado que o Cu(I) fosse o mais estável devido à estabilidade extra de uma camada *d* completa, mas o Cu(I) se desproporciona em água e só existe em complexos ou compostos insolúveis [18].

No estado +1 a maioria dos compostos e complexos é diamagnética e não possuem cor devido à configuração $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10}$. Há alguns compostos que possuem cor, como o Cu_2O que é amarelo ou vermelho, mas neste caso a cor é causada por bandas de transferência de carga e não por transições $d-d$. [19]

O íon Cu(I) possui várias estereoquímicas, sendo que o número de coordenação mais comum é quatro com duas geometrias possíveis, sendo elas quadrado planar e tetraédrica (Figura 8). Os números de coordenação dois e três também ocorrem nas geometrias linear e trigonal planar, respectivamente [19].

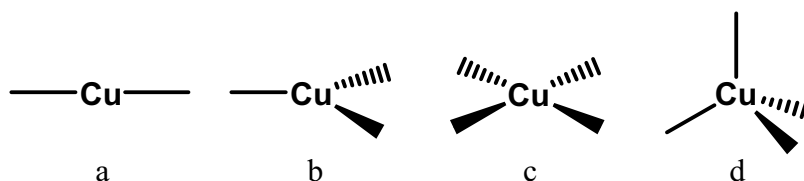


Figura 8 Geometrias de coordenação possíveis para o íon Cu(I) : linear (a), trigonal planar (b), quadrado planar (c), tetraédrica (d).

O estado de oxidação +2 é o mais importante e estável para o cobre. O íon possui configuração eletrônica $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^9$ com um elétron desemparelhado e seus compostos são paramagnéticos e normalmente coloridos em função das transições $d-d$. Os números de coordenação 4, com geometrias tetraédrica ou quadrado planar; 5 com geometria pirâmide de base quadrada ou bipirâmide trigonal; e 6 com sua geometria octaédrica são comumente encontrados [18-19]. A Figura 9 representa a diversidade de geometrias de coordenação do íon Cu(II) .

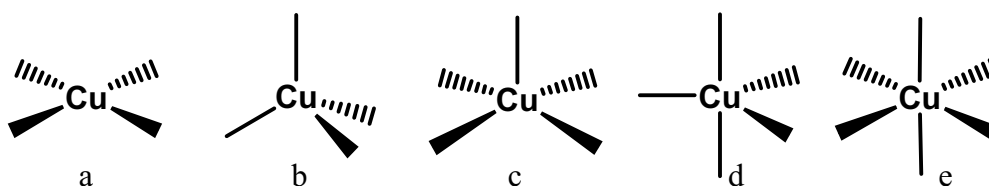


Figura 9 Geometrias de coordenação possíveis para o íon Cu^{+2} : quadrado-planar (a), tetraédrica (b), pirâmide de base quadrada (c), bipirâmide trigonal (d), octaédrica (e).

O cobre é o terceiro elemento de transição mais abundante no corpo humano, no qual está presente na quantidade de 80-120 mg, comparado com 4-5 g de Fe e 1,4-2,3 g de Zn. O cobre é um elemento vital para plantas e animais, mas algumas de suas funções não são tão bem entendidas e definidas como aquelas do ferro e do zinco.

O cobre foi reconhecido pela primeira vez como elemento biológico essencial em 1920, quando foi descoberto que dietas deficientes em cobre administradas a animais causavam anemia e que, além disso, sais de cobre corrigiam essa doença [20]. O

reconhecimento do cobre como um elemento-traço para o desempenho de certas funções biológicas aconteceu nesta mesma década. Assim sendo, este metal é um componente catalítico para muitas enzimas, por exemplo, exibindo atividade redutase-oxidativa em oxidases e hidroxilases, auxilia no transporte de elétrons na citocromo oxidase, atua como co-fator em processos metabólicos envolvendo tecido articular/conectivo e sistema imunológico (daí seu papel como antiinflamatório), entre outros.

As propriedades históricas deste metal estimularam a síntese de numerosos complexos de cobre contendo ligantes biologicamente ativos, uma vez que, em certos casos, drogas administradas na forma de compostos de coordenação apresentam uma maior atividade em relação aos derivados orgânicos livres [21-22].

O uso de sais de cobre como fungicidas já é conhecido há certo tempo. A pasta bordalesa, por exemplo, que consiste em uma solução aquosa de sulfato de cobre e cal virgem, é recomendada para a proteção dos cortes resultantes das podas e das remoções de tecidos atacados por gomose e rubelos em citros.

Smit et al. [22] testaram a atividade de complexos de 2,2'-bipyridina e derivados com CuSO_4 na inibição do crescimento de *Paracoccus denitrificans*. O complexo de Cu(I) com 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina $[\text{Cu}(\text{DMP})_2\text{NO}_3]$ se mostrou o mais ativo, enquanto que o composto de Cu(II) se mostrou menos eficiente. Os complexos de Cu(I) com 2,2'-bipyridina e derivados são conhecidos por apresentarem uma forte inibição no crescimento de culturas da bactéria *Mycoplasma gallisepticum* [24-25].

Apesar do cobre e seus compostos terem um longo histórico de aplicações medicinais, suas propriedades antitumorais começaram a ser exploradas somente algumas décadas após a constatação da atividade tumoricida da cisplatina. Na condição de um elemento essencial, o cobre pode ser menos tóxico que os metais não-essenciais, como a platina. O fato de vários complexos de cobre serem ativos frente a células tumorais abre novas oportunidades para o desenvolvimento de drogas antitumorais mais potentes e menos tóxicas a base de cobre. Complexos de cobre(I) contendo ligantes fosforados também têm recebido considerável interesse por suas propriedades anti-tumorais. Sadler et al. [26] sintetizaram e caracterizaram compostos tetraédricos de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{P-P})_2]\text{Cl}$ {P-P = difenilfosfinaeteno (dppet), difenilfosfinapropano (dppp)} e o complexo binuclear $[(\text{CuCl})_2(\text{dppe})_3]$. Os complexos de Cu(I) demonstraram elevada atividade antitumoral *in vivo* frente as linhagem leucêmicas P388, células de sarcoma M5076 e melanoma B16, e são pelo menos 20 vezes mais potentes que os ligantes livres.

A citotoxicidade de complexos de Cu(I) de fórmula geral $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{B}(\text{tzNO}_2)_2)(\text{PR}_3)_{1-2}]$ $\{\text{PR}_3 = \text{P}(m\text{-toluil})_3, \text{P}(p\text{-toluil})_3, \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2(p\text{-C}_6\text{H}_4\text{COOH}), \text{P}(\text{benzil})_3, \text{P}(p\text{-C}_6\text{H}_4\text{F})_3, \text{SeP}(\text{C}_6\text{H}_5)_3 \text{ e } \text{P}(\text{C}_6\text{H}_{11})_3\}$ e do $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{B}(\text{tzNO}_2)_2)(\text{dppe})]$ (Figura 10) foi testada *in vitro* frente as linhagens de células tumorais humanas 2008 (tumor de ovário), A431 (tumor cervical), A549 (câncer de pulmão), A375 (melanoma) e leucemia (HL60) pelo ensaio do M.T.T. [27].

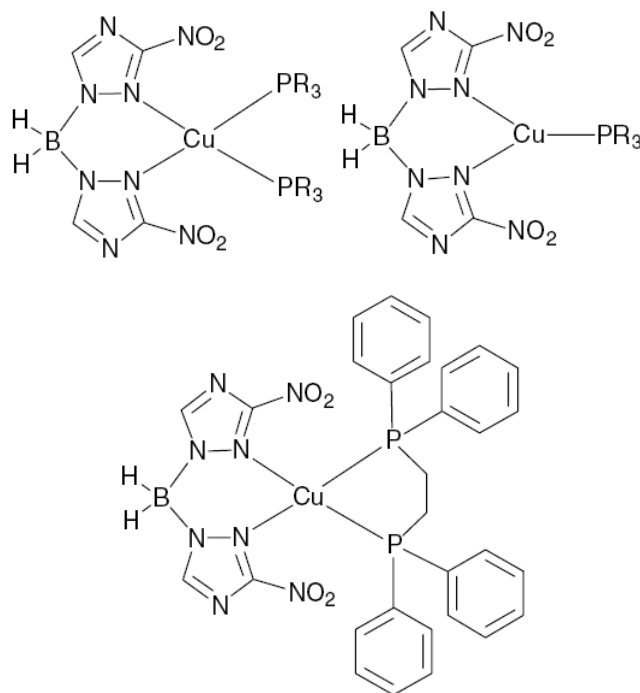


Figura 10 Fórmula estrutural geral dos complexos $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{B}(\text{tzNO}_2)_2)(\text{PR}_3)_{1-2}]$ e do $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{B}(\text{tzNO}_2)_2)(\text{dppe})]$.

Os compostos $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{B}(\text{tzNO}_2)_2)(\text{PR}_3)_2]$ ($\text{PR}_3 = \text{P}(m\text{-toluil})_3, \text{P}(p\text{-C}_6\text{H}_4\text{F})_3$) demonstraram ser significativamente mais efetivos que a cisplatina contra todas as linhagens testadas. Particularmente, esses compostos de Cu(I) são 20 vezes mais ativos que a cisplatina frente à linhagem de adenocarcinoma pulmonar A549, as quais são intrinsecamente resistentes à cisplatina. [27]

A dedução de que associação entre Cu(I) e tiouréias poderiam conduzir a formação de compostos inéditos mais eficazes do ponto de vista biológico foi um ponto importante no planejamento desta pesquisa, visto as potencialidades terapêuticas das tiouréias e dos compostos de Cu(I).

I.4 APLICAÇÕES DE COMPLEXOS DE PALÁDIO(II) NA QUÍMICA MEDICINAL

A similaridade entre a química de coordenação dos compostos de Pd(II) e Pt(II) levou ao estudo das propriedades antitumorais de complexos de paládio(II) [28]. Os primeiros

ensaios citotóxicos não foram muito promissores, pois mostraram que os compostos de Pd(II) eram bem menos ativos em relação aos compostos de Pt(II). Muitos autores sugeriram que os avanços nesta área seriam limitados, provavelmente, em função de parâmetros cinéticos, uma vez que complexos de Pd(II) reagem $\approx 10^5$ vezes mais rapidamente que seus análogos de Pt(II). Assim, a baixa atividade antitumoral de parte dos complexos de Pd(II) foi atribuída aos rápidos processos de hidrólise que conduzem à dissociação dos grupos abandonadores em solução e, conseqüentemente, à formação de espécies pouco reativas incapazes de atingir seus alvos farmacológicos [29].

Nos últimos anos, o interesse no uso medicinal de complexos de Pd(II) foi renovado com a publicação de vários trabalhos científicos os quais relataram propriedades antitumorais muito promissoras desta classe de compostos. Alguns complexos de paládio com ligantes *N,S*-doadores, como as tiossemicarbazonas, mostram-se ativos frente à células tumorais resistentes à cisplatina. Por exemplo, o composto [Pd{benzil-bis(tiossemicarbazonato)}] (Figura 11) apresentou valores de IC₅₀ similares aos da cisplatina e atividade notável em linhagens celulares tumorais resistentes à cisplatina [30].

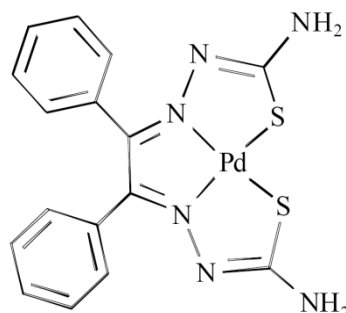


Figura 11 Fórmula estrutural do [Pd{benzil-bis(tiossemicarbazonato)}].

Em geral, a atividade antitumoral apresentada pelos complexos de Pd(II) pode ser atribuída pelos seguintes fatores: i) o íon Pd(II) é capaz de interagir com o DNA, inibindo então sua síntese, assim como de induzir a apoptose [30-31]; ii) a configuração *trans* de dois grupos abandonadores no poliedro quadrado-planar do íon paládio(II) não exclui sua atividade anti-proliferativa, já que alguns agentes antitumorais muito promissores foram encontrados para complexos de Pt de configuração *trans* [32]; iii) é possível suprimir a elevada cinética de substituição de ligantes lábeis no centro de Pd(II) a partir do planejamento de complexos termodinamicamente estáveis e cineticamente inertes [33]; iv) os compostos de paládio(II) podem materializar uma idéia de “alvo tumoral” (tumor targeting) que podem resultar em

drogas com outro espectro de atividade e ausência da resistência celular cruzada quando comparado às drogas de platina [34-35].

Uma das idéias centrais da presente investigação é que a interação entre o precursor $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ e tiouréias possa conduzir a formação de novos compostos de coordenação biologicamente mais ativos em relação aos ligantes livres e ao precursor de Pd(II). Cabe salientar ainda que moléculas sulfuradas vêm sendo alvo recente de investigação como quimioprotetores na quimioterapia mediada por compostos de platina. Particularmente, o uso de grupos doadores tiocarbonílicos e/ou tiólicos representa uma alternativa promissora na modulação da nefrotoxicidade da cisplatina [35]. Levando em consideração também que a inativação da cisplatina envolve sua interação frente a biomoléculas sulfuradas, muitos autores têm empregado e testado ligantes sulfurados sob o intuito de reduzir a resistência celular de linhagens tumorais frente à cisplatina.

Assim, o presente estudo apresenta a obtenção de compostos de Pd(II) e Cu(I) contendo *N*-alquil/ariltiouréias para posterior emprego em testes biológicos, com o objetivo de desenvolver metalo-fármacos alternativos mais ativos e menos tóxicos ao paciente.

II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

II.1 COMPLEXOS DE Cu(I) CONTENDO TIOURÉIA OU *N*-ALQUIL/ARILTIOURÉIAS NA PRESENÇA DE CONTRA-ÍONS MONO E POLIATÔMICOS

A interação entre íons Cu(I) e tiouréias é muito importante do ponto de vista industrial como, por exemplo, na dissolução ácida de incrustações de óxidos de cobre e ferro em fornos de usinas termoeletricas. É uma prática muito comum incorporar um agente complexante de cobre no ácido para facilitar a remoção deste íon em uma forma solúvel [36]. Para tal finalidade, os complexos de cobre(I) contendo tiouréias constituem um caso único e interessante pois esses compostos são solúveis em soluções extremamente ácidas e muito estáveis frente a reações de desproporcionamento [37].

Outro uso relevante da combinação entre íons Cu(I) e tiouréias está na eletrodeposição e eletroextração de cobre a partir de soluções ácidas na presença de íons sulfato. A tiouréia altera o tamanho dos cristalitos de cobre que se formam durante a eletrodeposição [38]. O mecanismo pelo qual a tiouréia modifica o processo de deposição ainda não foi totalmente esclarecido, mas acredita-se que está relacionado à formação de espécies de Cu(I) contendo tiouréia na superfície do catodo [39].

A busca por novas rotas alternativas para a obtenção de sulfetos de cobre também responde pelo interesse significativo na química Cu(I)-tiouréias. Os sulfetos de cobre são materiais optico-eletrônicos muito importantes tecnologicamente, pois são utilizados freqüentemente como componentes de células solares e de sensores químicos [40]. Neste contexto, sulfetos de cobre não-estequiométricos (Cu_7S_4), com a morfologia de floco de neve de seis pontas, foram sintetizados em alto rendimento a partir da reação solvotérmica (150°C, 12 h) entre $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e tiouréia, empregando-se etilenodiamina como solvente [40].

Quanto à Química de Coordenação envolvendo íons Cu(I) e tiouréia na presença de contra-íons mono ou poliatômicos, um número significativo de compostos foi sintetizado e descrito na literatura nos últimos 50 anos. Estes compostos se apresentam desde a forma de monômeros e dímeros até polímeros e clusteres. Grande parte das pesquisas sobre os complexos de Cu(I) contendo tiouréias tem sido direcionada essencialmente aos seus aspectos estruturais uma vez que a estequiometria do composto, a geometria de coordenação ao redor do Cu(I) bem como a estereoquímica do complexo depende de vários fatores, como: *i*) tamanho e do tipo da tiouréia utilizada; *ii*) capacidade coordenante do contra-íon; *iii*)

condições reacionais; *iv*) solvente e *v*) presença ou não de moléculas de solvente durante a cristalização. Cabe destacar ainda que as investigações sobre a química de ácidos e bases moles envolvendo o íon Cu(I) também contribuíram significativamente para o desenvolvimento desta área [41].

Os primeiros relatos a respeito da obtenção de compostos de coordenação de Cu(I) e tiouréia foram descritos no final do século XIX e início do século XX por Rathke [42], Rosenheim e Loewenstamm [43] e Kohlschutter [44]. As sínteses dos cloretos de mono, bis e tris(tiouréia) foram reportadas em 1906 por Kohlschutter e Brittlebank [45] e, em 1934, por Walter e Storfer [46]. O complexo nitrato de tetrakis(etilenotiouréia)cobre(I) foi sintetizado pela primeira vez em 1954 por Quagliano et al. [47-48] enquanto que o sulfato de tris(tiouréia)cobre(I) foi obtido pelo método de Palmer et al. [49]. Utilizando-se da mesma metodologia elaborada por Palmer, Quagliano et al. [50] sintetizaram o cloreto de tetrakis(metiltiouréia)cobre(I).

A partir da década de 1960, o interesse nesta área foi renovado principalmente com o advento e sofisticação das técnicas de caracterização de compostos de coordenação. O cloreto de bis(feniltiouréia) foi sintetizado por Banerjee e Sukthankar [51-52] e submetido a estudo por espectroscopia no IV por Nabar [53]. A mesma espectroscopia foi também empregada por Swaminathan e Irving [54] no estudo de complexos de tiouréia e cobre(I) e de outros metais. Cabe destacar que, em geral, as primeiras estruturas moleculares e cristalinas de complexos de Cu(I) contendo tiouréias foram resolvidas pela técnica de difração de raios X de monocristal também na década de 1960. Desde então, um número crescente e significativo de compostos foi caracterizado por métodos cristalográficos e espectroscópicos, como a espectroscopia no IV e de RMN.

A Tabela 1 compila uma revisão bibliográfica de compostos de Cu(I) contendo tiouréia ou *N*-alquilariltiouréias na presença de contra-íons mono e poliatômicos cujas estruturas foram resolvidas por difração de raios X de monocristal.

Capítulo II

Revisão Bibliográfica

Tabela 1 Compostos de Cu(I) determinados cristalograficamente contendo tiouréia ou N-alquiltiouréias na presença de contra-íons mono e poliatômicos*.

Relação CuX/L	tipo	ligante/ânion	Ref.
(a) Monômeros, Dímeros e polímeros 1-D de estequiometria 1:1–4			
1: 4 (- X)	$[\text{CuL}_4]^+ \text{X}^-$ (iônico)	tu/(SiF ₆) _{0.5}	55,56,57
		etu/NO ₃	58,59
		phtu/Cl	60
1: 3 (- X)	$[\text{CuL}_3]^+ \text{X}^-$ (iônico)	etu/(SO ₄) _{0.5}	58,61
		tmtu/BF ₄	89
		detu/(SO ₄) _{0.5}	62
		atu/NO ₃	63
		mimtH/NO ₃	64
1: 3 (- X)	$[\text{CuL}_{>3}]_{(\infty \infty)}^+ \text{X}^-$	tu/Cl	65-69
	(iônico, polímero 1-D	tu/Br	68, 69
	$[\dots\text{CuL}_2(\mu\text{-L})\text{CuL}_2(\mu\text{-L})\dots]_{(\infty \infty)}^+$)	tu/I	68
1: 3 (- X)	$[\text{L}_2\text{Cu}(\mu\text{-L})_2\text{CuL}_2]\text{X}_2$	tu/ClO ₄	70
	(iônico, binuclear)	tu/BF ₄	71
		tu/(SO ₄) _{0.5} (·H ₂ O)	72
		tu/Cl(·H ₂ O)	69
		dmtu/BF ₄	71
		mmtu/BF ₄	71
		atu/(SiF ₆) _{0.5}	74
		datu/NO ₃	75
		mimtH/BF ₄	76
		dmtu/I	79
1: 3 (+ X)	$[\text{XCuL}_3]$	dmtu/Cl	77
	(neutro, mononuclear)	detu/I	78
		dmtu/Br	79
1: 2 ¹ / ₂ (- X)	$[\dots\text{CuL}_2(\mu\text{-L})\text{CuL}(\mu\text{-L})\dots]_{(\infty \infty)} \text{X}$	tu/(SO ₄) _{0.5}	80
	(iônico, polímero 1-D)		
1: 2 ¹ / ₂ (- X)	$[\text{L}_2\text{Cu}(\mu\text{-L})\text{CuL}_2]\text{X}_2$	mimtH/(SO ₄) _{0.5} (·H ₂ O)	81
	(iônico, binuclear)		

Tabela 1 Continuação

1: 2 (+X)	[XCuL ₂]	metu/Cl	82
	(neutro, mononuclear)	eetu/Cl	83
		petu/Cl	84
		mmetu/Cl	86
		ptu/Cl	87
		ptu/Br	88
		etu/I	79
1: 2 (- X)	[CuL ₂] _(∞ ∞) ⁺ X ⁻	dmtu/NO ₃	90
	(iônico, polímero 1-D)		
	[...Cu(μ-L) ₂ Cu(μ-...)] _(∞ ∞) ⁺		
1: 2 (+ X)	[...CuLX(μ-L)CuLX(μ-L)...] _(∞ ∞)	tu/Cl	91
	[CuL ₂] _(∞ ∞) ⁺ X ⁻ (polímero 1-D)		
1: 2 (+ X)	[L ₂ CuX(μ-L)CuXL]	etu/Cl	59
	(binuclear)		
1: 2 (+ X)	[XLCu(μ-L) ₂ CuXL]	etu/Br	79
	(binuclear)		
1: 1 (+ X)	[XCu ₃ (μ-X) ₂ (μ-tu) ₃] _(∞ ∞)	etu/Br	92, 93
	(polímero 1-D)	etu/I	
	também: [LCuX ₂] ⁻ (NEt ₄ ⁺)(iônico)	metu/Br	94
(b) Formas tetranucleares			
(i) Forma Cu ₄ S ₆ “adamantantóide”			
4: 6 (- X)	[Cu ₄ (μ-L) ₆]X ₄	tu/NO ₃ (·H ₂ O)	95
	(iônico, tetranuclear)	tu/SO ₄ (·H ₂ O)	96
		tu/SO ₄ , HSO ₄ (·H ₂ O)	96,97
		atu/O ₃ SCF ₃	98
		ptu/ClO ₄	99

Tabela 1 Continuação

4: 6 (+ X)	$[(XCu)_4(\mu-L)_6]$	atu/Cl	100
	(tetranuclear)	ettu/I($\cdot H_2O$)	101
4: 7 (- X)	$[LCu_4(\mu-L)_6]X_4$	tu/SO ₄ ($\cdot H_2O$)	102
		tu/I($\cdot H_2O$)	79
4: 9 (- X)	$[L_3Cu_4(\mu-L)_6]X_4$	tu/NO ₃ ($\cdot H_2O$)	95
	(iônico, tetranuclear)		
(ii) Forma não-“adamantantóide”			
4: 9 (- X)	$[(LCu)_4(\mu-L)_4(\mu-L)]X_4$	etu/NO ₃ ($\cdot H_2O$)	103
	(iônico, tetranuclear)		
	$[Cu_4L_9]_{(\infty \infty)}X_4$	tu/NO ₃	104
	(iônico, polímero 1-D)		
4: 10 (- X)	$[(LCu)_4(\mu-L)_6]X_4$	bzt/ClO ₄ ($\cdot H_2O$)	105
	(iônico, tetranuclear)		
4: 10 (- X)	$[L_5Cu_4(\mu-L)_5]X_2$	tu/SiF ₆ ($\cdot H_2O$)	106
	(iônico, polímero 1-D)		
4: 10 (- X)	$[L_4Cu_4(\mu-L)_6]X$	tu/NO ₃ ($\cdot tu \cdot 3H_2O$)	79
	(iônico, tetranuclear)		
4: 12 (- X)	$[(L_2Cu)_4(\mu-L)_4]X_4(\cdot H_2O)$	tu/SO ₄ ($\cdot H_2O$)	107
	(iônico, tetranuclear)		
(c) Forma Hexanuclear			
6: 14 (- X)	$[L_8Cu_6(\mu_3-L)_4(\mu_2-L)_2]X_6$	tu/ClO ₄	108
	(iônico, hexanuclear)		

* “+” ou “-” X indica a presença ou ausência do haleto na esfera de coordenação. Abreviações dos ligantes: tu = tiouréia; etu, ptu = SC(NHCH₂)₂(CH₂)_{0,1} respectivamente; atu, ettu, phtu = RNHCSNH₂, R = alil, etil, fenil; mmtu = H₂NCSNMe₂; datu, dmtu, detu = SC(NHR)₂, R = alil, metil, etil; tmtu = SC(NMe₂)₂; metu, eetu, petu, ipetu = SCNR(CH₂)₂NH, R = metil, etil, propil, *i*-propil; mmetu = SC(NMeCH₂)₂; mimtH = SCNMe(CH₂)₂NH; bzt = SC(NH)₂C₆H₄. Hphth = hidrogenoftalato.

Stocker et al. [110] descreveram as estruturas cristalinas de vários ciano-complexos de Cu(I) contendo tiouréias (tiouréia, 1,3-dimetiltiouréia, 1,3-dietiltiouréia, 1,1,3,3-tetrametil

tiouréia, *N,N'*-etileno tiouréia) a partir da reação entre cianeto de cobre(I) e a respectiva tiouréia, na presença de tiosulfato de sódio.

Além de terem sido investigados por técnicas cristalográficas e espectroscópicas, os compostos de coordenação de Cu(I) contendo tiouréias foram estudados também por métodos termoanalíticos. Krunk et al. [111] empregaram duas combinações de técnicas termoanalíticas simultâneas (TG+DTA e TG+EGA) para estudar a decomposição térmica do composto de fórmula $\text{CuCl}(\text{tu}) \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ sob o intuito de adquirir um conhecimento mais apurado sobre o processo pirolítico por *spray* pelo qual o composto é submetido para formar filmes finos de Cu_{2-x}S e CuInS_2 .

II.2 COMPLEXOS DE Pd(II) CONTENDO TIOURÉIA OU *N*-ALQUIL/ARILTIOURÉIAS NA PRESENÇA DE CONTRA-ÍONS MONO E POLIATÔMICOS

Em 1894, Kurnakow [112] descreveu as sínteses dos primeiros compostos de coordenação de Pd(II) contendo tiouréia de fórmula $[\text{PdCl}_2(\text{tu})_2]$ e $[\text{Pd}(\text{tu})_4]\text{X}_2$ ($\text{X}^- = \text{Cl}, \text{Br}$). Entretanto, somente a partir do final da década de 1950, os compostos de paládio(II) contendo tiouréias como ligantes voltaram a atrair atenção da comunidade científica. Quagliano et al. Contribuíram para o desenvolvimento deste campo com a realização dos primeiros estudos espectroscópicos em complexos de fórmula geral $[\text{PdL}_4]\text{Cl}_2$ ($\text{L} = \text{tiouréia}$ [113], metiltiouréia [50]). A estrutura molecular e cristalina do complexo $[\text{Pd}(\text{tu})_4]\text{Cl}_2$ foi descrita em 1960 por Ooi et al. [114].

Schafer e Curran [115] registraram o espectro no IV de complexos obtidos a partir da reação entre os sais divalentes de ZnCl_2 , ZnI_2 , CoBr_2 , CoI_2 , CdBr_2 , CdI_2 , PdCl_2 , PtCl_2 e PbBr_2 e a tetrametiltiouréia (tmtu). O composto $[\text{PdCl}_2(\text{tmtu})_2]$ foi sintetizado a partir da reação entre o precursor K_2PdCl_4 e o ligante tmtu, em solução aquosa, obedecendo a razão molar de 1:2, respectivamente. Complexos de fórmula geral $[\text{MX}_2(\text{tu})_2]$ ($\text{M} = \text{Co}, \text{Zn}, \text{Cd}$; $\text{X}^- = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$), $[\text{Ni}(\text{tu})_6]\text{X}_2$ ($\text{X}^- = \text{Br}, \text{NO}_3$), $[\text{MCl}_2(\text{tu})_4]$ ($\text{M} = \text{Mn}, \text{Ni}$) e o $[\text{PdCl}_2(\text{tu})_2]$ foram sintetizados e submetidos a estudos via espectroscopia vibracional na região do IV por Flint e Goodgame [116]. Em 1967, Hendra e Jovic [117] interpretaram os espectros no IV e Raman dos complexos $[\text{PdCl}_2(\text{tu})_2]$ e $[\text{Pd}(\text{tu})_4]\text{Cl}_2$. No mesmo ano, Adams e Cornell [118] investigaram espectroscopicamente vários derivados metálicos da tiouréia, dentre eles o $[\text{PdCl}_2(\text{tu})_2]$ e $[\text{Pd}(\text{tu})_4]\text{Cl}_2$. A grande maioria desses estudos por espectroscopia no IV

conduzidos nesta classe de compostos sugere que a tiouréia está ligada ao Pd(II) pelo átomo de enxofre e que a espécie $[\text{PdCl}_2(\text{tu})_2]$ deva ser provavelmente de configuração *trans*.

A reatividade de complexos de Cu(I), Cu(II), Ag(I), Zn(II), Ni(II) e Pd(II) contendo a tiouréia como ligante frente amônia líquida foi estudada por Watt e Thompson [119], em 1971. Dois anos mais tarde, Marcotrigiano et al. [120] sintetizaram dímeros de fórmula geral $[\text{Pd}(\mu\text{-X})\text{X}(\text{tu})_2]_2$ ($\text{X}^- = \text{Cl}, \text{Br}$). Esses compostos binucleares foram submetidos a reações de clivagem com *p*-toluidina, piridina, tiouréia, gerando espécies do tipo *trans*- $[\text{PdX}_2\text{L}_2]$ enquanto que compostos de fórmula *cis*- $[\text{PdX}_2(\text{en})]$ foram obtidos quando foi empregado etilenodiamina nestas reações.

Khan [108] descreveu a obtenção de uma série de complexos tetra e pentacordenados de fórmula geral $[\text{PdCl}(\text{Ntu})_2\text{L}]\text{Cl}$ e $[\text{PdCl}(\text{Ntu})_2\text{L}_2]\text{Cl}$ a partir da reação entre o complexo $[\text{PdCl}(\text{Ntu})_4]\text{Cl}$ (Ntu = naftiltiouréia) e aminas heterocíclicas (L). Estudos espectroscópicos evidenciaram a coordenação da naftiltiouréia pelo átomo de enxofre em todos os complexos sintetizados. Em 1993, Al-Allaf et al. [122] prepararam e caracterizaram espectroscopicamente uma série de complexos de fórmula $[\text{MCl}_2\text{L}_2]$, $[\text{M}(\mu\text{-Cl})\text{Cl}(\text{L})]_2$ e $[\text{ML}_4]\text{Cl}_2$ ($\text{M} = \text{Pd}, \text{Pt}$; L = tiouréias *N,N'*-dissubstituídas) a partir da reação entre o precursor $[\text{MCl}_2(\text{dmsO})_2]$ e o ligante apropriado.

A síntese, caracterização espectroscópica e estrutural e investigação do comportamento térmico do composto $[\text{Pd}(\text{tu})_4]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{dntp} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (dntp = bis(5,7-dimetil-1,2,4-triazol-1,5-pirimidina) foi conduzido por Salas et al. [123].

Apesar do uso da tiouréia como ligante em reações de carbonilação catalisadas por paládio(II) ter sido relatada pela primeira vez por Chiusoli et al. em 1968 [124], somente a partir da metade da década de 1980 as propriedades catalíticas do sistema Pd(II)/tiouréia voltaram a atrair a atenção da comunidade científica. Posteriormente, demonstrou-se que o complexo $[\text{Pd}(\text{tu})_4]\text{Cl}_2$ catalisa a alcóxicarbonilação de alcadiinos e monoalcinos funcionalizados em condições brandas (Figura 12) [125].

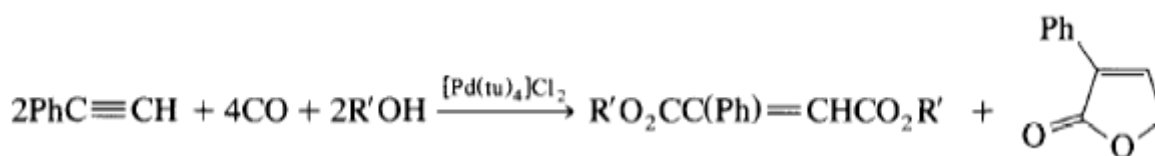


Figura 12 Alcóxicarbonilação de monoalcinos catalizadas por $[\text{Pd}(\text{tu})_4]\text{Cl}_2$.

A partir da década de 1990, verificou-se que o complexo $[\text{Pd}(\text{tu})_4]\text{I}_2$ (Figura 13), cuja estrutura molecular e cristalina foi resolvida por De Munno et al. [126], é um catalisador

muito mais eficiente que o $[\text{Pd}(\text{tu})_4]\text{Cl}_2$ não somente na alcoxicarbonilação de substratos acetilênicos [126] e de alcoóis diacetilênicos [128], mas também na carbonilação substitutiva de alcoóis alílicos [127].

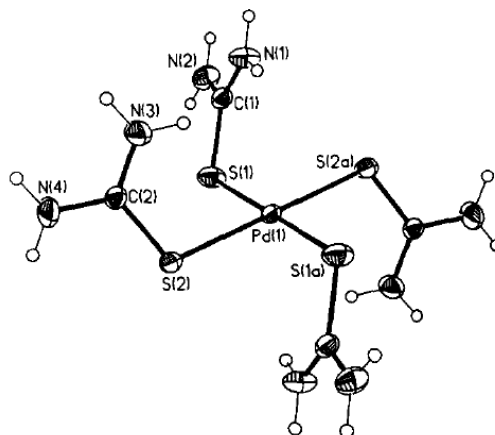


Figura 13 Representação ORTEP do complexo $[\text{Pd}(\text{tu})_4]\text{I}_2$.

No final da década de 1990, foram realizados os primeiros estudos cinéticos envolvendo a substituição de um determinado ligante da esfera de coordenação de complexos mononucleares pela tiouréia [130-132].

Ruiz et al. [108] exploraram a reatividade de hidroxocomplexos binucleares de fórmula geral $[\text{NBu}_4]_2[\{(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{Pd}(\mu\text{-OH})\}_2]$ frente ao substrato $\text{C}_6\text{H}_5\text{NCS}$ na presença de dialquilaminas (R_2NH), formando quelatos *N,S*-tioureatos $[\text{NBu}_4][(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{Pd}\{\eta^2\text{-SC}(\text{NR}_2)\text{NPh}\}]$ ($\text{R}=\text{Me}$ ou Et). A estrutura molecular do composto $[(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{Pd}\{\mu_2, \eta^2\text{-SC}(\text{NMe}_2)\text{NPh}\}\text{Pd}(\text{C}_6\text{F}_5)(\text{bpzm})]$ {bpzm = bis(3,5-dimetilpirazol-1-il)metano} resolvida por difração de raios X de monocristal está ilustrada pela Figura 14.

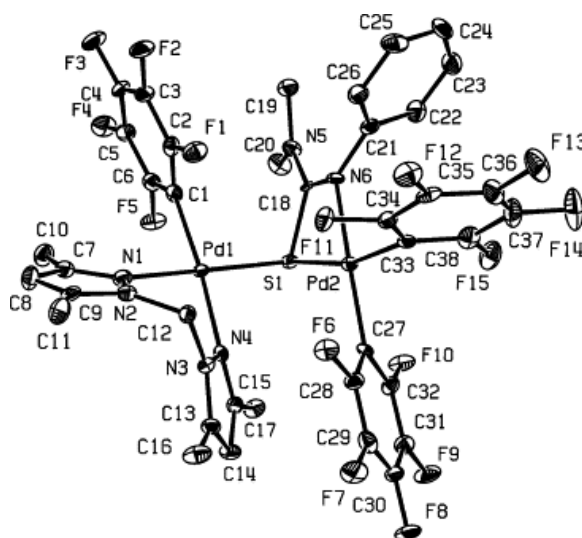
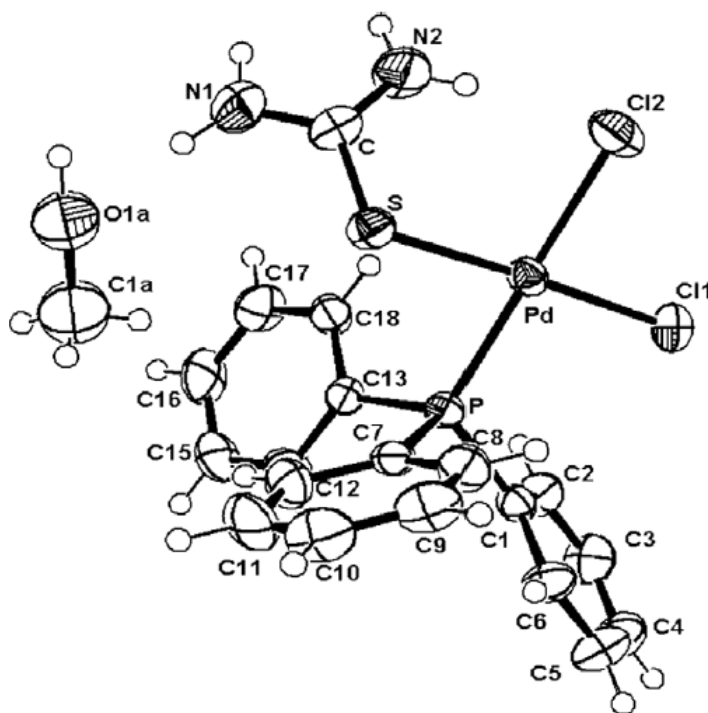


Figura 14 Representação ORTEP do complexo $[(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{Pd}\{\mu_2, \eta^2\text{-SC}(\text{NMe}_2)\text{NPh}\}\text{Pd}(\text{C}_6\text{F}_5)(\text{bpzm})]$.

Os compostos $[\text{Pd}(\text{tu})_4]\text{Cl}_2$ e $[\text{Pt}(\text{tu})_4]\text{Cl}_2$ também foram submetidos a cálculos teóricos por DFT por Fuks et al. [134] sob o intuito de comparar suas estruturas otimizadas com aquelas determinadas via difração de raios X de monocristal. Os espectros no IV dos complexos também foram estudados teoricamente e experimentalmente no intervalo espectral de $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ e apresentaram boa concordância entre si.

O trabalho de Moro et al. [135], publicado em 2006, foi a primeira contribuição dada pelo nosso grupo de pesquisa nesta área dos compostos de Pd(II) contendo tiouréias como ligantes. Neste trabalho, o complexo *cis*- $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{tu})]$ (Figura 15) foi sintetizado e caracterizado por técnicas espectroscópicas (IV, RMN- ^1H e RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$) e cristalográficas (difração de raios X de monocristal).



III. OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo a síntese, caracterização e investigação do comportamento térmico de complexos de paládio(II) e cobre(I) contendo tiouréias como ligantes com o intuito de obter compostos de coordenação com potencialidades biológicas.

IV. PARTE EXPERIMENTAL

IV.1 PROCEDÊNCIA DOS SOLVENTES E REAGENTES

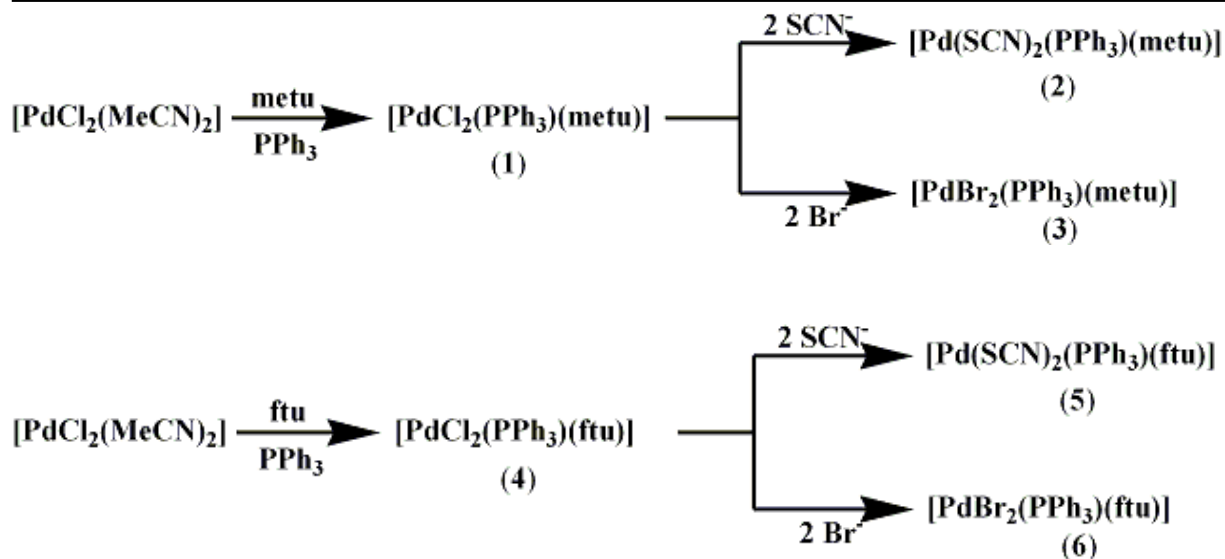
Os reagentes (p.a.) foram utilizados nas sínteses sem purificação prévia. O precursor $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ foi preparado de acordo com o método descrito na literatura [108]. Os solventes (p.a.) empregados nas reações foram tratados com peneira molecular para remoção de excesso de água, armazenados em frascos de vidro escuro e mantidos resfriados. A Tabela 2 apresenta a procedência dos solventes e reagentes empregados neste trabalho.

Tabela 2 Procedência de solventes e reagentes

Reagentes	Procedência	Solventes	Procedência
Cloreto de paládio(II)	Vetec	Acetonitrila	Mallinckrodt Chemicals
Cloreto de cobre(II)		Pentano	Merck
<i>N</i> -metiltiouréia	Merck	Tolueno	Merck
<i>N</i> -feniltiouréia	Merck	Acetona	Carlos Erba
<i>N,N'</i> -difeniltiouréia	Merck	Álcool etílico	Carlos Erba
Tiocianato de potássio	Merck	Álcool metílico	Carlos Erba
Trifenilfosfina	Merck	Clorofórmio	Merck
		Clorofórmio deuterado	Aldrich
		Dimetilsulfóxido	Tedia
		deuterado	
		Diclorometano	Merck

IV.2 SÍNTESES DOS COMPOSTOS DE Pd(II)

Os ligantes utilizados nas sínteses dos complexos foram a *N*-metiltiouréia (metu), *N*-feniltiouréia (ftu), *N,N'*-difeniltiouréia (dftu) e trifenilfosfina (PPh_3). Os compostos (1) - (6) foram sintetizados a partir do precursor $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ conforme descrito nos esquemas a seguir:



Preparação do precursor [PdCl₂(MeCN)₂]

A síntese do precursor foi realizada a partir da adaptação do roteiro da preparação do [PdCl₂(PhCN)₂] [108]. Em um erlenmeyer de 200 mL de capacidade contendo 40 mL de acetonitrila foram adicionados 2,00 g (11,3 mmol) de cloreto de paládio anidro (PdCl₂). A suspensão foi aquecida até a ebulição sob intensa agitação magnética. Um precipitado amarelo foi formado após 30 min. de reação; o sólido foi isolado a partir de uma filtração simples. O composto obtido é solúvel em clorofórmio, diclorometano e acetona. Rendimento: 75 %. Análise Elementar: *obtido* (calculado) %C=18,0 (18,5); %N=10,4 (10,8); %H=2,5 (2,3).

Síntese do composto [PdCl₂(PPh₃)(metu)] (1)

Em um erlenmeyer de 50 mL de capacidade contendo 0,100 g (0,38 mmol) de [PdCl₂(CH₃CN)₂] dissolvido em 15 mL de acetona, foi gotejada uma solução contendo 0,034 g (0,38 mmol) de N-metiltiouréia (metu) e 0,010 g (0,38 mmol) trifenilfosfina (PPh₃) em 15 mL de acetona/metanol 1:1, conduzindo à formação de uma suspensão amarela clara. A agitação magnética foi mantida durante 2 horas e o sólido foi isolado a partir de uma filtração simples e lavado com porções de acetona. O composto foi re-dissolvido em clorofórmio e precipitado em pentano e o material obtido foi filtrado, lavado com pentano e seco sob vácuo. Rendimento = 85%. P.F.= 161°C (dec.). Análise Elementar *obtido* (calculado para C₂₀H₂₁N₂Cl₂PSPd): % C = 44,1 (43,3); N = 5,0 (5,3); H = 3,8 (4,0).

Síntese do composto [Pd(SCN)₂(PPh₃)(metu)] (2)

Em um erlenmeyer de 50 mL de capacidade contendo 0,095 g (0,18 mmol) de (1) dissolvido em 7 mL de acetona, foi gotejada uma solução contendo 0,035 g (0,36 mmol) de KSCN, solubilizado em 5 mL de metanol, conduzindo à formação de uma solução amarela. Após evaporação total do solvente, o sólido resultante foi re-dissolvido em clorofórmio, precipitado e lavado com pentano e seco sob vácuo. Rendimento = 70%. P.F.= 110°C (dec.). Análise Elementar obtido (calculado para C₂₂H₂₁N₄PS₃Pd): % C = 45,9 (45,9); N = 9,1 (9,7); H = 3,4 (3,7).

Síntese do composto [PdBr₂(PPh₃)(metu)] (3)

Em um erlenmeyer de 50 mL de capacidade contendo 0,095 g (0,18 mmol) de (1) dissolvido em 7 mL de acetona, foi gotejada uma solução contendo 0,045 g (0,38 mmol) de KBr, solubilizado em 5 mL de metanol, conduzindo à formação de uma solução amarela. Após evaporação total do solvente, o sólido resultante foi re-dissolvido em clorofórmio, precipitado e lavado com pentano e seco sob vácuo. Rendimento = 40%. Análise Elementar obtido (calculado para C₂₀H₂₁N₂Br₂PSPd): % C = 39,0 (38,8); N = 4,7 (4,5); H = 3,7 (3,4).

Síntese do composto [PdCl₂(PPh₃)(ftu)] (4)

Em um erlenmeyer de 50 mL de capacidade contendo 0,100 g (0,38 mmol) de [PdCl₂(CH₃CN)₂] dissolvido em 15 mL de acetona, foi gotejada uma solução contendo 0,058 g (0,38 mmol) de *N*-feniltiouréia (ftu) e 0,010 g (0,38 mmol) trifenilfosfina (PPh₃) em 15 mL de acetona/metanol 1:1, conduzindo à formação de uma solução amarela. O complexo (4) foi isolado e purificado de modo análogo ao procedimento descrito na síntese de (1). Rendimento = 80%. P.F.= 135-136°C. Análise Elementar obtido (calculado para C₂₅H₂₃N₂Cl₂PSPd): % C = 50,2 (50,7); N = 4,1 (4,7); H = 3,4 (3,9).

Síntese do composto [Pd(SCN)₂(PPh₃)(ftu)] (5)

Em um erlenmeyer de 50 mL de capacidade contendo 0,106 g (0,18 mmol) de (4) dissolvido em 7 mL de acetona, foi gotejada uma solução contendo 0,035 g (0,36 mmol) de KSCN, solubilizado em 5 mL de metanol, conduzindo a formação de uma solução amarelo-alaranjada. O complexo (5) foi isolado e purificado de modo análogo ao procedimento descrito na síntese de (2). Rendimento = 75%. P.F.= 131-132°C. Análise Elementar obtido (calculado para C₂₇H₂₁N₄PS₃Pd): % C = 50,4 (50,9); N = 8,6 (8,8); H = 4,0 (3,6).

Síntese do composto [PdBr₂(PPh₃)(ftu)] (6)

Em um erlenmeyer de 50 mL de capacidade contendo 0,106 g (0,18 mmol) de (4) dissolvido em 7 mL de acetona, foi gotejada uma solução contendo 0,045 g (0,38 mmol) de KBr, solubilizado em 5 mL de metanol, conduzindo a formação de uma solução amarela. O complexo (6) foi isolado e purificado de modo análogo ao procedimento descrito na síntese de (2). Rendimento = 75%. Análise Elementar obtido (calculado para C₂₅H₂₃N₂Br₂PSPd): % C = 44,4 (44,1); N = 4,3 (4,1); H = 3,7 (3,4).

IV.3 SÍNTESE DO COMPOSTO DE Cu(I)**Síntese do composto [CuCl(dftu)₂]_n (7)**

Em um erlenmeyer de 50 mL de capacidade contendo 0,053 g (0,31 mmol) de CuCl₂.2H₂O dissolvido em 6 mL de etanol, foi gotejada uma solução contendo 0,141 g (0,62 mmol) do ligante N,N'-difeniltiouréia (dftu), solubilizado em 10 mL de etanol e 1 mL de clorofórmio, conduzindo a formação de uma suspensão branca. O sólido foi isolado por filtração e lavado com etanol. Rendimento = 80%. P.F. = 165°C (dec.). Análise Elementar obtido (calculado para C₂₆H₂₄N₄ClS₂Cu): % C = 56,0 (56,2); N = 9,8 (10,1); H = 4,1 (4,3).

IV.4 ATIVIDADE ANTIFÚNGICA**Ensaio com fungos patogênicos humanos em microplacas.**

Os microrganismos usados na avaliação de atividade antifúngica foram *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida krusei* ATCC 6258, *Candida parapsilosis* ATCC 22019 e *Candida neoformans* ATCC 90112, crescidos e mantidos em meio de ágar Sabouraud-dextrose por 24 h, em temperatura ambiente. O método utilizado para avaliação da atividade foi microdiluição em caldo, descrito no documento M27-A2 do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI),¹² com modificações. O meio usado foi RPMI 1640 com L-glutamina em tampão a pH 7,0 com ácido morfolinopropano-sulfônico (MOPS) 0,165 mol L⁻¹, suplementado com glicose 2%. Os compostos foram dissolvidos em DMSO em concentrações decrescentes a partir de 250 até 0,4 µg mL⁻¹, e adicionados às microplacas de 96 cavidades contendo meio RPMI. As suspensões celulares contendo fungos foram preparadas em solução salina 0,85% e diluídas 1:100 em RPMI até concentração final de

1×10^4 a 5×10^4 unidades formadoras de colônias por mL (CFU mL⁻¹). Cada suspensão foi inoculada nas microplacas previamente preparadas com as amostras teste, que foram incubadas com agitação a 37 °C por 24 h para *Candida sp.* A concentração inibitória mínima (CIM) foi definida como a menor concentração de amostra que inibiu completamente o crescimento do fungo. Pelo método espectrofotométrico, a CIM foi definida como a menor concentração em que a densidade óptica foi reduzida a 90% daquela observada para a solução controle (sem amostra). Os resultados foram analisados visual e espectrofotometricamente. Amostras que apresentaram CIM menor que 75,0 µg mL⁻¹ foram consideradas com boa atividade; CIM entre 75,0 e 150,0 µg mL⁻¹ indicou atividade moderada; CIM entre 150,0 e 250,0 µg mL⁻¹ indicou atividade fraca e, para CIM maior que 250,0 µg mL⁻¹ a amostra foi considerada inativa[109].

V. MÉTODOS INSTRUMENTAIS

Os intervalos de fusão dos compostos preparados foram registrados pelo aparelho MQAPF.

As análises quantitativas dos elementos carbono, hidrogênio e nitrogênio foram efetuadas no analisador automático da Perkin-Elmer, modelo 240, pertencente ao Instituto de Química da USP – São Paulo.

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro Nicolet Impact 400 ($4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$, resolução de 4 cm^{-1}), usando pastilhas de KBr.

Os espectros de RMN de ^1H e RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ foram obtidos em um espectrômetro multinuclear Varian INOVA-500 (500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C) e INOVA-300 (300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C), utilizando-se dmso-d_6 para a dissolução das amostras e TMS como padrão.

As curvas TG e DTA foram registradas no módulo de análise térmica simultânea SDT 2960, de TA Instruments, capaz de operar da temperatura ambiente até 1500°C . As curvas foram obtidas com massa de amostra em torno de 5 mg, cadinho de alumina de $40 \mu\text{L}$, referência de $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$, sob atmosfera dinâmica de ar sintético (100 mL min^{-1}) e razão de aquecimento de $20^\circ \text{C min}^{-1}$.

Os difratogramas de raios X foram registrados no Difratorômetro Siemens D 5000 utilizando-se tubo de cobre, submetido a 40 kV, corrente de 20 mA e $\lambda_{\text{CuK}\alpha} = 1.544 \text{ \AA}$ monocromatizada por um cristal de grafite, no modo ω - 2θ . A amostra é colocada em suporte de vidro próprio do equipamento e exposta à radiação sob ângulos $5^\circ \leq 2\theta \leq 70^\circ$.

VI. RESULTADOS E DISCUSSÃO

VI.1 CONSIDERAÇÕES ESPECTROSCÓPICAS SOBRE AS TIOURÉIAS

Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho

As moléculas da *N*-metiltiouréia (metu), *N*-feniltiouréia (ftu) e *N,N'*-difeniltiouréia (dftu) são não-lineares e formadas por 11, 18 e 28 átomos, respectivamente. Assim, 27, 48 e 78 modos vibracionais ativos são previstos para a *N*-metiltiouréia (metu), *N*-feniltiouréia (ftu) e *N,N'*-difeniltiouréia (dftu), respectivamente, pela expressão $3N - 6$ (N = número de átomos). Neste trabalho estão descritos os principais modos ativos na região do infravermelho médio ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) obtidos para a metu, ftu e dftu empregando-se a técnica de pastilha de KBr. Os espectros no IV dos ligantes *N*-metiltiouréia (metu), *N*-feniltiouréia (ftu) e *N,N'*-difeniltiouréia (dftu) são mostrados na Figura 16. A Tabela 3 lista os principais modos vibracionais referentes às bandas observadas nos espectros no IV dos ligantes *N*-metiltiouréia (metu), *N*-feniltiouréia (ftu) e *N,N'*-difeniltiouréia (dftu) e tentativa de atribuições.

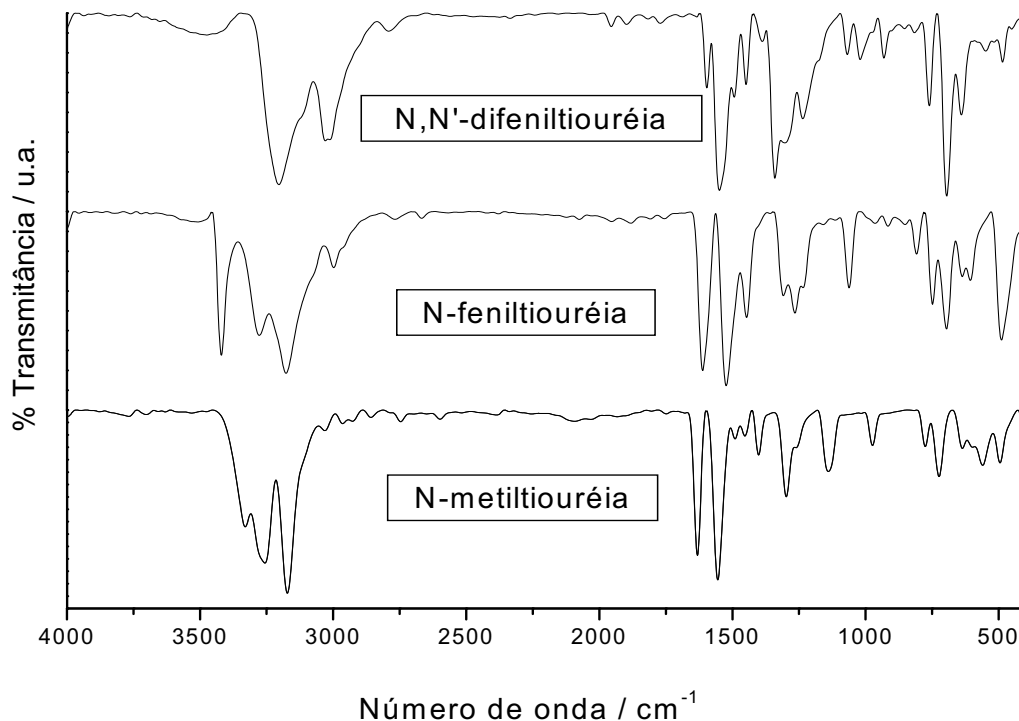


Figura 16 Espectros no IV da *N*-metiltiouréia (metu), *N*-feniltiouréia (ftu) e *N,N'*-difeniltiouréia (dftu).

Tabela 3 Freqüências no IV (cm^{-1}) referentes aos ligantes metu, ftu e dftu e suas respectivas atribuições.

ftu	Atribuições	metu	Atribuições	dftu	Atribuições
3421	ν NH	3331	ν_s NH ₂	3312,3342	ν NH
3276	ν_s NH ₂	3258	ν_{as} NH ₂	3075	ν CH
3176	ν_{as} NH ₂	3172	ν NH	1588	δ NH
2996	ν CH	1634	δ NH ₂ tesoura	1549	ν CN + ν CC
1610	δ NH ₂ tesoura	1554	ν C-NHMe	1496, 1556	δ NH
1524	ν C-NHPh	1491	-	1385	δ NH
1447	ν NH	1451	-	1411	δ NH
1310	δ NH	1402	ν C-NH ₂	1346	δ NH + ν CN + ϕ
1266	$\delta_{anel} + \delta$ NH + δ NH ₂ + ν CH	1297	δ NH ₂ + δ NH + ν CS	1100	δ CH + ν C _{Ph} -N
1234	δ NH + δ NH ₂ + ν CS	1259	-	1099	δ CH
1061	ν C-NH-Ph + γ CH	1139	-	909	ν CS + δ_{anel}
809	γ CH + ν CS	973	C [*] _{gangorra}	721	ν CS + γ NH + γ CH
750	γ CH + ν CS	775	ν C=S	773	γ CH
694	γ NH + γ NH ₂ + δ NCN	721	γ NH ₂ + δ NH	754	γ NH + γ CH
637	δ NH + δ CH + ν CS	638	γ NH ₂ + γ NH ₂	625	δ_{anel}
605	δ NH + δ NH ₂ + δ CH + ν CS	561	-	471	γ NH + γ CH
488	γ NH + γ NH ₂	495	γ NH + ν CS	432	γ NH

 ϕ = respiração do anel

No espectro no IV das tiouréias (Fig. 16), observa-se a presença de um conjunto de bandas intensas na região de $3350 - 3000 \text{ cm}^{-1}$, atribuída aos modos de estiramento ν NH₂ e/ou ν NH. A banda associada ao modo de deformação angular “tesoura” (δ NH₂) aparece somente nos espectros da metu e ftu, localizando-se na região de $1600\text{-}1640 \text{ cm}^{-1}$ enquanto que no espectro da dftu observa-se uma banda em 1588 cm^{-1} atribuída a flexão NH no plano. No intervalo de $1550\text{-}1500 \text{ cm}^{-1}$, são observadas as bandas ν CN que podem fornecer

importantes informações sobre a coordenação das tiouréias. As bandas νCS são menos intensas e localizam-se em frequências mais baixas que as absorções associadas à carbonilas ($\nu\text{C=O}$), já que o grupo C=S é menos polar do que o C=O e a ligação é consideravelmente mais fraca [139]. Logo, as bandas associadas aos estiramentos do grupo tionila são mais susceptíveis a efeitos de acoplamento. As absorções com forte contribuição do modo νCS estão localizadas na região espectral de $720\text{-}780\text{ cm}^{-1}$. Os modos vibracionais de deformação angular fora do plano γNH_2 e γNH absorvem em frequências abaixo de 700 cm^{-1} .

Se a coordenação ocorre via átomo de enxofre, as contribuições das estruturas polares $^+\text{H}_2\text{N}(\text{CS}^-)\text{NH}_2$ e $\text{H}_2\text{N}(\text{CS}^-)\text{NH}_2^+$ aumentam. Isto provoca um enfraquecimento da ligação CS , e conseqüentemente há um decréscimo na frequência de estiramento νCS , e um aumento na frequência de estiramento νCN , sem mudança considerável na frequência de estiramento νCH .

Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H da *N*-metiltiouréia (metu), *N*-feniltiouréia (ftu) e *N,N'*-difeniltiouréia (dftu) foram obtidos e estão ilustrados nas Figuras 17, 18 e 19, respectivamente. A Tabela 4 contempla os dados de RMN de ^1H dos compostos metu, ftu e dftu.

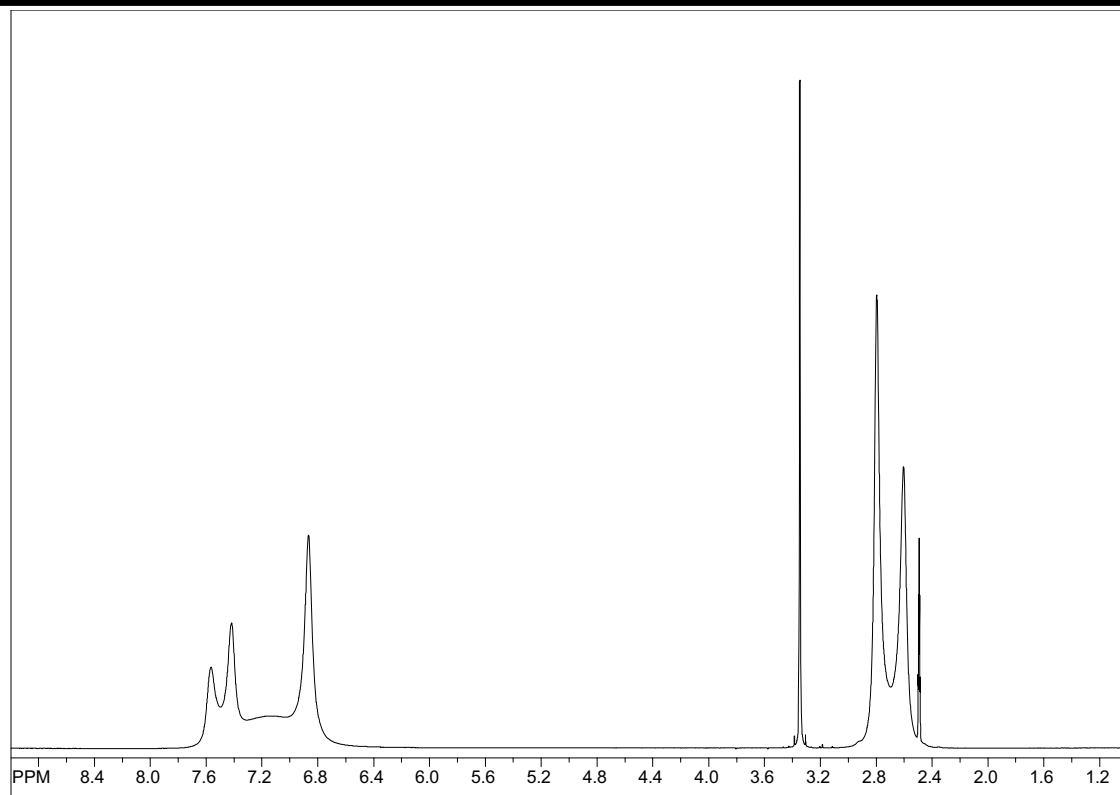


Figura 17 Espectro de RMN de ^1H da N-metiltiouréia (metu) em dms-d_6 .

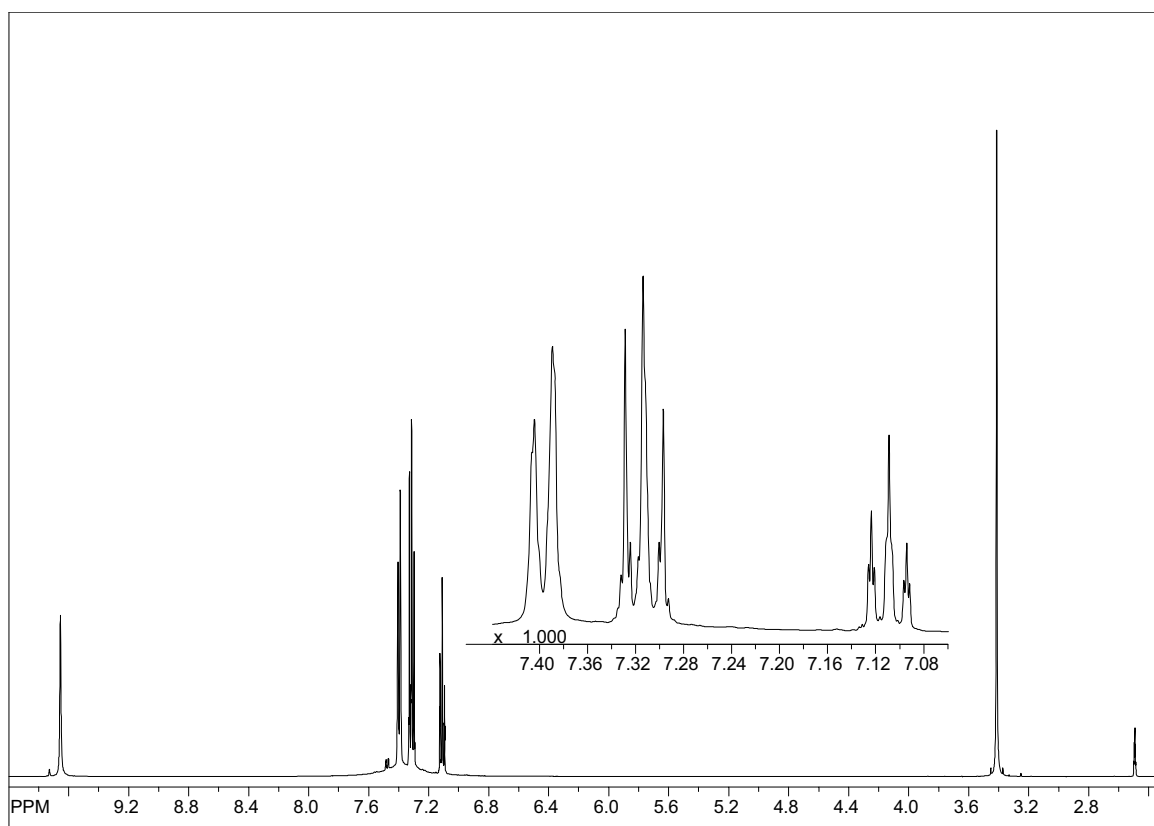


Figura 18 Espectro de RMN de ^1H da N-feniltiouréia (ftu) em dms-d_6 .

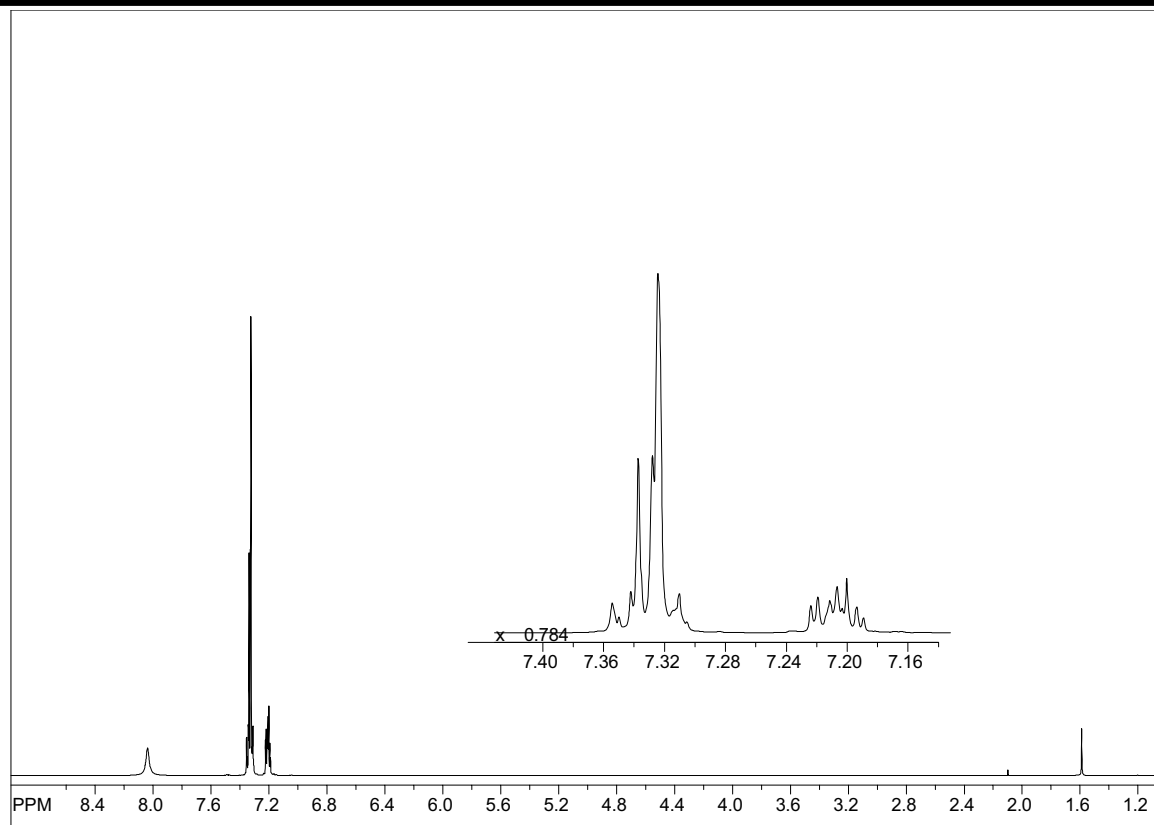


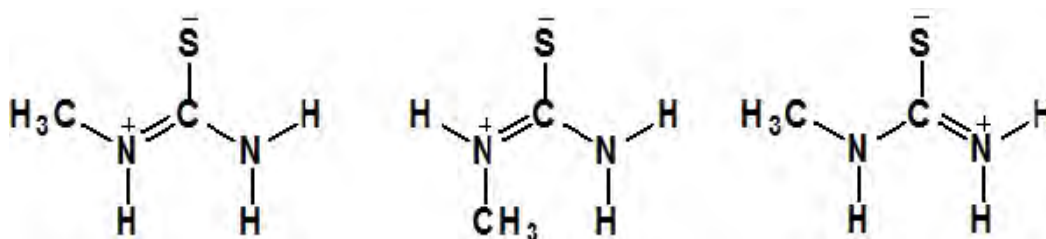
Figura 19 Espectro de RMN de ^1H da N,N'-difeniltiouréia (dftu) em CDCl_3 .

Tabela 4 Dados de RMN de ^1H (ppm) dos compostos metu, ftu e dftu.

RMN- ^1H		
metu	ftu	dftu
7,562 <i>al</i> , NH 7,418 <i>al</i> , NH 6,867 <i>al</i> , NH 2,796 <i>al</i> , CH_3 (<i>trans</i>) 2,605 <i>al</i> , CH_3 (<i>cis</i>)	9,655 <i>s</i> , NH 7,397 <i>dd</i> , $J=1\text{ Hz}; 8\text{ Hz}$, H_o 7,313 <i>t</i> , $J = 7,4\text{ Hz}$, H_m 7,109 <i>t</i> , $J=7,4\text{ Hz}$, H_p	8,038 <i>s</i> , NH 7,36-7,30 <i>m</i> , $\text{H}_{\text{aromático}}$ 7,22-7,18 <i>m</i> , $\text{H}_{\text{aromático}}$

No espectro de RMN- ^1H da N-metiltiouréia (metu) (Figura 17), observa-se a presença de um conjunto de sinais alargados na região de 7,6-6,8 ppm associados aos grupos NH. Este fato é consistente com estudos realizados nesta família de compostos no qual foram obtidos

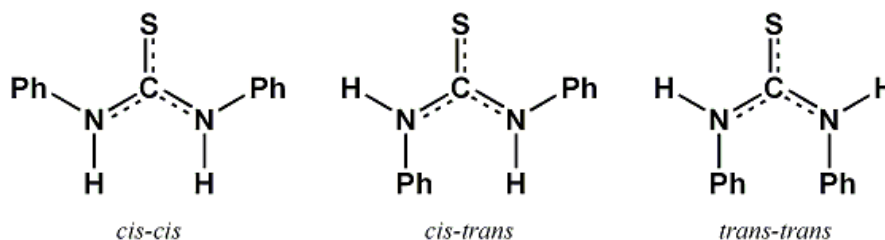
espectros de RMN em temperaturas variadas [140]. Em temperaturas elevadas, os sinais das tiouréias *N*-substituídas tornam-se bem resolvidos enquanto que em temperaturas mais baixas ocorre uma coalescência e alargamento dos sinais associados aos grupos NH. Este efeito é atribuído à rotação lenta da ligação C-N a baixa temperatura. A barreira de energia da ligação C-N em tioamidas é maior que a de ligações C-N normais devido à deslocalização eletrônica [141]. Existem duas configurações possíveis para a *N*-metiltiouréia devido à rotação restrita da ligação C-N.



Os sinais dos grupos metílicos dos isômeros *cis* e *trans* apresentam deslocamentos químicos diferentes devido aos efeitos diamagnéticos anisotrópicos da dupla ligação do grupo tionila. Logo, o sinal do grupo metila *cis* ao grupo tionila deve estar deslocado para campo mais alto em relação ao *trans*-relacionado [141].

O espectro de RMN- ^1H da *N*-feniltiouréia (Figura 18) é caracterizado pela presença de um conjunto de sinais típicos dos átomos de hidrogênio do grupo fenila (7,397 *dd*, H_{orto} ; 7,313 *t*, H_{meta} ; 7,109 *t*, H_{para}) bem como do grupo NH em 9,655 ppm. O perfil do espectro de RMN- ^1H da *N*-feniltiouréia (ftu) indica a existência de um único isômero em solução (*trans*).

A presença de dois multipletos de diferentes intensidades observados no espectro da *N,N'*-difeniltiouréia (dftu) sugere uma mistura de isômeros em solução em que há predominância do isômero *cis-trans*, uma vez que o multiplete mais intenso encontra-se em campo mais baixo que o de menor intensidade (*cis-cis*). Já o isômero *trans-trans* deve ser o menos provável de existir na mistura devido às interações de repulsão mais intensas entre os dois anéis aromáticos que se encontram muito próximos entre si.



Os espectros de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ da *N*-metiltiouréia (metu), *N*-feniltiouréia (ftu) e *N,N'*-difeniltiouréia (dftu) foram obtidos e estão ilustrados nas Figuras 20, 21 e 22,

respectivamente. A Tabela 5 contempla os dados de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos metu, ftu e dftu.

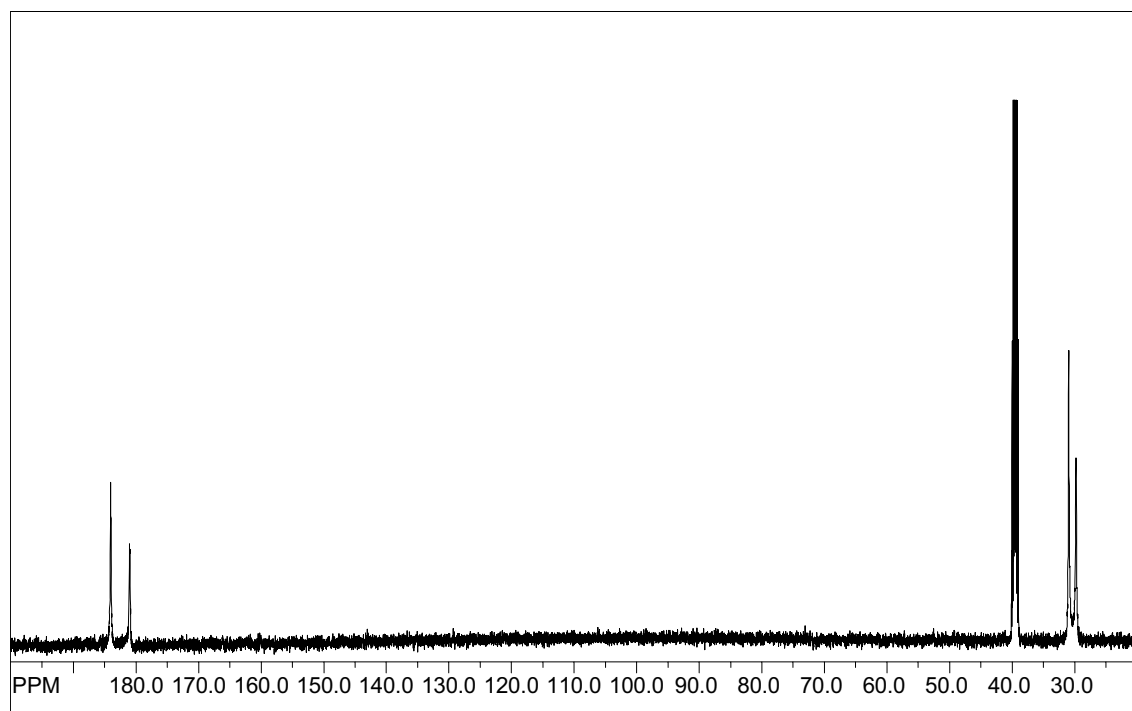


Figura 20 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ da N-metiltiouréia (metu) em dmsd_6 .

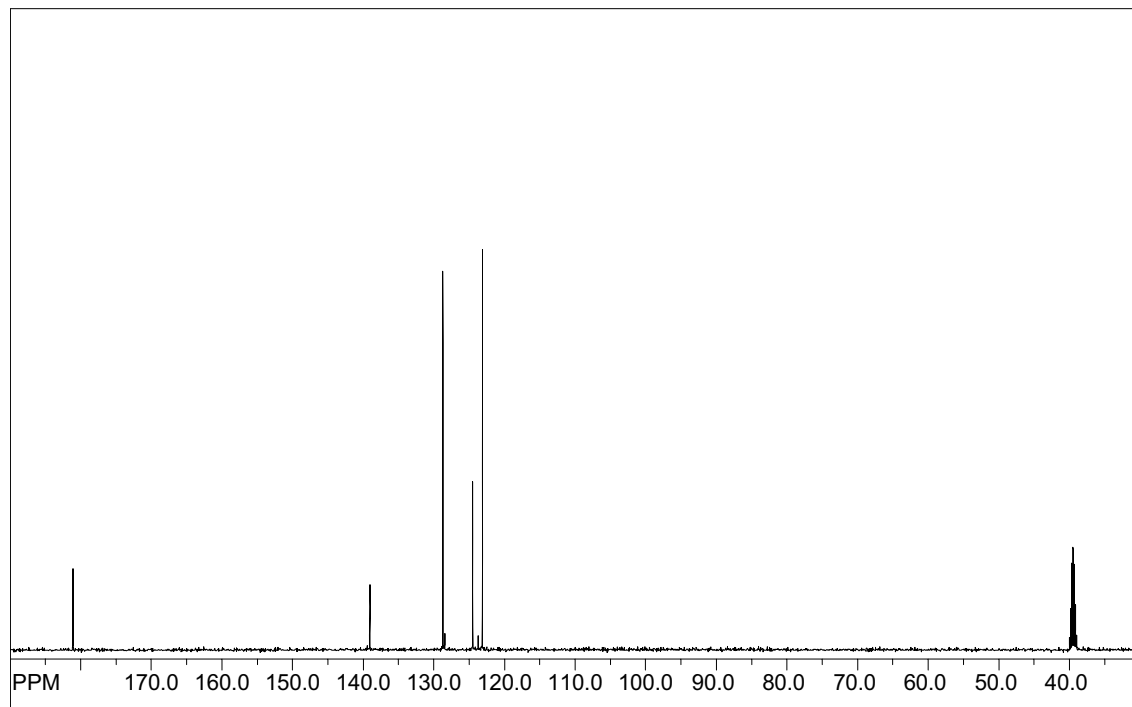


Figura 21 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ da N-feniltiouréia (ftu) em dmsd_6 .

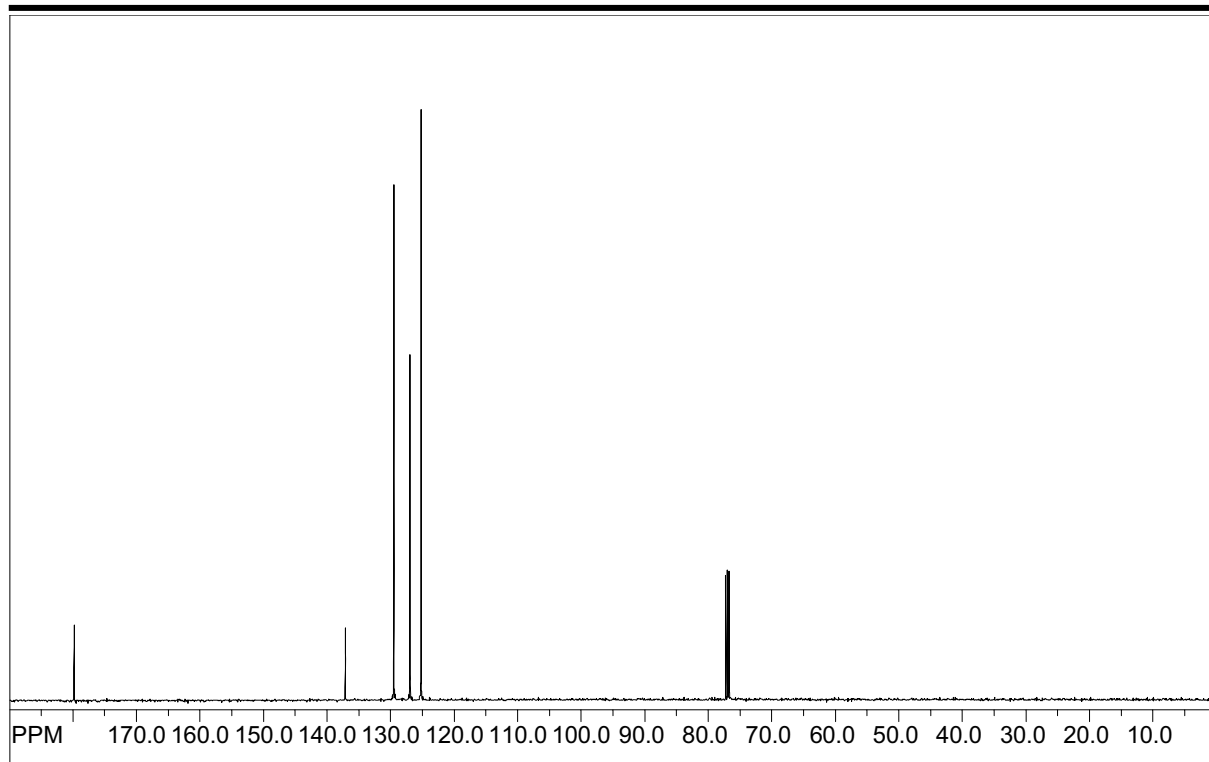
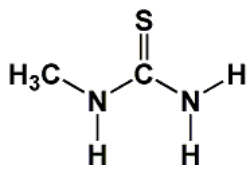
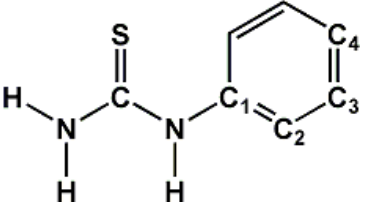
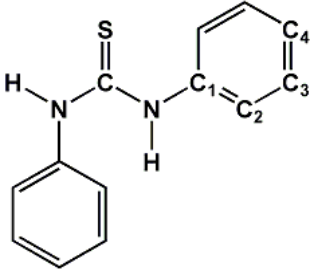


Figura 22 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ da N,N'-difeniltiouréia (dftu) em CDCl_3 .

Tabela 5 Dados de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ppm) dos compostos metu, ftu e dfu.

RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	
	184,042; C=S (trans) 180,959; C=S (cis) 30,961; CH ₃ (trans) 29,785; CH ₃ (cis)
	181,099; C=S 139,064; C ₁ 128,716; C ₂ 123,121; C ₃ 124,501; C ₄
	179,831; C=S 137,138; C ₁ 125,181; C ₂ 129,491; C ₃ 126,945; C ₄

Os espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ concordam com os dados analisados a partir dos espectros de RMN- ^1H da *N*-metiltiouréia (metu), *N*-feniltiouréia (ftu) e *N,N'*-difeniltiouréia (dfu). Além dos sinais típicos dos átomos de carbono dos substituintes metílicos e fenílicos, nota-se a presença de um sinal na região em torno de ~180 ppm, atribuído ao grupo tionila. A coordenação via átomo de enxofre provoca um deslocamento deste sinal para campo alto devido à diminuição da força de ligação dupla na ligação C=S.

VI.2 CONSIDERAÇÕES ESPECTROSCÓPICAS SOBRE O GRUPO TIOCIANATO

O grupo tiocianato (SCN^-) é um dos pseudo-haletos mais comuns e seus respectivos modos de coordenação usais estão representados pela Figura 23.

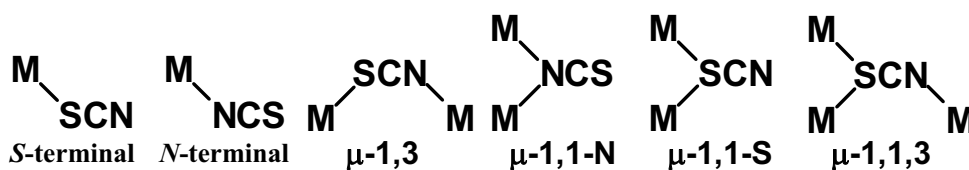


Figura 23 Modos de coordenação mais comuns do pseudo-haleto tiocianato.

A coordenação do grupo tiocianato (NCS^-) caracteriza-se pela presença dos seguintes modos vibracionais no espectro no IV: estiramento assimétrico $\nu_{as}(SCN)$, estiramento simétrico $\nu_s(SCN)$ e deformação δNCS [142-144]. Os modos de coordenação M-NCS, M-SCN ou em ponte podem ser inferidos pelas posições espectrais em que se encontram suas bandas. A Tabela 06 lista os intervalos aproximados dos modos fundamentais para os diferentes tipos de coordenação do tiocianato.

Tabela 6 Intervalos aproximados dos modos normais de vibração (cm^{-1}) para os diferentes tipos de coordenação do tiocianato.

Coordenação	$\nu_{as}(SCN)$	$\nu_s(SCN)$	δNCS
NCS^-	2053	746	486, 471
M-NCS	2100-2050	870-820	485-475
M-SCN	2130-2085	760-700	470-430
M-NCS-M	2165-2065	800-750	470-440

A formação da ligação Pd-NCS é caracterizada pela presença das bandas $\nu_{as}(SCN)$ e $\nu_s(SCN)$ na região de 2090-2060 cm^{-1} e 830-854 cm^{-1} , respectivamente. Quando coordenado pelo átomo de enxofre (Pd-SCN), a banda $\nu_{as}(SCN)$ localiza-se em torno de 2100-2120 cm^{-1} e a $\nu_s(SCN)$ encontra-se no intervalo espectral de 696-711 cm^{-1} . Atuando como ponte, a banda $\nu_{as}(SCN)$ desloca-se para regiões acima de 2130 cm^{-1} enquanto que a $\nu_s(SCN)$ é pouco afetada neste modo de coordenação.

O modo de coordenação do íon tiocianato também pode ser diagnosticado através do espectro de RMN de ^{13}C . O sinal do carbono do grupo isotiocianato coordenado (M-NCS) encontra-se deslocado para campo mais baixo devido a intensa desproteção causada pela ligação CN. Já o tiocianato coordenado (M-SCN) apresenta um sinal deslocado para campo mais alto devido ao efeito sinérgico experimentado pelo átomo de enxofre, sofrendo então um

efeito de proteção [145-146]. A Tabela 07 contempla alguns dados de RMN de ^{13}C para vários compostos contendo tiocianato.

Tabela 7 Deslocamento químico de ^{13}C para alguns tiocianato-complexos.

Composto	Solvente	δ	Coordenação	Ref.
KNCS	D ₂ O	133,7	-	145
K ₂ [Hg(SCN) ₄]	D ₂ O	124,8	S	145
K ₂ [Pd(SCN) ₄]	D ₂ O	128,4	S	142
[Pt(SCN) ₂ (bipy)]	*	114,6	S	143
[Pt(SCN) ₂ (py) ₂]	*	114,1	S	143
[Cu(μ -SCN)(PBU ₃) ₄]	CDCl ₃	130,7	SCN em ponte	142
K ₂ [Zn(NCS) ₄]	D ₂ O	134,1	N	142
[Ni(NCS) ₂ (PEt ₃) ₂]	CDCl ₃	146,4	N	142
[Ru(NCS) ₂ (bipy)]	**	133,4	N	143

*N-metilpirrolidona com DMSO como padrão interno

** solvatos DMSO e CH₃CN

VI.3 COMPLEXOS [PdX₂(PPh₃)(METU)] {X⁻ = Cl(1), SCN (2), Br (3)}

Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho

As bandas observadas nos espectros no infravermelho dos complexos de fórmula geral [PdX₂(PPh₃)(metu)] {X⁻ = Cl(1), SCN (2), Br (3)} foram atribuídas pela análise comparativa com o espectros no IV do ligante metu. Objetivando efetuar uma atribuição inequívoca dos dados espectroscópicos dos compostos, foi registrado também o espectro no IV do complexo [PdCl₂(PPh₃)₂], visando identificar o surgimento de novas bandas pela substituição de uma molécula de trifenilfosfina por uma da *N*-metiltiouréia da esfera de coordenação do metal.

Os espectros no IV dos complexos de fórmula geral [PdX₂(PPh₃)(metu)] {X⁻ = Cl(1), SCN (2), Br (3)} estão mostrados na Figura 24. A Tabela 8 apresenta as principais frequências observadas e suas atribuições nos espectros no IV dos compostos [PdCl₂(PPh₃)₂] e dos complexos [PdX₂(PPh₃)(metu)] {X⁻ = Cl(1), SCN (2), Br (3)} e suas respectivas atribuições.

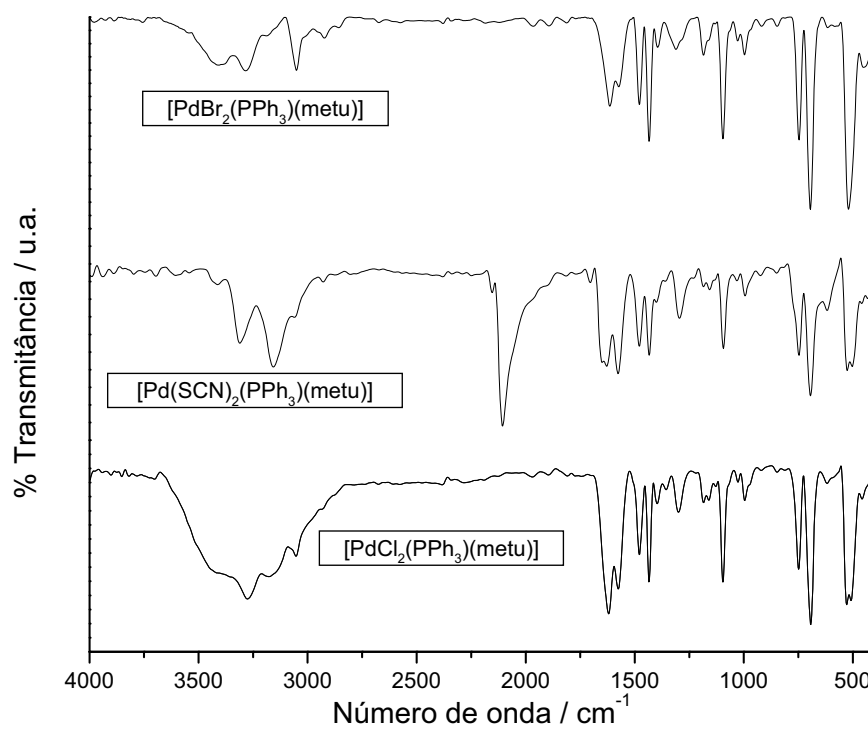


Figura 24 Espectros vibracionais dos compostos [PdX₂(PPh₃)(metu)] {X⁻ = Cl(1), SCN (2), Br (3)}.

Tabela 8 Frequências no IV (cm^{-1}) referentes aos compostos $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (1), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (2) e $[\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (3) e suas respectivas atribuições.

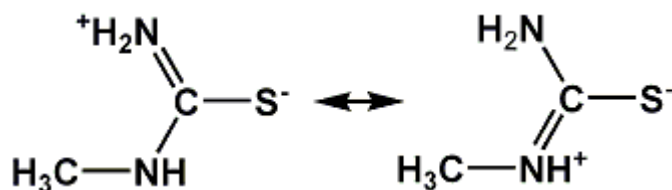
ν / cm^{-1}				Atribuição
$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	(1)	(2)	(3)	
-	3400-3000 <i>al</i>	3313 mF	3409 f; 3282 f	νNH_2
-		3155 mF		νNH
3075 f, 3054 f	-	3067 f	3051 mF	$\nu \text{CH}(\text{PPh}_3)$
-	-	2106 F	-	$\nu_{\text{as}} \text{SCN}$
-	-	1702 f		δNH_2 tesoura
-	1618 F	1655 F; 1623 F	1614 mF	δNH_2 tesoura
-	1572 mF	1578 mF	1573 m	$\nu \text{C-NHMe}$
1482 m	1481 m	1479 m	1479 mF	$\nu \text{CC}(\text{PPh}_3)$
1437 mF	1435 mF	1435 mF	1435 mF	$\nu \text{CC}(\text{PPh}_3)$
	1298 f	1296 f	1286om f	$\delta \text{NH}_2 + \delta \text{NH} + \nu \text{CS}$
1189 f; 1161 f	1184 f; 1159 f	1184 f; 1159 f	1184f; 1163omf	$\beta \text{CH}(\text{PPh}_3)$
1098 mf	1095 mf	1092 mf	1095 mF	$\mathbf{q}(\text{PPh}_3)$
999 f	997 f	997 f	997 f	$\nu_{\text{anel}}(\text{PPh}_3)$
-	976 f	976 f		δCH_3 gangorra
748 mF	746 F	744 F	746 mF	$\gamma \text{CH}(\text{PPh}_3)$
693 f	692 mF	692 mF	694 F	$\gamma_{\text{anel}}(\text{PPh}_3)$
618 f	617 f	617 f	615 f	$\beta_{\text{anel}}(\text{PPh}_3)$
520 F, 505 F	532 F, 511 F	530 F, 509 mF	520 F	$\mathbf{y}(\text{PPh}_3)$
455 f	457 f	457 f	449 f	$\mathbf{t}(\text{PPh}_3)$

^a encoberta;

Em meados da década de 50, Whiffen [147] evidenciou que halobenzenos apresentam 30 modos vibracionais, dos quais 24 envolvem somente átomos de hidrogênio e carbono. O mesmo se aplica à moléculas polifenílicas do tipo $\text{E}(\text{Ph}_3)_n$, levando em consideração que os movimentos vibracionais destas espécies são resultantes das contribuições individuais das 24 vibrações de cada sistema EPh_3 . Logo, os espectros no IV de halobenzenos e moléculas polifenílicas $[\text{E}(\text{Ph}_3)_n]$ são semelhantes. Os modos q e t são vibrações que, além de

envolverem movimentos dos átomos de carbono e hidrogênio, contem contribuições significativas de estiramento da ligação P-fenil enquanto que o modo γ apresenta contribuições da deformação da ligação P-fenil. A análise dos espectros no IV dos compostos $[\text{PdX}_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ $\{X^- = \text{Cl}(1), \text{SCN} (2), \text{Br} (3)\}$ (Figura 24) permitiu evidenciar a coordenação da trifenilfosfina (PPh_3) pela presença de suas bandas características em 1095 (modo ν), 692 (γ_{anel}), 525 cm^{-1} (modo γ).

Somente algumas bandas associadas ao ligante metu foram observadas no espectro no IV dos complexos $[\text{PdX}_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ $\{X^- = \text{Cl}(1), \text{SCN} (2), \text{Br} (3)\}$ já que a maioria foi encoberta pelas absorções muito mais intensas do ligante PPh_3 . A coordenação através do átomo de enxofre da metu nos compostos (1)-(3) é sugerida pelo deslocamento da banda $\nu_{\text{C-NHMe}}$ $\{1572 (1), 1578 (2) \text{ e } 1573 (3) \text{ cm}^{-1}\}$ para frequências mais altas quando comparadas a do ligante metu $\{1554 \text{ cm}^{-1} (\text{metu})\}$ pois a formação da ligação Pd-S aumenta a contribuição da estrutura altamente polar

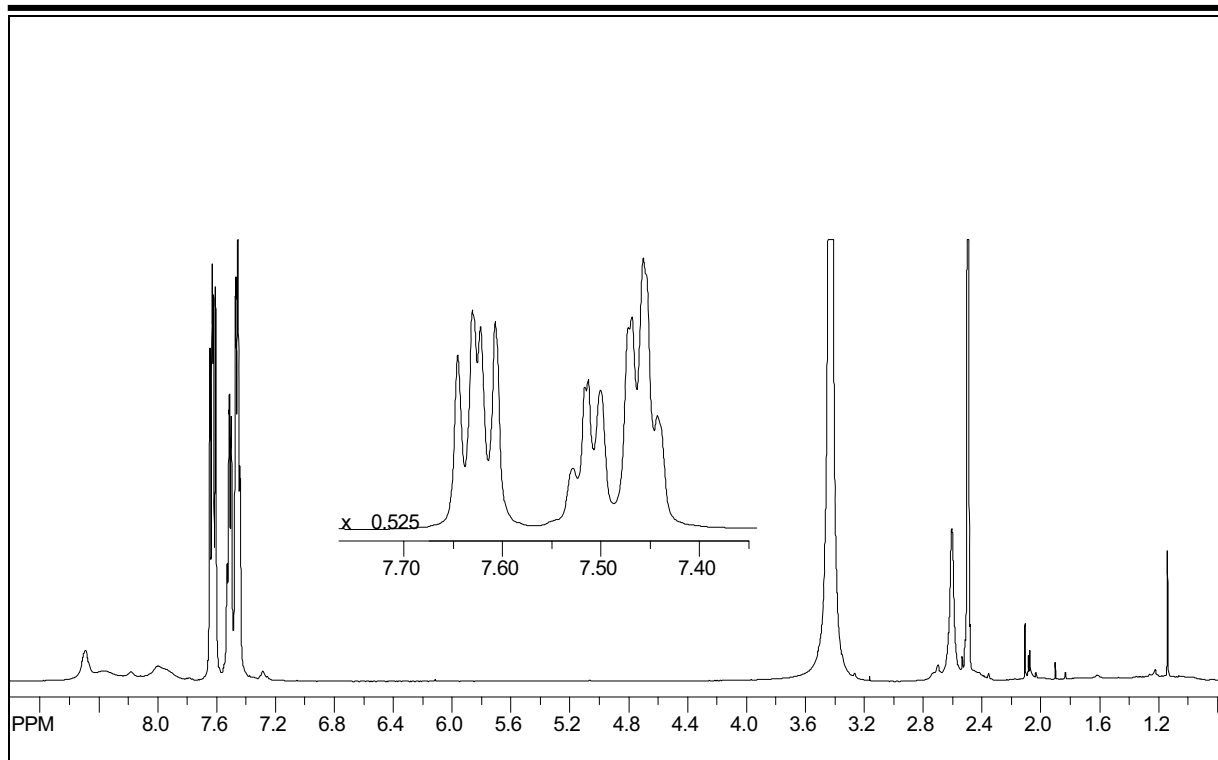
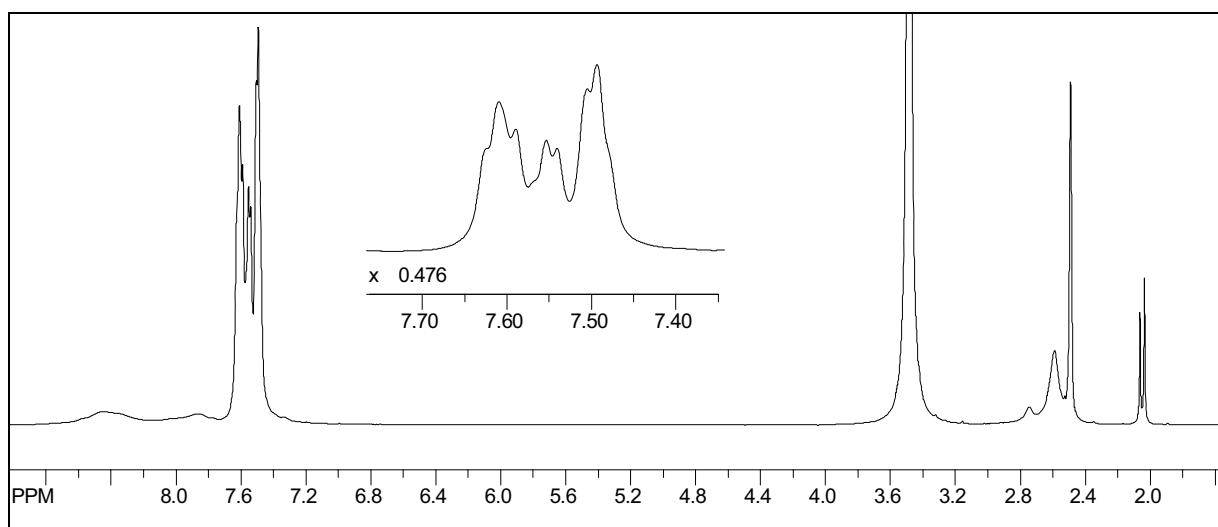


da molécula da *N*-metiltiouréia, acarretando no aumento do caráter de ligação dupla da ligação CN e no enfraquecimento da ligação C=S. As bandas com contribuição da vibração ν_{CS} também forneceriam evidências importantes quanto ao modo de coordenação do ligante via átomo de enxofre, mas estas se encontram encobertas pelas absorções da PPh_3 .

A banda de alta intensidade em 2106 cm^{-1} no espectro no IV do composto (2) é indicativa da coordenação terminal via átomo de enxofre do grupo tiocianato. As bandas associadas aos modos vibracionais ν_{sSCN} e δ_{NCS} encontram-se encobertas pelas bandas de maior intensidade dos ligantes orgânicos, dificultando a atribuição de ambas.

Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H dos compostos $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (1), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (2), $[\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (3) estão ilustrados nas Figuras 25, 26 e 27, respectivamente. A Tabela 9 apresenta os dados de RMN ^1H dos complexos $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (1), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (2) e $[\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (3).

Figura 25 Espectro de RMN de ^1H do complexo (1) em dms0-d_6 .Figura 26 Espectro de RMN de ^1H do complexo (2) em dms0-d_6 .

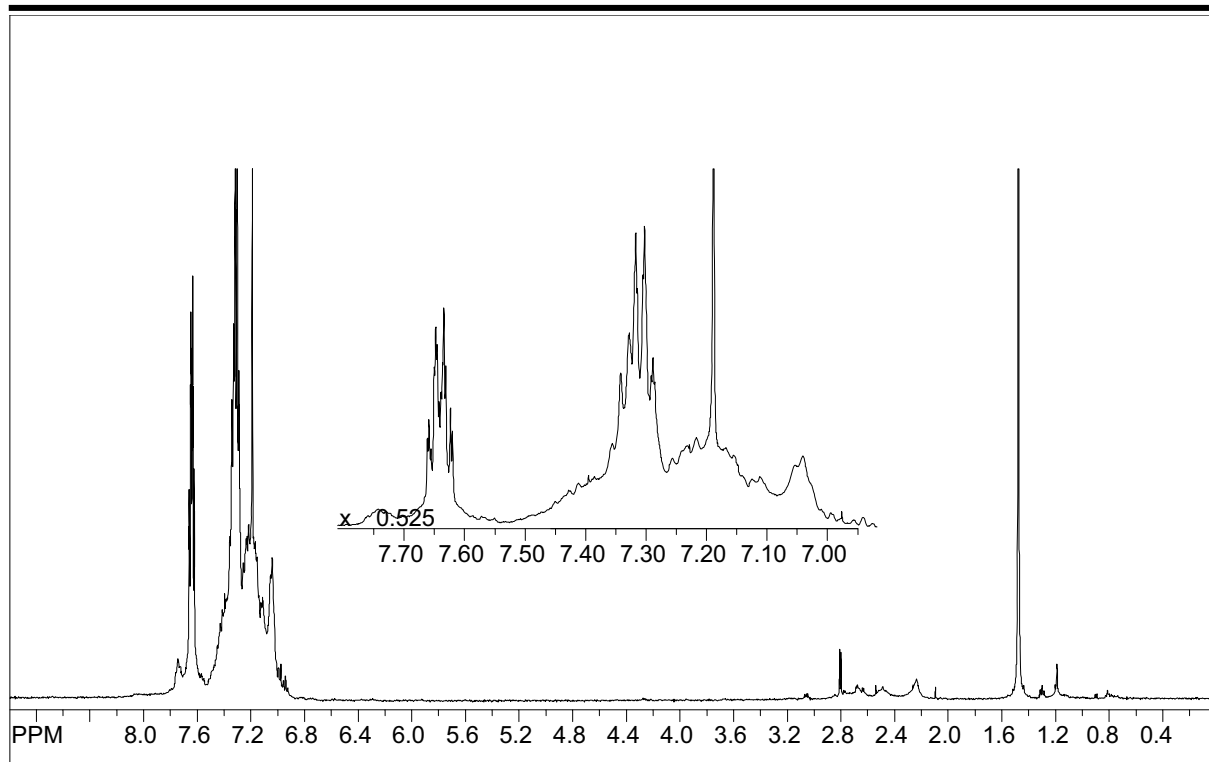


Figura 27 Espectro de RMN de ^1H do complexo (3) em CDCl_3 .

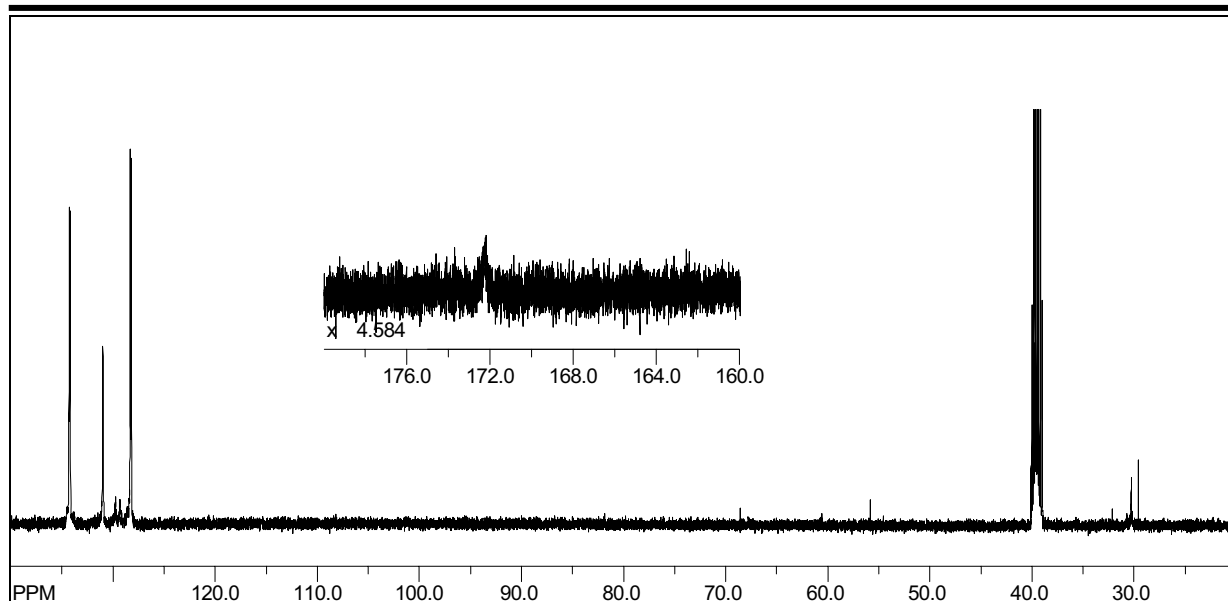
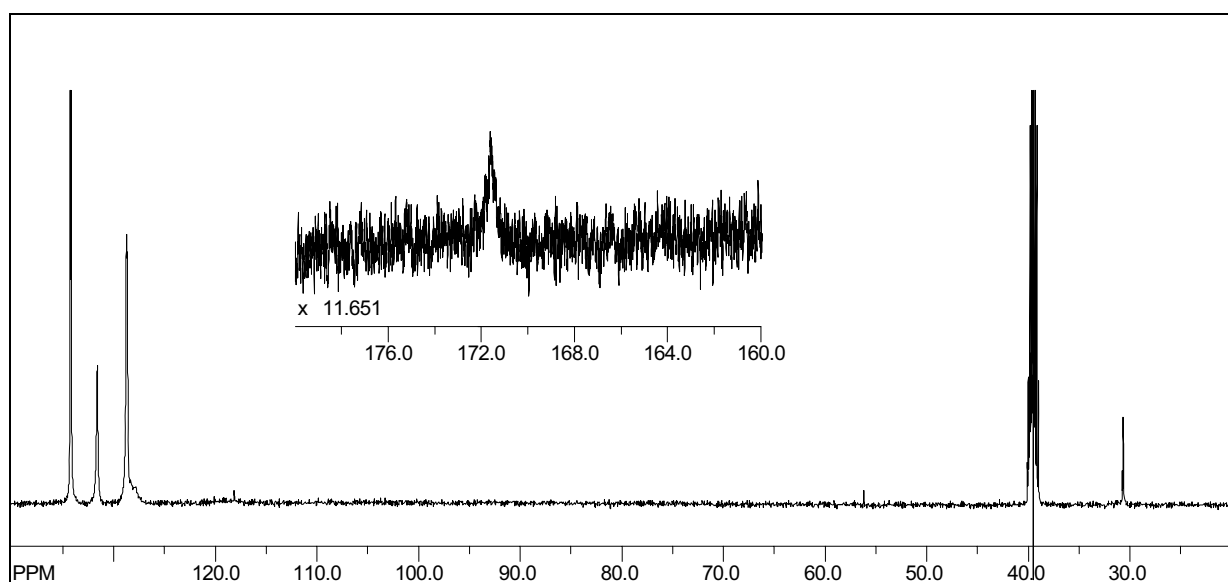
Tabela 9 Dados de RMN de ^1H (ppm) dos compostos $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (1), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (2), $[\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (3).

RMN- ^1H			
Atribuição	(1)	(2)	(3)
$-\text{NH}-$; $-\text{NH}_2$	8,49 <i>al</i> 8,37 <i>al</i> 8,00 <i>al</i>	8,44 <i>al</i> 7,86 <i>al</i>	-
$-\text{R}$	2,61 s	2,59 s	2,81 s; 2,79 s
PPh_3	7,64 <i>d</i> (7,4 Hz) 7,62 <i>d</i> (7,4 Hz) 7,54-7,49 <i>m</i> 7,48-7,43 <i>m</i>	7,68-7,44 <i>m</i>	7,76-7,04 <i>m</i>

Multiplicidade: t = tripeto, d = dubleto, s = singeto, m = multipeto.

Observando as Figuras 25, 26 e 27, verificou-se a coordenação da *N*-metiltiouréia nos compostos (1), (2) e (3) pela presença do sinal de ^1H do grupo metílico na região de 2,80-2,60 ppm. O conjunto de sinais alargados no intervalo de 8,5-7,8 ppm detectados nos espectros de RMN de ^1H dos complexos (1) e (2) são atribuídos aos núcleos de hidrogênio ligados aos átomos de nitrogênio da metu. Vale destacar o aparecimento de dois singletos em 2,81 e 2,79 ppm referentes ao grupo metílico da metu no espectro de RMN de ^1H do complexo (3). Este fato pode ser indicativo da presença de isômeros em solução a partir da rotação lenta da ligação C-N da metu. O sinal intenso em 3,40 ppm deve-se a presença de água no solvente empregado e enquanto que o dmso-d_6 está associado ao sinal em 2,49 ppm. No espectro do composto (3), o sinal do CDCl_3 aparece em 7,27 ppm e o da água do CDCl_3 em 1,56 ppm.

Os espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (1), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (2), $[\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (3) estão representados pelas Figuras 28, 29 e 30, respectivamente. A Tabela 10 contempla os dados de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos complexos $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (1), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (2) e $[\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (3).

Figura 28 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do complexo (1) em dms0-d_6 .Figura 29 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do complexo (2) em dms0-d_6 .

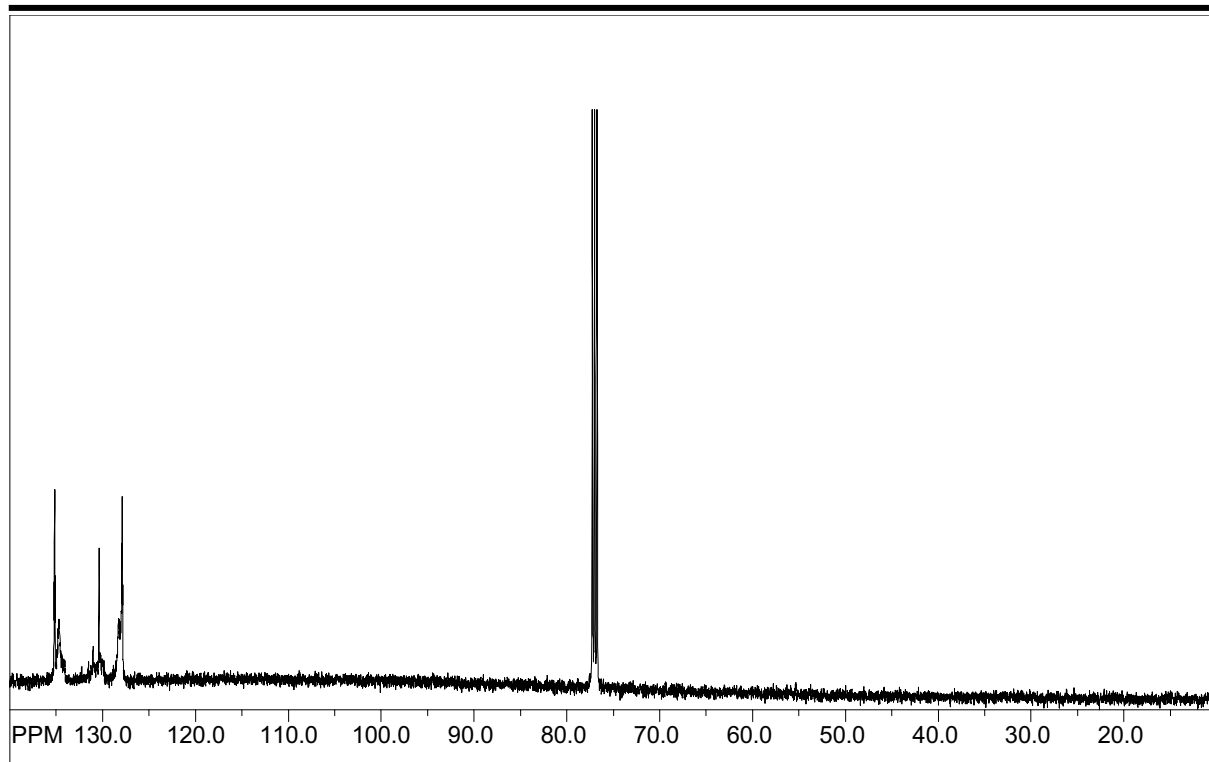
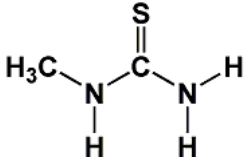
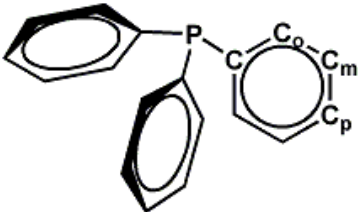


Figura 30 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do complexo (3) em dms-d_6 .

Tabela 10 Dados de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ppm) dos compostos $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (1), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (2), $[\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (3).

		RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$		
Ligante	Núcleo	(1)	(2)	(3)
	C=S	172,19	171,62	a
	-CH ₃	30,28; 29,61	30,68	a
	C	a	a	a
	C _o	134,28; 134,20	134,26; 134,18	135,18; 134,71
	C _m	129,75; 129,32	131,61	131,03; 130,37;
	C _p	128,31; 128,22	128,74; 128,67	128,87; 127,87
SCN		-	118,43	-

^aNão detectado.

A espectroscopia de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ auxiliou significativamente na atribuição dos modos de coordenação dos ligantes em solução. Além dos sinais característicos dos átomos de carbono dos anéis fenílicos da trifenilfosfina, nota-se nos espectros de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (1) e $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (2) a presença de um sinal de baixa intensidade em 172,19 e 171,56 ppm, respectivamente, atribuídos ao ^{13}C do grupo tionila. O deslocamento para campo alto do sinal do grupo tionila comparado ao do ligante livre (~ 181 ppm) sugere fortemente a diminuição da força de ligação $\text{C}=\text{S}$ após a coordenação [148], indicando a coordenação da metu via átomo de enxofre. O aparecimento de dois sinais em 30,28 e 29,61 ppm no espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do complexo (1), associados ao grupo metílico da metu, pode indicar que as configurações *cis-trans* da metu ainda se manifestam após a coordenação (Figura 31).

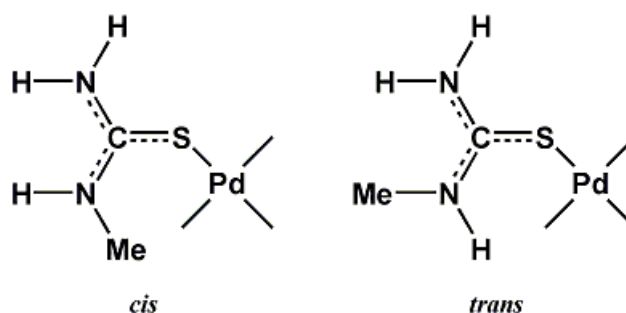


Figura 31 Isômeros formados a partir da rotação restrita da ligação C-N da metu.

Já o deslocamento químico observado do núcleo de ^{13}C do grupo tiocianato em (2) (118,14 ppm) apresenta boa concordância com os dados de RMN de ^{13}C de outros complexos de paládio(II) contendo grupos *S*-tiocianato terminais [145-146]. Os sinais dos grupos $\text{C}=\text{S}$ e $-\text{CH}_3$ da metu não foram detectados no espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto (3) provavelmente devido ao tempo limitado do experimento bem como a baixa concentração da espécie na amostra. Novos espectros deverão ser registrados sob o intuito de detectar ambos os sinais.

Proposição Estrutural

Segundo os resultados obtidos a partir das espectroscopias no infravermelho e de RMN, em concordância com os resultados de análise elementar, sugerem-se as seguintes estruturas moleculares para os compostos (1), (2) e (3) (Figura 32).

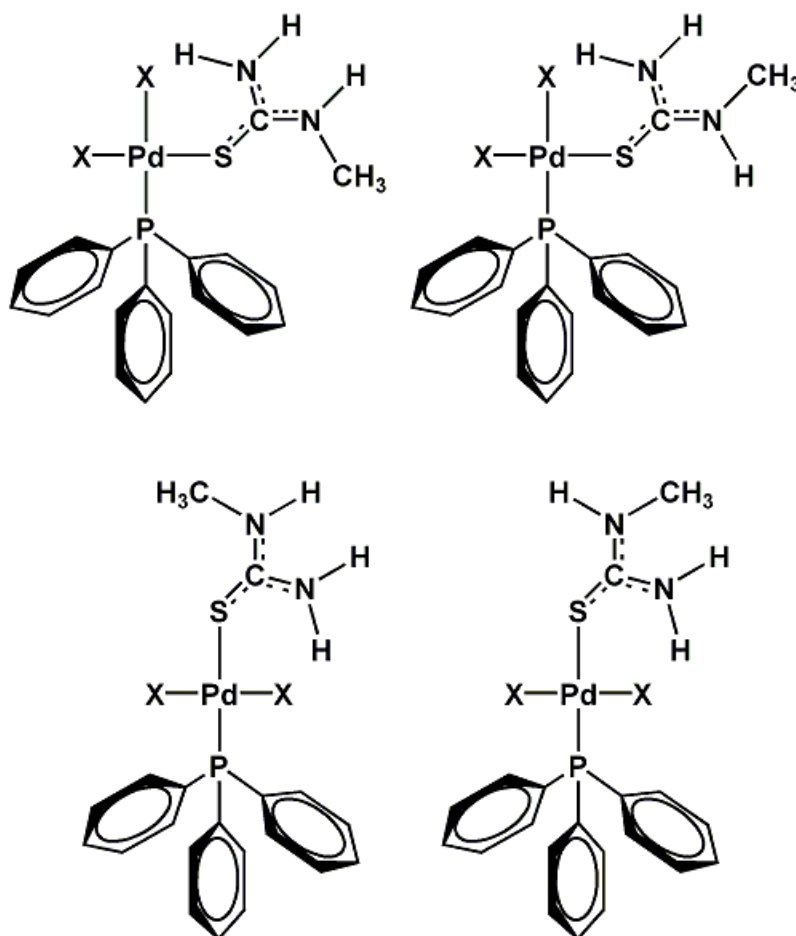


Figura 32 Estruturas propostas para os compostos $[PdX_2(PPh_3)(metu)]$ $\{X^- = Cl(1), SCN(2), Br(3)\}$ em configurações *cis* e *trans*.

Espera-se um ambiente quadrado planar ao redor do átomo de paládio, com seus sítios de coordenação ocupados por dois átomos de cloro (1), dois grupos S-tiocianatos terminais (2) ou dois íons Br^- (3), uma molécula de trifetilfosfina e uma de *N*-metiltiouréia via átomo de enxofre, arranjados em configurações *cis* ou *trans*. A configuração *cis* deve ser a mais provável uma vez que os resultados provenientes da determinação estrutural via difração de raios X de monocristal da espécie $[PdCl_2(PPh_3)(tu)]$ [135] revelou que o mesmo adota a configuração *cis*. Levando em consideração os aspectos eletrônicos, a configuração *cis* deve ser a mais favorecida, pois, um dos ligantes que constituem a estrutura desses complexos divalentes quadrado-planares é a trifetilfosfina (PPh_3). Uma vez que este ligante possui uma habilidade π -aceitadora significativa, a retrodoação deve acontecer, então, entre os orbitais *d* do paládio(II) e os orbitais *d* vazios do fósforo (Figura 33).

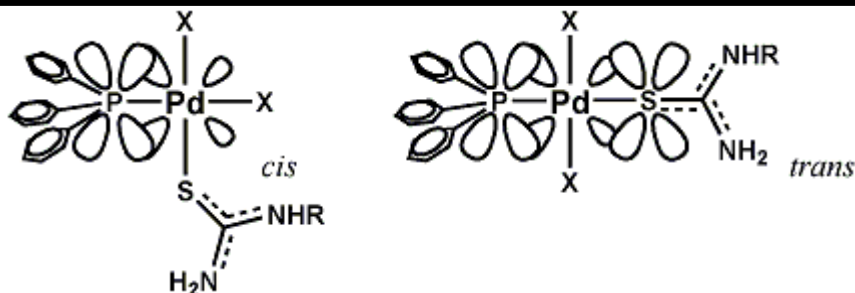


Figura 33 Interação entre os orbitais d do paládio(II) e os orbitais d vazios do átomo de fósforo da trifenilfosfina.

Na configuração *trans*, os orbitais *d* do metal seriam monopolizados pelos orbitais vazios da trifenilfosfina, o que enfraqueceria a ligação Pd-S.

Cabe salientar ainda que a N-metiltiouréia pode se apresentar também em duas configurações, aumentando assim as possibilidades estruturais dos compostos. Segundo relatos na literatura, a configuração *trans* da N-metiltiouréia livre [149] e complexada [150] no estado sólido já foi confirmada por estudos de difração de raios X de monocristal.

VI.4 COMPLEXOS $[PdX_2(PPh_3)(FTU)]$ $\{X = Cl(4), SCN(5), Br(6)\}$

Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho

Os espectros no IV dos compostos de fórmula geral $[PdX_2(PPh_3)(ftu)]$ $\{X = Cl(4), SCN(5), Br(6)\}$ estão ilustrados pela Figura 34. A Tabela 11 apresenta as principais frequências observadas e suas atribuições nos espectros no IV dos compostos $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ e dos complexos $[PdX_2(PPh_3)(ftu)]$ $\{X = Cl(4), SCN(5), Br(6)\}$ e suas respectivas atribuições.

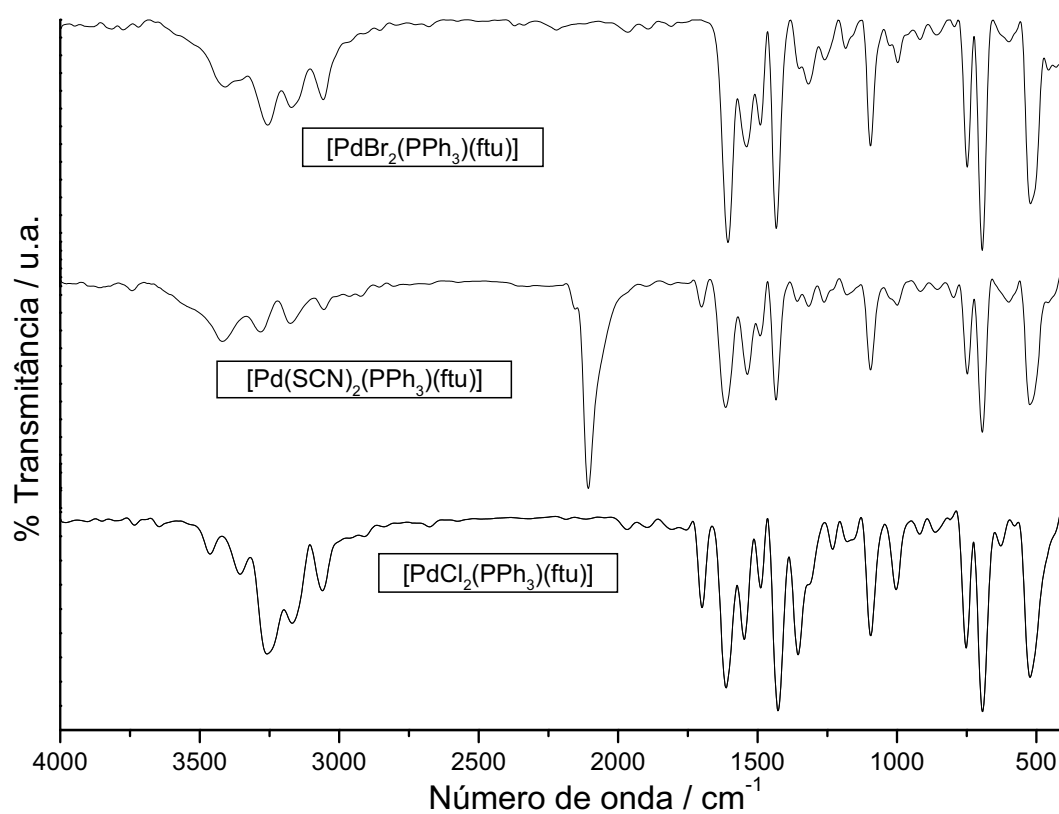


Figura 34 Espectros vibracionais dos compostos de coordenação [PdX₂(PPh₃)(ftu)] {X⁻ = Cl(4), SCN (5), Br (6)}.

Tabela 11 Freqüências no IV (cm^{-1}) referentes aos compostos $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (4), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (4) e $[\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (6) e suas respectivas atribuições.

ν / cm^{-1}				Atribuição
$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	(4)	(5)	(6)	
-	3352 f	a	3352 f	νNH_2
-	3165 mF	3174 f	3170 f	νNH
3075 f, 3054 f	3061 f	3057 f	3057 f	$\nu \text{CH}(\text{PPh}_3)$
-	-	2107 F	-	$\nu_{\text{as}} \text{SCN}$
-	1698 m	1698 f	-	δNH_2 tesoura
-	1620 mF	1617 mF	1606 F	δNH_2 tesoura
-	1548 mf	1538 mf	1539 mF	$\nu \text{C-NHPh}$
1482 m; 1437 mF	1491 mF, 1427 mf	1491 mF, 1433 mf	1490 m	$\nu \text{CC}(\text{PPh}_3)$
	1428 mF	1431 mF	1433 F	$\nu \text{C-NH}_2$
	1360 mF	1355 f	1350 f	δNH
1189 f; 1161 f	1181 f, 1152f	1182 f, 1152 f	1184 f; 1155 f	$\beta \text{CH}(\text{PPh}_3)$
1098 mf	1093	1096	1093 mF	$\mathbf{q}(\text{PPh}_3)$
999 f	a	a	997 m	$\nu_{\text{anel}}(\text{PPh}_3)$
748 mF	748 mF	750 mF	748 mF	$\gamma \text{CH}(\text{PPh}_3)$
693 f	694 mF	692 mF	694 F	$\gamma_{\text{anel}}(\text{PPh}_3)$
520 F, 505 F	520 mF	521 mF	520 F	$\mathbf{y}(\text{PPh}_3)$
455 f	a	a	457 m	$\mathbf{t}(\text{PPh}_3)$

^a encoberta;

A análise dos espectros no IV dos compostos $[\text{PdX}_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ $\{\text{X}^- = \text{Cl}(1), \text{SCN}(2), \text{Br}(3)\}$ (Figura 34) permitiu diagnosticar a coordenação da ftu via átomo de enxofre pelo deslocamento da banda $\nu \text{C-NHPh}$ $\{1548(4), 1538(5) \text{ e } 1539(6) \text{ cm}^{-1}\}$ para freqüências mais altas quando comparadas a do ligante ftu (1524 cm^{-1}), indicando o fortalecimento da ligação C-N juntamente com o enfraquecimento da ligação C-S devido a coordenação ao metal. Conforme observado para a série de compostos (1)-(3), as bandas com contribuição da vibração νCS também se encontram encobertas pelas absorções da PPh_3 . A banda intensa em

2107 cm^{-1} que aparece no espectro no IV do composto (5) é atribuída ao modo $\nu_{\text{as}}\text{SCN}$ e indica a coordenação terminal via átomo de enxofre do grupo tiocianato.

A coordenação da trifenilfosfina (PPh_3) nos complexos (4)-(6) foi confirmada pelo aparecimento de suas bandas típicas em ~ 1095 (modo q), ~ 693 (γ_{anel}), $\sim 520\text{ cm}^{-1}$ (modo y).

Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H dos compostos $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (4), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (5), $[\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (6) são mostrados nas Figuras 35, 36 e 37, respectivamente. A Tabela 12 apresenta os dados de RMN- ^1H dos complexos $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (4), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (5) e $[\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (6).

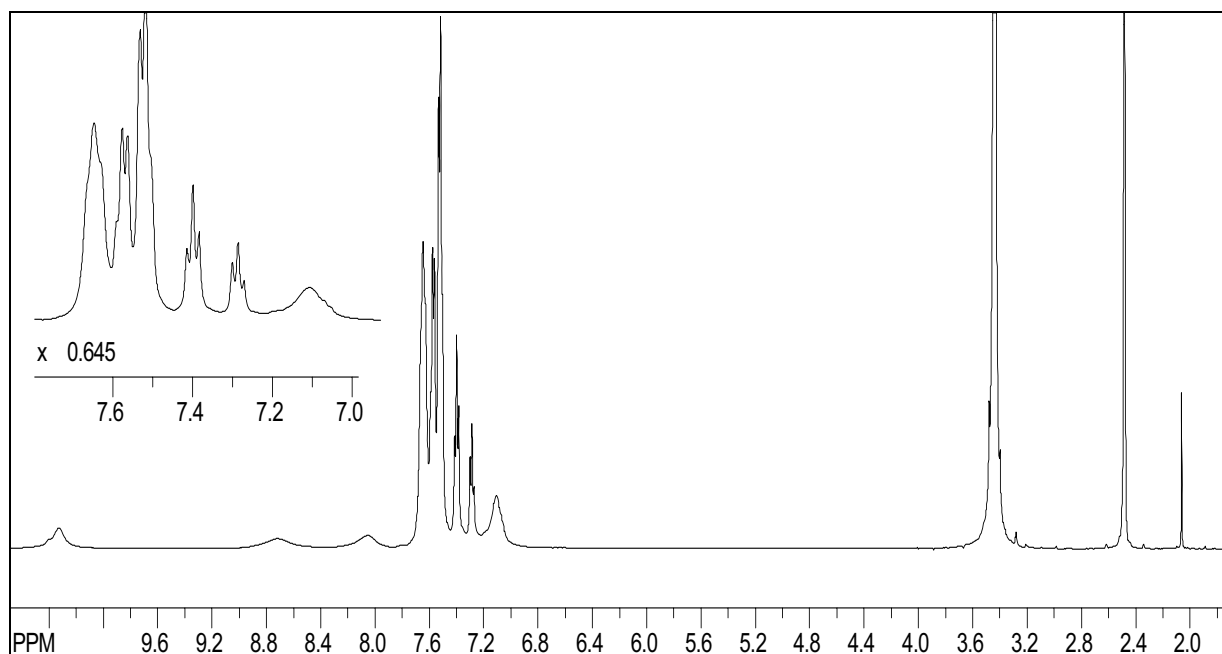


Figura 35 Espectro de RMN de ^1H do complexo (4) em dmsd-d_6 .

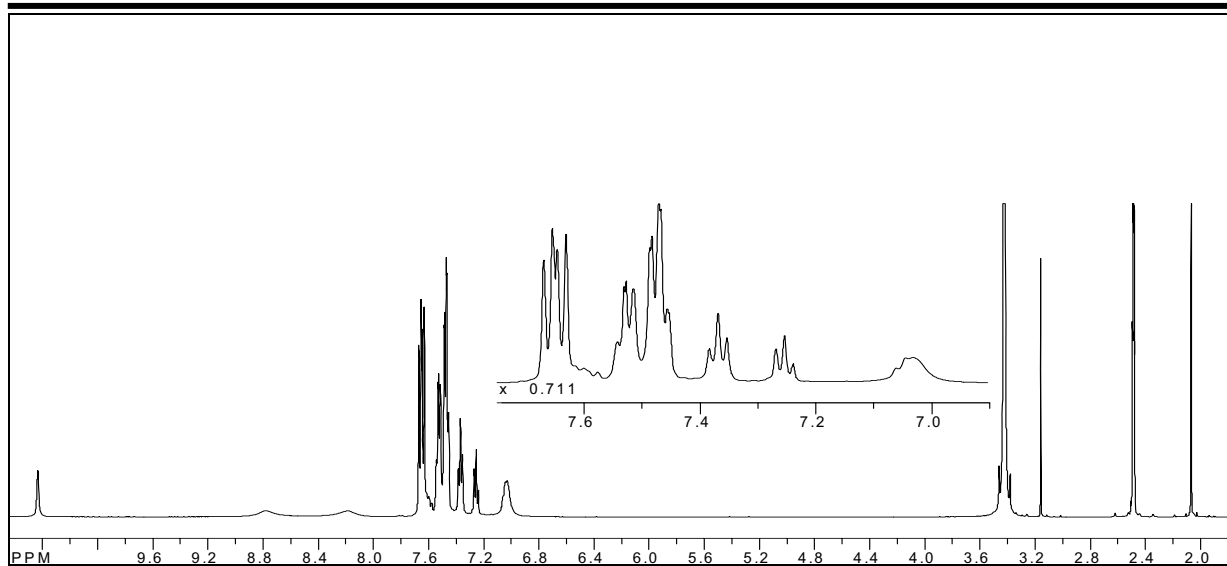


Figura 36 Espectro de RMN de ^1H do complexo (5) em dmso-d_6 .

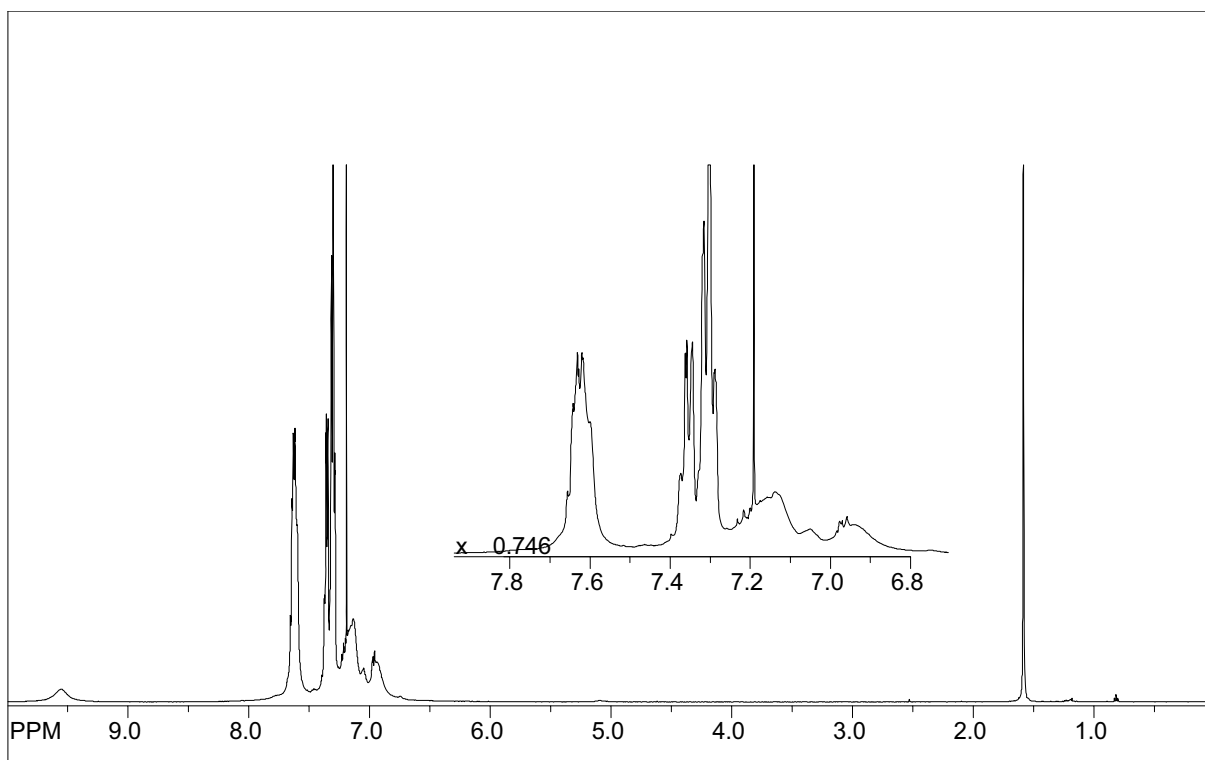
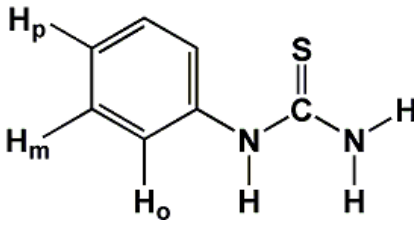
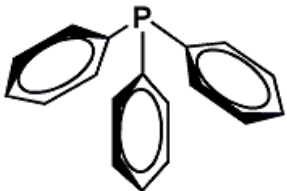


Figura 37 Espectro de RMN de ^1H do complexo (6) em CDCl_3 .

Tabela 12 Dados de RMN de ^1H (ppm) dos compostos $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (4), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (5), $[\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (6)

Ligante	Núcleo	RMN de ^1H		
		(4)	(5)	(6)
	NH	10,33 s; 8,70 <i>al</i> ; 8,06 <i>al</i>	10,43 <i>s</i> 8,78 <i>al</i> ; 8,19 <i>al</i>	9,51 <i>s</i>
	H _o	7,11 <i>al</i>	7,03 <i>al</i>	6,96 <i>al</i>
	H _m	7,40 <i>t</i> (7,0 Hz)	7,37 <i>t</i> (7,6 Hz)	7,25-7,10 <i>al</i>
	H _p	7,29 <i>t</i> (7,0 Hz)	7,25 <i>t</i> (7,3 Hz)	7,25-7,10 <i>al</i>
		7,65 <i>t</i> (8,0 Hz)	7,66 <i>d</i> (7,6 Hz)	
		7,58 <i>t</i> (7,0 Hz)	7,64 <i>d</i> (7,6 Hz)	7,66-7,58 <i>m</i>
	H _{ar}	7,52 <i>t</i> (6,4 Hz)	7,56-7,50 <i>m</i>	7,33-7,28 <i>m</i>
			7,49-7,44 <i>m</i>	

^aNão detectado.

Os espectros de RMN de ^1H dos compostos $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (4), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (5), $[\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (6) mostram o conjunto de sinais típicos dos núcleos de ^1H aromáticos da *N*-feniltiouréia na região de 7,4-6,9 ppm bem como os sinais dos grupos NH e NH₂ na região de 8,0-10,5 ppm. Os multipletos intensos localizados em região de 7,45-7,8 ppm são atribuídos aos hidrogênios aromáticos dos anéis da trifenilfosfina.

Os espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (4), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (5), $[\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (6) são contemplados nas Figuras 38, 39 e 40, respectivamente. A Tabela 13 mostra os dados de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos complexos $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (4), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (5) e $[\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (6).

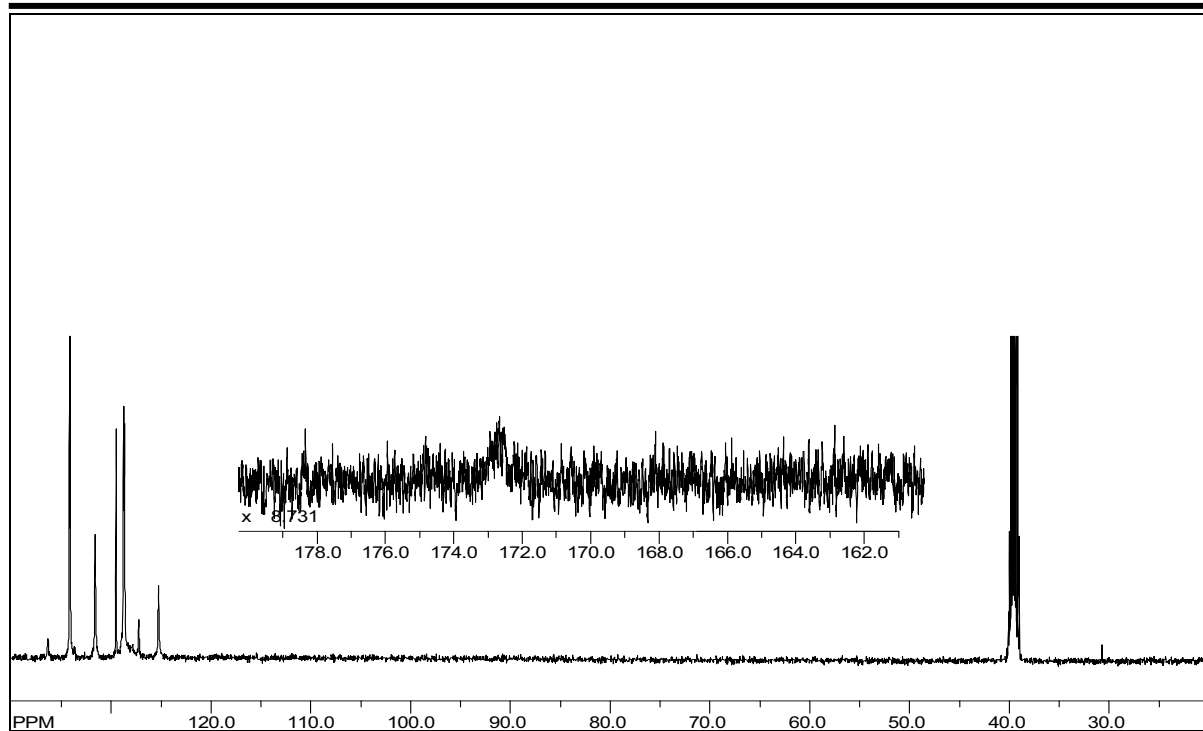


Figura 38 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do complexo (4) em dms0-d_6 .

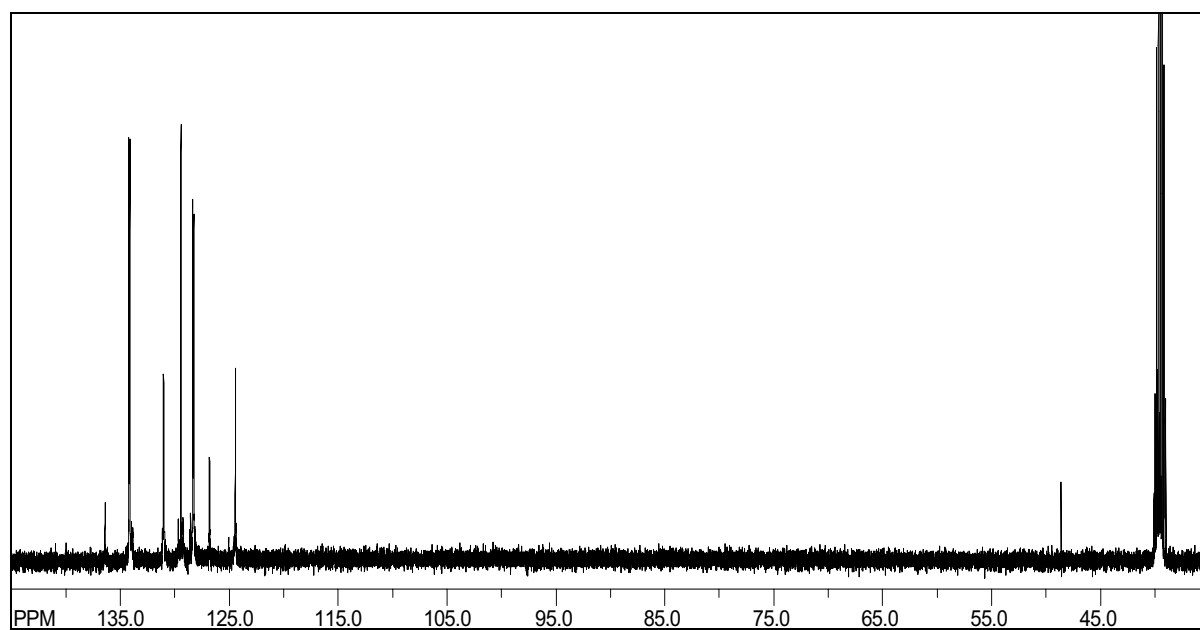


Figura 39 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do complexo (5) em dms0-d_6 .

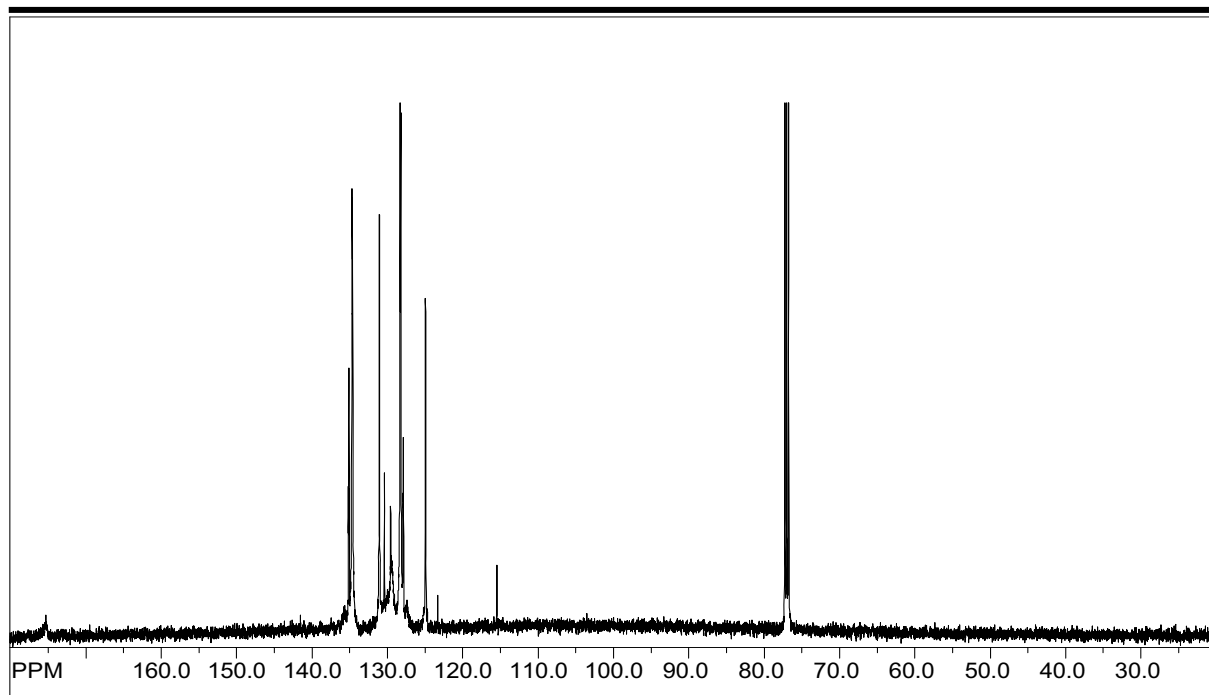
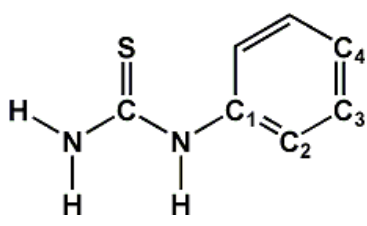
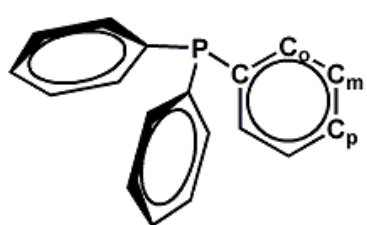


Figura 40 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do complexo (6) em CDCl_3 .

Tabela 13 Dados de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ppm) dos compostos $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (4), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (5) e $[\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (6).

		RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$		
Ligante	Núcleo	(4)	(5)	(6)
	C=S	172,73	^a	175,31
	C ₁	^a	^a	^a
	C ₂	136,36	136,40	131,06
	C ₃	125,27	124,44	124,94
	C ₄	127,25	126,81	129,57
	C	-	-	135,12
	C _o	134,20; 134,11	134,21; 134,13	134,69; 134,62
	C _m	129,75; 129,32	131,01; 129,43	128,31; 128,22
	C _p	128,76; 128,68	128,34; 128,25	127,89
SCN		-	^a	-

^aNão detectado.

Analisando os espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos (4)-(6), observam-se os sinais típicos dos núcleos de ^{13}C dos anéis da trifenilfosfina bem como da N-feniltiouréia. A coordenação do ligante ftu via átomo de enxofre é evidenciada pelo deslocamento para campo alto do sinal do grupo tionila de 181,10 ppm (ftu livre) para 172,19 ppm (4) e 175,31 ppm (6), mostrando assim o enfraquecimento da ligação C=S após a coordenação. Já os sinais dos grupos C=S e SCN não foram observados no espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto (5) provavelmente devido ao tempo limitado de exposição da amostra no espectrômetro durante o experimento.

Proposição Estrutural

De acordo com os resultados provenientes espectroscopias no infravermelho e de RMN, em concordância com os resultados de análise elementar, propõem-se as seguintes estruturas para os compostos (4), (5) e (6) (Figura 41).

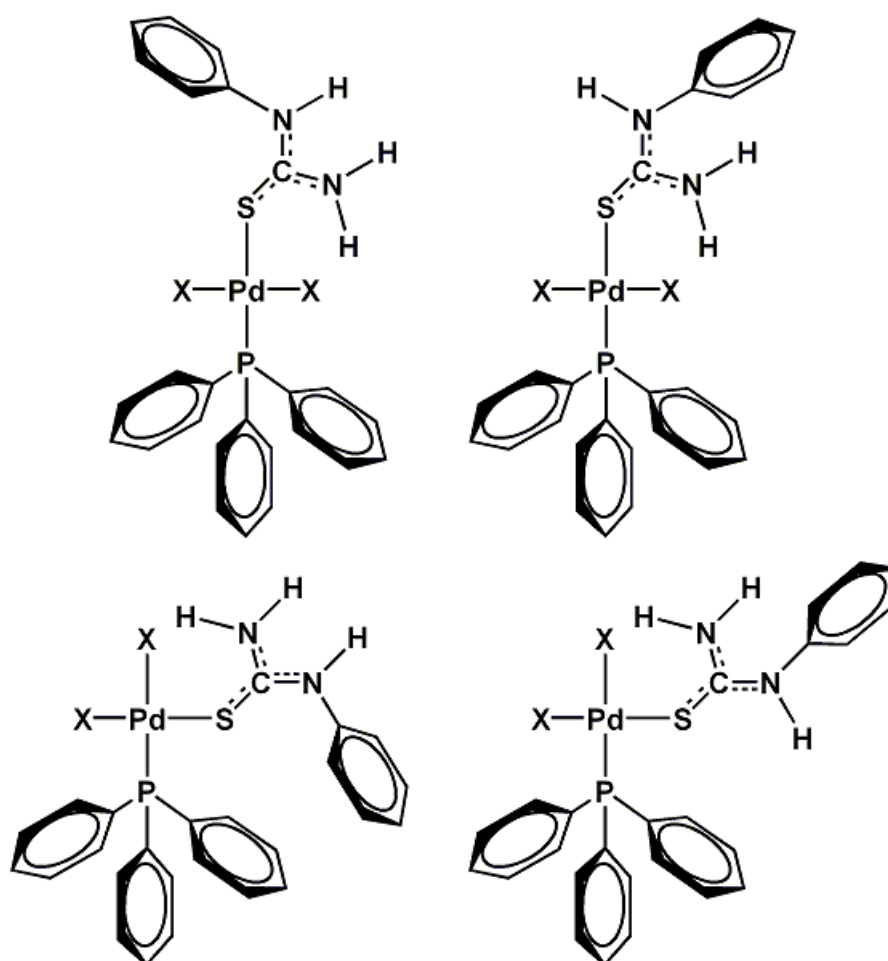


Figura 41 Estruturas propostas para os compostos $[\text{PdX}_2(\text{ftu})(\text{PPh}_3)]$ $\{\text{X}^- = \text{Cl}(4), \text{SCN}(5), \text{Br}(6)\}$ em configurações *cis* e *trans*.

É esperada uma geometria de coordenação quadrado planar ao redor do átomo de paládio, com seus sítios de coordenação ocupados por dois íons cloro (4), dois grupos S-tiocianatos terminais (5) ou dois íons Br⁻ (6), uma molécula de trifenilfosfina e uma de N-feniltiouréia via átomo de enxofre, arranjados em configurações *cis* ou *trans*. Conforme descrito anteriormente, a configuração *cis* deve ser a mais provável em analogia ao composto *cis*-[PdCl₂(PPh₃)(tu)] [135]. Quanto à configuração da N-feniltiouréia coordenada, sugere-se a predominância da forma *trans* em função do maior impedimento estérico encontrada para a forma *cis*.

VI.5 COMPLEXO [CuCl(DFTU)₂]_n

A reação entre o cloreto de cobre(II) e N,N'-difeniltiouréia conduziu à formação de um sólido de coloração branca típica de compostos de Cu(I). É bem estabelecido que íons cobre(II) são reduzidos a cobre(I) na presença de tiouréias. No trabalho de Bombicz et al. [69], a reação entre CuCl₂ e tiouréia conduziu à redução do Cu(II) a Cu(I) e formação do cloreto de α,α'-ditiobisformamidina, [(H₂N)₂CS-SC(NH₂)₂]Cl₂. O fato do composto [CuCl(dftu)₂] ser incolor sugere fortemente a redução do Cu(II) à Cu(I) mediada pela N,N'-difeniltiouréia. Experimentos de condutância molar conduzidos com o complexo [CuCl(dftu)₂] em solução de dmso sugerem que o mesmo é um não-eletrólito, indicando assim que o íon cloro deve participar da esfera de coordenação do metal.

Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho

Os espectros no IV da N,N'-difeniltiouréia (dftu) e do complexo [CuCl(dftu)₂] estão representados pela Figura 42. As frequências vibracionais presentes nos espectros no IV dos compostos dftu e [CuCl(dftu)₂]_n foram atribuídas e encontram-se listadas na Tabela 14.

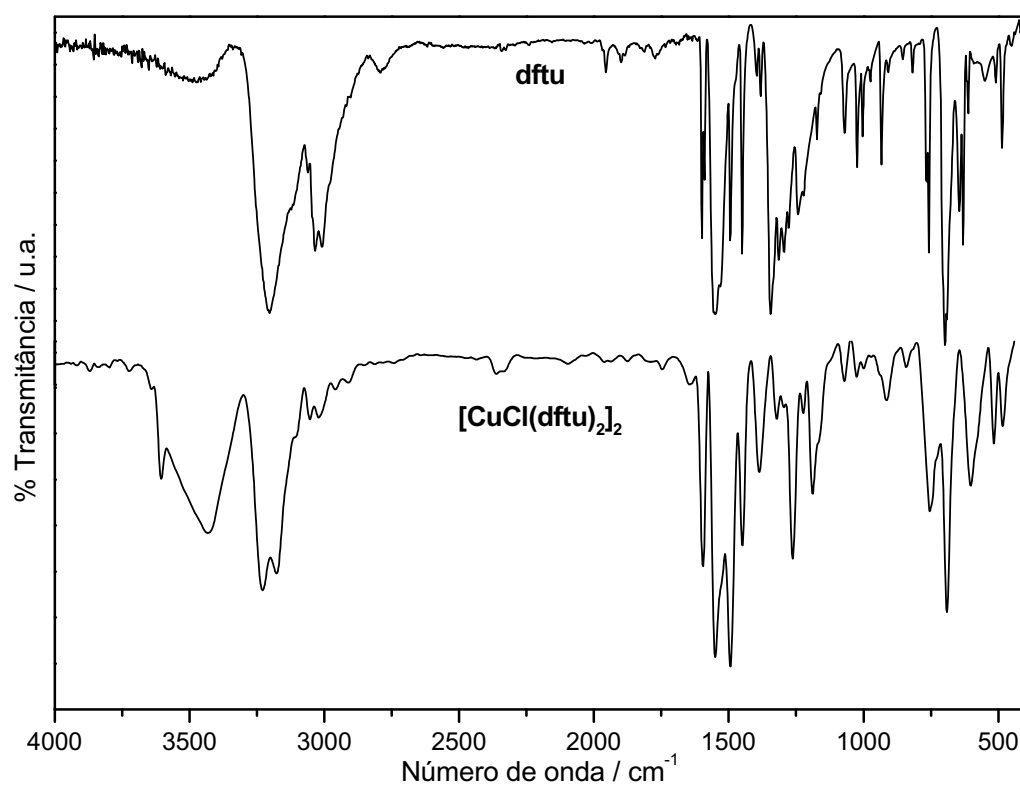


Figura 42 Espectro vibracional no IV dos compostos dftu e (7).

Tabela 14 Freqüências no IV (cm^{-1}) calculadas e experimentais referente aos compostos dftu e $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$ (7) e suas respectivas atribuições.

<i>N,N'</i> -difeniltiouréia	$[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$	Atribuição
3209	3229, 3176	ν NH
3034	3053, 3020	ν CH
1599	1595	δ NH
1546	1551	ν CN + ν CC
1531, 1495	1493	δ NH
1450	1449	δ NH
1344	1321	δ NH
1313	1387	δ NH + ν CN + ϕ
1173	1188	δ CH + ν C _{Ph} -N
1070	1070	δ CH
933	914	ν CS + δ_{anel}
765	727 om	ν CS + γ NH + γ CH
757	754	γ CH
698	690	γ NH + γ CH
611	602	δ_{anel}
509	517	γ NH + γ CH
486	484	γ NH

ϕ = respiração do anel

As bandas observadas nos espectros no IV do complexo $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$ foram atribuídas a partir da comparação com os dados do espectro no IV da *N,N'*-difeniltiouréia (dftu).

O conjunto de absorções na região de $3000\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ espectro no IV do ligante livre está associado aos modos vibracionais de estiramento NH. No espectro do complexo (7), verifica-se que este conjunto de bandas desloca-se cerca de 100 cm^{-1} para freqüências mais altas. Muitos autores consideram que o deslocamento das bandas νNH para freqüências mais baixas é uma forte evidência da formação de ligações de hidrogênio em complexos metálicos [136]. No caso do complexo (7), foi observado o comportamento inverso, indicando que as ligações de hidrogênio neste composto são menos intensas que as do ligante livre. Este fato está provavelmente relacionado à modificação da associação supramolecular da dftu no

estado sólido mediante a coordenação ao Cu(I), conduzindo a um arranjo sustentado por interações intra- e/ou intermoleculares significativamente mais fracas que as encontradas no ligante livre.

No espectro no IV do complexo $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$, os modos vibracionais νCN encontram-se acoplados a outras vibrações e absorvem em 1551, 1387 e 1188 cm^{-1} . Estas absorções encontram-se em frequências mais altas que aquelas observadas no espectro no IV do dftu livre (1546, 1313, 1173 cm^{-1}), indicando o fortalecimento da ligação CN devido a coordenação da dftu via átomo de enxofre. O deslocamento para números de onda menores das bandas com forte contribuição do modo νCS (dftu: $\nu\text{CS} + \gamma_{\text{anel}}$, 933 cm^{-1} ; $\nu\text{CS} + \gamma_{\text{NH}} + \gamma_{\text{CH}}$, 765 cm^{-1} ; $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]_n$: $\nu\text{CS} + \gamma_{\text{anel}}$, 914 cm^{-1} ; $\nu\text{CS} + \gamma_{\text{NH}} + \gamma_{\text{CH}}$, 727 cm^{-1}) também são indicativos do enfraquecimento da ligação CS mediante a coordenação da dftu via átomo de enxofre.

Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

O espectro de RMN de ^1H do composto $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$ está representado na Figura 43.

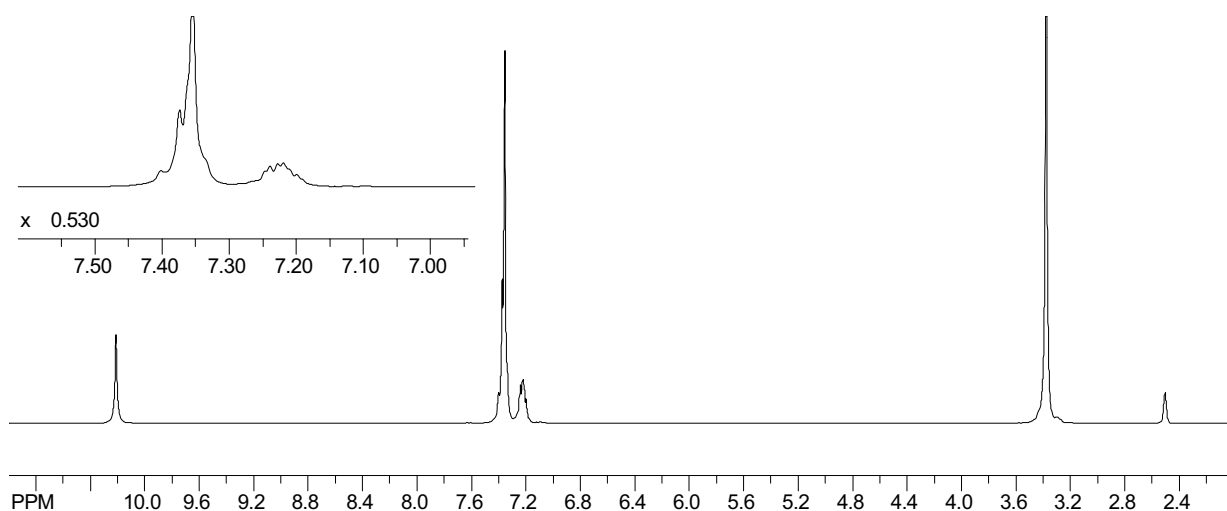


Figura 43 Espectro de RMN de ^1H do complexo $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$ (7) em dmsd_6 .

A coordenação da N,N' -difeniltiouréia foi diagnosticada pela presença dos sinais típicos de núcleos de ^1H ligados a nitrogênio da dftu (10,21 ppm) e de átomos de hidrogênio aromáticos dos grupos fenílicos (7,42-7,31 ppm, multipeto). A presença de uma segunda espécie em solução pode ser sugerida pela presença de um multipeto de baixa intensidade

posicionado em 7,23 ppm. O sinal intenso em 3,40 ppm deve-se a presença de água no solvente empregado e enquanto que o dmso- d_6 está associado ao sinal em 2,49 ppm.

O espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$ é mostrado na Figura 44. A Tabela 15 mostra os dados de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do complexo $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$.

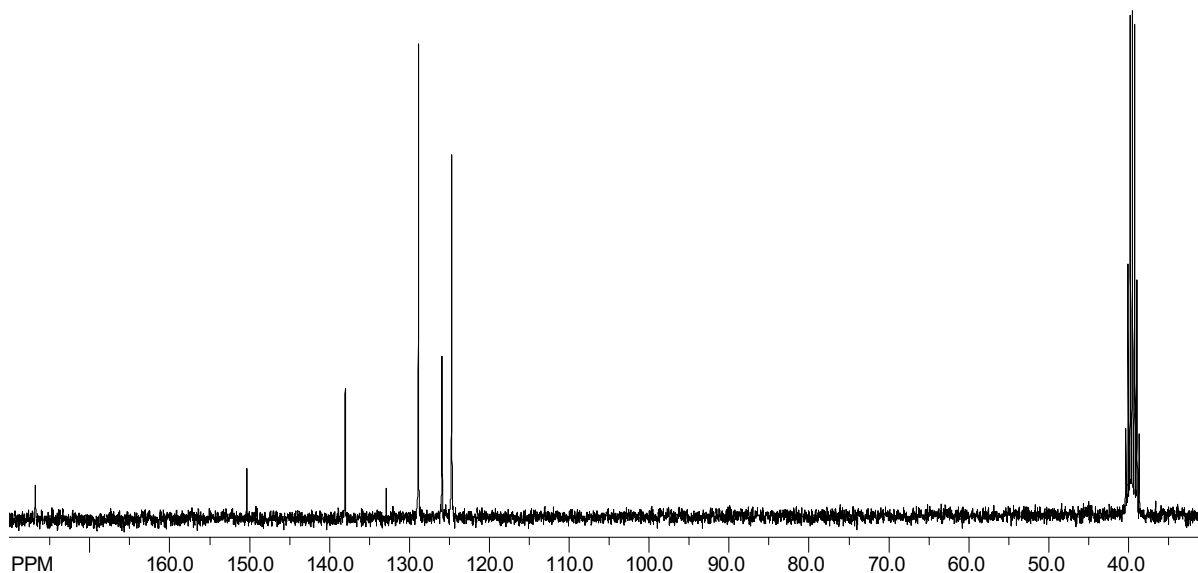


Figura 44 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$ em $\text{dmso-}d_6$.

Tabela 15 Dados de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ppm) do composto $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$.

RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$		
Ligante	Núcleo	$[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$
	C=S	176,82
	C ₁	138,04
	C ₂	128,88
	C ₃	124,71
	C ₄	125,93

O espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do complexo $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$ mostra o deslocamento para campo alto do sinal do grupo tionila de 179,83 ppm (dftu) para 176,82 ppm ($[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$). O deslocamento para campo alto é indicativo da diminuição da ordem de ligação C=S após a coordenação [139]. Os demais sinais de ^{13}C são característicos de átomos de carbono aromáticos. O sinal de ^{13}C em 150,32 ppm deve estar associado à segunda espécie em solução.

Proposição Estrutural

A proposta estrutural para o composto $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$ foi fundamentada levando também em consideração as características químicas e estruturais de compostos formados a partir da interação entre tiouréias e íons cobre(II) descritos na literatura [69,79]. Nota-se que há uma grande variedade estrutural de derivados metálicos da tiouréia contendo Cu(I), abrangendo desde espécies monoméricas simples até polímeros de coordenação 1D (Tabela 1). Dessa forma, levando em consideração os resultados obtidos via espectroscopia no IV, em concordância com os resultados de análise elementar, sugere-se as seguintes estruturas para o composto de fórmula mínima $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$ (Figura 45).

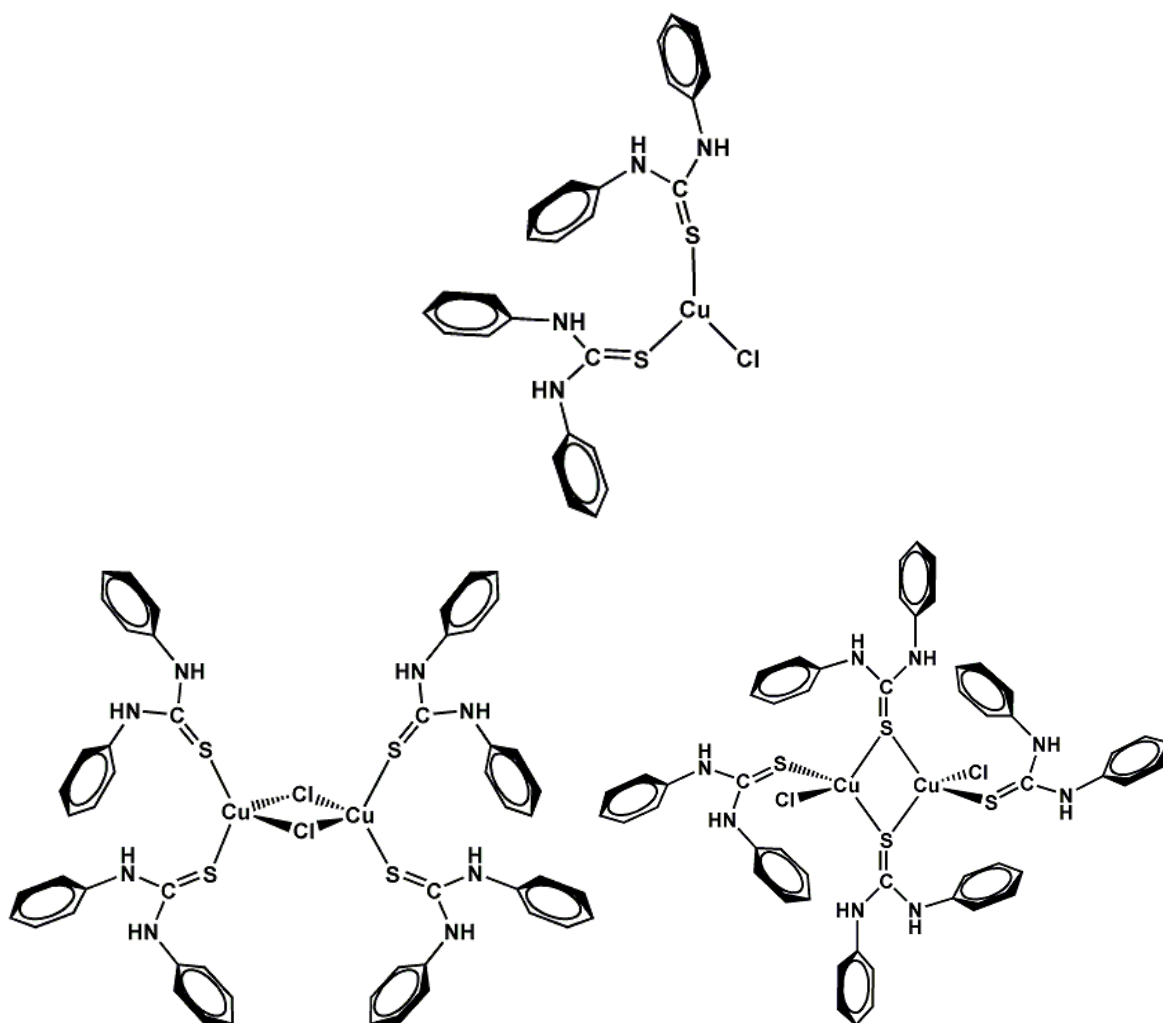


Figura 45 Estruturas propostas para o composto $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$.

A formação de uma espécie mononuclear em que o íon Cu(I) adota uma geometria de coordenação trigonal-plana é plausível uma vez que há vários exemplos deste tipo estrutural na literatura [81-88]. Outra possibilidade envolve a formação de uma estrutura binuclear na qual os centros tetraédricos de Cu(I) são conectados por duas moléculas de dftu em ponte enquanto que os sítios de coordenação remanescentes são ocupados por ligantes de dftu terminais e grupos cloro ou, também, os átomos de Cu(I) estão ligados por duas pontes de cloro. Estas duas possibilidades são comumente observadas em estruturas moleculares e cristalinas de derivados de Cu(I) contendo tiouréias.

A presença de um único sinal do grupo tionila no espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ sugere que as moléculas de dftu se encontram em um ambiente químico semelhante. Assim, a proposta na qual duas moléculas de dftu atuam como ponte e outras duas moléculas de dftu se coordenam terminalmente ao metal deve ser a menos provável.

VI.6 ANÁLISE TÉRMICA

A possibilidade de compostos de coordenação de atuarem como precursores na síntese térmica de sulfetos metálicos [40,111] nos impulsionou a investigar o comportamento térmico de alguns dos compostos sintetizados utilizando as técnicas termoanalíticas TG/DTA.

As perdas de massa e intervalos de temperaturas observados nas curvas TG/DTA dos compostos $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (1), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (2) $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (4) e $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (5) estão apresentadas na Tabela 16. A Figura 46 representa as curvas TG e DTA dos complexos (1), (2), (4) e (5) sob atmosfera dinâmica de ar sintético (100 mL min^{-1}) e razão de aquecimento de $20^\circ\text{C min}^{-1}$.

Tabela 16 Perdas de massa e intervalos de temperatura observados nas curvas TG/DTA dos complexos $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (1), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (2) $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (4) e $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (5).

Composto	Etapa	ΔT (°C)	Δm (%)		DTA (°C)		Atribuição
			Obt.	calc.	Exo	Endo	
(1)	1	140-372	-60,84	*	327	254	Pirólise dos ligantes
	2	372-788	-5,23	*			Pirólise de material carbonáceo
	3	788-855	-3,57	-3,02	815		-0,5 O ₂
	Resíduo		21,03	20,09			Pd ⁰
(2)	1	116-159	-5,69	*	138		Pirólise dos ligantes
	2	159-430	-64,09	*	281		Pirólise dos ligantes
	3	430-746	-9,22	*		505	Pirólise de material carbonáceo
	4	746-867	-2,63	-2,70	830		-0,5 O ₂
	Resíduo		18,37	17,98			Pd ⁰
(4)	1	160-471	-75,69	*		389	Pirólise dos ligantes
	2	471-809	-1,92	*			Pirólise de material carbonáceo
	3	809-855	-3,11	-2,78	830		-0,5 O ₂
	Resíduo		19,28	18,51			Pd ⁰
(5)	1	178-333	-59,05	*	158		Pirólise dos ligantes
	2	333-656	-20,94	*		376-580	Pirólise de material carbonáceo
	3	656-797	0,00	0,00			-
	4	797-864	-2,98	-2,51	833		-0,5 O ₂
	Resíduo		17,03	16,70			Pd ⁰

* Não calculado

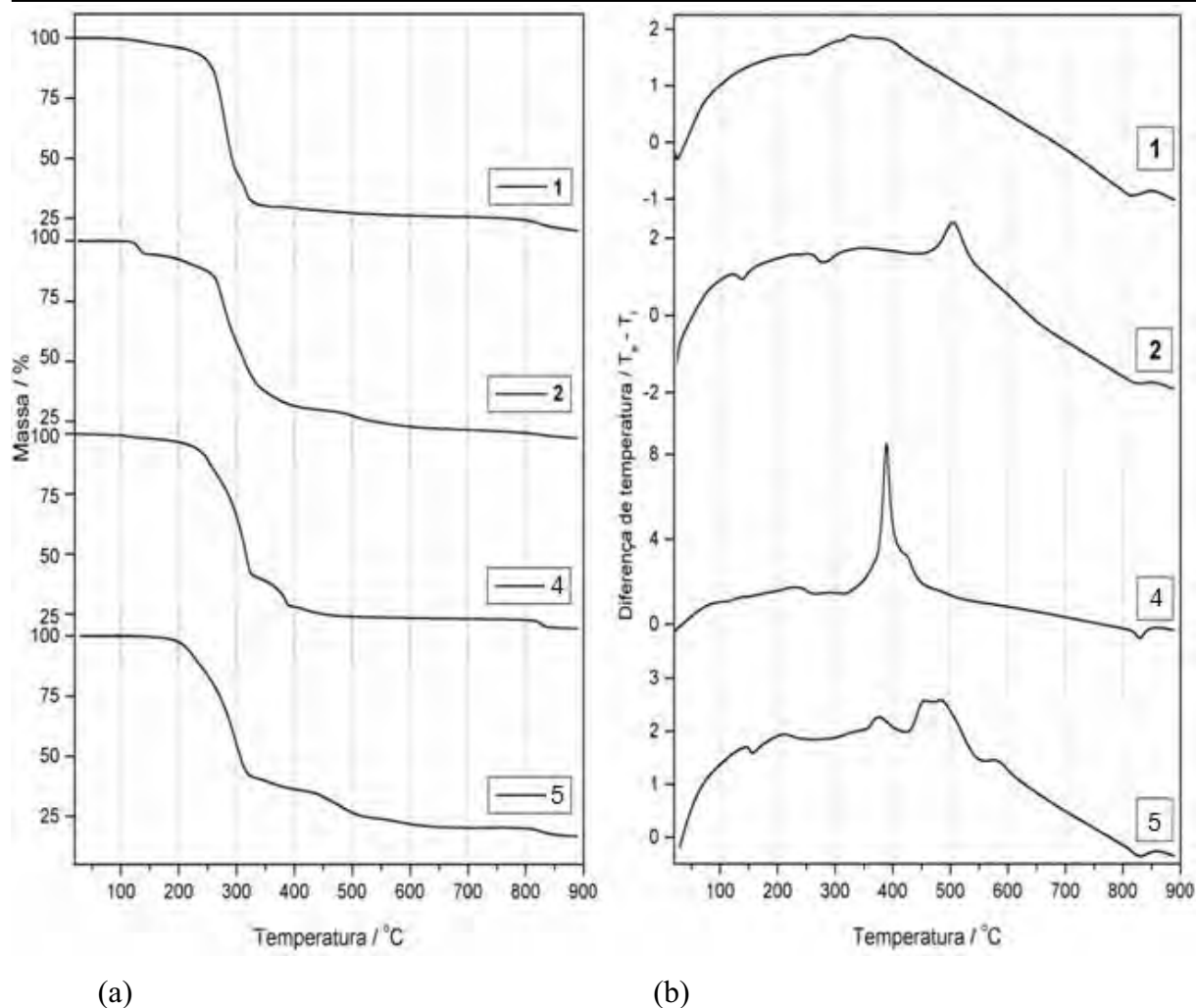


Figura 46 Curvas TG dos complexos $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (1), $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ (2), $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (4) e $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ (5).

As curvas TG mostraram que, em geral, a decomposição térmica dos compostos em paládio metálico ocorre em 3 etapas (Figura 46). A primeira etapa é caracterizada por uma perda de massa abrupta na faixa de 200-400 °C, resultando em um resíduo que pode ser de natureza carbonácea e/ou de uma mistura de sulfetos metálicos de composição indefinida. Uma perda de massa progressiva até ~800 °C é observada com o aumento da temperatura, atribuída a decomposição deste material em PdO. A última etapa é caracterizada pela decomposição de PdO em Pd no intervalo de 800-860 °C acompanhada por um evento endotérmico em torno de 830° C. Vale destacar que os difratogramas de raios X obtidos dos resíduos das termodecomposições de todos os compostos pelo método do pó apresentaram reflexões 2θ (Int.%) em 47,05 (100%) e 54,87 (49,26%) (Figura 47) os quais estão em concordância com as reflexões 2θ (Int.%) em 45,94 (100%) e 54,76 (42%), tabeladas para o paládio metálico (Pd^0) (ficha nº 7440-05-3). Os teores de paládio metálico obtidos pelo resíduo final apresentam boa concordância com os valores calculados.

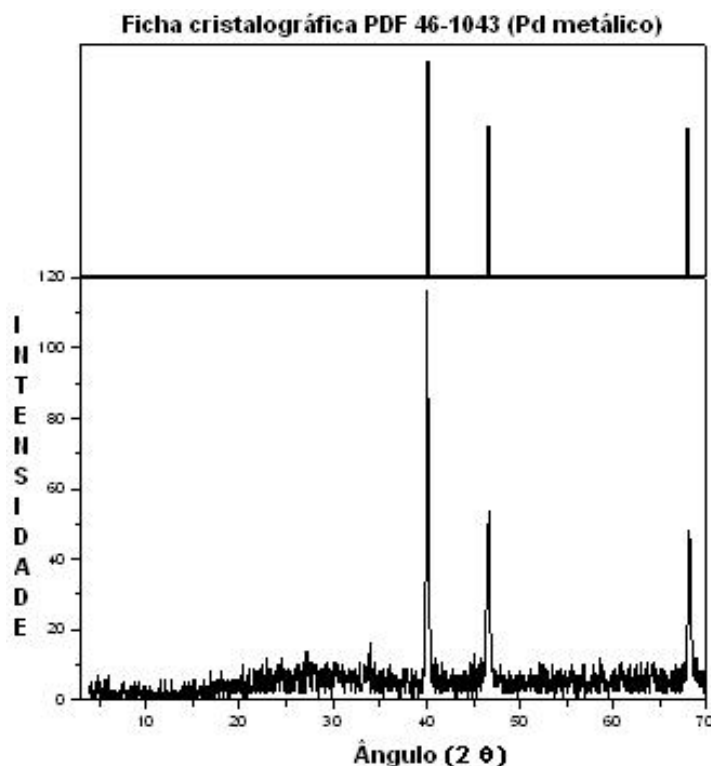


Figura 47 Difratoograma de raios-X, método do pó, obtido para o resíduo final da termodecomposição do composto (1).

A partir dos dados das curvas TG/DTA, nota-se que os compostos sofrem decomposição a Pd^0 em atmosfera oxidante sem a formação de um intermediário estável que pudesse ser caracterizado. O emprego de atmosfera inerte poderia contribuir para a formação de uma fase sulfeto estável.

VI.7 INVESTIGAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-FÚNGICA

A atividade anti-fúngica dos compostos *N,N'*-difentiltiouréia (dftu) e $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$ foram testadas frente às culturas de *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* e *Candida neoformans*, cujos resultados estão contidos na Tabela 17.

Os ensaios biológicos foram realizados via um trabalho de colaboração com a Profa. Dra. Maria José Soares Mendes Giannini do Departamento de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus da UNESP de Araraquara. Os compostos foram dissolvidos em DMSO em concentrações decrescentes a partir de 250 até $0,4 \mu\text{g mL}^{-1}$.

Tabela 17 Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos compostos N,N'-difenthiouréia (dftu) e $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$ frente às culturas de *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* e *Candida neoformans*.

	CIM / $\mu\text{g mL}^{-1}$	
	dftu	$[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$
<i>Candida albicans</i>	125	15,6
<i>Candida krusei</i>	125	1,95
<i>Candida parapsilosis</i>	125	7,8
<i>Candida neoformans</i>	125	3,9

É possível observar que os valores de CIM obtidos para o composto $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$ são bem inferiores àqueles determinados para o ligante livre dftu que apresentaram valores iguais à $125 \mu\text{g mL}^{-1}$. Assim, verifica-se que após a complexação houve um aumento na inibição da multiplicação das culturas de fungos, indicando que a presença do metal potencializou o efeito da substância testada. Cabe mencionar que o valor de CIM encontrado para o complexo $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$ frente à *Candida albicans* ($7 \mu\text{mol L}^{-1}$) é comparável aos CIMs determinados para alguns anti-fúngicos comerciais, como a Anfotericina A ($4,4 \mu\text{mol L}^{-1}$) [151] e o cetoconazol (CIM = $25 \mu\text{mol L}^{-1}$) [152]. A atividade do complexo (7) frente à *Candida albicans* também foi comparada com os valores obtidos para outros compostos de coordenação e encontram-se compilados na Tabela 18.

Tabela 18 Concentração Inibitória Mínima (CIM) de alguns compostos de cobre frente à cultura de *Candida albicans*

Composto	CIM / $\mu\text{g mL}^{-1}$	
	$[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$	Refencia
Composto (7)	15,6	-
$[\text{Cu}(\text{pirrol-2-carbaldeídotiosemicarbazona})_2]$	25	153
$[\text{Cu}(\text{fenantrolina})_2(\text{ácido malônico})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	10	154
$[\text{Cu}(\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2)(\text{fenantrolina})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	20	155

Observando-se os dados apresentados na Tabela 18, nota-se que o complexo (7) apresentou atividade inibitória semelhante aos complexos supra-citados.

Não foi possível realizar os testes anti-fúngicos somente com o íon Cu(I), na forma do complexo $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$, pois os meios de culturas têm água como solvente, o que acarretaria a decomposição imediata do complexos de Cu(I).

VII CONCLUSÕES

O complexo $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ demonstrou ser um ótimo precursor na preparação dos compostos (1)-(6) por sua alta reatividade perante aos ligantes R-tiouréias (R= metil e fenil) na presença da trifenilfosfina. As sínteses apresentaram ótima reprodutibilidade e não exigiram condições especiais como atmosfera inerte e controle da temperatura. As reações conduziram à formação dos monômeros de fórmula geral $[\text{PdX}_2(\text{PPh}_3)(\text{metu})]$ $\{\text{X}^- = \text{Cl}(1), \text{SCN}(2), \text{Br}(3)\}$ e $[\text{PdX}_2(\text{PPh}_3)(\text{ftu})]$ $\{\text{X}^- = \text{Cl}(4), \text{SCN}(5), \text{Br}(6)\}$. Os complexos de (1)-(6) são estáveis ao ar e dissolvem-se com facilidade em acetona, clorofórmio e dmso. Estes complexos são também bastante estáveis em solução, o que os tornam ótimos candidatos para futuros testes biológicos. As técnicas espectroscópicas permitiram evidenciar a coordenação da R-tiouréia via átomo de enxofre bem como auxiliaram na atribuição de suas respectivas fórmulas estruturais. As curvas TG/DTA mostraram que os complexos de paládio(II) (1), (2), (4) e (5) decompõem-se em Pd^0 sob atmosfera oxidante de ar sintético e não formam uma fase sulfeto. Já a interação entre $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e N,N'-difeniltiouréia (dftu) resultou na redução dos íons Cu(II) e subsequente formação do complexo de cobre(I) de fórmula $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$. Os dados espectroscópicos confirmam a coordenação da dftu via átomo de enxofre. Os dados envolvendo a inibição da multiplicação das culturas de fungos pelos compostos dftu e $[\text{CuCl}(\text{dftu})_2]$ indicaram que as culturas são sensíveis ao potencial tóxico do composto de Cu(I). Já o ligante livre dftu apresentou baixa inibição frente às culturas testadas, o que significa que a coordenação ao cobre aumenta a toxicidade da substância testada em todos os casos. Estes resultados mostram que o sistema Cu(I)-tiouréias também é muito promissor no que diz respeito à sua atividade anti-fúngica.

Este trabalho abre uma série de perspectivas, dentre as quais podemos propor:

- realização de experimentos envolvendo a atividade inibitória dos complexos de Pd(II) frente à linhagens tumorais;
 - obtenção de espectros de RMN $^{-31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dos complexos de Pd(II) contendo fosfinas;
 - obtenção de curvas TG-DTA dos complexos de Pd(II) e Cu(I) sob atmosfera de N_2 ;
 - obtenção de novos derivados de Cu(I) contendo tiouréias partindo-se de outros sais precursores de Cu(II).
-

REFERÊNCIAS

- 1 ORVIG, C.; ABRAMS, M. J. Medicinal inorganic chemistry: introduction. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2201-2203, 1999.
 - 2 ROSENBERG, B. et al. Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents. **Nature**, v. 222, p. 385-386, Apr. 1969.
 - 3 KUMLER, W. D.; FOHLEN, GEO. M. The dipole moment and structure of urea and thiourea. **Journal of the American Chemical Society**, v. 64, p. 1944-1948, 1942.
 - 4 SCHROEDER, D. C. Thioureas. **Chemical Reviews**, v. 55 p. 181-228, 1955.
 - 5 BIERBACH, U.; HAMBLEY, T. W.; FARRELL, N. Modification of Platinum(II) antitumor complexes with sulfur ligands. 1. Synthesis, structure, and spectroscopic properties of cationic complexes of the types $[\text{PtCl}(\text{diamine})(\text{L})]\text{NO}_3$ and $[\{\text{PtCl}(\text{diamine})\}_2(\text{L-L})(\text{NO}_3)_2]$ (L = monofunctional thiourea derivative; L-L = bifunctional thiourea derivative). **Inorganic Chemistry**, v. 37, p. 708-716, 1998.
 - 6 AHMAD, S.; ISAB, A. A.; AHMAD, S. ^1H , ^{13}C , ^{15}N NMR And IR spectroscopic studies of a Rh(II) complex of thiourea. **Journal Coordination Chemistry**, v. 56, p. 1587–1595, Dec. 2003.
 - 7 CUI, J.; ZHANG, L. Metallurgical recovery of metals from electronic waste: a review. **Journal of Hazardous Materials**, v. 158, p. 228–256, 2008.
 - 8 CIARDIELLO, F.; TORTORA, G. Epidermal growth factor receptor (EGFR) as a target in cancer therapy: understanding the role of receptor expression and other molecular determinants that could influence the response to anti-EGFR drugs. **European Journal of Cancer**, v. 39, p. 1348-1354, 2003.
 - 9 FRY, D. W. et al. A specific inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. **Science**, v. 265, p. 1093-1095, 1994.
 - 10 TRAXLER, P. et al. Tyrosine kinase inhibitors: from rational design to clinical trials. **Medicine Research Review**, v. 21, p. 499-512, 2001.
 - 11 XIONG, X. et al. Antitumor activity of a new n-substituted thiourea derivative, an EGFR signaling-targeted inhibitor against a panel of human lung cancer cell lines. **Chemotherapy**, v. 54, p. 463-474, 2008.
-

- 12 BUU-HOI, P.; XUONG, D.; NAM, H. N,N'-Diarylthioureas and related compounds of potential biological interest. **Journal of Chemical Society**, p. 1573-1581, 1955.
- 13 RICCIERI, F. M.; PARCELLI, G. A.; CASTELLANI, P. Thiourea derivatives and their antitubercular activity. **Farmaco**, v. 22, p. 114-120, 1967.
- 14 KARAKUS, S.; ROLLAS, S. Synthesis and antituberculosis activity of new N-phenyl-N'-[4-(5-alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)phenyl]thioureas. **Farmaco**, v. 57, p. 577-581, 2002.
- 15 BHOWRUTH, V. et al. Symmetrical and unsymmetrical analogues of isoxyl; active agents against Mycobacterium tuberculosis. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, p. 4743-4747, 2006.
- 16 XU, Z. Y.; ZHANG, Y. C. In air liquid-solid phase synthesis of metal sulfide nanoparticles from metal acetates and thiourea. **Materials Chemistry and Physics**, v. 112, p. 333-336, 2008.
- 17 ACKLEY, M. C. et al. Structure-activity relationships in platinum-acridinylthiourea conjugates: effect of the thiourea nonleaving group on drug stability, nucleobase affinity, and *in vitro* cytotoxicity. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 9, p. 453-461, 2004.
- 18 LEE, J. D. **Concise inorganic chemistry**. 4th ed. London: Chapman & Hall, 1991.
- 19 COTTON, F. A.; WILKINSON, G. **Advanced Inorganic Chemistry**: a comprehensive text. 5th ed. New York: John Wiley & Sons, 1988.
- 20 WEDER, J. E. et al. Copper complexes of non-steroidal anti-inflammatory drugs: an opportunity yet to be realized. **Coordination Chemical Reviews**, v. 232, p. 95-126, 2002.
- 21 WEST, D. X.; PADHYE, S. B.; SONAWANE, P. B. Structural and physical correlations in the biological properties of transition metal heterocyclic thiosemicarbazone and S-alkyl dithiocarbamate complexes. **Structural and Bonding**, v. 76, p. 1-50, 1991.
- 22 WILLIAM, D. R. Metals, ligands, and cancer. **Chemical Reviews**, v. 72, p. 203-213, 1977.
- 23 SMIT, H.; GOOT, H. V. D.; NAUTA, W. T. Mode of action of copper complexes of some 2,2'-bipyridyl analogs on paracoccus denitrificans. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 18, p. 249-256, Aug. 1980.
-

- 24 SMIT, H. et al. Mechanism of action of the copper(L) complex of 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline on Mycoplasma gallisepticum. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 21, p. 881-886, June 1982.
- 25 SMIT, H. et al. Mode of action of the copper(I) complex of 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline on Mycoplasma gallisepticum. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 20, p. 455-462, Oct. 1981.
- 26 BERNERS-PRICE, S. J. et al. Copper(I) complexes with bidentate tertiary phosphine ligands: solution chemistry and antitumor activity. **Inorganic Chemistry**, v. 6, p. 3383-3387, 1987.
- 27 MARZANO, P. C. et al. New copper(I) phosphane complexes of dihydridobis(3-nitro-1,2,4-triazolyl)borate ligand showing cytotoxic activity. **Journal Inorganic Biochemistry**, v. 100, p. 299-304, Jan. 2006.
- 28 RAU, T.; VAN ELDIK, R. Mechanistic insight from kinetic studies on the interaction of model Palladium(II) complexes with nucleic acid components. **Metal Ions in Biological Systems**, v. 32, p. 339-373, 1996.
- 29 ZHAO, G. et al. Ethylenediamine-palladium(II) complexes with pyridine and its derivatives: synthesis, molecular structure and initial antitumor studies. **Journal Inorganic Biochemistry**, v. 73, p. 145-149, 1999.
- 30 MATESANZ, A. I.; PEREZ, J. M.; NAVARRO, P. Synthesis and characterization of novel palladium(II) complexes of bis(thiosemicarbazone). Structure, cytotoxic activity and DNA binding of Pd(II)-benzyl bis(thiosemicarbazone). **Journal Inorganic Biochemistry**, v. 76, p. 29-37, 1999.
- 31 NATILE, G.; COLUCCIA, M. Current status of trans-platinum compounds in cancer therapy. **Coordination Chemical Reviews**, v. 216-217, p. 383-410, 2001.
- 32 FARRELL, N. Transition metal complexes as drugs and chemotherapeutic agents. In: JAMES B.R.; UGO, R. (Ed.). **Catalysis by Metal Complexes**. Dordrecht: Reidel-Kluwer, 1989.
- 33 QUIROGA, A. G. et al. Palladated and platinated complexes derived from phenylacetaldehyde thiosemicarbazone with cytotoxic activity in cis-DDP resistant tumor cells. Formation of DNA interstrand cross-links by these complexes. **Journal Inorganic Biochemistry**, v. 70, p. 117-123, 1998.
- 34 FARAFLIA, G. et al. Palladated and platinated complexes derived from phenylacetaldehyde thiosemicarbazone with cytotoxic activity in cis-DDP resistant tumor
-

cells. Formation of DNA interstrand cross-links by these complexes. **Journal Inorganic Biochemistry**, v. 83, p. 31, 2001.

35 DORR, R. T. A review of the modulation of cisplatin toxicities by chemoprotectants. In: PINEDO, H. M.; SCHORNAGEL, J. H. (Ed.). **Platinum and other metal coordination compounds in cancer chemotherapy**. New York: Plenum Press, 1996. p. 131- 154.

36 DOW CHEMICAL CO. (USA). R. C. MARTIN; W. T. ABEL. **Removal of scale containing copper and iron from ferrous metal**. US 2959555, 23 May 1957, 08 Nov 1960.

37 FROST, J. G.; LAWSON, M. B.; McPHERSON, W. C. Nature and cumulative stability constants of copper(I) complexes of some substituted thioureas. **Inorganic Chemistry**, v. 15, p. 940-943, 1976.

38 TURNER, D. R.; JOHNSON, G. R. Effect of addition agents on the kinetics of copper electrodeposition from a sulfate solution. I. Cathode potential-current density relation. **Journal Electrochemical Society**, v. 109, p. 798-804, 1962.

39 JAVET, P.; HINTERMANN, H. E. Behavior of thiourea in cupric solution. **Electrochimica Acta**, v. 14, p. 527-32, 1969.

40 CAO, X.; LU, Q.; XU, X. Single-crystal snowflake of Cu₇S₄: Low temperature, large scale synthesis and growth mechanism. **Materials Letters**, v. 62, p. 2567-2570, 2008.

41 LIVINGSTONE, S. E. **Comprehensive coordination chemistry**. Oxford: Pergamon Press, 1987. v. 2.

42 RATHKE, B. Ueber Verbindungen des Schwefelharnstoffs. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 17, p. 297-309, 1884.

43 ROSENHEIM, A.; LOEWENSTAMM, W. On the thiocarbamide compound of monovalent metal salts. **Inorganic Chemistry**, v. 34, p. 62-81, 1903.

44 KOHLSCHUTTER, V. Metallic derivatives of thiocarbamide. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 36, p. 1151, 1903.

45 KOHLSCHUTTER, V.; BRITTLEBANK, C. Salts of cuprothiocarbamides. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 349, p. 232-268, 1906.

46 WALTER, G.; STORFER, E. Complex metal-thiourea salts. II. Equilibria in solutions of cuprous trithiourea chloride. **Monatshefte fuer Chemie**, v. 65, p. 21-35, 1934.

- 47 LANE, T. J.; SEN, D. N.; QUAGLIANO, J. V. Potassium bromide disk method for the infrared studies of coordination compounds. **Journal of Chemical Physics**, v. 22, p. 1855-1856, 1954.
- 48 LANE, T. J.; QUAGLIANO, J. V.; BERTIN, E. Polarographic investigation of tetrakis (ethylenethiourea) copper(I) nitrate and of thiourea copper(I) complexes. **Analytical Chemistry**, v. 29, p. 481-482, 1957.
- 49 PALMER, W. G. **Experimental inorganic chemistry**. Cambridge: Cambridge University Press, 1954.
- 50 LANE, T. J. et al. Infrared absorption spectra of inorganic coordination complexes. XXII. Infrared studies of methylthiourea and its metal complexes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 81, p. 3824-3826, 1959.
- 51 BANERJEE, S. N.; SUKTHANKAR, A. C. Complex compounds of substituted thioureas. IV. Copper derivatives of 1-phenyl-2-thiourea and 1,3-diphenyl-2-thiourea. **Journal of the Indian Chemical Society**, v. 39 p. 197-202, 1962.
- 52 BANERJEE, S. N.; SUKTHANKAR, A. C. Complex compounds of substituted thioureas. IV. Copper derivatives of 1-phenyl-2-thiourea and 1,3-diphenyl-2-thiourea. **Journal of the Indian Chemical Society**, v. 40, p. 385-393, 1963.
- 53 NABAR, M. A. Infrared absorption spectral studies of the complexes of substituted 2-thioureas. I. Bis-(1-phenyl-2-thiourea)copper(I) chloride. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 39, p. 1067-1069, 1966.
- 54 SWAMINATHAN, K.; IRVING, M. N. H. Infrared absorption spectra of complexes of thiourea. **Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry**, v. 26, p. 1291-1294, July 1964.
- 55 HUNT, G. W.; TERRY, N. W.; AMMA, E. L. Crystal structure of tetrakis-thiourea copper(I) hexafluorosilicate. **Crystal Structure Communications**, v. 3, p. 523-526, 1974.
- 56 HUNT, G. W.; TERRY, N. W.; AMMA, E. L. The structure of tetrakis(thiourea)copper(I) hexafluorosilicate. **Acta Crystallographica, Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry**, v. 35, p. 1235-1236, 1979.
- 57 BOWMAKER, G. A. et al. Structural and spectroscopic studies of $[M((x)tu)_4](+)$ systems (M = Cu, Ag; (x)tu = (substituted) Thiourea). **Zeitschrift fuer Anorganische und Allgemeine Chemie**, v. 634, p. 2583-2588, 2008.
- 58 BOWMAKER, G. A. et al. Vibrational spectra and crystal structures of tris- and tetrakis(ethylenethiourea)copper(I) systems. **Australian Journal of Chemistry**, v. 47, p. 15-24, 1994.
-

- 59 BATTAGLIA, L. P. et al. X-ray crystal structures of tetrakis(imidazolidine-2-thionato)copper(I) nitrate and dichloro- μ -imidazolidine-2-thionato-tris(imidazolidine-2-thionato)dicopper(I). **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions: Inorganic Chemistry**, v. 2, p. 143-146, 1976.
- 60 LIU, Y.; XU, D. Tetrakis(phenylthiourea- κ S)copper(I) chloride. **Acta Crystallographica, Section E: Structure Reports Online**, v. 60, p. 1057-1059, 2004.
- 61 WEININGER, M. S.; HUNT, G. W.; AMMA, E. L. Crystal and molecular structure of tris(ethylenethiourea)copper(I) sulfate and tris(tetramethylthiourea)copper(I) tetrafluoroborate. Examples of trigonal planar copper(I) stereochemistry. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, v. 20, p. 1140 -1141, 1972.
- 62 KAMARA, R. et al. Structure of copper(I) complexes with thiourea. I. Tris(N,N'-diethylthiourea)-copper(I) sulfate $\text{Cu}[\text{SC}(\text{NHC}_2\text{H}_5)_2]_3 \cdot \frac{1}{2}\text{SO}_4$. **Bulletin des Societes Chimiques Belges**, v. 91, p. 339-340, 1982.
- 63 FILINCHUK, Y. E. et al. Copper(I) nitrate π -complexes with allylthiourea: synthesis and crystal structure of $[\text{Cu}(\text{C}_3\text{H}_5\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2)(\text{MeCN})]\text{NO}_3$ and $[\text{Cu}(\text{C}_3\text{H}_5\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2)_3]\text{NO}_3$. **Russian Journal of Coordination Chemistry**, v. 22, p. 815-820, 1996.
- 64 ATKINSON, E. R. et al. Tris(1-methylimidazoline-2(3H)-thione)copper(I) nitrate: preparation, thermal analysis and crystal structure. **Inorganica Chimica Acta**, v. 98, p. 35-41, 1985.
- 65 OKAYA, Y.; KNOBLER, C. B. Refinement of the crystal structure of tris(thiourea)copper(I) chloride. **Acta Crystallographica**, v. 17, p. 928-930, 1964.
- 66 MINDER, W.; STOCKER, E. Z. A study of trithiourea-cuprous chloride. **Zeitschrift fuer Kristallographie, Kristallgeometrie, Kristallphysik, Kristallchemie**, v. 94, p. 137-142, 1936.
- 67 LAKSHMI, S. et al. Synthesis and structural analysis of tetrathiourea-copper(I) chloride. **X-Ray Structure Analysis Online**, v. 19, p. 19-20, 2003.
- 68 CAVALCA, L.; NARDELLI, M.; BRAIBANTI, A. Tris(thiourea)copper(I) halides. **Gazzetta Chimica Italiana**, v. 87, p. 146-148, 1957.
- 69 BOMBICZ, P. et al. Synthesis, vibrational spectra and X-ray structures of copper(I) thiourea complexes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 357, p. 513- 525, 2004.
- 70 HANIC, F.; DURCANSKÁ, E. Crystal structure of tris(thiourea)copper(I) perchlorate, $\text{Cu}(\text{SCN}_2\text{H}_4)_3\text{ClO}_4$. **Inorganica Chimica Acta**, v. 3, p. 293-298, 1969.
-

- 71 TAYLOR, I. F.; WEININGER, M. S.; AMMA, E. L. Preparation, crystal structure, and bonding in the dimers of tris(thiourea) coppers(I) tetrafluoroborate and tris(s-dimethylthiourea) copper(I) tetrafluoroborate. **Inorganic Chemistry**, v. 13, p. 2835- 2842, 1974.
- 72 VAN MEERSSCHE, M. et al. X-ray structure determination of copper(I) complexes with thiourea. II. Hexakis(thiourea)dicopper(I)sulfate monohydrate $\text{Cu}_2[\text{SC}(\text{NH}_2)_2]_6\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. **Bulletin des Societes Chimiques Belges**, v. 91, p. 547-552, 1982.
- 73 RAPER, E. S.; WILSON, J. D.; CLEGG, W. [Bis{bis(imidazolidine-2-thione)- μ -2-(imidazolidine-2-thione)copper(I)}] diperchlorate: synthesis and crystal structure. **Inorganica Chimica Acta**, v. 194, p. 51-55, 1992.
- 74 OLIINIK, V. V. et al. The π -complex of copper(I) bromide with diallyl sulfide $5\text{CuBr}_2\text{DAS}$: synthesis and crystal structure. **Russian Journal of Coordination Chemistry**, v. 23, p. 511-515, 1997.
- 75 FILINCHUK, Y. E.; OLIINIK, V. V.; SCHOLLMEIER, D. Copper(I) nitrate complexes. Synthesis and crystal structure of $[\text{Cu}_2(\mu\text{-DATU})_2(\text{DATU})_4](\text{NO}_3)_2$ (DATU = N,N'-diallylthiourea). **Russian Journal of Coordination Chemistry**, v. 25, p. 209-213, 1999.
- 76 RAPER, E. S. et al. Tetrakis(1-methylimidazoline-2-thione)- μ -2-bis(1-methylimidazoline-2-thione)dicopper(I) tetrafluoroborate: preparation, thermal analysis and crystal structure. **Inorganica Chimica Acta**, v. 143, p. 95-100, 1988.
- 77 GIRLING, R. L.; AMMA, E. L. Tetrakis(1-methylimidazoline-2-thione)- μ -2-bis(1-methylimidazoline-2-thione)dicopper(I) tetrafluoroborate: preparation, thermal analysis and crystal structure. **Inorganica Chimica Acta**, v. 10, p. 335- 340, 1971.
- 78 FUN, H-K. et al. Tris(N,N'-diethylthiourea-S)iodocopper(I) and tris(N,N'-diethylthiourea-S)iodosilver(I). **Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications**, v. 54, p. 453- 456, 1998.
- 79 BOWMAKER, G. A. et al. Crystal structures and vibrational spectroscopy of copper(I) thiourea complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 48, p. 350-368, 2009.
- 80 FERRARI, M. B.; GASPARRI, G. F. **Crystal Structure Communications**, v. 5, p. 935- 940, 1976.
- 81 ATKINSON, E. R. et al. Tetrakis[1-methylimidazoline-2(3H)-thione]- μ -2-[1-methylimidazoline-2(3H)-thione]dicopper(I) sulfate trihydrate: preparation, thermal analysis and crystal structure. **Inorganica Chimica Acta**, v. 100, p. 285-291, 1985.
-

- 82 PALIVAN, C. et al. Oxidation of a tricoordinated CuI complex to a tetracoordinated Cu(II) species. **Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions**, v. 91, p. 2155-2160, 1995.
- 83 BATTAGLIA, L. P. et al. The crystal and molecular structure of chlorobis(N-ethyl-1,3-imidazolidine-2-thione)copper(I). **Transition Metal Chemistry**, v. 4, p. 264-266, 1979.
- 84 HUSSAIN, M. S.; AL-ARFAJ, A. R.; HOSSAIN, M. L. Mixed-ligand complexes of copper(I) with heterocyclic thiones. **Transition Metal Chemistry**, v. 15, p. 264-269, 1990.
- 85 RAMAPRABHU, S.; LUCKEN, E. A. C.; BERNARDINELLI, G. Copper-63 nuclear quadrupole resonance frequencies and molecular geometries of three-coordinate complexes of copper(I) halides with N-alkylimidazolidinethione and thiazolidinethione ligands. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions: Inorganic Chemistry**, v. 1, p. 115-121, 1995.
- 86 DEVILLANOVA, F. A. et al. N,N'-Dialkyl-substituted imidazolidine-2-thione-copper(I) complexes. X-ray analysis of chlorobis(N,N'-dimethylimidazolidine-2-thione)copper(I). **Transition Metal Chemistry**, v. 5, p. 362-364, 1980.
- 87 BRET, J-M. et al. Nuclear quadrupole resonance of several copper(I) complexes with heterocyclic thioamido ligands. Crystal structure of chlorobis[tetrahydro-1H-pyrimidine-2-thione]copper(I). **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions: Inorganic Chemistry**, v. 2, p. 301-304, 1983.
- 88 AKRIVOS, P. D. et al. Synthesis and reactivity of trigonal copper(I) compounds. Crystal structure of bis(tetrahydropyrimidine-2-thione)copper(I) bromide. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 36, p. 259-266, 1995.
- 89 RAMAPRABHU, S.; LUCKEN, E. A. C.; BERNARDINELLI, G. Copper-63,65 nuclear quadrupole resonance studies of copper(I) complexes with sulfur-containing ligands. Part 2. Bis(1-alkylimidazolidine-2-thione)copper(I) iodides and related compounds. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions: Inorganic Chemistry**, v. 8, p. 1185-1190, 1993.
- 90 DUBLER, E.; BENSCH, W. Bis(N,N'-dimethylthiourea)copper nitrate, a copper(I) complex exhibiting infinite chains of edge-sharing CuS_4 tetrahedra. **Inorganica Chimica Acta**, v. 125, p. 37-42, 1986.
- 91 SPOFFORD, W. A.; AMMA, E. L. Crystal structure of bis(thiourea)copper(I) chloride. **Acta Crystallographica, Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry**, v. 26, p. 1474-1483, 1970.
- 92 LOBANA, T. S. et al. versatility of heterocyclic thioamides in the construction of a trinuclear cluster $[\text{Cu}_3\text{I}_3(\text{dppe})_3(\text{SC}_5\text{H}_4\text{NH})]$ and CuI linear polymers
-

$\{\text{Cu}_6(\text{SC}_5\text{H}_4\text{NH})_6\text{I}_6\}n2n\text{CH}_3\text{CN}$ and $\{\text{CuI}_6(\text{SC}_3\text{H}_6\text{N}_2)_6\text{X}_6\}n$ ($\text{X} = \text{Br}, \text{I}$). **Inorganic Chemistry**, v. 44, p. 1914-1921, 2005.

93 JIA, D.; ZHANG, Y.; DENG, J. Copper(I) halide complexes with a sterically hindered thiourea: synthesis and crystal structures of $[\text{Cu}(\text{dchtu})(2)\text{Cl}]$ and $[\text{Cu}(\text{dchtu})(2)\text{Br}]$ ($\text{dchtu} = \text{N,N}'\text{-dicyclohexylthiourea}$). **Journal of Coordination Chemistry**, v. 60, p. 833-841, 2007.

94 RAMAPRABHU, S. et al. N-Alkylimidazolidine-2-thione dihalogenocuprate anions. Preparation, structure and nuclear quadrupole resonance spectra. **Journal of Chemical Research, Synopses**, v. 10, p. 368-369, 1994.

95 GRIFFITH, E. H.; HUNT, G. W.; AMMA, E. L. The adamantane structure in polynuclear Cu_4S_6 cores: the crystal and molecular structures of $\text{Cu}_4[\text{SC}(\text{NH}_2)_2]_6(\text{NO}_3)_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ and $\text{Cu}_4[\text{SC}(\text{NH}_2)_2]_9(\text{NO}_3)_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, v. 12, p. 432-433, 1976.

96 VAN MEERSSCHE, M.; KAMARA, R.; GERMAIN, G. X-ray structure determination of copper(I) complexes with thiourea. III. Complexes containing $\text{Cu}_4(\text{tu})^{64+}$ cations with adamantane structure: A. Hexakis(thiourea)tetracopper(I)(bis-bisulfate)sulfate monohydrate $\text{Cu}_4[\text{SC}(\text{NH}_2)_2]_6(\text{HSO}_4)_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. B. Hexakis(thiourea)tetracopper(I)sulfate dihydrate $\text{Cu}_4[\text{SC}(\text{NH}_2)_2]_6(\text{SO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. **Bulletin des Societes Chimiques Belges**, v. 91, p. 553-564, 1982.

97 DECLERCQ, J. P.; KAMARA, R.; MOREAUX, C. The structure of two complexes of copper(I) with thiourea. Determination of a planar polymeric cation $[\text{Cu}_8(\text{tu})^{158+}]n$. **Acta Crystallographica, Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry**, v. 34, p. 1036-1037, 1978.

98 OLIJNYK, V. V.; FILINCHUK, Y. E.; PANDIAK, N. L. Z. Synthesis and crystal structure of hexakis(N-allylthiourea)tetracopper(I) tetratrifluoromethanesulfonate, $[\text{Cu}_4\{\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2\}_6](\text{SO}_3\text{CF}_2)_4$. **Zeitschrift fuer Anorganische und Allgemeine Chemie**, v. 629, p. 1904-1905, 2003.

99 KITAGAWA, S. et al. Synthesis and crystal structures of tetra- and hexanuclear copper(I) complexes of pyrimidine derivatives, $[\text{Cu}_4(\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2\text{S})_4](\text{ClO}_4)_4$ and $[\text{Cu}_6(\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_2\text{OS})_6]$. **Inorganica Chimica Acta**, v. 197, p. 169-175, 1992.

100 FILINCHUK, Y. E. et al. Thiourea N- and S-derivatives as ligands: synthesis and crystal structure of $4\text{CuCl}_6\text{All-NHCSNH}_2$ and $[(\text{All-NH})_2\text{C-S-C}_2\text{H}_5]\text{Cu}_2\text{Cl}_x\text{Br}_{3-x}$. **Russian Journal of Coordination Chemistry**, v. 27, p. 126-134, 2001.

101 PAKAWATCHAI, C. et al. Hexakis(μ -N-ethylthiourea-S)tetrakis[iodocopper(I)] monohydrate. **Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications**, v. 54, p. 1750-1752, 1998.

- 102 BOTT, R. C. et al. Crystal structure of $[\text{Cu}_4(\text{tu})_7](\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ and vibrational spectroscopic studies of some copper(I) thiourea complexes. **Inorganic Chemistry**, v. 37, p. 651- 657, 1998.
- 103 CRUMBLISS, A. L. et al. Preparation and x-ray crystal structure of a novel tetranuclear copper(I) ethylenethiourea cluster complex, μ_4 -ethylenethiourea-cyclo-tetrakis- μ -(ethylenethiourea)tetrakis[ethylenethiourea copper(I)] nitrate hexahydrate. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, v. 14, p. 545- 546, 1974.
- 104 VRANKA, R. G.; AMMA, E. L. Electron-deficient bonding involving sulfur atoms. II. The crystal structure of $\text{Cu}_4[\text{SC}(\text{NH}_2)_2]_9(\text{NO}_3)_4$. **Journal of the American Chemical Society**, v. 88, p. 4270-4271, 1966.
- 105 RAPER, E. S. et al. Preparation, spectroscopy and crystal structure of a novel tetranuclear copper(I) benzimidazoline-2-thione complex: cyclo-hexakis- μ_2 -(benzimidazoline-2-thione)tetrakis[(benzimidazoline-2-thione)copper(I)] perchlorate quatradehydrate. **Inorganica Chimica Acta**, v. 149, p. 265-271, 1988.
- 106 GASH, A. G. et al. Six-membered tricopper trisulfur (Cu_3S_3) ring in decakis(thiourea)tetracopper(I) hexafluorosilicate monohydrate. X-ray crystallographic structure determination. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, v. 7, p. 256-257, 1973.
- 107 PIRO, O. E. et al. X-ray diffraction study of copper(I) thiourea complexes formed in sulfate-containing acid solutions. **Acta Crystallographica, Section B: Structural Science**, v. 56, p. 993-997, 2000.
- 108 ATHIMOOLAM, S. et al. Tetrakis(μ_3 -thiourea)bis(μ_2 -thiourea)octakis(thiourea)hexacopper(I) hexakis(perchlorate). **Acta Crystallographica, Section E: Structure Reports Online**, v. 61, p. 2014-2017, 2005.
- 109 NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. **Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts**: approved standard-NCCLS document M27-A2. 2nd ed. Villanova: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2002.
- 110 STOCKER, F. B.; TROESTER, M. A.; BRITTON, D. Crystal structures of a family of new copper(i) cyanide complexes of thiourea and substituted thioureas. **Inorganic Chemistry**, v. 35, p. 3145-3153, 1996.
- 111 KRUNKS, M. et al. Thermal decomposition of copper(I) thiocarbamide chloride hemihydrate. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 53, p. 355-364, 1998.
-

112 KURNAKOW, N. Ueber complexe Metallbasen, Erste Abhandlung. **Journal Praktical Chemical**, v. 50, p. 481-507, 1894.

113 YAMAGUCHI, A. et al. Infrared absorption spectra of inorganic coordination complexes. XIV. Infrared studies of some metal thiourea complexes. **Journal of American Chemical Society**, v. 80, p. 527-529, 1957.

114 OOI, S. et al. The crystal structure of tetra-thiourea-Palladium(II) chloride, $[\text{Pd}(\text{SCN}_2\text{H}_4)_4]\text{Cl}_2$. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 33, p. 861-862, 1960.

115 SCHAFER, M.; CURRAN, C. Infrared spectra of complexes of metal halides with tetramethylurea and tetramethylthiourea. **Inorganic Chemistry**, v. 5, p. 265-268, Feb. 1965.

116 FLINT, C. D.; GOODGAME, M. Infrared spectra ($400\text{--}135\text{ cm}^{-1}$) of some thiourea coordination complexes. **Journal of Chemical Society**, v. 6, p. 744-747, 1966.

117 HENDRA, P. J.; JOVIC, Z. Laser raman and infrared spectra of some thiourea and selenourea complexes of Platinum (II) and Palladium (II). **Spectrochimica Acta Part A-Molecular Spectroscopy**, v. 24, p. 1713-1720, 1968.

118 ADAMS, D. M.; CORNELL, J. B. Metal-sulphur vibrations. Part I. Far-infrared spectra of some complexes of thiourea and ethylenethiourea (imidazolidine-2-thione). **Journal Chemical Society**, v. 6, p. 884-889, 1967.

119 WATT, G. W.; THOMPSON, J. S. Interaction of liquid ammonia and urea and thiourea complexes of copper(I) and (II), silver(I), zinc(II), nickel(II) and palladium(II). **Journal of Inorganic & Nuclear Chemistry**, v. 33, p. 1319-1323, 1971.

120 MARCOTRIGIANO, G.; BATTISTU, R.; PEYRONEL, G. Binuclear halogen-bridged complexes of palladium(ii) with thiourea - $\text{Pd}_2\text{Tu}_2\text{X}_4$ and their bridge-splitting reactions. **Journal of Inorganic & Nuclear Chemistry**, v. 35, p. 2265-2270, 1973.

121 KHAN, M. M. Penta-coordinate complexes of Palladium (II) chloride with sulfur (naphthyl thiourea) and nitrogen (heterocyclic amines) containing ligands. **Journal of Inorganic & Nuclear Chemistry**, v. 36, p. 299-302, 1974.

122 AL-ALLAF, T. A. K.; MUSTAFA, I. A.; ALMUKHTAR, S. E. Studies on Platinum(II) and Palladium(II) complexes of some N,N'-disubstituted thiourea derivatives. **Transition Metal Chemistry**, v. 18, p. 1-5, Feb. 1993.

123 SALAS, J. M. et al. Spectroscopic, thermal, and X-ray-diffraction studies of tetrakis(thiourea)palladium chloride bis(5,7-dimethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine dihydrate). **Journal of Chemical Crystallography**, v. 24, p. 669-673, Oct. 1994.

- 124 CHIUSOLI, G. P.; VENTUREL, C.; MERZONI, S. A novel synthesis of dimethyl maleate and dimethyl muconate. **Chemistry & Industry**, v. 29, p. 977-979, 1968.
- 125 CHIUSOLI, G. P. et al. Palladium-catalyzed carbonylation of alkynes .2. Aspects of additive, oxidative, and reductive carbonylation. **Gazzetta Chimica Italiana**, v. 115, p. 691-696, 1985.
- 126 DE MUNNO, G.; GABRIELE, B.; SALERNO, G. X-ray structure of palladium(II) tetrakis-thiourea iodide, catalyst for carbonylation reactions. **Inorganica Chimica Acta**, v. 234, p. 181-183, 1995.
- 127 GABRIELE, B. et al. Combined oxidative and reductive carbonylation of terminal alkynes with Palladium iodide-thiourea catalysts. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 503, p. 21-28, Nov. 1995.
- 128 COSTA, M. et al. Palladium-catalyzed ring-closure to a naphthofuranoneacetic ester by selective carbonylation of diacetylenic precursors. **Journal of Molecular Catalysis**, v. 78, p. 151-158, Jan. 1993.
- 129 GABRIELE, B. et al. A new synthesis of trimethyl aconitate by Palladium-catalyzed triple carbonylation of propynyl alcohol. **Journal of Chemical Society, Chemical Communications**, v. 14, p. 1007-1008, July 1992.
- 130 SHOUKRY, A. et al. Kinetics and mechanisms of the ligand substitution reactions of bis(amine)(cyclobutane-1,1-dicarboxylato)palladium(II). **Journal Of The Chemical Society-Dalton Transactions**, v. 18, p. 3105-3112, Sept. 1998.
- 131 CUSUMANO, M. et al. Catalysis and inhibition of ligand substitution in palladium(II) square-planar complexes: Effects of DNA. **Journal Of The American Chemical Society**, v. 123, p. 1914-1919, Mar. 2001.
- 132 CUSUMANO, M. et al. The reaction of (bipyridyl)palladium(II) complexes with thiourea influence of DNA and other polyanions on the rate of reaction. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2, p. 278-284, Jan. 2005.
- 133 RUIZ, J. et al. New thiocarbarnate and thioureate palladium and platinum complexes: synthesis and use as metalloligands. Unprecedented coordination of the thioureate ligand in $[(C_6F_5)_2Pd\{\mu(2),\eta(2)-SC(NMe_2)NPh\}Pd(C_6F_5)(bpzm)]$. **Inorganica Chimica Acta**, v. 357, p. 2331-2338, June 2004.
- 134 FUKS, L. et al. Experimental and quantum chemical studies of structure and vibrational spectra of platinum(II) and palladium(II) thiourea chlorides. **Journal of Molecular Structure**, v. 740, p. 229-235, Apr. 2005.
-

- 135 MORO, A. C. et al. Supramolecular assemblies of cis-palladium complexes dominated by C-H...Cl interactions. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 9, p. 493-496, 2006.
- 136 GODOY NETTO, A.V. de et al. Self-assembly of Pd(II) pyrazolyl complexes to 1-D hydrogen-bonded coordination polymers. **Inorganica Chimica Acta**, v. 350, p. 252-258, 2003.
- 137 NADEEM, S. et al. Tetrakis(thiourea-kappa S)palladium(II) dithiocyanate. **Acta Crystallographica Section E-Structure Reports Online**, v. 64, p. 698-768, May 2008.
- 138 HECK, R. F. **Palladium reagents in organic synthesis: best synthetic methods**. London: Academic Press, 1985.
- 139 SILVERSTEIN, R. M. **Spectrometric identification of organic compounds**. 6th ed. New York : John Wiley, 1998.
- 140 BROWN, B. T.; KATEKAR, G. F. Slow rotation about the C---N bond in thioureas. **Tetrahedron Letters**, v. 10, p. 2343-2344, 1969.
- 141 TOMPA, A. S.; BAREFOOT, R. D.; PRICE, E. Hindered Rotation in N-Methylthiourea. **Journal of Physical Chemistry**, v. 73, p. 435-438, 1969.
- 142 NAKAMOTO, K. **Infrared and raman spectra of inorganic and coordination compounds**. 4th ed. New York: John Wiley & Sons, 1986.
- 143 NORBURY, A. H. Coordination chemistry of cyanate, thiocyanate, and selenocyanate ions. **Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry**, v.17, p. 231-386, 1975.
- 144 BAILEY, R. A. et al. Infrared spectra of complexes of the thiocyanate and related ions. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 6, p. 407-445, 1971.
- 145 KARGOL, J. A.; CRECELY, R. W.; BURMEISTER, J. L. ^{13}C nuclear magnetic resonance spectra of coordinated thiocyanate. **Inorganica Chimica Acta**, v. 25, p. 109-110, 1977.
- 146 COYER, M. J.; HERBER, R. H.; COHEN, S. Pt(II)[(2,2'-bpy)(NCO) $_2$] (2,2'-bpy = 2,2'-bipyridyl): an X-ray structure, NMR and FT-IR determination of pseudohalide bonding. **Inorganica Chimica Acta**, v. 175, p. 47-55, 1990.
- 147 WHIFFEN, D. H. Vibrational frequencies and thermodynamic properties of fluoro-, chloro-, bromo-, and iodobenzene. **Journal of the Chemical Society**, v. 67, p. 1350-1356, 1956.
-

- 148 AHMAD, S.; ISAB, A. A.; ASHRAF, W. Multinuclear NMR (^1H , ^{13}C , ^{15}N and ^{107}Ag) studies of the silver cyanide complexes of thiourea and substituted thioureas. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 5, p. 816–819, 2002.
- 149 MIDO, Y. et al. The *cis* form of IV-methylthiourea in the solid state: Raman spectroscopy, X-ray diffraction and *ab initio* molecular orbital calculations. **Journal of Molecular Structure**, v. 415, p. 215-223, 1997.
- 150 MOLOTO, M. J. et al. Synthesis and characterisation of some N-alkyl/aryl and N,N-dialkyl/aryl thiourea cadmium(II) complexes: the single crystal X-ray structures of $[\text{CdCl}_2(\text{CS}(\text{NH}_2)\text{NHCH}_3)_2]_n$ and $[\text{CdCl}_2(\text{CS}(\text{NH}_2)\text{NHCH}_2\text{CH}_3)_2]$. **Polyhedron**, v. 22, p. 595-603, 2003.
- 151 MENDES, I. C. et al. Coordination to copper(II) strongly enhances the *in vitro* antimicrobial activity of pyridine-derived N(4)-tolyl thiosemicarbazones. **Polyhedron**, v. 26, p. 3263-3270, 2007.
- 152 CREAVER, B. S. et al. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of a series of substituted coumarin-3-carboxylatosilver(I) complexes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 359, p. 3976-3984, 2006.
- 153 RODRÍGUEZ-ARGÜELLES, M.C. et al. Copper complexes of imidazole-2-, pyrrole-2- and indol-3-carbaldehyde thiosemicarbazones: Inhibitory activity against fungi and bacteria. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 99, p. 2231-2239, 2005.
- 154 COYLE, B. et al. Mode of anti-fungal activity of 1,10-phenanthroline and its Cu(II), Mn(II) and Ag(I) complexes. **BioMetals**, v. 16, p. 321-329, 2003.
- 155 GERAGHTY, M. et al. Synthesis and antimicrobial activity of copper(II) and manganese(II) α,ω -dicarboxylate complexes. **BioMetals**, v. 13, p. 1-8, 2000.
-