

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta tese  
será disponibilizado somente a partir  
de 24/08/2023.



Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
Instituto de Química – Araraquara



Jecika Maciel Velasques

**COMPOSTOS DE PALÁDIO(II) CONTENDO TETRALONAOXIMA  
ORTOMETALADA, TIOSSEMICARBAZONA E FOSFINAS  
TERCIÁRIAS: SÍNTESE, ESTUDO ESTRUTURAL E AVALIAÇÃO  
DA AÇÃO ANTITUMORAL**

Araraquara  
2022

**Jecika Maciel Velasques**

**COMPOSTOS DE PALÁDIO(II) CONTENDO TETRALONAOXIMA  
ORTOMETALADA, LIGANTES FOSFÍNICOS E  
TIOSEMICARBAZONA: SÍNTESE, ESTUDO ESTRUTURAL E  
AVALIAÇÃO DA AÇÃO ANTITUMORAL**

Tese apresentada ao Instituto de Química da  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de  
Mesquita Filho”, como parte dos requisitos  
para obtenção do título de Doutor em Química.

**Orientador:** Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto  
**Coorientador:** Prof. Dr. *rer. nat.* Adriano Bof de Oliveira

**Araraquara  
2022**

V434c Velasques, Jecika Maciel  
Compostos de Paládio(II) contendo tetralonaoxima ortometalada,  
tiossemicarbazona e fosfinas terciárias: síntese, estudo estrutural e avaliação  
da ação antitumoral / Jecika Maciel Velasques. – Araraquara, 2022  
290 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de  
Química, Araraquara  
Orientador: Adelino Vieira de Godoy Netto  
Coorientador: Adriano Bof de Oliveira

1. Paládio. 2. Compostos organometálicos. 3. Compostos bioativos. 4.  
Tiossemicarbazonas. 5. Oximas. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Química,  
Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.



UNIVERSIDADE ESTADUAL  
PAULISTA

Câmpus de  
Araraquara



### CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE:

"Compostos de Paládio(II) Contendo Tetralonoxima  
Ortometalada, Tiossemicarbazona e Fosfinas  
Terciárias: Síntese, Estudo Estrutural e Avaliação da  
Ação Antitumoral"

**AUTORA: JECIKA MACIEL VELASQUES**

**ORIENTADOR: ADELINO VIEIRA DE GODOY NETTO**

**COORIENTADOR: ADRIANO BOF DE OLIVEIRA**

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em QUÍMICA, pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. ADELINO VIEIRA DE GODOY NETTO (Participação Virtual)  
Departamento de Química Analítica Físico-Química e Inorgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Profª Drª VANESSA CARRATU GERVINI (Participação Virtual)  
Departamento de Química e Alimentos / Universidade Federal do Rio Grande - FURG - Rio Grande

Prof. Dr. FILLIPE VIEIRA ROCHA (Participação Virtual)  
Departamento de Química / Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia - UFSCar - São Carlos



UNIVERSIDADE ESTADUAL  
PAULISTA

Campus de  
Araraquara



Prof. Dr ANDERSON MARTINEZ SANTANA (Participação Virtual)  
Departamento de Química / Universidade Federal do Mato Grosso - UFMT - Cuiabá

Prof. Dr. EDUARDO TONON DE ALMEIDA (Participação Virtual)  
Departamento de Química / Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL - Alfenas

Araraquara, 24 de fevereiro de 2022

## DADOS CURRICULARES

### DADOS PESSOAIS

**Nome:** Jecika Maciel Velasques

**Data de Nascimento:** 26/07/1993

**Nacionalidade:** Brasileira

**Naturalidade:** Santana do Livramento/RS

**Citações bibliográficas:** VELASQUES, J. M.; VELASQUES, JECIKA MACIEL; MACIEL VELASQUES, JECIKA.

### FORMAÇÃO ACADÊMICA

**2017-atual**     Doutorado em química  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de mesquita Filho”, IQ-UNESP, Campus de Araraquara  
**Projeto:** Compostos de Pd(II) contendo tetralonaoxima ortometalada, ligantes fosfínicos e tiossemicarbazona: síntese, estudo estrutural e avaliação da ação antitumoral.

**Orientador:** Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto

**Co-orientador:** Prof. Dr. *rer nat.* Adriano Bof de Oliveira

**2015-2017**     Mestrado em Química  
Universidade Federal do Rio Grande, EQA-FURG, Campus Carreiros.  
**Projeto:** Estudo de estruturas cristalinas e supramolecularidade de compostos bases de schiff derivados de isatina.

**Orientadora:** Prof. Dr<sup>a</sup>. Vanessa Carratu Gervini

**Co-orientador:** Prof. Dr. *rer nat.* Adriano Bof de Oliveira

**2011-2015**     Bacharelado em Química  
Universidade Federal do Rio Grande, EQA-FURG, Campus Carreiros.  
**Trabalho de conclusão:** Síntese e caracterização espectroscópica de ligantes derivados de isatinas halogenadas-tiossemicarbazonas e seus complexos de Zn(II), Cd(II) e Hg(II).

**Orientadora:** Prof. Dr<sup>a</sup>. Vanessa Carratu Gervini

**Co-orientadora:** MSc. Viviane Bittencourt

**ATUAÇÃO PROFISSIONAL*****Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP***

|                    |                                                                                                                    |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>2017- atual</b> | <b>Doutoranda:</b> bolsista de doutorado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES; |
| <b>2021-atual</b>  | <b>Docente auxiliar:</b> Bolsista didático do Departamento de Analítica, Físico-química e Inorgânica.              |
| <b>2020-2021</b>   | <b>Docente auxiliar:</b> Programa de Aperfeiçoamento e Apoio à Docência no Ensino Superior – PAADES (A);           |
| <b>2019-2020</b>   | <b>Docente auxiliar:</b> Programa de Aperfeiçoamento e Apoio à Docência no Ensino Superior – PAADES (A);           |
| <b>2020-2020</b>   | <b>Avaliador de painéis:</b> CIC – Congresso de Iniciação Científica IQ-Ar;                                        |
| <b>2019-2019</b>   | <b>Avaliador de painéis:</b> CIC – Congresso de Iniciação Científica IQ-Ar;                                        |
| <b>2018-2018</b>   | <b>Estágio docência:</b> Departamento de Química Geral e Inorgânica;                                               |

***Associação Cursinho de Educação Popular – ACEP***

|                    |                                                                  |
|--------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>2020- atual</b> | <b>Professora Voluntária:</b> Cursinho pré-vestibular Maximus.   |
| <b>2022- atual</b> | <b>Coordenadora Científica:</b> Cursinho pré-vestibular Maximus. |

***Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária – Embrapa Clima Temperado***

|                  |                                      |
|------------------|--------------------------------------|
| <b>2014-2014</b> | <b>Estagiária:</b> Central Analítica |
|------------------|--------------------------------------|

***Universidade Federal do Rio Grande – FURG***

|                  |                                                                                                                  |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>2011-2012</b> | <b>Monitora:</b> Disciplina de Química Geral                                                                     |
| <b>2011-2014</b> | <b>Bolsista de Iniciação Científica:</b> Laboratório de Síntese e Caracterização Inorgânica- LCSi.               |
| <b>2015-2017</b> | <b>Mestranda:</b> bolsista de mestrado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES. |

**Prêmios e Títulos**

**2018**                    **Best Pôster:** Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry / VI Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry / Brazilian Meeting on Rare Earths, SBQ – Divisão de Química Inorgânica.

**Orientações:**

**2018-2019**            **Jéssica Souza**  
*Síntese, estudo estrutural e avaliação da atividade biológica de compostos ciclopaladados contendo oximas ortometaladas e ligantes piridínicos.*

**ATIVIDADES ACADÊMICAS RELEVANTES**

**Artigos científicos publicados em periódicos**

1. **VELASQUES, JECIKA MACIEL**; SOUZA, RONAN; SILVA, DÉBORA; FARIAS, RENAN; ZANETTI, RENAN; MOREIRA, MARIETE; ELLENA, JAVIER; PEREIRA, JOSÉ; MAURO, ANTÔNIO; OLIVEIRA, ADRIANO; NETTO, ADELINO. Orthopalladated tetralone oxime compounds bearing tertiary phosphines: Synthesis, structure, biological and *in silico* studies. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 958, 2022.
2. **VELASQUES, JECIKA MACIEL**; GERVINI, VANESSA CARRATU; BORTOLUZZI, ADAILTON JOÃO; FARIAS, RENAN LIRA DE; OLIVEIRA, ADRIANO BOF DE. Crystal structure of (3 *E*)-5-nitro-3-(2-phenylhydrazinylidene)-1*H*-indol-2(3*H*)-one. **Acta Crystallographica Section E, Crystallographic Communications**, v. 73, p. 168-172, 2017.
3. **VELASQUES, JECIKA MACIEL**; GERVINI, VANESSA CARRATU; KICKOFEL, LISLIANE; FARIAS, RENAN LIRA DE; OLIVEIRA, ADRIANO BOF DE. Hirshfeld analysis and molecular docking with the RDR enzyme of 2-(5-chloro-2-oxoindolin-3-ylidene)-*N*-methylhydrazinecarbothioamide. **Acta Crystallographica Section E, Crystallographic Communications**, v. 73, p. 702-707, 2017.
4. BITTENCOURT, VIVIANE CONCEIÇÃO DUARTE DE; VICENTE, JULIANO ROSA DE MENESES; **VELASQUES, JECIKA MACIEL**; ZAMBIAZI, PRISCILA JUSSIANE; GERVINI, VANESSA CARRATU. 2-(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidene)hydrazinecarbothioamide. **Acta Crystallographica Section E**, v. 70, p. 064-065, 2014.
5. CONCEIÇÃO DUARTE DE BITTENCOURT, VIVIANE; CARRATU GERVINI, VANESSA; ROSA DE MENESES VICENTI, JULIANO; **MACIEL VELASQUES, JECIKA**; JUSSIANE ZAMBIAZI, PRISCILLA. 2-

(5-Iodo-2-oxoindolin-3-ylidene)hydrazinecarbothioamide including an unknown solvate. **Acta Crystallographica Section E**, v. 70, p. 0666-0667, 2014.

### **Trabalhos Apresentados em Congressos**

1. **VELASQUES, J. M**; SOUZA, R. F. F. DE; SILVA, D. E. S; FARIAS, R. L; MOREIRA, M. B; ELLENA, J; OLIVEIRA, A. B. DE; PEREIRA, J. C. M; NETTO, A. V. G. DE. Cyclopalladated compounds bearing tetralone oxime: synthesis, *in silico* and biological studies. In: XIX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry/ VI Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry/ VII Brazilian Meeting on Rare Earths, 2018, Fortaleza – CE.
2. KICKOFEL, L; ALMEIDA, R. M. F. C; CARVALHO, F; LIMA, Q; CORDEIRO, B; MARTINS, B; **VELASQUES, J. M**; GERVINI, V. C; BRESOLIN, L. Síntese e caracterização espectroscópica do ligante 5-bromoisatina-3-toluisulfonohidrazona e seu complexo de cobalto(II). In: XXIII Encontro de Química da Região Sul, 2016, Santa Maria - RS.
3. ALMEIDA, R. F. C; **VELASQUES, J. M**; MARTINS, B. B; BRESOLIN, L; GERVINI, V. C. Síntese e caracterização espectroscópica do ligante 5-Br-isatina-3-toluisulfono-hidrazona e de seu complexo de cobalto(II). In: 15ª Mostra de Produção Universitária: Congresso de Iniciação Científica, 2016, Rio Grande – RS.
4. MARTINS, B. B; **VELASQUES, J. M**; PIRES, F. C; ALMEIDA, R. F. C; BRESOLIN, L; GERVINI, V. C; Síntese e caracterização do ligante 5-cloro isatina-3-oxima e o complexo de zinco(II). In: 15ª Mostra de Produção Universitária: Encontro de Pós Graduação, 2016, Rio Grande – RS.
5. **VELASQUES, J. M**; KICKOFEL, L; LIMA, Q; ALMEIDA, R. F. C; PIRES, F. C; BITTENCOURT, V. C. D; MARTINS, B. B; GERVINI, V. C. Síntese e caracterização espectroscópica do ligante 5-nitroisatina-3-aminoguanidinha, 5-nitroisatina-3-semicarbazona e de seus complexos de Ti(II). In: 15ª Mostra de Produção Universitária: Encontro de Pós Graduação, 2016, Rio Grande – RS.
6. PIRES, F. C; **VELASQUES, J. M**; MARTINS, B. B; BRESOLIN, L; GERVINI, V. C. Síntese e caracterização espectroscópica na região do infravermelho do ligante 2-(1,3-dioxo-1*H*-inden-2(3*H*)-ilideno)-*N*-fenil-hidrazinacarbotioamida e seu complexo de níquel(II). In: 15ª Mostra de Produção Universitária: Congresso de Iniciação Científica, 2016, Rio Grande – RS.

7. **VELASQUES, J. M**; PACHECO, L; LINA, Q; ALMEIDA, V. Y. G; BRESOLIN, L; GERVINI, V. C. Ligante 5-nitro-isatina-3-semicarbazona e seu complexo de Ga(III): Síntese e caracterização espectroscópica. In: XXII Encontro de Química da Região Sul, 2015, Joenville – SC.
8. SANTOS, L. P. B; **VELASQUES, J. M**; BITTENCOURT, V. C. D; GONÇALVES, B. L; BRESOLIN, L; GERVINI, V. C. Síntese e caracterização espectroscópica do ligante 5-Cl-isatina-3-N(CH<sub>3</sub>)tiossemicarbazona e de seu complexo de cobre(II). In: 14ª Mostra de Produção Universitária: Congresso de Iniciação Científica, 2015, Rio Grande – RS.
9. ALMEIDA, R. F. C; BITTENCOURT, V. C. D; **VELASQUES, J. M**; GONÇALVES, B. L; BRESOLIN, L; GERVINI, V. C. 5-cloro-isatina-3-tiossemicarbazona e seu complexo de cobalto(II): síntese e caracterização espectroscópica. In: 14ª Mostra de Produção Universitária: Congresso de Iniciação Científica, 2015, Rio Grande – RS.
10. **VELASQUES, J. M**; SANTOS, L. P. B; BITTENCOURT, V. C. D; GONÇALVES, B. L; BRESOLIN, L; GERVINI, V. C. Síntese e caracterização espectroscópica do ligante 5-I-isatina-3-toluisulfonohidrazona e de seu complexo de níquel(II). In: 14ª Mostra de Produção Universitária: Encontro de Pós Graduação, 2015, Rio Grande – RS.
11. **VELASQUES, J. M**; ALMEIDA, V. Y. G; BITTENCOURT, V. C. D; GONÇALVES, B. L; BRESOLI, L; GERVINI, V. C. Ligante 5-Cl-isatina-3-tiossemicarbazona e seus complexo de Cd(II): síntese e caracterização espectroscópica. In: XXI Encontro de Química da Região Sul, 2014, Maringá - PR
12. ALMEIDA, V. Y. G; BITTENCOURT, V. C. D; **VELASQUES, J. M**; KICKOFEL, L; GONÇALVES, B. L; DIAS, G. M; GERVINI, V. C. Síntese e caracterização espectroscópica do ligante 5-cloro-isatina-3-fenil-hidrazona e seu complexo de Sn(II). In: 13ª Mostra de Produção Universitária: Congresso de Iniciação Científica, 2014, Rio Grande – RS.
13. **VELASQUES, J. M**; BITTENCOURT, V. C. D; ALMEIDA, V. Y. G; GONÇALVES, B. L; BRESOLI, L; GERVINI, V. C. 5-cloro-isatina-3-tiossemicarbazona e seu complexo de cobre(II): síntese e caracterização espectroscópica. In: 13ª Mostra de Produção Universitária: Congresso de Iniciação Científica, 2014, Rio Grande – RS.
14. BITTENCOURT, V. C. D; **VELASQUES, J. M**; ALMEIDA, V. Y. G; GONÇALVES, B. L; BRESOLIN, L; GERVINI, V. C. Síntese e caracterização espectroscópica do ligante 5-flúor-isatina-3-

- tiossemicarbazona e seu complexo de Cu(II). In: 13<sup>a</sup> Mostra de Produção Universitária: Encontro de Pós Graduação, 2014, Rio Grande – RS.
15. **VELASQUES, J. M**; BITTENCOURT, V. C.D; ALMEIDA, V. Y. G; TRIBUZY, K. C. B; BRESOLIN, L. GERVINI, V. C. Síntese e caracterização espectroscópica do ligante 5-Cl-isatina-3-tiossemicarbazona. In: XX Encontro de Química da Região Sul, 2013, Lajeado – RS.
16. **VELASQUES, J. M**; BITTENCOURT, V. C; ALMEIDA, V. Y. G; TRIBUZY, K. C; BRESOLIN, L; GERVINI, V. C. Aloxan-5-feniltiossemicarbazona e seu complexo de cobalto(II): síntese e caracterização espectroscópica. In: 12<sup>a</sup> Mostra de Produção Universitária: Congresso de Iniciação Científica, 2013, Rio Grande – RS.
17. BITTENCOURT, V. C. D; **VELASQUES, J. M**; ALMEIDA, V. Y. G; TRIBUZY, K. C; BRESOLIN, L; GERVINI, V. C. Aloxan-5-feniltiossemicarbazona e seu complexo de níquel(II): síntese e caracterização espectroscópica. In: 12<sup>a</sup> Mostra de Produção Universitária: Encontro de Pós Graduação, 2013, Rio Grande – RS.
18. ALMEIDA, V. Y. G; BITTENCOURT, V; **VELASQUES, J. M**; TRIBUZY, K. C; BRESOLIN, L; GERVINI, V. C. Síntese e caracterização espectroscópica do ligante aloxan-5-feniltiossemicarbazona e seu complexo de cobre(II). In: 12<sup>a</sup> Mostra de Produção Universitária: Congresso de Iniciação Científica, 2013, Rio Grande – RS.
19. BITTENCOURT, V. C. D; SILVA, B. C; **VELASQUES, J. M**; ACOSTA, C. M. M; BRESOLIN, L; GERVINI, V. C. Síntese e estudo estrutural do composto aloxan-5-tiossemicarbazona. In: 11<sup>a</sup> Mostra de Produção Universitária: Congresso de Iniciação Científica, 2012, Rio Grande – RS.
20. MADEIRA, V. C; SILVA, B. C; **VELASQUES, J. M**; BASTOS, M. N. T; BRESOLIN, L; CARRATU, V. S. Síntese e caracterização espectroscópica do ligante aloxan-5-tiossemicarbazona e seu complexo de cobalto(II). In: 10<sup>a</sup> Mostra de Produção Universitária: Congresso de Iniciação Científica, 2011, Rio Grande – RS.

## Dedicatória

A todos os **Professores e Mestres** que tiveram a  
grandeza de compartilhar o conhecimento,  
inspirar, apoiar e acreditar, se tornando peças  
essenciais na minha construção acadêmica.  
Este trabalho é resultado do brilhante trabalho  
de vocês.

## Agradecimentos

Primeiramente, hoje e sempre à minha FAMÍLIA, minha mãe (**Roseli Maciel**), meu irmão (**Arthur Maciel**) e a nossa cachorrinha (**Vida**). Por entenderem e aceitarem as minhas ausências durante todo o período em que estive fora de casa, por todo apoio, compreensão, carinho e amor incondicional que temos. Todo o esforço, as vitórias e as conquistas serão SEMPRE por vocês! Amo-os para sempre!

Agradeço ao meu namorado **Vitor** por todo carinho, amor, companheirismo e parceria de todos estes anos. Por sempre acreditar que sou capaz e me apoiar incondicionalmente. Amo muito você!

Agradeço ao prof. **Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto** por todo apoio, amizade, compreensão, pelas oportunidades e pela confiança depositada em mim e no meu trabalho tanto de doutorado quanto na atuação como professora. Estendo este agradecimento ao meu coorientador, prof. **Dr. Adriano Bof de Oliveira** pela amizade, apoio e por ter me indicado ao grupo de Química de Coordenação e Organometálicos.

Agradeço ao prof. **Dr. Javier Ellena** (IFSC-USP) pela colaboração nas medidas de Difração de raios X em monocristal. Igualmente agradeço à **Dra. Zumira Carneiro** (FCFRP-USP), pelos ensaios de atividade antiproliferativa.

Agradeço a TODOS os membros do grupo de pesquisa em Química de Coordenação e Organometálicos (**Ana Beatriz, Wladimir, Andressa, Manuela, Bárbara, Renan Zanetti, Renan Lira, Débora, Thales, Jéssica, Nathalia, Ana Polez e Gabriela**), pelas construtivas conversas e discussões científicas que foram fundamentais tanto para a construção deste trabalho, quanto para o meu crescimento. Em especial, agradeço a **Dra. Débora** e ao **Dr. Thales** pela amizade e colaboração na realização dos ensaios de inibição celular e lipofilicidade. Igualmente agradeço ao **Renan Zanetti** (Renanzinho) pela linda amizade que construímos, pela parceria ímpar nas aulas que ministramos para o curso de Engenharia Química e pela colaboração nos ensaios com biomoléculas. Agradeço ao meu amigo **Dr. Renan Lira** (menino docking, papermaker, Dr. Chinelo) por todas as risadas, discussões valiosas e

colaboração com os cálculos de docking molecular. Especialmente, agradeço ao meu amigo **Dr. Ronan Freire** pela amizade, pelo companheirismo e generosidade em compartilhar tanto conhecimento comigo, tua contribuição foi fundamental na construção deste trabalho e para a minha formação. Agradeço também pela amizade e contribuição à **Dra. Mariete Moreira**, sempre tão prestativa. Por fim, mas não menos importante, agradeço a minha amiga **Bárbara** que além de colega de laboratório foi minha colega de casa nos últimos 4 anos.

Agradeço igualmente aos membros do grupo das MOFs (carinhosamente, “Os Mofentos”), **Renata, Guilherme, Carol, Camila, Gil, Cristian e prof. Dra. Regina Frem**, pela amizade, parceria e momentos de descontração. Em especial, agradeço as minhas amigas do peito, **Carol e Camila** pela amizade que construímos e que, tenho certeza, será para a vida toda!

Agradeço também a todos os amigos sensacionais que o IQ-Unesp e Araraquara me deram: **Mônica** (Monicão), **Naira, Luís, Luan, Wagner, Lara e Amanda** (minhas eternas colegas de quarto).

Agradeço aos funcionários e técnicos do Instituto de Química, em especial ao **Rafael** (grande Rafa) pela amizade, pelas risadas e pelas mil e uma análises de IV. Igualmente agradeço ao **Dr. Nivaldo** por todas as análises de RMN realizadas e principalmente pelas valiosas e longas discussões (as tuas contribuições, tanto no período de coleta de dados quanto como membro na banca do exame de qualificação, foram fundamentais). Agradeço também aos técnicos dos laboratórios didáticos, **Rogério e Lígia** por todo apoio e ajuda nas aulas experimentais que ministrei.

Agradeço aos professores do Departamento de Química Inorgânica e do PPG em Química. Em especial, agradeço a prof. **Dra. Marian Davolos** e ao prof. **Dr. Marco Cebim** pelas excelentes aulas de Inorgânica, por terem me oportunizado ministrar aulas no curso de Engenharia Química e aprender tanto com esta experiência. Igualmente agradeço ao professor **Dr. Nilso Barelli**, que desde o primeiro momento se tornou um grande amigo, por todo apoio e colaboração nas aulas experimentais que ministrei para os cursos de Licenciatura e Bacharelado em Química. Agradeço também ao prof. **Dr. Antônio**

**Eduardo Mauro** pela amizade e pela grandeza em compartilhar experiências não só comigo, mas com todos os membros do grupo.

Quando se chega ao final de um ciclo, que é construído pelo somatório de tantas etapas, como o doutorado o sentimento de gratidão não se estende apenas as pessoas que foram importantes nestes últimos anos, mas em todo o processo. Diante disso, não posso deixar de agradecer a minha querida orientadora de mestrado, prof. **Dra. Vanessa Gervini**, por ter aberto as portas do Laboratório de Catálise e Síntese Inorgânica e por ter acreditado desde sempre no meu potencial. Juntamente, agradeço ao prof. **Dr. Leandro Bresolin** por ter me ensinado tanto. Meu agradecimento se estende a todos os professores do PPGQTA-FURG, cujo excepcional trabalho forneceu a mim todas as bases científicas necessárias para chegar até aqui. Verdadeiramente, muito obrigada!

Agradeço também aos amigos que a FURG me deu: **Bruninha, Juliana, Bianca, Gabi, Léo, Marinalva, Wystan e Lis**. Em especial, agradeço a prof. **Dra. Viviane Bittencourt** (serei para sempre grata a ti) por ter me possibilitado vivenciar a pesquisa em química de coordenação pela primeira vez através do teu trabalho de mestrado e doutorado, os quais tive o prazer de colaborar.

Agradeço a **TODOS os alunos** da 7ª turma de Engenharia Química, dos cursos de Química Licenciatura e Bacharelado dos últimos 3 anos e do Cursinho pré-vestibular Máximus (ACEP), os quais tive a honra e o prazer de ministrar aulas de Química Inorgânica. Saibam que vocês alimentaram em mim a minha identidade como professora e com toda a certeza aprendi mais com vocês do que vocês comigo. Muito obrigada por fazerem parte da minha formação também!

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)- Código de Financiamento 001.

**Gratidão a todos!**

***A vida é uma série de momentos que você vive como se estivesse dançando agora, em torno de cada instante passageiro. E quando você observa o que está ao seu redor, se dá conta “Acho que tive sucesso até aqui”***

Ichiro Kishimi e Fumitake Koga

## Resumo

Os metalofármacos baseados em platina indubitavelmente configuram a contribuição mais relevante da área de Química Bioinorgânica ao desenvolvimento de fármacos antitumorais aplicados a tratamentos quimioterápicos. Ainda assim, a resistência intrínseca e adquirida por algumas linhagens, a ação inespecífica e por consequência, pouco eficiente destes fármacos desencadeiam uma série de efeitos colaterais severos, representando problemáticas altamente relevantes e que tem impulsionado a busca por moléculas alternativas mais eficazes. Neste contexto, complexos de Pd(II) tem sido apontados como promissores pela similaridade deste íon metálico com o íon Pt(II) e por em geral apresentarem menor toxicidade em comparação aos fármacos baseados em platina. Visando contribuir para a pesquisa destes compostos, o presente trabalho apresenta a síntese, caracterização e avaliação do perfil antitumoral de 2 novas séries de compostos de Pt(II) com fosfinas terciárias aromáticas: monômeros ciclopaladados de fórmula geral  $[PdCl(C^2,N\text{-tetrox})PR_3]$  (**JC1-4**) e os complexos de Pd(II) de fórmula geral  $[PdCl(L1)PR_3]Cl$  (**J1-4**), onde tetrox = tetralonaoxima, L1 = vanilina-morfolina-etiltiossemicarbazona e  $PR_3$  = trifenilfosfina, tri(*p*-toluol)fosfina, tris(4-fluorofenil)fosfina, tris(4-metóxi)fenil)fosfina. Os compostos sintetizados foram caracterizados pelas técnicas espectroscópicas de IV e RMN  $^1H$ ,  $^{13}C\{^1H\}$  e  $^{31}P\{^1H\}$ , análise elementar (CHN) e DRX. Ensaios de inibição do radical DPPH demonstraram que o ligante **L1** apresenta ação antioxidante moderada [ $IC_{50}$  49,7  $\mu M$ ] enquanto os complexos não apresentam atividade. Espectros de RMN  $^1H$  e  $^{31}P\{^1H\}$  coletados em 0, 24 e 48 h evidenciaram a estabilidade dos complexos obtidos. A avaliação da ação antiproliferativa dos compostos frente as linhagens tumorais de mama (MCF-7, MDA-MB-231), pulmão (A549), próstata (DU-145) e não tumoral de pulmão (MRC-5) demonstrou que a família de ciclopaladados (**JC1-4**) exibiu melhores resultados frente a linhagem MCF-7 [ $IC_{50}$  19,22 a 26,33  $\mu M$ ], apresentando-se mais ativos em comparação a cisplatina [ $IC_{50}$  >50  $\mu M$ ]. Já a série de complexos **J1-4**, bem como o ligante **L1** apresentaram ação elevada e seletiva frente a linhagem A549 [ $IC_{50}$  19,22 a 26,33  $\mu M$ ; SI 3,64 a 54]. Estudos espectroscópicos de interação demonstraram que ambas as séries de compostos interagem fracamente com o DNA, através de ligações de natureza não covalente, preferencialmente nas regiões de sulco. Complementarmente, ensaios de interação com HSA por fluorescência e cálculos de docking molecular demonstraram a habilidade da série de compostos ciclopaladados poderem ser transportados pela proteína na região do sítio DS1. Foram obtidos os valores de log D para o ligante **L1** de  $1,61 \pm 0,05$  e para o complexo **J1**  $1,52 \pm 0,08$ , denotando o perfil lipofílico desta série de compostos. A partir dos resultados observados, os complexos **J1-4** foram considerados como mais promissores em comparação a série de monômeros **JC1-4**, demonstrando o papel farmacofórico do ligante **L1**. Ainda, com a similaridade na atividade inibitória apresentada dentre os compostos de ambas as séries pôde-se propor que as fosfinas terciárias atuam como ligantes auxiliares.

**Palavras-chave:** Complexos de Pd<sup>II</sup>, ciclopaladados, atividade biológica.

## Abstract

Platinum-based compounds undoubtedly represent the most relevant contribution in the Bioinorganic area to the development of antitumor drugs applied to chemotherapy treatments. Although, the intrinsic and acquired resistance by some tumor cells, the nonspecific and, consequently, inefficient action of these drugs trigger severe side effects, representing great problems and which have driven the research for more effective molecules. In this context, Pd(II) complexes have been pointed out as promising because of the similarity of this metal ion with Pt(II) and displaying lower toxicity compared to platinum drugs. Aiming to contribute to the research of these compounds, this work presents the synthesis, characterization and evaluation of the antitumor profile of 2 new series of Pd(II) compounds bearing tertiary phosphines: mononuclear cyclopalladated compounds of the type  $[PdCl(C^2,N\text{-tetrox})(PR_3)]$  (**JC1-4**) and Pd(II) complexes of the type  $[PdCl(L1)PR_3]Cl$  (**J1-4**) where tetrox = tetraloneoxime, **L1** = vanillin-morpholine-ethylthiosemicarbazone and  $PR_3$  = triphenylphosphine; tris(4-methylphenyl)phosphine; tris(4-fluorophenyl)phosphine, tris(4-methoxyphenyl)phosphine. The compounds have been characterized by elemental analyses, infrared (FT-IR) and  $^1H$ ,  $^{13}C\{^1H\}$  and  $^{31}P\{^1H\}$ -NMR spectroscopies and single crystal X-ray diffraction. DPPH radical inhibition assays showed that the **L1** has moderate antioxidant action [ $IC_{50}$  49.7  $\mu M$ ] while the complexes have no activity.  $^1H$  and  $^{31}P\{^1H\}$ -NMR spectra collected at 0, 24 and 48 h showed the stability of the obtained complexes. The evaluation of the antiproliferative action of the compounds against breast (MCF-7, MDA-MB-231), lung (A549), prostate (DU-145) and non-tumor lung cell (MRC-5) demonstrated that the family of cyclopalladated (**JC1-4**) showed better results against MCF-7 cells [ $IC_{50}$  19.22 a 26.33  $\mu M$ ], being more active compared to cisplatin [ $IC_{50}$  > 50  $\mu M$ ]. The **J1-4** complexes, as well as the **L1**, showed high and selective action against the A549 cells [ $IC_{50}$  19.22 a 26.33  $\mu M$ ; SI 3.64 a 54]. Interaction spectroscopic studies demonstrated that both series of compounds interact weakly with DNA, through non-covalent bonds, preferentially in the minor groove region. In addition, fluorescence spectroscopy assays and molecular docking calculations demonstrated the ability of the cyclopalladated compounds to be transported by HSA protein in the DS1 site. Log D values for **L1** of  $1.61 \pm 0.05$  and for **J1** of  $1.52 \pm 0.08$  denoting the lipophilic profile of this series of compounds. From the observed results, **J1-4** complexes were considered as more promising compared to the **JC1-4** monomers, demonstrating the pharmacophoric role of the **L1**. With the similarity in the inhibitory activity presented among the compounds of both series, it was possible to propose that tertiary phosphines act as auxiliary ligands.

**Keywords:** Pd<sup>II</sup> complexes, cyclopalladated, biological activity.

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                                                                        |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Figura 1:</b> Número estimados de novos casos de Câncer (a esquerda) e de mortes (a direita), do ano de 2020 até 2040.....                                                                                          | <b>39</b> |
| <b>Figura 2:</b> Gráficos representando estimativas para o número de casos e mortes por Câncer no ano de 2020.....                                                                                                     | <b>40</b> |
| <b>Figura 3:</b> Gráficos com estimativas para o número de casos de Câncer em 2020 e, para o número de mortes por Câncer no ano de 2019, entre homens e mulheres no Brasil.....                                        | <b>40</b> |
| <b>Figura 4:</b> Sequência de fotografias de camundongo com tumores de Sarcoma-180 tratado no oitavo dia com uma injeção intraperitoneal de cisplatina. ....                                                           | <b>44</b> |
| <b>Figura 5:</b> Representação dos adutos formados entre o DNA e a cisplatina, levando a desestabilização da estrutura da biomolécula (PDB: 1AIO). ....                                                                | <b>47</b> |
| <b>Figura 6:</b> Fármacos análogos de Pt <sup>II</sup> de 2 <sup>a</sup> e 3 <sup>a</sup> geração e estrutura cristalina da interação DNA-oxaliplatina (PDB: 1IHH). ....                                               | <b>50</b> |
| <b>Figura 7:</b> Gráficos de barras que relacionam o número de publicações associadas aos termos “metal complex” e “câncer” para as plataformas de busca: Periódicos Capes, Scifinder e Web of Science (Nov.2021)..... | <b>51</b> |
| <b>Figura 8:</b> Estruturas de metalofármacos antineoplásicos em etapa de testes clínicos. ....                                                                                                                        | <b>52</b> |
| <b>Figura 9:</b> Exemplos de compostos ciclopaladados.....                                                                                                                                                             | <b>54</b> |
| <b>Figura 10:</b> Estrutura e dados da ação antitumoral do ciclopaladado [Pd <sub>2</sub> (S <sub>7</sub> )C <sup>2</sup> ,N-dmpa) <sub>2</sub> (μ-dppe)Cl <sub>2</sub> ]. ....                                        | <b>55</b> |
| <b>Figura 11:</b> Estrutura e dados da ação antitumoral do composto [Pd(C <sup>2</sup> ,N-dmba)(Cl)(lut)] da série de ciclopaladados [Pd(C <sup>2</sup> ,N-dmba)(X)(lut)].....                                         | <b>57</b> |
| <b>Figura 12:</b> Estrutura e dados da ação antitumoral da série de ciclopaladados [Pd(C <sup>2</sup> ,N-bzox)(X)(L)]. ....                                                                                            | <b>59</b> |
| <b>Figura 13:</b> Estrutura e dados da ação antitumoral da série de ciclopaladados [Pd(C <sup>2</sup> ,N-afox)(Cl)(L)]. ....                                                                                           | <b>60</b> |
| <b>Figura 14:</b> Estrutura do fármaco Triapine® e representação de sua interação no sítio ativo da enzima RR. ....                                                                                                    | <b>62</b> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Figura 15:</b> Estrutura dos compostos 3-MBTSc e 4-NBTSc e representação de dados de ação antitumoral. ....                                                                                                                                                                                                                             | <b>63</b>  |
| <b>Figura 16:</b> Estrutura e dados da ação antitumoral dos compostos tiossemicarbazonas apresentados por Shahriar, S. M. S.; <i>et al.</i> ....                                                                                                                                                                                           | <b>64</b>  |
| <b>Figura 17:</b> Estrutura geral e dados de ação inibitória para os derivados tiossemicarbazonas apresentados por <b>(a)</b> Mohammed, F. Z.; <i>et al</i> e <b>(b)</b> Mourad, A. A. E.; <i>et al.</i> ....                                                                                                                              | <b>65</b>  |
| <b>Figura 18:</b> Estrutura geral e dados da ação antitumoral dos complexos de Pd <sup>II</sup> derivados de cinemaldeído tiossemicarbazona e trifenilfosfina. ....                                                                                                                                                                        | <b>67</b>  |
| <b>Figura 19:</b> Estrutura geral e dados de atividade antiproliferativa dos complexos de Pd <sup>II</sup> derivados de benzalcetona- <i>N</i> (4)-metil-tiossemicarbazona e ligantes fosfínicos. ....                                                                                                                                     | <b>68</b>  |
| <b>Figura 20:</b> Estruturas gerais e dados da ação antitumoral dos complexos de Pd <sup>II</sup> contendo ligante tiossemicarbazona derivado de indol. ....                                                                                                                                                                               | <b>70</b>  |
| <b>Figura 21:</b> Estruturas dos complexos mono (a) e dinuclear (b) de Pd <sup>II</sup> contendo o ligante 3,5-diacetil-1,2,4-triazol bis( <i>N</i> <sup>4</sup> , <i>N</i> <sup>4</sup> -dimetiltiossemicarbazona), trifenilfosfina e poses mais estáveis obtidas por docking molecular na região do sulco menor do DNA (PDB: 1BNA). .... | <b>70</b>  |
| <b>Figura 22:</b> Estrutura geral e dados da ação antitumoral dos complexos de Pd <sup>II</sup> contendo ligantes tiossemicarbazonas derivados de cromona e trifenilfosfina. ....                                                                                                                                                          | <b>72</b>  |
| <b>Figura 23:</b> Mecanismo proposto para a formação de compostos ciclopaladados mediado pela ativação da ligação C-H aromática. ....                                                                                                                                                                                                      | <b>95</b>  |
| <b>Figura 24:</b> Representação da isomeria <i>Z</i> ( <i>sin</i> ) e <i>E</i> ( <i>anti</i> ) para compostos oximas (R <sup>1</sup> representa o substituinte de maior prioridade segundo a regra Cahn-Ingold-Prelog) e para o ligante α-tetralonaoxima. ....                                                                             | <b>97</b>  |
| <b>Figura 25:</b> Representação do mecanismo proposto para a reação de clivagem de dímeros com pontes de halogênio e ligante ortometalado C,N-doador. ....                                                                                                                                                                                 | <b>98</b>  |
| <b>Figura 26:</b> Espectros de infravermelho obtidos para o ligante tetrox e para o dímero [Pd(C <sup>2</sup> , <i>N</i> -tetrox)(μ-Cl)] <sub>2</sub> ....                                                                                                                                                                                 | <b>102</b> |
| <b>Figura 27:</b> Espectros de infravermelho para os monômeros de fórmula geral [PdCl(C <sup>2</sup> , <i>N</i> -tetrox)PR <sub>3</sub> ]. ....                                                                                                                                                                                            | <b>104</b> |
| <b>Figura 28:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para o ciclopaladado <b>JC1</b> (14,1 T). ....                                                                                                                                                                                                                                            | <b>107</b> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Figura 29:</b> Espectro Cosy $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ para o para o ciclopiladado <b>JC1</b> (14,1 T)..                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>107</b> |
| <b>Figura 30:</b> Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para o ciclopiladado <b>JC1</b> (14,1 T).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>109</b> |
| <b>Figura 31:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ DEPT135 para o ciclopiladado <b>JC1</b> (14,1 T).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>110</b> |
| <b>Figura 32:</b> Mapa de contorno HSQC $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para o ciclopiladado <b>JC1</b> (14,1 T).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>111</b> |
| <b>Figura 33:</b> Mapa de contorno HMBC $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para o ciclopiladado <b>JC1</b> (14,1 T).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>112</b> |
| <b>Figura 34:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o ciclopiladado <b>JC2</b> (14,1 T). ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>116</b> |
| <b>Figura 35:</b> Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para o ciclopiladado <b>JC2</b> (14,1 T).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>116</b> |
| <b>Figura 36:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ DEPT135 para o ciclopiladado <b>JC2</b> (14,1 T).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>117</b> |
| <b>Figura 37:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o ciclopiladado <b>JC3</b> (14,1 T). ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>119</b> |
| <b>Figura 38:</b> Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para o ciclopiladado <b>JC3</b> (14,1 T).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>120</b> |
| <b>Figura 39:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ DEPT135 para o ciclopiladado <b>JC3</b> (14,1 T).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>120</b> |
| <b>Figura 40:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para o ciclopiladado <b>JC4</b> (14,1 T). ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>123</b> |
| <b>Figura 41:</b> Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para o ciclopiladado <b>JC4</b> (14,1 T).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>124</b> |
| <b>Figura 42:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ DEPT135 para o ciclopiladado <b>JC4</b> (14,1 T).....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>124</b> |
| <b>Figura 43:</b> Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina para o composto <b>JC3</b> , com a ligação intramolecular $\text{H}\cdots\text{Cl}$ sendo representada em linha tracejada. As elipsoides térmicas estão representadas com probabilidade de 40 %.                                                                                                                                                                                               | <b>129</b> |
| <b>Figura 44:</b> Superfície $d_{\text{norm}}$ ao redor da unidade assimétrica do composto <b>JC3</b> . Os grupos envolvidos em interações intermoleculares mais fortes são representados nas regiões de coloração vermelha. ....                                                                                                                                                                                                                                             | <b>134</b> |
| <b>Figura 45:</b> Vista parcial da estrutura cristalina do composto <b>JC3</b> formando um polímero de ligações de hidrogênio 1D ao longo do eixo cristalográfico $c$ pelas interações do tipo $\text{O}-\text{H}\cdots\text{C}$ (código de simetria: $x, y, -1+z$ ) e $\text{C}-\text{H}\cdots\text{C}$ (código de simetria: $1-x, 1-y, 2-z$ ). As ligações de hidrogênios estão representadas por linhas tracejadas. Os hidrogênios foram omitidos para maior clareza. .... | <b>135</b> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Figura 46:</b> Vista parcial na direção [100] da estrutura do composto <b>JC3</b> evidenciando as ligações do tipo CH...C (código de simetria: -1+x. y.z), CH...F (código de simetria: -1+x. y. z) e CH...N (código de simetria: 1-x. 1-y. 1-z). As ligações de hidrogênio são representadas por linhas tracejadas e os átomos de hidrogênios foram omitidos para maior clareza..... | <b>136</b> |
| <b>Figura 47:</b> Espectro de infravermelho obtido para o composto precursor do ligante <b>L1</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>144</b> |
| <b>Figura 48:</b> Espectro de infravermelho obtido para o produto final da reação de síntese de <b>L1</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>146</b> |
| <b>Figura 49:</b> Espectros de infravermelho obtidos para os complexos de fórmula geral [PdCl(L1)PR <sub>3</sub> ]Cl.....                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>149</b> |
| <b>Figura 50:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H em dms <sub>o</sub> -d <sub>6</sub> para o ligante <b>L1</b> (14,1 T).....                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>154</b> |
| <b>Figura 51:</b> Espectros obtidos com o experimento TOCSY 1D para o ligante <b>L1</b> , com irradiação nos sinais em δ 4,46 e δ 8,48 (14,1 T).....                                                                                                                                                                                                                                    | <b>155</b> |
| <b>Figura 52:</b> Espectros obtidos para o experimento HOMODEC 1D para o ligante <b>L1</b> , nas regiões de δ8,48 e δ1,16 (14,1 T).....                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>156</b> |
| <b>Figura 53:</b> Espectro obtido pelo experimento NOESY 1D avaliado sobre o sinal em δ 7,99 (14,1 T).....                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>157</b> |
| <b>Figura 54:</b> Espectro obtido pelo experimento NOESY 1D avaliado sobre o sinal em δ 4,46 (14,1 T).....                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>158</b> |
| <b>Figura 55:</b> Espectro obtido pelo experimento NOESY 1D avaliado sobre o sinal em δ 7,09 (14,1 T).....                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>159</b> |
| <b>Figura 56:</b> Espectros RMN <sup>1</sup> H do ligante <b>L1</b> em presença de D <sub>2</sub> O (14,1 T)..                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>160</b> |
| <b>Figura 57:</b> Espectro Cosy <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H obtido para o ligante <b>L1</b> (14,1 T).....                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>161</b> |
| <b>Figura 58:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} obtido para o ligante <b>L1</b> (14,1 T). ....                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>163</b> |
| <b>Figura 59:</b> Mapa de contorno HSQC <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} obtido para o ligante <b>L1</b> (14,1 T).....                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>163</b> |
| <b>Figura 60:</b> Mapa de contorno HMBC <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} obtido para o ligante <b>L1</b> (14,1 T).....                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>164</b> |
| <b>Figura 61:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H obtido para o complexo <b>J1</b> (14,1 T). ....                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>167</b> |
| <b>Figura 62:</b> Espectro de RMN <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H} obtido para o complexo <b>J1</b> (14,1 T)....                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>168</b> |
| <b>Figura 63:</b> Espectro RMN <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} (DEPT135) para o complexo <b>J1</b> (14,1 T). ....                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>171</b> |

|                                                                                                                                                                                                     |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Figura 64:</b> Mapa de contorno HSQC $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ obtido para o complexo <b>J1</b> (14,1 T).....                                                                 | <b>172</b> |
| <b>Figura 65:</b> Mapa de contorno HMBC $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ obtido para o complexo <b>J1</b> , com ampliação da região de hidrogênios e carbonos aromáticos (14,1 T). .... | <b>174</b> |
| <b>Figura 66:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ obtido para o complexo <b>J2</b> (14,1 T). ....                                                                                                      | <b>176</b> |
| <b>Figura 67:</b> Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ obtido para o complexo <b>J2</b> (14,1 T). ...                                                                                      | <b>177</b> |
| <b>Figura 68:</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DEPT135) para o complexo <b>J2</b> (14,1 T). ....                                                                                     | <b>177</b> |
| <b>Figura 69:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ obtido para o complexo <b>J3</b> (14,1 T). ....                                                                                                      | <b>182</b> |
| <b>Figura 70:</b> Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ obtido para o complexo <b>J3</b> (14,1 T). ...                                                                                      | <b>182</b> |
| <b>Figura 71:</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DEPT135) para o complexo <b>J3</b> (14,1 T). ....                                                                                     | <b>183</b> |
| <b>Figura 72:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ obtido para o complexo <b>J4</b> (14,1 T). ....                                                                                                      | <b>187</b> |
| <b>Figura 73:</b> Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ obtido para o complexo <b>J4</b> (14,1 T). ...                                                                                      | <b>187</b> |
| <b>Figura 74:</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DEPT135) para o complexo <b>J4</b> (14,1 T). ....                                                                                     | <b>188</b> |
| <b>Figura 75:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o ciclopaladado <b>JC1</b> (14,1 T). ....                                                                  | <b>193</b> |
| <b>Figura 76:</b> Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o ciclopaladado <b>JC1</b> (14,1 T). ....                                                 | <b>194</b> |
| <b>Figura 77:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o ciclopaladado <b>J1</b> (14,1 T).....                                                                    | <b>194</b> |
| <b>Figura 78:</b> Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o ciclopaladado <b>J1</b> (14,1 T). ....                                                  | <b>195</b> |
| <b>Figura 79:</b> Gráficos de viabilidade celular obtidas para os compostos <b>J1-4</b> e <b>L1</b> frente as linhagens A549 (tumoral pulmão) e MRC-5 (fibroblastos pulmão). .                      | <b>201</b> |
| <b>Figura 80:</b> Estrutura química do radical DPPH, espectro de absorção dessa espécie e esquema de reação genérico para a redução do radical. ....                                                | <b>204</b> |
| <b>Figura 81:</b> Espectros obtidos para o ensaio de inibição do radical DPPH para os ciclopaladados <b>JC1-4</b> na concentração máxima de 200 $\mu\text{g/mL}$ . ....                             | <b>205</b> |
| <b>Figura 82:</b> Gráfico de barras representando as porcentagens de inibição do radical DPPH pelos compostos <b>JC1-4</b> . ....                                                                   | <b>205</b> |
| <b>Figura 83:</b> Gráfico de porcentagem de inibição do radical DPPH para o ligante <b>L1</b> e para o complexo <b>J1</b> .....                                                                     | <b>207</b> |

|                                                                                                                                                                                                                                             |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Figura 84:</b> Espectros obtidos para o ensaio de inibição do radical DPPH para o ligante <b>L1</b> e para o complexo <b>J1</b> . .....                                                                                                  | <b>207</b> |
| <b>Figura 85:</b> Espectro CD do DNA na presença de diferentes proporções do ciclopaladado <b>JC3</b> ([DNA] = 50 $\mu$ M). .....                                                                                                           | <b>210</b> |
| <b>Figura 86:</b> Espectro de absorção UV-vis para o ciclopaladado <b>JC3</b> (20 mM) na ausência e na presença de ct-DNA (faixa de concentração de 0 a 60 $\mu$ M), monitorando a banda em 240 nm. ....                                    | <b>210</b> |
| <b>Figura 87:</b> Espectro de emissão do ct-DNA-Hoechst 33258 na presença e na ausência do ciclopaladado <b>JC3</b> , a temperatura ambiente e pH 7,4 ([ct-DNA] = 60 $\mu$ M; [Hoechst] = 6 $\mu$ M; [ <b>JC3</b> ] = 0 a 60 $\mu$ M). .... | <b>214</b> |
| <b>Figura 88:</b> Espectro CD do DNA na presença de diferentes proporções do ligante <b>L1</b> ([DNA] = 50 $\mu$ M). .....                                                                                                                  | <b>215</b> |
| <b>Figura 89:</b> Espectro de absorção UV-vis para o ligante <b>L1</b> (20 mM) na ausência e na presença de ct-DNA (faixa de concentração de 0 a 60 $\mu$ M). ....                                                                          | <b>216</b> |
| <b>Figura 90:</b> Espectro CD do DNA na presença de diferentes proporções do complexo <b>J1</b> ([DNA] = 50 $\mu$ M). .....                                                                                                                 | <b>216</b> |
| <b>Figura 91:</b> Espectro de absorção UV-vis para o ciclopaladado <b>J1</b> (20 mM) na ausência e na presença de ct-DNA (faixa de concentração de 0 a 60 $\mu$ M). ....                                                                    | <b>217</b> |
| <b>Figura 92:</b> Espectro de emissão do ct-DNA-Hoechst 33258 na presença e na ausência do ligante <b>L1</b> , a temperatura ambiente e pH 7,4 ([ct-DNA] = 60 $\mu$ M; [Hoechst] = 6 $\mu$ M; [ <b>L1</b> ] = 0 a 60 $\mu$ M). ....         | <b>218</b> |
| <b>Figura 93:</b> Espectro de emissão do ct-DNA-Hoechst 33258 na presença e na ausência do complexo <b>J1</b> , a temperatura ambiente e pH 7,4 ([ct-DNA] = 60 $\mu$ M; [Hoechst] = 6 $\mu$ M; [ <b>J1</b> ] = 0 a 60 $\mu$ M). ....        | <b>219</b> |
| <b>Figura 94:</b> Espectros de fluorescência da HSA em ausência e na presença do composto <b>JC3</b> . O resíduo de Trp-214 foi monitorado no comprimento de emissão de 351 nm ( $\lambda_{exc}$ = 280 nm). ....                            | <b>222</b> |
| <b>Figura 95:</b> Espectros de fluorescência da HSA em ausência e na presença do composto <b>JC3</b> . O resíduo de Trp-214 foi monitorado no comprimento de 351 nm nas temperaturas de 298 K e 310 K ( $\lambda_{exc}$ = 280 nm). ....     | <b>224</b> |

- Figura 96:** Vista parcial do sítio de Sudlaw's I (DS1) para o composto JC3. A molécula é representada com código de cores para os átomos [F (amarelo), Cl (verde), O (vermelho), N (azul), C (cinza escuro) e Pd (azul petróleo)], enquanto as cadeias principais dos resíduos-chave são representadas em verde. Todos os átomos de H de **JC3** foram omitidos para maior clareza. Os contatos são representados por linhas tracejadas em azul. .... **226**
- Figura 97:** Vista parcial do subdomínio II no sítio de Sudlaw's I (DS1), com a sobreposição entre o redocking (carbonos em roxo) e a warfaria cristalizada (carbonos em verde) [RMSD 0,889 Å]. As cadeias dos resíduos chave são apresentadas por bastões, com códigos de cores [C (salmão); O (vermelho) e N (azul)]. .... **227**
- Figura 98:** Espectros UV-vis obtidos para a curva de calibração de **L1** em n-octanol e para a triplicata dos experimentos para determinação do log D. .... **230**
- Figura 99:** Espectros UV-vis obtidos para a curva de calibração de **J1** em n-octanol e para a triplicata dos experimentos para determinação do log D. .... **231**

---

LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                                                                                                                                             |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Tabela 1:</b> Procedência dos reagentes e solventes utilizados. ....                                                                                                                                                                                     | <b>79</b>  |
| <b>Tabela 2:</b> Dados físicos e rendimentos dos compostos obtidos na família de ciclopaladados.....                                                                                                                                                        | <b>100</b> |
| <b>Tabela 3:</b> Dados de análise elementar para o dímero e monômeros. ....                                                                                                                                                                                 | <b>101</b> |
| <b>Tabela 4:</b> Principais bandas caracterizadas nos espectros de IV para o ligante tetrox, dímero $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-tetrox})(\mu\text{-Cl})]_2$ e monômeros de fórmula geral $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-tetrox})\text{PR}_3]$ . .... | <b>104</b> |
| <b>Tabela 5:</b> Dados de RMN obtidos para o ciclopaladado <b>JC1</b> . ....                                                                                                                                                                                | <b>115</b> |
| <b>Tabela 6:</b> Dados de RMN obtidos para o ciclopaladado <b>JC2</b> .....                                                                                                                                                                                 | <b>118</b> |
| <b>Tabela 7:</b> Dados de RMN obtidos para o ciclopaladado <b>JC3</b> . ....                                                                                                                                                                                | <b>122</b> |
| <b>Tabela 8:</b> Dados de RMN obtidos para o ciclopaladado <b>JC4</b> . ....                                                                                                                                                                                | <b>126</b> |
| <b>Tabela 9:</b> Dados da coleta de dados cristalográficos do cristal e refinamento para o composto <b>JC3</b> . ....                                                                                                                                       | <b>130</b> |
| <b>Tabela 10:</b> Principais comprimentos e ângulos de ligação do composto <b>JC3</b> . ....                                                                                                                                                                | <b>131</b> |
| <b>Tabela 11:</b> Contribuições das interações intermoleculares pela análise dos gráficos 2D. ....                                                                                                                                                          | <b>134</b> |
| <b>Tabela 12:</b> Dados referentes as ligações de hidrogênios identificadas na estrutura cristalina do composto <b>JC3</b> . ....                                                                                                                           | <b>137</b> |
| <b>Tabela 13:</b> Dados físicos e rendimentos dos compostos obtidos na família de compostos de fórmula geral $[\text{PdCl}(\text{L1})\text{PR}_3]\text{Cl}$ ....                                                                                            | <b>143</b> |
| <b>Tabela 14:</b> Dados de análise elementar (CHN) para os compostos da família de fórmula geral $[\text{PdCl}(\text{L1})\text{PR}_3]\text{Cl}$ . ....                                                                                                      | <b>143</b> |
| <b>Tabela 15:</b> Dados de espectroscopia na região do infravermelho obtidos para o ligante L1 e seus respectivos complexos (J1-J4). ....                                                                                                                   | <b>150</b> |
| <b>Tabela 16:</b> Atribuições feitas por RMN para os átomos de hidrogênios e carbono presentes na estrutura do ligante <b>L1</b> . ....                                                                                                                     | <b>166</b> |
| <b>Tabela 17:</b> Dados de RMN caracterizados para o complexo <b>J1</b> . ....                                                                                                                                                                              | <b>175</b> |
| <b>Tabela 18:</b> Dados de RMN caracterizados para o complexo <b>J2</b> . ....                                                                                                                                                                              | <b>181</b> |
| <b>Tabela 19:</b> Dados de RMN caracterizados para o complexo <b>J3</b> . ....                                                                                                                                                                              | <b>186</b> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Tabela 20:</b> Dados de RMN caracterizados para o complexo <b>J4</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>191</b> |
| <b>Tabela 21:</b> Valores de $IC_{50}$ obtidos pelo ensaio de MTT para os compostos <b>JC1-4</b> , <b>L1</b> , e <b>J1-4</b> , frente as linhagens tumorais MCF-7 (mama), MDA-MB-231 (mama), A549 (pulmão) e a linhagem não tumoral MRC-5 (pulmão). Os índices de seletividade SI foram calculados pela relação $IC_{50}$ MRC-5/ $IC_{50}$ A549. .... | <b>197</b> |
| <b>Tabela 22:</b> Valores de $IC_{50}$ do complexo <b>J1</b> obtidos para as linhagens tumorais MCF-7 (mama), MDA-MB-231 (mama), A549 (pulmão), DU-145 (próstata), para a linhagem não tumoral MRC-5 (pulmão) e SI ( $IC_{50}$ MRC-5/ $IC_{50}$ A549).....                                                                                            | <b>201</b> |
| <b>Tabela 23:</b> Valores de constante de afinidade de Stern-Volmer obtidos para o ligante <b>L1</b> e para o complexo <b>J1</b> em comparação ao valor reportado na literatura para o complexo DNA-Hoechst-33258.....                                                                                                                                | <b>219</b> |
| <b>Tabela 24:</b> Constantes de Stern-Volmer ( $K_{sv}$ ) e taxa de supressão ( $K_b$ ) para o complexo HSA- <b>JC3</b> em diferentes temperaturas. ....                                                                                                                                                                                              | <b>224</b> |
| <b>Tabela 25:</b> Constante de ligação ( $K_b$ ), o número de sítios de ligação ( $n$ ) e parâmetros termodinâmicos para o complexo HSA- <b>JC3</b> em diferentes temperaturas. ....                                                                                                                                                                  | <b>224</b> |
| <b>Tabela 26:</b> Relação de resíduos-chave para as interações de <b>JC3</b> e warfarina no sítio DS1 da HSA. Em vermelho estão indicadas as interações eletrostáticas e em azul, as interações hidrofóbicas. ....                                                                                                                                    | <b>227</b> |
| <b>Tabela 27:</b> Dados obtidos para o experimento de determinação do log D para o ligante <b>L1</b> .....                                                                                                                                                                                                                                            | <b>230</b> |
| <b>Tabela 28:</b> Dados obtidos para o experimento de determinação do log D para o complexo <b>J1</b> . ....                                                                                                                                                                                                                                          | <b>231</b> |

## LISTA DE ESQUEMAS

|                                                                                                                                                  |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Esquema 1:</b> Representação dos estágios que compõem a ancogênese.....                                                                       | <b>38</b>  |
| <b>Esquema 2:</b> Estruturas dos organoarsênicos propostas por Ehrlich que compõem o fármaco <i>Salvarsan</i> .....                              | <b>43</b>  |
| <b>Esquema 3:</b> Reações de hidratação da cisplatina para a formação de sua forma ativa.....                                                    | <b>45</b>  |
| <b>Esquema 4:</b> Proposta de mecanismo de ação para a cisplatina e possíveis mecanismos de resistência ao fármaco. ....                         | <b>48</b>  |
| <b>Esquema 5:</b> Esquema geral de compostos ciclometalados e ciclopaladados.                                                                    | <b>54</b>  |
| <b>Esquema 6:</b> Estrutura geral numerada e representação dos possíveis modos de coordenação de ligantes Tiossemicarbazonas.....                | <b>61</b>  |
| <b>Esquema 7:</b> Planejamento estrutural da série de ciclopaladados a partir do composto protótipo $[Pd(C^2,N\text{-aphox})(Cl)(L)]$ .....      | <b>75</b>  |
| <b>Esquema 8:</b> Planejamento estrutural da série de complexos de $Pd^{II}$ a partir do composto protótipo $[PdX(PPh_3)(TSC)]$ . ....           | <b>76</b>  |
| <b>Esquema 9:</b> Reação para a síntese do ligante <i>E</i> - $\alpha$ -tetralonaoxima (tetrox). ...                                             | <b>80</b>  |
| <b>Esquema 10:</b> Reações para a síntese do ligante vanilina-morfolina-etiltiossemicarbazona ( <b>L1</b> ). ....                                | <b>81</b>  |
| <b>Esquema 11:</b> Reação de transciclometalação do dímero $[Pd(C^2-N\text{-dmmba})(\mu\text{-Cl})]_2$ com o ligante tetrox. ....                | <b>82</b>  |
| <b>Esquema 12:</b> Reação de clivagem para a síntese dos compostos ciclopaladados de fórmula geral $[PdCl(C^2,N\text{-tetrox})PR_3]$ . ....      | <b>84</b>  |
| <b>Esquema 13:</b> Reação para a síntese dos complexos de $Pd^{II}$ de fórmula geral $[PdCl(L1)PR_3]Cl$ . ....                                   | <b>85</b>  |
| <b>Esquema 14:</b> Mecanismo de substituição $SN_2$ adaptado para a funcionalização da vanilina com cloridrato de n-(2-cloroetil)morfolina. .... | <b>138</b> |
| <b>Esquema 15:</b> Mecanismo de reação geral para a obtenção de tiossemicarbazonas adaptado para a síntese do ligante <b>L1</b> . ....           | <b>140</b> |
| <b>Esquema 16:</b> Mecanismo de reação proposto para a reação de síntese dos complexos de fórmula geral $[PdCl(L1)PR_3]Cl$ .....                 | <b>142</b> |

|                                                                                                                                                                               |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Esquema 17:</b> Numeração adotada para a caracterização da estrutura do ligante L1. ....                                                                                   | <b>153</b> |
| <b>Esquema 18:</b> Representação dos hidrogênios em posições axiais e equatoriais no anel morfolina, com a indicação dos respectivos deslocamentos químicos apresentados..... | <b>162</b> |

## LISTA DE ANEXOS

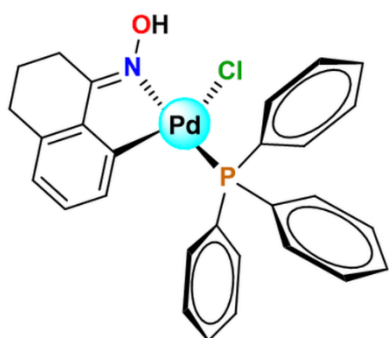
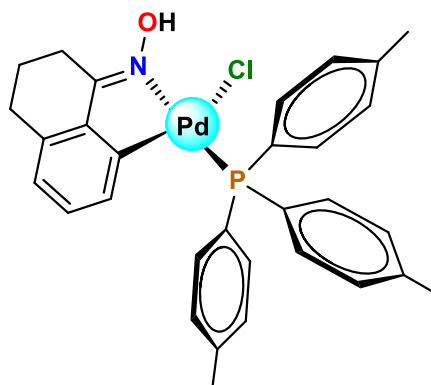
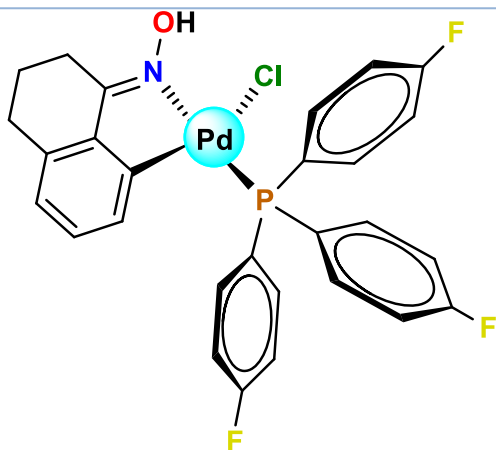
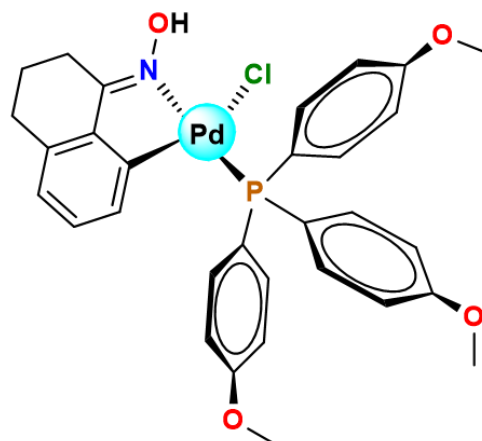
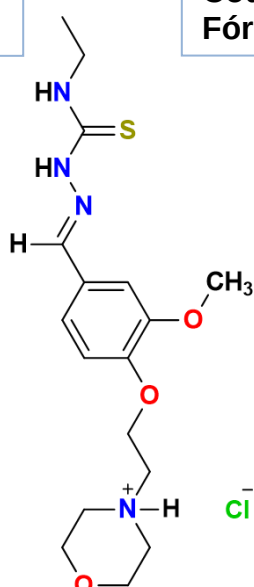
|                                                                                                                                                                                                                                                                               |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Anexo 1:</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ DEPT135 para o ligante tetrox. ....                                                                                                                                                                                | <b>276</b> |
| <b>Anexo 2:</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ DEPT135 para tris(4-fluoro-fenil)fosfina. ...                                                                                                                                                                      | <b>276</b> |
| <b>Anexo 3:</b> Espectro Cosy $^1\text{H}-^1\text{H}$ para o para o ciclopaladado <b>JC2</b> (14,1 T)....                                                                                                                                                                     | <b>277</b> |
| <b>Anexo 4:</b> Mapa de contorno HSQC $^1\text{H}-^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para o ciclopaladado <b>JC2</b> (14,1 T).....                                                                                                                                                  | <b>277</b> |
| <b>Anexo 5:</b> Mapa de contorno HMBC $^1\text{H}-^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para o ciclopaladado <b>JC2</b> (14,1 T).....                                                                                                                                                  | <b>278</b> |
| <b>Anexo 6:</b> Espectro Cosy $^1\text{H}-^1\text{H}$ para o para o ciclopaladado <b>JC3</b> (14,1 T)....                                                                                                                                                                     | <b>278</b> |
| <b>Anexo 7:</b> Mapa de contorno HSQC $^1\text{H}-^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para o ciclopaladado <b>JC3</b> (14,1 T).....                                                                                                                                                  | <b>279</b> |
| <b>Anexo 8:</b> Mapa de contorno HMBC $^1\text{H}-^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para o ciclopaladado <b>JC3</b> (14,1 T).....                                                                                                                                                  | <b>279</b> |
| <b>Anexo 9:</b> Espectro Cosy $^1\text{H}-^1\text{H}$ para o para o ciclopadado <b>JC4</b> (14,1 T).....                                                                                                                                                                      | <b>280</b> |
| <b>Anexo 10:</b> Mapa de contorno HSQC $^1\text{H}-^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para o ciclopaladado <b>JC4</b> (14,1 T)).....                                                                                                                                                | <b>280</b> |
| <b>Anexo 11:</b> Mapa de contorno HMBC $^1\text{H}-^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para o ciclopaladado <b>JC4</b> (14,1 T).....                                                                                                                                                 | <b>281</b> |
| <b>Anexo 12:</b> Regiões selecionadas da Superfície de Hirshfeld para o composto <b>JC3</b> e os gráficos de impressão digital 2D relacionados. ....                                                                                                                          | <b>281</b> |
| <b>Anexo 13:</b> Vista parcial da estrutura cristalina do monômero <b>JC3</b> na direção [010], formando uma cadeia de ligações de hidrogênio 1D ao longo do eixo cristalográfico c (código de simetria: x. y. -1 +z). ....                                                   | <b>282</b> |
| <b>Anexo 14:</b> Vista parcial da estrutura cristalina do composto <b>JC3</b> mostrando as ligações de hidrogênio ao longo do eixo cristalográfico b, formando dímeros simetricamente relacionados aos padrões $R_2^2(8)$ e $R_2^2(14)$ (códigos de simetria -1+x. y. z)..... | <b>282</b> |
| <b>Anexo 15:</b> Vista parcial da estrutura cristalina do composto <b>JC3</b> mostrando as ligações de hidrogênio ao longo do eixo cristalográfico a (código de simetria: -1 +x. y. z).....                                                                                   | <b>283</b> |

|                                                                                                                                                                                                                                                         |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Anexo 16:</b> Vista parcial da estrutura cristalina do composto <b>JC3</b> apresentando as ligações de hidrogênio ao longo do eixo <i>b</i> formando dímeros simetricamente relacionados aos padrões $R_2^2(14)$ (código de simetria 1-x. 1-z). .... | <b>283</b> |
| <b>Anexo 17:</b> Mapa de contorno HSQC $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para o complexo para o complexo <b>J2</b> (14,1 T). ....                                                                                                            | <b>284</b> |
| <b>Anexo 18:</b> Ampliação da região de hidrogênios aromáticos no mapa de contorno HMBC $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para o complexo <b>J2</b> (14,1 T). ....                                                                           | <b>284</b> |
| <b>Anexo 19:</b> Mapa de contorno HSQC $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para o complexo para o complexo <b>J3</b> (14,1 T). ....                                                                                                            | <b>285</b> |
| <b>Anexo 20:</b> Ampliação da região de hidrogênios aromáticos no mapa de contorno HMBC $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para o complexo <b>J3</b> (14,1 T). ....                                                                           | <b>285</b> |
| <b>Anexo 21:</b> Mapa de contorno HSQC $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para o complexo para o complexo <b>J4</b> (14,1 T). ....                                                                                                            | <b>286</b> |
| <b>Anexo 22:</b> Ampliação da região de hidrogênios aromáticos no mapa de contorno HMBC $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para o complexo <b>J4</b> (14,1 T). ....                                                                           | <b>286</b> |
| <b>Anexo 23:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o ciclopaladado <b>JC2</b> (14,1 T). ....                                                                                                                       | <b>287</b> |
| <b>Anexo 24:</b> Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o ciclopaladado <b>JC2</b> (14,1 T). ....                                                                                                      | <b>287</b> |
| <b>Anexo 25:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o ciclopaladado <b>JC3</b> (14,1 T). ....                                                                                                                       | <b>288</b> |
| <b>Anexo 26:</b> Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o ciclopaladado <b>JC3</b> (14,1 T). ....                                                                                                      | <b>288</b> |
| <b>Anexo 27:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o ciclopaladado <b>JC4</b> (14,1 T). ....                                                                                                                       | <b>289</b> |
| <b>Anexo 28:</b> Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o ciclopaladado <b>JC4</b> (14,1 T). ....                                                                                                      | <b>289</b> |
| <b>Anexo 29:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o complexo <b>J2</b> (14,1 T). ....                                                                                                                             | <b>290</b> |
| <b>Anexo 30:</b> Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o complexo <b>J2</b> (14,1 T). ....                                                                                                            | <b>290</b> |

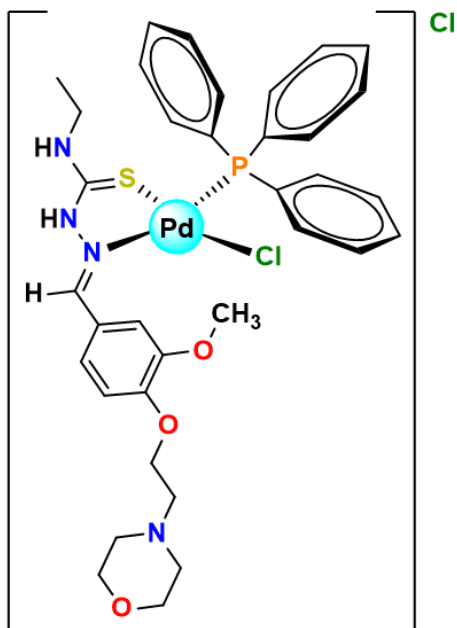
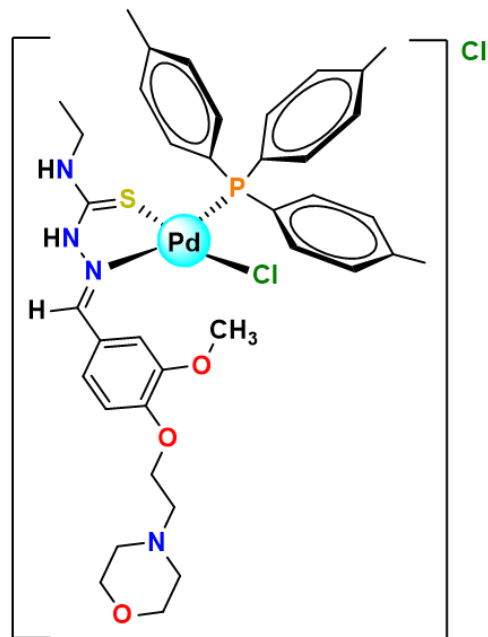
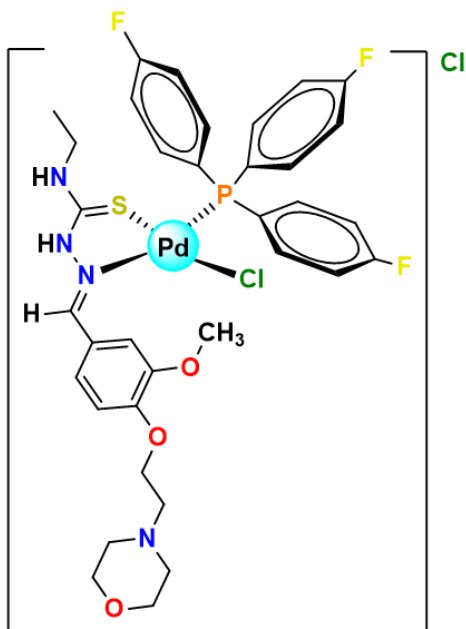
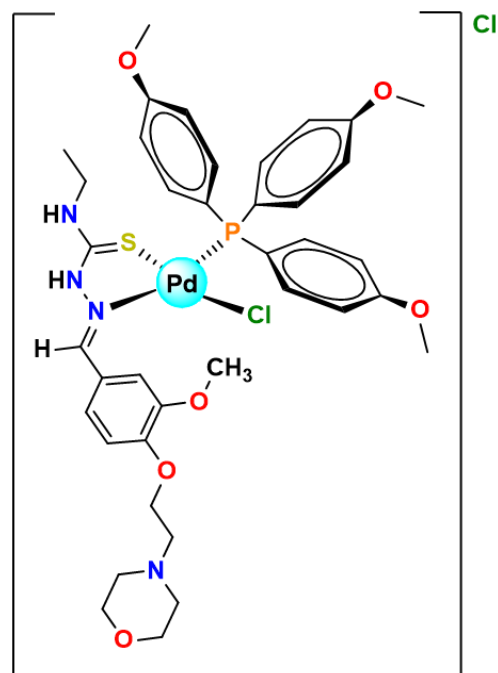
---

|                                                                                                                                                                                                                                                                |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Anexo 31:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o complexo <b>J3</b> (14,1 T). .....                                                                                                                                   | <b>291</b> |
| <b>Anexo 32:</b> Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o complexo <b>J3</b> (14,1 T). .....                                                                                                                  | <b>291</b> |
| <b>Anexo 33:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o complexo <b>J4</b> (14,1 T). .....                                                                                                                                   | <b>292</b> |
| <b>Anexo 34:</b> Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ coletados nos tempos de 0, 24 e 48 h para o complexo <b>J4</b> (14,1 T). .....                                                                                                                  | <b>292</b> |
| <b>Anexo 35:</b> Sobreposição da estrutura cristalina obtida para o composto <b>JC3</b> (com átomos em cores) e a estrutura minimizada pelo método PM7 (átomos em verde claro) (RMSD = 1.21 Å). Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza..... | <b>293</b> |

## ESQUEMAS ESTRUTURAIS

Código: **JC1**Fórmula:  $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-tetrox})(\text{PPh}_3)]$ Código: **JC2**Fórmula:  $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-tetrox})(\text{P}(\text{PhCH}_3)_3)]$ Código: **JC3**Fórmula:  $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-tetrox})(\text{P}(\text{PhF})_3)]$ Código: **JC4**Fórmula:  $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-tetrox})(\text{P}(\text{PhOCH}_3)_3)]$ Código: **L1**

## ESQUEMAS ESTRUTURAIS

Código: **J1**Fórmula:  $[\text{PdCl}(\text{L1})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ Código: **J2**Fórmula:  $[\text{PdCl}(\text{L1}(\text{P}(\text{PhCH}_3)_3)]\text{Cl}$ Código: **J3**Fórmula:  $[\text{PdCl}(\text{L1}(\text{P}(\text{PhF})_3)]\text{Cl}$ Código: **J4**Fórmula:  $[\text{PdCl}(\text{L1}(\text{P}(\text{PhOCH}_3)_3)]\text{Cl}$

## SUMÁRIO

|                                                                                                                                       |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Justificativa.....</b>                                                                                                          | <b>37</b> |
| 1.2 Câncer: definições e dados estatísticos.....                                                                                      | 37        |
| 1.1 Química Inorgânica Medicinal.....                                                                                                 | 41        |
| <b>2. Referencial Teórico .....</b>                                                                                                   | <b>53</b> |
| 2.1 Ciclopaladados: definição, estrutura e atividade antitumoral .....                                                                | 53        |
| 2.2 Tiossemicarbazonas bioativas .....                                                                                                | 60        |
| 2.3 Complexos de Pd <sup>II</sup> derivados de tiossemicarbazonas com ação antitumoral .....                                          | 66        |
| <b>3. Hipótese.....</b>                                                                                                               | <b>73</b> |
| <b>4. Objetivos .....</b>                                                                                                             | <b>77</b> |
| 4.1 Objetivo Geral .....                                                                                                              | 77        |
| 4.1 Objetivos específicos .....                                                                                                       | 77        |
| <b>5. Parte Experimental .....</b>                                                                                                    | <b>78</b> |
| 5.1 Síntese dos compostos .....                                                                                                       | 79        |
| 5.1.1 Síntese dos Ligantes .....                                                                                                      | 79        |
| 5.1.1.1 Ligante: <i>E</i> - $\alpha$ -tetralonaoxima (Tetrox) .....                                                                   | 79        |
| 5.1.1.2 Ligante: Vanilina-morfolia-etiltiossemicarbazona (L1).....                                                                    | 80        |
| 5.1.2 Síntese dos Precursores metálicos.....                                                                                          | 82        |
| 5.1.2.1 Precursor [Pd( <i>C</i> <sup>2</sup> , <i>N</i> -tetrox)( $\mu$ -Cl)] <sub>2</sub> .....                                      | 82        |
| 5.1.2.2 Precursor [PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub> ] .....                                                        | 83        |
| 5.1.3 Síntese dos Complexos .....                                                                                                     | 83        |
| 5.1.3.1 Família de compostos ciclopaladados de fórmula geral [PdCl( <i>C</i> <sup>2</sup> , <i>N</i> -tetrox)PR <sub>3</sub> ]. ..... | 83        |
| 5.1.3.2 Família de complexos de fórmula geral [PdCl(L1)PR <sub>3</sub> ]Cl .....                                                      | 84        |
| 5.2 Caracterização dos compostos .....                                                                                                | 85        |
| 5.2.1 Análise Elementar (CHN).....                                                                                                    | 85        |
| 5.2.2 Espectroscopia na região do infravermelho (IV) .....                                                                            | 86        |
| 5.2.3 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) .....                                                                     | 86        |
| 5.2.4 Difração de raios X em monocristal (DRX) .....                                                                                  | 86        |
| 5.2.5 Superfície de Hirshfeld (HS) .....                                                                                              | 87        |
| 5.3 Estudo da ação antitumoral dos compostos <i>in vitro</i> .....                                                                    | 87        |
| 5.3.1 Estudo da estabilidade dos complexos em solução.....                                                                            | 87        |
| 5.3.2 Ensaio de atividade antioxidante (DPPH) .....                                                                                   | 88        |

|                                                                                                                                   |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.3.3 Ensaio de viabilidade celular (MTT) .....                                                                                   | 88         |
| 5.3.4 Estudos de interação com o DNA .....                                                                                        | 89         |
| 5.3.5 Estudos de interação com Albumina do soro humano (HSA) .....                                                                | 92         |
| 5.3.6 Avaliação da Lipofilicidade dos compostos: determinação do<br>coeficiente de distribuição (log D) .....                     | 93         |
| <b>6. Resultados e Discussão .....</b>                                                                                            | <b>94</b>  |
| 6.1 Síntese e caracterização da família de compostos ciclopaladados de<br>fórmula geral $[PdCl(C^2,N-tetrox)PR_3]$ .....          | 94         |
| 6.1.1 Espectroscopia na região do infravermelho (IV) para os<br>ciclopaladados de fórmula geral $[PdCl(C^2,N-tetrox)PR_3]$ .....  | 101        |
| 6.1.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear para os<br>ciclopaladados de fórmula geral $[PdCl(C^2,N-tetrox)PR_3]$ ..... | 106        |
| 6.1.3 Difração de raios X e Superfície de Hirshfeld para o complexo<br>$[PdCl(C^2,N-tetrox)P(PhF)_3]$ .....                       | 126        |
| 6.2 Síntese e caracterização da família de compostos de fórmula geral<br>$[PdCl(L1)PR_3]Cl$ .....                                 | 137        |
| 6.2.1 Espectroscopia na região do infravermelho (IV) para a família de<br>compostos de fórmula geral $[PdCl(L1)PR_3]Cl$ .....     | 144        |
| 6.2.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear para a família de<br>compostos de fórmula geral $[PdCl(L1)PR_3]Cl$ .....    | 152        |
| 6.3 Estudo da ação antitumoral dos compostos .....                                                                                | 191        |
| Estudo da estabilidade em solução para os complexos .....                                                                         | 192        |
| Atividade antiproliferativa (MTT) .....                                                                                           | 195        |
| Ensaio de atividade antioxidante (DPPH) .....                                                                                     | 203        |
| Estudos de interação com o DNA .....                                                                                              | 208        |
| Estudos de interação com HSA .....                                                                                                | 221        |
| Determinação do coeficiente de distribuição (log D) .....                                                                         | 228        |
| <b>7. Considerações Finais .....</b>                                                                                              | <b>232</b> |
| <b>8. Referências .....</b>                                                                                                       | <b>238</b> |
| <b>9. Anexos .....</b>                                                                                                            | <b>276</b> |

## 1. Justificativa

### 1.2 Câncer: definições e dados estatísticos

A células normais, que formam os tecidos do corpo, naturalmente passam por processos ordenados de crescimento, multiplicação e morte. Quando os mecanismos de morte celular são afetados e as células normais multiplicam-se desordenadamente, tem-se caracterizado o quadro de Câncer [1,2]. Câncer é um termo genérico que designa um conjunto de mais de 100 doenças caracterizadas pelo crescimento desordenado de células que levam a formação de tumores. Por sua natureza, essa condição pode atingir as células de qualquer tecido, podendo transpor partes adjacentes, espalhando-se para outros órgãos, o que define o processo de metástase o qual representa a maior causa de morte por câncer [1,3,4].

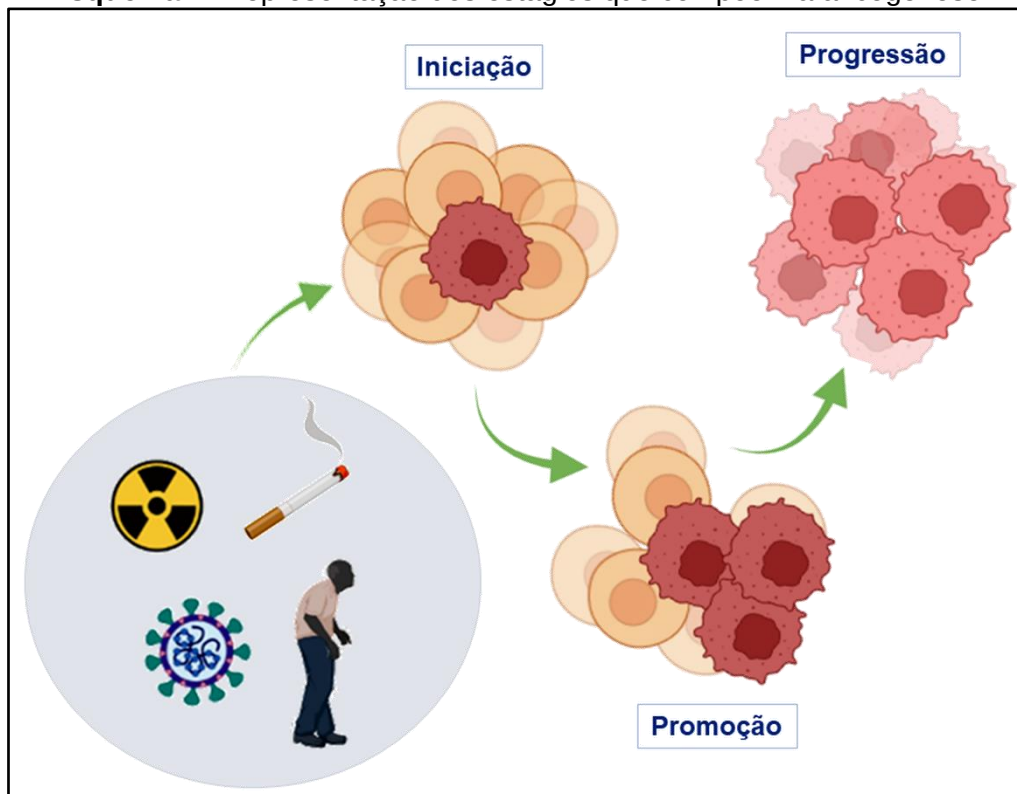
O desencadeamento do crescimento celular desordenado ocorre por uma modificação no DNA (mutação genética) cujos genes alterados enviam instruções errôneas para a célula. Quando estes genes alterados fazem parte do processo de crescimento celular, como os proto-oncogenes, as mutações resultam em falhas no processo natural de multiplicação e morte [1,5].

A progressão tumoral ocorre geralmente de forma lenta, via um processo, composto por três estágios, denominado como carcinogênese ou oncogênese [5]. Assim, a carcinogênese é composta pelo estágio de iniciação, promoção e progressão (**Esquema 1**). No primeiro estágio, de iniciação, ocorre a exposição dos genes a ação de agentes carcinogênicos. Na sequência, na etapa de promoção, os proto-oncogenes agem sob a célula alterada levando ao último estágio, de progressão, onde a célula multiplica-se de forma descontrolada e irreversível [1,5,6].

O estágio de iniciação está diretamente relacionado a fatores genéticos combinados a exposição cumulativa à agentes carcinogênicos externos. Exemplos destes agentes são a exposição à radiação UV e ionizante, componentes da fumaça do tabaco, substâncias contaminantes presentes na água e alimentos, infecções causadas por certos vírus, bactérias ou parasitas,

dentre outros. Além disso, constata-se um aumento na incidência de câncer com o envelhecimento, sendo esta relacionada a menor eficácia dos mecanismos naturais de reparo celular que podem levar a mutações [5,7–10].

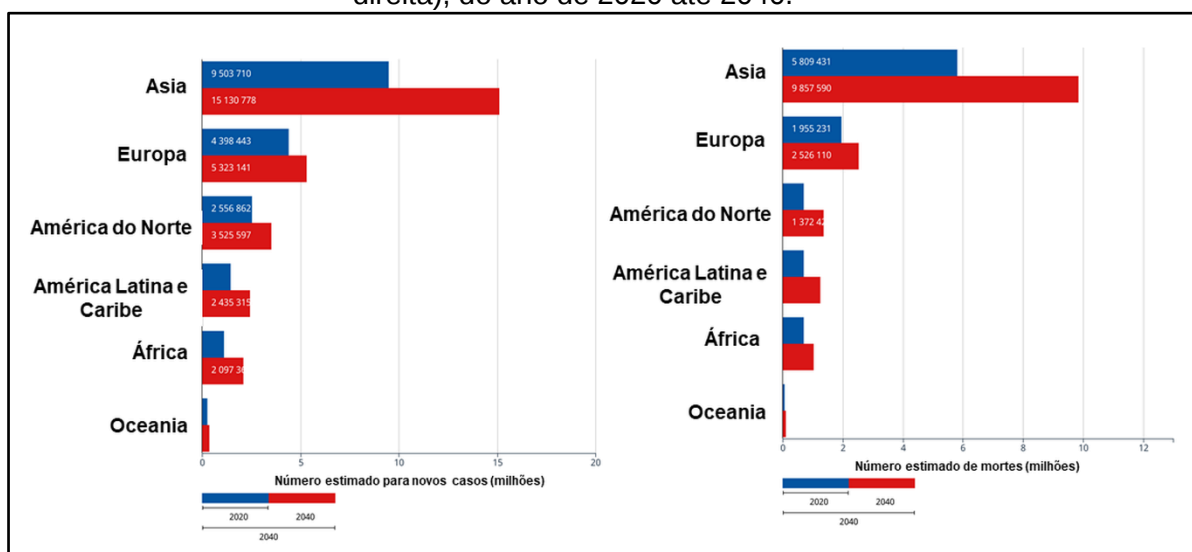
**Esquema 1:** Representação dos estágios que compõem a oncogênese.



Fonte: Adaptado de Câncer, 2012 [1].

Dessa forma, os fatores que levam ao desencadeamento do câncer estão associados ao desenvolvimento econômico dos países, onde o crescimento e envelhecimento da população mundial refletem no aumento rápido e progressivo no número de casos e na mortalidade relacionada a essa patologia. Segundo o Observatório Global de Câncer (GLOBOCAN) da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), estima-se um aumento aproximado de 56 % no número de casos e de 63 % para o número de mortes no ano de 2040 (nº de casos: 30,2 milhões; nº mortes: 16,3 milhões), em comparação ao registrado para o ano de 2020 (nº de casos: 19,3 milhões; nº mortes: 9,96 milhões) (**Figura 1**)[11].

**Figura 1:** Número estimados de novos casos de Câncer (a esquerda) e de mortes (a direita), do ano de 2020 até 2040.

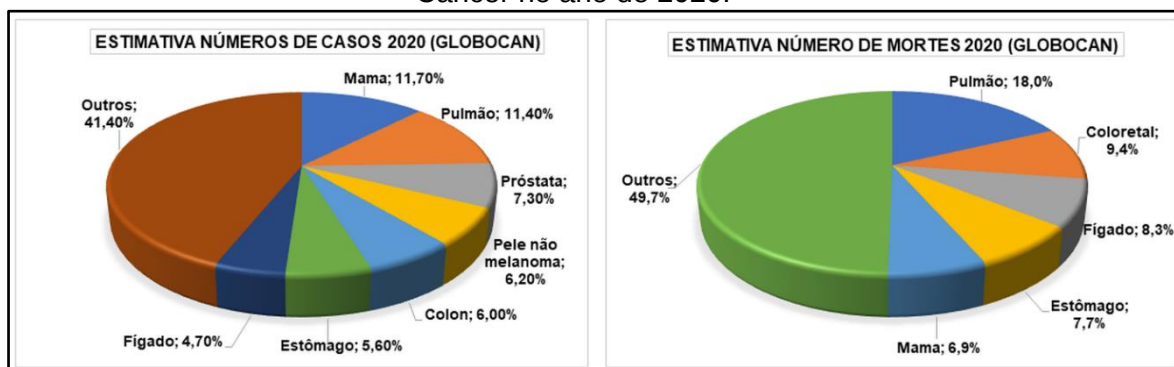


Fonte: Adaptado de Global Cancer Observatory, 2021[11].

Dentro disso, neoplasias representam um obstáculo para o aumento da expectativa de vida mundial, sendo considerada pela Organização Mundial da Saúde (WHO) uma das 5 maiores causas de morte em pessoas com idade superior a 70 anos. No Brasil, segundo dados do DATASUS do Ministério da Saúde, no ano de 2019, as neoplasias representaram a segunda maior causa de morte (235.301), sendo superadas apenas por doenças do aparelho circulatório (364.132)[12].

Quanto a distribuição do número de novos casos para cada tipo de câncer, de acordo com estimativas da GLOBOCAN para 2020, o câncer de mama e pulmão apresentam-se como os de maior incidência dentre homens e mulheres, representando 11,7 e 11,4 % dos casos reportados, respectivamente. Quando analisados os níveis de mortalidade, o câncer de pulmão mostra-se como o mais letal, computando aproximadamente 18 milhões de ocorrências (18 %), enquanto o número de mortes por câncer de mama representa 6,9 % do total (Figura 2)[13].

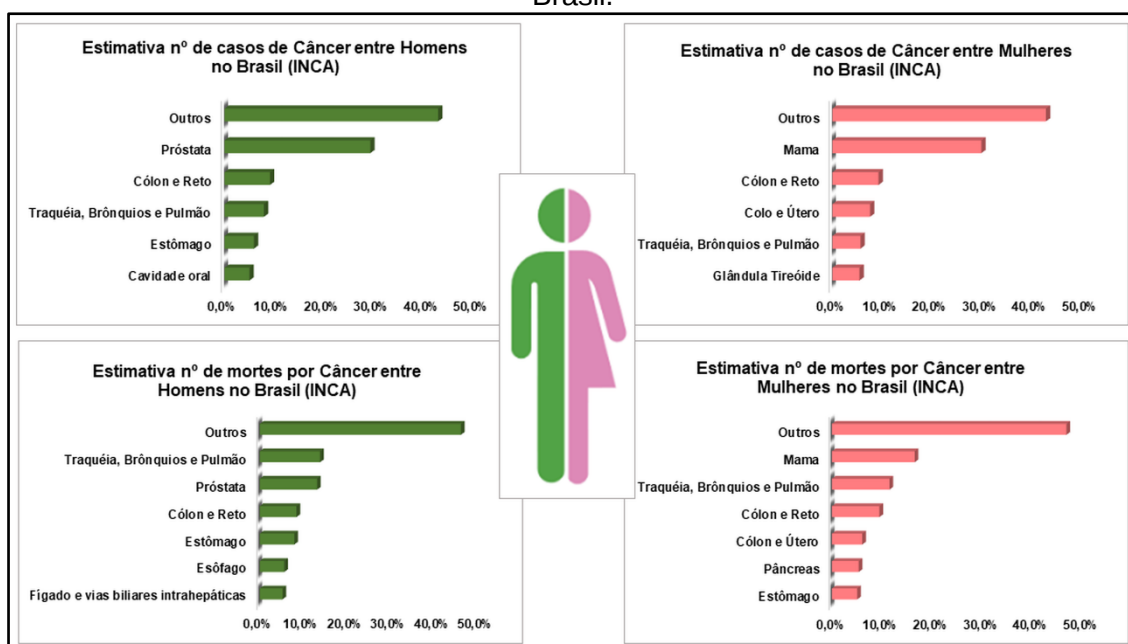
**Figura 2:** Gráficos representando estimativas para o número de casos e mortes por Câncer no ano de 2020.



Fonte: Adaptado de Global Cancer Observatory, 2021[11] e Sung, 2021 [13].

Para o Brasil, em 2020, conforme estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), os cânceres de próstata e mama mostraram-se como os de maior incidência representando 29,2 e 29,7 % do total de casos para homens e mulheres, respectivamente. Com relação ao número de mortes, em 2019, o câncer de traqueia, brônquios e pulmão apresentou-se como o mais letal para os homens no Brasil, correspondendo a 13,8 % do total, enquanto o câncer de mama apresentou maior morbidade dentre as mulheres brasileiras, representando 16,4 % do total de mortes por neoplasias (Figura 3)[14].

**Figura 3:** Gráficos com estimativas para o número de casos de Câncer em 2020 e, para o número de mortes por Câncer no ano de 2019, entre homens e mulheres no Brasil.



Fonte: Adaptado de Câncer, Instituto Nacional de, 2021[14].

Mesmo o câncer sendo considerado um dos grandes problemas para a saúde mundial, conforme os dados apresentados demonstram, até então não existe um tratamento que seja completamente adequado e eficaz para essa doença. Apesar disso, quando ocorre o diagnóstico precoce para alguns tipos de câncer, os tratamentos existentes mostram-se bastante eficazes, aumentando a qualidade de vida do paciente e diminuindo as chances de morte. Os principais recursos terapêuticos empregados atualmente são a radioterapia, imunoterapia, cirurgia e quimioterapia, sendo esta última amplamente utilizada [1].

A quimioterapia consiste na administração de fármacos denominados como antineoplásicos ou quimioterápicos, com o objetivo de redução do quadro tumoral [1]. É neste sentido que a pesquisa em Química Medicinal, bem como na Química Inorgânica Medicinal, tem demonstrado expressivamente a sua contribuição, na busca e investigação de novas moléculas bioativas que possam funcionar como fármacos antineoplásicos mais eficientes e que acarretem menores efeitos colaterais ao organismo [15–19].

### **1.1 Química Inorgânica Medicinal**

A utilização de compostos inorgânicos na terapia, tratamento e diagnóstico de doenças deu origem a área de Química Inorgânica Medicinal [20]. Essa subdivisão da Química Bioinorgânica apresenta-se ainda incipiente quando comparada a aplicação medicinal de compostos orgânicos, porém o crescimento das pesquisas em metalofármacos tem auxiliado na aprovação do uso clínico destes compostos[21].

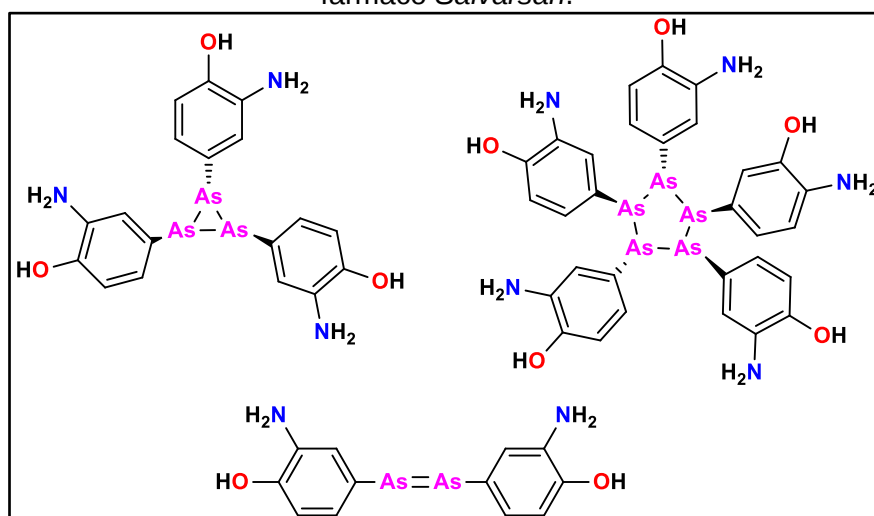
Apesar da relativa condição inicial da área de Química Inorgânica Medicinal, o uso terapêutico de íons metálicos remonta 5000 anos atrás, com as primeiras civilizações da Mesopotâmia, Egito, Índia e China [20]. Os primeiros relatos remetem a 3000 a.C, com os egípcios utilizando vasilhas de cobre para esterilização da água e, concomitantemente, na Árabia e na China eram aplicados diversos fármacos à base de ouro. Medicamentos contendo ferro e zinco já eram utilizados no Egito por volta de 1500 a.C, mesmo com o desconhecimento da essencialidade destes íons metálicos naquele período.

Sais de mercúrio eram utilizados também como diuréticos na era Renascentista da Europa [20,22]. Nestes primórdios, a utilização de íons metálicos para fins medicinais baseava-se unicamente na natureza preciosa dos metais, com a ausência de estudos com abordagem medicinal propriamente dita.

O advento das pesquisas inovadoras e revolucionárias propostas por Alfred Werner em 1893, acerca da estrutura de complexos metálicos, propiciou uma compreensão inicial a respeito da natureza das ligações coordenadas e da estereoquímica de compostos de coordenação [23–25]. Esse conhecimento deu início ao estudo estrutural desses compostos visando aplicações específicas como na área medicinal. Com isso, o início de fato da investigação medicinal de compostos inorgânicos inicia-se por volta de 1900, com a descoberta da ação antimicrobiana de sais de ouro e antimônio e com a aplicação do complexo  $K[Au(CN)_2]$  no tratamento de tuberculose [22]. Apesar do grande avanço, as relações estrutura/atividade de compostos inorgânicos ainda eram desconhecidas.

Em 1912 foi reportada a ação antimicrobiana, frente a bactéria *Treponema pallidum* associada a doença de sífilis, do fármaco *salvarsan* (arsenoamina, Ehrlich 606), por Paul Ehrlich [26]. Este organoarsênico é considerado o primeiro metalofármaco, que consistia de uma mistura de compostos organometálicos derivados de 3-amino-4-hidroxifenil-arsênio(III), representados no **Esquema 2** [20,27]. Este fármaco teve a sua ação terapêutica para o tratamento de sífilis comprovada a partir dos primeiros estudos de relações estrutura/atividade para compostos inorgânicos, além de seu estudo marcar o início da quimioterapia moderna [22,28]. Apesar desse fármaco ter sido substituído pela penicilina após a II Guerra Mundial, o *Salvarsan* representou um importante marco para a área de Química Inorgânica Medicinal, o qual impulsionou a investigação do uso terapêutico de novos compostos a base de metais e metalóides [20].

**Esquema 2:** Estruturas dos organoarsênicos propostas por Ehrlich que compõem o fármaco *Salvarsan*.



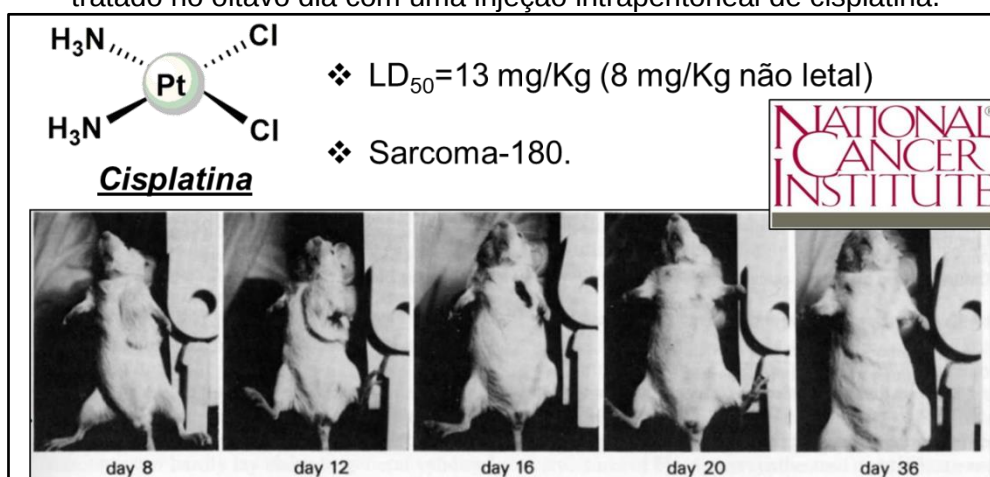
Fonte: Adaptado de Mjos, 2014 [20]

Depois da contribuição dos organoarsênicos para o nascimento das bases da química inorgânica medicinal, a descoberta da ação antitumoral de compostos de platina representa um marco importante para o nascimento da química inorgânica medicinal. Em 1965, ao estudar o efeito da corrente elétrica sob cepas de *Escherichia coli*, Barnett Rosenberg e Loreta VanCamp descobrem a ação antiproliferativa do composto *cis*-diaminodicloroplatina(II), posteriormente nomeado como cisplatina [29–32]. De princípio a estrutura desse composto era desconhecida, uma vez que este foi gerado de forma não intencional pela combinação dos produtos das reações de eletrólise dos próprios eletrodos de Pt utilizados no experimento, com os íons  $\text{Cl}^-$  e  $\text{NH}_4^+$  provenientes dos sais presentes no meio de cultura [30,33]. A partir das proposições de estruturas possíveis para essa espécie, descobriu-se que essa já havia sido reportada por Michele Peyrone, em 1845, sendo conhecida como “clorido de Peyrone”, de fórmula *cis*[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] [32,34].

Assim, após diversos experimentos teste, constatou-se que a inibição da divisão celular observada era ocasionada pela geração do composto *cis*[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] no meio de cultura da bactéria [29,35]. Como o complexo apresentou a habilidade de interromper o processo de divisão celular na bactéria em concentrações não tóxicas, levantou-se a hipótese de que essa espécie poderia igualmente interromper o processo de divisão celular em tumores, não

ocasionando danos ao hospedeiro. A partir de experimentos *in vivo* em camundongos com sarcoma-180, observou-se a redução total dos tumores nos animais no período de 6 dias após o tratamento com cisplatina, fazendo com que a hipótese formulada fosse aceita (**Figura 4**)[31,36]. Com isso, a ação antitumoral da cisplatina foi comprovada, representando um marco na área de Química Inorgânica Medicinal, despertando o interesse da comunidade científica para estudos voltados a descoberta de novos metalofármacos não só para a terapia do câncer, mas para o tratamento de outras doenças até os dias atuais. Dentre estas doenças pode-se citar a artrite, doenças microbianas e parasitárias, doenças gastrointestinais, tuberculose, doenças neurodegenerativas e até mesmo doenças virais como a COVID-19 [20,21,27,37–41].

**Figura 4:** Sequência de fotografias de camundongo com tumores de Sarcoma-180 tratado no oitavo dia com uma injeção intraperitoneal de cisplatina.

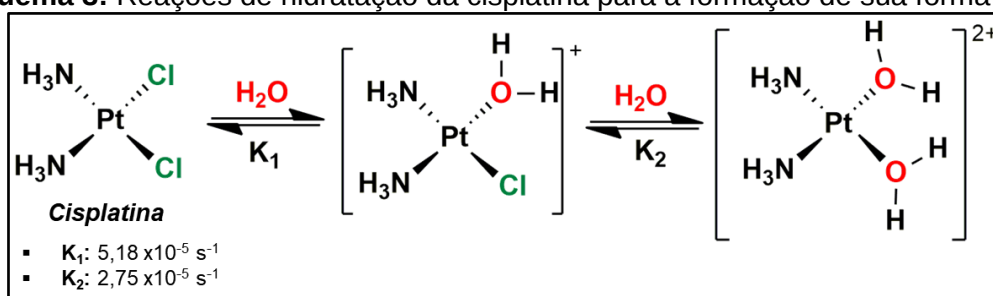


Fonte: Adaptado de Rosenberg,1978 [31].

A descoberta inesperada da ação antitumoral da cisplatina mostrou-se pioneira sob diversos aspectos, foi o primeiro metalofármaco a conquistar a aprovação pela FDA (Food and Drug Administration), em 1978, para o uso clínico no tratamento de câncer de testículo, cuja chance de cura neste caso apresentou-se superior a 95 %. Além da ação antitumoral para câncer de testículo, apresentou-se ativa frente a aproximadamente 16 tipos de câncer, como de ovário, pescoço, pulmão, colorretal e bexiga impulsionando os primeiros estudos concretos acerca da proposição de mecanismos de ação para metalofármacos [32,42,43].

Os estudos da forma de ação da cisplatina levaram a propor relações estrutura/atividade e a destacar a importância da estereoespecificidade do composto no desencadeamento da ação terapêutica. Pode-se inferir que os complexos com isomeria *cis* apresentavam-se ativos, enquanto os de isomeria *trans*, inativos [31,32,44]. Logo concluiu-se que as reações em meio biológico dependiam intimamente da estrutura dos complexos de Pt<sup>II</sup>. Sob a luz dos conhecimentos acerca da força de ligações coordenadas, labilidade e força de ligantes, se propôs que a forma ativa para a cisplatina era na realidade um aquocomplexo, onde os ligantes clorido seriam substituídos por ligante aquo presentes no meio celular e ainda que essa troca de ligantes seria propiciada pela diferença de concentração de íons cloro no meio intra e extracelular ( $[Cl^-]_{\text{extra.}} = 100 \text{ mM}$ ;  $[Cl^-]_{\text{intra.}} = 4 \text{ mM}$ ) [31]. Mais recentemente, elucidou-se que esse processo de troca de ligantes sofre também a influência do pH do meio, sendo favorecida em meios levemente ácidos, como o ambiente de células tumorais ( $\text{pH} < 7,0$ ) (**Esquema 3**) [45].

**Esquema 3:** Reações de hidratação da cisplatina para a formação de sua forma ativa.



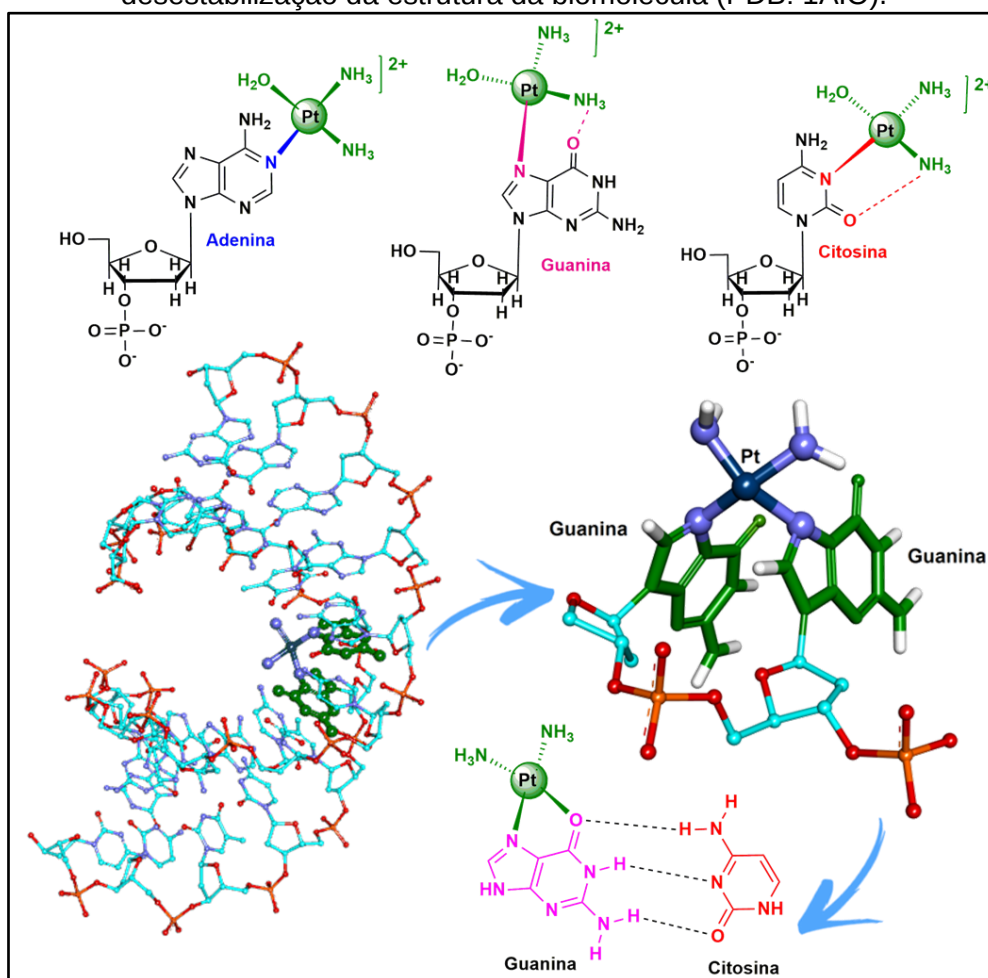
Fonte: Adaptado de Ahmad, 2017 [45].

Neste contexto de investigação de relações estrutura/atividade, constatou-se que existia uma semelhança da distância entre os ligantes clorido na estrutura da cisplatina (3,4 Å) com a distância entre as duplas fitas do DNA, o que suportou a hipótese de esta biomolécula poder representar o alvo terapêutico para esse metalofármaco [44]. Dentro disso, a investigação da forma de interação da cisplatina com o DNA foi influenciada pelo mecanismo de ação já elucidado para as mostardas nitrogenadas, reconhecidamente fármacos que funcionavam como agentes alquilantes do DNA [46].

O mecanismo de ação das mostardas nitrogenadas baseava-se na interação com guaninas interfita e, dessa forma, um mecanismo de interação semelhante foi apontado para a cisplatina [46]. Com base nessa proposta, aliado aos conceitos de bases e ácidos moles e duros de Pearson que classifica grupos fosfatos ( $\text{PO}_4^{2-}$ ) como sendo bases duras, os nitrogênios das bases nitrogenadas, como bases intermediárias, e a  $\text{Pt}^{\text{II}}$ , como um ácido mole, foi proposto a formação de adutos mono e bifuncionais intra e interfita entre a cisplatina e as bases nitrogenadas adenina, guanina e citosina [31]. A hipótese era de que a formação desses adutos causaria uma desestabilização da estrutura do DNA (**Figura 5**) [47].

Com a determinação estrutural por DRX da interação da cisplatina com o DNA, em 1995 (PDB: 1AIO), foram aceitas as hipóteses levantadas para a explicação quanto ao mecanismo de interação, demonstrando que a interação interfita com as bases guanina representam os principais adutos formados, levando a uma desestabilização da estrutura do DNA em 6,3 Kcal/mol (**Figura 5**)[47,48].

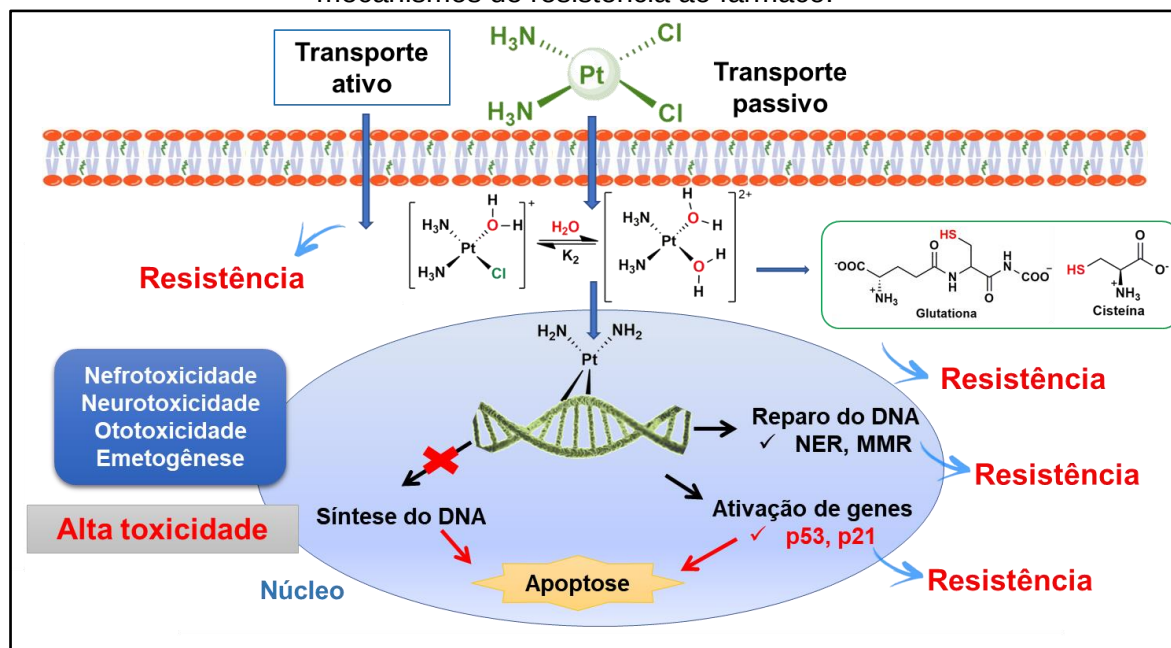
**Figura 5:** Representação dos adutos formados entre o DNA e a cisplatina, levando a destabilização da estrutura da biomolécula (PDB: 1AIO).



Fonte: Adaptado de Bergamo, 2018 [47] e Takahara, 1995 [48].

A associação dos conhecimentos adquiridos com relação a forma ativa da cisplatina, formas de entrada de compostos nas células e dos modos de interação com o DNA levaram a proposição do mecanismo de ação antitumoral para a cisplatina, até então aceito [32]. O mecanismo proposto inicia pela entrada do metalofármaco na célula por meio de transporte ativo ou passivo, através da membrana celular. No meio citoplasmático, pela diferença de concentração de íons cloreto nos meios intra (menos concentrado) e extracelular (mais concentrado), ocorre a troca dos ligantes cloreto por ligantes aquo, transformando a cisplatina em sua forma ativa. A forma ativa atravessa a membrana nuclear e interage com o DNA pela formação de adutos, principalmente com as guaninas interfitas, impedindo a síntese do DNA e levando a célula a morte por mecanismos de apoptose (**Esquema 4**) [31,43,47].

**Esquema 4:** Proposta de mecanismo de ação para a cisplatina e possíveis mecanismos de resistência ao fármaco.



Fonte: Adaptado de Dilruba, 2016 [42] e Deo, 2018[43].

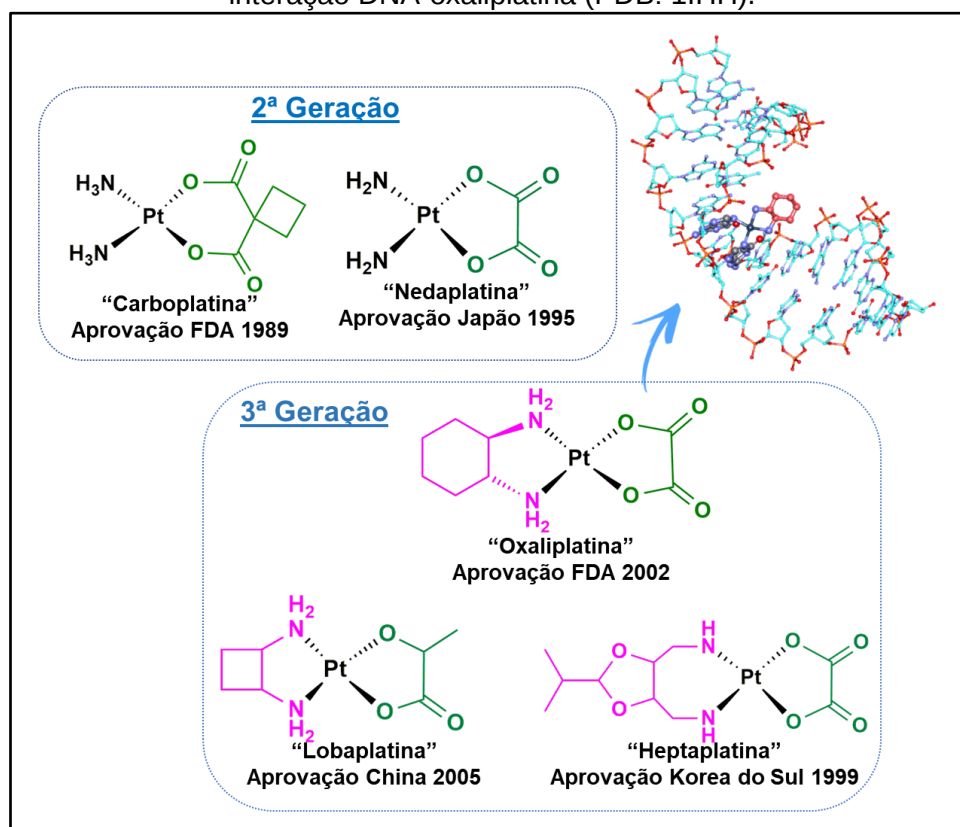
A proposição do mecanismo de ação permitiu, além de descrever a forma de ação do metalofármaco, buscar justificativas para as problemáticas de alta toxicidade e resistência adquirida frente a algumas linhagens tumorais, apresentadas pelo tratamento com cisplatina. Existem múltiplos mecanismos que podem levar a resistência das células tumorais a ação da cisplatina, como no próprio mecanismo de transporte ativo e a presença de biomoléculas como glutamina e cisteína, potenciais agentes coordenantes, que podem ocasionar a expulsão do metalofármaco antes de este atingir o alvo terapêutico [42]. Além disso, os mecanismos de reparo do DNA, podem restaurar os danos causados pela interação com o metalofármaco, revertendo a desestabilização da estrutura do DNA, impedindo o desencadeamento dos mecanismos apoptóticos. Ainda, a ativação de genes específicos que impedem a apoptose pode representar fatores de resistência [43].

Os efeitos tóxicos, como nefrotoxicidade, neurotoxicidade, ototoxicidade e emetogênese apresentados pela administração de cisplatina, estão associados a própria natureza da ação terapêutica do metalofármaco [42]. O processo de troca dos ligantes clorido por ligantes aquo na esfera de

coordenação do complexo apresenta cinética rápida ( $K_1 = 5,18 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ;  $K_2 = 2,75 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ), fazendo com que a forma ativa da cisplatina seja altamente reativa, podendo coordenar-se a biomoléculas citoplasmáticas não alvo [45]. Adicionalmente, o principal alvo terapêutico da cisplatina, o DNA, é um alvo inespecífico. Essas condições têm por consequência a baixa seletividade apresentada pelo metalofármaco, que, ao atingir o DNA de células de alta proliferação não tumorais, ou biomoléculas não alvo, desencadeiam efeitos colaterais ao paciente [42].

Os fatores de resistência e toxicidade são os maiores problemas associados ao tratamento com cisplatina, e igualmente representam limitações que impulsionam a descoberta de novos metalofármacos que possam solucionar ou amenizar estes problemas [49,50]. Foi nesse sentido que surgiram os fármacos de platina(II) de segunda e terceira geração (**Figura 6**) [43]. Os fármacos de  $\text{Pt}^{\text{II}}$  de segunda geração, representados pela carboplatina, foram planejados racionalmente visando a redução dos efeitos colaterais tóxicos, a partir da substituição dos ligantes clorido por ligantes quelato carboxila mais estáveis que diminuíssem a velocidade de substituição por ligantes aquo no meio citoplasmático ( $K_{(\text{carboplatina})} = \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ ;  $K_{(\text{cisplatina})} = \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ). Essa estratégia estrutural de fato chegou à redução da neurotoxicidade e ototoxicidade com a administração de carboplatina, o qual é aprovado para o tratamento de câncer de ovário. Porém, em função da menor reatividade apresentada pela carboplatina, é necessário a administração de doses maiores em comparação a cisplatina (Carboplatina: 300-450  $\text{mg/m}^2$ ; Cisplatina: 20-120  $\text{mg/m}^2$ )[49].

**Figura 6:** Fármacos análogos de Pt<sup>II</sup> de 2ª e 3ª geração e estrutura cristalina da interação DNA-oxaliplatina (PDB: 1IHH).



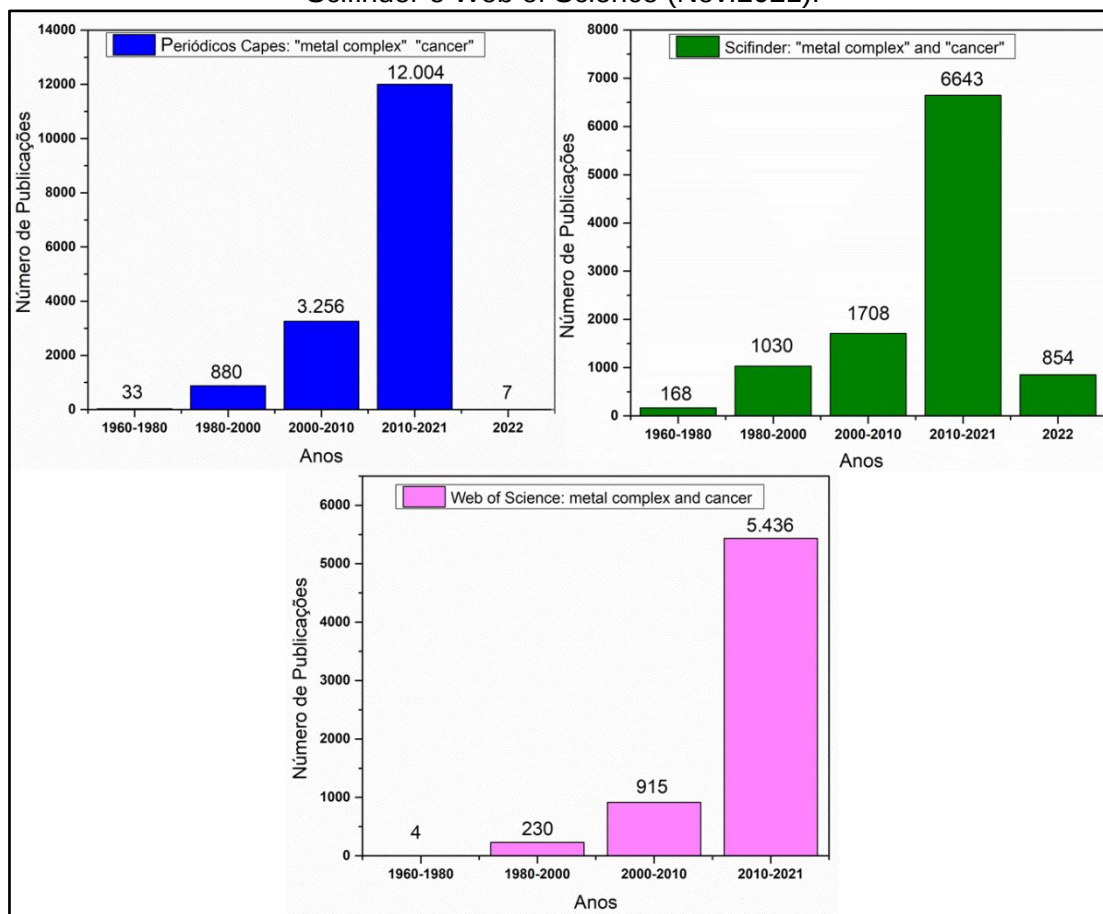
Fonte: Adaptado de Wheate, 2010 [49] e Spingler, 2001[51].

Já os fármacos de Pt<sup>II</sup> de terceira geração foram planejados estruturalmente com o intuito de superar os mecanismos de resistência associados a cisplatina [43]. O fármaco oxaliplatina é o representante dessa série de análogos onde além da substituição dos ligantes clorido por um ligante quelante carboxila, é proposto a substituição dos ligantes amin pelo ligante diaminociclohexano. A porção cíclica adicionada a estrutura do complexo propicia interações nas regiões de sulco do DNA, além da formação dos adutos com as bases guanina intrafita [49,51]. Esse modo diferenciado de interação com o alvo terapêutico dificulta a ocorrência de mecanismos de reparo do DNA que são fatores que levam a resistência de algumas linhagens tumorais a cisplatina. Essa estratégia mostrou-se assertiva e o tratamento com oxaliplatina para o câncer colorretal metastático, que apresenta resistência a cisplatina, foi aprovado [42,49].

Além dos complexos baseados em Pt<sup>II</sup>, a busca por melhores alternativas ao tratamento com cisplatina, revertendo efeitos tóxicos e fatores de resistência,

levou a investigação de compostos candidatos a metalofármacos baseados em outros metais, como rutênio, paládio, prata, níquel, gálio, titânio, dentre outros [25,52–55]. A versatilidade estrutural de compostos de coordenação, em que diferentes ligantes, muitas vezes inerentemente bioativos, podem ser combinados à diversos núcleos metálicos, conduziu a uma diversidade de complexos que apresentam ação antitumoral em ensaios pré-clínicos e clínicos reportados na literatura. Essa colocação pode ser constatada pelos gráficos de barras na **Figura 7** que relaciona o número de publicações associadas aos termos “metal complex” e “cancer” de 1960 (década em que foi reportada a ação antitumoral da cisplatina) até os dias atuais.

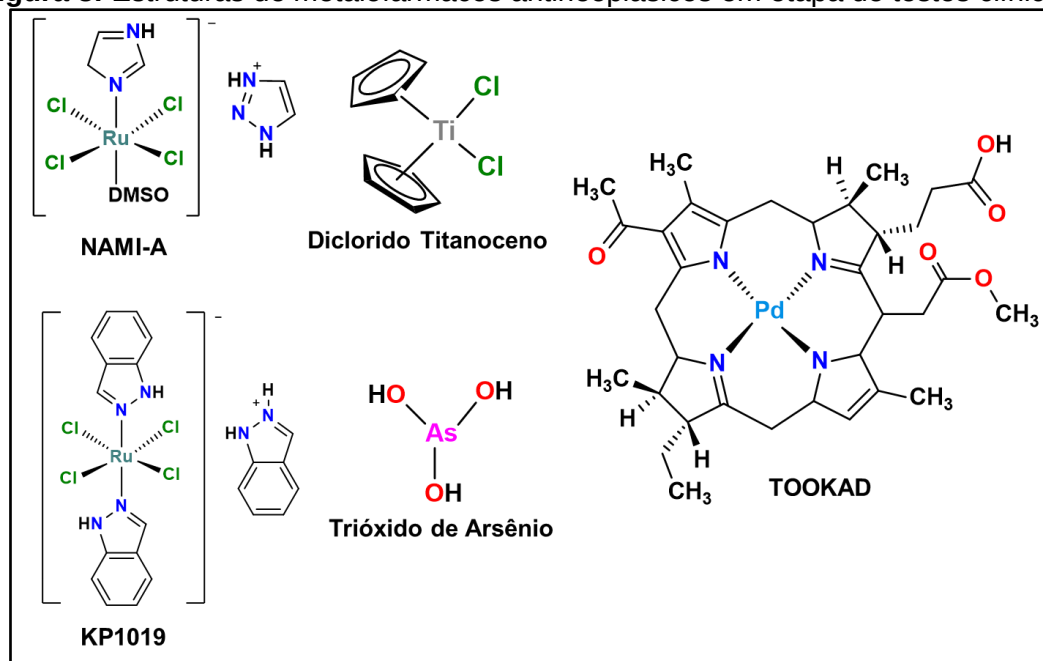
**Figura 7:** Gráficos de barras que relacionam o número de publicações associadas aos termos “metal complex” e “câncer” para as plataformas de busca: Periódicos Capes, Scifinder e Web of Science (Nov.2021).



**Fonte:** Plataformas de busca: Periódicos Capes, Scifinder e Web of Science.

Atualmente mais de 50 % dos tratamentos quimioterápicos para câncer utilizam fármacos de  $Pt^{II}$  e ainda uma quantidade crescente de metalofármacos não baseados em platina têm sido encaminhados à testes clínicos (**Figura 8**)[52,56]. Exemplos destes compostos são os complexos de  $Ru(III)$  derivados de ligantes imidazol, o imidazol *trans*-[tetraclorido(dimetilsulfoxidoimidazolrutenato(III))] (NAMI-A) e o indazol *trans*-[tetracloridobis(1*H*-indazol)rutenato(III)] (KP1019), que encontram-se em Fase I de estudos clínicos como agentes antimetastáticos e antineoplásicos [57]. Ainda nesse sentido, pode-se citar os complexos de  $As^{III}$  e  $Ti^{IV}$ , o trióxido de arsênio(III) (ATO) e o composto organometálico diclorido titanoceno, respectivamente. O trióxido de arsênio(III) teve seu uso clínico aprovado contra leucemia promielocítica aguda, enquanto o diclorido titanoceno encontra-se em Fase I/II dos testes clínicos [39,57]. Recentemente, em 2017, o metalofármaco de  $Pd^{II}$ , padeliporfirina dipotássio (TOOKAD) teve seu uso aprovado pela EMA (European Medicines Agency) para terapia fotodinâmica em pacientes com câncer de próstata [58].

**Figura 8:** Estruturas de metalofármacos antineoplásicos em etapa de testes clínicos.



Fonte: Adaptado de Liang, 2017 [57] Englinger, 2019[39] The U.S. Food and Drug Administration 2020[58].

## 7. Considerações Finais

De acordo com os dados apresentados e discutidos foram obtidos e estudados os perfis antiproliferativos de duas novas séries de compostos de Pd<sup>II</sup>

com fosfinas terciárias aromáticas; uma série de ciclopaladados derivados de tetralonaóxima ortometalada e uma série de complexos contendo ligante vanilina-morfolina-etiltiossemicarbazona. Os monômeros ciclopaladados (**JC1-4**) foram obtidos com rendimentos conforme o esperado para esta classe de compostos (46 % a 78 %), cujas respectivas sínteses efetivas foram confirmadas pelos resultados adquiridos tanto por técnicas no estado sólido quanto em solução. Os resultados de análise elementar para esta família evidenciaram a proximidade entre os teores de C, N e H calculados e experimentais, demonstrando a obtenção dos compostos em satisfatório nível de pureza. Nos espectros coletados de espectroscopia na região do infravermelho (IV) foram observadas as bandas referentes aos principais estiramentos das ligações presentes na estrutura dos monômeros. O deslocamento do estiramento da ligação C=N para menores números de onda, com relação ao ligante tetrox livre, evidencia a coordenação do átomo de nitrogênio azometínico ao Pd<sup>II</sup>. Adicionalmente, o surgimento de uma banda de alta intensidade na região entre 1094 e 1099 cm<sup>-1</sup>, atribuída ao estiramento da ligação P-C, demonstra a presença dos respectivos ligantes fosfínicos nas estruturas dos monômeros.

Os experimentos realizados por RMN demonstraram a presença tanto do ligante tetrox quanto dos ligantes fosfínicos na estrutura dos compostos em solução pela identificação dos padrões de sinais tanto dos átomos de hidrogênio quanto dos átomos de carbono desses dois ligantes nos espectros coletados. A composição das esferas de coordenação foi indicada pela observação de apenas um sinal singleto nos espectros de RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} obtidos para os monômeros, caracterizando a coordenação do átomo de fósforo da respectiva fosfina terciária. A ortometalação do ligante tetrox foi caracterizada pelo efeito de desblindagem identificado para o sinal referente ao átomo de carbono da ligação C=N do ligante tetrox e, juntamente, a não correlação direta a hidrogênios do C2, identificada pelos experimentos de DEPT135 e HSQC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}, evidenciaram a coordenação dos átomos de nitrogênio e carbono ao íon Pd<sup>II</sup>.

Concluindo a caracterização da família de compostos ciclopaladados, foram obtidos monocristais do monômero **JC3** aptos a técnica de DRX em monocrital, tornando-se possível a elucidação estrutural do composto e

atribuindo informações estruturais que puderam ser generalizadas para os demais compostos da série. Os comprimentos e ângulos de ligação ao redor do centro metálico denotaram a formação de um complexo de geometria quadrática plana distorcida, comprovando a presença dos ligantes  $C^2,N$ -tetrox, clorido e tris(4-fluoro-fenil)fosfina na esfera de coordenação. Ainda foi identificada uma ligação de hidrogênio intramolecular clássica do tipo  $OH\cdots Cl$  entre a hidroxila do grupo oxima e o ligante clorido. Complementando a interpretação dos dados cristalográficos, os cálculos de superfície de Hirshfeld elucidaram uma expansão tridimensional para a estrutura supramolecular de **JC3**, com a predominância de interações de hidrogênio de natureza fraca ( $H\cdots H$  e  $H\cdots C$ ) para o reconhecimento molecular, representando 47,3 % dos contatos que mantem o empacotamento cristalino.

A síntese efetiva dos compostos da série de complexos de  $Pd^{II}$  contendo o ligante vanilina-morfolina-etiltiossemicarbazona (**J1-4**) foi comprovada a partir dos dados de técnicas no estado sólido e em solução. Tanto o ligante **L1** (Rd: 60 %) quanto os respectivos complexos (Rd: 67 a 90 %) foram obtidos em elevados rendimentos (Rd), demonstrando a eficiência nos métodos de síntese empregados. A comparação entre os teores de C, N e H calculados e experimentais demonstraram que se trata de espécies hidratadas, onde o ligante **L1** livre apresenta-se na forma de cloridrato e os complexos trihidratados. A forma cloridratada atribuída ao ligante **L1** livre foi igualmente suportada pela presença de uma banda no espectro de infravermelho conferida ao estiramento do grupo  $R_3N^+-H$ . Ainda, o desaparecimento da banda atribuída ao estiramento da ligação  $C=O$  ( $1675\text{ cm}^{-1}$ ) e o surgimento da banda pertencente ao estiramento da ligação  $C=N$  ( $1596\text{ cm}^{-1}$ ) no espectro de infravermelho para o ligante **L1** mostrou-se como um indicativo para a formação do derivado tiossemicarbazona.

Pela técnica de espectroscopia na região do infravermelho foi possível se ter indícios da coordenação do ligante **L1** na formação dos complexos **J1-4**. Os deslocamentos sofridos pelas bandas referentes aos estiramentos das ligações  $C=N$  e  $C=S$  puderam indicar a possível coordenação dos átomos de nitrogênio e enxofre do ligante **L1** ao íon  $Pd^{II}$ . Os resultados adquiridos pelas análises no estado sólido foram apoiados pelos dados obtidos pela técnica de ressonância

magnética nuclear (RMN). Nos espectros de RMN coletados para os complexos **J1-4** foram identificados os padrões de sinais atribuídos aos átomos de hidrogênio e carbono presentes tanto no ligante **L1** quanto nos respectivos ligantes fosfínicos, confirmando a formação dos compostos conforme proposto sem a presença de isômeros em solução. A permanência do sinal referente ao hidrogênio hidrazínico nos espectros dos complexos evidenciou a coordenação do ligante **L1** na forma neutra ao centro metálico, originando espécies catiônicas. Igualmente ao ocorrido para a série de compostos ciclopaladados, os espectros de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  coletados para os complexos **J1-4** apresentaram um sinal singlete, corroborando com a coordenação de apenas um ligante fosfínico na esfera de coordenação.

A inserção do grupo morfolina no ligante **L1** efetivamente influenciou na solubilidade dos compostos em água, onde o ligante apresentou-se totalmente solúvel e os complexos **J1-4** parcialmente solúveis. Esta propriedade permitiu a realização de experimentos para a caracterização do perfil lipofílico do ligante e dos complexos, utilizando o composto **J1** como representativo. Os valores de Log D determinados para o ligante **L1** ( $1,61 \pm 0,05$ ) e para o complexo **J1** ( $1,52 \pm 0,08$ ) indicam um perfil lipofílico adequado e promissor para os compostos desta série, com relação as propriedades de ADMET.

A avaliação do caráter antioxidante dos compostos através do teste de inibição do radical DPPH demonstrou que a série de compostos ciclopaladados (**JC1-4**) bem como o complexo **J1**, representativo da série de compostos **J1-4**, não apresentam ação antioxidante. Em contrapartida, o ligante **L1** apresentou um perfil de ação inibitória frente ao radical [ $\text{IC}_{50}$  49,7  $\mu\text{M}$ ] apesar de inferior ao inibidor padrão testado ácido ascórbico [ $\text{IC}_{50}$  2,29  $\mu\text{M}$ ].

O monitoramento dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  nos tempos de 0, 24 e 48 h comprovaram a estabilidade em solução dos compostos de ambas as séries, validando a consideração de conservação da integridade estrutural dos complexos nos ensaios de atividade antiproliferativa. Os ensaios de ação antiproliferativa MTT realizados demonstraram que os compostos ciclopaladados **JC1-4** manifestaram uma resposta similar para todas as linhagens, demonstrando que, para estes sistemas modificações

nos substituintes da fosfina terciária não alteram significativamente a resposta frente as células tumorais. Para essa série, os menores valores de  $IC_{50}$  foram obtidos frente as células de mama (MCF-7 [ $IC_{50}$  19,22 a 26,33  $\mu M$ ]), apresentando melhores resultados em relação a cisplatina. Já frente as linhagens de pulmão tumoral (A549) e não tumoral (MRC-5) os monômeros mostraram-se menos ativos e seletivos.

Por outro lado, os compostos **J1-4**, bem como o ligante **L1**, não apresentaram ação antiproliferativa significativa para as linhagens de mama (MCF-7 [ $IC_{50}$  38,14 a 97,9  $\mu M$ ] e MDA-MB-231 [ $IC_{50}$  58,91 a 71,34  $\mu M$ ]), prevalecendo maiores valores de  $IC_{50}$  em comparação a cisplatina (MCF-7 [ $IC_{50}$  60,58  $\mu M$ ] e MDA-MB-231 [ $IC_{50}$  61,59  $\mu M$ ]). Porém, frente as linhagens de pulmão tumoral (A549) e não tumoral (MRC-5) os compostos apresentaram elevada e seletiva ação inibitória, apresentando valores de  $IC_{50}$  inferiores a 3,20  $\mu M$  e SI superiores a 3,0. Para este tecido em específico foram obtidos os melhores resultados e observou-se uma similaridade nos valores de  $IC_{50}$  para os complexos **J1** e **J3**. A partir desta constatação pode-se supor que substituições na posição *para* no ligante trifenilfosfina por grupos retiradores, como fluoreto, não interferem significativamente na ação antiproliferativa, porém, em comparação aos demais substituintes testados, estes grupos podem potencializar a atividade. Os resultados menos interessantes para a série foram apresentados pelos compostos **J2** e **J4**, levando a consideração de que a inserção de grupos doadores no ligante fosfínico pode acarretar uma menor ação de complexos deste tipo frente a linhagem A549. Ainda, a análise das curvas de viabilidade celular dos compostos para as linhagens MRC-5 e A549 sugeriram a possível ocorrência de uma ação citostática e não citotóxica dos compostos.

As técnicas espectroscópicas aplicadas nos ensaios de interação dos compostos **JC3**, **L1** e **J1** com o DNA demonstraram a ocorrência de interações de natureza fraca, não covalente entre as espécies.

Adicionalmente, os ensaios de competição realizados com Hoechst-33258 evidenciaram a região do sulco menor do DNA como sítio preferencial de interação das moléculas. Estes resultados indicam a tendência de interação dos compostos de ambas as séries em interagir com biomoléculas alvo, além de a prevalência de interações não covalentes poder indicar a ocorrência de mecanismos de ação diversos ao reportado para os complexos de  $Pt^{II}$ .

Os estudos de interação do monômero **JC3** com a HSA, utilizando espectroscopia por fluorescência e docking molecular, indicaram que o composto pode ser transportado pela proteína de forma similar ao fármaco padrão warfarina. Este resultado demonstra que a série de compostos ciclopaladados apresenta a capacidade de interagir com proteínas envolvidas no processo de ação farmacológica de fármacos.

A partir dos resultados obtidos e apresentados para as duas séries de compostos, pode-se considerar como verdadeira a hipótese inicialmente proposta de que ciclopaladados derivados do ligante tetralonaoxima ortometalada e complexos de  $Pd^{II}$  contendo vanilina-etiltiossemicarbazona funcionalizada com o grupo morfolina, ambos contendo fosfinas terciárias, representam sistemas promissores a atuação como agentes antitumorais. Destaca-se ainda que, pelos resultados observados, os complexos **J1-4** contendo o ligante tiossemicarbazona **L1** podem ser considerados como mais promissores, quando comparados a série de monômeros **JC1-4**. Essa condição demonstra o papel farmacofórico do ligante **L1** na estrutura dos complexos que, comparativamente, conduziu a melhores resultados com relação ao ligante tetralonaoxima ortometalada. Quanto as diferentes fosfinas testadas, pode-se considerar que a substituição por grupos retiradores na posição *para* nos anéis fenila conduzem a melhores resultados de ação inibitória, em comparação a grupos doadores. Apesar desta observação, a similaridade na atividade inibitória pode inferir que as fosfinas terciárias, nos dois sistemas propostos, atuam como ligantes auxiliares.

## 8. Referências

- [1] B.M. da S.S. de A. à S.I.N. do Câncer., ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer, (2012) 129. [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/abc\\_do\\_cancer\\_2ed.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/abc_do_cancer_2ed.pdf).
- [2] World Health Organization, Cancer: Key Facts, (2021). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- [3] O. Ginsburg, P. Ashton-Prolla, A. Cantor, D. Mariosa, P. Brennan, The role of genomics in global cancer prevention, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 18 (2021) 116–128. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0428-5>.
- [4] S.J. Ralph, S. Rodríguez-Enríquez, J. Neuzil, E. Saavedra, R. Moreno-Sánchez, The causes of cancer revisited: “Mitochondrial malignancy” and ROS-induced oncogenic transformation – Why mitochondria are targets for cancer therapy, *Mol. Aspects Med.* 31 (2010) 145–170. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2010.02.008>.
- [5] D.E. Malarkey, M. Hoenerhoff, R.R. Maronpot, Carcinogenesis, in: Haschek Rousseaux’s Handb. Toxicol. Pathol., Elsevier, 2013: pp. 107–146. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415759-0.00005-4>.
- [6] P.A. Oliveira, A. Colaço, R. Chaves, H. Guedes-Pinto, L.F. De-La-Cruz P., C. Lopes, Chemical carcinogenesis, *An. Acad. Bras. Cienc.* 79 (2007) 593–616. <https://doi.org/10.1590/S0001-37652007000400004>.
- [7] G. Danaei, S. Vander Hoorn, A.D. Lopez, C.J.L. Murray, M. Ezzati, Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors, *Lancet.* 366 (2005) 1784–1793. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67725-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67725-2).
- [8] N.C. Støer, E. Botteri, G.H. Thoresen, Ø. Karlstad, E. Weiderpass, S. Friis, A. Pottegård, B.K. Andreassen, Drug Use and Cancer Risk: A Drug-Wide Association Study (DWAS) in Norway, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 30 (2021) 682–689. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1028>.
- [9] H. Rumgay, N. Murphy, P. Ferrari, I. Soerjomataram, Alcohol and Cancer: Epidemiology and Biological Mechanisms, *Nutrients.* 13 (2021) 3173. <https://doi.org/10.3390/nu13093173>.
- [10] I. Soerjomataram, A. Bardot, J. Aitken, M. Piñeros, A. Znaor, E. Steliarova-

- Foucher, B. Kohler, M. Bettio, T. Matsuda, M. Camargo Cancela, L. Mery, F. Bray, Impact of the <scp>COVID</scp> -19 pandemic on population-based cancer registry, *Int. J. Cancer*. (2021). <https://doi.org/10.1002/ijc.33792>.
- [11] Global Cancer Observatory, Cancer Tomorrow, *Int. Agency Res. Cancer*. (2021). <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype>.
- [12] M. da S. DATASUS, MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade, (2019). <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>.
- [13] H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray, Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *CA. Cancer J. Clin.* 71 (2021) 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- [14] M. da S. Câncer, Instituto Nacional de, Estatísticas de Câncer, (2021). <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>.
- [15] S. Cauteruccio, E. Licandro, M. Panigati, G. D'Alfonso, S. Maiorana, Modifying the properties of organic molecules by conjugation with metal complexes: The case of peptide nucleic acids and of the intrinsically chiral thiahelices, *Coord. Chem. Rev.* 386 (2019) 119–137. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.02.002>.
- [16] J. Li, T. Chen, Transition metal complexes as photosensitizers for integrated cancer theranostic applications, *Coord. Chem. Rev.* 418 (2020) 213355. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213355>.
- [17] C.N. Ko, G. Li, C.H. Leung, D.L. Ma, Dual function luminescent transition metal complexes for cancer theranostics: The combination of diagnosis and therapy, *Coord. Chem. Rev.* 381 (2019) 79–103. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.11.013>.
- [18] Y.O. Ayipo, W.A. Osunniran, M.N. Mordi, Metal complexes of  $\beta$ -carboline: Advances in anticancer therapeutics, *Coord. Chem. Rev.* 432 (2021) 213746. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213746>.
- [19] K. Qiu, Y. Chen, T.W. Rees, L. Ji, H. Chao, Organelle-targeting metal complexes: From molecular design to bio-applications, *Coord. Chem. Rev.*

- 378 (2019) 66–86. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.10.022>.
- [20] K.D. Mjos, C. Orvig, Metallodrugs in medicinal inorganic chemistry, *Chem. Rev.* 114 (2014) 4540–4563. <https://doi.org/10.1021/cr400460s>.
- [21] I. Yousuf, M. Bashir, F. Arjmand, S. Tabassum, Advancement of metal compounds as therapeutic and diagnostic metallodrugs: Current frontiers and future perspectives, *Coord. Chem. Rev.* 445 (2021) 214104. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.214104>.
- [22] C. Orvig, M.J. Abrams, Medicinal Inorganic Chemistry: Introduction, *Chem. Rev.* 99 (1999) 2201–2204. <https://doi.org/10.1021/cr980419w>.
- [23] A. Werner, Beitrag zur Konstitution anorganischer Verbindungen, *Zeitschrift Für Anorg. Chemie.* 3 (1893) 267–330. <https://doi.org/10.1002/zaac.18930030136>.
- [24] K.-H. Ernst, H. Berke, Optical activity and Alfred Werner's coordination chemistry, *Chirality.* 23 (2011) 187–189. <https://doi.org/10.1002/chir.20912>.
- [25] R.G. Kenny, C.J. Marmion, Toward Multi-Targeted Platinum and Ruthenium Drugs—A New Paradigm in Cancer Drug Treatment Regimens?, *Chem. Rev.* 119 (2019) 1058–1137. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00271>.
- [26] N.C. Lloyd, H.W. Morgan, B.K. Nicholson, R.S. Ronimus, The composition of Ehrlich's salvarsan: resolution of a century-old debate., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 44 (2005) 941–4. <https://doi.org/10.1002/anie.200461471>.
- [27] E.J. Anthony, E.M. Bolitho, H.E. Bridgewater, O.W.L. Carter, J.M. Donnelly, C. Imberti, E.C. Lant, F. Lermyte, R.J. Needham, M. Palau, P.J. Sadler, H. Shi, F.-X. Wang, W.-Y. Zhang, Z. Zhang, Metallodrugs are unique: opportunities and challenges of discovery and development, *Chem. Sci.* 11 (2020) 12888–12917. <https://doi.org/10.1039/D0SC04082G>.
- [28] G. Vernon, Syphilis and Salvarsan, *Br. J. Gen. Pract.* 69 (2019) 246–246. <https://doi.org/10.3399/bjgp19X702533>.
- [29] B. ROSENBERG, L. VAN CAMP, T. KRIGAS, Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode, *Nature.* 205 (1965) 698–699. <https://doi.org/10.1038/205698a0>.

- [30] B. Rosenberg, E. Renshaw, L. Vancamp, J. Hartwick, J. Drobnik, Platinum-induced filamentous growth in *Escherichia coli*., *J. Bacteriol.* 93 (1967) 716–721. <https://doi.org/10.1128/jb.93.2.716-721.1967>.
- [31] B. Rosenberg, Platinum complexes for the treatment of Cancer, *Interdiscip. Sci. Rev.* 3 (1978) 134–147. <https://doi.org/10.1179/030801878791926119>.
- [32] T.G. Towne, A. Murray, *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*, Wiley, 1999. <https://doi.org/10.1002/9783906390420>.
- [33] B. Rosenberg, L. Van Camp, E.B. Grimley, A.J. Thomson, The inhibition of growth or cell division in *Escherichia coli* by different ionic species of platinum(IV) complexes., *J. Biol. Chem.* 242 (1967) 1347–1352.
- [34] G.B. Kauffman, R. Pentimalli, S. Doldi, M.D. Hall, Michele Peyrone (1813-1883), discoverer of Cisplatin, *Platin. Met. Rev.* 54 (2010) 250–256. <https://doi.org/10.1595/147106710X534326>.
- [35] B. ROSENBERG, L. VANCAMP, Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents, *Nature.* 224 (1969) 488–490. <https://doi.org/10.1038/224488a0>.
- [36] B. Rosenberg, L. VanCamp, The Successful Regression of Large Solid Sarcoma 180 Tumors by Platinum Compounds, *Cancer Res.* 30 (1970) 1799–1802.
- [37] N. Farrell, Biomedical uses and applications of inorganic chemistry. An overview, *Coord. Chem. Rev.* 232 (2002) 1–4. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(02\)00100-5](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00100-5).
- [38] P.F. Salas, C. Herrmann, C. Orvig, Metalloantimalarials, *Chem. Rev.* 113 (2013) 3450–3492. <https://doi.org/10.1021/cr3001252>.
- [39] B. Englinger, C. Pirker, P. Heffeter, A. Terenzi, C.R. Kowol, B.K. Keppler, W. Berger, Metal Drugs and the Anticancer Immune Response, *Chem. Rev.* 119 (2019) 1519–1624. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00396>.
- [40] L. Viganor, C. Skerry, M. McCann, M. Devereux, Tuberculosis: An Inorganic Medicinal Chemistry Perspective, *Curr. Med. Chem.* 22 (2015) 2199–2224. <https://doi.org/10.2174/0929867322666150408112357>.

- [41] M. Gil-Moles, U. Basu, R. Büssing, H. Hoffmeister, S. Türck, A. Varchmin, I. Ott, Gold Metallodrugs to Target Coronavirus Proteins: Inhibitory Effects on the Spike-ACE2 Interaction and on PLpro Protease Activity by Auranofin and Gold Organometallics\*\*, *Chem. – A Eur. J.* 26 (2020) 15140–15144. <https://doi.org/10.1002/chem.202004112>.
- [42] S. Dilruba, G. V. Kalayda, Platinum-based drugs: past, present and future, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 77 (2016) 1103–1124. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-2976-z>.
- [43] K.M. Deo, D.L. Ang, B. McGhie, A. Rajamanickam, A. Dhiman, A. Khoury, J. Holland, A. Bjelosevic, B. Pages, C. Gordon, J.R. Aldrich-Wright, Platinum coordination compounds with potent anticancer activity, *Coord. Chem. Rev.* 375 (2018) 148–163. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.11.014>.
- [44] B. Rosenberg, Platinum coordination complexes in cancer chemotherapy, *Naturwissenschaften.* 60 (1973) 399–406. <https://doi.org/10.1007/BF00623551>.
- [45] S. Ahmad, Kinetic aspects of platinum anticancer agents, *Polyhedron.* 138 (2017) 109–124. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2017.09.016>.
- [46] R.K. Singh, S. Kumar, D.N. Prasad, T.R. Bhardwaj, Therapeutic journey of nitrogen mustard as alkylating anticancer agents: Historic to future perspectives, *Eur. J. Med. Chem.* 151 (2018) 401–433. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.04.001>.
- [47] A. Bergamo, P.J. Dyson, G. Sava, The mechanism of tumour cell death by metal-based anticancer drugs is not only a matter of DNA interactions, *Coord. Chem. Rev.* 360 (2018) 17–33. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.01.009>.
- [48] P.M. Takahara, A.C. Rosenzweig, C.A. Frederick, S.J. Lippard, Crystal structure of double-stranded DNA containing the major adduct of the anticancer drug cisplatin, *Nature.* 377 (1995) 649–652. <https://doi.org/10.1038/377649a0>.
- [49] N.J. Wheate, S. Walker, G.E. Craig, R. Oun, The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials, *Dalt. Trans.* 39 (2010)

- 8113–8127. <https://doi.org/10.1039/c0dt00292e>.
- [50] M.G. Apps, E.H.Y. Choi, N.J. Wheate, The state-of-play and future of platinum drugs, *Endocr. Relat. Cancer*. 22 (2015) R219–R233. <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0237>.
- [51] B. Spingler, D.A. Whittington, S.J. Lippard, 2.4 Å Crystal Structure of an Oxaliplatin 1,2-d(GpG) Intrastrand Cross-Link in a DNA Dodecamer Duplex, *Inorg. Chem.* 40 (2001) 5596–5602. <https://doi.org/10.1021/ic010790t>.
- [52] T. Makovec, Cisplatin and beyond: molecular mechanisms of action and drug resistance development in cancer chemotherapy, *Radiol. Oncol.* 53 (2019) 148–158. <https://doi.org/10.2478/raon-2019-0018>.
- [53] D.E.S. Silva, A.B. Becceneri, M.C. Solcia, J.V.B. Santiago, M.B. Moreira, J.A. Gomes Neto, F.R. Pavan, M.R. Cominetti, J.C.M. Pereira, A.V.G. Netto, Cytotoxic and apoptotic effects of ternary silver(i) complexes bearing 2-formylpyridine thiosemicarbazones and 1,10-phenanthroline, *Dalt. Trans.* 49 (2020) 5264–5275. <https://doi.org/10.1039/d0dt00253d>.
- [54] R.L. Farias, A.M.R. Polez, D.E.S. Silva, R.D. Zanetti, M.B. Moreira, V.S. Batista, B.L. Reis, N.M. Nascimento-Júnior, F.V. Rocha, M.A. Lima, A.B. Oliveira, J. Ellena, C.B. Scarim, C.R. Zambom, L.D. Brito, S.S. Garrido, A.P.L. Melo, L. Bresolin, B. Tirloni, J.C.M. Pereira, A.V.G. Netto, In vitro and in silico assessment of antitumor properties and biomolecular binding studies for two new complexes based on NiII bearing k<sup>2</sup>N,S-donor ligands, *Mater. Sci. Eng. C*. 121 (2021) 111815. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111815>.
- [55] R.F.F. de Souza, G.A. da Cunha, J.C.M. Pereira, D.M. Garcia, C. Bincoletto, R.N. Goto, A.M. Leopoldino, I.C. da Silva, F.R. Pavan, V.M. Deflon, E.T. de Almeida, A.E. Mauro, A.V.G. Netto, Orthopalladated acetophenone oxime compounds bearing thioamides as ligands: Synthesis, structure and cytotoxic evaluation, *Inorganica Chim. Acta*. 486 (2019) 617–624. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.11.022>.
- [56] S. Ghosh, Cisplatin: The first metal based anticancer drug, *Bioorg. Chem.* 88 (2019) 102925. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102925>.

- [57] J.-X. Liang, H.-J. Zhong, G. Yang, K. Vellaisamy, D.-L. Ma, C.-H. Leung, Recent development of transition metal complexes with in vivo antitumor activity, *J. Inorg. Biochem.* 177 (2017) 276–286. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.06.002>.
- [58] The U.S. Food and Drug Administration, Sponsor Briefing Document Oncologic Drugs Advisory Committee, U.S. Food Drug Adm. (2020) 1–112. <https://www.fda.gov/media/135457/download>.
- [59] J. Dehand, M. Pfeffer, Cyclometallated compounds, *Coord. Chem. Rev.* 18 (1976) 327–352. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)80431-2](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)80431-2).
- [60] J. Dupont, M. Pfeffer, *Palladacycles: Synthesis, Characterization and Applications*, Wiley, 2008.
- [61] J. Dupont, C.S. Consorti, J. Spencer, The Potential of Palladacycles: More Than Just Precatalysts, *Chem. Rev.* 105 (2005) 2527–2572. <https://doi.org/10.1021/cr030681r>.
- [62] G.A. da Cunha, R.F.F. de Souza, R.L. de Farias, M.B. Moreira, D.E.S. Silva, R.D. Zanetti, D.M. Garcia, D.G. Spindola, L.F.G. Michelin, C. Bincoletto, A.A. de Souza, A.A. Antunes, W.A. d. S. Judice, R.C.F. Leitaó, V.M. Deflon, A.E. Mauro, A.V.G. Netto, Cyclopalladated compounds containing 2,6-lutidine: Synthesis, spectral and biological studies, *J. Inorg. Biochem.* 203 (2020) 110944. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110944>.
- [63] E. Alacid, D.A. Alonso, L. Botella, C. Nájera, M.C. Pacheco, Oxime palladacycles revisited: stone-stable complexes nonetheless very active catalysts, *Chem. Rec.* 6 (2006) 117–132. <https://doi.org/10.1002/tcr.20077>.
- [64] M. Ghedini, I. Aiello, A. Crispini, A. Golemme, M. La Deda, D. Pucci, Azobenzenes and heteroaromatic nitrogen cyclopalladated complexes for advanced applications, *Coord. Chem. Rev.* 250 (2006) 1373–1390. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.12.011>.
- [65] W. Chen, P. Cai, P. Elumalai, P. Zhang, L. Feng, M. Al-Rawashdeh, S.T. Madrahimov, H.-C. Zhou, Site-Isolated Azobenzene-Containing Metal–Organic Framework for Cyclopalladated Catalyzed Suzuki-Miyaura Coupling in Flow, *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 13 (2021) 51849–51854.

- <https://doi.org/10.1021/acsami.1c03607>.
- [66] H. Zhang, T. Jiang, J. Zhang, H. Huang, Catalytic Reactions Directed by a Structurally Well-Defined Aminomethyl Cyclopalladated Complex, *Acc. Chem. Res.* **54** (2021) 4305–4318. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00365>.
- [67] P. Agarwal, N. Thirupathi, M. Nethaji, Syntheses, Structural Aspects, Solution Behavior, and Catalytic Utility of Cyclopalladated N,N',N''-Triarylguanidines [ $\kappa^2(C, N)$ ]Pd(Pyrazole)<sub>2</sub>X] (X = Br, OC(O)CF<sub>3</sub>, and PF<sub>6</sub>) in Suzuki–Miyaura Coupling Reactions of Aryl Bromides, *Organometallics*. **35** (2016) 3112–3123. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.6b00442>.
- [68] Z. Xue, P. Huang, T. Li, P. Qin, D. Xiao, M. Liu, P. Chen, Y. Wu, A novel “tunnel-like” cyclopalladated arylimine catalyst immobilized on graphene oxide nano-sheet, *Nanoscale*. **9** (2017) 781–791. <https://doi.org/10.1039/C6NR07521E>.
- [69] E.G. Rodrigues, L.S. Silva, D.M. Fausto, M.S. Hayashi, S. Dreher, E.L. Santos, J.B. Pesquero, L.R. Travassos, A.C.F. Caires, Cyclopalladated compounds as chemotherapeutic agents: Antitumor activity against a murine melanoma cell line, *Int. J. Cancer*. **107** (2003) 498–504. <https://doi.org/10.1002/ijc.11434>.
- [70] F.A. Serrano, A.L. Matsuo, P.T. Monteforte, A. Bechara, S.S. Smaili, D.P. Santana, T. Rodrigues, F. V Pereira, L.S. Silva, J. Machado, E.L. Santos, J.B. Pesquero, R.M. Martins, L.R. Travassos, A.C. Caires, E.G. Rodrigues, A cyclopalladated complex interacts with mitochondrial membrane thiol-groups and induces the apoptotic intrinsic pathway in murine and cisplatin-resistant human tumor cells, *BMC Cancer*. **11** (2011) 296. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-296>.
- [71] V.Y. Kukushkin, A.J.L. Pombeiro, Oxime and oximate metal complexes: unconventional synthesis and reactivity, *Coord. Chem. Rev.* **181** (1999) 147–175. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(98\)00215-X](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(98)00215-X).
- [72] C.J. Milios, T.C. Stamatatos, S.P. Perlepes, The coordination chemistry of pyridyl oximes, *Polyhedron*. **25** (2006) 134–194.

- <https://doi.org/10.1016/j.poly.2005.07.022>.
- [73] J.D. Higgins, L. Neely, S. Fricker, J. Matthey, Synthesis and cytotoxicity of some cyclometallated palladium complexes, *J. Inorg. Biochem.* 49 (1993) 149–156. [https://doi.org/10.1016/0162-0134\(93\)85023-2](https://doi.org/10.1016/0162-0134(93)85023-2).
- [74] N. Thomazella, S. Lemos, R. Souza, R. Souza, A. Mauro, I. Carlos, A.V.G. Netto, Síntese, Caracterização E Avaliação Da Atividade Citotóxica De Compostos Ciclopalladados Contendo Como Ligantes Benzaldeidoxima Ortometalada E Etilenotriuréia, *Quim. Nova.* (2018). <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170293>.
- [75] R.P. Tenório, A.J.S. Góes, J.G. de Lima, A.R. de Faria, A.J. Alves, T.M. de Aquino, Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica, *Quim. Nova.* 28 (2005) 1030–1037. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000600018>.
- [76] J.S. Casas, M.S. García-Tasende, J. Sordo, Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. A structural review, *Coord. Chem. Rev.* 209 (2000) 197–261. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)00363-5](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)00363-5).
- [77] J.F. de Oliveira, A.L. da Silva, D.B. Vendramini-Costa, C.A. da Cruz Amorim, J.F. Campos, A.G. Ribeiro, R. Olímpio de Moura, J.L. Neves, A.L.T.G. Ruiz, J. Ernesto de Carvalho, M. do C. Alves de Lima, Synthesis of thiophene-thiosemicarbazone derivatives and evaluation of their in vitro and in vivo antitumor activities, *Eur. J. Med. Chem.* 104 (2015) 148–156. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.09.036>.
- [78] D.S. Kalinowski, P. Quach, D.R. Richardson, Thiosemicarbazones: the new wave in cancer treatment, *Future Med. Chem.* 1 (2009) 1143–1151. <https://doi.org/10.4155/fmc.09.80>.
- [79] S.F.P. Braga, N.C. Fonseca, J.P. Ramos, E.M. de Souza-Fagundes, R.B. de Oliveira, Synthesis and cytotoxicity evaluation of thiosemicarbazones and their thiazole derivatives, *Brazilian J. Pharm. Sci.* 52 (2016) 299–308. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502016000200008>.
- [80] G.P. Volynets, M.A. Tukalo, V.G. Bdzhola, N.M. Derkach, M.I. Gumeniuk, S.S. Tarnavskiy, S.A. Starosyla, S.M. Yarmoluk, Benzaldehyde

- thiosemicarbazone derivatives against replicating and nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis*, *J. Antibiot. (Tokyo)*. 72 (2019) 218–224. <https://doi.org/10.1038/s41429-019-0140-9>.
- [81] M.A. Soares, M.A. Almeida, C. Marins-Goulart, O.A. Chaves, A. Echevarria, M.C.C. de Oliveira, Thiosemicarbazones as inhibitors of tyrosinase enzyme, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 27 (2017) 3546–3550. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.05.057>.
- [82] R. Matsa, P. Makam, M. Kaushik, S.L. Hoti, T. Kannan, Thiosemicarbazone derivatives: Design, synthesis and in vitro antimalarial activity studies, *Eur. J. Pharm. Sci.* 137 (2019) 104986. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.104986>.
- [83] P. Linciano, C.B. Moraes, L.M. Alcantara, C.H. Franco, B. Pascoalino, L.H. Freitas-Junior, S. Macedo, N. Santarem, A. Cordeiro-da-Silva, S. Gul, G. Witt, M. Kuzikov, B. Ellinger, S. Ferrari, R. Luciani, A. Quotadamo, L. Costantino, M.P. Costi, Aryl thiosemicarbazones for the treatment of trypanosomatidic infections, *Eur. J. Med. Chem.* 146 (2018) 423–434. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.01.043>.
- [84] A.E. Stacy, D. Palanimuthu, P. V. Bernhardt, D.S. Kalinowski, P.J. Jansson, D.R. Richardson, Zinc(II)–Thiosemicarbazone Complexes Are Localized to the Lysosomal Compartment Where They Transmetallate with Copper Ions to Induce Cytotoxicity, *J. Med. Chem.* 59 (2016) 4965–4984. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00238>.
- [85] K. Ohui, E. Afanasenko, F. Bacher, R.L.X. Ting, A. Zafar, N. Blanco-Cabra, E. Torrents, O. Dömötör, N. V. May, D. Darvasiova, É.A. Enyedy, A. Popović-Bijelić, J. Reynisson, P. Raptá, M. V. Babak, G. Pastorin, V.B. Arion, New Water-Soluble Copper(II) Complexes with Morpholine–Thiosemicarbazone Hybrids: Insights into the Anticancer and Antibacterial Mode of Action, *J. Med. Chem.* 62 (2019) 512–530. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01031>.
- [86] D.X. West, S.B. Padhye, P.B. Sonawane, Structural and physical correlations in the biological properties of transition metal heterocyclic thiosemicarbazone and S-alkyldithiocarbazate complexes, in: 1991: pp. 1–

50. [https://doi.org/10.1007/3-540-53499-7\\_1](https://doi.org/10.1007/3-540-53499-7_1).
- [87] T.S. Lobana, Rekha, R.J. Butcher, A. Castineiras, E. Bermejo, P. V. Bharatam, Bonding Trends of Thiosemicarbazones in Mononuclear and Dinuclear Copper(I) Complexes: Syntheses, Structures, and Theoretical Aspects, *Inorg. Chem.* 45 (2006) 1535–1542. <https://doi.org/10.1021/ic051018j>.
- [88] S. Padhye, Z. Afrasiabi, E. Sinn, J. Fok, K. Mehta, N. Rath, Antitumor Metallothiosemicarbazones: Structure and Antitumor Activity of Palladium Complex of Phenanthrenequinone Thiosemicarbazone, *Inorg. Chem.* 44 (2005) 1154–1156. <https://doi.org/10.1021/ic048214v>.
- [89] A.I. Matesanz, A.B. Caballero, C. Lorenzo, A. Espargaró, R. Sabaté, A.G. Quiroga, P. Gamez, Thiosemicarbazone Derivatives as Inhibitors of Amyloid- $\beta$  Aggregation: Effect of Metal Coordination, *Inorg. Chem.* 59 (2020) 6978–6987. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c00467>.
- [90] G. Pelosi, F. Bisceglie, F. Bignami, P. Ronzi, P. Schiavone, M.C. Re, C. Casoli, E. Pilotti, Antiretroviral Activity of Thiosemicarbazone Metal Complexes, *J. Med. Chem.* 53 (2010) 8765–8769. <https://doi.org/10.1021/jm1007616>.
- [91] C. Guo, L. Wang, X. Li, S. Wang, X. Yu, K. Xu, Y. Zhao, J. Luo, X. Li, B. Jiang, D. Shi, Discovery of Novel Bromophenol–Thiosemicarbazone Hybrids as Potent Selective Inhibitors of Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 (PARP-1) for Use in Cancer, *J. Med. Chem.* 62 (2019) 3051–3067. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01946>.
- [92] S. Plamthottam, D. Sun, J. Van Valkenburgh, J. Valenzuela, B. Ruehle, D. Steele, S. Poddar, M. Marshalik, S. Hernandez, C.G. Radu, J.I. Zink, Activity and electrochemical properties: iron complexes of the anticancer drug triapine and its analogs, *JBIC J. Biol. Inorg. Chem.* 24 (2019) 621–632. <https://doi.org/10.1007/s00775-019-01675-0>.
- [93] J.G. Cory, A.H. Cory, G. Rappa, A. Lorico, L. Mao-Chin, L. Tai-Shun, A.C. Sartorelli, Inhibitors of ribonucleotide reductase, *Biochem. Pharmacol.* 48 (1994) 335–344. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(94\)90105-8](https://doi.org/10.1016/0006-2952(94)90105-8).
- [94] T. Chapman, Ribonucleotide reductase inhibitors: a new look at an old

- target for radiosensitization, *Front. Oncol.* 1 (2012). <https://doi.org/10.3389/fonc.2011.00056>.
- [95] J. Shao, B. Zhou, B. Chu, Y. Yen, Ribonucleotide Reductase Inhibitors and Future Drug Design, *Curr. Cancer Drug Targets.* 6 (2006) 409–431. <https://doi.org/10.2174/156800906777723949>.
- [96] R.A. Finch, M.-C. Liu, A.H. Cory, J.G. Cory, A.C. Sartorelli, Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone; 3-AP): an inhibitor of ribonucleotide reductase with antineoplastic activity, *Adv. Enzyme Regul.* 39 (1999) 3–12. [https://doi.org/10.1016/S0065-2571\(98\)00017-X](https://doi.org/10.1016/S0065-2571(98)00017-X).
- [97] J. Kolesar, R.C. Brundage, M. Pomplun, D. Alberti, K. Holen, A. Traynor, P. Ivy, G. Wilding, Population pharmacokinetics of 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (Triapine®) in cancer patients, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 67 (2011) 393–400. <https://doi.org/10.1007/s00280-010-1331-z>.
- [98] B.Z. Sibuh, P.K. Gupta, P. Taneja, S. Khanna, P. Sarkar, S. Pachisia, A.A. Khan, N.K. Jha, K. Dua, S.K. Singh, S. Pandey, P. Slama, K.K. Kesari, S. Roychoudhury, Synthesis, In Silico Study, and Anti-Cancer Activity of Thiosemicarbazone Derivatives, *Biomedicines.* 9 (2021) 1375. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101375>.
- [99] S. Shahriar, S. M. S; Ali, S. M. M; Jesmin, M; Islam, M. K; Mondal, In vivo anticancer activity of vanillin, benzophenone and acetophenone thiosemicarbazones on Swiss albino mice, *J. Coast. Life Med.* (2014). <https://doi.org/10.12980/JCLM.2.201414B35>.
- [100] F.Z. Mohammed, Y.W. Rizzk, I.M. El Deen, A.A.E. Mourad, M. El Behery, Design, Synthesis, Cytotoxic Screening and Molecular Docking Studies of Novel Hybrid Thiosemicarbazone Derivatives as Anticancer Agents, *Chem. Biodivers.* 18 (2021). <https://doi.org/10.1002/cbdv.202100580>.
- [101] A.A.E. Mourad, Y.W. Rizzk, I. Zaki, F.Z. Mohammed, M. El Behery, Synthesis and cytotoxicity screening of some synthesized hybrid nitrogen molecules as anticancer agents, *J. Mol. Struct.* 1242 (2021) 130722. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130722>.
- [102] D.E.S. Silva, A.B. Becceneri, J.V.B. Santiago, J.A. Gomes Neto, J. Ellena,

- M.R. Cominetti, J.C.M. Pereira, M.J. Hannon, A.V.G. Netto, Silver(  $\text{Ag}^+$  ) complexes of 3-methoxy-4-hydroxybenzaldehyde thiosemicarbazones and triphenylphosphine: structural, cytotoxicity, and apoptotic studies, *Dalt. Trans.* 49 (2020) 16474–16487. <https://doi.org/10.1039/D0DT01134G>.
- [103] S. Konstantinovic, B. Radovanovic, Z. Todorovic, S. Ilic, Spectrophotometric study of Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Pd(II) and Hg(II) complexes with isatin- $\beta$ -thiosemicarbazone, *J. Serbian Chem. Soc.* 72 (2007) 975–981. <https://doi.org/10.2298/JSC0710975K>.
- [104] C.G. Oliveira, I. Romero-Canelón, J.P.C. Coverdale, P.I.S. Maia, G.J. Clarkson, V.M. Deflon, P.J. Sadler, Novel tetranuclear Pd II and Pt II anticancer complexes derived from pyrene thiosemicarbazones, *Dalt. Trans.* 49 (2020) 9595–9604. <https://doi.org/10.1039/D0DT01133A>.
- [105] M.X. Li, J. Zhou, Z.L. Wang, J.P. Wang, Synthesis, Crystal Structure and Antitumor Study of a Cobalt(II) Complex of the 2-Acetylpyrazine Thiosemicarbazone, *Zeitschrift Für Naturforsch. B.* 63 (2008) 1–5. <https://doi.org/10.1515/znb-2008-0101>.
- [106] E.A. Nyawade, N.R.S. Sibuyi, M. Meyer, R. Lalancette, M.O. Onani, Synthesis, characterization and anticancer activity of new 2-acetyl-5-methyl thiophene and cinnamaldehyde thiosemicarbazones and their palladium(II) complexes, *Inorganica Chim. Acta.* 515 (2021) 120036. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.120036>.
- [107] D. Fabra, A.I. Matesanz, J.M. Herrero, C. Alvarez, L.M. Balsa, I.E. Leon, A.G. Quiroga, Two Different Thiosemicarbazone Tauto-Conformers Coordinate to Palladium (II). Stability and Biological Studies of the Final Complexes, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2021 (2021) 1041–1049. <https://doi.org/10.1002/ejic.202001066>.
- [108] D. Anu, P. Naveen, N.P. Rath, M.V. Kaveri, Palladium (II) complexes containing substituted thiosemicarbazones. Synthesis, spectral characterization, X-ray crystallography, biomolecular interactions and in vitro cytotoxicity, *J. Mol. Struct.* 1206 (2020) 127703. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127703>.

- [109] G. Munikumari, R. Konakanchi, V.B. Nishtala, G. Ramesh, L.R. Kotha, K.B. Chandrasekhar, C. Ramachandraiah, Palladium(II) complexes of 5-substituted isatin thiosemicarbazones: Synthesis, spectroscopic characterization, biological evaluation and in silico docking studies, *Synth. Commun.* 49 (2019) 146–158. <https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1546400>.
- [110] A.C.F. Caires, Recent Advances Involving Palladium (II) Complexes for the Cancer Therapy, *Anticancer. Agents Med. Chem.* 7 (2007) 484–491. <https://doi.org/10.2174/187152007781668661>.
- [111] T.J. Carneiro, A.S. Martins, M.P.M. Marques, A.M. Gil, Metabolic Aspects of Palladium(II) Potential Anti-Cancer Drugs, *Front. Oncol.* 10 (2020). <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.590970>.
- [112] F. V. Rocha, R.L. Farias, M.A. Lima, V.S. Batista, N.M. Nascimento-Júnior, S.S. Garrido, A.M. Leopoldino, R.N. Goto, A.B. Oliveira, J. Beck, C. Landvogt, A.E. Mauro, A.V.G. Netto, Computational studies, design and synthesis of Pd(II)-based complexes: Allosteric inhibitors of the Human Topoisomerase-II $\alpha$ , *J. Inorg. Biochem.* 199 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110725>.
- [113] M.A. Lima, V.A. Costa, M.A. Franco, G.P. de Oliveira, V.M. Deflon, F.V. Rocha, Palladium(II) complexes bearing thiosemicarbazone and phosphines as inhibitors of DNA-Topoisomerase II enzyme: Synthesis, characterizations and biological studies, *Inorg. Chem. Commun.* 112 (2020) 107708. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2019.107708>.
- [114] J. Haribabu, M.M. Tamizh, C. Balachandran, Y. Arun, N.S.P. Bhuvanesh, A. Endo, R. Karvembu, Synthesis, structures and mechanistic pathways of anticancer activity of palladium(  $\text{Pd}^{II}$  ) complexes with indole-3-carbaldehyde thiosemicarbazones, *New J. Chem.* 42 (2018) 10818–10832. <https://doi.org/10.1039/C7NJ03743K>.
- [115] L. Fuentes, A.G. Quiroga, J.A. Organero, A.I. Matesanz, Exploring DNA binding ability of two novel  $\alpha$ -N-heterocyclic thiosemicarbazone palladium(II) complexes, *J. Inorg. Biochem.* 203 (2020) 110875. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110875>.

- [116] J. Haribabu, S. Srividya, D. Mahendiran, D. Gayathri, V. Venkatramu, N. Bhuvanesh, R. Karvembu, Synthesis of Palladium(II) Complexes via Michael Addition: Antiproliferative Effects through ROS-Mediated Mitochondrial Apoptosis and Docking with SARS-CoV-2, *Inorg. Chem.* 59 (2020) 17109–17122. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c02373>.
- [117] J.E. House, K.A. House, *Descriptive Inorganic Chemistry*, 2016. <https://doi.org/10.1016/c2014-0-02460-4>.
- [118] W. Zeng, T. Liu, D. Liu, E. Han, Hydrogen sensing and mechanism of M-doped SnO<sub>2</sub> (M=Cr<sup>3+</sup>, Cu<sup>2+</sup> and Pd<sup>2+</sup>) nanocomposite, *Sensors Actuators B Chem.* 160 (2011) 455–462. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2011.08.008>.
- [119] K. Kavi Rasu, P. Sakthivel, G.K.D. Prasanna Venkatesan, Effect of Pd<sup>2+</sup> co-doping on the structural and optical properties of Mn<sup>2+</sup>:ZnS nanoparticles, *Opt. Laser Technol.* 130 (2020) 106365. <https://doi.org/10.1016/j.optlastec.2020.106365>.
- [120] R.D. Shannon, Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides, *Acta Crystallogr. Sect. A.* 32 (1976) 751–767. <https://doi.org/10.1107/S0567739476001551>.
- [121] M. Fanelli, M. Formica, V. Fusi, L. Giorgi, M. Micheloni, P. Paoli, New trends in platinum and palladium complexes as antineoplastic agents, *Coord. Chem. Rev.* 310 (2016) 41–79. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.11.004>.
- [122] S. Medici, M. Peana, V.M. Nurchi, J.I. Lachowicz, G. Crisponi, M.A. Zoroddu, Noble metals in medicine: Latest advances, *Coord. Chem. Rev.* 284 (2015) 329–350. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.08.002>.
- [123] M. Fanelli, M. Formica, V. Fusi, L. Giorgi, M. Micheloni, P. Paoli, New trends in platinum and palladium complexes as antineoplastic agents, *Coord. Chem. Rev.* 310 (2016) 41–79. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.11.004>.
- [124] S.J. Berners-Price, P.J. Sadler, Phosphines and metal phosphine complexes: Relationship of chemistry to anticancer and other biological activity, in: Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1988: pp. 27–

102. [https://doi.org/10.1007/3-540-50130-4\\_2](https://doi.org/10.1007/3-540-50130-4_2).
- [125] G.W. Buchanan, B.A. Dawson, Stereochemical analysis of aromatic oximes.  $^{13}\text{C}$ - $^{15}\text{N}$  nuclear spin coupling and  $^{13}\text{C}$  shieldings as conformational probes, *Can. J. Chem.* 56 (1978) 2200–2204. <https://doi.org/10.1139/v78-361>.
- [126] A.D. Ryabov, G.M. Kazankov, A.K. Yatsimirsky, L.G. Kuz'mina, O.Y. Burtseva, N. V. Dvortsova, V.A. Polyakov, Synthesis by Ligand Exchange, Structural Characterization, and Aqueous Chemistry of Ortho-Palladated Oximes, *Inorg. Chem.* 31 (1992) 3083–3090. <https://doi.org/10.1021/ic00040a018>.
- [127] G.A. da Cunha, R.F.F. de Souza, R.L. de Farias, M.B. Moreira, D.E.S. Silva, R.D. Zanetti, D.M. Garcia, D.G. Spindola, L.F.G. Michelin, C. Bincoletto, A.A. de Souza, A.A. Antunes, W.A. de S. Judice, R.C.F. Leitaó, V.M. Deflon, A.E. Mauro, A.V.G. Netto, Cyclopalladated compounds containing 2,6-lutidine: Synthesis, spectral and biological studies, *J. Inorg. Biochem.* 203 (2020) 110944. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110944>.
- [128] E.T. de Almeida, A.E. Mauro, A.M. Santana, S.R. Ananias, A.V.G. Netto, J.G. Ferreira, R.H.A. Santos, Self-assembly of organometallic Pd(II) complexes via  $\text{CH}_3\cdots\pi$  interactions: The first example of a cyclopalladated compound with herringbone stacking pattern, *Inorg. Chem. Commun.* 10 (2007) 1394–1398. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2007.08.020>.
- [129] V. a. d. L. Neto, A. Mauro, A. c. f. Caires, S. Ananias, E. De Almeida, Synthesis, characterization and thermal behavior of cyclopalladated compounds of the type  $[\text{Pd}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\}(\mu\text{-X})_2]$  ( $\text{X}=\text{Cl}$ , nco, SCN, CN), *Polyhedron*. 18 (1998) 413–417. [https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(98\)00310-6](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(98)00310-6).
- [130] G.F. Bozza, R.L. de Farias, R.F.F. de Souza, F. V. Rocha, C. V. Barra, V.M. Deflon, E.T. de Almeida, A.E. Mauro, A.V.G. Netto, Palladium orthometallated complexes containing acetophenoneoxime: Synthesis, crystal structures and hirshfeld surface analysis, *J. Mol. Struct.* 1175 (2019) 195–207. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.07.108>.

- [131] O. Corportaion, Origin(Pro), (2019).
- [132] O. V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann, OLEX2 : a complete structure solution, refinement and analysis program, *J. Appl. Crystallogr.* 42 (2009) 339–341. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>.
- [133] G.M. Sheldrick, SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination, *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Adv.* 71 (2015) 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>.
- [134] G.M. Sheldrick, Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* 71 (2015) 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.
- [135] D.H.P. and D.K. Brandenburg, Crystal Impact GbR, (2006) 53227. <http://www.crystalimpact.com/diamond>.
- [136] C.F. Macrae, I.J. Bruno, J.A. Chisholm, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. Van De Streek, P.A. Wood, Mercury CSD 2.0 - New features for the visualization and investigation of crystal structures, *J. Appl. Crystallogr.* 41 (2008) 466–470. <https://doi.org/10.1107/S0021889807067908>.
- [137] M.A. Spackman, D. Jayatilaka, Hirshfeld surface analysis, *CrystEngComm.* 11 (2009) 19–32. <https://doi.org/10.1039/b818330a>.
- [138] Ö. Özdemir, Bis-azo-linkage Schiff bases—Part(II): Synthesis, characterization, photoluminescence and DPPH radical scavenging properties of their novel luminescent mononuclear Zn(II) complexes, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* 392 (2020) 112356. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2020.112356>.
- [139] T. Mosmann, Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays, *J. Immunol. Methods.* 65 (1983) 55–63. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4).
- [140] F. Hajibabaei, S. Salehzadeh, R. Golbedaghi, N. Hosseinpour Moghadam, S. Sharifinia, S. Khazalpour, Z. Baghaeifar, DNA binding and molecular docking studies of a new Cu(II) complex of isoxsuprine drug, *Polyhedron.* 162 (2019) 232–239. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2019.01.052>.

- [141] W. Villarreal, L. Colina-Vegas, G. Visbal, O. Corona, R.S. Corrêa, J. Ellena, M.R. Cominetti, A.A. Batista, M. Navarro, Copper(I)-Phosphine Polypyridyl Complexes: Synthesis, Characterization, DNA/HSA Binding Study, and Antiproliferative Activity, *Inorg. Chem.* 56 (2017) 3781–3793. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b02419>.
- [142] A. Andrés, M. Rosés, C. Ràfols, E. Bosch, S. Espinosa, V. Segarra, J.M. Huerta, Setup and validation of shake-flask procedures for the determination of partition coefficients (logD) from low drug amounts, *Eur. J. Pharm. Sci.* 76 (2015) 181–191. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.05.008>.
- [143] A.C. Copela, E.C. Friedrichlb, N,N-Dimethylbenzylamines, 65 (1962).
- [144] D.L. Davies, S.M.A. Donald, S.A. Macgregor, Computational study of the mechanism of cyclometalation by palladium acetate, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 13754–13755. <https://doi.org/10.1021/ja052047w>.
- [145] R. Chamberlain, I.P. Rothwell, J.C. Huffmad, Intramolecular Activation, (1986) 1502–1509.
- [146] R.F.F. de Souza, G.A. da Cunha, J.C.M. Pereira, D.M. Garcia, C. Bincoletto, R.N. Goto, A.M. Leopoldino, I.C. da Silva, F.R. Pavan, V.M. Deflon, E.T. de Almeida, A.E. Mauro, A.V.G. Netto, Orthopalladated acetophenone oxime compounds bearing thioamides as ligands: Synthesis, structure and cytotoxic evaluation, *Inorganica Chim. Acta.* 486 (2019) 617–624. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.11.022>.
- [147] K. Selvakumar, S. Vancheesan, B. Varghese, Synthesis and characterization of cyclopalladated complexes of oximes by ligand-exchange method, *Polyhedron.* 16 (1997) 2257–2262. [https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(96\)00535-9](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(96)00535-9).
- [148] A.J. Nielson, Cyclopalladation of 1-tetralone (3,4-dihydronaphthalen-1-one) oximes, *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* (1981) 205. <https://doi.org/10.1039/dt9810000205>.
- [149] C.J. Milios, T.C. Stamatatos, S.P. Perlepes, The coordination chemistry of pyridyl oximes, *Polyhedron.* 25 (2006) 134–194. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2005.07.022>.

- [150] D. Black, G. Deacon, G. Edwards, Observations on the Mechanism of Halogen-Bridge Cleavage by Unidentate Ligands in Square Planar Palladium and Platinum Complexes, *Aust. J. Chem.* 47 (1994) 217. <https://doi.org/10.1071/ch9940217>.
- [151] C.A. Tolman, Steric Effects of Phosphorus Ligands in Organometallic Chemistry and Homogeneous Catalysis, *Chem. Rev.* 77 (1977) 313–348. <https://doi.org/10.1021/cr60307a002>.
- [152] D.L. Pavia, G.M. Lampman, G.S. Kriz, J.R. Vyvyan, *Introduction Spectroscopy*, 5th ed., CENGAGE Learning, 2015.
- [153] M.M. Aly, A.O. Baghlaf, N.S. Ganji, Linkage isomerism of the oximato group: The characterization of some mono- and binuclear square planar nickel(II) complexes of vicinal oxime-imine ligands, *Polyhedron*. 4 (1985) 1301–1309. [https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(00\)84123-6](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(00)84123-6).
- [154] H. Onoue, K. Minami, K. Nakagawa, Aromatic Metalation Reactions by Palladium(II) and Platinum(II) on Aromatic Aldoximes and Ketoximes, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 43 (1970) 3480–3485. <https://doi.org/10.1246/bcsj.43.3480>.
- [155] C. Bisi Castellani, O. Carugo, C. Tomba, V. Berbenni, S. Cinquetti, Studies on copper(II) complexes of o-quinone monooximes. 4. Interaction between aquobis(1,2-naphthoquinone 1-oximato)copper(II) and lanthanide(III) ions. New heteropolynuclear complexes containing CuII and LnIII, *Inorganica Chim. Acta*. 145 (1988) 157–161. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)82023-X](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)82023-X).
- [156] M.E. Keeney, K. Osseo-Asare, K.A. Woode, Transition metal hydroxyoxime complexes, *Coord. Chem. Rev.* 59 (1984) 141–201. [https://doi.org/10.1016/0010-8545\(84\)85054-7](https://doi.org/10.1016/0010-8545(84)85054-7).
- [157] K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 2008. <https://doi.org/10.1002/9780470405888>.
- [158] P.S. Pregosin, <sup>31</sup>P and <sup>13</sup>C NMR studies on metal complexes of phosphorus-donors: Recognizing surprises, *Coord. Chem. Rev.* 252 (2008) 2156–2170. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.01.035>.
- [159] A. Blanckenberg, S. Aliwaini, S.W. Kimani, A. van Niekerk, A. Neumann-

- Mufweba, S. Prince, S.F. Mapolie, Preparation, characterization and evaluation of novel 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane (PTA)-based palladacycles as anti-cancer agents, *J. Organomet. Chem.* 851 (2017) 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.09.005>.
- [160] A.A. Isab, M.S. Hussain, M.N. Akhtar, M.I.M. Wazeer, A.R. Al-arfaj, P NMR study of the disproportionation of cyanogold ( I ), 18 (1999) 1401–1409. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(98\)00441-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0277-5387(98)00441-0).
- [161] P.S. Pregosin, <sup>31</sup>P and <sup>13</sup>C NMR studies on metal complexes of phosphorus-donors: Recognizing surprises, *Coord. Chem. Rev.* 252 (2008) 2156–2170. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.01.035>.
- [162] A. Vogler, H. Kunkely, Excited state properties of transition metal phosphine complexes, *Coord. Chem. Rev.* 230 (2002) 243–251. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(01\)00438-6](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(01)00438-6).
- [163] A.A. Batista, M.O. Santiago, C.L. Donnici, I.S. Moreira, P.C. Healy, S.J. Berners-Price, S.L. Queiroz, Electrochemical and spectroscopic studies on RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(N)<sub>2</sub> and RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(N-N) complexes (N = pyridine derivatives and N-N = phenanthroline or bipyridine derivatives). X-ray structure of RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(phen), *Polyhedron*. 20 (2001) 2123–2128. [https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(01\)00744-6](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(01)00744-6).
- [164] R.H.A. Santos, S.J. Rettig, B.R. James, The reactivity of five-coordinate Ru ( II ) ( 1 , 4-bis ( diphenylphosphino ) butane ) complexes with the N-donor ligands : ammonia , pyridine , 4-substituted pyridines , 267 (1998) 209–221.
- [165] J. Albert, R. Bosque, M. Crespo, G. García, J. Granell, C. López, M.V. Lovelle, R. Qadir, A. González, A. Jayaraman, E. Mila, R. Cortés, J. Quirante, C. Calvis, R. Messeguer, J. Badía, L. Baldomà, M. Cascante, Cyclopalladated primary amines: A preliminary study of antiproliferative activity through apoptosis induction, *Eur. J. Med. Chem.* 84 (2014) 530–536. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.046>.
- [166] F.S.C. Branco, B. V. Silva, G.F. do Rio, M.J. Santana, L.H.K. Queiroz Júnior, A.C. Pinto, N. Boechat, L.M. Lião, RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE SUBSTÂNCIAS ORGANOFLUORADAS: UM DESAFIO NO ENSINO DE ESPECTROSCOPIA, *Quim. Nova*. 38 (2015) 1237–1246.

- <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150139>.
- [167] Y.S. Varshavskii, T.G. Cherkasova, M.R. Gal'Ding, V.A. Gindin, I.S. Podkorytov, O. V. Sizova, S.N. Smirnov, A.B. Nikol'Skii, Direct <sup>13</sup>C-<sup>31</sup>P coupling constant of coordinated triphenylphosphine as a characteristic of electron-withdrawing power of the metal center, *Russ. J. Gen. Chem.* 83 (2013) 567–569. <https://doi.org/10.1134/S1070363213030274>.
- [168] J.M. Velasques, V.C. Gervini, R.L. De Farias, A.B. De Oliveira, Crystal structure of ( 3 E ) -5-nitro-3- ( 2-phenyl- hydrazinylidene ) -1 H -indol-2 ( 3 H ) -one research communications, 2 (2017) 168–172.
- [169] B.L. Gonçalves, V.C. Gervini, A.F.C. Flores, J.L.P. Junior, A.J. Bortoluzzi, R.A. Burrow, R. Duarte, R.R. da Silva, J.R. de M. Vicenti, Formation of a new copper(II) dimer through heterocyclic ligand ring opening reaction: Supramolecular features and magnetic properties, *J. Mol. Struct.* 1128 (2017) 410–418. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.09.014>.
- [170] A.P.L. De Melo, L. Bresolin, B.B. Martins, V.C. Gervini, A.B. De Oliveira, Crystal structure and Hirshfeld analysis of trans -bis(5-fluoroindoline-2,3-dione 3-oximato-κ<sup>2</sup> O<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>)- trans -bis(pyridine-κ N)copper(II), *Acta Crystallogr. Sect. E Crystallogr. Commun.* 74 (2018) 428–432. <https://doi.org/10.1107/S2056989018003365>.
- [171] C.E. Housecroft, E.C. Constable, Catherine E. Housecroft Edwin C. Constable, (n.d.).
- [172] D.F. Shriver, P.W. Atkins, M.A.B. Gomes, C. Química, Química Inorgânica - Shriver e Atkins, (2003).
- [173] R.J.D. Tilley, *Cristalografia: cristais e estruturas cristalinas*, São Paulo, 2014.
- [174] S.K. Seth, D. Sarkar, A. Roy, T. Kar, Insight into supramolecular self-assembly directed by weak interactions in acetophenone derivatives: Crystal structures and Hirshfeld surface analyses, *CrystEngComm.* 13 (2011) 6728–6741. <https://doi.org/10.1039/c1ce05670k>.
- [175] T. Steiner, *The whole palette of hydrogen bonds REVIEWS The Hydrogen Bond in the Solid State*, (n.d.).
- [176] E. Arunan, G.R. Desiraju, R.A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D.C.

- Clary, R.H. Crabtree, J.J. Dannenberg, P. Hobza, H.G. Kjaergaard, A.C. Legon, B. Mennucci, D.J. Nesbitt, Defining the hydrogen bond : An account ( IUPAC Technical Report )\*, 83 (2011) 1619–1636. <https://doi.org/10.1351/PAC-REP-10-01-01>.
- [177] A.V. de Godoy Netto, R.C.G. Frem, A.E. Mauro, A química supramolecular de complexos pirazólicos, *Quim. Nova.* 31 (2008) 1208–1217. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422008000500050>.
- [178] I. Gumus, U. Solmaz, G. Binzet, E. Keskin, B. Arslan, H. Arslan, Hirshfeld surface analyses and crystal structures of supramolecular self-assembly thiourea derivatives directed by non-covalent interactions, *J. Mol. Struct.* 1157 (2018) 78–88. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.12.017>.
- [179] O. Rigaku, CrysAlis PRO, (2017).
- [180] G.M. Sheldrick, Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* 71 (2015) 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.
- [181] D. Shriver, M. Weller, T. Overton, J. Rourke, F. Amstrong, *Inorganic Chemistry*, 6<sup>o</sup> edition, Jessica Fiorillo, New York, 2014.
- [182] S.B. Atla, A.A. Kelkar, V.G. Puranik, W. Bensch, R. V. Chaudhari, NC palladacycles in the Heck arylation of ethylene: Synthesis, structure and their reactivity, *J. Organomet. Chem.* 694 (2009) 683–690. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2008.11.065>.
- [183] J. Dupont, *Química Organometálica: Elementos do Bloco D*, 1st ed., Porto Alegre, 2005.
- [184] de F.A. Carey, *Química Orgânica*, 7th ed., 2011.
- [185] F. V. Rocha, R.L. Farias, M.A. Lima, V.S. Batista, N.M. Nascimento-Júnior, S.S. Garrido, A.M. Leopoldino, R.N. Goto, A.B. Oliveira, J. Beck, C. Landvogt, A.E. Mauro, A.V.G. Netto, Computational studies, design and synthesis of Pd(II)-based complexes: Allosteric inhibitors of the Human Topoisomerase-II $\alpha$ , *J. Inorg. Biochem.* 199 (2019) 110725. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110725>.
- [186] J.J. McKinnon, M.A. Spackman, A.S. Mitchell, *Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals*, 2004.

- <https://doi.org/10.1107/S0108768104020300>.
- [187] M.T. Chen, K.M. Wu, C.T. Chen, C-H bond activation of palladium complexes that feature pendant benzamidinate ligands and their catalytic behaviours, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2012) 720–726. <https://doi.org/10.1002/ejic.201101125>.
- [188] J.-L. Niu, X.-Q. Hao, J.-F. Gong, M.-P. Song, Symmetrical and unsymmetrical pincer complexes with group 10 metals: synthesis via aryl C–H activation and some catalytic applications, *Dalt. Trans.* 40 (2011) 5135. <https://doi.org/10.1039/c0dt01439g>.
- [189] A.P. Härter Vaniel, A.E. Mauro, A.V. De Godoy Netto, E.T. De Almeida, P.C. Piquini, P. Zambiasi, D.F. Back, M. Hörner, Asymmetric and symmetric triazenido cyclopalladated complexes: Synthesis, structural analysis and DFT calculations, *J. Mol. Struct.* 1083 (2015) 311–318. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.11.069>.
- [190] E.J. Lenardão, R.A. Freitag, M.J. Dabdoub, A.C.F. Batista, C. da C. Silveira, “Green chemistry”: os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa, *Quim. Nova.* 26 (2003) 123–129. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000100020>.
- [191] J. Song, R. Pan, G. Li, W. Su, X. Song, J. Li, S. Liu, Synthesis and anticancer activities of thiosemicarbazones derivatives of thiochromanones and related scaffolds, *Med. Chem. Res.* 29 (2020) 630–642. <https://doi.org/10.1007/s00044-020-02503-w>.
- [192] A.A. da Silva, P.I. da S. Maia, C.D. Lopes, S. de Albuquerque, M.S. Valle, Synthesis, characterization and antichagasic evaluation of thiosemicarbazones prepared from chalcones and dibenzalacetones, *J. Mol. Struct.* 1232 (2021) 130014. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130014>.
- [193] C. Paulo, R. Pilli, S. Pinheiro, M. Vasconcellos, *Substâncias Carboniladas e seus derivados*, Bookman, Porto Alegre, 2003.
- [194] L. Sens, A.C.A. de Souza, L.A. Pacheco, A.C.O. Menegatti, M. Mori, A. Mascarello, R.J. Nunes, H. Terenzi, Synthetic thiosemicarbazones as a new class of *Mycobacterium tuberculosis* protein tyrosine phosphatase A

- inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.* 26 (2018) 5742–5750. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.10.030>.
- [195] S.K. Sinniah, K.S. Sim, S.W. Ng, K.W. Tan, Structural and cytotoxic studies of cationic thiosemicarbazones, *J. Mol. Struct.* 1137 (2017) 253–259. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.02.031>.
- [196] P. Linciano, C.B. Moraes, L.M. Alcantara, C.H. Franco, B. Pascoalino, L.H. Freitas-Junior, S. Macedo, N. Santarem, A. Cordeiro-da-Silva, S. Gul, G. Witt, M. Kuzikov, B. Ellinger, S. Ferrari, R. Luciani, A. Quotadamo, L. Costantino, M.P. Costi, Aryl thiosemicarbazones for the treatment of trypanosomatidic infections, *Eur. J. Med. Chem.* 146 (2018) 423–434. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.01.043>.
- [197] L.C. de A. Barbosa, ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO: NA CARACTERIZAÇÃO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS, 1st ed., UFV, 2013.
- [198] B.Z. Sibuh, S. Khanna, P. Taneja, P. Sarkar, N.K. Taneja, Molecular docking, synthesis and anticancer activity of thiosemicarbazone derivatives against MCF-7 human breast cancer cell line, *Life Sci.* 273 (2021) 119305. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119305>.
- [199] T.S. Lobana, R. Sharma, G. Bawa, S. Khanna, Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals—An overview, *Coord. Chem. Rev.* 253 (2009) 977–1055. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.07.004>.
- [200] A.P. Kourounakis, D. Xanthopoulos, A. Tzara, Morpholine as a privileged structure: A review on the medicinal chemistry and pharmacological activity of morpholine containing bioactive molecules, *Med. Res. Rev.* 40 (2020) 709–752. <https://doi.org/10.1002/med.21634>.
- [201] D. Fabra, A.I. Matesanz, J.M. Herrero, C. Alvarez, L.M. Balsa, I.E. Leon, A.G. Quiroga, Two Different Thiosemicarbazone Tauto-Conformers Coordinate to Palladium (II). Stability and Biological Studies of the Final Complexes, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2021 (2021) 1041–1049. <https://doi.org/10.1002/ejic.202001066>.
- [202] T.S. Lobana, R. Sharma, G. Hundal, A. Castineiras, R.J. Butcher, The influence of substituents (R) at N1 atom of furan-2-carbaldehyde

- thiosemicarbazones  $\{(C_4H_3O)HC_2N_3-N(H)-C_1(S)N_1HR\}$  on bonding, nuclearity, H-bonded networks of copper(I) complexes, *Polyhedron*. 47 (2012) 134–142. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2012.08.014>.
- [203] R. Ramachandran, G. Prakash, S. Selvamurugan, P. Viswanathamurthi, J.G. Malecki, V. Ramkumar, Efficient and versatile catalysis of N-alkylation of heterocyclic amines with alcohols and one-pot synthesis of 2-aryl substituted benzazoles with newly designed ruthenium(  $\text{II}$  ) complexes of PNS thiosemicarbazones, *Dalt. Trans.* 43 (2014) 7889–7902. <https://doi.org/10.1039/C4DT00006D>.
- [204] Saswati, R. Dinda, C.S. Schmiesing, E. Sinn, Y.P. Patil, M. Nethaji, H. Stoeckli-Evans, R. Acharyya, Mixed-ligand nickel(II) thiosemicarbazone complexes: Synthesis, characterization and biological evaluation, *Polyhedron*. 50 (2013) 354–363. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2012.11.031>.
- [205] S.A. Hosseini-Yazdi, A. Mirzaahmadi, A.A. Khandar, V. Eigner, M. Dušek, F. Lotfipour, M. Mahdavi, S. Soltani, G. Dehghan, Synthesis, characterization and in vitro biological activities of new water-soluble copper(II), zinc(II), and nickel(II) complexes with sulfonato-substituted Schiff base ligand, *Inorganica Chim. Acta*. 458 (2017) 171–180. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.01.005>.
- [206] R.A. Dias, *Lq: ligação química*, Ist Press, Lisboa, 2009.
- [207] N.J. Farrer, P.J. Sadler, Medicinal Inorganic Chemistry: State of the Art, New Trends, and a Vision of the Future, in: *Bioinorg. Med. Chem.*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2011: pp. 1–47. <https://doi.org/10.1002/9783527633104.ch1>.
- [208] J. Albert, R. Bosque, M. Crespo, J. Granell, C. López, R. Cortés, A. Gonzalez, J. Quirante, C. Calvis, R. Messeguer, L. Baldomà, J. Badia, M. Cascante, Pt(II) complexes with (N,N') or (C,N,E)- (E=N,S) ligands: Cytotoxic studies, effect on DNA tertiary structure and structure–activity relationships, *Bioorg. Med. Chem.* 21 (2013) 4210–4217. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.05.005>.
- [209] T. Diao, P. White, I. Guzei, S.S. Stahl, Characterization of DMSO

- Coordination to Palladium(II) in Solution and Insights into the Aerobic Oxidation Catalyst, Pd(DMSO) 2 (TFA) 2, *Inorg. Chem.* 51 (2012) 11898–11909. <https://doi.org/10.1021/ic301799p>.
- [210] L. Tolosa, M.T. Donato, M.J. Gómez-Lechón, General Cytotoxicity Assessment by Means of the MTT Assay, in: *Protoc. Vitro. Hepatocyte Res.*, 2015: pp. 333–348. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2074-7\\_26](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2074-7_26).
- [211] S.J. Beebe, M.J. Celestine, J.L. Bullock, S. Sandhaus, J.F. Arca, D.M. Cropek, T.A. Ludvig, S.R. Foster, J.S. Clark, F.A. Beckford, C.M. Tano, E.A. Tonsel-White, R.K. Gurung, C.E. Stankavich, Y.-C. Tse-Dinh, W.L. Jarrett, A.A. Holder, Synthesis, characterization, DNA binding, topoisomerase inhibition, and apoptosis induction studies of a novel cobalt(III) complex with a thiosemicarbazone ligand, *J. Inorg. Biochem.* 203 (2020) 110907. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110907>.
- [212] E.B. Bauer, A.A. Haase, R.M. Reich, D.C. Crans, F.E. Kühn, Organometallic and coordination rhenium compounds and their potential in cancer therapy, *Coord. Chem. Rev.* 393 (2019) 79–117. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.04.014>.
- [213] S. Savir, J.W.K. Liew, I. Vythilingam, Y.A.L. Lim, C.H. Tan, K.S. Sim, V.S. Lee, M.J. Maah, K.W. Tan, Nickel(II) Complexes with Polyhydroxybenzaldehyde and O,N,S tridentate Thiosemicarbazone ligands: Synthesis, Cytotoxicity, Antimalarial Activity, and Molecular Docking Studies, *J. Mol. Struct.* 1242 (2021) 130815. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130815>.
- [214] B. Naderizadeh, M. Bayat, M. Ranjbaran, S. Salehzadeh, Towards computational prediction of anti-cancer activity: Making connection between IC50 values and metal–ligand interaction energies in some NHC complexes of groups 10 and 11, *J. Mol. Liq.* 341 (2021) 117310. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117310>.
- [215] A.W. Millar, K.P. Lynch, Rethinking clinical trials for cytostatic drugs, *Nat. Rev. Cancer.* 3 (2003) 540–545. <https://doi.org/10.1038/nrc1124>.
- [216] M. Villasana, G. Ochoa, S. Aguilar, Modeling and optimization of combined cytostatic and cytotoxic cancer chemotherapy, *Artif. Intell. Med.* 50 (2010)

- 163–173. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2010.05.009>.
- [217] E.D. Stolyarova, A.A. Mikhailov, A.A. Ulantikov, J.A. Eremina, L.S. Klyushova, N. V. Kuratieva, V.A. Nadolinny, G.A. Kostin, Blue-to-red light triggered nitric oxide release in cytotoxic/cytostatic ruthenium nitrosyl complexes bearing biomimetic ligands, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* 421 (2021) 113520. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2021.113520>.
- [218] N.F.Z. Schneider, L. Persich, S.C. Rocha, A.C.P. Ramos, V.F. Cortes, I.T. Silva, J. Munkert, R.M. Pádua, W. Kreis, A.G. Taranto, L.A. Barbosa, F.C. Braga, C.M.O. Simões, Cytotoxic and cytostatic effects of digitoxigenin monodigitoxoside (DGX) in human lung cancer cells and its link to Na,K-ATPase, *Biomed. Pharmacother.* 97 (2018) 684–696. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.128>.
- [219] P. Lim, A. Mahammed, Z. Okun, I. Saltsman, Z. Gross, H.B. Gray, J. Termini, Differential Cytostatic and Cytotoxic Action of Metalloporphyrins against Human Cancer Cells: Potential Platforms for Anticancer Drug Development, *Chem. Res. Toxicol.* 25 (2012) 400–409. <https://doi.org/10.1021/tx200452w>.
- [220] Ž.D. Bugarčić, J. Bogojeski, R. van Eldik, Kinetics, mechanism and equilibrium studies on the substitution reactions of Pd(II) in reference to Pt(II) complexes with bio-molecules, *Coord. Chem. Rev.* 292 (2015) 91–106. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.02.016>.
- [221] K. Karami, S. Hashemi, J. Lipkowski, F. Mardani, A.A. Momtazi-borojeni, Z.M. Lighvan, Synthesis, characterization and biological activities of two novel orthopalladated complexes: Interactions with DNA and bovine serum albumin, antitumour activity and molecular docking studies, *Appl. Organomet. Chem.* 31 (2017) e3740. <https://doi.org/10.1002/aoc.3740>.
- [222] J. Albert, R. Bosque, M. Crespo, G. García, J. Granell, C. López, M.V. Lovelle, R. Qadir, A. González, A. Jayaraman, E. Mila, R. Cortés, J. Quirante, C. Calvis, R. Messeguer, J. Badía, L. Baldomà, M. Cascante, Cyclopalladated primary amines: A preliminary study of antiproliferative activity through apoptosis induction, *Eur. J. Med. Chem.* 84 (2014) 530–536. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.046>.

- [223] K. Karami, N. Jamshidian, M. Zakariazadeh, Synthesis, characterization and molecular docking of new C,N -palladacycles containing pyridinium-derived ligands: DNA and BSA interaction studies and evaluation as anti-tumor agents, *Appl. Organomet. Chem.* 33 (2019) e4728. <https://doi.org/10.1002/aoc.4728>.
- [224] K. Karami, F. Parsianrad, M. Alinaghi, Z. Amirghofran, Cyclopalladated complexes containing metformin and benzylamine derivatives: Synthesis, characterization, binding interactions with DNA and BSA, in vitro cytotoxicity studies, *Inorganica Chim. Acta.* 467 (2017) 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.07.020>.
- [225] J. Quirante, D. Ruiz, A. Gonzalez, C. López, M. Cascante, R. Cortés, R. Messeguer, C. Calvis, L. Baldomà, A. Pascual, Y. Guérardel, B. Pradines, M. Font-Bardía, T. Calvet, C. Biot, Platinum(II) and palladium(II) complexes with (N,N') and (C,N,N')- ligands derived from pyrazole as anticancer and antimalarial agents: Synthesis, characterization and in vitro activities, *J. Inorg. Biochem.* 105 (2011) 1720–1728. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.09.021>.
- [226] M. Boesch, F. Baty, H. Rumpold, S. Sopper, D. Wolf, M.H. Brutsche, Fibroblasts in cancer: Defining target structures for therapeutic intervention, *Biochim. Biophys. Acta - Rev. Cancer.* 1872 (2019) 111–121. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.06.003>.
- [227] F.S. Ferraz, J.L. López, S.M.S.N. Lacerda, M.S. Procópio, A.F.A. Figueiredo, E.M.N. Martins, P.P.G. Guimarães, L.O. Ladeira, G.T. Kitten, F.F. Dias, R.Z. Domingues, G.M.J. Costa, Biotechnological approach to induce human fibroblast apoptosis using superparamagnetic iron oxide nanoparticles, *J. Inorg. Biochem.* 206 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111017>.
- [228] F.A. Serrano, A.L. Matsuo, P.T. Monteforte, A. Bechara, S.S. Smaili, D.P. Santana, T. Rodrigues, F. V. Pereira, L.S. Silva, J. Machado, E.L. Santos, J.B. Pesquero, R.M. Martins, L.R. Travassos, A.C.F. Caires, E.G. Rodrigues, A cyclopalladated complex interacts with mitochondrial membrane thiol-groups and induces the apoptotic intrinsic pathway in

- murine and cisplatin-resistant human tumor cells, *BMC Cancer*. 11 (2011).  
<https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-296>.
- [229] R. Gigli, G.J.S. Pereira, F. Antunes, A. Bechara, D.M. Garcia, D.G. Spindola, M.G. Jasiulionis, A.C.F. Caires, S.S. Smaili, C. Bincoletto, The biphosphinic paladacycle complex induces melanoma cell death through lysosomal-mitochondrial axis modulation and impaired autophagy, *Eur. J. Med. Chem.* 107 (2016) 245–254.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.11.008>.
- [230] C.R. Oliveira, C.M.V. Barbosa, F.D. Nascimento, C.S. Lanetzki, M.B. Meneghin, F.E.G. Pereira, E.J. Paredes-Gamero, A.T. Ferreira, T. Rodrigues, M.L.S. Queiroz, A.C.F. Caires, I.L.S. Tersariol, C. Bincoletto, Pre-clinical antitumour evaluation of Biphosphinic Palladacycle Complex in human leukaemia cells, *Chem. Biol. Interact.* 177 (2009) 181–189.  
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2008.10.034>.
- [231] C.M.V. Barbosa, C.R. Oliveira, F.D. Nascimento, M.C.M. Smith, D.M. Fausto, M.A. Soufen, E. Sena, R.C. Araújo, I.L.S. Tersariol, C. Bincoletto, A.C.F. Caires, Biphosphinic palladacycle complex mediates lysosomal-membrane permeabilization and cell death in K562 leukaemia cells, *Eur. J. Pharmacol.* 542 (2006) 37–47.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.06.004>.
- [232] N.M. Al-Musayeib, R.A. Mothana, S. Al-Massarani, A. Matheeussen, P. Cos, L. Maes, Study of the in Vitro Antiplasmodial, Antileishmanial and Antitrypanosomal Activities of Medicinal Plants from Saudi Arabia, *Molecules*. 17 (2012) 11379–11390.  
<https://doi.org/10.3390/molecules171011379>.
- [233] J.J. Criado, R.I.R. Macias, M. Medarde, M.J. Monte, M.A. Serrano, J.J.G. Marin, Synthesis and Characterization of the New Cytostatic Complex cis - Diammineplatinum(II)–Chlorocholyglycinate, *Bioconjug. Chem.* 8 (1997) 453–458. <https://doi.org/10.1021/bc970061v>.
- [234] K.I. Block, A.C. Koch, M.N. Mead, P.K. Tothy, R.A. Newman, C. Gyllenhaal, Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic efficacy: A systematic review of the evidence from randomized controlled trials,

- Cancer Treat. Rev. 33 (2007) 407–418. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2007.01.005>.
- [235] A. Scalbert, C. Manach, C. Morand, C. Rémésy, L. Jiménez, Dietary polyphenols and the prevention of diseases, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 45 (2005) 287–306. <https://doi.org/10.1080/1040869059096>.
- [236] A. Mattarei, N. Sassi, C. Durante, L. Biasutto, G. Sandonà, E. Marotta, S. Garbisa, A. Gennaro, C. Paradisi, M. Zoratti, Redox Properties and Cytotoxicity of Synthetic Isomeric Mitochondriotropic Derivatives of the Natural Polyphenol Quercetin, *European J. Org. Chem.* 2011 (2011) 5577–5586. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201100573>.
- [237] M. Khalaj, A. Olyaei, M. Sadeghpour, A. Lalegani, J. Lipkowski, A.J. Lough, Platinum(II) complex with 4-nitro- N -(pyridin-2-ylmethylidene)aniline: synthesis, characterization, crystal structure and antioxidant activity, *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* 76 (2020) 1005–1009. <https://doi.org/10.1107/S205322962001308X>.
- [238] T.A. Antonenko, D.B. Shpakovsky, D.A. Berseneva, Y.A. Gracheva, L.G. Dubova, P.N. Shevtsov, O.M. Redkozubova, E.F. Shevtsova, V.A. Tafeenko, L.A. Aslanov, E.R. Milaeva, Cytotoxic activity of organotin carboxylates based on synthetic phenolic antioxidants and polycyclic bile acids, *J. Organomet. Chem.* 909 (2020) 121089. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2019.121089>.
- [239] F. Qi, Q. Qi, J. Song, J. Huang, Synthesis, Crystal Structure, Biological Evaluation and in Silico Studies on Novel ( E )-1-(Substituted Benzylidene)-4-(3-isopropylphenyl)thiosemicarbazone Derivatives, *Chem. Biodivers.* 18 (2021). <https://doi.org/10.1002/cbdv.202000804>.
- [240] W. Jamil, S. Solangi, M. Ali, K.M. Khan, M. Taha, M.Y. Khuhawar, Syntheses, characterization, in vitro antiglycation and DPPH radical scavenging activities of isatin salicylhydrazidehydrazone and its Mn (II), Co (II), Ni (II), Cu (II), and Zn (II) metal complexes, *Arab. J. Chem.* 12 (2019) 2262–2269. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.02.015>.
- [241] V.Y. Tyurin, A.A. Moiseeva, D.B. Shpakovsky, E.R. Milaeva, The electrochemical approach to antioxidant activity assay of metal complexes

- with dipicolylamine ligand, containing 2,6-di-tert-butylphenol groups, based on electrochemical DPPH-test, *J. Electroanal. Chem.* 756 (2015) 212–221. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2015.07.024>.
- [242] J. Panda, L. Adhikari, A. Pal, S.S. Rout, S. Pattanaik, P. Pradhan, Antioxidant and anti-microbial activity study of synthesized copper, nickel and zinc metals schiff base derivative of salicylaldehyde, *Rasayan J. Chem.* 13 (2020) 556–561. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.31788/RJC.2020.1315477>.
- [243] R. Ravichandran, M. Rajendran, D. Devapiriam, Antioxidant study of quercetin and their metal complex and determination of stability constant by spectrophotometry method, *Food Chem.* 146 (2014) 472–478. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.09.080>.
- [244] O.A. El-Gammal, G.M. Abu El-Reash, S.E. Ghazy, A.H. Radwan, Synthesis, characterization, molecular modeling and antioxidant activity of (1E,5E)-1,5-bis(1-(pyridin-2-yl)ethylidene)carbonohydrazide (H2APC) and its zinc(II), cadmium(II) and mercury(II) complexes, *J. Mol. Struct.* 1020 (2012) 6–15. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.04.029>.
- [245] Z. Wu, J. Ming, R. Gao, Y. Wang, Q. Liang, H. Yu, G. Zhao, Characterization and antioxidant activity of the complex of tea polyphenols and oat  $\beta$ -glucan, *J. Agric. Food Chem.* 59 (2011) 10737–10746. <https://doi.org/10.1021/jf202722w>.
- [246] G. Kalaiarasi, R. Jain, H. Puschman, S. Poorna Chandrika, K. Preethi, R. Prabhakaran, New binuclear Ni(ii) metallates containing ONS chelators: synthesis, characterisation, DNA binding, DNA cleavage, protein binding, antioxidant activity, antimicrobial and in vitro cytotoxicity, *New J. Chem.* 41 (2017) 2543–2560. <https://doi.org/10.1039/c6nj03516g>.
- [247] G. Munikumari, R. Konakanchi, V.B. Nishtala, G. Ramesh, L.R. Kotha, K.B. Chandrasekhar, C. Ramachandraiah, Palladium(II) complexes of 5-substituted isatin thiosemicarbazones: Synthesis, spectroscopic characterization, biological evaluation and in silico docking studies, *Synth. Commun.* 49 (2019) 146–158. <https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1546400>.

- [248] Z. Bakherad, M. Safavi, A. Fassihi, H. Sadeghi-Aliabadi, M. Bakherad, H. Rastegar, J.B. Ghasemi, S. Sepehri, L. Saghaie, M. Mahdavi, Anti-cancer, anti-oxidant and molecular docking studies of thiosemicarbazone indole-based derivatives, *Res. Chem. Intermed.* 45 (2019) 2827–2854. <https://doi.org/10.1007/s11164-019-03765-9>.
- [249] A. Sykula, A. Kowalska-Baron, A. Dzeikala, A. Bodzioch, E. Lodyga-Chruscinska, An experimental and DFT study on free radical scavenging activity of hesperetin Schiff bases, *Chem. Phys.* 517 (2019) 91–103. <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2018.09.033>.
- [250] R. Masnikosa, M.M. Milutinović, I. Crnolatac, A. Tot, S. Veličković, Ž. Bojić-Trbojević, A. Rilak-Simović, Anti-adhesive action of novel ruthenium(II) chlorophenyl terpyridine complexes with a high affinity for double-stranded DNA: in vitro and in silico, *J. Inorg. Biochem.* 208 (2020) 111090. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111090>.
- [251] M. Khosravifarsani, S. Ait-Mohand, B. Paquette, L. Sanche, B. Guérin, High Cytotoxic Effect by Combining Copper-64 with a NOTA–Terpyridine Platinum Conjugate, *J. Med. Chem.* 64 (2021) 6765–6776. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00039>.
- [252] Q. Zhou, C. You, C. Zheng, Y. Gu, H. Gu, R. Zhang, H. Wu, B. Sun, 3-Nitroacridine derivatives arrest cell cycle at G0/G1 phase and induce apoptosis in human breast cancer cells may act as DNA-target anticancer agents, *Life Sci.* 206 (2018) 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.05.010>.
- [253] J.B. Chaires, Drug–DNA interactions, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 8 (1998) 314–320. [https://doi.org/10.1016/S0959-440X\(98\)80064-X](https://doi.org/10.1016/S0959-440X(98)80064-X).
- [254] C.V. Barra, A.V.G. Netto, Antitumour Complexes and DNA Interactions and their Tools of Analysis: an Approach to Metalointercalators, *Rev. Virtual Química.* 7 (2015) 1998–2016. <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150118>.
- [255] V. Brabec, O. Hrabina, J. Kasparkova, Cytotoxic platinum coordination compounds. DNA binding agents, *Coord. Chem. Rev.* 351 (2017) 2–31. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.04.013>.
- [256] M. Zaki, F. Arjmand, S. Tabassum, Current and future potential of metallo

- drugs: Revisiting DNA-binding of metal containing molecules and their diverse mechanism of action, *Inorganica Chim. Acta.* 444 (2016) 1–22. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2016.01.006>.
- [257] A.C. Komor, J.K. Barton, The path for metal complexes to a DNA target, *Chem. Commun.* 49 (2013) 3617–3630. <https://doi.org/10.1039/c3cc00177f>.
- [258] S.M. Nelson, L.R. Ferguson, W.A. Denny, Non-covalent ligand/DNA interactions: Minor groove binding agents, *Mutat. Res. - Fundam. Mol. Mech. Mutagen.* 623 (2007) 24–40. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2007.03.012>.
- [259] K. Karami, S. Hashemi, J. Lipkowski, F. Mardani, A.A. Momtazi-borojeni, Z.M. Lighvan, Synthesis, characterization and biological activities of two novel orthopalladated complexes: Interactions with DNA and bovine serum albumin, antitumour activity and molecular docking studies, *Appl. Organomet. Chem.* 31 (2017) 1–16. <https://doi.org/10.1002/aoc.3740>.
- [260] M. Sirajuddin, S. Ali, A. Badshah, Drug-DNA interactions and their study by UV-Visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltametry, *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 124 (2013) 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2013.03.013>.
- [261] J.H. Shi, T.T. Liu, M. Jiang, J. Chen, Q. Wang, Characterization of interaction of calf thymus DNA with gefitinib: Spectroscopic methods and molecular docking, *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 147 (2015) 47–55. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2015.03.005>.
- [262] F. Zsila, Apparent circular dichroism signature of stirring-oriented DNA and drug-DNA complexes, *Int. J. Biol. Macromol.* 72 (2015) 1034–1040. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.10.009>.
- [263] S.U. Rehman, T. Sarwar, M.A. Husain, H.M. Ishqi, M. Tabish, Studying non-covalent drug–DNA interactions, *Arch. Biochem. Biophys.* 576 (2015) 49–60. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.03.024>.
- [264] R.F. Pasternack, Circular dichroism and the interactions of water soluble porphyrins with DNA?A minireview, *Chirality.* 15 (2003) 329–332. <https://doi.org/10.1002/chir.10206>.

- [265] V.C. Da Silveira, H. Benezra, J.S. Luz, R.C. Georg, C.C. Oliveira, A.M.D.C. Ferreira, Binding of oxindole-Schiff base copper(II) complexes to DNA and its modulation by the ligand, *J. Inorg. Biochem.* 105 (2011) 1692–1703. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.09.016>.
- [266] M. Sirajuddin, S. Ali, A. Badshah, Drug–DNA interactions and their study by UV–Visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltametry, *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 124 (2013) 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2013.03.013>.
- [267] C.V. Barra, A.V.G. Netto, Antitumour Complexes and DNA Interactions and their Tools of Analysis: an Approach to Metalointercalators, *Rev. Virtual Química.* 7 (2015) 1998–2016. <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150118>.
- [268] S. Richter, S. Singh, D. Draca, A. Kate, A. Kumbhar, A.S. Kumbhar, D. Maksimovic-Ivanic, S. Mijatovic, P. Lönnecke, E. Hey-Hawkins, Antiproliferative activity of ruthenium(II) arene complexes with mono- and bidentate pyridine-based ligands, *Dalt. Trans.* 45 (2016) 13114–13125. <https://doi.org/10.1039/c6dt01782g>.
- [269] B.M. Zeglis, V.C. Pierre, J.K. Barton, Metallo-intercalators and metallo-insertors, *Chem. Commun.* 7345 (2007) 4565–4579. <https://doi.org/10.1039/b710949k>.
- [270] A. Shah, E. Nosheen, S. Munir, A. Badshah, R. Qureshi, Z.U. Rehman, N. Muhammad, H. Hussain, Characterization and DNA binding studies of unexplored imidazolidines by electronic absorption spectroscopy and cyclic voltammetry, *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 120 (2013) 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2012.12.015>.
- [271] M. Alinaghi, K. Karami, A. Shahpiri, A.K. Nasab, A.A. Momtazi-Borojeni, E. Abdollahi, J. Lipkowski, A Pd(II) complex derived from pyridine-2-carbaldehyde oxime ligand: Synthesis, characterization, DNA and BSA interaction studies and in vitro anticancer activity, *J. Mol. Struct.* 1219 (2020) 128479. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128479>.
- [272] J.B. Lepecq, C. Paoletti, A fluorescent complex between ethidium bromide and nucleic acids. Physical-Chemical characterization, *J. Mol. Biol.* 27

- (1967) 87–106. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(67\)90353-1](https://doi.org/10.1016/0022-2836(67)90353-1).
- [273] N. Shahabadi, N.H. Moghadam, Determining the mode of interaction of calf thymus DNA with the drug sumatriptan using voltammetric and spectroscopic techniques, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 99 (2012) 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.09.022>.
- [274] S. Kashanian, S. Javanmardi, A. Chitsazan, K. Omidfar, M. Paknejad, DNA-binding studies of fluoxetine antidepressant, *DNA Cell Biol.* 31 (2012) 1349–1355. <https://doi.org/10.1089/dna.2012.1657>.
- [275] S. Maiti, N.K. Chaudhury, S. Chowdhury, Hoechst 33258 binds to G-quadruplex in the promoter region of human c-myc, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 310 (2003) 505–512. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.09.052>.
- [276] G.J. Chen, X. Qiao, J.L. Tian, J.Y. Xu, W. Gu, X. Liu, S.P. Yan, Synthesis, DNA binding, photo-induced DNA cleavage and cytotoxicity studies of europium(III) complexes, *Dalt. Trans.* 39 (2010) 10637–10643. <https://doi.org/10.1039/c0dt00718h>.
- [277] A.H. Hegde, S.N. Prashanth, J. Seetharamappa, Interaction of antioxidant flavonoids with calf thymus DNA analyzed by spectroscopic and electrochemical methods, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 63 (2012) 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2012.01.034>.
- [278] Y. Guan, R. Shi, X. Li, M. Zhao, Y. Li, Multiple binding modes for dicationic hoechst 33258 to DNA, *J. Phys. Chem. B.* 111 (2007) 7336–7344. <https://doi.org/10.1021/jp066344e>.
- [279] F. V. Rocha, C. V. Barra, S.S. Garrido, F.A. Manente, I.Z. Carlos, J. Ellena, A.S.C. Fuentes, A. Gautier, L. Morel, A.E. Mauro, A.V.G. Netto, Cationic Pd(II) complexes acting as topoisomerase II inhibitors: Synthesis, characterization, DNA interaction and cytotoxicity, *J. Inorg. Biochem.* 159 (2016) 165–168. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.02.039>.
- [280] T.R. de Moura, R.D. Zanetti, D.E.S. Silva, R.L. de Farias, A.E. Mauro, J.C.M. Pereira, A.A. de Souza, F. da Silva Siqueira, W.A. de Souza Júdice, M.A. Lima, F.V. Rocha, V.M. Deflon, A. Vieira de Godoy Netto, Palladium(II) complexes bearing 1-iminothiolate-3,5-dimethylpyrazoles:

- synthesis, cytotoxicity, DNA binding and enzymatic inhibition studies, *New J. Chem.* 44 (2020) 19891–19901. <https://doi.org/10.1039/D0NJ02825H>.
- [281] V.W.R. Moraes, A.C.F. Caires, E.J. Paredes-Gamero, T. Rodrigues, Organopalladium compound 7b targets mitochondrial thiols and induces caspase-dependent apoptosis in human myeloid leukemia cells, *Cell Death Dis.* 4 (2013) e658–e658. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.190>.
- [282] S.W. Law, H.B. Brewer, Nucleotide sequence and the encoded amino acids of human apolipoprotein A-I in mRNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 81 (1984) 66–70. <https://doi.org/10.1073/pnas.81.1.66>.
- [283] L. Ricciardi, R. Guzzi, B. Rizzuti, A. Ionescu, I. Aiello, M. Ghedini, M. La Deda, Anionic versus neutral Pt(II) complexes: The relevance of the charge for human serum albumin binding, *J. Inorg. Biochem.* 206 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111024>.
- [284] F. Kratz, A. Wunder, B. Elsadek, Serum Proteins as Drug Carriers of Anticancer Agents, *Drug Deliv. Oncol. From Basic Res. to Cancer Ther.* 2 (2011) 747–803. <https://doi.org/10.1002/9783527634057.ch24>.
- [285] Y.J. Hu, O.Y. Yu, C.M. Dai, Y. Liu, X.H. Xiao, Site-selective binding of human serum albumin by palmatine: Spectroscopic approach, *Biomacromolecules.* 11 (2010) 106–112. <https://doi.org/10.1021/bm900961e>.
- [286] T.P. Jr., All About Albumin, Elsevier, 1995. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-552110-9.X5000-4>.
- [287] F. Zsila, Subdomain IB is the third major drug binding region of human serum albumin: Toward the three-sites model, *Mol. Pharm.* 10 (2013) 1668–1682. <https://doi.org/10.1021/mp400027q>.
- [288] F. Yang, Y. Zhang, H. Liang, Interactive association of drugs binding to human serum albumin, *Int. J. Mol. Sci.* 15 (2014) 3580–3595. <https://doi.org/10.3390/ijms15033580>.
- [289] F. Samari, B. Hemmateenejad, M. Shamsipur, M. Rashidi, H. Samouei, Affinity of two novel five-coordinated anticancer Pt(II) complexes to human and bovine serum albumins: A spectroscopic approach, *Inorg. Chem.* 51 (2012) 3454–3464. <https://doi.org/10.1021/ic202141g>.

- [290] L. Yang, L. He, J. Zhang, S. An, L. Zhang, Exploring the copper(II)-aminotriazole complex-binding sites of human serum albumin, *J. Biol. Inorg. Chem.* 20 (2015) 1059–1068. <https://doi.org/10.1007/s00775-015-1287-x>.
- [291] R.S. De Oliveira, E.F. Boffo, F.C.C. Reis, S. Nikolaou, K.F. Andriani, G.F. Caramori, F.G. Doro, A ruthenium polypyridyl complex with the antihypertensive drug valsartan: Synthesis, theoretical calculations and interaction studies with human serum albumin, *Polyhedron*. 114 (2016) 232–241. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2015.12.029>.
- [292] J.R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence spectroscopy*, 3rd ed., New York, 2006.
- [293] T.J. Peters, *All about albumin: Biochemistry, genetics and medicinal applications*, San Diego, 1996.
- [294] P.D. Ross, S. Subramanian, Thermodynamics of macromolecular association reactions: Analysis of forces contributing to stabilization, *Biophys. J.* 32 (1980) 79–81. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(80\)84918-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(80)84918-6).
- [295] J. Ghuman, P.A. Zunszain, I. Petitpas, A.A. Bhattacharya, M. Otagiri, S. Curry, Structural basis of the drug-binding specificity of human serum albumin, *J. Mol. Biol.* 353 (2005) 38–52. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2005.07.075>.
- [296] A. Port, M. Bordas, R. Enrech, R. Pascual, M. Rosés, C. Ràfols, X. Subirats, E. Bosch, Critical comparison of shake-flask, potentiometric and chromatographic methods for lipophilicity evaluation ( $\log P_{o/w}$ ) of neutral, acidic, basic, amphoteric, and zwitterionic drugs, *Eur. J. Pharm. Sci.* 122 (2018) 331–340. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.07.010>.
- [297] J.A. Arnott, S.L. Planey, The influence of lipophilicity in drug discovery and design, *Expert Opin. Drug Discov.* 7 (2012) 863–875. <https://doi.org/10.1517/17460441.2012.714363>.
- [298] A. Katzung, B; Masters, S.; Trevor, *Farmacologia Básica e Clínica*, 13th ed., Porto Alegre, 2017. <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555974/>.

- [299] C.A.M. Barreiro, E. J.; Fraga, Química Medicinal, 3rd edição, Grupo A, 2015. <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582711187/>.
- [300] S.K. Bhal, Lipophilicity Descriptors: Understanding When to Use LogP & LogD, (2009) 4. [www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com).
- [301] OECD/OCDE, Test No. 107: Partition Coefficient (n-octanol/water): Shake Flask Method, Guidance. 107 (1995) 1–4. [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-107-partition-coefficient-n-octanol-water-shake-flask-method\\_9789264069626-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-107-partition-coefficient-n-octanol-water-shake-flask-method_9789264069626-en).
- [302] V.T. Yilmaz, C. Icel, O.R. Turgut, M. Aygun, M. Erkisa, M.H. Turkdemir, E. Ulukaya, Synthesis, structures and anticancer potentials of platinum(II) saccharinate complexes of tertiary phosphines with phenyl and cyclohexyl groups targeting mitochondria and DNA, Eur. J. Med. Chem. 155 (2018) 609–622. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.06.035>.
- [303] Z. Bakherad, M. Safavi, A. Fassihi, H. Sadeghi-Aliabadi, M. Bakherad, H. Rastegar, M. Saeedi, J.B. Ghasemi, L. Saghaie, M. Mahdavi, Design and Synthesis of Novel Cytotoxic Indole-Thiosemicarbazone Derivatives: Biological Evaluation and Docking Study, Chem. Biodivers. 16 (2019). <https://doi.org/10.1002/cbdv.201800470>.
- [304] S.N. Mbugua, N.R.S. Sibuyi, L.W. Njenga, R.A. Odhiambo, S.O. Wandiga, M. Meyer, R.A. Lalancette, M.O. Onani, New Palladium(II) and Platinum(II) Complexes Based on Pyrrole Schiff Bases: Synthesis, Characterization, X-ray Structure, and Anticancer Activity, ACS Omega. 5 (2020) 14942–14954. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00360>.
- [305] SK. Bhal, LogP—Making Sense of the Value, Adv. Chem. Dev. (2008). [https://www.acdlabs.com/download/app/physchem/making\\_sense.pdf](https://www.acdlabs.com/download/app/physchem/making_sense.pdf).