

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo será disponibilizado somente a partir de 14/09/2019.



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



Ronan Farias Freire de Souza

**COMPOSTOS DE PALÁDIO(II) CONTENDO ACETOFENONAOXIMA
ORTOMETALADA: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA
ATIVIDADE CITOTÓXICA**

***Araraquara
2017***

Ronan Farias Freire de Souza

**COMPOSTOS DE PALÁDIO(II) CONTENDO ACETOFENONAOXIMA
ORTOMETALADA: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA
ATIVIDADE CITOTÓXICA**

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

Co-orientador: Prof. Dr. Antonio Eduardo Mauro

FICHA CATALOGRÁFICA

S719c Souza, Ronan Farias Freire de
Compostos de paládio(II) contendo acetofenona oxima
ortometalada: síntese, caracterização e avaliação da atividade
citotóxica / Ronan Farias Freire de Souza. –
Araraquara : [s.n.], 2017
232 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto
de Química
Orientador: Adelino Vieira de Godoy Netto
Coorientador: Antonio Eduardo Mauro

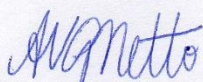
1. Paládio. 2. Quelatos. 3. Agentes antineoplásicos.
4. Compostos de coordenação. 5. Compostos complexos. I. Título.

RONAN FARIAS FREIRE DE SOUZA

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

Araraquara, 14 de setembro de 2017.

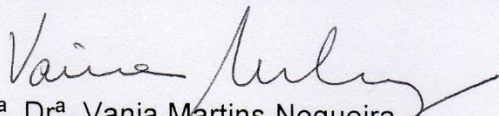
BANCA EXAMINADORA



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



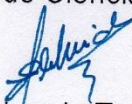
Prof. Dr. Saulo Santesso Garrido
Instituto de Química – UNESP, Araraquara - SP



Profª. Drª. Vania Martins Nogueira
Instituto de Química – UNESP, Araraquara - SP



Drª. Patrícia Bento da Silva
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP, Araraquara - SP



Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida
Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL, Alfenas - MG

1. DADOS PESSOAIS

NOME: Ronan Farias Freire de Souza

E-MAIL: ronan_faria@hotmail.com

DATA DE NASCIMENTO: 21/01/1989

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

NACIONALIDADE: Brasileira

Av. José Gonçalves, 177, Jd. Cruzeiro

NATURALIDADE: São Paulo - SP

Nova Europa - SP - Brasil

FILIAÇÃO:

CEP: 14920-000

MÃE: Maria Elza Farias Freire de Souza

PAI: Jessé Rodrigues de Souza

2. FORMAÇÃO ACADÊMICA

- **2013 - 2017:** DOUTORADO EM QUÍMICA

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP - Instituto de Química de Araraquara.

PROJETO: Compostos de paládio(II) contendo acetofenona oxima ortometalada: síntese, caracterização e avaliação da atividade citotóxica.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto.

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Antonio Eduardo Mauro.

- **2011 - 2013:** MESTRADO EM QUÍMICA

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP - Instituto de Química de Araraquara.

PROJETO: Catalisadores trimetálicos nanoestruturados a base de PtRu para oxidação de metanol.

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Hebe de las Mercedes Villullas.

CO-ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Elisete Aparecida Batista.

- **2007 - 2010:** BACHARELADO EM QUÍMICA

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP - Instituto de Química de Araraquara.

PROJETO: Catalisadores nanoestruturados de PtFe/TiO₂-C para as reações de oxidação de metanol e etanol.

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Hebe de las Mercedes Villullas.

3. ATUAÇÃO PROFISSIONAL

- **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO” - UNESP**
 - 09/2015 - 09/2015: Departamento de Química Geral e Inorgânica.
Enquadramento Funcional: Avaliador de congresso
 - 09/2014 - 01/2015: Departamento de Química Geral e Inorgânica.
Enquadramento Funcional: Estagiário docente.
 - 06/2009 - 12/2009: Departamento de Físico-Química.
Enquadramento Funcional: Estagiário em laboratório.
 - 06/2008 - 06/2009: Extensão Universitária: EMPRODEQUI JR.
Enquadramento Funcional: Diretor de Eventos.
 - 03/2008 - 12/2008: Departamento de Físico-Química.
Enquadramento Funcional: Estagiário em projeto de extensão.
 - 08/2008 - 09/2008: Extensão Universitária: Programa de Visita Monitorada.
Enquadramento Funcional: Monitor.
 - 06/2007 - 06/2008: Extensão Universitária: EMPRODEQUI JR.
Enquadramento Funcional: Gerente de Eventos.
- **LABORATÓRIO NACIONAL DE LUZ SÍNCROTON - LNLS**
 - 2012 - 2012: Projeto de Pesquisa: DXAS - 12445
Enquadramento Funcional: Pesquisador Colaborador.
 - 2012 - 2012: Projeto de Pesquisa: SXS - 13536
Enquadramento Funcional: Pesquisador Colaborador.
 - 2011 - 2011: Projeto de Pesquisa: DXAS - 11691
Enquadramento Funcional: Pesquisador Colaborador.

4. IDIOMAS

INGLÊS: Compreende bem; Fala razoavelmente; Escreve bem; Lê bem.

ESPANHOL: Compreende bem; Fala razoavelmente; Escreve razoavelmente; Lê bem.

5. PRÊMIOS E TÍTULOS

2011: Prêmio Lavoisier de Honra ao Mérito, Conselho Regional de Química IV.

2009: Menção Honrosa, XXII Congresso de Iniciação Científica da UNESP.

2008: Honra ao Mérito, EMPRODEQUI JR.

6. PUBLICAÇÕES

1. SILVA, C. da; RIBEIRO, L. B.; FURUNO, C. C.; CUNHA, G. A. da; SOUZA, R. F. F. de; GODOY NETTO, A. V. de; MAURO, A. E.; FREM, R. C. G.; FERNANDES, J. A.; ALMEIDA PAZ, F. A.; MARINO, L. B.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F. Pyrazolyl Pd(II) complexes containing triphenylphosphine: synthesis and antimycobacterial activity. **Polyhedron**, v. 100, n. 4, p. 10-16, 2015.
2. MORO, A. C.; CUNHA, G. A. da; SOUZA, R. F. F. de; MAURO, A. E.; GODOY NETTO, A. V. de; CARLOS, I. Z.; RESENDE, F. A.; VARANDA, E. A.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F. C²,N-dimethylbenzylamine cyclopalladated compounds: evaluation of cytotoxic, mutagenic and antitubercular activities. **Medicinal Chemistry Research**, v. 24, n. 7, p. 2879-2888, 2015.

7. TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS

1. SOUZA, R. F. F. de; GODOY NETTO, A. V. de; MAURO, A. E.; PEREIRA, J. C. M.; GOTO, R. N.; LEOPOLDINO, A. M.; ALMEIDA, E. T. de. Synthesis and cytotoxicity evaluation of cyclopalladated compounds containing acetophenoneoxime. In: Workshop on Infectious Diseases Australia - "Building a task force on infectious disease research", 2015, Araraquara - SP.
 2. SOUZA, R. F. F. de; GODOY NETTO, A. V. de; MAURO, A. E.; PEREIRA, J. C. M.; GOTO, R. N.; LEOPOLDINO, A. M.; ALMEIDA, E. T. de. Síntese e avaliação da atividade citotóxica de ciclopalladados contendo acetofenona oxima. In: 38ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2015, Águas de Lindóia - SP.
 3. SOUZA, R. F. F. de; AMANTÉA, B. E.; VILLULLAS, H. M. Efeitos das interações metal suporte nas reações de oxidação de metanol e ácido fórmico em catalisadores suportados em TiO₂-C In: XX Congresso da Sociedade Iberoamericana de Eletroquímica, 2012, Fortaleza.
 4. SOUZA, R. F. F. de; BATISTA, E. A.; AMANTÉA, B. E.; VILLULLAS, H. M. Effect of the electronic properties of carbon-supported PtFe/TiO₂ catalysts on the activity towards methanol oxidation In: 63rd Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry, 2012, Praga.
 5. SOUZA, R. F. F. de; AMANTÉA, B. E.; VILLULLAS, H. M. Interação metal-suporte em eletrocatalise: estudo comparativo de catalisadores PtFe/C e PtFe/TiO₂-C In: X Encontro Regional de Catálise, 2012, Araraquara.
 6. AMANTÉA, B. E.; SOUZA, R. F. F. de; VILLULLAS, H. M. Efeito das interações metal-suporte na oxidação de metanol e de ácido fórmico In: XXIII Congresso de Iniciação Científica da UNESP, 2011, São Pedro.
-

DADOS CURRICULARES

7. SOUZA, R. F. F. de; GODOI, D. R. M.; VILLULLAS, H. M. Catalisadores nanoestruturados de PtFe/TiO₂-C para oxidação de etanol In: XXII Congresso de Iniciação Científica da UNESP, 2010, Marília.
8. SOUZA, R. F. F. de; CAPELA, M. V.; CAPELA, J. M. V. The Nonparametrics Statistical and the Application of Wilcoxon T Test with the use of Excel in Chemistry In: XX Congresso de Iniciação Científica da UNESP, 2008, São José dos Campos.
9. SOUZA, R. F. F. de; CAPELA, M. V.; CAPELA, J. M. V. Estatística Não-Paramétrica com o Excel In: XXXVIII Semana da Química, 2008, Araraquara.

8. ESTÁGIOS

- **09/2014 - 01/2015:** Estágio docência realizado na disciplina Inorgânica Experimental oferecida aos alunos do segundo ano do curso de Engenharia Química da UNESP de Araraquara durante o segundo semestre do ano letivo de 2014 e ministrada pelo Prof. Dr. José Clayston Melo e Prof. Dr. Marcelo Nalin.
CARGA HORÁRIA: Oito horas semanais
- **06/2009 - 12/2009:** Estágio realizado no Laboratório de Eletrocatalise do departamento de Físico Química do Instituto de Química da UNESP de Araraquara durante o segundo semestre do ano letivo de 2009 sob a supervisão da Prof^a. Dr^a. Hebe de las Mercedes Villullas e Prof^a. Dr^a. Joelma Perez.
CARGA HORÁRIA: Oito horas semanais
- **03/2008 - 12/2008:** Estágio realizado no projeto de extensão “Estatística básica usando planilhas de cálculo” oferecido pelo departamento de Físico-Química do Instituto de Química da UNESP de Araraquara durante o ano letivo de 2008 sob a supervisão da Prof^a. Dr^a. Marisa Veiga Capela.
CARGA HORÁRIA: Quatro horas semanais

9. BOLSAS

- **2013 - 2017:** BOLSA DE DOUTORADO (DR) CONCEDIDA PELA CAPES.
 - **2011 - 2013:** BOLSA DE MESTRADO (MS) CONCEDIDA PELA CAPES.
 - **2009 - 2010:** BOLSA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA (PIBIC) CONCEDIDA PELO CNPQ.
 - **2008 - 2009:** BOLSA DE EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA CONCEDIDA PELA UNESP.
-

Àqueles que fizeram, fazem e farão
TODA DIFERENÇA...

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus que em sua imensa sabedoria me guia por bons caminhos colocando pessoas especiais para contribuírem com o meu crescimento

Aos meus pais Elza e Jessé pelo incentivo, força e carinho, que me permitiram alcançar esta e todas as minhas demais conquistas.

À minha irmã Renata por sua presença ímpar em minha vida. Sua dedicação e apoio, nas horas boas e ruins, sempre me ajudaram a ver o lado bom das coisas e, principalmente, que o nosso futuro se constrói agora no presente.

Aos meus orientadores Adelino e Mauro pelos ensinamentos e confiança que depositaram em mim ao longo desses anos. A disponibilidade, apoio, conselhos e, posso dizer, que a amizade dos dois foram essenciais para minha formação pessoal e acadêmica. Espelho-me constantemente na paciência, humildade, dedicação e inteligência de vocês.

Aos amigos de trabalho Barbara, Cristiana, Caio, Débora, Elaine, Carol, Caroline, Fillipe, Gabriela, Gislaine, Guilherme, Guilherme A., Jader, Jecika, Jessica, Marcelo, Marcelo F., Nathália, Patrícia, Rafael, Renata, Renan L., Renan Z., Sahra e Thales pelas conversas, pelos momentos de descontração e pela colaboração de cada um de vocês com meu crescimento e trabalho. Peço desculpas se esqueci de citar algum nome, mas saibam que cada um de vocês é peça fundamental em minha vida.

A todos os professores que contribuíram para minha formação profissional, especialmente aos professores do Departamento de Química Geral e Inorgânica.

À Valéria pelas conversas, conselhos e apoio ao longo desses anos.

À Lucinéia e ao Nivaldo pela disponibilidade e disposição em sempre me ajudar com os espectros de RMN.

Às minhas amigas Ana Paula, Juliana, Nathália, Nicole, Sara e Thalita por compartilharem comigo muitos momentos de alegria e alguns tristeza. Vocês são presentes que a UNESP me deu.

Aos professores Andréia Machado Leopoldino, Claudia Bincoletto Trindade, Eduardo Tonon de Almeida, Fernando Rogério Pavan, Saulo Santesso Garrido e Victor Marcelo Deflon pela contribuição com testes e análises deste trabalho.

Ao pessoal da seção de Pós-Graduação pelo empenho em auxiliar sempre que necessário.

Ao pessoal da biblioteca pela prontidão e auxílios ao longo desses anos.

Aos funcionários do Instituto de Química, cujo trabalho permite o funcionamento e sucesso dessa instituição.

À CAPES pela bolsa concedida

E, enfim, a todos que contribuíram de maneira direta ou indireta com este trabalho.

“Continuamos avançando, abrindo novas portas e fazendo coisas novas... porque somos curiosos... e é essa curiosidade que continua nos levando por novos caminhos.”

(Walt Disney)

“Para resolver um problema desse gênero, o essencial é saber raciocinar retrospectivamente. É um processo muito útil, e muito fácil, mas poucos se servem dele.”

(Sherlock Homes em um Estudo em Vermelho, de Arthur Conan Doyle)

Ciclopaladados de paládio(II) são de grande interesse, sobretudo, por suas extensas aplicações em diversas áreas da ciência. Os compostos ciclopaladados constituem uma classe de quelatos de paládio(II) com potencial uso medicinal por apresentarem atividade antitumoral comparável ou superior à da cisplatina (principal agente antineoplásico), além de atividades antimicobacteriana e antiprotozoária. Nesse contexto, o presente trabalho objetivou sintetizar catorze ciclopaladados inéditos do tipo $[Pd(X)(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que $C^2,N\text{-afox}$ = acetofenonaoxima, L = tiouréia (**tu**); N-metiltiouréia (**mtu**); N,N'-dimetiltiouréia (**dmtu**); N-feniltiouréia (**ftu**); N,N'-difeniltiouréia (**dftu**); tioacetamida (**taa**) e tiobenzamida (**tbz**) e X = Cl⁻ ou I⁻. Suas estruturas foram propostas por análise elementar de C, H e N, análise térmica (termogravimétrica e diferencial); espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C. Estudos de difratometria de raios X de monocristal foram realizados para os compostos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, com L = (**tu**), (**dmtu**) e (**taa**). A atividade citotóxica *in vitro* foi avaliada frente às linhagens MRC-5 (fibroblasto de pulmão humano), HepG2 (carcinoma hepatocelular de fígado), Cal27 (carcinoma espinocelular oral), 4T1 (carcinoma mamário murino), B16F10-Nex2 (melanoma murino), A2058 (melanoma humano) e Sk-Mel-110 / Sk-Mel-05 (melanomas metastático humano) demonstrando que os compostos contendo grupos metil e fenil no ligante tiocarbonilado, tendem a ser mais citotóxicos que a cisplatina (fármaco padrão) e que a troca de cloreto por iodeto na esfera de coordenação do paládio favoreceu a atividade dos compostos. Foram realizados ensaios de ciclo celular, revelando que os complexos atuam na fase sub-G1 do ciclo e que as células morrem em sub-G1/G1 sem haver necessariamente a duplicação do DNA e ensaios de hemólise em células sanguíneas saudáveis, indicando que os cloro-complexos em geral não apresentaram ação hemolítica significativa e, além disso, a incorporação dos cloro-complexos, contendo (**tu**), (**dmtu**) e (**dftu**), em sistemas lipídicos nanoestruturados revelou que a seletividade deles frente a HepG2 aumentou três vezes em relação a cisplatina, mostrando promissora a associação desses sistemas aos compostos de paládio(II) no tratamento de câncer.

Palavras-chave: Ciclopaladados. Oximas. Atividade antitumoral. Acetofenonaoxima. Ligantes sulfurados.

Cyclometallated Pd(II) compounds are of great interest, specially, for their extensive applications in various science areas. Cyclopalladated compounds consist of a class of palladium(II) chelates with potencial medicinal uses since many of them exhibit antitumor activity comparable or superior to cisplatin (main atineoplastic agent) and significant antimycobacterial and antiprotozoal activities as well. In this context, the present work aimed at to synthesize fourteen novel cyclopalladated species of the type $[Pd(X)(C^2,N\text{-afox})(X)(L)]$, where $C^2,N\text{-afox}$ = acetophenoneoxime, L = thiourea (**tu**); N -methylthiourea (**mtu**); N,N' -dimethylthiourea (**dmtu**); N -phenylthiourea (**ftu**); N,N' -diphenylthiourea (**dftu**); thioacetamide (**taa**) and thiobenzamide (**tbz**) and $X = Cl^-$ or I^- . Their structures were proposed by C, H and N elemental analysis, thermal analysis (thermogravimetric and differential), infrared spectroscopy, 1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy. Single-crystal X-ray diffraction studies were carried out for $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, where $L =$ (**tu**), (**dmtu**) and (**taa**). The *in vitro* cytotoxic activity was evaluated against MRC-5 (human lung fibroblast), HepG2 (liver hepatocellular carcinoma), Cal27 (oral adenosquamous carcinoma), 4T1 (mammary carcinoma), B16F10-Nex2 (murine melanoma), A2058 (human melanoma) and Sk-Mel-110 / Sk-Mel-05 (human metastatic melanomas). The results showed that compounds with methyl and phenyl groups in the thiocarbonylated ligand tend to be more cytotoxic than cisplatin (standard drug) and the exchange of chloride by iodide in the palladium coordination sphere favored the compounds activity. Cell cycle assays were performed, revealing that the complexes act on the sub-G1 cycle phase and that the cells die in sub-G1/G1 without necessarily duplicate the DNA and hemolysis assays in healthy blood cells, indicating that chloro-complexes in general didn't show significant hemolytic action. In addition, the incorporation of the chloro-complexes bearing (**tu**), (**dmtu**) and (**dftu**) into nanostructured lipid systems revealed that their selectivity against HepG2 increased three-fold compared to cisplatin, showing that the association of these lipid systems with palladium(II) compounds may be of interest in the cancer treatment.

Keywords: Cyclopalladated. Oximes. Antitumor activity. Acetophenoneoxime. Sulfur ligands.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Formas de crescimento celular.	31
Figura 2 - Ilustração dos tumores malignos e benignos.	31
Figura 3 - Estágios de carcinogênese.	33
Figura 4 - Fases do ciclo celular.	34
Figura 5 - Taxas estimadas para incidência de casos de câncer no mundo, em 2012, para ambos os sexos. Câncer de pele não melanoma excluído.	35
Figura 6 - Distribuição dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016. Câncer de pele não melanoma excluído.	36
Figura 7 - Principais áreas de atuação da química bioinorgânica medicinal.	37
Figura 8 - Tiolatos de ouro empregados no tratamento da artrite reumatóide.	38
Figura 9 - Compostos de mercúrio empregados como antisséptico local.	39
Figura 10 - Representação da entrada da cisplatina na célula e sua ligação com o DNA.	40
Figura 11 - Esquema dos mecanismos de inibição da cisplatina.	41
Figura 12 - Complexos de platina(II) utilizados em tratamento clínico.	42
Figura 13 - Estrutura dos complexos de rutênio NAMI, NAMI-A e KP1019.	43
Figura 14 - Esquema do modo de ação do complexo KP1019.	44
Figura 15 - Compostos de ouro(III) utilizando ligantes polidentados.	45
Figura 16 - Estrutura dos complexos obtidos a partir de uma base de Schiff tridentada.	47
Figura 17 - Esquema de síntese dos complexos catiônicos do tipo $[\text{PdX}(\text{PPh}_3)(4\text{-MeT})]\text{X}$	48
Figura 18 - Estrutura dos complexos de paládio $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tu})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1), $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{mtu})_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2) e $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{dmu})_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (3).	49
Figura 19 - Representação esquemática do processo de ciclometalação.	51
Figura 20 - Esquema de síntese dos ciclopaladados <i>cis</i> (4) e <i>trans</i> (8).	52
Figura 21 - Representação estrutural dos ciclopaladados $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, N\text{-dmpa})(\text{dppe})]\text{Cl}$ e $[\text{Pd}_2(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, N\text{-dmpa})_2(\mu\text{-dppe})\text{Cl}_2]$ (7a).	53
Figura 22 - Mecanismo de ação proposto para o composto 7b em células de leucemia K562.	54

LISTA DE FIGURAS

Figura 23 - Representação esquemática da síntese dos complexos [Pd ₂ (R ₍₊₎ C ² ,N-dmpa) ₂ (μ-dppf)Cl ₂] e [Pd ₂ (S ₍₋₎ C ² ,N-dmpa) ₂ (μ-dppf)Cl ₂].	55
Figura 24 - Representação geral das estruturas de uma imina e uma oxima.	56
Figura 25 - Esquema de obtenção de oximas a partir de aldeídos e cetonas.	57
Figura 26 - Estrutura de oximas em uso clínico.	58
Figura 27 - Esquema de desfosforilação da enzima acetilcolinesterase pela pralidoxima.	58
Figura 28 - Esquema de grupos funcionais que geram oximas e de grupos que podem ser obtidos a partir delas.	59
Figura 29 - Esquema para reação de Suzuki catalisada por uma amidoxima complexada ao Pd(II).	60
Figura 30 - Modos de coordenação das oximas.	60
Figura 31 - Atividade citotóxica (IC ₅₀) dos compostos [PdCl(C ² ,N-dmba)(tu)] e [PdBr(C ² ,N-dmba)(tu)] frente a LM3 e LP07.	62
Figura 32 - Esquema de síntese para os compostos [Pd(X)(C ² ,N-dmba)(tu)] e [Pd(μ-X)(C ² ,N-dmba)] ₂	63
Figura 33 - Variações introduzidas na estrutura do protótipo [PdCl(C ² ,N-dmba)(tu)].	64
Figura 34 - Reação de síntese do composto [Pd(μ-Cl)(C ² ,N-dmba)] ₂	69
Figura 35 - Reação de transciclometalação.	69
Figura 36 - Reação de clivagem entre o dímero [Pd(μ-Cl)(C ² ,N-afox)] ₂ e o ligante tiocarbonilado.	70
Figura 37 - Reação de substituição do haleto.	71
Figura 38 - Reação de clivagem entre o dímero [Pd(μ-I)(C ² ,N-afox)] ₂ e o ligante tiocarbonilado.	71
Figura 39 - Mecanismo de reação de formação de ciclopaladados através da ativação da ligação C–H aromática.	82
Figura 40 - Reação de transciclometalação em meio de ácido acético e clorofórmio.	83
Figura 41 - Reação de clivagem do precursor dimérico para obtenção dos isômeros A e B.	84

LISTA DE FIGURAS

Figura 42 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo [PdCl(C ² ,N-afox)(tu)] (1).....	87
Figura 43 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo [PdCl(C ² ,N-afox)(mtu)] (2).....	88
Figura 44 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo [PdCl(C ² ,N-afox)(dmtu)] (3).....	88
Figura 45 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo [PdCl(C ² ,N-afox)(ftu)] (4).....	89
Figura 46 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo [PdCl(C ² ,N-afox)(dftu)] (5).....	89
Figura 47 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo [PdCl(C ² ,N-afox)(taa)] (6).	90
Figura 48 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo [PdCl(C ² ,N-afox)(tbz)] (7).	91
Figura 49 - Curvas TG dos complexos [PdCl(C ² ,N-afox)(L)], [L = tu (1); mtu (2); dmtu (3); ftu (4); dftu (5); taa (6) e tbz (7)].	93
Figura 50 - Espectros de IV para a acetofenonaoxima e para o precursor [Pd(μ-Cl)(C ² ,N-afox)] ₂	94
Figura 51 - Espectro no infravermelho para o ligante tiouréia (tu).	96
Figura 52 - Espectros no infravermelho para os ligantes <i>N</i> -metiltiouréia (mtu) e <i>N,N'</i> -dimetiltiouréia (dmtu).	97
Figura 53 - Espectros no infravermelho para os ligantes <i>N</i> -feniltiouréia (ftu) e <i>N,N'</i> -difeniltiouréia (dftu).	98
Figura 54 - Espectros no infravermelho para os ligantes tioacetamida (taa) e tiobenzamida (tbz).	99
Figura 55 - Espectro no infravermelho para o composto [PdCl(C ² ,N-afox)(tu)] (1).	100
Figura 56 - Híbridos de ressonância da tiouréia.	101
Figura 57 - Espectros de infravermelho para os compostos de (2) e (3) de fórmula geral [PdCl(C ² ,N-afox)(L)], com L = <i>N</i> -metiltiouréia e <i>N,N'</i> -dimetiltiouréia, respectivamente.	102
Figura 58 - Espectros de infravermelho para os compostos de (4) e (5) de fórmula geral [PdCl(C ² ,N-afox)(L)], com L = <i>N</i> -feniltiouréia e <i>N,N'</i> -difeniltiouréia, respectivamente.	103

LISTA DE FIGURAS

Figura 59 - Espectros de infravermelho para os compostos de (6) e (7) de fórmula geral $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, com L = tioacetamida e tiobenzamida, respectivamente.	104
Figura 60 - Esquema de numeração adotado para atribuição dos sinais de RMN de ^1H e ^{13}C para os cloro-complexos.....	106
Figura 61 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tu})]$ (1).	107
Figura 62 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tu})]$ (1).	108
Figura 63 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{mtu})]$ (2).	109
Figura 64 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{dmu})]$ (3).	110
Figura 65 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{mtu})]$ (2).	111
Figura 66 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{dmu})]$ (3).	112
Figura 67 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{ftu})]$ (4).	113
Figura 68 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{dftu})]$ (5).	114
Figura 69 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{ftu})]$ (4).	115
Figura 70 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{dftu})]$ (5).	116
Figura 71 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{taa})]$ (6).	117
Figura 72 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{taa})]$ (6).	118
Figura 73 - Espectro de RMN de ^1H para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tbz})]$ (7).	119
Figura 74 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tbz})]$ (7).	120
Figura 75 - Mapa de contorno HSQC para o composto (1).....	121

LISTA DE FIGURAS

Figura 76 - Mapa de contorno HMBC e as correlações observadas para o composto (1).	122
Figura 77 - Diagrama ORTEP para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tu})]$ (1).	125
Figura 78 - Diagrama ORTEP para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{dmu})]$ (3).	126
Figura 79 - Diagrama ORTEP para o composto $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{taa})]$ (6).	126
Figura 80 - Estruturas propostas para os compostos de (1) a (7).	130
Figura 81 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tu})]$ (I1).	132
Figura 82 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{mtu})]$ (I2).	133
Figura 83 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{dmu})]$ (I3).	133
Figura 84 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{ftu})]$ (I4).	134
Figura 85 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{dftu})]$ (I5).	135
Figura 86 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{taa})]$ (I6).	136
Figura 87 - Curvas TG e DTA obtidas para o complexo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tbz})]$ (I7).	136
Figura 88 - Curvas TG dos complexos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, [L = tu (I1); mtu (I2); dmu (I3); ftu (I4); dftu (I5); taa (I6) e tbz (I7)].	138
Figura 89 - Espectros de IV para a acetofenona oxima e para o precursor $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(\text{C}^2, \text{N-afox})]_2$	139
Figura 90 - Espectro no infravermelho para o composto $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tu})]$ (I1).	142
Figura 91 - Espectros de infravermelho para os compostos de (I2) e (I3) de fórmula geral $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, com L = N-metiltiouréia e N,N'-dimetiltiouréia, respectivamente.	143
Figura 92 - Espectros de infravermelho para os compostos de (I4) e (I5) de fórmula geral $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, com L = N-metiltiouréia e N,N'-dimetiltiouréia, respectivamente.	144

LISTA DE FIGURAS

Figura 93 - Espectros de infravermelho para os compostos de (I6) e (I7) de fórmula geral $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$, com L = tioacetamida e tiobenzamida, respectivamente.	145
Figura 94 - Isômeros observados para os compostos do tipo $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$	147
Figura 95 - Comparação entre os espectros de RMN de 1H para os compostos $[PdI(C^2,N\text{-afox})(tu)]$ (I1) e $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(tu)]$ (1).....	148
Figura 96 - Esquema de numeração adotado para atribuição dos sinais de RMN de 1H e ^{13}C para os iodo-complexos.....	149
Figura 97 - Espectro de RMN de 1H para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(tu)]$ (I1).	149
Figura 98 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(tu)]$ (I1).	150
Figura 99 - Espectro de RMN de 1H para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(mtu)]$ (I2).	151
Figura 100 - Espectro de RMN de 1H para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(dmtu)]$ (I3).	152
Figura 101 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(mtu)]$ (I2).	153
Figura 102 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(dmtu)]$ (I3).	154
Figura 103 - Espectro de RMN de 1H para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(ftu)]$ (I4).	155
Figura 104 - Espectro de RMN de 1H para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(dftu)]$ (I5).	156
Figura 105 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(ftu)]$ (I4),	157
Figura 106 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(dftu)]$ (I5).	158
Figura 107 - Espectro de RMN de 1H para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(taa)]$ (I6).	159
Figura 108 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(taa)]$ (I6).	160
Figura 109 - Espectro de RMN de 1H para o composto $[PdI(C^2,N\text{-afox})(tbz)]$ (I7).....	161

LISTA DE FIGURAS

Figura 110 - Espectro de RMN de ^{13}C para o composto $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{tbz})]$ (I7).....	162
Figura 111 - Mapa de contorno HSQC para o composto (I1).....	163
Figura 112 - Mapa de contorno HMBC e as correlações observadas para o composto (I1).	164
Figura 113 - Representação do efeito diamagnético exercido pela ligação $\text{C}=\text{S}$ do composto (I1).	168
Figura 114 - Estruturas propostas para os isômeros majoritários nos compostos (I1) a (I7).	169
Figura 115 - Microplaca contendo os ensaios hemolíticos para os compostos de (1) a (7).	170
Figura 116 - Comparação da atividade citotóxica (IC_{50}) dos compostos de (1) a (7) frente às linhagens de células tumorais 4T1, B16F-Nex2, A2058, Sk-Mel-110 e Sk-Mel-05. Valores de SD omitidos.....	173
Figura 117 - Comparação da atividade citotóxica (IC_{50}) dos compostos $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$ e $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$ frente à linhagem de fibroblasto MRC-5 e célula tumoral HepG2. Valores de DP omitidos.....	177
Figura 118 - Comparação da atividade citotóxica (IC_{50}) dos compostos não encapsulados e encapsulados frente à linhagem de fibroblasto MRC-5 e célula tumoral HepG2. Valores de DP omitidos.....	179
Figura 119 - Comparação da atividade citotóxica (IC_{50}) para os compostos $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$ e $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$ frente à linhagem de célula tumoral Cal27. Valores de DP omitidos.....	182
Figura 120 - Ensaio de ciclo celular para os compostos (6) e (3).	183
Figura 121 - Ensaio de ciclo celular para os compostos (I3) e (I5).	184

LISTA DE TABELAS

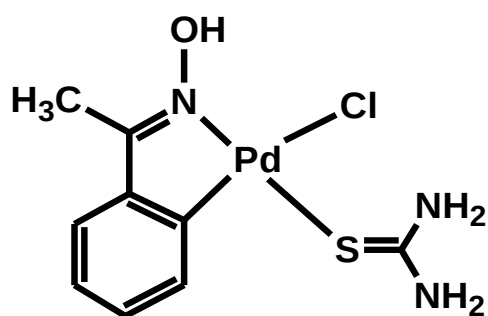
Tabela 1 - Procedência dos reagentes e solventes.....	68
Tabela 2 - Complexos sintetizados e seus respectivos ligantes tiocarbonilados. ...	72
Tabela 3 - Análise elementar para os compostos cloropaladados.	86
Tabela 4 - Dados de análise térmica para os compostos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, [L = tu (1); mtu (2); dmtu (3); ftu (4); dftu (5); taa (6) e tbz (7)].....	92
Tabela 5 - Principais absorções no infravermelho observadas nos espectros da acetofenona oxima (afox) e do precursor $[Pd(\mu\text{-Cl})(C^2,N\text{-afox})]_2$	95
Tabela 6 - Principais absorções no infravermelho para os ligantes livres e os compostos de (1) a (7).	105
Tabela 7 - Dados obtidos por RMN para o composto (1).	123
Tabela 8 - Dados cristalográficos obtidos para os compostos (1), (3) e (6).	124
Tabela 9 - Principais ângulos (°) observados para os compostos (1), (3) e (6).....	127
Tabela 10 - Principais comprimentos de ligação (Å) observados para os compostos (1), (3) e (6).	128
Tabela 11 - Análise elementar para os compostos iodopaladados.	131
Tabela 12 - Dados de análise térmica para os compostos $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$, [L = tu (I1); mtu (I2); dmtu (I3); ftu (I4); dftu (I5); taa (I6) e tbz (I7)].....	137
Tabela 13 - Principais absorções no infravermelho observadas nos espectros da acetofenona oxima (afox) e do precursor $[Pd(\mu\text{-I})(C^2,N\text{-afox})]_2$	140
Tabela 14 - Principais absorções no infravermelho para os ligantes livres e os compostos (I1) a (I7).	146
Tabela 15 - Dados obtidos por RMN para o composto (I1).	166
Tabela 16 - Dados obtidos por RMN para o composto (1) e para o isômero minoritário de (I1).	167
Tabela 17 - Porcentagem de hemólise em função da absorbância a 540 nm para diferentes concentrações de (1) a (7).	171
Tabela 18 - Atividade citotóxica (IC_{50}) dos compostos (1) a (7) frente às linhagens tumorais 4T1, B16F10-Nex2, A2058, Sk-Mel-110 e Sk-Mel-05.	173
Tabela 19 - Atividade citotóxica (IC_{50}) dos compostos (1) a (7) frente à linhagem de fibroblasto MRC-5 e célula tumoral HepG2.	175

LISTA DE TABELAS

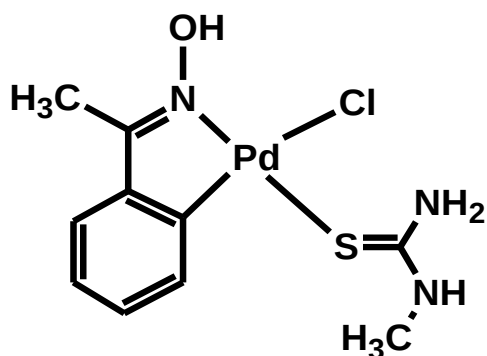
Tabela 20 - Atividade citotóxica (IC_{50}) dos compostos (I1) a (I7) frente à linhagem de fibroblasto MRC-5 e célula tumoral HepG2.....	176
Tabela 21 - Atividade citotóxica (IC_{50}) dos compostos não encapsulados e encapsulados frente à linhagem de fibroblasto MRC-5 e célula tumoral HepG2.	178
Tabela 22 - Atividade citotóxica (IC_{50}) dos compostos de (1) a (7) frente à linhagem de célula tumoral Cal27.	180
Tabela 23 - Atividade citotóxica (IC_{50}) dos compostos (I1) a (I7) frente à linhagem de célula tumoral Cal27.	181

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

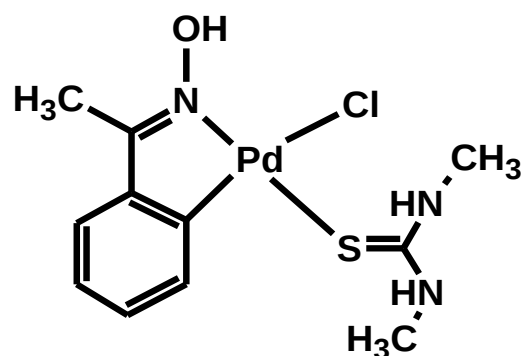
OMS	Organização Mundial da Saúde	HEPES	Tampão orgânico usado em meios de cultura celular
4-MeT	4-metil-3-tiosemicarbazida	NAC	N-acetilcisteína
CCCP	Cianeto de carbonil-3-clorofenilhidrazona	PBS	Tampão fosfato salino
DMSO	Dimetilsulfóxido	RNase	Enzima ribonuclease
dppe	1,2-etanobis(difenilfosfina)	RPMI-1640	Meio de cultura Roswell Park Memorial Institute
dppf	1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno	SFB	Soro fetal bovino
Im	Imidazol	4C11-	Melanoma não metastático
KI	Iodeto de potássio	4T1	Carcinoma mamário murino
phen	1,10-fenantrolina	A2058	Melanoma humano
PI	Iodeto de propídeo	B16F10-Nex2	Melanoma murino
PPh ₃	Trifenilfosfina	Cal27	Carcinoma espinocelular oral
TrxR	Enzima tioredoxina redutase	H ₃₇ Rv	Linhagem de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	Anel ciclometalado	HEK293	Célula embriônica renal
afox	Acetofenona oxima	HepG2	Carcinoma hepatocelular de fígado
C ² ,N-afox	Anel ciclometalado formado a partir da afox	K562	Células de leucemia humana
dmba	N,N-dimetilbenzilamina	KB	Carcinoma oral humano
C ² ,N-dmba	Anel ciclometalado formado a partir do dmba	LM3	Adenocarcinoma mamário murino
dmpa	N,N-dimetil-1-feniletilamina	LMC	Leucemia mielóide crônica
C ² ,N-dmpa	Anel ciclometalado formado a partir do dmpa	LP07	Adenocarcinoma de pulmão murino
dppe	1,2-etanobis(difenilfosfina)	MCF7	Câncer de mama humano sensível a cisplatina
dftu	N,N'-difeniltiouréia	MCF7-R	Câncer de mama humano resistente a cisplatina
dmtu	N,N'-dimetiltiouréia	MRC-5	Fibroblasto de pulmão humano
ftu	N-feniltiouréia	Sk-Mel-05	Melanoma metastático humano
mtu	N-metiltiouréia	Sk-Mel-110	Melanoma metastático humano
taa	Tioacetamida	Tm5	Melanoma metastático
tbz	Tiobenzamida	TG	Análise termogravimétrica
tu	Tiouréia	DTA	Análise térmica diferencial
ATP	Adenosina trifosfato	IV	Espectroscopia no infravermelho
BAX	Proteínas pró apoptóticas	RMN	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear
DMEM	Meio de cultura Dulbecco's Modified Eagle Medium		
DNA	Ácido desoxirribonucléico		
DTT	Ditioltreitol		
GSH	Glutathiona		



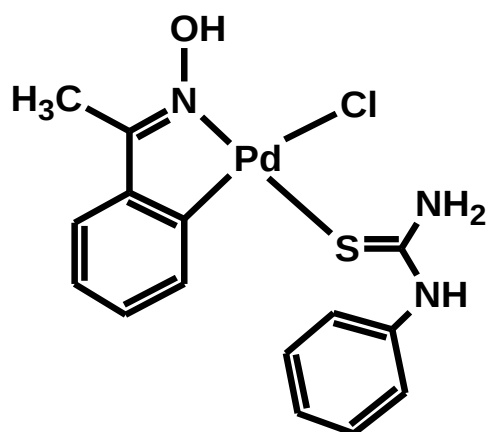
[PdCl(C²,N-afox)(tu)] (1)



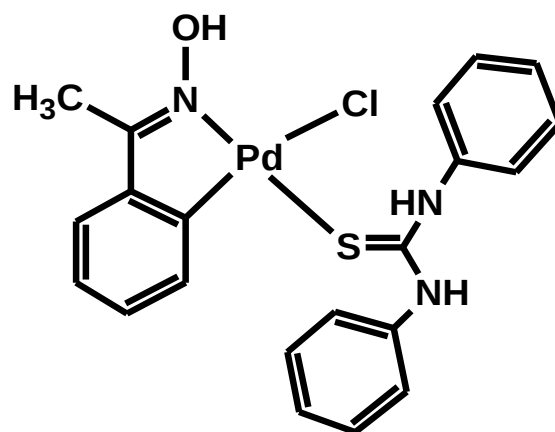
[PdCl(C²,N-afox)(mtu)] (2)



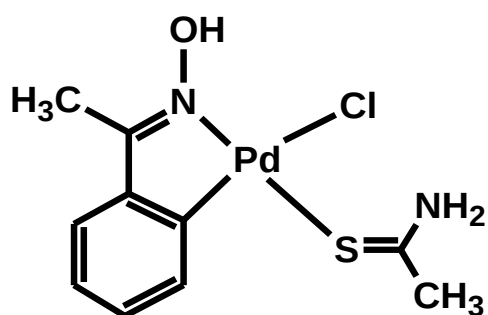
[PdCl(C²,N-afox)(dmtu)] (3)



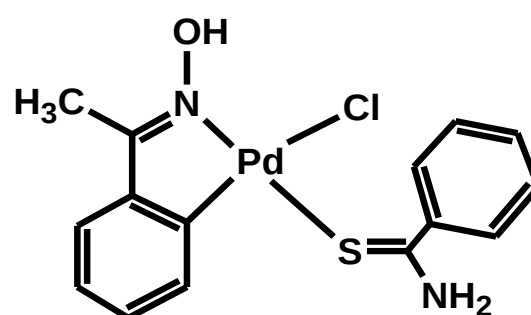
[PdCl(C²,N-afox)(ftu)] (4)



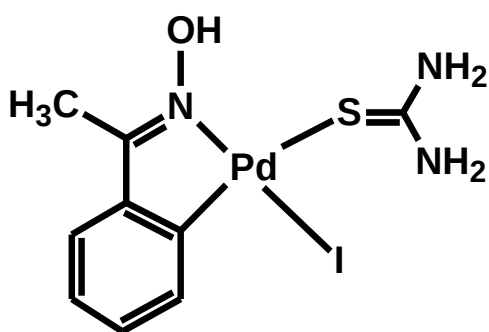
[PdCl(C²,N-afox)(dftu)] (5)



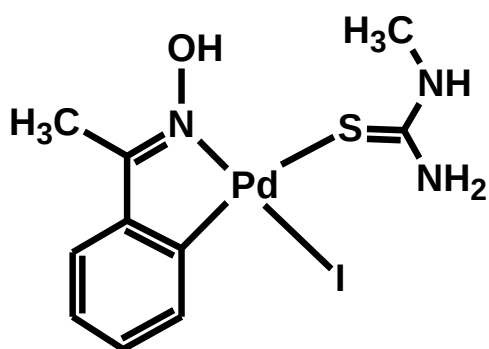
[PdCl(C²,N-afox)(taa)] (6)



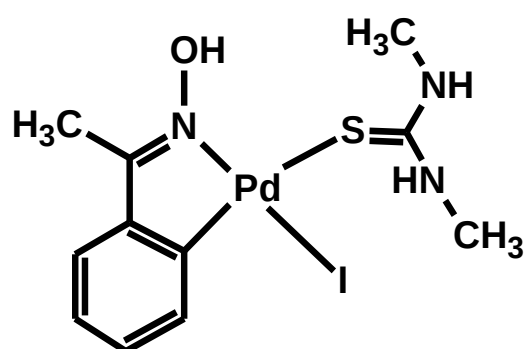
[PdCl(C²,N-afox)(tbz)] (7)



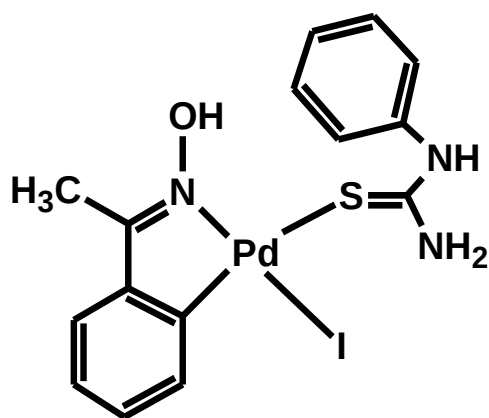
[PdI(C²,N-afox)(tu)] (I1)



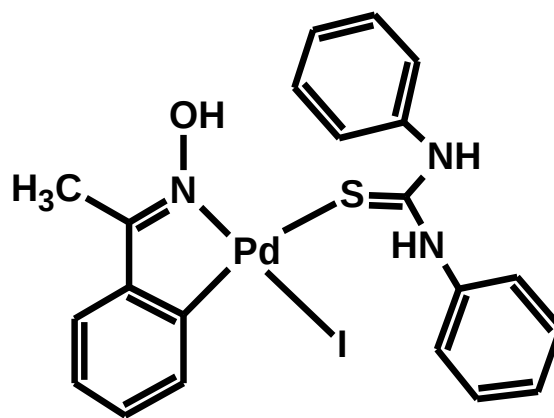
[PdI(C²,N-afox)(mtu)] (I2)



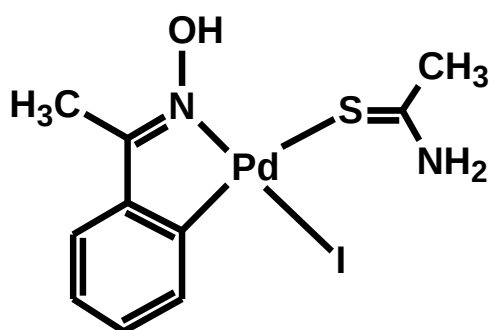
[PdI(C²,N-afox)(dmtu)] (I3)



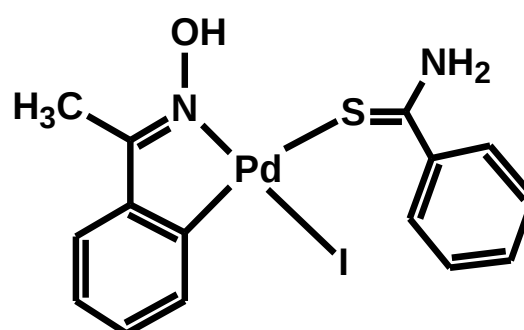
[PdI(C²,N-afox)(ftu)] (I4)



[PdI(C²,N-afox)(dftu)] (I5)



[PdI(C²,N-afox)(taa)] (I6)



[PdI(C²,N-afox)(tbz)] (I7)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	29
1.1	ASPECTOS EM TORNO DO CÂNCER.....	30
1.2	QUÍMICA BIOINORGÂNICA MEDICINAL	37
1.3	COMPLEXOS METÁLICOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER.....	42
1.4	COMPLEXOS DE PALÁDIO(II) COMO AGENTES ANTITUMORAIS	46
1.5	CICLOPALADADOS COMO AGENTES ANTITUMORAIS	51
1.6	CONSIDERAÇÕES SOBRE OXIMAS	56
1.7	CICLOPALADADOS CONTENDO OXIMAS	61
2	OBJETIVOS	65
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	66
3	METODOLOGIA.....	67
3.1	REAGENTES E SOLVENTES.....	68
3.2	SÍNTESE DO PRECURSOR DIMÉRICO $[Pd(\mu-Cl)(C^2,N-AFOX)]_2$	69
3.3	SÍNTESE DOS COMPOSTOS CLOROPALADADOS	70
3.4	SÍNTESE DOS COMPOSTOS IODOPALADADOS	71
3.5	COMPOSTOS CICLOPALADADOS SINTETIZADOS.....	72
3.6	CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS ORTOPALADADOS	72
3.6.1	<i>Análise Elementar de C, H e N</i>	<i>73</i>
3.6.2	<i>Análise Térmica (TG e DTA).....</i>	<i>73</i>
3.6.3	<i>Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (IV)</i>	<i>73</i>
3.6.4	<i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....</i>	<i>73</i>
3.7	DIFRATOMETRIA DE RAIOS X POR MONOCRISTAL	74
3.8	ENSAIOS BIOLÓGICOS	74
3.8.1	<i>Ensaio Hemolítico</i>	<i>74</i>
3.8.2	<i>Ensaio de Citotoxicidade frente à 4T1 e Melanomas</i>	<i>75</i>
3.8.3	<i>Ensaio de Citotoxicidade frente à HepG2 e MRC-5</i>	<i>77</i>
3.8.4	<i>Sistemas Lipídicos Nanoestruturados Aplicado na Avaliação da Citotoxicidade frente à HepG2 e MRC-5.....</i>	<i>78</i>
3.8.5	<i>Ensaio de Citotoxicidade frente à Cal27</i>	<i>79</i>
3.8.6	<i>Análise do Ciclo Celular por Citometria de Fluxo</i>	<i>80</i>

4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	81
4.1	CICLOPALADADOS DO TIPO $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$	85
4.1.1	Análise Elementar de C, H e N	86
4.1.2	Análise Térmica.....	86
4.1.3	Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV)	94
4.1.4	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	106
4.1.5	Difratometria de raios X por Monocristal	124
4.1.6	Proposta Estrutural.....	129
4.2	CICLOPALADADOS DO TIPO $[\text{PdI}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$	131
4.2.1	Análise Elementar de C, H e N	131
4.2.2	Análise Térmica.....	132
4.2.3	Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho (IV)	139
4.2.4	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	147
4.2.5	Proposta Estrutural.....	166
4.3	ENSAIOS BIOLÓGICOS	170
4.3.1	Ensaio Hemolíticos	170
4.3.2	Ensaio de Citotoxicidade frente à 4T1 e Melanomas	172
4.3.3	Ensaio de Citotoxicidade frente à HepG2 e MRC-5	174
4.3.4	Sistemas Lipídicos Nanoestruturados Aplicado na Avaliação da Citotoxicidade frente à HepG2 e MRC-5.....	178
4.3.5	Ensaio de Citotoxicidade frente à Cal27	180
4.3.6	Análise do Ciclo Celular por Citometria de Fluxo	183
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	185
	REFERÊNCIAS	189

APÊNDICES202

APÊNDICE A - Mapas de contorno HSQC para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7), respectivamente.....203

APÊNDICE B - Mapas de contorno HMBC para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7), respectivamente.....206

APÊNDICE C - Tabelas resumindo os dados obtidos por RMN para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7), respectivamente.209

APÊNDICE D - Mapas de contorno HSQC para os complexos $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = N-metiltiouréia (12); N,N'-dimetiltiouréia (13); N-feniltiouréia (14); N,N'-difeniltiouréia (15); tioacetamida (16) e tiobenzamida (17), respectivamente.212

APÊNDICE E - Mapas de contorno HMBC para os complexos $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = N-metiltiouréia (12); N,N'-dimetiltiouréia (13); N-feniltiouréia (14); N,N'-difeniltiouréia (15); tioacetamida (16) e tiobenzamida (17), respectivamente215

APÊNDICE F - Tabelas resumindo os dados obtidos por RMN para os complexos $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = N-metiltiouréia (12); N,N'-dimetiltiouréia (13); N-feniltiouréia (14); N,N'-difeniltiouréia (15); tioacetamida (16) e tiobenzamida (17), respectivamente218

APÊNDICE G - Viabilidade celular para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-Afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem tumoral 4T1 (Carcinoma Mamário Murino).....221

APÊNDICE H - Viabilidade celular para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem tumoral B16F10-Nex2 (melanoma murino).222

APÊNDICE I - Viabilidade celular para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem tumoral A2058 (melanoma humano).....223

SUMÁRIO

APÊNDICE J - Viabilidade celular para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem tumoral Sk-Mel-110 (melanoma metastático humano).	224
APÊNDICE K - Viabilidade celular para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem tumoral Sk-Mel-05 (melanoma metastático humano).	225
APÊNDICE L - Viabilidade celular para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem MRC-5 (fibroblasto de pulmão humano).	226
APÊNDICE M - Viabilidade celular para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem tumoral HepG2 (carcinoma hepatocelular de fígado).	227
APÊNDICE N - Viabilidade celular para os complexos $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (11); N-metiltiouréia (12); N,N'-dimetiltiouréia (13); N-feniltiouréia (14); N,N'-difeniltiouréia (15); tioacetamida (16) e tiobenzamida (17) frente à linhagem MRC-5 (fibroblasto de pulmão humano).	228
APÊNDICE O - Viabilidade celular para os complexos $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (11); N-metiltiouréia (12); N,N'-dimetiltiouréia (13); N-feniltiouréia (14); N,N'-difeniltiouréia (15); tioacetamida (16) e tiobenzamida (17) frente à linhagem tumoral HepG2 (carcinoma hepatocelular de fígado).	229
APÊNDICE P - Viabilidade celular para os complexos encapsulados $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); N,N'-dimetiltiouréia (3) e N,N'-difeniltiouréia (5) frente às linhagens MRC-5 (fibroblasto de pulmão humano) e HepG2 (carcinoma hepatocelular de fígado).	230
APÊNDICE Q - Viabilidade celular para os complexos $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (1); N-metiltiouréia (2); N,N'-dimetiltiouréia (3); N-feniltiouréia (4); N,N'-difeniltiouréia (5); tioacetamida (6) e tiobenzamida (7) frente à linhagem tumoral Cal27 (carcinoma espinocelular oral).	231
APÊNDICE R - Viabilidade celular para os complexos $[PdI(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que L = tiouréia (11); N-metiltiouréia (12); N,N'-dimetiltiouréia (13); N-feniltiouréia (14); N,N'-difeniltiouréia (15); tioacetamida (16) e tiobenzamida (17) frente à linhagem tumoral Cal27 (carcinoma espinocelular oral).	232

1 INTRODUÇÃO



Uma doença antiga e de causas desconhecidas chegou a ser tratada durante séculos clandestinamente. Seu relato mais antigo data de 2625 anos a.C. quando Imhotep, considerado um grande médico egípcio, expôs suas percepções a respeito de diferentes enfermidades, como a “massa saliente no peito”, densa e que se espalhava sorrateiramente sob a pele, cuja terapia era inexistente (GARÓFOLO et. al., 2004; MUKHERJEE, 2010; PANATO et. al., 2007).

Por volta de 440 a.C, Heródoto, grande historiador grego, relata o caso de Atossa, rainha da Pérsia em 500 a.C., que no meio do seu reinado descobriu um caroço que sangrava em seu peito, e envergonhada para buscar ajuda enfaixou as mamas para escondê-las, até o dia em que não suportando mais a dor pediu para que um escravo as arrancasse com uma faca (MUKHERJEE, 2010).

Hipócrates, por volta de 380 a.C, denomina a doença de *Karkinos*, do grego “caranguejo”, por apresentar estranhos vasos sanguíneos inchados que o fez lembrar um caranguejo enterrado na areia. Posteriormente, a mesma doença foi denominada por *Onkos*, do grego “volume” (MUKHERJEE, 2010).

Com o tempo ela cresceu se desenvolveu e em vastas proporções transfigurou-se de modo letal. Atualmente, conhecida por câncer tornou-se objeto de estudo de diversas áreas da ciência, visto que é uma das principais causas de mortalidade ao redor do mundo (CASTIONE; GARCIA; SOUSA, 2010; MUKHERJEE, 2010).

1.1 ASPECTOS EM TORNO DO CÂNCER

Câncer é o nome dado ao conjunto de mais de cem doenças que apresentam um crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgão de diferentes regiões do corpo. Ele está associado aos vários tipos de células do organismo e é diferenciado de acordo com sua velocidade de crescimento ou sua capacidade de invadir, tecidos e órgãos vizinhos ou distantes (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2012).

Sua forma de crescimento pode ou não ser controlada, como mostra a Figura 1.

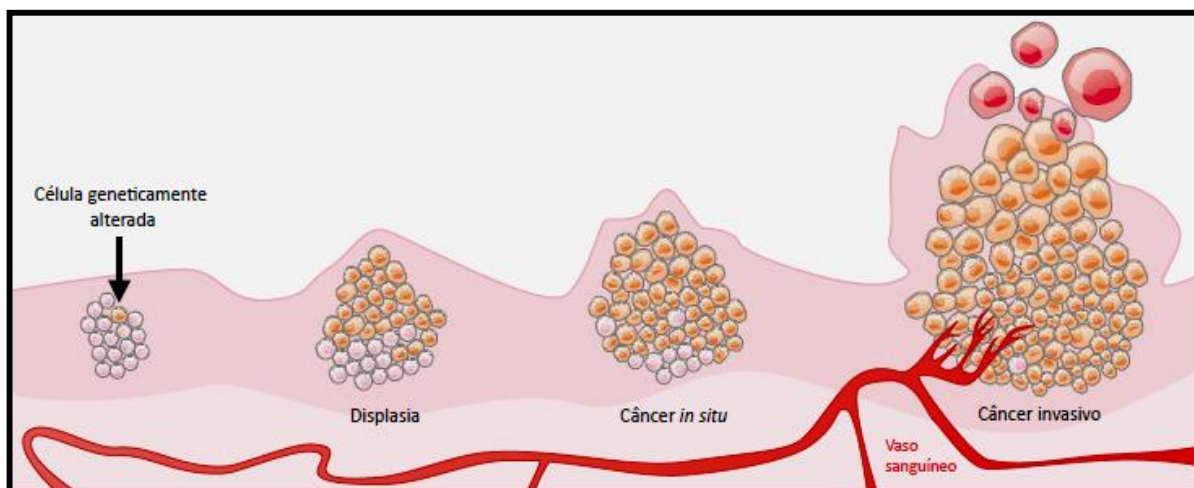


Figura 1 - Formas de crescimento celular.
Fonte: INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2012.

Quando controlado (displasia, hiperplasia ou metaplasia), o crescimento se caracteriza por um aumento localizado e limitado, onde as células sofrem pequenas alterações em suas funções devido à ação de diferentes estímulos, que quando são cessados tem seu efeito revertido. Já, quando o crescimento celular ocorre de modo não controlado, as células modificadas continuam crescendo de modo autônomo (câncer *in situ* e câncer invasivo), denominado de tumores (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2012).

Os tumores podem ser definidos por malignos ou benignos, como ilustrado na Figura 2.

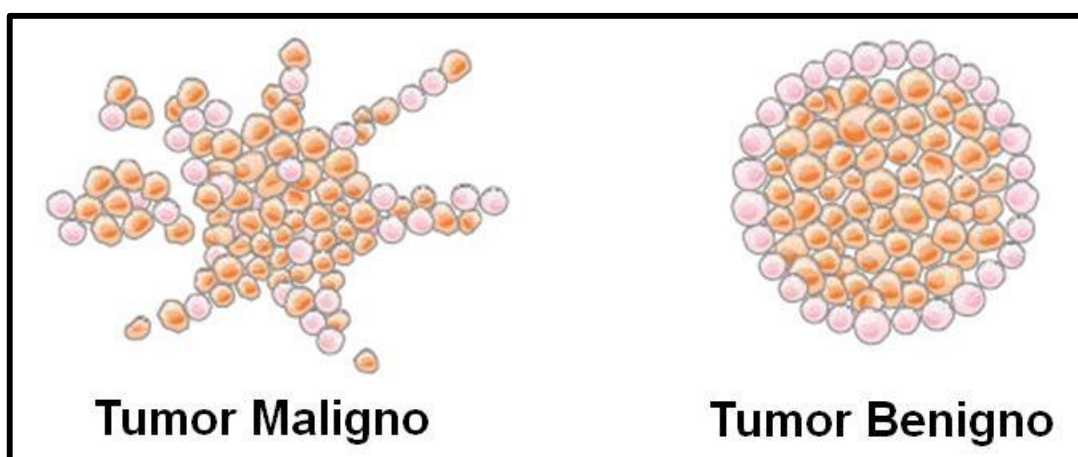


Figura 2 - Ilustração dos tumores malignos e benignos.
Fonte: INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2012.

As células cancerosas podem se multiplicar rapidamente de forma agressiva e incontrolável formando tumores malignos que são capazes de invadir tecidos vizinhos (metástase), ou podem se multiplicar vagarosamente, com limites bem definidos levando a formação de tumores benignos. Esse processo de formação é conhecido por carcinogênese ou oncogênese e, normalmente, ocorre ao longo de alguns anos (MOLLOY; VAN'T VEER, 2008; OLIVEIRA et. al., 2007).

A carcinogênese é dividida em três estágios: iniciação, promoção e progressão (Figura 3).

No estágio de iniciação as células sofrem alterações em seu DNA devido à ação de agentes cancerígenos (químicos, físicos ou biológicos). No estágio de promoção (expansão seletiva) as células mutadas sofrem ação contínua de onco promotores, tornando-se malignas gradativamente. No entanto, caso o contato com os agentes onco promotores não seja contínuo o processo pode ser interrompido nesse estágio. No terceiro, e último estágio, as células mutadas se multiplicam descontroladamente e de forma irreversível, é nesse estágio que elas se desenvolvem com maior agressividade e alto potencial de invasão e disseminação (BELTRÃO-BRAGA; TEIXEIRA; CHAMMAS, 2004; HU; POLYAK, 2008; EQUIPE ONCOGUIA, 2014).

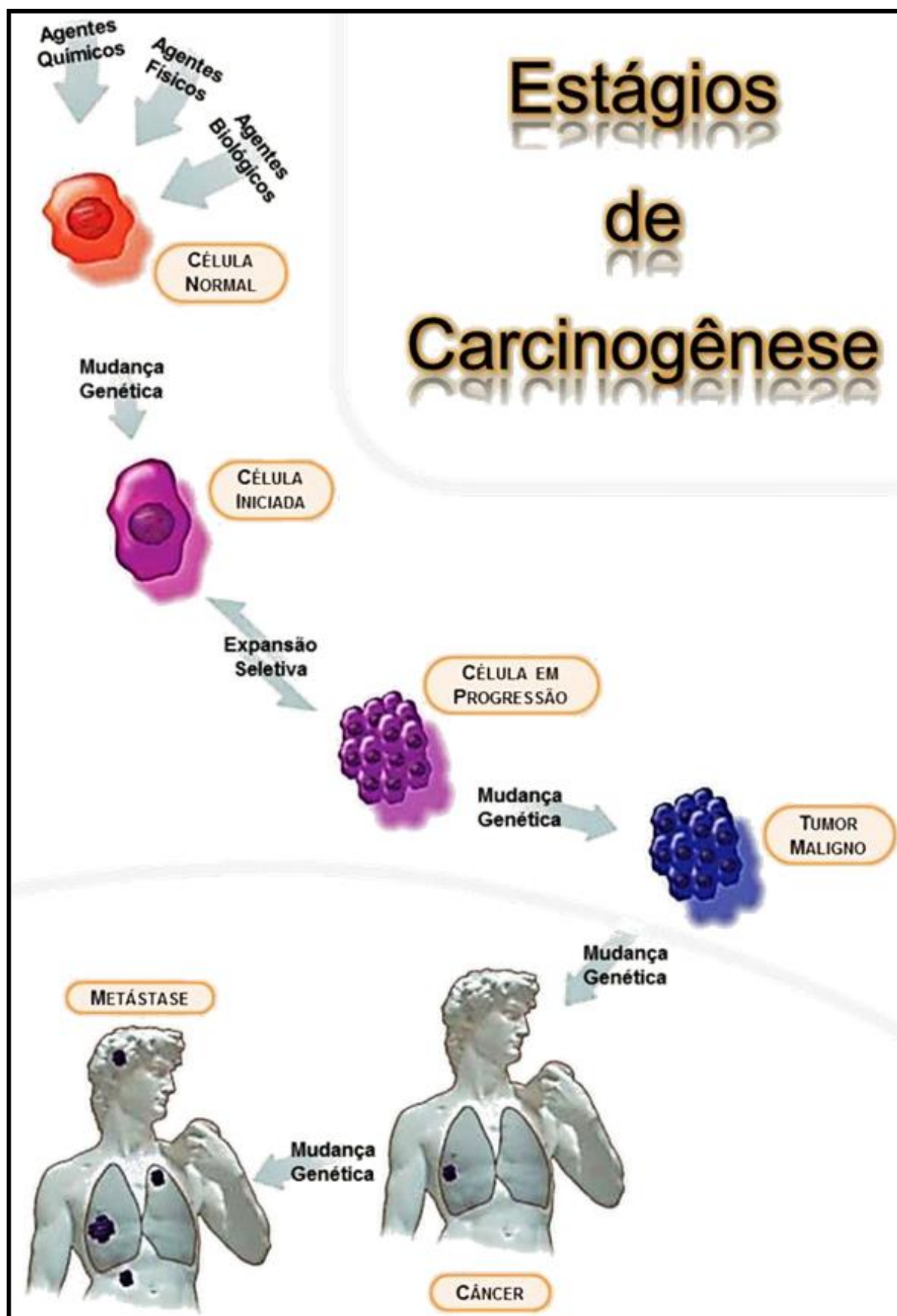


Figura 3 - Estágios de carcinogênese.

Fonte: Adaptado de INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2006.

Quase todos os tipos de câncer são causados por alguma alteração genética relacionada, especialmente, com a exposição a fatores ambientais, sendo as mudanças geradas no meio ambiente, nos hábitos, no estilo de vida dos indivíduos, entre outros, preponderantes no perfil epidemiológico da população (ELENBAAS; WEINBERG, 2001; FERRAZ; STELUTI; MARCHIONE, 2010; PARK; BISSELL; BARCELLOS-HOFF, 2000; SGARBI; CARMO; ROSA, 2007; TLSTY; HEIN, 2001).

Essas alterações no DNA, geralmente, ocorrem na expressão de genes envolvidos no controle positivo e negativo do ciclo celular, caracterizado pelos processos de duplicação do DNA e divisão nuclear para formação de uma nova célula, como representado na Figura 4

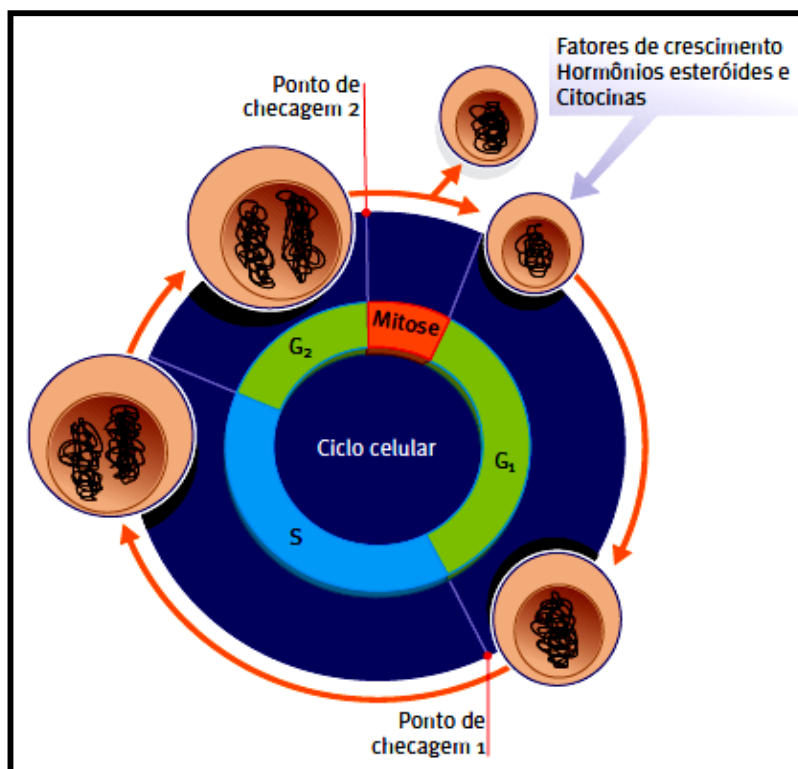


Figura 4 - Fases do ciclo celular.

Fonte: BELIZÁRIO, 2002.

Nele, a célula em repouso (fase G₀) ao receber estímulos de fatores de crescimento dá início a uma sequência de eventos sucessivos que compõe as fases do ciclo (G₁, S, G₂ e mitose). Durante essas fases as células são diagnosticadas com o intuito de dar continuidade ao ciclo ou interrompe-lo, por meio de apoptose. Consequentemente, qualquer mutação, promovida por onco fatores, nos genes

responsáveis por esses mecanismos de controle levariam a uma proliferação contínua das células (BELIZÁRIO, 2002; HANAHAN; WEINBERG, 2000).

Nas últimas décadas, mudanças nas taxas de mortalidade em conjunto com outras transformações socio econômicas refletiram na mudança do perfil epidemiológico da doença, de modo que o câncer tem se tornado um dos principais problemas de saúde pública mundial (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012a).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2012, houve 14,1 milhões de novos casos câncer, 8,2 milhões de mortes e 32,6 milhões de pessoas vivendo com a doença no mundo, sendo que mais de cinquenta por cento dos casos incidiram em regiões em desenvolvimento (FERLAY et. al., 2015; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012a). A Figura 5 mostra as taxas estimadas para incidência de casos de câncer no mundo.

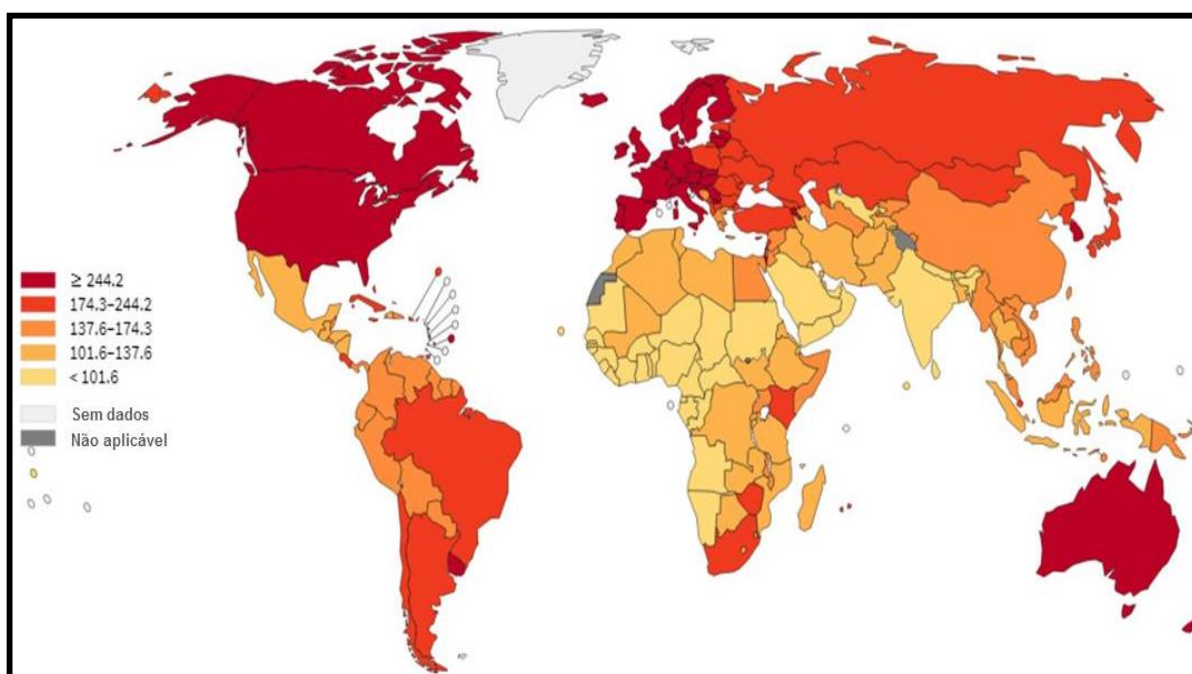


Figura 5 - Taxas estimadas para incidência de casos de câncer no mundo, em 2012, para ambos os sexos. Câncer de pele não melanoma excluído.

Fonte: INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012b.

A Organização Mundial da Saúde, também, estima que nas próximas décadas haja um aumento de 70% nos números de novos casos de câncer no mundo, sendo que até 2035 espera-se 24 milhões de novos casos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2016).

No Brasil, as estimativas para os anos de 2016 e 2017 apontam que ocorrerão cerca de 420 mil novos casos de câncer, sendo os cânceres de próstata em homens e mama em mulheres os mais frequentes (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015).

A Figura 6 apresenta a distribuição dos dez tipos de câncer, exceto de pele não melanoma, mais incidentes no Brasil em 2016, dentre os quais os mais frequentes para os homens serão o de próstata (28,6%) e o de pulmão (8,1%), enquanto que para as mulheres o de mama (28,1%) e o de intestino (8,6%).

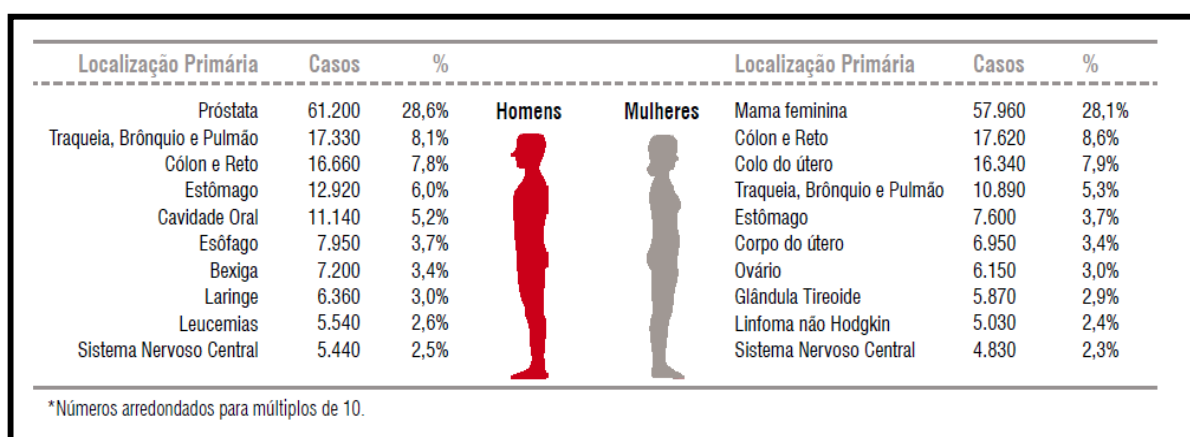


Figura 6 - Distribuição dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016. Câncer de pele não melanoma excluído.

Fonte: INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015.

Dessa forma, o desenvolvimento de terapias mais eficazes e capazes de distinguir células malignas de células normais tornou-se imprescindível. Atualmente, os tratamentos contra o câncer abrangem cirurgias, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e imunoterapia, sendo que a combinação dessas técnicas permite uma maior eficiência do tratamento. Contudo, nas últimas décadas os maiores avanços foram observados na área de quimioterapia, onde os complexos metálicos têm desempenhado importantes papéis na medicina moderna (DREWRY; GUNNING, 2011; FONTES; CÉSAR; BERALDO, 2005).

1.2 QUÍMICA BIOINORGÂNICA MEDICINAL

A química bioinorgânica medicinal estuda as funções de íons inorgânicos e seus complexos em sistemas biológicos, buscando correlacionar as características estruturais e eletrônicas desses elementos com os processos observados nesses sistemas. Nela os complexos representam um novo horizonte no qual as características dos íons metálicos podem ser exploradas para o desenvolvimento de novos compostos, como esquematizado na Figura 7 (AHMAD et. al., 2006; BRUIJNINCX; SADLER, 2008).

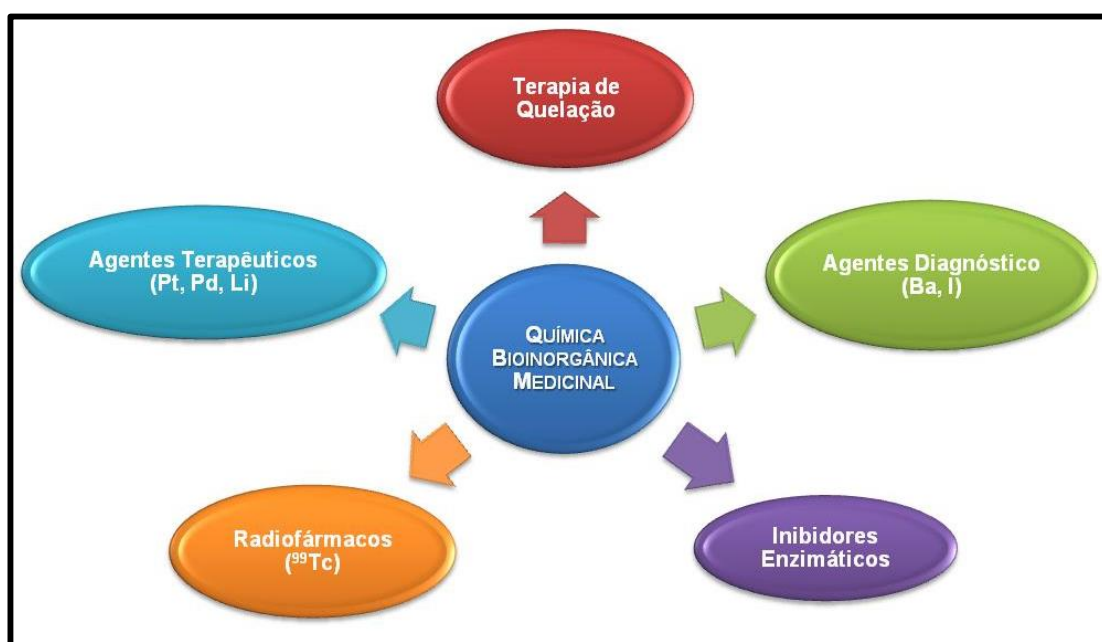


Figura 7 - Principais áreas de atuação da química bioinorgânica medicinal.

Fonte: Autor.

O papel dos metais em sistemas biológicos se caracteriza por sua grande facilidade em trocar elétrons, formando íons metálicos capazes de interagir com as mais diversas biomoléculas. Embora, a compreensão do mecanismo de ação dos metais seja relativamente recente, o uso deles na medicina data aproximadamente a 5000 anos (BERALDO, 2005; MONTANARI, 2000).

Os egípcios há 3000 anos a.C utilizavam o cobre para esterilizar as águas e fármacos a base de ferro datam há cerca de 1500 anos a.C mesmo período em que descobriam os efeitos cicatrizantes do zinco. Na China e Arábia há 3500 anos a.C o ouro era empregado como elixir da vida, em função da crença de que sua

preciosidade teria a capacidade de curar inúmeras doenças (BENITE; MACHADO; BARREIRO, 2007).

Entretanto, apenas no século XIX, Robert Kock demonstrou os efeitos citotóxicos que o sal de ouro $K[Au(CN)_2]$ apresentava contra os bacilos da tuberculose, sendo utilizado até 1930 no seu tratamento. Posteriormente os sais de ouro foram ampliados para o tratamento de lúpus e da artrite reumatóide, e atualmente, apesar de alguns efeitos colaterais, tiolatos de ouro, como aurotiomalato, aurotiopropanol sulfonato e a aurofina (Figura 8) continuam sendo empregados no tratamento da artrite reumatóide (VILELA-RIBEIRO; BENITE; SOARES, 2011).

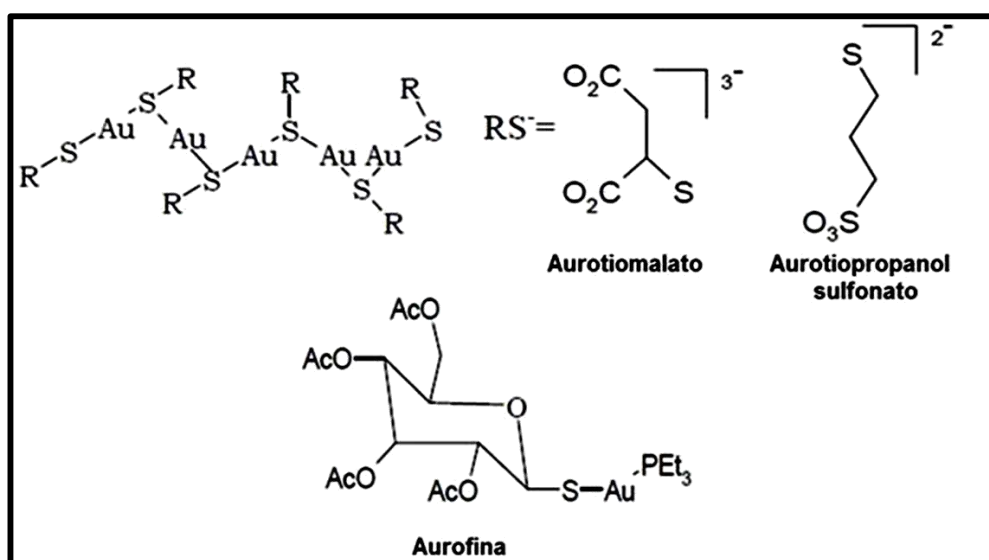


Figura 8 - Tiolatos de ouro empregados no tratamento da artrite reumatóide.

Fonte: Adaptado de BENITE; MACHADO; BARREIRO, 2007.

Em 400 anos a.C, Hipócrates empregava sais de mercúrio no tratamento de doenças, enquanto que no século XVI Paracelsus desenvolvia medicamentos a base de antimônio, arsênio e magnésio. Foi nesse mesmo período que sais de mercúrio foram usados para tratamento de sífilis. Durante o Renascimento cloreto de mercúrio foi utilizado como diurético e compostos de mercúrio como mercurocromo e mertiolato (Figura 9) como antisséptico local até o final do século XX (COLOTTI et. al., 2013; VILELA-RIBEIRO; BENITE; SOARES, 2011).

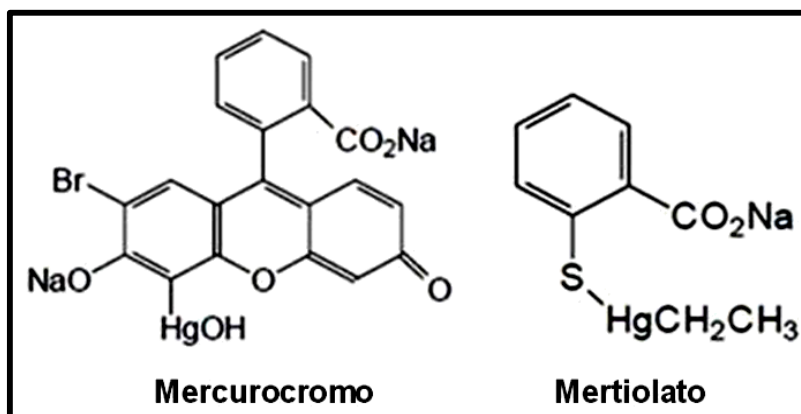


Figura 9 - Compostos de mercúrio empregados como antisséptico local.

Fonte: Adaptado de BENITE; MACHADO; BARREIRO, 2007.

Ao longo das últimas décadas, o interesse pela aplicação de íons metálicos e seus complexos em sistemas biológicos fez com que houvesse um crescente número de pesquisas voltadas para preparação de moléculas terapêuticas utilizadas em diversos diagnósticos e tratamentos (SCHWIETERT; MCCUE, 1999)

A geometria, os vários números de coordenação e as propriedades cinéticas e intrínsecas que os íons metálicos apresentam vêm sendo explorado no projeto de novos fármacos. Dentre os íons metálicos, os de transição têm como característica a tendência de formar complexos semelhantes aos que são observados em muitos sistemas biológicos, de tal modo que a configuração de fármacos baseados nesses íons apresenta uma potencial vantagem em relação aos baseados em compostos puramente orgânicos. Dessa forma, o estudo das relações entre as estruturas e atividades dos complexos metálicos torna-se fundamental para seu avanço dentro da medicina (BRUIJNINCX; SANDLER, 2008; COLOTTI et. al., 2013; COHEN, 2007; CASTILLO-BLUM; BARBA-BEHRENS, 2000; VAN RIJT; SADLER, 2009).

A aplicação de compostos de coordenação na medicina teve seu início com o trabalho desenvolvido por Alfred Werner na investigação de compostos de cobalto, cloro e amônia, assim como a descoberta das propriedades antitumorais da cisplatina, *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂].

A cisplatina foi sintetizada pela primeira vez em 1844 por Michel Peyrone. Pouco mais de um século depois Rosenberg descreveu sua atividade inibitória no crescimento da *Escherichia coli*, e somente nos anos de 1970 que sua atividade antitumoral foi estabelecida (DESOIZE; MADOULET, 2002; PASETTO et. al., 2006).

Utilizada há mais de trinta e cinco anos no tratamento quimioterápico do câncer o mecanismo de ação da cisplatina ainda não é totalmente elucidado. Acredita-se

que o complexo entra na célula, principalmente, por difusão passiva, no entanto, estudos mais recentes apontam que a difusão ativa promovida pelos transportadores de cobre e transportadores catiônicos presentes na membrana celular colaboram nesse processo (NEVES; VARGAS, 2011; PASETTO et. al., 2006).

Uma vez dentro da célula, a cisplatina sofre sucessivas hidrólises, decorrentes da baixa concentração de íons cloreto no interior da célula quando comparado ao meio extracelular, gerando espécies aquo/hidroxo que reagem mais rapidamente com os alvos farmacológicos. Sua citotoxicidade correlaciona-se, pelo menos em parte, com a formação de um aduto com o DNA, causando em sua estrutura helicoidal uma distorção que interfere nos seus mecanismos de transcrição e duplicação. A Figura 10 esquematiza esses processos (PASETTO et. al., 2006).

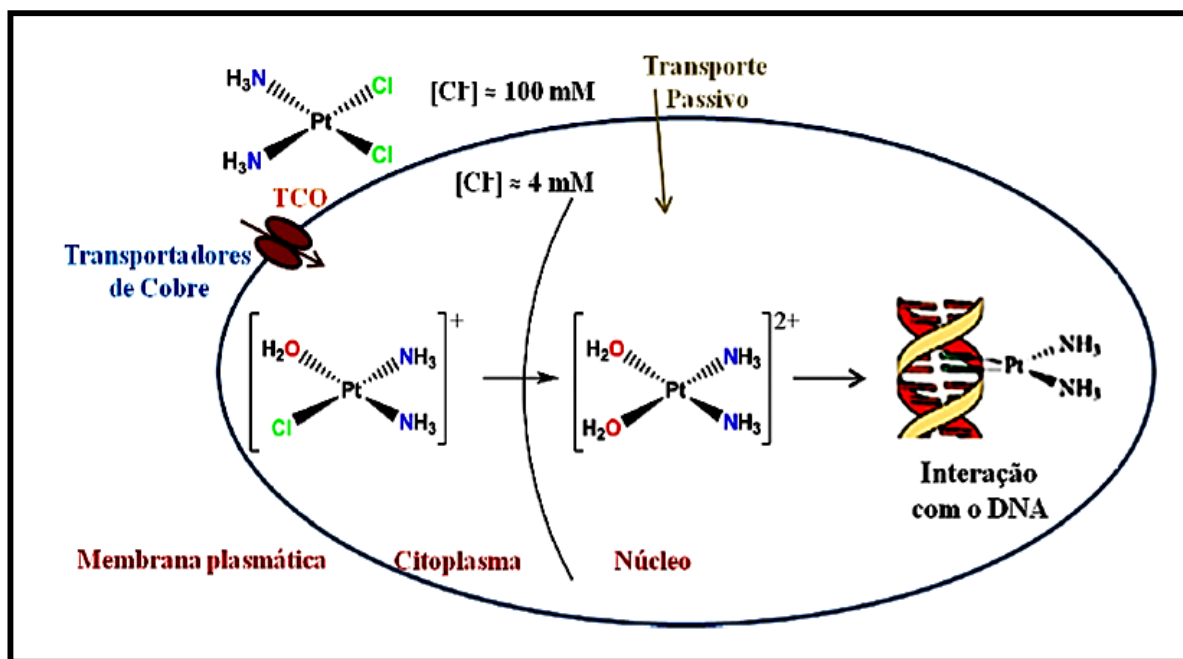


Figura 10 - Representação da entrada da cisplatina na célula e sua ligação com o DNA.

Fonte: NEVES; VARGAS, 2011.

Contudo, antes mesmo da formação do aduto com o DNA, a cisplatina pode se coordenar a diferentes biomoléculas presentes no meio celular, principalmente com aquelas contendo átomos de enxofre por apresentarem alta afinidade com metal. Essa afinidade pode ser descrita pelo princípio de dureza e maciez de ácidos e bases de Pearson, em que a platina como um ácido macio tenderá a reagir com uma base macia, como o enxofre (WANG; GUO, 2007).

Sendo assim, essa coordenação pode prejudicar a sua atividade citotóxica, uma vez que algumas biomoléculas como glutatona, cisteína, albumina e metionina tem a capacidade de se ligar a cisplatina promovendo sua desativação (Figura 11), assim como outras biomoléculas que podem promover o reparo dos adutos cisplatina-DNA, inativando, também, a sua ação, o que ao longo do processo pode levar a formação de resistência da célula ao fármaco (PASETTO et. al., 2006).

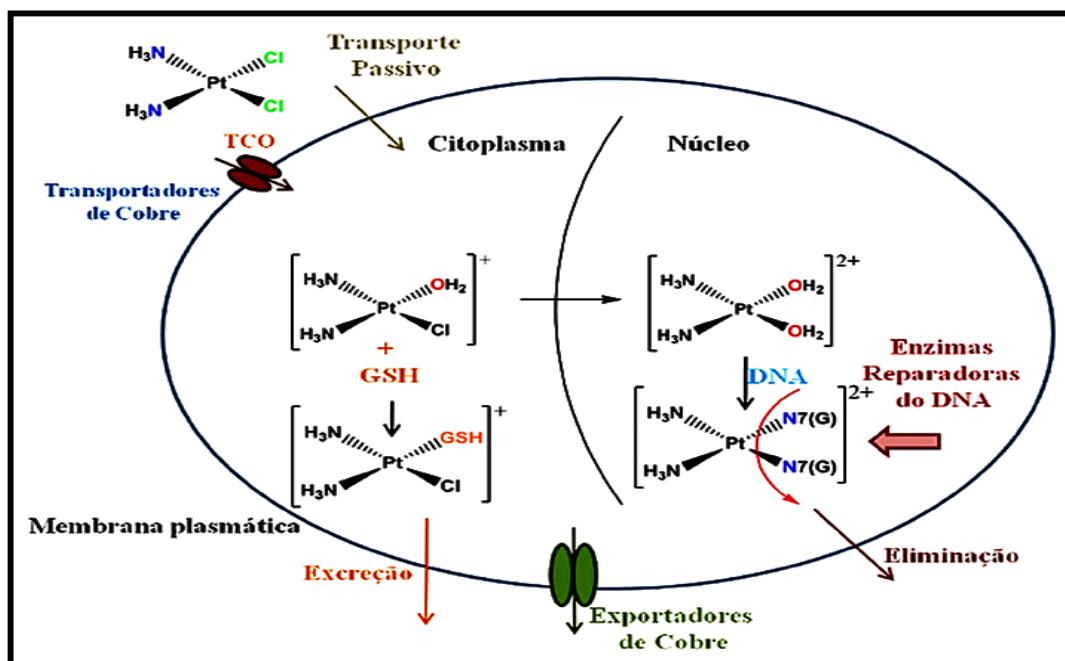


Figura 11 - Esquema dos mecanismos de inibição da cisplatina.

Fonte: NEVES; VARGAS, 2011.

Atualmente, a cisplatina é usada em diferentes tipos de neoplasias (câncer de pulmão, cabeça, esôfago, etc), sobretudo em associação com outras drogas em diferentes métodos terapêuticos. Apesar disso, o seu uso tem sido limitado por sua baixa seletividade, por seu espectro de aplicação limitado e pela resistência celular adquirida ao longo do tratamento. Unido a esses fatores os efeitos colaterais de nefrotoxicidade, neurotoxicidade, ototoxicidade, náuseas e vômitos intensos, motivou a pesquisa de novos compostos de platina (Figura 12), denominados de fármacos de segunda e terceira geração (FANELLI et. al., 2016; FREZZA et. al., 2010; GALANSKI et. al., 2003; KOSTOVA, 2006).

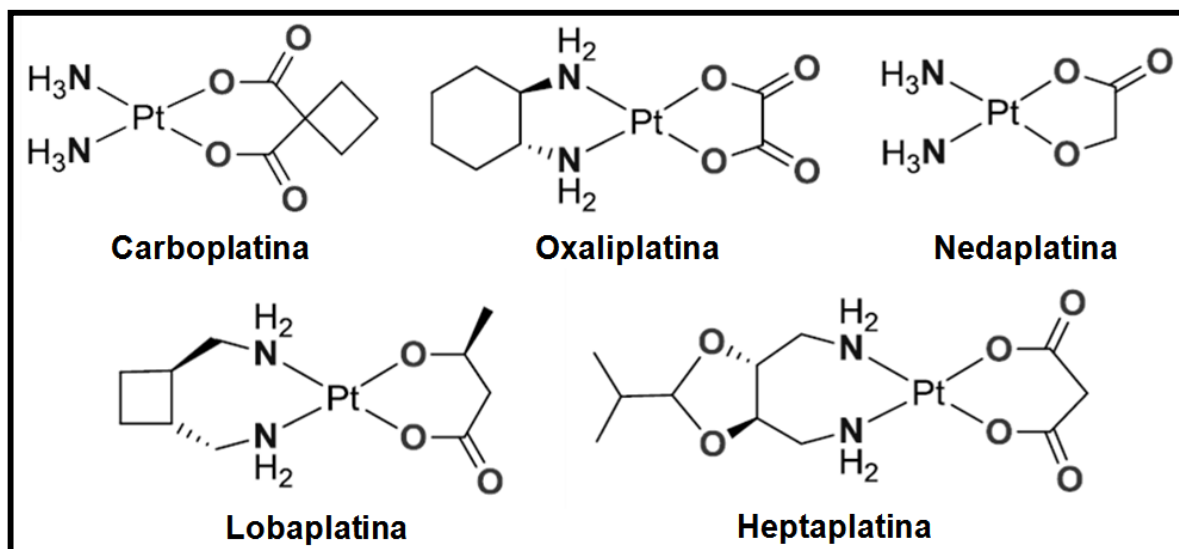


Figura 12 - Complexos de platina(II) utilizados em tratamento clínico.

Fonte: NEVES; VARGAS, 2011.

Porém, tanto a cisplatina quanto seus análogos apresentam padrões similares na atividade antitumoral e são suscetíveis à resistência, sugerindo que a citotoxicidade depende de parâmetros diferentes daqueles estabelecido pela relação de estrutura-atividade tradicional, possibilitando, portanto, o desenvolvimento de agentes tumorais à base de metais de transição com estruturas bem diferentes das apresentadas pelos complexos de platina. Dessa forma, há uma grande busca pela comunidade científica por compostos com maior seletividade (FRICKER, 2007; MEDICI et. al., 2015; RUIZ et. al., 2005; VAN RIJT; SADLER, 2009; ZHANG et. al., 2012)

1.3 COMPLEXOS METÁLICOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER

A procura por novos complexos metálicos no tratamento do câncer tem se tornado uma área de pesquisa muito ativa e multidisciplinar. Os vários estados de oxidação, associados aos sítios de coordenação que os metais podem apresentar, conferem aos compostos estruturas e formas diferentes. Além do fato da mudança do centro metálico influenciar na cinética de substituição do ligante ou permitir o uso de técnicas que potencializem sua ação terapêutica (BRABECK; NOVÁKOVÁ, 2006).

Dentre os metais de transição, o rutênio, o paládio, o ouro e outros compõem alguns dos principais metais utilizados nessas pesquisas (ALAM; HUQ, 2016; ALAMA et. al., 2009; OTT, 2009; ZHANG et. al., 2012. ZHANG; LIPPARD, 2003).

Muitos estudos são feitos sobre a aplicação de compostos de rutênio como agentes antitumorais. As vantagens do uso desse metal envolvem: a cinética da troca dos ligantes, comparável à da platina, e modulada pela coordenação de ligantes auxiliares; a geometria octaédrica que permite um modo de ação diferente do modo da cisplatina; os vários estados de oxidação em meio fisiológico, associado ao seu potencial redox; e à sua capacidade de mimetizar o ferro em biomoléculas, como a transferrina, o que o torna menos tóxico que a platina (BRABECK; NOVÁKOVÁ, 2006; JAKUPEC et. al., 2008).

As primeiras investigações sobre os complexos de rutênio ocorreram na década de 1980. Posteriormente, o desenvolvimento dos compostos NAMI $\text{Na}[trans\text{-Ru}(\text{DMSO})\text{Cl}_4(\text{Im})]$ e NAMI-A $(\text{H}_2\text{Im})[trans\text{-Ru}(\text{DMSO})\text{Cl}_4(\text{Im})]$, (DMSO = dimetilsulfóxido e Im = imidazol), demonstraram potencial terapêutico encorajador, sendo o NAMI-A altamente eficaz contra metástases pulmonares *in vivo*, encontrando-se, atualmente, em fase de teste clínico como medicamento antimetastático.

O KP1019 é outro complexo de rutênio com excelente atividade antitumoral contra uma variedade de tumores primários. Encontra-se, também, em testes clínicos, visto sua capacidade de estabilizar o crescimento tumoral. A Figura 13 traz a estrutura desses compostos de rutênio (HARTINGER et. al., 2006).

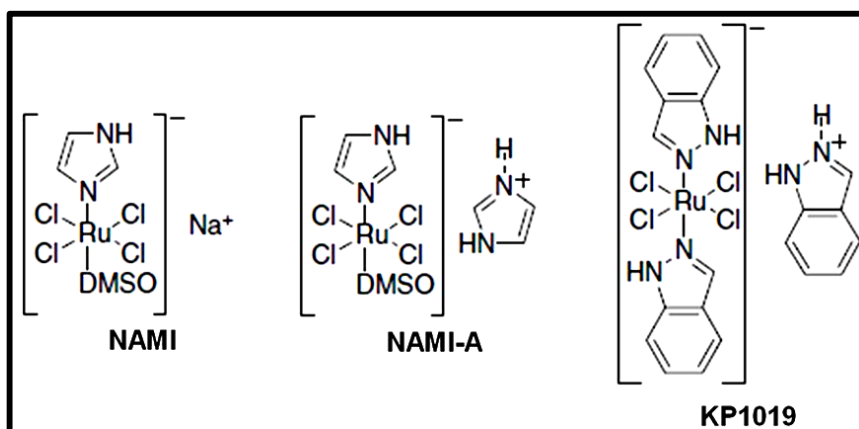


Figura 13 - Estrutura dos complexos de rutênio NAMI, NAMI-A e KP1019.

Fonte: Adaptado de HARTINGER et. al., 2006.

A ação do composto KP1019 está vinculada a sua interação com a transferrina. A capacidade de mimetização do rutênio aumenta a necessidade de ferro nos tecidos tumorais, fazendo com que a transferrina migre preferencialmente para essas células.

Uma vez no meio intracelular, a liberação da proteína ocorre em endossomas a um pH ácido e o rutênio(III) é reduzido a rutênio(II) pelas próprias condições fisiológicas do meio. Quando reduzido o rutênio(II) pode interagir tanto com a mitocôndria quanto com o DNA, promovendo a apoptose das células tumorais. A Figura 14 esquematiza esse processo (JAKUPEC et. al., 2008).

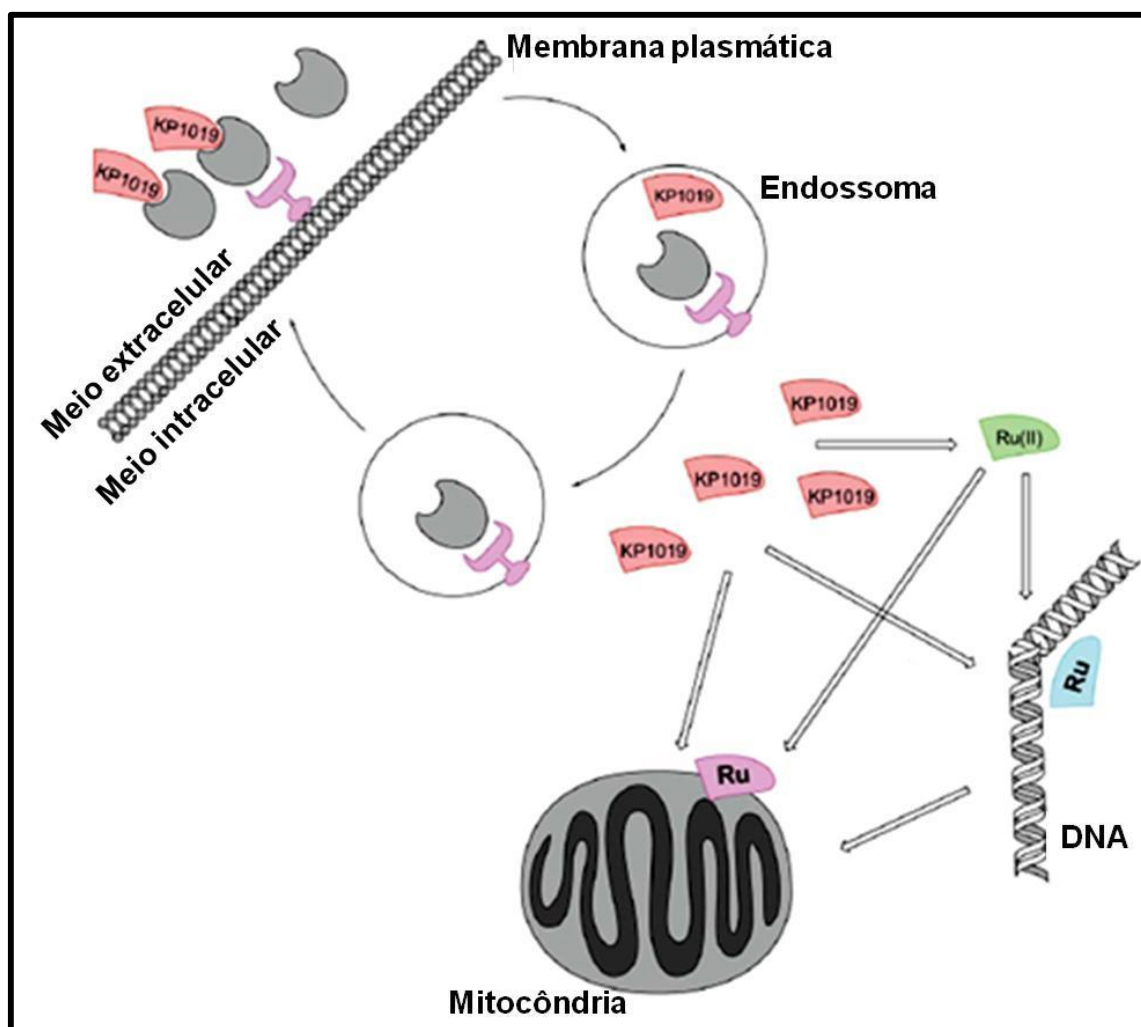


Figura 14 - Esquema do modo de ação do complexo KP1019.

Fonte: Adaptado de JAKUPEC et. al. 2008.

Os complexos de ouro são, sem dúvida, uma classe de compostos que apresentam grande potencialidade como agentes antitumorais. Partindo da idéia de que o ouro(III) é isoeletrônico e isoestrutural à platina(II), era esperado que seus compostos fossem ótimos candidatos para testes biológicos. Porém, as primeiras análises revelaram que esses compostos, quando comparados com os análogos de platina, eram pouco estáveis, sensíveis a luz e facilmente reduzidos a ouro metálico nas condições fisiológicas, o que, conseqüentemente, fez com que a aplicação antitumoral desses compostos fosse negligenciada por vários anos (CASINI et. al., 2008).

Foi na década de 1990 que o interesse por esses compostos ressurgiu. O uso de ligante polidentados, como poliaminas, terpiridina e fenantrolina, possibilitou a síntese de complexos mais estáveis (Figura 15) e com um perfil citotóxico bastante interessante, o que aumentou, ao longo dos últimos anos, o preparo de complexos de ouro, nos estados de oxidação +I ou +III, com uma grande variedade de ligantes (GABBIANI et. al., 2007).

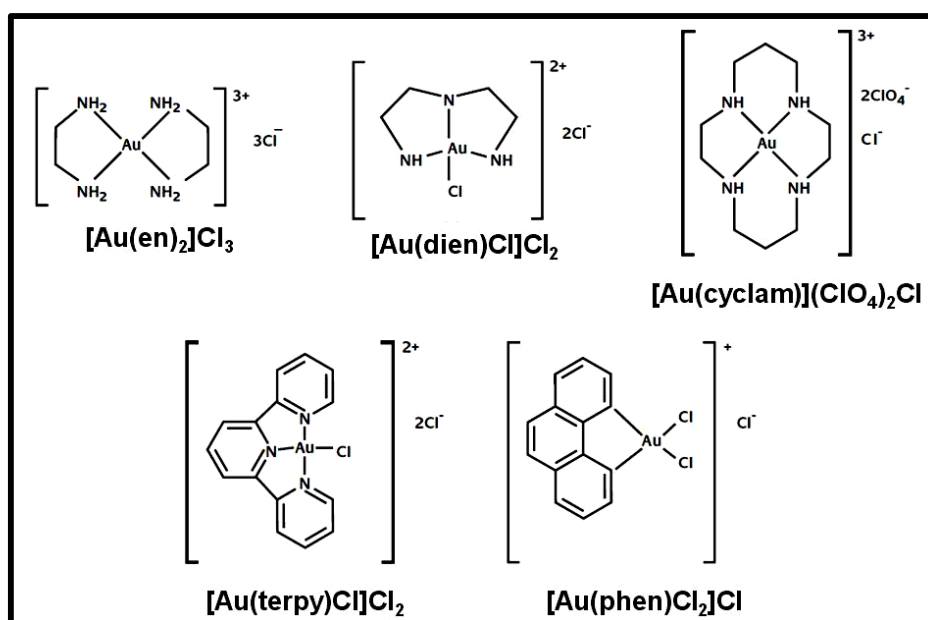


Figura 15 - Compostos de ouro(III) utilizando ligantes polidentados.

Fonte: Adaptado de GABBIANI et. al., 2007.

Conseqüentemente, várias hipóteses foram levantadas sobre os possíveis mecanismos de ação desses compostos, que, apesar de não serem completamente elucidados, podem, de modo geral, se enquadrar em três grupos.

No primeiro grupo os compostos de ouro são capazes de se coordenar fortemente ao alvo terapêutico. No segundo, ao atravessar a parede celular eles se intercalam às biomoléculas, semelhante ao observado para os compostos de platina com o DNA. E no terceiro, sofrem reações de oxirredução causando danos nas estruturas dos seus alvos (NOBILI et. al., 2010; OTT, 2009).

Desse modo, ficou evidenciado que a atividade citotóxica desses materiais está diretamente correlacionada com o ambiente de coordenação do centro metálico e que a ação deles ocorre sob diferentes biomoléculas, como a enzima tioredoxina redutase (TrxR), encontrada, principalmente, em células tumorais e cuja inibição promove uma série de efeitos anti-mitocondriais (NOBILI et. al., 2010; OTT, 2009).

1.4 COMPLEXOS DE PALÁDIO(II) COMO AGENTES ANTITUMORAIS

A atividade biológica dos complexos de paládio(II) tem sido constantemente investigada, uma vez que o íon paládio(II) apresenta uma química de coordenação muito parecida com a da platina(II) e ambos possuem, praticamente, o mesmo raio iônico ($Pt(II) = 0,74 \text{ \AA}$ e $Pd(II) = 0,78 \text{ \AA}$).

Apesar do íon paládio(II) apresentar uma grande similaridade com a química de coordenação do íon platina(II), o seu comportamento cinético em relação a substituição dos ligantes é muito diferente (MATESANZ; SOUZA, 2007; QUIROGA, et. al., 1998; RUIZ et. al., 2005)..

Estudos preliminares demonstraram que a atividade antitumoral desses materiais, em geral, é baixa, isso porque, os complexos de paládio(II) reagem, aproximadamente, 10^5 vezes mais rápido que seus análogos de platina e, conseqüentemente, hidrolisam, em meio biológico, muito mais rápido formando espécies incapazes de atingir seus alvos farmacológicos. Dessa forma, uma das estratégias empregadas, consiste em desenvolver quelatos de paládio(II) que sejam cineticamente menos lábeis (CAIRES, 2007; RUIZ et. al., 2005).

Das e Livingstone (1978) sintetizaram uma série de quelatos de metais de transição, a partir de bases de Schiff, testando-os frente à linhagem celular P388 (leucemia murina) e propondo que a presença de átomos *N,S*-doadores promovem a atividade citotóxica dos complexos, principalmente daqueles contendo uma base de Schiff tridentada, como mostra a Figura 16.

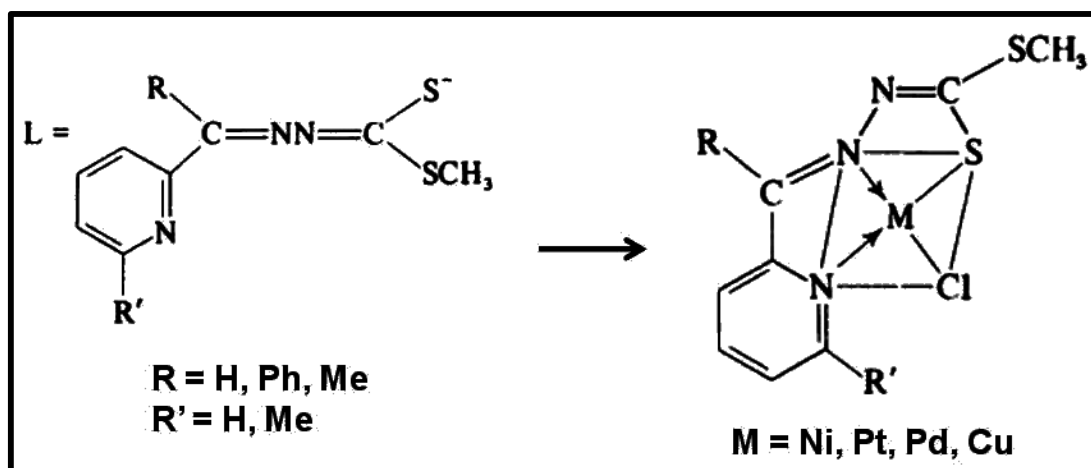


Figura 16 - Estrutura dos complexos obtidos a partir de uma base de Schiff tridentada.

Fonte: DAS; LIVINGSTONE, 1978.

Além disso, propôs que quelatos de paládio são mais propensos a serem agentes antitumorais que os de platina, sobretudo aqueles contendo átomos de enxofre doadores, o que os tornariam mais adequados para estabelecer interações em diferentes estruturas celulares. Nesse contexto, nos últimos anos muitos trabalhos contendo quelatos de paládio com átomos *N,S*-doadores foram desenvolvidos.

Rocha et. al. (2016) descreveram a obtenção de quatro compostos catiônicos do tipo $[PdX(PPh_3)(4-MeT)]X$, em que PPh_3 = trifenilfosfina; 4-MeT = 4-metil-3-tiosemicarbazida e $X = Cl, Br, I$ e SCN (Figura 17) sob os quais foram realizados estudos, *in vitro*, de interação com o DNA e de atividade inibitória das enzimas humanas topoisomerases I e II α e catepsina B.

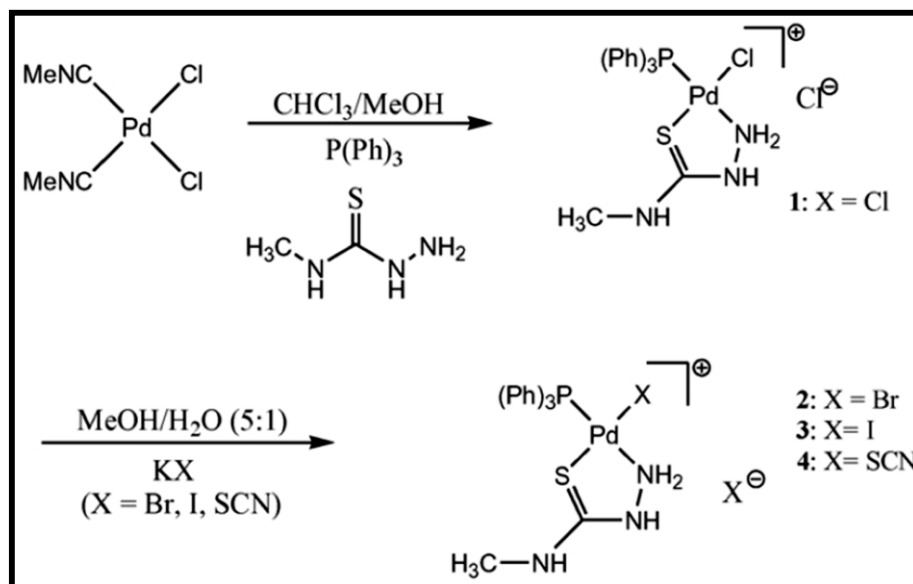


Figura 17 - Esquema de síntese dos complexos catiônicos do tipo $[\text{PdX}(\text{PPh}_3)(4\text{-MeT})]\text{X}$.

Fonte: ROCHA et. al., 2016.

As topoisomerases são enzimas que participam nos processos de replicação, transcrição e recombinação do DNA. A topoisomerase I é responsável por gerar uma quebra simples em uma das fitas do DNA, permitindo sua relaxação e replicação. Durante esse processo a enzima conserva a energia gerada pelo rompimento da fita para usá-la, posteriormente, na restauração da quebra. A topoisomerase II produz quebras nas duas cadeias do DNA em um mecanismo dependente de ATP (adenosina trifosfato), gerando uma forma intermediária, na qual a enzima permanece ligada ao DNA permitindo que as fitas passem uma sobre as outras, seguida pela restauração das quebras. A topoisomerase II existe em duas formas, α e β , sendo a primeira encontrada apenas em tecidos de proliferação rápida enquanto que a segunda independe da velocidade do crescimento celular.

Já a catepsina B faz parte de um grupo de cisteíno proteases, presente em lisossomos, responsáveis por hidrolisar as proteínas intracelulares. No entanto, sua presença não se restringe apenas a essa organela, de modo que seu mecanismo de ação está vinculado a muitos processos patológicos, como a progressão de tumores e sua metástase.

Dessa forma, essas enzimas envolvem alvos terapêuticos importantes para o desenvolvimento de novos agentes antitumorais. Uma vez que estão presentes em maior quantidade em células de crescimento rápido a inibição delas representaria

um aumento na seletividade dos compostos e uma redução dos efeitos colaterais observados para os fármacos atuais (ROCHA, 2013).

Neste trabalho, os autores demonstraram que o mecanismo de ação para os compostos sintetizados envolvia alvos moleculares diferentes do DNA, já que foram capazes de inibir a atividade enzimática da topoisomerase II α e da catepsina B.

Para catepsina B a ação inibitória dos compostos foi atribuída à associação entre o caráter nucleofílico do grupo tiol, presente no sítio ativo da enzima, e a alta afinidade do centro metálico de paládio por átomos de enxofre, enquanto que para a topoisomerase II α o mecanismo de inibição envolveu duas propostas. Na primeira, os compostos competiriam com o cofator energético necessário para ação da enzima e na segunda a afinidade dos complexos de paládio por grupos tiol modificaria a estrutura enzimática inibindo a sua ação (ROCHA et. al., 2016).

Barra et. al. (2016) avaliaram uma série de complexos, do tipo $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{L})_2]^{2+}$ em que phen = 1,10-fenantrolina e L = tiouréia (**1**), *N*-metiltiouréia (**2**) e *N,N'*-metiltiouréia (**3**), (Figura 18), por meio da interação de intercalação com o DNA, da inibição da enzima humana topoisomerase II α e de estudos citotóxicos frente as linhagens de carcinoma oral humano (KB) e de câncer de mama humano sensível e resistente a cisplatina (MCF7 e MCF7-R, respectivamente).

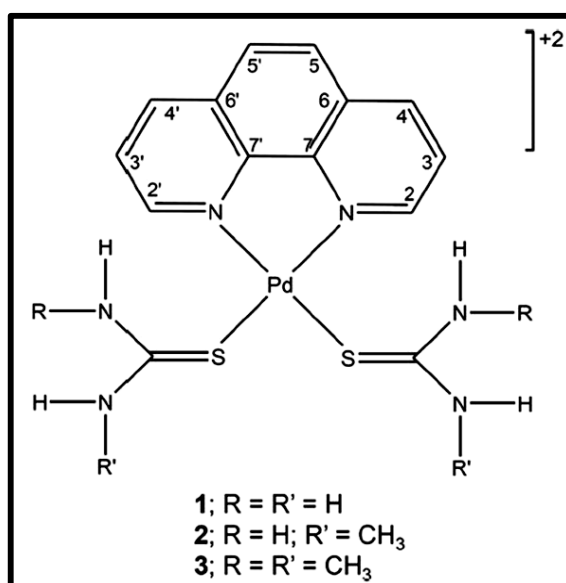


Figura 18 - Proposta estrutural dos complexos de paládio $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{tu})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{mtu})_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**2**) e $[\text{Pd}(\text{phen})(\text{dmtu})_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**3**).

Fonte: BARRA et. al., 2016.

O desenvolvimento de compostos mais eficazes no tratamento de câncer pode envolver o planejamento de agentes capazes de produzir danos na estrutura do DNA por meio de interações eletrostáticas, hidrofóbicas ou de intercalação (BARRA et. al., 2016).

O processo de intercalação corresponde na inserção da fração planar de uma molécula entre os pares de bases adjacentes da dupla hélice do DNA. Os intercaladores clássicos são compostos orgânicos que apresentam em sua estrutura um fragmento aromático planar constituído, normalmente, por anéis fundidos. A intercalação pode promover alterações significativas na estrutura da hélice do DNA, como alongamento, endurecimento ou desenrolamento, o que afeta diretamente a sua replicação e transcrição. Outra capacidade apresentada por esses compostos intercaladores consiste na formação de um complexo intermediário entre o composto, o DNA e a topoisomerase II α , resultando em uma morte celular por apoptose (BARRA et. al., 2016).

Neste estudo foi mostrado que para a série de compostos do tipo [Pd(phen)(L) $_2$] $^{2+}$ as constantes de ligação com o DNA foram características de agentes intercaladores, e que a atividade citotóxica desses compostos diferiram do observado para cisplatina.

Dos ensaios de interação com o DNA foi sugerido que os ligantes fora da fração planar dos compostos não afetaram a habilidade de intercalação e que, conseqüentemente, a interação com o DNA não é o fator preponderante para diferença observada na atividade citotóxica. Por outro lado, a capacidade de inibir a topoisomerase II pode estar correlacionada com os resultados observados, demonstrando que esses complexos podem atuar em diferentes alvos farmacológicos (BARRA et. al., 2016).

Outra classe de quelatos de paládio(II) muito interessante para pesquisa são os ciclopaladados. Descobertos na década de 1960 esses composto são facilmente sintetizados, de modo que a modulação de suas propriedades eletrônicas e estéricas concedem a eles características únicas, o que possibilita a essa classe uma vasta gama de aplicações, que vão desde reações enantiosseletivas até o uso em química inorgânica medicinal para o tratamento do câncer e outras doenças (DUPONT; PFEFFER, 2008).

1.5 CICLOPALADADOS COMO AGENTES ANTITUMORAIS

Ciclopaladados são assim designados por possuírem em sua estrutura um anel formado pela coordenação, ao paládio(II), de um átomo doador (Y) pertencente aos grupos 15 ou 16 da tabela periódica e uma ligação covalente metal carbono formada pela quebra intramolecular de uma ligação carbono hidrogênio a partir do complexo $\text{Pd} \leftarrow \text{Y}$, como mostra a Figura 19, onde X representa um haleto ou um grupo alquil (DEHAND; PFEFFER, 1976; CAIRES; MAURO, 1996).

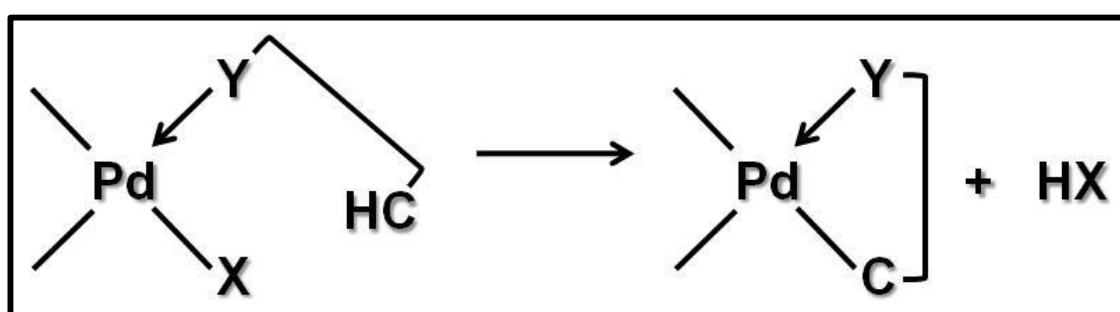


Figura 19 - Representação esquemática do processo de ciclometalação.

Fonte: CAIRES; MAURO, 1996.

Um aspecto importante desses complexos é a sua estabilidade química. Muitos deles são reativos frente a um grande número de reagentes utilizados em catálise e, nesses casos, o paládio(II) é reduzido a paládio metálico, porém, alguns são recuperados intactos e, conseqüentemente, podem ser reciclados, como no caso dos ciclopaladados contendo iminas, nos quais o centro metálico encontra-se incorporado em um metalociclo planar de cinco membros contendo um átomo de nitrogênio hibridizado sp^2 (GHEDINI et. al., 2006).

Tal estabilidade química é muito interessante, também, para o planejamento de novos candidatos à metalofármacos. A aromaticidade do metalociclo de cinco membros portador de um átomo de nitrogênio sp^2 doador e a presença de uma forte ligação σ Pd–C resulta em uma estabilidade química adicional para os mesmos no meio biológico, o que aumenta as chances dessas espécies em atingir os alvos farmacológicos com a sua estrutura relativamente íntegra (AIELLO et. al., 2000; EDWARDS et. al., 2005).

Um dos primeiros trabalhos a investigar a atividade biológica de ciclopaladados (Figura 20) em inserir quebras simples a uma das fitas do DNA superenovelado foi o de Newkome et. al. (1980).

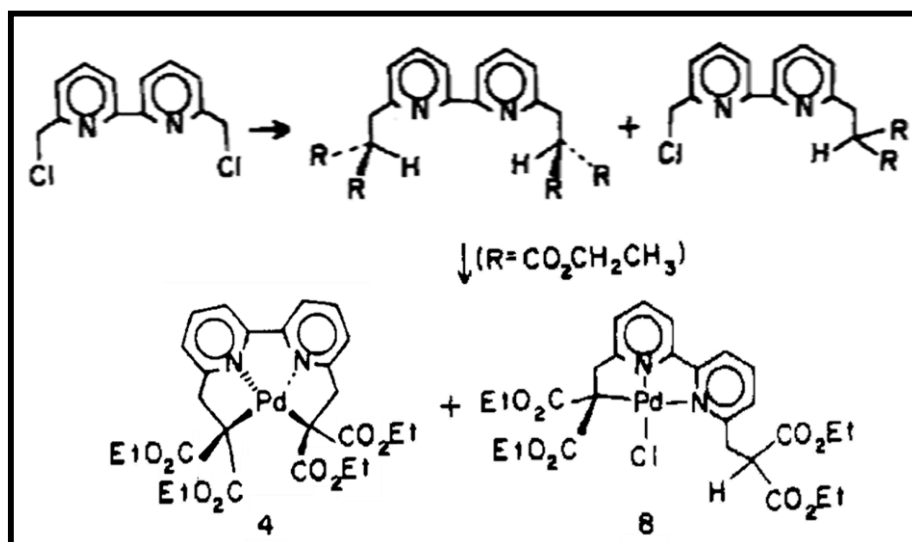


Figura 20 - Esquema de síntese dos ciclopaladados *cis* (4) e *trans* (8).

Fonte: NEWKOME et. al., 1980.

Nele foi relatado que o composto *cis* (4) era capaz de interagir com o DNA superenovelado e apesar desse modo de interação não ser totalmente claro um mecanismo de intercalação foi considerado.

Embora, a propriedade relatada para esse composto tenha sido abandonada posteriormente, o trabalho de Newkome deu início a uma série de investigações, que permanecem até os dias atuais, sobre o modo de ação dos compostos ciclopaladados (DUPONT; PFEFFER, 2008).

Estudos citotóxicos *in vitro* e *in vivo* frente a células de melanoma murino (B16F10-Nex2) foram desenvolvidos por Rodrigues et. al. (2003) para diferentes compostos ciclopaladados, dentre os quais se tem $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, N\text{-dmpa})(\text{dppe})]\text{Cl}$ e $[\text{Pd}_2(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, N\text{-dmpa})_2(\mu\text{-dppe})\text{Cl}_2]$ (7a), em que dmpa = *N,N*-dimetil-1-feniletilamina e dppe = 1,2-etanobis(difenilfosfina), como mostrados Figura 21.

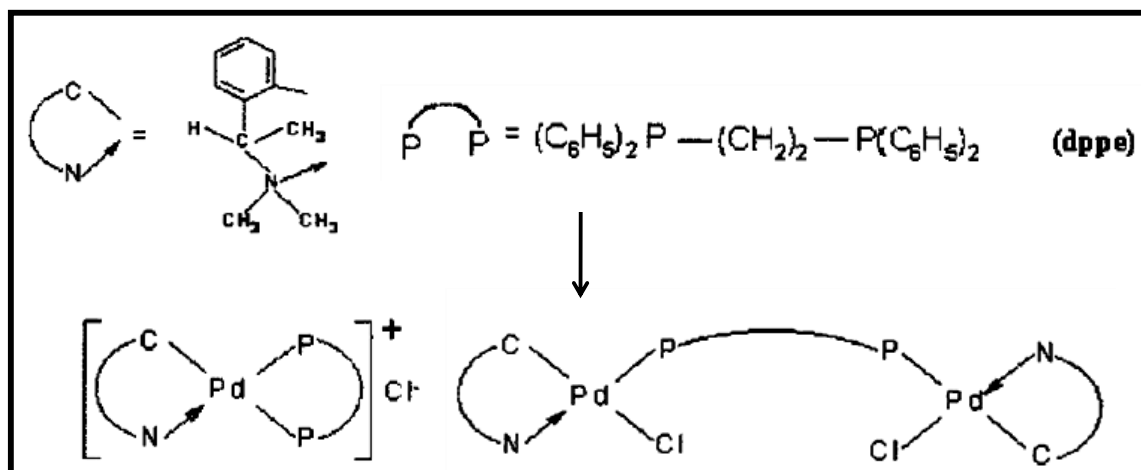


Figura 21 - Representação estrutural dos ciclopaladados $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{dppe})]\text{Cl}^-$ e $[\text{Pd}_2(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})_2(\mu\text{-dppe})\text{Cl}_2]$ (**7a**).

Fonte: RODRIGUES et. al., 2003

Foi demonstrada a morte de 100% das células tumorais a uma concentração inferior a $1,25 \mu\text{mol L}^{-1}$ e que o ciclopaladado **7a** colapsou a atividade respiratória das células, reduzindo a acidificação extracelular, o que levou a degradação de DNA vinte e quatro horas após o tratamento. Esse mesmo complexo, também, foi o mais ativo *in vivo*, retardando o crescimento tumoral e prolongando a sobrevivência dos animais (RODRIGUES et. al., 2003).

Motivados pela atividade antitumoral *in vivo* e *in vitro* que os ciclopaladados contendo dmpa = *N,N*-dimetil-1-feniletilamina e dppe = 1,2-etanobis(difenilfosfina) exibiram frente a células de melanoma, Moraes et. al. (2013) investigaram a citotoxicidade do ciclopaladado $[\text{Pd}_2(\text{R}_{(+)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})_2(\mu\text{-dppe})\text{Cl}_2]$ (**7b**), frente a linhagem tumoral K562 (células de leucemia humana).

A leucemia mielóide crônica (LMC) é caracterizada por uma anomalia genética apresentada em mais de 95% dos pacientes com essa doença. Em indivíduos saudáveis, o gene ABL localiza-se no cromossomo 9, enquanto que o gene BCR encontra-se no cromossomo 22. Quando o indivíduo sofre de LMC os cromossomos 9 e 22 translocam parte de seu DNA, unindo os genes ABL e BCR gerando um novo gene BCR-ABL, cuja atividade altera o ciclo celular levando a progressão tumoral e a resistência a morte celular (MORAES et. al., 2013).

Nesse trabalho, os autores demonstraram que o composto **7b** foi capaz de promover a morte das células tumorais sem apresentar toxicidade para células sanguíneas normais, de tal modo que a investigação do seu mecanismo de ação levou a proposta apresentada na Figura 22.

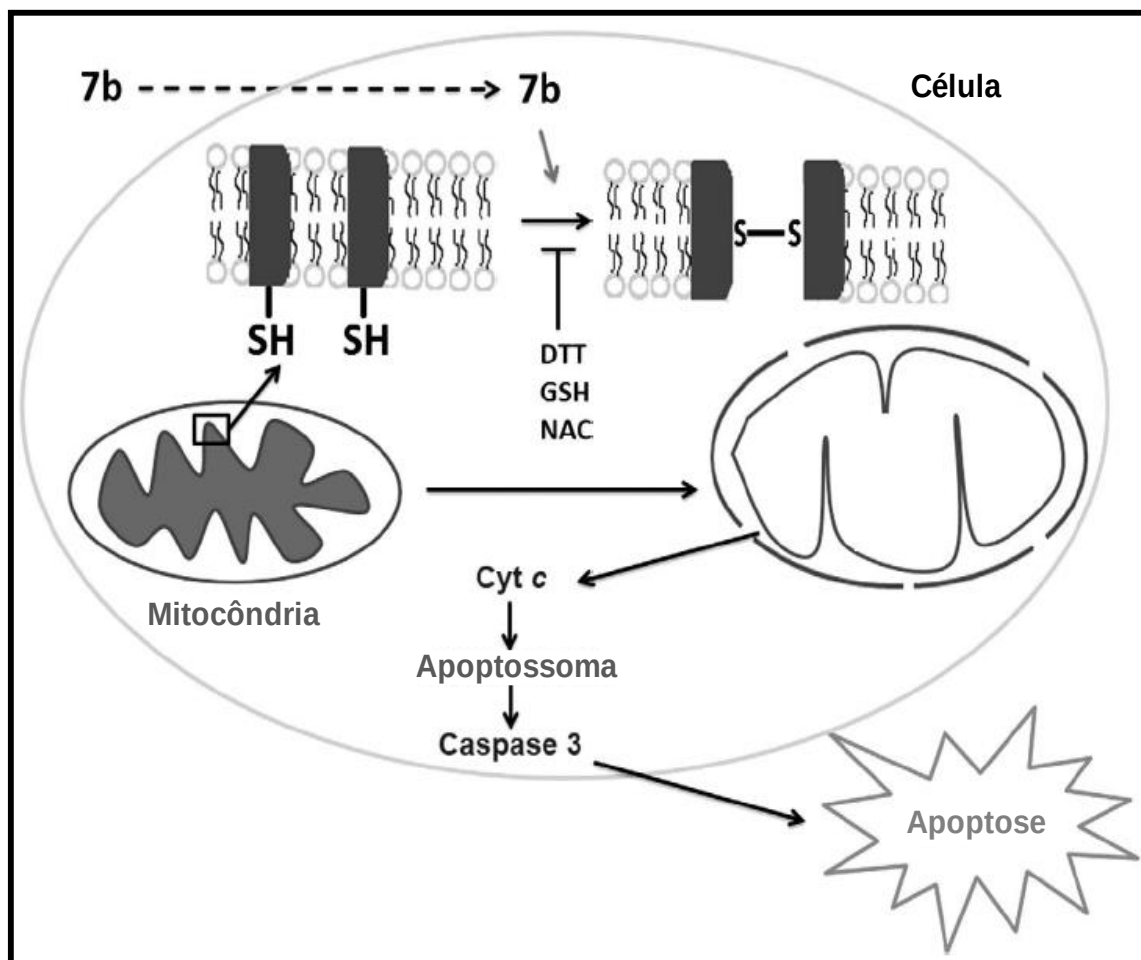


Figura 22 - Mecanismo de ação proposto para o composto **7b** em células de leucemia K562.

Fonte: MORAES et. al., 2013.

A atividade citotóxica do ciclopaladado **7b**, *in vitro*, foi inferior a $1,50 \mu\text{mol L}^{-1}$ e esse efeito citotóxico foi associado à oxidação de proteínas, contendo grupos tiol, presentes na membrana mitocondrial. A oxidação dessas proteínas resulta na abertura de poros que promovem a perda dos componentes da matriz, o aumento na produção de espécies oxigenadas reativas, o inchaço e a ruptura da membrana, levando a liberação do citocromo C e a ativação da Caspase 3, e consequentemente, a morte celular por apoptose.

A presença de redutores de tiol, tais como: ditioltreitol (DTT), glutathiona (GSH) e *N*-acetilcisteína (NAC) inibiram a ação do composto **7b**, comprovando que a morte celular foi desencadeada pela oxidação de proteínas, contendo grupos tiol, presentes na membrana mitocondrial das células tumorais (MORAES et. al., 2013).

Ciclopaladados derivados de dmpa e ferroceno apresentam, também, uma boa seletividade frente a diferentes linhagens tumorais. Complexos do tipo $[\text{Pd}_2(\text{R}_{(+)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})_2(\mu\text{-dppf})\text{Cl}_2]$ e $[\text{Pd}_2(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})_2(\mu\text{-dppf})\text{Cl}_2]$, em que $\text{dppf} = 1,1'$ -bis(difenilfosfina)ferroceno, (Figura 23) tiveram suas propriedades descritas por Bincoletto et. al. (2005).

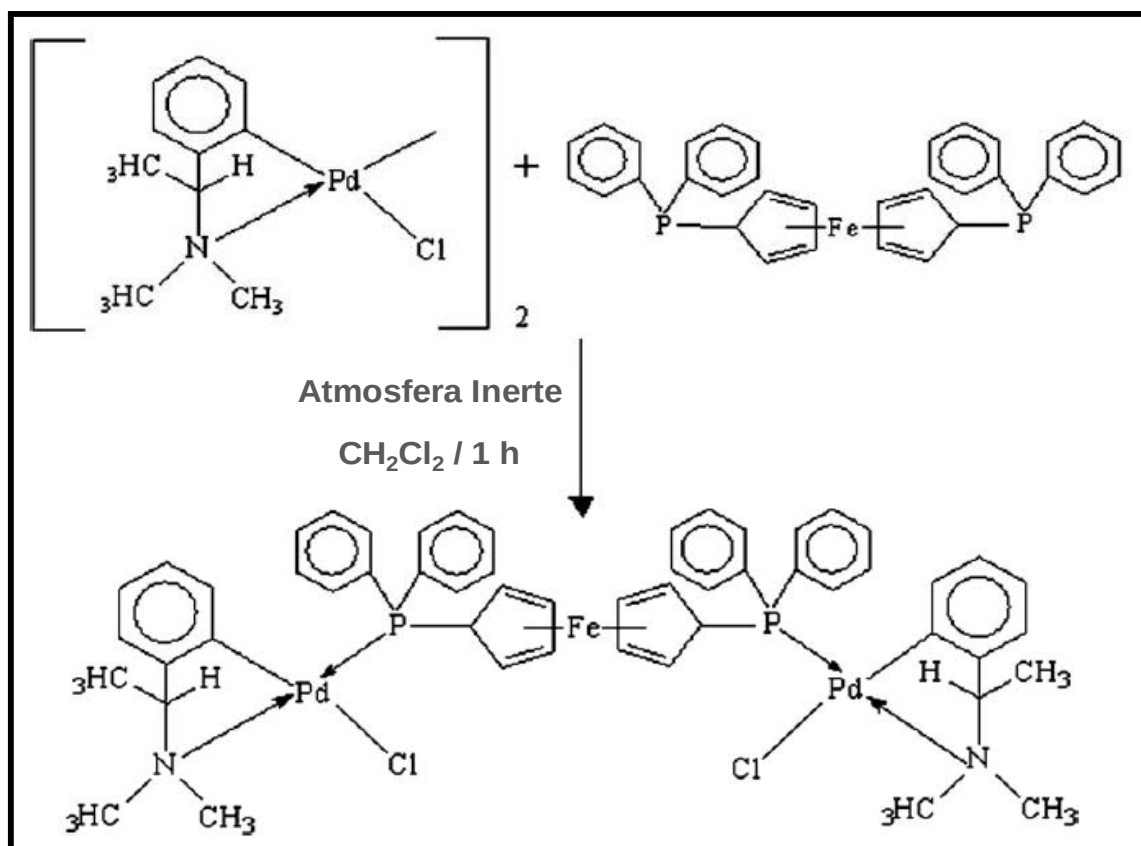


Figura 23 - Representação esquemática da síntese dos complexos $[\text{Pd}_2(\text{R}_{(+)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})_2(\mu\text{-dppf})\text{Cl}_2]$ e $[\text{Pd}_2(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})_2(\mu\text{-dppf})\text{Cl}_2]$.

Fonte: BINCOLETTTO et. al., 2005.

Os autores observaram que os ciclopaladados derivados dos enantiômeros $\text{R}_{(+)}$ e $\text{S}_{(-)}$ do dmpa apresentaram capacidade de inibir a enzima catepsina B. Quando testados, *in vivo*, frente ao tumor Walker 256 e ao tumor não metastático Ehrlich Ascites, o composto do enantiômero $\text{R}_{(+)}$ mostrou-se mais citotóxico em relação ao seu composto correspondente $\text{S}_{(-)}$ sugerindo a existência de uma dependência enantiomérica no metabolismo desses compostos.

Além disso, a avaliação toxicológica do composto derivado do enantiômero $\text{S}_{(-)}$ revelou que mesmo em altas doses ele foi incapaz de alterar a morfologia das

células sanguíneas, assim como dos tecidos do fígado, rim e baço, tornando-o forte candidato a agente antitumoral de baixa toxicidade (BINCOLETTTO et. al., 2005).

Gigli et. al. (2016) evidenciaram que o ciclopaladado derivado do enantiômero $S_{(-)}$ pode induzir a morte celular por apoptose ou por autofagia. Em ensaios realizados frente a linhagens de melanoma metastático (Tm5) e não metastático (4C11-) a morte celular induzida por esse composto envolveu a permeabilização da membrana lisossômica, a ativação da catepsina B e o aumento de proteínas pró-apoptóticas (BAX) seguido das suas translocações para mitocôndria.

Apesar do mecanismo de ação desse composto não ser totalmente elucidado, os autores mostraram nesse trabalho a possibilidade de um novo caminho para a modulação de novas estratégias no tratamento de melanomas. Resultados semelhantes foram encontrados para outros ciclopaladados bifosfínicos derivados do dmpa (BECHARA et. al., 2014).

1.6 CONSIDERAÇÕES SOBRE OXIMAS

O termo oxima surgiu no século XIX como provável contração das palavras oxigênio e imina. As iminas são moléculas orgânicas obtidas a partir de reações de aldeídos e cetonas com compostos que contenham o grupo $-NH_2$, como aminas, hidroxilaminas e semicarbazidas. Consequentemente, as oximas podem ser consideradas como análogos de iminas, onde o grupo $-OH$ encontra-se ligado ao átomo de nitrogênio, como mostra a Figura 24 (ARAÚJO; GONSALVES, 2015).

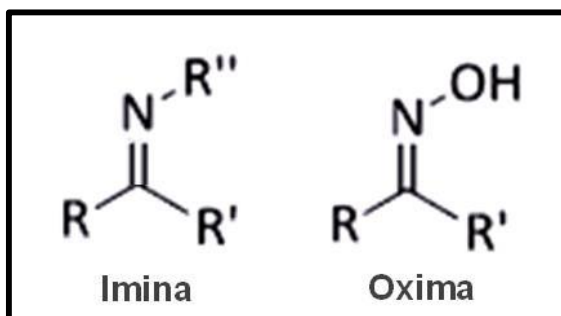


Figura 24 - Representação geral das estruturas de uma imina e uma oxima.

Fonte: Adaptado de ARAÚJO; GONSALVES, 2015.

As oximas podem ser classificadas como aldoximas e cetoximas de acordo com os radicais que se encontram em sua estrutura e podem ser vistas como

produto da adição de uma hidroxilamina a um aldeído ou uma cetona, como esquematizado na Figura 25.

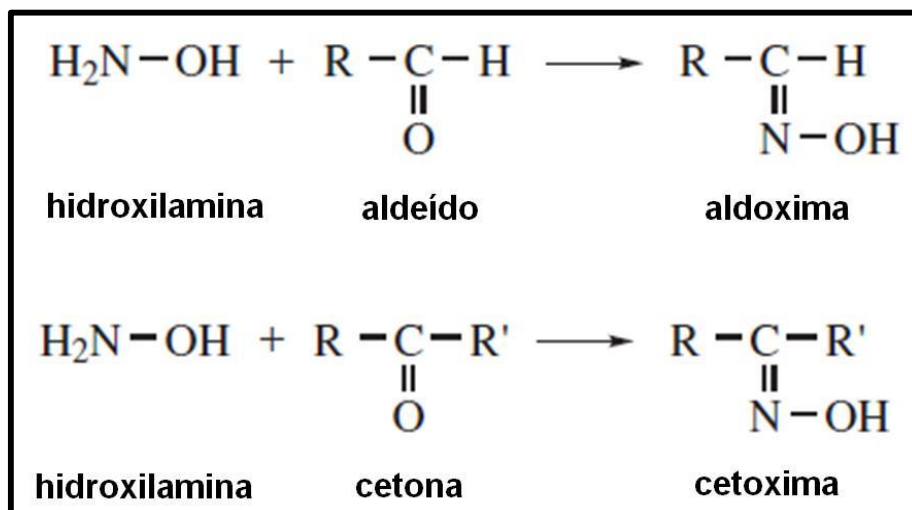


Figura 25 - Esquema de obtenção de oximas a partir de aldeídos e cetonas.

Fonte: Adaptado de RAPPOPORT; LIEBMAN, 2009.

Os compostos contendo oximas são anfóteros. A presença do hidrogênio ionizável da hidroxila confere a eles um caráter levemente ácido enquanto que o par de elétrons livres no nitrogênio um caráter levemente básico, o que atribui a esses materiais propriedades com potencial aplicação em diferentes áreas (DEMETGÜL; SERIN, 2008).

Devido a presença da dupla ligação entre o carbono e o nitrogênio, as oximas podem apresentar estereoisomeria do tipo *Z* (*cis*) e *E* (*trans*). Quando o grupo substituinte de maior prioridade se encontrar do mesmo lado da hidroxila o isômero será do tipo *Z* e quando se encontrar em lado oposto a ela será do tipo *E*, o que pode resultar em diferentes propriedades, como ocorre com a pralidoxima (Figura 26), uma aldoxima, cujo isômero *E* é utilizado no tratamento contra intoxicação por organofosforados (ARAÚJO; GONSALVES, 2015).

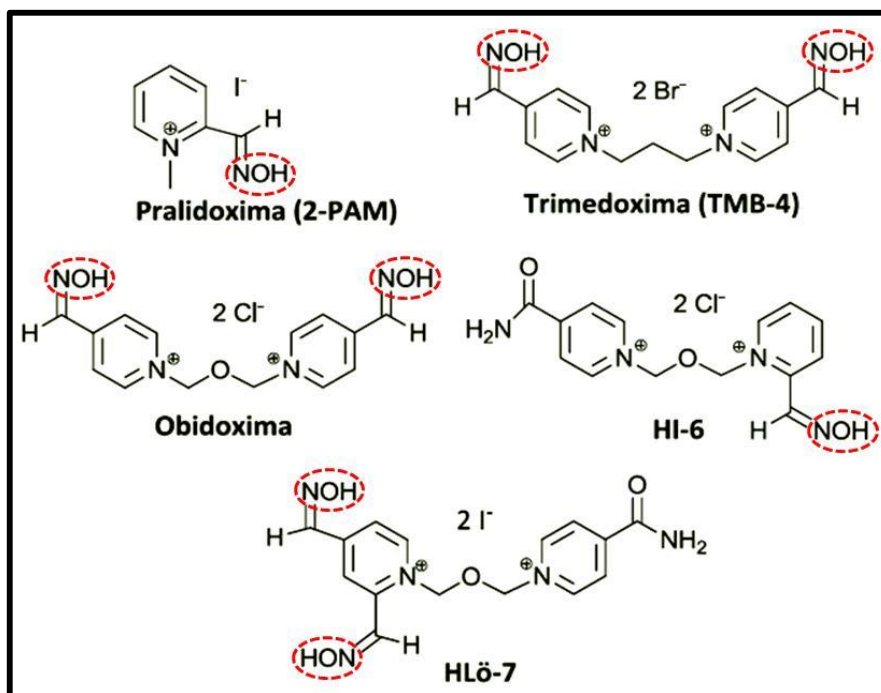


Figura 26 - Estrutura de oximas em uso clínico.

Fonte: Adaptado de CAVALCANTI et. al.; 2016.

A ação desses compostos ocorre na enzima acetilcolinesterase. O organofosforado liga-se ao sítio ativo esterático da enzima promovendo sua inibição. A parte catiônica do re-ativador, por exemplo, a pralidoxima, liga-se ao sítio aniônico da enzima aproximando-se do organofosforado. A reativação enzimática ocorrerá a partir da ligação da oxima com o átomo de fósforo do inibidor, rompendo sua interação com o sítio ativo da enzima. A Figura 27 apresenta um esquema simplificado desse processo (CAVALCANTI et. al.; 2016).

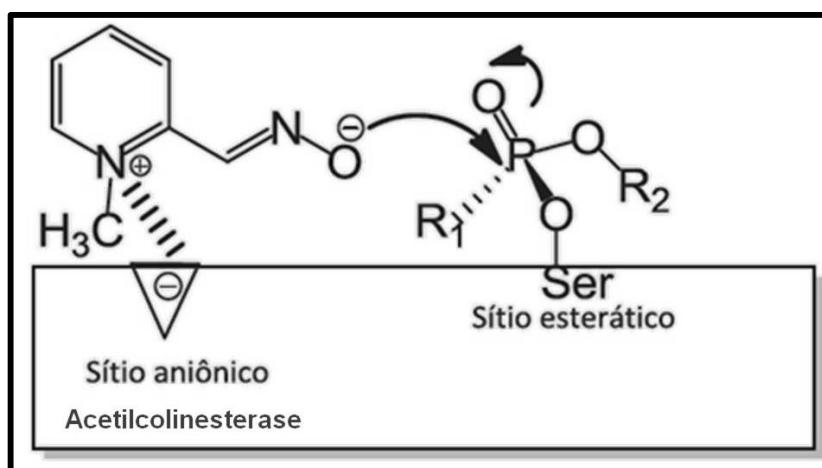


Figura 27 - Esquema de desfosforilação da enzima acetilcolinesterase pela pralidoxima.

Fonte: CAVALVANTI et. al., 2016.

Essencialmente, as oximas compreendem um grupo funcional orgânico que começou a ser explorado no final do século XIX. O uso da dimetilglioxima como agente complexante na determinação gravimétrica de níquel abriu espaço para a aplicação desses materiais em áreas que envolvem o estudo da estrutura, estabilidade e reatividade de moléculas, de modelagem bioquímica, de química organometálica e analítica e, principalmente, na área de síntese de compostos.

A Figura 28 apresenta um esquema de grupos funcionais que podem ser utilizados para obtenção de oximas e grupos funcionais que podem ser obtidos a partir delas.

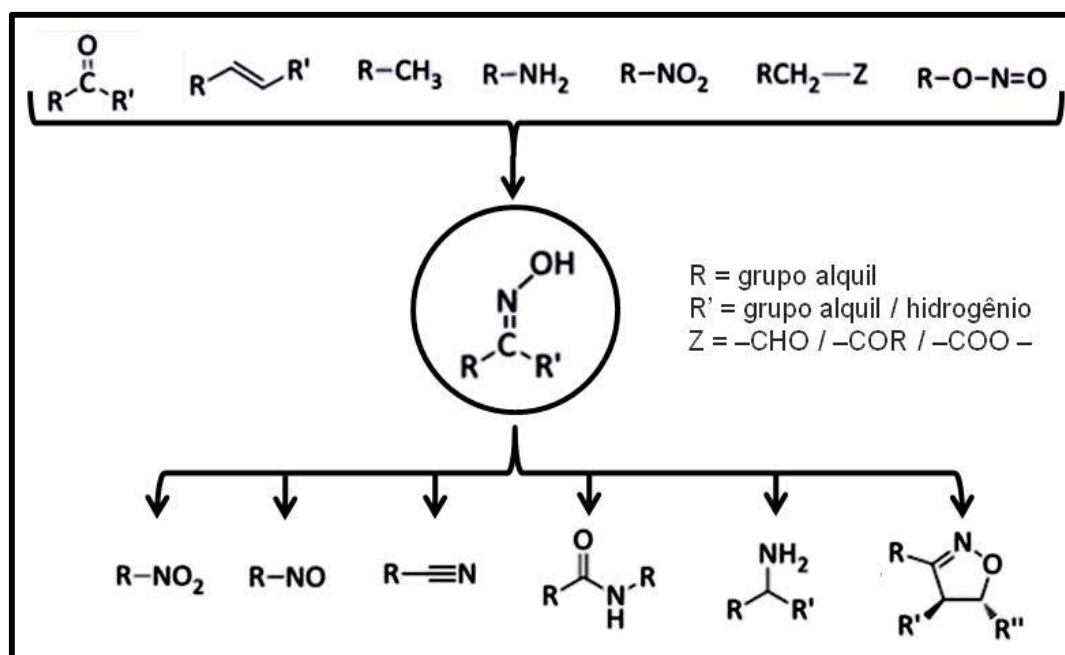


Figura 28 - Esquema de grupos funcionais que geram oximas e de grupos que podem ser obtidos a partir delas.

Fonte: Adaptado de ARAÚJO; GONSALVES, 2015.

Sua estrutura ímpar possui uma distribuição eletrônica muito versátil, o que as torna importantes precursores ou intermediários na síntese de produtos naturais, fármacos e outros. Elas podem se comportar como nucleófilos na presença de nitrilos, sendo importantes intermediários na adição de grupos hidróxidos a ligação $\text{C}\equiv\text{N}$. Atuam, também, como nucleófilos na presença de espécies saturadas promovendo uma adição nucleofílica via átomo de nitrogênio ou oxigênio, podem ser reduzidas ou oxidadas na presença de íons metálicos levando a formação de aldeídos e cetonas e podem sofrer rearranjos promovendo a inserção de grupos alquilas ao íon oximato (KUKUSHKIN; TUDEL; POMBEIRO, 1996).

As oximas e seus derivados, como as amidoximas, são aplicadas de várias formas. Podem ser utilizadas para recuperação de diferentes íons metálicos em solução aquosa, na absorção de CO₂, na catálise pela reação de Heck e Suzuki-Miyaura para formação de novas ligações carbono-carbono ou carbono-heteroátomo (Figura 29), entre outras (FREITAS FILHO et. al., 2015).

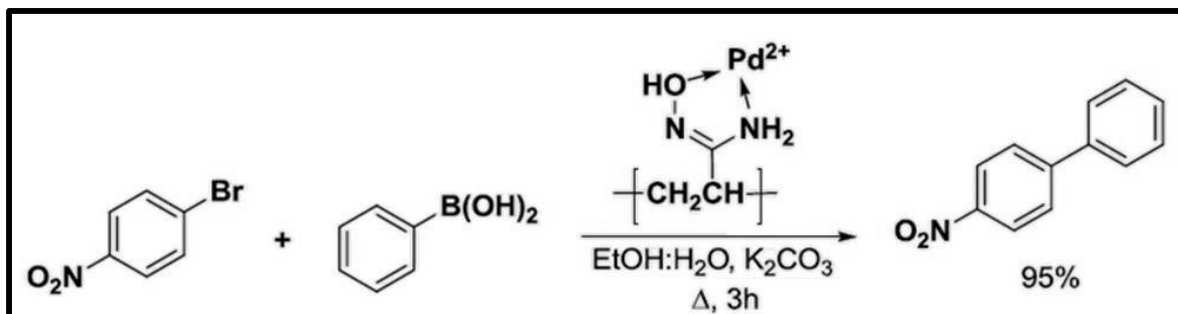


Figura 29 - Esquema para reação de Suzuki catalisada por uma amidoxima complexada ao Pd(II).
Fonte: Adaptado de FREITAS FILHO et. al., 2015.

Essa variedade de aplicações é resultado dos diferentes modos de coordenação que elas apresentam frente aos centros metálicos, como indicado na Figura 30.

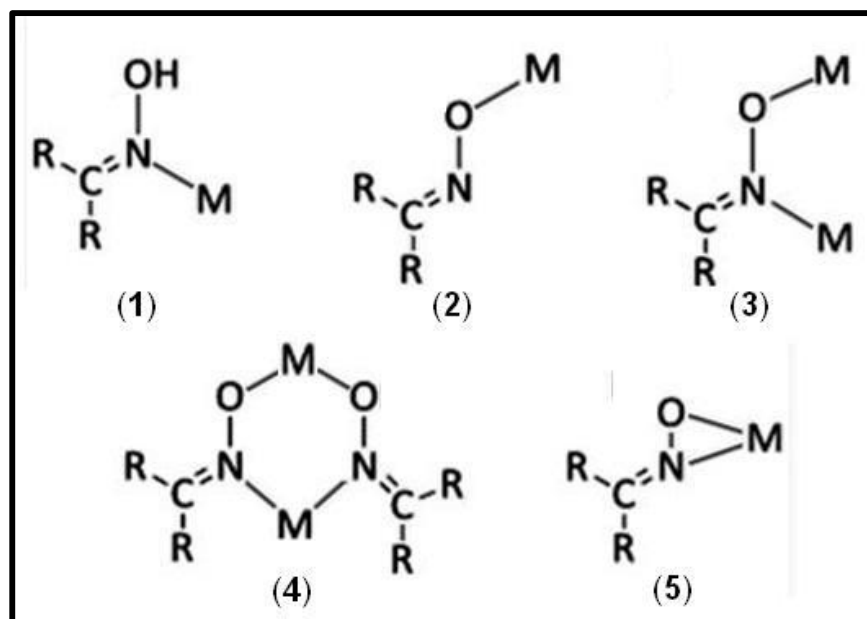


Figura 30 - Modos de coordenação das oximas.
Fonte: Adaptado de KUKUSHKIN; TUDEL; POMBEIRO, 1996.

A coordenação das oximas pelo átomo de nitrogênio a um metal, como em (1), promove um aumento em seu caráter ácido favorecendo a formação do íon oximato. Esse íon, por sua vez, pode se coordenar ao mesmo centro metálico formando um anel, como em (5), ou a um novo metal, como em (2) ou (3). Nesse processo pode dar início à formação de um polímero de coordenação, como em (4) (KUKUSHKIN; TUDEL; POMBEIRO, 1996).

1.7 CICLOPALADADOS CONTENDO OXIMAS

Complexos de paládio(II) contendo oximas ortometaladas tem sido extensivamente investigados por suas propriedades catalíticas em reações orgânicas. São complexos geralmente estáveis na presença de oxigênio e umidade e muito utilizados como catalisadores em reações de Heck e Suzuki-Miyaura bem como nas reações de acoplamento do tipo Suzuki-Miyaura, Stille, Ullmann, Cassar-Heck-Sonogashira, Sila-Sonogashira, Glaser-type, Hiyama, e reações de alcoxycarbonilação (ALACID et. al., 2006).

Apesar do frequente emprego de complexos contendo oximas ortopaladadas como catalisadores pouco se conhece sobre as potencialidades antitumorais dos mesmos.

Sob o aspecto biológico, uma característica importante desses ciclopaladados foi descrito por Ryabov et. al. (1992). Os ciclopaladados contendo oximas do tipo $[PdCl(C^2,N\text{-afox})(L)]$, em que $C^2,N\text{-afox}$ = acetofenona oxima e L = piridinas são suscetíveis à hidrólise em pH de 3 a 10, originando espécies do tipo $[Pd(OH)(C^2,N\text{-afox})(L)]$ e $[Pd(OH_2)(C^2,N\text{-afox})(L)]^+$ em solução. Similarmente ao comportamento da cisplatina, o processo de aquação nesses ciclopaladados seria limitado no meio extracelular devido à concentração de íons cloreto da ordem de 100 mmol L^{-1} . Após a difusão pela membrana celular, a hidrólise seria favorecida devido à menor concentração de cloreto no interior das células tumorais ($4\text{ a }20\text{ mmol L}^{-1}$). Dessa forma, a aquação resultaria na formação de espécies mais reativas no interior da célula, capazes de interagir com os alvos farmacológicos.

O grupo de Química de Coordenação e Organometálicos (IQAr - UNESP) em parceria com outros pesquisadores tem investigado intensamente a atividade citotóxica de complexos de paládio(II) e os resultados vem demonstrando a potencialidade da aplicação medicinal dessa classe de compostos (BARRA et. al., 2016; CAIRES et. al., 1999; ROCHA et. al., 2016; SILVA et. al., 2015).

O uso de moléculas *N,S*-doadoras mostrou-se promissora para a atividade biológica de complexos de paládio(II), visto que elas podem estabelecer ligações estáveis com o metal e ao mesmo tempo interagir com biomoléculas sendo capazes de afetar o funcionamento normal das células (DAS; LIVINGSTONE, 1978; MATESANZ; SOUZA, 2007).

As tiouréias e seus derivados têm atraído atenção por suas possíveis aplicações biológica em agentes antitumorais e antibacterianos. A presença do nitrogênio “duro” e do enxofre “macio” (Princípio de Pearson) como átomos doadores, fornece uma ampla possibilidade de ligações para essas moléculas. (MORO et. al., 2009, 2015).

MORO et. al. (2009) investigaram a atividade citotóxica dos ciclopaladados $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{tu})]$ e $[\text{PdBr}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{tu})]$, dmba = *N,N*-dimetilbenzilamina e tu = tiouréia, frente as linhagens de células tumorais murino LM3 (Adenocarcinoma mamário murino) e LP07 (Adenocarcinoma de pulmão murino), (Figura 31), demonstrando que o ligante haleto influencia no potencial citotóxico apresentado pelos compostos.

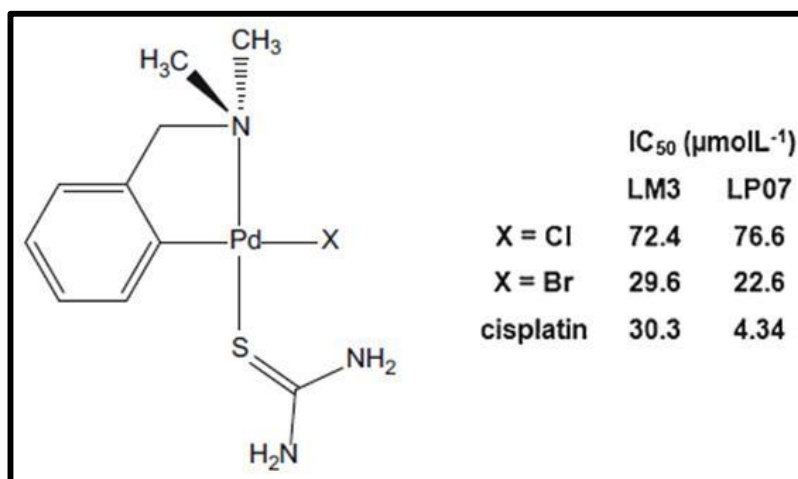


Figura 31 - Atividade citotóxica (IC_{50}) dos compostos $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{tu})]$ e $[\text{PdBr}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{tu})]$ frente a LM3 e LP07.

Fonte: MORO et. al., 2015.

Posteriormente, ciclopaladados mono e binucleares, como $[\text{Pd}(\text{X})(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{tu})]$ e $[\text{Pd}(\mu\text{-X})(\text{C}^2, \text{N-dmba})_2]$ com $\text{X} = \text{Br}$ e I (Figura 32) foram sintetizados para investigação de propriedades mutagênicas e atividade citotóxica frente a células tumorais LM3 e LP07 e *Mycobacterium tuberculosis*.

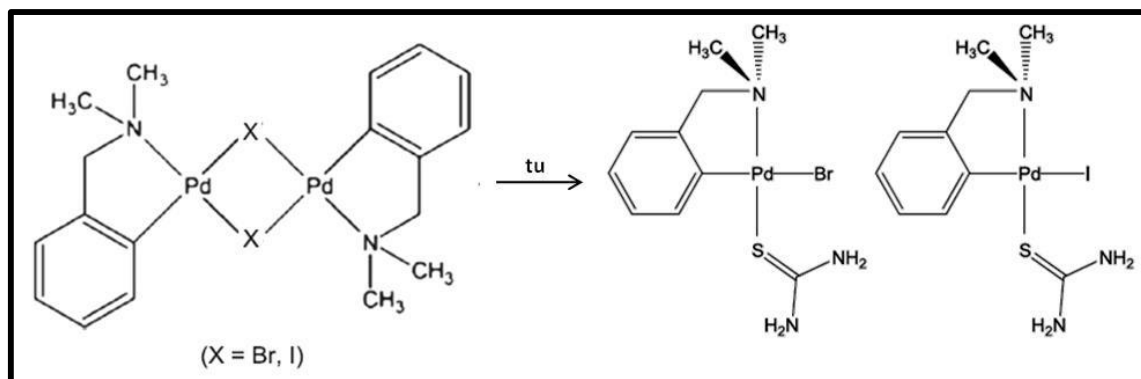


Figura 32 - Esquema de síntese para os compostos $[Pd(X)(C^2,N\text{-dmmba})(tu)]$ e $[Pd(\mu\text{-}X)(C^2,N\text{-dmmba})]_2$.

Fonte: MORO et. al., 2015.

Foi evidenciado que os compostos não apresentaram potencial mutagênico e que, de modo geral, a atividade citotóxica frente a LP07 é inferior a da cisplatina, no entanto, para LM3 o complexo mononuclear de iodo demonstrou ser duas vezes mais ativo que ela ($IC_{50} = 14,4 \mu\text{mol L}^{-1}$). Observou-se, também, que a concentração inibitória mínima dos compostos frente à *Mycobacterium tuberculosis* é afetada pelo haleto coordenado ao paládio. A atividade contra a linhagem H₃₇Rv de *M. tuberculosis* aumentou seis vezes quando o dímero de bromo foi clivado pela tiouréia (MORO et. al., 2015).

Motivado pelos resultados obtidos até o momento pelo nosso grupo, o presente trabalho tem como objetivo sintetizar e caracterizar compostos de paládio(II) contendo oximas ortometaladas e ligantes sulfurados, como tiouréias e tioamidas, e avaliar a citotoxicidade frente a um painel de células tumorais.

O princípio utilizado no planejamento dos ciclopaldados parte do nosso conhecimento prévio a respeito das estruturas moleculares dos compostos cuja citotoxicidade já foi evidenciada (MORO et. al., 2009, 2015). A partir desse ponto, foi sintetizado um determinado número de compostos, cuja estrutura apresenta pequenas variações em relação ao composto original, visando assim deduzir quais partes da molécula são importantes para a citotoxicidade e quais não são.

Neste trabalho, as variações introduzidas na estrutura do protótipo $[\text{Pd}(\text{X})(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{tu})]$ com tu = tiouréia, são mostradas na Figura 33.

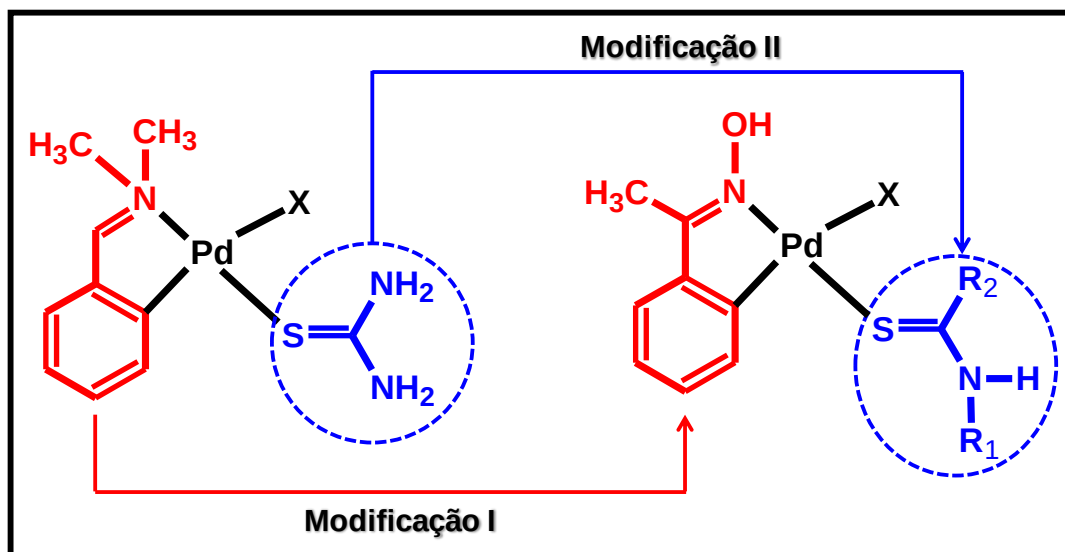


Figura 33 - Variações introduzidas na estrutura do protótipo $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{tu})]$.

Fonte: Autor.

A substituição do anel ciclometalado $\text{C}^2, \text{N-dmba}$ do protótipo pelo $\text{C}^2, \text{N-afox}$ (**Modificação I**) foi fundamentada pelas evidências experimentais descritas no trabalho de Higgins et. al. (1993) no qual foi verificado que os organometálicos portadores anéis ciclometados ($\text{C}\text{---}\text{N}$) contendo insaturações tendem a ser mais citotóxicos que aqueles constituídos por aminas alifáticas. Pretende-se também avaliar a influência do tipo do ligante tiocarbonilado na citotoxicidade do composto mononuclear $[\text{Pd}(\text{X})(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$. É possível controlar a lipofilicidade do composto introduzindo pequenas alterações estruturais nas posições R_1 e R_2 do ligante tiocarbonilado (**Modificação II**), como, por exemplo, a substituição de átomos de H da tiouréia por grupos metil (*N*-metiltiouréia) ou fenil (*N*-feniltiouréia), entre outros.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS



Diante de todas as considerações realizadas neste trabalho, constatou-se o sucesso na obtenção de catorze novos ciclopaladados do tipo $[\text{Pd}(\text{X})(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, (X = haletos e L = ligantes tiocarbonilados), a partir do precursor dimérico $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{C}^2, \text{N-afox})]_2$.

Sete cloro-complexos, de **(1)** a **(7)**, foram sintetizados por meio da reação de clivagem do precursor pelos ligantes, e sete iodo-complexos, de **(I1)** a **(I7)**, por meio da reação de troca de haleto seguida da clivagem do precursor pelos ligantes, de modo que os compostos se correlacionaram aos ligantes na seguinte ordem: tiouréia **(1)** / **(I1)**; *N*-metiltiouréia **(2)** / **(I2)**; *N,N'*-dimetiltiouréia **(3)** / **(I3)**; *N*-feniltiouréia **(4)** / **(I4)**; *N,N'*-difeniltiouréia **(5)** / **(I5)**; tioacetamida **(6)** / **(I6)** e tiobenzamida **(7)** / **(I7)**.

As técnicas de caracterização contribuíram expressamente para compreensão e identificação da estrutura desses compostos.

A quantificação de carbono, hidrogênio e nitrogênio, por meio da análise elementar corroborou com as estequiometrias propostas, enquanto que as curvas de análise térmica (TG/DTA) mostraram um perfil característico para a termodecomposição desses complexos a paládio metálico. A espectroscopia vibracional no infravermelho (IV) e a espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C demonstraram elementos como a ciclometalação do paládio e a coordenação dos ligantes tiocarbonilados via átomo de enxofre. Já a difração de raios X por monocristal, dos cloro-complexos **(1)**, **(3)** e **(6)** forneceu detalhes cruciais para compreensão da estrutura dessa família de compostos, comprovando as características observadas no IV e no RMN de ^1H e ^{13}C .

Para os iodo-complexos, observou-se, também, por RMN de ^1H e ^{13}C a existência de duas espécies em solução, definidas como isômeros, nos quais o átomo de iodo e o ligante tiocarbonilado encontram-se coordenados ao paládio em posições diferentes. Além disso, evidenciou que a ligação $\text{C}=\text{S}$ do ligante tiocarbonilado, localizada fora do plano definido pelos átomos de C , N , S e I , semelhantemente ao que foi observado para os compostos $[\text{PdCl}(\text{C}^2, \text{N-afox})(\text{L})]$, pode exercer efeitos diamagnéticos capazes de blindar os núcleos de hidrogênio próximos à ela, possibilitando propor que o isômero majoritário em solução define-se pelo átomo de iodo *trans* a ligação $\text{Pd}-\text{N}$ e o ligante tiocarbonilado *trans* a ligação $\text{Pd}-\text{C}^2$.

Os ensaios de citotoxicidade frente a diferentes linhagens de células tumorais indicaram a potencialidade de alguns compostos além de correlacionar fatores estruturais com a atividade apresentada por eles.

Para os fibroblasto de pulmão humano (MRC-5) e as células de carcinoma hepatocelular de fígado (HepG2) observou-se que os compostos contendo tiouréias substituídas tendem a ser mais ativos. Uma análise do índice de seletividade (IS) revelou que os cloro-complexos não diferiram, significativamente, da cisplatina (fármaco padrão), enquanto que os iodo-complexos **(12)** e **(13)** foram três vezes mais seletivos que ela. Apesar de nenhum dos complexos apresenta um valor de IS promissor, foi possível concluir que a mudança de cloreto por iodeto, na esfera de coordenação do paládio, promoveu mudanças na atividade citotóxica desses compostos frente à MRC-5 e HepG2.

Para as células de carcinoma espinocelular oral (Cal27), também, se observou que os compostos contendo tiouréias substituídas tendem a ser mais citotóxicos. Nessa linhagem, os cloro-complexos, apesar de terem apresentado atividade citotóxica diferente, tiveram uma seletividade muito semelhante, enquanto que os iodo-complexos foram mais seletivos, sendo o composto **(15)**, com IS = 4,93, um candidato promissor para estudos futuros frente a essa linhagem tumoral.

Além das linhagens MRC-5, HepG2 e Cal27, os cloropaladados tiveram sua atividade citotóxica avaliada frente à linhagens de células de carcinoma mamário murino (4T1), melanoma murino (B16F10-Nex2), melanoma humano (A2058) e melanomas metastático humano (Sk-Mel-110 e Sk-Mel-05) e foi possível observar que os compostos **(4)**, **(5)** e **(7)**, no geral, exibiram uma melhor citotoxicidade diante dessas cinco linhagens de células. Os cloropaladados, também, tiveram sua capacidade hemolítica avaliada frente a eritrócitos humanos e os testes de hemólise indicaram que, no geral, eles não apresentam ação hemolítica significativa, sendo que, apenas, em altas concentrações os compostos **(2)**, **(4)** e **(5)** passaram a exibir considerável toxicidade frente às células sanguíneas humanas.

Dessa forma considerando o índice de citotoxicidade (IC₅₀), para essas linhagens tumorais, e a capacidade hemolítica dos cloropaladados, pode-se prever que o composto **(7)**, contendo tiobenzamida, foi o mais promissor dentre eles.

Os ensaios de ciclo celular realizados para verificar o conteúdo de DNA e compreender um pouco mais em que fase do ciclo os compostos apresentam maior interação com as células, revelaram que de modo geral, as duas famílias de

complexos atuam na fase sub-G1 do ciclo e que as células estariam morrendo sem, necessariamente, haver a duplicação do DNA.

Por fim, a associação entre sistemas lipídicos nanoestruturados e complexos de paládio(II), aplicada na avaliação da atividade citotóxica frente à MRC-5 e à HepG2 mostrou-se promissora, de modo que a ampliação desses sistemas pode ser propícia ao tratamento de câncer.

REFERÊNCIAS



AHMAD, S.; ISAB, A. A.; ASHRAF, W. Multinuclear NMR (^1H , ^{13}C , ^{15}N and ^{107}Ag) studies of the silver cyanide complexes of thiourea and substituted thioureas. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 5, n. 10, p. 816-819, 2002.

AHMAD, S.; ISAB, A. A.; ALI, S.; RAHMAN, A.; AL-ARFAJ, A. R. Perspectives in bioinorganic chemistry of some metal based therapeutic agents. **Polyhedron**, v. 25, n. 7, p. 1633-1645, 2006.

AIELLO, I.; CRISPINI, A.; GHEDINI, M.; LA DEDA, M.; BARIGELLETTI, F. Synthesis and characterization of a homologous series of mononuclear palladium complexes containing different cyclometalated ligands. **Inorganica Chimica Acta**, v. 308, n. 1/2, p. 121-128, 2000.

ALACID, E.; ALONSO, D. A.; BOTELLA, L.; NÁJERA, C.; PACHECO, M. C. Oxime palladacycles revisited: stone-stable complexes nonetheless very active catalysts. **The Chemical Record**, v. 6, n. 3, p. 117-132, 2006.

ALAM, M. N.; HUQ, F. Comprehensive review on tumour active palladium compounds and structure–activity relationships. *Coordination Chemistry Reviews*, v. 316, p. 36-67, 2016.

ALAMA, A.; TASSO, B.; NOVELLI, F.; SPARATORE, F. Organometallic compounds in oncology: implications of novel organotin as antitumor agents. **Drug Discovery Today**, v. 14, n. 9/10, p. 500-508, 2009.

ALMEIDA, E. T. de; MAURO, A. E.; SANTANA, A. M.; ANANIAS, S. R.; GODOY NETTO, A. V. de; FERREIRA, J. G.; SANTOS, R. H. A. 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. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 10, n. 12, p. 1394-1398, 2007.

ALY, M. M.; EL-SAID, F. A. The characterization of some square planar Ni(II) complexes of N,N'-ethylenebis(isonitrosoacetylacetoneimine). **Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry**, v. 43, n. 2, p. 287-292, 1981.

ALY, M. M.; BAGHLAF, A. O.; GANJI, N. S. Linkage isomerism of the oximato group: the characterization of some mono- and binuclear square planar nickel(II) complexes of vicinal oxime-imine ligands. **Polyhedron**, v. 4, n. 7, p. 1301-1309, 1985.

ARANTES, F. C. C. **Síntese, caracterização e investigação da atividade biológica de complexos de cobre e paládio contendo ligantes N,S-doadores**. 2009. 97 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2009.

ARAÚJO, C. R. M.; GONSALVES, A. A. Oximas: propriedades químicas, métodos de preparação e aplicações na síntese de grupos funcionais nitrogenados. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 4, p. 1469-1495, 2015.

BADAWI, H. M. Structural stability, C–N internal rotations and vibrational spectral analysis of non-planar phenylurea and phenylthiourea. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 72, n. 3, p. 523-527, 2009.

BARRA, C. V.; GODOY NETTO, A. V. de. Interações entre complexos antitumorais e o DNA e suas ferramentas de análise: um enfoque nos metalointercaladores. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 6, p. 1998-2006, 2015.

BARRA, C. V.; ROCHA, F. V.; MOREL, L.; GAUTIER, A.; GARRIDO, S. S.; MAURO, A. E.; FREM, R. C. G.; GODOY NETTO, A. V. de. DNA binding, topoisomerase inhibition and cytotoxicity of palladium(II) complexes with 1,10-phenanthroline and thioureas. **Inorganica chimica Acta**, v. 446, p. 54-60, 2016.

BECHARA, A.; BARBOSA, C. M. V.; PAREDES-GAMERO, E. J.; GARCIA, D. M.; SILVA, L. S.; MATSUO, A. L.; NASCIMENTO, F. D.; RODRIGUES, E. G.; CAIRES, A. C. F.; SMAILI, S. S.; BINCOLETTO, C. Palladacycle (BPC) antitumour activity against resistant and metastatic cell lines: the relationship with cytosolic calcium mobilisation and cathepsin B activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 79, p. 24-33, 2014.

BELIZÁRIO, J. E. O próximo desafio: reverter o câncer. **Ciência Hoje**, v. 31, n. 184, p. 50-57, 2002.

BELTRÃO-BRAGA, P. C. B.; TEIXEIRA, V. R.; CHAMMAS, R. Aspectos moleculares da transformação celular: conceitos e implicações. In: WAITZBERG, D. L. (Ed.). **Dieta, nutrição e câncer**. São Paulo: Atheneu, 2004. Cap. 6, p. 79-87.

BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. P.; BARREIRO, E. J. Considerações sobre a química bioinorgânica medicinal. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 4, n. 2, p. 131-142, 2007.

BERALDO, H. contribuições da química inorgânica para química medicinal. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 6, p. 4-6, 2005.

BINCOLETTO, C.; TERSARIOL, I. L.; OLIVEIRA, C. R.; DREHER, S.; FAUSTO, D. M.; SOUFEN, M. A.; NASCIMENTO, F. D.; CAIRES, A. C. Chiral cyclopalladated complexes derived from N,N-dimethyl-1-phenethylamine with bridging bis(diphenylphosphine)ferrocene ligand as inhibitors of the cathepsin B activity and as antitumoral agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 13, p. 3047-3055, 2005.

BLACK, D. S. C.; DEACON, G. B.; EDWARDS, G. L. Observations on the mechanism of halogen-bridge cleavage by unidentate ligands in square planar palladium and platinum complexes. **Australian Journal of Chemistry**, v. 47, p. 217-227, 1994.

BOMBICZ, P.; MUTIKAINEN, I.; KRUNKS, M.; LESKELÄ, T.; MADARÁSZ, J.; NIINISTÖ, L. Synthesis, vibrational spectra and X-ray structures of copper(I) thiourea complexes. **Inorganica Chimica Acta**, v. 357, n. 2, p. 513-525, 2004.

- BONIFACIO, B. V.; RAMOS, M. A.; SILVA, P. B. da; NEGRU, K. M.; OLIVEIRA LOPES, E. de; SOUZA, L. P. de; VILEGAS, W.; PAVAN, F. R.; CHORILLI, M.; BAUAB, T. M. Nanostructured lipid system as a strategy to improve the anti-*Candida albicans* activity of *Astronium* sp. **International Journal of Nanomedicine**, v. 10, p. 5081-5092, 2015.
- BOTT, R. C.; BOWMAKER, G. A.; DAVIS, C. A.; HOPE, G. A.; JONES, B. E. Crystal structure of $[\text{Cu}_4(\text{tu})_7](\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ and vibrational spectroscopic studies of some copper(I) thiourea complexes. **Inorganica Chemistry**, v. 37, p. 651-657, 1998.
- BRABEC, V.; NOVÁKIVÁ, O. DNA binding mode of ruthenium complexes and relationship to tumor cell toxicity. **Drug Resistance Updates**, v. 9, n. 3, p. 111-122, 2006.
- BRUIJNINCX, P. C. A.; SADLER, P. J. New trends for metal complexes with anticancer activity. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 12, n. 2, p. 197-206, 2008.
- BRUNO, I. J.; COLE, J. C.; EDGINGTON, P. R.; KESSLER, M.; MACRAE, C. F.; McCABE, P.; PEARSON, J.; TAYLOR, R. New software for searching the Cambridge Structural Database and visualizing crystal structures. **Acta Crystallographica B**, v. B58, p. 389-397, 2002.
- CAIRES, A. C. F. Recent advances involving palladium (II) complexes for the cancer therapy. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 7, p. 484-491, 2007.
- CAIRES, A. C. F.; MAURO, A. E. Compostos ciclometalados de coordenação intramolecular. **Química Nova**, v. 19, p. 59-72, 1996.
- CAIRES, A. C. F.; ALMEIDA, E. T. de; MAURO, A. E.; HEMERLY, J. P.; VALENTI, S. R. Síntese e atividade citotóxica de alguns azido- ciclopalladados estabilizados com ligantes bifosfínicos. **Química Nova**, v. 22, n. 3, p. 329-334, 1999.
- CASINI, A.; HARTINGER, C.; GABBIANI, C.; MINI, E.; DYSON, P. J.; KEPPLER, B. K.; MESSORI, L. Gold(III) compounds as anticancer agents: relevance of gold-protein interactions for their mechanism of action. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 10, n. 3, p. 564-575, 2008.
- CASTILLO-BLUM, S. E.; BARBA-BEHRENS, N. Coordination chemistry of some biologically active ligands. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 196, n. 1, p. 2-20, 2000.
- CASTIÑEIRAS, A.; ARQUERO, A.; MASAGUER, J. R. Benzenocarbothioamide complexes of IIB metal halides. **Transition Metal Chemistry**, v. 9, n. 7, p. 273-276, 1984.
- CASTIÑEIRAS, A.; ARQUERO, A.; MASAGUER, J. R.; AMIL, A. R.; CARRERA, S. M.; BLANCO, S. G. Synthesis of two complexes of cadmium(II) iodido with benzenocarbothioamide (BCTA): crystal and molecular structure of $[\text{Cd}(\text{BCTA})_2\text{I}_2]$. **Polyhedron**, v. 4, n. 1, p. 143-148, 1985.

- CASTIONI, M. F.; GARCIA, P. P. C.; SOUSA, A. S. Perfil nutricional em pacientes oncológicos no período pré-operatório em uma unidade hospitalar da rede pública do distrito federal. **Ensaios e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v. 14, n. 1, p. 9-40, 2010.
- CAVALCANTI, L. P. A. N.; AGUIAR, A. P.; LIMA, J. A.; LIMA, A. L. S. Intoxicação por organofosforados: tratamento e metodologias analíticas empregadas na avaliação da reativação e inibição da acetilcolinesterase. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 3, p. 739-766, 2016.
- COHEN, S. M. New approaches for medicinal applications of bioinorganic chemistry. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 11, n. 2, p. 115-120, 2007.
- COLOTTI, G.; ILARI, A.; BOFFI, A.; MOREA, V. Metals and metal derivatives in medicine. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 2, p. 211-221, 2013.
- COPE, A. C.; FRIEDRICH, E. C. Eletrophilic aromatic substitution reactions by platinum (II) and palladium (II) chlorides on N,N-dimethylbenzilamines. **Journal of the American Chemistry Society**, v. 90, n. 4, p. 909-913, 1968.
- DAS, M.; LIVINGSTONE, S. E. Cytotoxic action of some transition metal chelates of schiff bases derived from s-methyldithiocarbazate. **Brazilian Journal of Cancer**, v. 37, n. 3, p. 466-469, 1978.
- DEHAND, J.; PFEFFER, M. Cyclometallated compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 18, n. 3, p. 327-352, 1976.
- DEMETGÜL, C.; SERIN, S. Synthesis and characterization of a new vic-dioxime derivative of chitosan and its transition metal complexes. **Carbohydrate Polymers**, v. 72, n. 3, p. 506-512, 2008.
- DESOIZE, B.; MADOULET, C. Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 42, n. 3, p. 317-325, 2002.
- DEVI, K. R. G.; SATHYANARAYANA, D. N. Assignment of fundamental vibrations of N,N'-dimethylthiourea. **The Chemical Society of Japan**, v. 53, n. 10, p. 2990-2994, 1980.
- DREWRY, J. A.; GUNNING, P. T. Recent advances in biosensory and medicinal therapeutic applications of zinc(II) and copper(II) coordination complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 255, n. 3/4, p. 459-472, 2011.
- DUPONT, J.; PFEFFER, M. **Palladacycles**: synthesis, characterization and applications. New York: WILEY-VCH, 2008. 431 p.
- EDWARDS, G. L.; BLACK, D. S. C.; DEACON, G. B.; WAKELIN, L. P. G. *In vitro* and *in vivo* studies of neutral cyclometallated complexes against murine leukæmias. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 83, p. 980-989, 2005.

ELENBAAS, B.; WEINBERG, R. A. Heterotypic signaling between epithelial tumor cells and fibroblasts in carcinoma formation. **Experimental Cell Research**, v. 264, n. 1, p. 169-184, 2001.

EQUIPE ONCOGUIA. Carcinogênese. **Instituto Oncoguia**, nov. 2014. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/carcinogenese/6851/844/>>. Acessado em: 05 jan. 2017.

FANELLI, M.; FORMICA, M.; FUSI, V.; GIORGI, L.; MICHELONI, M.; PAOLI, P. New trends in platinum and palladium complexes as antineoplastic agents. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 310, p. 41-79, 2016.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; DIKSHIT, R.; ESER, S.; MATHERS, C.; REBELO, M.; PARKIN, D. M.; FORMAN, D.; BRAY, F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359-E286, 2015.

FERRAZ, C. M.; STELUTI, J.; MARCHIONI, D. M. L. As vitaminas e minerais relacionados à estabilidade genômica e à proteção ao câncer. **Nutrire**, v. 35, n. 2, p. 181-199, 2010.

FONTES, A. P. S.; CÉSAR, E. T.; BERALDO, H. A química inorgânica na terapia do câncer. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 6, p. 13-18, 2005.

FORMARIZ, T. P.; URBAN, M. C. C.; SILVA JUNIOR, A. A. da; GREMIÃO, M. P. D.; OLIVEIRA, A. G. de. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 3, p. 301-313, 2005.

FREITAS FILHO, J. R.; SILVA, R. L. da; SILVA, E. E. da; SANTOS, J. A. M.; FREITAS, J. J. R. de; FREITAS, J. C. R. Amidoximas: aplicações e principais estratégias sintéticas. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 6, p. 2549-2596, 2015.

FREZZA, M.; HINDO, S.; CHEN, D.; DAVENPORT, A.; SCHMITT, S.; TOMCO, D.; DOU, Q. P. Novel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy. **Current Pharmaceutical Desing**, v. 16, n. 16, p. 1813-1825, 2010.

FRICKER S. P. Metal based drugs: from serendipity to design. **Dalton Transactions**, n. 43, p. 4903-4917, 2007.

GABBIANI, C.; CASINI, A.; MESSORI, L. Gold(III) compounds as anticancer drugs. **Gold Bulletin**, v. 40, n. 1, p. 73-81, 2007.

GALANSKI, M.; JAKUPEC, A. M. A.; KEPPLER, B. K. Recent developments in the field of tumor-inhibiting metal complexes. **Current Pharmaceutical Desing**, v. 9, n. 25, p. 2078-2089, 2003.

GARÓFOLO, A.; AVESANI, C. M.; BARROS, M. E.; SILVA, S. R. J.; TADDEI, J. A. A. C.; SIGULEM, D. M. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 4, p. 491-505, 2004.

GHEDINI, M.; AIELLO, I.; CRISPINI, A.; GOLEMME, A.; LA DEDA, M.; PUCCI, D. Azobenzenes and heteroaromatic nitrogen cyclopalladated complexes for advanced applications. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 250, n. 11/12, p. 1373-1390, 2006.

GIGLI, R.; PEREIRA, G. J. S.; ANTUNES, F.; BECHARA, A.; GARCIA, D. M.; SPINDOLA, D. G.; JASIULIONIS, M. G.; CAIRES, A. C. F.; SMAILI, S. S.; BINCOLETTA, C. The biphosphinic paladacycle complex induces melanoma cell death through lysosomal-mitochondrial axis modulation and impaired autophagy. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 107, p. 245-254, 2016.

HADJIKAKOU, S. K.; HADJILIADIS, N. Antiproliferative and anti-tumor activity of organotin compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, n. 1/2, p. 235-249, 2009.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 57-70, 2000.

HARTINGER, C. G.; SEIFED, S. Z.; JAKUPEC, M. A.; KYNAST, B.; ZORBAS, H.; KEPPLER, B. K. From bench to bedside – preclinical and early clinical development of the anticancer agent indazolium *trans*-[tetrachlorobis(1*H*-indazole)ruthenate(III)] (KP1019 or FFC14A). **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 100, n. 5-6, p. 737-748, 2010.

HIGGINS, J. D.; NEELY, L.; FRICKER, S. Synthesis and cytotoxicity of some cyclometallated palladium complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 49, n. 2, p. 149-156, 1993.

HU, M.; POLYAK, K. Microenvironmental regulation of cancer development. **Current Opinion in Genetics & Development**, v. 18, n. 1, p. 27-34, 2008.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **ABC do câncer**: abordagem básica para o controle do câncer. 2. ed. Rio de Janeiro, 2012. 129 p. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/abc_do_cancer_2ed.pdf>. Acessado em: 05 jan. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Carcinogênese: mecanismo de desenvolvimento dos tumores. In: _____. **A situação do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2006. p. 9-17. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/situacao_cancer_brasil.pdf>. Acessado em: 05 jan. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa 2016**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2015. 122 p. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>>. Acessado em: 05 jan. 2017.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **GLOBOCAN 2012**: all cancers (excluding non-melanoma skin cancer) estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Lyon, 2012a. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx>. Acessado em: 06 dez. 2016.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Cancer today**: estimated age-standardized rates (World) of incident cases, both sexes, all cancers excluding non-melanoma skin cancer, worldwide in 2012. Lyon, 2012b. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?mode=population&mode_population=continents&population=900&sex=0&cancer=29&type=0&statistic=0&prevalence=0&color_palette=default&projection=natural-earth>. Acesso em: 06 dez. 2016.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **GLOBOCAN 2012**: world all cancers excl. non-melanoma skin cancer. Lyon. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection_pop=900&Text-p=World&selection_cancer=290&Text-c=All+cancers+excl.+non-melanoma+skin+cancer&pYear=23&type=0&window=1&submit=%C2%A0Execute>. Acessado em: 06 dez. 2016.

JAKUPEC, M. A.; GALANSKI, M.; ARION, V. B.; HARTINGER, C. G.; KEPPLER, B. K. Antitumour metal compounds: more than theme and variations. **Dalton Transactions**, v. 14, n. 2, p. 183-194, 2008.

JENSEN, K.; NIELSEN, P. H. Infrared spectra of thioamides and selenoamides. **Acta Chemica Scandinavica**, v. 20, p. 597-629, 1966.

KABOUDIN, B.; MALEKZADEH, L. Ammonium phosphorodithioate: a mild, easily handled, efficient, and air-stable reagent for the conversion of amides into thioamides. **Synlett**, v. 2011, n. 19, p. 2807-2810, 2011.

KEENEY, M. E.; OSSEO-ASARE, K.; WOODE, K. A. Transition metal hydroxyoxime complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 59, p. 141-201, 1984.

KOSTOVA, I. Platinum complexes as anticancer agents. **Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery**, v. 1, n. 1, p. 1-22, 2006.

KUKUSHKIN, V. Y.; TUDELA, D.; POMBEIRO, A. J. L. Metal-ion assisted reactions of oximes and reactivity of oxime-containing metal complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 156, p. 333-362, 1996.

LOPES, E. O.; OLIVEIRA, C. G.de; SILVA, P. B. da; EISMANN, C. E.; SUÁREZ, C. A.; MENEGÁRIO, A. A.; LEITE, C. Q. F.; DEFLON, V. M.; PAVAN, F. R. Novel zinc(II) complexes [Zn(atc-Et)₂] and [Zn(atc-Ph)₂]: *in vitro* and *in vivo* antiproliferative studies. **International Journal of Molecular Science**, v. 17, n. 5, p. 781-795, 2016.

- LÓPEZ, C.; BOSQUE, R.; SOLANS, X.; FONT-BARDÍA, M. Palladium(II) compounds containing σ [Pd-C_{sp}²(ferrocene)] bonds and ferrocenyloximes as bidentate {C N} – ligands X-ray crystal structure of [Pd{[(η ⁵-C₅H₃)-C(CH₃)=N(OH)]Fe(η ⁵-C₅H₅)}Cl(PPh₃)]. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 539, n. 1/2, p. 99-107, 1997.
- MALIK, M. R.; VASYLYEVA, V.; MERZ, K.; METZLER-NOLTE, N.; SALEEM, M.; ALI, S.; ISAB, A. A.; MUNAWAR, K. S.; AHMAD, S. Synthesis, crystal structures, antimicrobial properties and enzyme inhibition studies of zinc(II) complexes of thiones. **Inorganica Chimica Acta**, v. 376, n. 1, p. 207-211, 2011.
- MATESANZ, A. I.; SOUZA, P. Palladium and platinum 3, 5-diacetyl-1, 2, 4-triazol bis (thiosemicarbazones): chemistry, cytotoxic activity and structure–activity relationships. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 101, n. 10, p. 1354-1361, 2007.
- MEDICI, S.; PEANA, M.; NURCHI, V. M.; LACHOWICZ, J. I.; CRISPONI, G.; ZORODDU, M. A. Nobel metals in medicine: latest advances. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 284, p. 329-350, 2015.
- MIDO, Y.; KITAGAWA, I.; HASHIMOTO, M.; MATSUURA, H. Vibrational spectra and normal coordinate analysis of N-methylthiourea and three deuterated analogues. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 55, n. 13, p. 2623-2633, 1999.
- MOLLY, T.; VAN'T VEER, L. J. Recent advances in metastasis research. **Current Opinion in Genetics & Development**, v. 18, n. 1, p. 35-41, 2008.
- MONTANARI, C. A. A química medicinal na próxima década. **Química Nova**, v. 23, n. 1, p. 134-137, 2000.
- MORAES, V. W. R.; CAIRES, A. C. F.; PAREDES-GAMERO, E. J.; RODRIGUES, T. Organopalladium compound 7b targets mitochondrial thiols and induces caspase-dependent apoptosis in human myeloid leukemia cells. **Cell Death and Disease**, v. 4, n. 6, p. e658, 2013.
- MORO, A. C.; MAURO, A. E.; GODOY NETTO, A. V. de; ANANIAS, S. R.; QUILLES, M. B.; CARLOS, I. Z.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; HÖRNER, M. Antitumor and antimycobacterial activities of cyclopalladated complexes: X-ray structure of [Pd(C²,N-dmba)(Br)(tu)] (dmba = N,N-dimethylbenzylamine, tu = thiourea). **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 4611-4615, 2009.
- MORO, A. C.; CUNHA, G. A. da; SOUZA, R. F. F. de; MAURO, A. E.; GODOY NETTO, A. V. de; CARLOS, I. Z.; RESENDE, F. A.; VARANDA, E. A.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F. C²,N-dimethylbenzylamine cyclopalladated compounds: evaluation of cytotoxic, mutagenic and antitubercular activities. **Medicinal Chemistry Research**, v. 24, n. 7, p. 2879-2888, 2015.
- MOSSMAN, T. J. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, n. 1/2, p. 55-63, 1983.

MUKHERJEE, S. **O imperador de todos os males**: uma biografia do câncer. São Paulo: Companhia das Letras, 2012. 640 p.

NADEEM, S.; RAUF, M. K.; AHMAD, S.; EDIHARA, M.; TIRMIZI, S. A.; BASHIR, S. A.; BADSHAH, A. Synthesis and characterization of palladium (II) complexes of thioureas. X-ray structures of $[Pd(N,N'\text{-dimethylthiourea})_4]Cl_2 \cdot 2H_2O$ and $[Pd(\text{tetramethylthiourea})_4]Cl_2$. **Transition Metal Chemistry**, v. 34, n. 2, p. 197-202, 2009.

NADEEM, S.; BOLTE, M.; AHMAD, S.; FAZEELAT, T.; TIRMIZI, S. A.; RAUF, M. K.; SATTAR, S. A.; SIDDIQ, S.; HAMEED, A.; HAIDER, S. Z. Synthesis, crystal structures and, antibacterial and antiproliferative activities *in vitro* of palladium(II) complexes of triphenylphosphine and thioamides. **Inorganica Chimica Acta**, v. 363, n. 13, p. 3262-3269, 2010.

NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds**. 5th ed. New York: John Wiley & Sons, 1997. 400 p.

NEVES, A. P.; VARGAS, M. D. Complexos de platina(II) na terapia do câncer. **Revista virtual de Química**, v. 3, n. 3, p. 196-209, 2011.

NEWKOME, G. R. Antitumor agents. Synthesis of novel cis-palladium complexes and their action on supercoiled DNA. **Journal of the American Chemistry Society**, v. 102, n. 13, p. 4551-4552, 1980.

NOBILI, S.; MINI, E.; LANDINI, I.; GABBIANI, C.; CASINI, A.; MESSORI, L. Gold compounds as anticancer agents: chemistry, cellular pharmacology and preclinical studies. **Medicinal Research Reviews**, v. 30, n. 3, p. 550-580, 2010.

O'BRIEN, J.; WILSON, I.; ORTON, T.; POGNAN, F. Investigation of the Alamar Blue (resazurin) fluorescent dye for the assessment of mammalian cell cytotoxicity. **European Journal of Biochemistry**, v. 267, n. 17, p. 5421-5426, 2000.

OLIVEIRA, C. G.; MAIA, P. I. S.; MIYATA, M.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F.; ALMEIDA, E. T. de; DEFLON, V. M. Cobalt(III) complexes with thiosemicarbazones as potential anti-mycobacterium tuberculosis agents. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, n. 10, p. 1848-1856, 2014.

OLIVEIRA, P. A.; COLAÇO, A.; CHAVES, R.; GUEDES-PINTO, H.; DE-LA-CRUZ, P. L. F.; LOPES, C. Chemical carcinogenesis. **Anais da Academia Brasileira de Ciência**, v. 79, n. 4, p. 593-616, 2007.

OTT, I. On the medicinal chemistry of gold complexes as anticancer drugs. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 53, n. 11/12, p. 1670-1681, 2009.

PANATO, E.; WAGNER JUNIOR, A.; COTTA, R. M. M.; PELUZIO, M. C. G.; TINÔCO, A. L. A.; BRUCKNER, C. H. Promoção da saúde: a importância das frutas e hortaliças e seu papel no câncer. **O Mundo da Saúde**, v. 31, n. 3, p. 284-393, 2007.

PANICKER, C. Y.; VARGHESE, H. T.; GEORGE, A.; THOMAS, P. K. V. FT-IR, FT-Raman and ab-initio studies of 1,3-diphenyl thiourea. **European Journal of Chemistry**, v. 1, n. 3, p. 173-178, 2010.

PARK, C. C.; BISSELL, M. J.; BARCELLOS-HOFF, M. H. The influence of the microenvironment on the malignant phenotype. **Molecular Medicine Today**, v. 6, n. 8, p. 324-329, 2000.

PASETTO, L. M.; D'ANDREA, M. R.; BRANDES, A. A.; ROSSI, E.; MONFARDINI, S. The development of platinum compounds and their possible combination. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 60, n. 1, p. 59-75, 2006.

QUIROGA, A. G.; PERÉZ, J. M.; MONTERO, E. L.; MASAQUER, J. R.; ALONSO, C.; NAVARRO-RANNINGER, C. Palladated and platinated complexes derived from phenylacetaldehyde thiosemicarbazone with cytotoxic activity in cis-DDP resistant tumor cells. Formation of DNA interstrand cross-links by these complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 70, n. 2, p. 117-123, 1998.

RAPPOPORT, Z.; LIEBMAN, J. F. **The chemistry of hydroxylamines, oximes and hydroxamic acids**. Chichester: John Wiley & Sons, 2009. 1078 p.

ROCHA, F. V. **Síntese, caracterização e estudo da atividade antitumoral de complexos de paládio(II) com ligantes sulfurados e trifenilfosfina**. 2013. 145 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2013.

ROCHA, F. V.; BARRA, C. V.; GARRIDO, S. S.; MANENTE, F. A.; CARLOS, I. Z.; ELLENA, J.; FUENTES, A. S. C.; GAUTIER, A.; MOREL, L.; MAURO, A. E.; GODOY NETTO, A. V. de. Cationic Pd(II) complexes acting as topoisomerase II inhibitors: synthesis, characterization, DNA interaction and cytotoxicity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 159, p. 165-168, 2016.

RODRIGUES, E. G.; SILVA, L. S.; FAUSTO, D. M.; HAYASHI, M. S.; DREHER, S.; SANTOS, E. L.; PESQUERO, J. B.; TRAVASSOS, L. R.; CAIRES, A. C. F. Cyclopalladated compounds as chemotherapeutic agents: antitumor activity against a murine melanoma cell line. **International Journal of Cancer**, v. 107, p. 498-504, 2003.

RUIZ, J.; CUTILLAS, N.; VICENTE, C.; VILLA, M. D.; LÓPEZ, G.; LORENZO, J.; AVILÉS, F. X.; MORENO, V.; BAUTISTA, D. New palladium (II) and platinum (II) complexes with the model nucleobase 1-methylcytosine: antitumor activity and interactions with DNA. **Inorganic Chemistry**, v. 44, n. 21, p. 7365-7376, 2005.

RYABOV, A. D.; KAZANKOV, G. M.; YATSIMIRSKY, A. K.; KUZ'MINA, L. G.; BURTSEVA, O. Y.; DVORTSOVA, N. V.; POLYAKOV, V. A. Synthesis by ligand exchange, structural characterization, and aqueous chemistry of ortho-palladated oximes. **Inorganic Chemistry**, n. 31, p. 3083-3090, 1992.

SCHWIETERT, C. W.; McCUE, J. P. Coordination compounds in medicinal chemistry. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 184, n. 1, p. 67-89, 1999.

- SELVAKUMAR, K.; VANCHEESAN, S.; VARGHESE, B. Synthesis and characterization of cyclopalladated complexes of oxime by ligand-exchange method. **Polyhedron**, v. 16, n. 13, p. 2257-2262, 1997.
- SGARBI, F. C.; CARMO, E. D.; ROSA, L. E. B. Radiação ultravioleta e carcinogênese. **Revista de Ciências Médicas**, v. 14, n. 4/6, p. 245-250, 2007.
- SHELDRICK, G. M. **Shelxs-97**: program for the solution of crystal structures. PC version. Göttingen: University of Göttingen, 1997.
- SHELDRICK, G. M.; **Shelxl-97**: program for the refinement of crystal structures. PC version. Göttingen: University of Göttingen, 1997.
- SILVA, C.da; RIBEIRO, L. B.; FURUNO, C. C.; CUNHA, G. A. da; SOUZA, R. F. F. de; GODOY NETTO, A. V. de; MAURO, A. E.; FREM, R. C. G.; FERNANDES, J. A.; PAZ, F. A. A.; MARINO, L. B.; PAVAN, F. R.; LEITE, C. Q. F. Pyrazolyl Pd(II) complexes containing triphenylphosphine: synthesis and antimycobacterial activity. **Polyhedron**, v. 100, p.10-16, 2015.
- SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. **Spectrometric identification of organic compounds**. 7th ed. New York: John Wiley & Sons, 2005. 512 p.
- SOBRAL, L. M.; SOUSA, L. O.; COLETTA, R. D.; CABRAL, H.; GREENE, L. J.; TAJARA, E. H.; GUTKIND, J. S.; CURTI, C.; LEOPOLDINO, A. M. Stable SET knockdown in head and neck squamous cell carcinoma promotes cell invasion and the mesenchymal-like phenotype *in vitro*, as well as necrosis, cisplatin sensitivity and lymphnode metastasis in xenograft tumor models. **Molecular Cancer**, v. 13, n. 1, p. 32-44, 2014.
- SOCRATES, G. **Infrared characteristic group frequencies**: tables and charts. 2nd ed. London: John Wiley & Sons, 1997. 366 p.
- SUZUKI, I. Infrared Spectra and Normal Vibrations of thioacetamides II. Thioacetamide. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 35, n. 9, p. 1449-1456, 1962.
- TLSTY, T. D.; HEIN, P. W. Know thy neighbor: stromal cells can contribute oncogenic signals. **Current Opinion in Genetics & Development**, v. 11, n. 1, p. 54-59, 2001.
- VAN RIJT, S. H.; SADLER, P. J. Current applications and future potential for bioinorganic chemistry in the development of anticancer drugs. **Drug Discovery Today**, v. 14, n. 23/24, p. 1089-1097, 2009.
- VILELA-RIBEIRO, E. B.; BENITE, A. M. C.; SOARES, M. H. F. B. Uma revisão conceitual de metais como suporte para seu ensino. **Revista Ibero-Americana de Educação**, v. 55, p. 1-10, 2011.
- WANG, X.; GUO, Z. The role of sulfur in platinum anticancer chemotherapy. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 1, p. 19-34, 2007.

ZHANG, C. X.; LIPPARD, S. J. New metal complexes as potential therapeutics. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 7, n. 4, p. 481-489, 2003.

ZHANG, J.; ZHANG, F.; LI, H.; LIU, C.; XIA, J.; MA, L.; CHU, W.; ZHANG, Z.; CHEN, C.; LI, S.; WANG, S. Recent progress and future potential for metal complexes as anticancer drugs targeting G-quadruplex DNA. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 18, p. 2957-2975, 2012.
