

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 20/03/2022.



UNESP – UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CAMPUS DE ARARAQUARA



NATHÁLIA ARIANE THOMAZELLA

Compostos N,S-quelantes de paládio(II) contendo fosfinas: síntese,
citotoxicidade e interação com biomoléculas.

Araraquara

2020

NATHÁLIA ARIANE THOMAZELLA

**Compostos N,S-quelantes de paládio(II) contendo fosfinas:
síntese, citotoxicidade e interação com biomoléculas.**

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

Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto
Co-Orientadora: Profa. Dra. Carolina Valério Barra Rocha

Araraquara
2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Thomazella, Nathália Arianne
T452c Compostos N,S-quelantes de paládio(II) contendo
fosfinas: síntese, citotoxicidade e interação com
biomoléculas / Nathália Arianne Thomazella. –
Araraquara : [s.n.], 2020
182 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista,
Instituto de Química
Orientador: Adelino Vieira de Godoy Netto
Coorientador: Carolina Valério Barra Rocha

1. Tiossemicarbazonas. 2. Complexos metálicos.
3. Paládio. 4. Química bioinorgânica. 5. Citotoxicidade.
I. Título.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

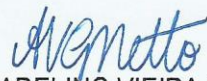
TÍTULO DA TESE: "Compostos N, S-quelantes de paládio(II) contendo fosfinas: síntese, citotoxicidade e interação com biomoléculas"

AUTORA: NATHÁLIA ARIANE THOMAZELLA

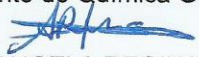
ORIENTADOR: ADELINO VIEIRA DE GODOY NETTO

COORIENTADORA: CAROLINA VALÉRIO BARRA

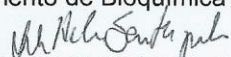
Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em QUÍMICA, pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. ADELINO VIEIRA DE GODOY NETTO

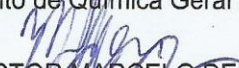
Departamento de Química Geral e Inorgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara


Prof.^a Dr.^a ANGELA REGINA ARAUJO

Departamento de Bioquímica e Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara


Prof.^a Dr.^a SILVIA HELENA SANTAGNELI

Departamento de Química Geral e Inorgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara


Prof. Dr. VICTOR MARCELO DEFLON

Departamento de Química e Física Molecular / Instituto de Química - USP - São Carlos


Prof. Dr. ANTONIO GILBERTO FERREIRA

Departamento de Química / Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia - UFSCar - São Carlos

Araraquara, 20 de março de 2020

Dados Curriculares

1. Dados Pessoais

Nome: Nathália Ariane Thomazella
Data de Nascimento: 09 de janeiro de 1987
Naturalidade: Rio Claro – SP
Nacionalidade: Brasileira
Filiação: Pai: Valdeci Thomazella
Mãe: Sandra Aparecida Deroldo Thomazella

Endereço profissional

Departamento de Química Geral e Inorgânica, Instituto de Química de Araraquara, Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”- UNESP, Araraquara - SP.
e-mail: nathalia.thomazella@unesp.br

2. Formação Acadêmica

2016-2020 Doutorado em Química

Área de Concentração: Química Inorgânica.
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, IQ-UNESP, Araraquara.
Tese: Compostos N,S-quelantes de paládio(II) contendo fosfinas: síntese, citotoxicidade e interação com biomoléculas.
Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto.
Bolsa: CAPES (set/2016 a abril/2017)

2014-2016 Mestrado em Química

Área de Concentração: Química Inorgânica.
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, IQ-UNESP, Araraquara.
Dissertação: Compostos de Pd^{II} contendo ligantes N,S-quelantes: síntese, caracterização e investigação da atividade biológica.
Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto.
Bolsa: CAPES.

2009-2013 Licenciatura em Química

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

3. Atividades Científicas

3.1 Artigos publicados em periódicos.

THOMAZELLA, N. A.; LEMOS, S. C.; SOUZA, R. F. F. DE; SOUZA, R. A. DE; MAURO, A. E.; CARLOS, I. Z.; NETTO, A. V. G. Síntese, caracterização e avaliação da atividade citotóxica de compostos ciclopalladados que contêm benzaldeidossima orthometalado e etilenetiourea. Química Nova, v. 41, n. 10, p. 1150-1155, 2018.

DRAGALZEW, A. C.; THOMAZELLA, N. A.; SANCHES, B. C. P.; NETTO, A. V. G.; CONTIERO, J.; CHORILLI, M.; SILVA, P. B. Desenvolvimento e caracterização de lipossomas contendo ramnolipídio para a incorporação de ciclopalladados para o

estudo frente a *Leishmania amazonensis*. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 38, p. 1, 2017.

3.2 Trabalhos publicados em anais de eventos.

XIX Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry (BMIC) - VI Latin American Meeting on Biological Chemistry – VII Brazilian Meeting on Rare Earths, como colaboradora no poster intitulado “*In vitro* tripanocidal activity potential of palladium complexes and interactions with biomolecules”, realizado em Fortaleza – CE, no período de 24 e 29 de setembro de 2018.

II Internacional Symposium – Medicinal chemistry and regenerative medicine, apresentando pôster intitulado em “Synthesis and cytotoxic activity on Pd(II) complexes containing thiosemicarbazide”, realizado em Araraquara, no período de 22 a 24 de novembro de 2017.

I Medicina Regenerativa e Química Medicinal, em mini-curso “Introduction to Drug Delivery”, realizado na Universidade de Araraquara (UNIARA), em 21 de novembro de 2017.

64ª Jornada Farmacêutica e VII Congresso Farmacêutico da UNESP, como colaboradora no pôster intitulado “Desenvolvimento e caracterização de lipossomas contendo ramnolípido para a incorporação de ciclopaldados para o estudo frente a *Leishmania amazonensis*”, realizado em Araraquara – SP, 2017.

XXIII Congresso de Iniciação Científica da UNESP, realizado no Instituto de Química, na cidade de Araraquara referente à primeira etapa, no período de 30 de outubro a 01 de novembro de 2011. Trabalho/resumo aceito para ser apresentado na forma de painel: “Síntese e caracterização de um novo ciclopaldado contendo NCO- e 4-aminopiridina” dos autores THOMAZELLA, N. A.; MAURO, A.E. e de SOUZA, R. A.

IV Amostra de Pesquisa em Educação, realizado na Faculdade de Ciências e Letras (FCL), na cidade de Araraquara, no dia 25 de maio de 2010. Trabalho aceito para ser apresentado na forma de apresentação: “Objetos de aprendizagem no ensino de química” dos autores THOMAZELLA, N. A. e BIZELLI, M. H. S. S.

VIII Evento de Educação em Química, “Os Instrumentos de Avaliação no Ensino de Química”, na apresentação oral “Objetos de aprendizagem: uma experiência no ensino de cálculo” realizado no período de 25 a 27 de agosto de 2010, Instituto de Química, UNESP-Araraquara

3.3 Participação em Reuniões Científicas, Congressos e Encontros.

I Escola de Verão em Química, como colaboradora do minicurso “Planejamento e investigação das potencialidades medicinais de compostos metalo-orgânicos” realizada no Instituto de Química de Araraquara- UNESP, no período de 26 de março a 02 de fevereiro de 2018.

Treinamento das Bases de Dados da Elsevier, realizado no Instituto de Química, 2017

1º Workshop de Inovação e empreendedorismo do Instituto de Química – Unesp, realizado nos dias 29 e 30 de março de 2016, UNESP-Araraquara.

Workshop Escrita Criativa, realizado no dia 17 de agosto de 2016, FO/CAr – Araraquara.

1st UNESP NMR Symposium - Recent Advances in NMR Spectroscopy: A Powerful Tool for Fundamental and Applied Research, realizado no dia 8 de novembro de 2014, Instituto de Química, UNESP-Araraquara.

41º Semana da Química, realizado no período de 17 a 21 de outubro de 2011, Instituto de Química, UNESP-Araraquara.

VIII Evento de Educação em Química, “Os Instrumentos de Avaliação no Ensino de Química”, na palestra “Políticas Públicas para melhoria da Educação no Brasil: Alguns impactos nas escolas de Educação Básica” realizado no período de 25 a 27 de agosto de 2010, Instituto de Química, UNESP-Araraquara.

VIII Evento de Educação em Química, “Os Instrumentos de Avaliação no Ensino de Química”, na oficina “Recursos Digitais para o Ensino de Química das animações aos ambientes virtuais de aprendizagem” realizado no período de 25 a 27 de agosto de 2010, Instituto de Química, UNESP-Araraquara.

VIII Evento de Educação em Química, “Os Instrumentos de Avaliação no Ensino de Química”, no mini-curso “As atividades experimentais investigativas e seu potencial na avaliação contínua da aprendizagem” realizado no período de 25 a 27 de agosto de 2010, Instituto de Química, UNESP-Araraquara.

II Quimiarte – Semana da Cultura e Arte do IQ. Realizada no período no dia 19 de junho de 2009, Instituto de Química, UNESP-Araraquara.

Ciclo de Seminários - Grupo PET. Festas e comemorações, realizado em 2010.

3.4 Comissão Organizadora.

X Evento de Educação em Química, “A Química como ferramenta interdisciplinar”, realizado no período de 29 a 31 de agosto de 2012, Instituto de Química, UNESP-Araraquara.

IX Evento de Educação em Química, “Linguagem no Ensino de Química”, realizado no período de 31 de agosto a 02 de setembro de 2011, Instituto de Química, UNESP-Araraquara.

4. Estágios, Bolsas e Auxílios.

Realização de supervisão científica intitulada em “Composto de paládio(II) contendo ligante N,S-quelante”, no período de outubro de 2017 a abril 2018, de Beatriz Moga.

CEMPEQC - Centro de Monitoramento e Pesquisa da Qualidade de Combustíveis, Petróleo e Derivados, estágio de 15 de agosto de 2012 a 13 de dezembro de 2013.

Estágio Voluntário no Programa de Extensão Inclusão Digital para a 3ª idade, realizada na UNESP-Araraquara no período de março a junho/2013.

Bolsa no Programa Institucional de Iniciação à docência – PIBID concedida pela CAPES de março/2012 a março/2013.

Bolsa de Iniciação Científica (IC) concedida pelo CNPq de Novembro/2010 a Outubro/2011, intitulada em: *Designs* de espécies moleculares e supramoleculares contendo cobre (II) e paládio (II).

Bolsa no Programa de Ensino de Ciências – PROENQ concedida pela UNESP-Araraquara de março a dezembro/2009 e março a dezembro/2010.

5. Experiência Profissional.

Governo do Estado de São Paulo - Secretária de Segurança Pública - Polícia Técnico Científica do Estado de São Paulo - Instituto de Criminalística (IC) - Araraquara, Fotógrafa Técnica Pericial, 21 de novembro de 2017 até o momento.

CEMPEQC - Centro de Monitoramento e Pesquisa da Qualidade de Combustíveis, Petróleo e Derivados, 15 de agosto de 2012 a 13 de dezembro de 2013.

Prefeitura Municipal de Araraquara, Agente Administrativo de Serviços Públicos, 09 de agosto de 2011 a 13 de agosto de 2012.

Hatsukoy Indústria e Comércio de Cosméticos Ltda, 07 de julho de 2008 a 02 de maio de 2009.

Marbel R. C. Comércio Importação Exportação Ltda, 06 de novembro de 2006 a 06 de fevereiro de 2008.

Renata A. dos Santos Arnold de Moraes, 07 de março de 2005 a 03 de outubro de 2005.

Dedico a todos com quem tive o privilégio de conviver ao longo desses anos.

“Eu, um universo de átomos, um átomo no universo”
Richard Feynman

Agradecimento

O Doutorado foi um período de muito aprendizado profissional e pessoal em minha vida. Como todo aprendizado existem momentos difíceis, mas muitos momentos alegres e prazerosos. A concretização só foi possível com a ajuda de inúmeras pessoas que contribuíram profissionalmente, pessoalmente e mentalmente. A vocês expresso minha mais profunda gratidão.

Meus sinceros agradecimentos, ao meu orientador, Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto, pela orientação competente, pelo exemplo de pesquisador, pela dedicação e paciência por me receber de portas abertas em sua sala, por todo ensinamento e ajuda sempre que precisei, pela sua empolgação contagiante pela ciência e em especial pela oportunidade e confiança no meu trabalho, sempre dando suporte para o meu desenvolvimento científico. O doutorado acaba, mas permanece o carinho imenso. Obrigada.

A Profa. Dra. Carolina pela contribuição de co-orientadora, pela generosidade, boa vontade e liberdade a esse trabalho.

O meu agradecimento se estende aos colaboradores científicos, funcionários do instituto de química com imensa capacidade técnica Ms. Rafael Romano Domeneguetti e Dr. Nivaldo Boralle por facilitar as atividades com a obtenção dos espectros no IV e RMN. Ao Prof. Dr. Flávio Junior Caires pela disponibilidade do aparelho e ao Ms. Richard Perosa Fernandes pela obtenção das curvas TG e DTA. Ao Prof. Dr. Fernando Rogério Pavan e Prof. Dr. José Clayston Melo Pereira, pela estrutura disponibilizada para os experimentos biológicos, à pós-doc Isabel Cristiane da Silva e Ms. Débora Eduarda Soares Silva, pela realização dos ensaios de viabilidade celular. Agradeço também pelo suporte nas análises biológicas de interações com biomoléculas a pós-doc Mariete Barbosa Moreira. E ao Prof. Dr. Vitor Marcelo Deflon meu agradecimento pela elucidação estrutural via difratometria de raios X por monocristal.

Aos professores que participaram da minha banca de qualificação, Prof. Dr. Antonio Eduardo Mauro e Prof. Dr. José Clayston Melo Pereira, meu reconhecimento, pelas sugestões, orientações e indagações durante o exame. Aos professores da banca de defesa, agradeço não só por aceitarem o convite e dedicarem seu tempo à leitura e estudo deste trabalho, mas pela certeza de contribuição em valiosas sugestões.

Agradeço o conjunto de docentes do Departamento de Química Geral e Inorgânica, pelos encontros proveitosos, aos conselhos valiosos, pelos incentivos oferecidos e por motivar todos os seus alunos a seguir em frente. Aos funcionários da pós-graduação e da biblioteca, pelo carinho e atenção.

Ao grupo de pesquisa do Laboratório de Organometálicos, pelo convívio agradável, colaboração do dia a dia, pela qualidade das discussões científicas, as ótimas conversas e pelos momentos de alegria e amizades. Os meus amigos de longa data, os amigos da graduação, da pós-graduação, meninas do futebol, pessoal do IC, agradeço por terem vivenciado comigo cada passo desta caminhada.

Agradeço a toda minha família, pelas palavras de motivação, encorajamento, torcida, carinho nesses anos de estudo e compreensão de minha ausência em vários momentos. Especialmente meus pais, Sandra e Valdeci por toda atenção, carinho e apoio. Obrigada pelo exemplo de perseverança, pelas lições ao longa da vida, por sempre me incentivarem a estudar, a adquirir novos conhecimentos e me motivar a olhar pra frente. Com certeza hoje somente estou aqui porque recebi amor, conforto

e toda a confiança que precisei. A vocês todo meu reconhecimento, gratidão e respeito. Amo vocês.

Ao meu esposo, Rodrigo, por nossa união, amizade, amor e cumplicidade. Obrigada pelo carinho e respeito que tem por mim, pelos abraços apertados, pelos beijos dados, por me fazer rir nas horas tristes, por estar sempre ao meu lado me apoiando e ajudando, por compartilhar os meus sonhos e percorrer comigo novos caminhos. Com você ao meu lado tudo é mais sublime.

A universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Instituto de Química-Araraquara, pela oportunidade de fazer o curso de Doutorado, por disponibilizar suas instalações e estrutura para a realização deste trabalho.

À CAPES agradeço pelo período de bolsa concedida.

A todos que de alguma forma contribuíram positivamente, dando força e coragem para que eu chegasse ao final, por vibrarem juntos com as realizações e a conquista desse trabalho. Muito obrigado!

“Poucos são os que enxergam com os próprios olhos e sentem com o próprio coração.”

Albert Einstein

“Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos”.
(Isaac Newton)

Resumo

Desde a descoberta da atividade anticâncer da cisplatina há 40 anos, tem havido um interesse crescente no campo da quimioterapia baseada em complexos metálicos, buscando novos compostos de coordenação com atividade antitumoral aprimorada e redução dos efeitos adversos da cisplatina. Entre os compostos à base de metal estudados, os derivados de paládio atraíram considerável atenção devido à semelhança com a química de coordenação da platina. Este trabalho descreve a síntese dos complexos $[\text{PdCl}(\text{TSCZ})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (1), $[\text{PdBr}(\text{TSCZ})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (2), $[\text{PdI}(\text{TSCZ})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (3), $[\text{PdSCN}(\text{TSCZ})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (4), $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (5), $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{tfpp})]\text{Cl}$ (6), $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{tmf})]\text{Cl}$ (7), $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{tpf})]\text{Cl}$ (8), $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{dpt})]\text{Cl}$ (9), $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{PCy}_3)]\text{Cl}$ (10) e $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{PPh}_2\text{Pr})]\text{Cl}$ (11), em que TSCZ = tiossemicarbazida; FMTSC = N-metil-2-[4-(4-hidroxifenil)butan-2-ilideno]hidrazina-1-carbotioamida, PPh_3 = trifenilfosfina; tfpp = tris(4-fluorofenil)fosfina; tmf = tris(4-metoxifenil)fosfina, tpf = tris(4-metil)fosfina, dpt = 4-metildifenilfosfina, PPh_2Pr = difenilpropilfosfina, PCy_3 = triciclohexilfosfina. Todos os complexos foram isolados e caracterizados por análise elementar, medidas de condutividade molar, espectroscopia no infravermelho e ressonância magnética nuclear 1D e 2D. Os resultados espectroscópicos evidenciaram a coordenação do ligante TSCZ ou FMTSC de modo neutro N,S-bidentado. A estrutura molecular e cristalina dos compostos 1 e 4 foi confirmada por difração de raio X de monocristal. A estabilidade química dos complexos nas soluções $\text{DMSO}-d_6$, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O}$ e $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O}:\text{fosfato}$ foi avaliada antes dos ensaios citotóxicos.

Os complexos (1-10) tiveram sua atividade antiproliferativa, *in vitro*, investigada contra a linha celular de adenocarcinoma de mama humano (MCF-7), mostrando resultados de IC_{50} na faixa de 16,22-30,21 μM . Todos os complexos foram cerca de 2 vezes mais ativos que a cisplatina contra a linha celular MCF-7. Ensaios de interação com o DNA envolvendo alguns complexos representativos foram realizadas por espectroscopia UV-vis, dicroísmo circular e experimentos de ligação competitivas com Hoechst 33258. As propriedades de ligação dos compostos representativos na albumina sérica humana (HSA) foram estudadas por espectroscopia de fluorescência e dicroísmo circular.

Abstract

Since the discovery of the anticancer activity of cisplatin 40 years ago, there has been a growing interest in the field of chemotherapy based on metal complexes, searching for new coordination compounds with enhanced antitumor activity and reduced adverse effects than cisplatin. Among the metal based compounds studied, palladium derivatives have attracted considerable attention due to the similarity with the coordination chemistry of platinum. This work describes the synthesis of the complexes $[\text{PdCl}(\text{TSCZ})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (1), $[\text{PdBr}(\text{TSCZ})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (2), $[\text{PdI}(\text{TSCZ})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (3), $[\text{PdSCN}(\text{TSCZ})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (4), $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$ (5), $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{tfpp})]\text{Cl}$ (6), $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{tmf})]\text{Cl}$ (7), $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{tpf})]\text{Cl}$ (8), $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{dpt})]\text{Cl}$ (9), $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{PCy}_3)]\text{Cl}$ (10) and $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{PPh}_2\text{Pr})]\text{Cl}$ (11), where TSCZ = thiosemicarbazide; FMTSC = N-methyl-2-[4-(4-hydroxyphenyl)butan-2-ylidene]hydrazine-1-carbothioamide, PPh_3 = triphenylphosphine; tfpp = tris(4-fluorophenyl)phosphine; tmf = tris(4-methoxyphenyl)phosphine, tpf = tris(4-methyl)phosphine, dpt = 4-methyldiphenylphosphine, PPh_2Pr = diphenylpropylphosphine, PCy_3 = tricyclohexylphosphine. All complexes were isolated, and characterized by elemental analysis, molar conductivity measurements, IR spectroscopy, 1D and 2D nuclear magnetic resonance. IR and NMR spectroscopic results evidenced the coordination of the TSCZ or FMTSC ligand in a neutral N,S-bidentate mode. The molecular and crystal structure of compounds 1 and 4 were confirmed by single crystal X-ray diffraction determination. The chemical stability of the complexes in $\text{DMSO}-d_6$, $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O}$ and $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O}$:phosphate buffer solutions was evaluated prior to cytotoxic assays.

The complexes (1-10) had their in vitro antiproliferative activity investigated against human breast adenocarcinoma (MCF-7) cell line, showing IC_{50} results in the range of 16.22-30.21 μM . All complexes were about 2-fold more active than cisplatin against MCF-7 cell line. DNA binding experiments involving some representative palladium complexes were carried out by means of UV-Vis spectroscopy, circular dichroism, and competitive binding experiments with Hoechst 33258. The binding properties of representative compounds on human serum albumin (HSA) were studied by fluorescence spectroscopy and circular dichroism.

Lista de Ilustrações

Figura 1. Alteração no perfil de mortalidade 2005-2030.	21
Figura 2. Transformação célula normal à metástase.	23
Figura 3. Estrutura cisplatina e derivados.....	27
Figura 4. Possíveis modos de ligação entre a cisplatina e o DNA.....	28
Figura 5. Mecanismo associativo de substituição de ligantes em complexos d^8	30
Figura 6. Arranjo estrutural tiossemicarbazidas e tiossemicarbazona.....	32
Figura 7. Representação das formas tautoméricas e aniônicas da tiossemicarbazona.	33
Figura 8. Modo de coordenação para tiossemicarbazidas e tiossemicarbazona.	33
Figura 9. Estrutura molecular do composto tioacetazona.....	35
Figura 10. Estrutura Triapina.....	35
Figura 11. Esquema representativo da ligação entre metais e ligantes fosfínicos terciários.....	39
Figura 12. Definição esquemática dos efeitos eletrônicos e estéricos.	39
Figura 13. Estrutura da Auranofina.	41
Figura 14. Estrutura molecular do complexo mononuclear.	41
Figura 15. Espectros vibracionais na região do IV para o ligante TSCZ e os compostos 1-4.....	64
Figura 16. Numeração das posições dos átomos de ligante TSCZ e dos complexos 1-4.	67
Figura 17. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C do ligante TSCZ, em $DMSO-d_6$	68
Figura 18. Estruturas de ressonância de tioamidas possíveis para o ligante TSCZ.	69
Figura 19. Espectro de RMN de ^1H dos complexos $[PdCl(TSCZ)(PPh_3)]Cl$ (1), $[PdBr(TSCZ)(PPh_3)]Cl$ (2) $[PdI(TSCZ)(PPh_3)]Cl$ (3), $[PdSCN(TSCZ)(PPh_3)]Cl$ (4), em $DMSO-d_6$	70
Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C dos complexos $[PdCl(TSCZ)(PPh_3)]Cl$ (1), $[PdBr(TSCZ)(PPh_3)]Cl$ (2) $[PdI(TSCZ)(PPh_3)]Cl$ (3), $[PdSCN(TSCZ)(PPh_3)]Cl$ (4), em $DMSO-d_6$	71
Figura 21. Espectro de RMN de ^{31}P dos complexos $[PdCl(TSCZ)(PPh_3)]Cl$ (1), $[PdBr(TSCZ)(PPh_3)]Cl$ (2) $[PdI(TSCZ)(PPh_3)]Cl$ (3), $[PdSCN(TSCZ)(PPh_3)]Cl$ (4), em $DMSO-d_6$	73
Figura 22. Curvas TG/DTA dos compostos 1-4.	74
Figura 23. Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina e molecular determinada por difração de raios X em monocristal do composto $[PdCl(TSCZ)(PPh_3)]Cl$ (1), com omissão dos hidrogênios para melhor visualização.	76
Figura 24. Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina e molecular determinada por difração de raios X em monocristal do composto $[PdSCN(TSCZ)(PPh_3)]Cl$ (4), com omissão dos hidrogênios para melhor visualização.	76
Figura 25. Representação da estrutura unitária do composto $[PdCl(TSCZ)(PPh_3)]Cl$	79

Figura 26. Representação da estrutura unitária do composto [PdSCN(TSCZ)(PPh ₃)]Cl.....	79
Figura 27. Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do [PdCl(TSCZ)(PPh ₃)]Cl e os contatos intermoleculares.	80
Figura 28. Ligações de hidrogênio envolvidas na estrutura cristalina do [PdSCN(TSCZ)(PPh ₃)]Cl e os contatos intermoleculares.....	80
Figura 29. Espectros vibracionais dos compostos no IV do ligante FMTSC e dos complexos (5-11).....	86
Figura 30. Numeração das posições dos átomos de ligante FMTSC e dos complexos.	90
Figura 31. Espectro de RMN de ¹ H e ¹³ C do ligante FMTSC, em CDCl ₃	90
Figura 32. Espectro de RMN de ¹ H dos complexos 5-11, em CDCl ₃	94
Figura 33. Espectro de RMN de ¹³ C dos complexos 5-11, em CDCl ₃	95
Figura 34. Setas de correlação observadas nos experimentos HSQC para o complexo [PdCl(FMTSC)(tfpp)]Cl.	98
Figura 35. Mapa de contorno do experimento HSQC ¹ H- ¹⁵ N, em CDCl ₃ , para o complexo [PdCl(FMTSC)(tfpp)]Cl.....	98
Figura 36. Setas de correlação observadas no experimento COSY ¹ H- ¹ H do complexo [PdCl(FMTSC)(tfpp)]Cl.	100
Figura 37. Mapa de contorno do experimento COSY ¹ H- ¹ H, em CDCl ₃ , para o complexo [PdCl(FMTSC)(tfpp)]Cl.....	100
Figura 38. Setas de correlação observadas no experimento HSQC ¹ H- ¹³ C e HMBC ¹ H- ¹³ C do complexo [PdCl(FMTSC)(tfpp)]Cl.	101
Figura 39. Mapa de contorno do experimento HSQC ¹ H- ¹³ C, em CDCl ₃ , para o complexo [PdCl(FMTSC)(tfpp)]Cl.....	102
Figura 40. Mapa de contorno do experimento HMBC ¹ H- ¹³ C, em CDCl ₃ , para o complexo [PdCl(FMTSC)(tfpp)]Cl.....	103
Figura 41. Espectro de RMN de ³¹ P dos complexos FMTSC em DMSO- <i>d</i> ₆	106
Figura 42. Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina e molecular determinada por difração de raios X em monocristal do composto [PdCl(fmtsc)(PPh ₃)]Cl.H ₂ O, com omissão dos hidrogênios para melhor visualização.	108
Figura 43. Representação da unidade assimétrica da estrutura cristalina e molecular determinada por difração de raios X em monocristal do composto [PdCl(fmtsc)(PPh ₂ Me)]Cl, com omissão dos hidrogênios para melhor visualização.	108
Figura 44. Representação da estrutura unitária do composto [PdCl(fmtsc)(PPh ₃)]Cl.H ₂ O.....	110
Figura 45. Representação da estrutura unitária do composto [PdCl(fmtsc)(PPh ₂ Me)]Cl.....	111

Figura 46. Espectro de RMN de ^{31}P para o teste de reatividade dos complexos $\text{PdSCN}(\text{TSCZ})(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ e $\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ em $\text{DMSO}-d_6$ a 38°C , durante 48h.	112
Figura 47. Espectro de RMN de ^1H para o teste de reatividade dos complexos $\text{PdSCN}(\text{TSCZ})(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ e $\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{tfpp})\text{Cl}$ em $\text{DMSO}-d_6$ (a), $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$ (b), $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$ /tampão fosfato (c) e $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$ /solução de NaCl (d) a 38°C , durante 48h.	113
Figura 48. Gráficos de viabilidade celular dos complexos nas linhagens celulares MRC-5, A549 e MCF-7.	115
Figura 49. Estrutura dupla hélice do DNA e emparelhamento de bases.	119
Figura 50. Titulação dos complexos $[\text{PdSCN}(\text{TSCZ})\text{PPh}_3]\text{Cl}$ e $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{tfpp})]\text{Cl}$ via espectroscopia eletrônica com adições crescentes de ct-DNA. $[\text{Complexo}] = 1,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e $[\text{DNA}] = 5,76 \times 10^{-6} - 4,03 \times 10^{-5} (\text{mol L}^{-1})$.	122
Figura 51. Espectro de dicroísmo circular na ausência e na presença dos complexos $[\text{PdSCN}(\text{TSCZ})\text{PPh}_3]\text{Cl}$ e $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{tfpp})]\text{Cl}$, $[\text{ct-DNA}] = 7,43 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ em Tris-HCl $10 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ / NaCl $100 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, $r = \text{razão molar } [\text{complex}]/[\text{DNA}]$.	125
Figura 52. Estrutura Hoechst-33258 e modo de ligação.	126
Figura 53. Variação da intensidade de fluorescência do sistema Hoechst-DNA por competição com os compostos $[\text{PdSCN}(\text{TSCZ})\text{PPh}_3]\text{Cl}$ e $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{tfpp})]\text{Cl}$.	127
Figura 54. Representação da estrutura terciária da HSA, dividida em três sítios principais de ligação e subdomínios.	129
Figura 55. Espectro de CD para monitoramento da estrutura secundária da HSA na ausência e na presença de concentrações variadas dos complexos $\text{PdSCN}(\text{TSCZ})\text{PPh}_3]\text{Cl}$ e $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{tfpp})]\text{Cl}$ a 25°C , $[\text{HSA}] = 1,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ e $[\text{compostos}] (0-4,3 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1})$.	130
Figura 56. Espectros de supressão de fluorescência da HSA na presença e na ausência do complexo de paládio a 25°C (A) e 37°C (B), $\lambda_{\text{Ex}} = 280 \text{ nm}$; solução tampão Tris-HCl (pH= 7,2) $[\text{HSA}] = 1,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$; $[\text{Complexo}] = 1,0 - 8,0 (\times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1})$, (a-g), respectivamente.	132
Figura 57. Gráfico de $\log (F_0-F)/F$ versus $\log$ dos complexos em 25°C e 37°C .	135

Lista de Tabelas

Tabela 1. Reagentes e solventes utilizados.	50
Tabela 2. Dados da análise elementar e condutividade molar dos complexos 1-4... 61	
Tabela 3. Atribuição das principais frequências presentes nos espectros no IV dos compostos $[PdX(TSCZ)PPh_3]Cl$, $X = Cl^-$ (1), Br^- (2), I^- (3) e SCN^- (4).....	65
Tabela 4. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C , do ligante TSCZ e dos complexos 1-4.....	67
Tabela 5. Deslocamentos químicos de RMN de ^{31}P para os complexos 1-4.....	73
Tabela 6. Dados referentes à análise térmica dos compostos 1-4.....	75
Tabela 7. Dados cristalográficos para os complexos 1 e 4.	77
Tabela 8. Distâncias interatômicas (Å) mais importantes e ângulos de ligação (°) dos complexos 1 e 4.	77
Tabela 9. Dados da análise elementar e condutividade molar dos complexos 5-11. 82	
Tabela 10. Principais frequências na região do infravermelho do ligante FMTSC e dos complexos (5-11).....	85
Tabela 11. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C , do ligante FMTSC e dos complexos (5-11).	91
Tabela 12. Dados de espectroscopia de correlação heteronuclear de simples ligação para o complexo $[PdCl(FMTSC)(tfpp)]Cl$, em $CDCl_3$	98
Tabela 13. Dados de RMN para o complexo $[PdCl(FMTSC)(tfpp)]Cl$, em $CDCl_3$	99
Tabela 14. Ângulo de cone, deslocamento químico de ^{31}P (ppm) e pKa das fosfinas livres.	105
Tabela 15. Deslocamentos químicos de RMN de ^{31}P para os complexos 5-11.....	106
Tabela 16. Dados cristalográficos para os complexos $[PdCl(fmtsc)(PPh_3)]Cl \cdot H_2O$ e $[PdCl(fmtsc)(PPh_2Me)]Cl$	108
Tabela 17. Distâncias interatômicas (Å) mais importantes e ângulos de ligação (°) dos complexos.....	109
Tabela 18 Valores de IC_{50} dos complexos (1-10) e dos ligantes TSCZ e FMTSC, assim como da cisplatina frente às linhagens A549, MRC-5 e MRC-7.....	114
Tabela 19. Valores de K_{SV} e K_q para o complexo de paládio na presença de HSA em diferentes temperaturas.....	133
Tabela 20. Constante de ligação (K_b) e número de sítios de ligação (n) envolvidos na interação da HSA com os complexos de paládio.	135
Tabela 21. Parâmetros termodinâmicos envolvidos na interação entre a HSA e os complexos.....	137

Lista de Abreviaturas e Siglas

μ	micro
σ	ligação sigma
π	ligação pi
δ	deslocamento químico
ΔG°	variação da energia livre de Gibbs
ΔH°	variação de entalpia
ΔS°	variação de entropia
Å	angstrom
α	ângulo de desvio
δ	modo vibracional de deformação angular
ν_s	modo vibracional de estiramento simétrico
ν_{ass}	modo vibracional de estiramento simétrico assimétrico
ΛM	condutividade molar
γ	deformação fora do plano
β	deformação no plano
ϵ_C	coeficientes de absorção do complexo livre
ϵ_{D-C}	coeficientes de absorção do aduto complexo-DNA
t_0	tempo médio de vida no estado excitado da HSA na ausência do supressor
A e A_0	absorbâncias
A594	adenocarcinoma de pulmão humano
CD	dicroísmo circular
$CDCl_3$	clorofórmio deuterado
COSY	homonuclear correlation spectroscopy
Cys	cisteína
DEPT 135	distortionless enhancement by polarization transfer
DMEM	meio de cultura (Dulbecco's Modified Eagle Medium)
DMF	4,4-dimetilformamida
$DMSO-d_6$	dimetilsulfóxido deuterado
DNA	ácido desoxirribonucleico
dpt	difenil-(p-toluil)-fosfina
DRX	difração de raios X
F_0	intensidades de fluorescência do fluoróforo (HSA) na ausência
F	intensidades de fluorescência do fluoróforo (HSA) na presença do supressor
FMTSC	N-metil-2-[4-hidroxifenilbutan-2-ilideno]hidrazina-1-carbotiamida
Glu	glutamina
His	histéina
HMBC	hetero multiple bond coherence
HSA	albumina humana
HSQC	heteronuclear single quantum correlation
IC_{50}	concentração inibitória do crescimento celular em 50%
INCA	instituto nacional do câncer
IS	índice de seletividade
IV	infravermelho
K_1 e K_2	constantes de ligação
K_b	constante de formação aparente composto/droga
k_q	constante de velocidade de supressão bimolecular
K_{SV}	constante de supressão molecular de Stern-Volmer
MCF-7	câncer de mama humano não invasivo
MCR-5	fibroblasto de pulmão humano
MDR	resistência a múltiplos medicamentos

MEM	meio essencial mínimo (Modified Eagle Médium)
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)2,5-difenil brometo de tetrazolium
n	número de sítios de ligação
PCy ₃	tricicloexilfosfina
pf	ponto de fusão
pH	potencial hidrogeniônico
pKa	constante de ionização
PPh ₂ Pr	difenilpropilfosfina
PPh ₃	trifenilfosfina
ppm	partes por milhão
Q	concentração do supressor
R	constante dos gases ideais (8,314 J·mol ⁻¹ K ⁻¹)
RMN de ¹ H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de ¹³ C	ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ³¹ P	ressonância magnética nuclear de fósforo desacoplado do hidrogênio
tfpp	tris(4-fluorofenil)fosfina
TG/DTA	análise termogravimétrica / análise térmica diferencial
tmf	tris(4-metoxifenil)fosfina
TMS	tetrametilsilano
tpf	tri(p-toluil)fosfina
Trp-124	triptofano
Tyr	tirosina
UV-Vis	espectroscopia eletrônica de absorção na região do ultravioleta-visível

Sumário

1. Introdução.....	21
Motivação e planejamento da pesquisa.....	43
2. Objetivos	49
2.1 Objetivo geral	49
2.2 Objetivos específicos	49
3. Parte experimental.....	50
3.1 Reagentes e Solventes	50
3.2 Obtenção dos Complexos de Paládio	51
3.2.1 Síntese do complexo $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$	51
3.2.2 Síntese dos complexos $[\text{PdX}(\text{TSCZ})(\text{PPh}_3)]\text{Cl}$, sendo $\text{X} = \text{Cl}^-$ (1), Br^- (2), I^- (3), SCN^- (4).	51
3.2.3 Síntese do ligante frambiona-tiossemicarbazona (FMTSC: N-metil-2-[4-hidroxifenilbutan-2-ilideno]hidrazina-1-carbotiamida).....	52
3.2.4 Síntese dos complexos $[\text{PdCl}(\text{FMTSC})(\text{PR}_3)]\text{Cl}$	52
3.3 Caracterização dos compostos.....	52
3.3.1 Pesagens	53
3.3.2 Análise Elementar	53
3.3.3 Condutividade Molar.....	53
3.3.4 Ponto de Fusão	53
3.3.5 Espectroscopia Vibracional na região do Infravermelho	53
3.3.6 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	53
3.3.7 Análise Termogravimétrica.....	54
3.3.8 Difratometria de Raios X por Monocristal.....	54
3.4 Ensaios biológicos.....	54
3.4.1 Determinação da viabilidade celular.....	54
4. Resultados e discussão	59
4.1 Família Tiossemicarbazida (TSCZ).....	59
4.1.1 Sínteses.....	59
4.1.2 Análise Elementar e Condutividade Molar.....	61
4.1.3 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV)	62
4.1.4 Espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C	67

4.1.5 Espectros de RMN de ^{31}P	72
4.1.6 Análise Termogravimétrica.....	74
4.1.7 Difractometria de Raios X por Monocristal.....	76
4.2 Família Tiossemicarbazona (FMTSC)	81
4.2.1 Síntese	81
4.2.2 Análise Elementar e Condutividade molar.....	82
4.2.3 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV)	83
4.2.4 Espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C	88
4.2.5 Espectros de RMN de ^{31}P	104
4.2.6 Difractometria de Raios X por Monocristal.....	107
4.3 Estudos de estabilidade em DMSO	111
4.4 Viabilidade Celular.....	114
4.5 Ensaios biológicos de interação dos complexos com biomoléculas alvos	118
4.5.1 Interação entre os Complexos de Paládio e Ácido Desóxiribonucleico (DNA)..	118
4.5.2 Interação entre os Complexos de Paládio e Albumina do Soro Humano (HSA) ...	127
5. Conclusão.....	138
6. Referências.....	140
7. Apêndices	156

1. Introdução

Desenvolvimento de novos agentes anticâncer

O termo médico para o câncer é neoplasia, que significa "um crescimento relativamente autônomo de tecidos" (AHLUWALIA; MADHU, 2008). É um termo utilizado para um grupo de doenças caracterizadas pela perda de controle do crescimento, divisão e disseminação do tecido celular para praticamente qualquer parte do corpo (FONTES; CÉSAR; BERALDO, 2005). Existem mais de 100 patologias diferentes de câncer que afetam os seres humanos que podem variar, substancialmente, em seu comportamento e resposta ao tratamento (KELVIN; TYSON, 2011).

O câncer é atualmente um problema de saúde pública em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde, é atualmente a segunda causa de morte no mundo, com 12,7 milhões de casos diagnosticados a cada ano, das quais 7,6 milhões morrem, ficando atrás apenas das doenças cardíacas. Porém, estima-se que, ao longo do século XXI, o câncer se torne a principal causa de morte nos países subdesenvolvidos, devido à falta de acesso a programas de detecção precoce e à serviços de tratamento. A estimativa para 2030, diz que o número de novos casos anuais de morte, por câncer, esteja na ordem de 12 milhões, fazendo com que o câncer alcance a maior taxa de mortalidade comparada a outras doenças (Figura 1). Para o Brasil, é estimado cerca de 625 mil novos casos de câncer por ano de 2020 a 2022 (INCA, 2020).

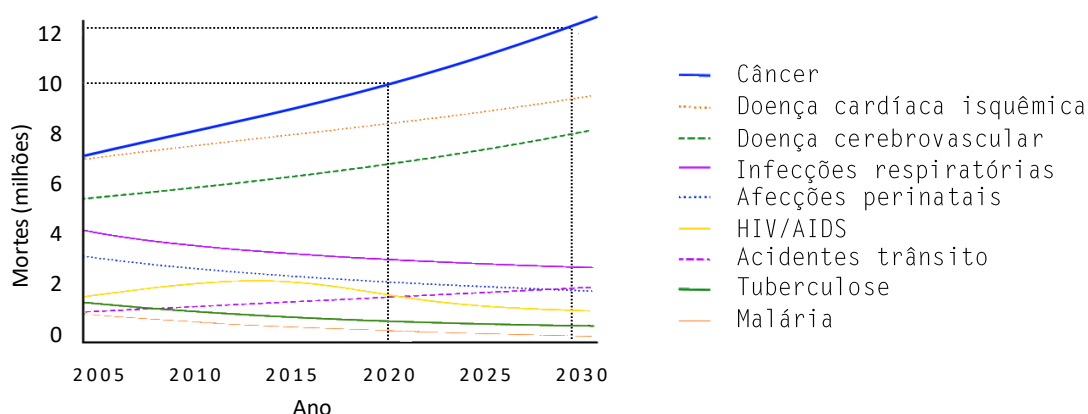


Figura 1. Alteração no perfil de mortalidade 2005-2030.

Fonte: Adaptada WHO (2003).

O processo de formação do câncer é chamado de carcinogênese. É caracterizado por vários estágios, no qual o dano ao material genético de uma célula altera a célula de normal para maligna, podendo levar vários anos para que uma célula

cancerosa se multiplique e origine um tumor (LIU et al., 2015). Normalmente os genes do DNA possuem um conjunto de instruções que informam à célula quais funções desempenhar, bem como se multiplicarem e se proliferarem de forma sistêmica e organizada de acordo com sinais regulares do sistema biológico. Quando as células envelhecem, elas morrem e novas células tomam o seu lugar. Alterações nas instruções podem fazer com que as células percam sua função normal e pode permitir que uma célula se torne cancerosa, escapando dos mecanismos de controle que normalmente regulam seu crescimento e divisão nos processos fisiológicos. Como resultado, passam a se acumular no corpo, usando oxigênio e nutrientes que normalmente nutrem outras células. O desenvolvimento de células cancerosas pode prejudicar o sistema imunológico e causar outras alterações que impedem o corpo de funcionar regularmente.

Várias diferenças biológicas entre o microambiente encontrado nos tumores sólidos e o tecido normal limitam efetivamente a eficácia dos fármacos quimioterapêuticos e dos nanoterapêuticos. O tecido sadio contém vasculatura organizada, fornecendo oxigênio, nutrientes e fármacos administrados sistemicamente a todas as células circundantes. O tecido canceroso apresenta múltiplas barreiras para o fornecimento bem-sucedido de oxigênio, nutrientes e medicamentos. Essas barreiras são "marcas registradas" do microambiente de tumores sólidos e incluem: vasculatura irregular e desorganizada, alta pressão de fluido intersticial (IFP), baixa tensão de oxigênio e hipóxia, baixo pH extracelular, e uma matriz extracelular densa (MEC) (CAIRNS; PAPANDREOU; DENKO, 2006; WAITE; ROTH, 2012).

Esses tumores quando apresentam uma massa bem delimitada, desenvolvimento lento e não são invasivos, são considerados benignos (não cancerígenos) (COOPER, 1993). Os perigosos são os cancerosos, que crescem rapidamente e o suficiente para que essas células mutadas entrem em contato com a corrente sanguínea e vasos linfáticos (KELVIN; TYSON, 2011), se espalham para tecidos e órgãos adjacentes, invadindo-os e implicando na formação de um câncer secundário. Esse processo de progressão da proliferação para outras partes do corpo é conhecido como metástase (INCA, 2012) (Figura 2).

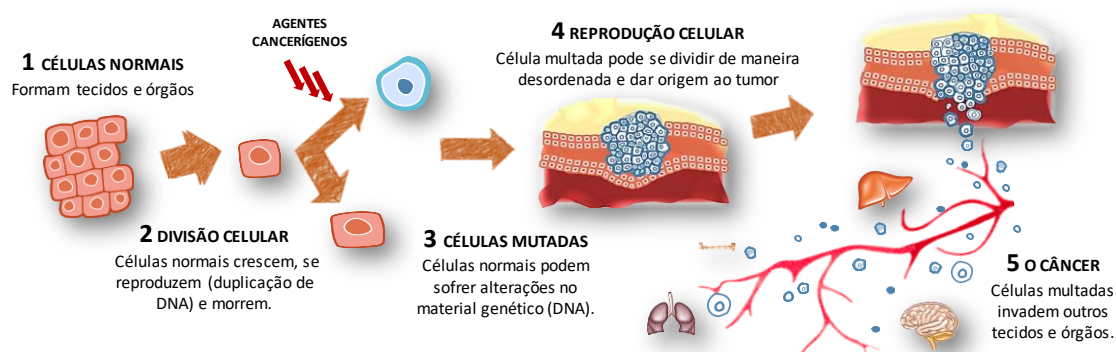


Figura 2. Transformação célula normal à metástase.

Fonte: Autora.

Ambos os tumores benignos e malignos são classificados de acordo com o tipo de célula da qual eles originam, a maioria dos cânceres se enquadram em: carcinomas quando começam na pele ou tecido que cobre a superfície dos órgãos internos; sarcomas quando se originam no tecido conjuntivo, como músculo, gordura, cartilagem ou osso; e leucemias, ou linfomas, nos glóbulos vermelho do sangue. Existem mais de 200 tipos de câncer correspondentes a um número similar de tipos de células no corpo (ELLIS, 2013).

Um aumento tão dramático da incidência de câncer com a idade sugere que a maioria dos cânceres se desenvolvem como consequência de múltiplas anormalidades, que se acumulam em períodos de muitos anos. Como o desenvolvimento de malignidade é um processo complexo de várias etapas, muitos fatores podem afetar a probabilidade de desenvolvimento do câncer, principalmente aqueles relacionados aos hábitos e costumes do estilo de vida, como radiação solar ultravioleta, tabaco, má alimentação, uso excessivo de bebidas alcoólicas, sedentarismo e obesidade. Estes agentes cancerígenos são geralmente referidos como agentes de iniciação, uma vez que a indução de mutações em genes, seja o evento inicial que leva ao desenvolvimento do câncer. Na minoria dos casos se desenvolve por causas geneticamente pré-determinadas.

O objetivo do tratamento do câncer é alcançar a cura, porém isso depende de situações específicas. Se a cura não for possível, os tratamentos podem ser usados para reduzir ou retardar o crescimento, permitindo que o portador amenize as sequelas e prolongue a vida. Dentre os tratamentos, cirurgia, radioterapia e quimioterapia constituem as principais opções de manejo do câncer. Atualmente, existem também como terapia hormonal, imunoterapia e outras terapias alvo (SUDHAKAR, 2009). A escolha do tipo de tratamento depende do tipo de câncer, de

sua evolução, tamanho, localização e estágio em que se encontra, bem como as condições e demandas do paciente (SOUHAMI; TOBIAS, 2005).

Quimioterapia contra o câncer

O uso da quimioterapia para tratar o câncer começou no início do século XX, mas o exercício da quimioterapia moderna contra o câncer data do final de 1947, após uma terapia bem-sucedida de mostarda nitrogenada (2-cloro-N-(2-cloroetil)-N-etiletanamina) contra linfomas (CHABNER; ROBERTS, 2005). Na década de 1960 houve sucesso no tratamento quimioterápico contra a leucemia infantil, e na década de 1970, na doença de Hodgkin avançada, superando a descrença predominante sobre a capacidade dos medicamentos no tratamento de cânceres avançados (DEVITA; CHU, 2008). Atualmente, a quimioterapia é a principal opção de tratamento. Nos EUA é utilizada em mais de 70% dos pacientes em estágio III e IV de vários tipos de câncer (DESANTIS et al., 2014).

Os quimioterápicos são utilizados principalmente no tratamento das neoplasias malignas. Eles interferem nos mecanismos de sobrevivência, proliferação e migração tanto de células tumorais, quanto de células saudáveis, visto que é um tratamento sistêmico (FUCHS, 2010) e possui uma ação seletivamente "antiproliferativa" em vez de propriedades seletivas "anticancerígenas". Podem ser administrados por via oral, por injeção ou sobre a pele, dependendo do tipo e estágio do câncer (ALLEN, 2002; ALMEIDA et al., 2014).

Com a quimioterapia os agentes antineoplásicos são enviados para destruir as células cancerosas em todo o corpo, que preferencialmente matam as células em divisão, atacando seu DNA em algum nível (síntese, replicação ou processamento). No entanto, estes fármacos não são verdadeiramente seletivos para as células cancerosas e sua eficácia terapêutica é limitada pelos danos que também causam à proliferação de células normais, acarretando efeitos colaterais tais como: náuseas, vômitos, perda de cabelo e maior susceptibilidade às infecções (WONG, E.; GIANDOMENICO, C., 1999). Os efeitos colaterais dependem principalmente do tipo e extensão do tratamento, mas também variam de pessoa para pessoa e podem até mudar de uma sessão de tratamento para outra.

As células tumorais podem ter resistência intrínseca aos compostos utilizados ou desenvolve-la por exposição contínua (HEFFETER et al., 2008; CHAKRABORTY;

RAHMAN, 2012), limitando o tratamento. A resistência inerente pode surgir de mutações espontâneas que inevitavelmente ocorrem na proliferação celular como parte da instabilidade genética, já a resistência adquirida é desenvolvida após a exposição aos quimioterápicos. Com demasiada frequência, observou-se que as células cancerígenas mostram resistência não apenas a um único medicamento quimioterapêutico, mas também a diferentes variedades de estruturas e grupos, a denominada resistência a múltiplos medicamentos (MDR) (GOTTESMAN, 2002). Os mecanismos que causam MDR são, por exemplo, modificação ou inativação de drogas (como na causa da cisplatina pela glutatona), diminuição da permeabilidade ou aumento do efluxo da droga (como glicoproteína P), aumento do reparo do DNA, alterações nos checkpoints que ocorrem durante o ciclo celular, entre outros (HOUSMAN et al., 2014; WU et al., 2014). A MDR foi inicialmente identificada no final da década de 60, quando alguns estudos verificaram que células neoplásicas apresentavam resistência cruzada a antibióticos e quimioterápicos (KESSEL; BOTTERILL; WODINSKYI, 1968; DY; ADJEI, 2008). Sendo assim, a MDR é considerada um fenótipo de resistência multifatorial (GILLET; GOTTESMAN, 2010). O uso de terapias combinadas, utilizando diferentes classes de fármacos é uma das formas usadas para tentar superar a resistência (HOUSMAN et al., 2014).

Pacientes com doença inoperável dependem inteiramente dos quimioterápicos atualmente disponíveis, mas fatores como resistência rápida, janelas terapêuticas minúsculas, toxicidade excessiva fora do alvo e propriedades farmacocinéticas precárias tornam muitos desses medicamentos terapeuticamente abaixo do ideal. Esse quadro destaca a necessidade essencial de novas opções de tratamento para melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida. Por isso o empenho no desenvolvimento de novos fármacos que possam ser administrados no tratamento quimioterápicos e, que sejam mais eficazes e menos agressivos ao organismo.

Compostos metálicos no tratamento de câncer e o advento da química inorgânica medicinal

Compostos de coordenação são fundamentais no estudo da química inorgânica medicinal. Estes contêm um átomo ou íon central (normalmente um metal de transição), ao qual se ligam moléculas neutras ou íons (FARIAS, 2009). Essas substâncias ganharam destaque com os estudos de Paul Ehrlich, prêmio Nobel em

Medicina e Fisiologia em 1908, pelo desenvolvimento de conceitos relacionados à estrutura-atividade e índice quimioterápico e a Alfred Werner, prêmio Nobel de Química em 1913, por propor uma explicação para a estrutura e a ligação química nos complexos metálicos (BERALDO, 2004). Mas a química inorgânica medicinal ganhou notoriedade com o trabalho pioneiro de Barnett Rosenberg e colaboradores, no final dos anos 1960, através de estudos desenvolvidos sobre o complexo de platina, *cis*-diaminodicloridoplatina (II), que inibiam com sucesso os processos de divisão celular sem influenciar no crescimento celular da bactéria *Escherichia coli*, formando filamentos alongados. Essa descoberta deu origem à busca dos agentes anticancerígenos entre os complexos metálicos.

Uso medicinal da cisplatina

A cisplatina foi o primeiro complexo metálico utilizado como antineoplásico (GUO; SADLER, 1999b), tornando-se um protótipo de uma classe única de agentes antineoplásicos que agora compreendem numerosos derivados. Ela abriu uma nova perspectiva de utilização de compostos de coordenação como agentes antitumorais.

A cisplatina é utilizada clinicamente no tratamento dos cânceres da bexiga, do pulmão (COSAERT; QUOIX, 2002) da cabeça, pescoço, do ovário, do colo do útero entre outros. Atualmente, além da cisplatina, outros dois fármacos de platina são liberadas pelos órgãos de controle para uso clínico mundial: a carboplatina (1985) (Paraplatina®) [diamino(1,1-iclobutanodicarboxilato)platina(II)] é amplamente utilizado no tratamento de câncer de ovário, por ser menos nefrotóxica que a cisplatina; e a oxaliplatina (1996), (Eloxatin®) *cis*-[1,2-diaminocicloexanooxalato)platina(II)], que tem atuação contra o câncer colo-retal, no qual a cisplatina não se apresenta ativa (Figura 3). Além disso, o uso de cisplatina em terapias combinadas leva frequentemente (85%) a curas no câncer de testículo. Outros complexos também tiveram uso clínico aprovado, porém restrito a alguns países devido a diferentes regulamentos: a nedaplatina foi aprovada apenas no Japão (1995) (câncer de pulmão, esôfago, cabeça e pescoço), a lobaplatina na China (2001) (doenças crônicas, leucemia mielóide (LMC), câncer de mama metastático inoperável e câncer de pulmão de pequenas células) e a heptalatina, somente na Coreia (1999) (câncer gástrico).

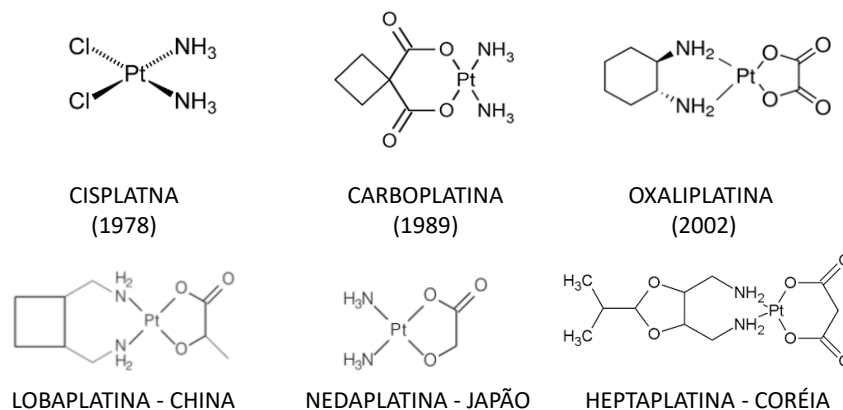


Figura 3. Estrutura cisplatina e derivados.

Fonte: Adaptado FONTES; ALMEIDA; NADER (1997).

Um dos mecanismos citotóxicos reconhecidos de ação da cisplatina envolve a ligação covalente ao DNA, embora reaja com diversas outras biomoléculas. A sua toxicidade depende da ativação intracelular por meio de uma reação de aquação, que implica na troca inicial dos dois grupos de saída clorido com água (GIBSON, 2009; KELLAND; FAREL, 2000; CARADONNA, 1982) e depois pelo nitrogênio N7 da guanina (PIZZARO; SADLER, 2009) (Figura 4). Os átomos do N7 são os mais densos em elétrons e acessíveis localizados no DNA para um ataque de platina, permitindo que a cisplatina se ligue covalentemente às guaninas do DNA, formando um aduto de DNA (MARZILLI, 1981). A estabilidade da ligação da platina ao nitrogênio 7 é favorecida não só pelo impedimento estérico (FONTES; DE ALMEIDA; NADER, 1997) dos outros átomos de nitrogênio como também pela alta basicidade do N7 com relação aos outros átomos (MARTIN; MARIAM, 1979). Os adutos formados pela cisplatina com o DNA são ligações 1,2-intrafitas guanina-guanina, formado pela ligação do metal a duas guaninas adjacentes, sendo o responsável mais provável pela citotoxicidade da cisplatina (PIZZARO; SADLER, 2009). Esses adutos resultam na inibição de enzimas envolvidas na transcrição do RNA, replicação do DNA e alongamento da cadeia da polimerização do DNA (ALAMA et al., 2009), induzem alterações estruturais que leva a parada do ciclo celular e a célula a morte por apoptose programada (DHAR; LIPPARD, 2011).

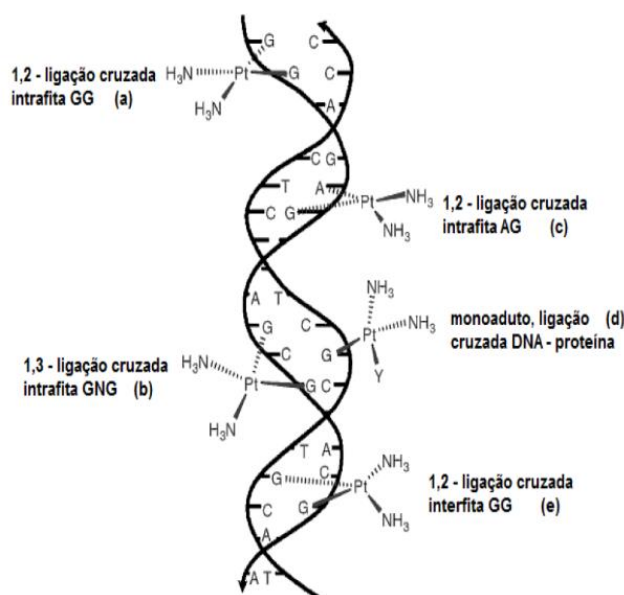


Figura 4. Possíveis modos de ligação entre a cisplatina e o DNA.
Fonte: Adaptado NEVES; VARGAS, (2011); PIZZARO; SADLER, (2009).

Apesar do sucesso terapêutico no tratamento de vários tipos de tumores, a alta eficácia dos medicamentos derivados de platina tem enfrentado certas limitações devido aos efeitos colaterais, como neurotoxicidade (MCWHINNEY; GOLDBERG; MCLEON, 2009) nefrotoxicidade (PABLA; DONG, 2008), hepatotoxicidade, ototoxicidade (RIBAK et al., 2007), distúrbios gastrintestinais, supressão da medula óssea, perda de cabelo e anemia. Estes efeitos adversos surgem principalmente devido à interação da cisplatina com proteínas e peptídeos, como a glutathione e metaloproteínas, o que leva ao seu acúmulo no organismo, gerando toxicidade (APPLETON et al., 1989; VAN DER VEER; REEDJIK, 1988). A interação decorre da afinidade da platina aos doadores de enxofre e de selênio presentes em muitas proteínas no plasma e no meio celular. A cisplatina rompe a função de diferentes proteínas e enzimas as quais não desempenha seu papel com eficácia, como confirmado pelo fato de que apenas 1% do fármaco administrado por via intravenosa realmente atinge o DNA (GONZALEZ et al., 2001). Assim a seletividade tem sido uma das grandes desvantagens desta forma de tratamento. Ainda não há o conhecimento detalhado das interações da cisplatina com os componentes celulares, devido à complexidade desses processos no meio intracelular e devido à falta de alvos moleculares únicos nas células cancerígenas. Verificou-se que os transportadores de cisplatina contribuem para a resistência através da redução do acúmulo de drogas na célula (MARZANO et al., 2011). No entanto, os principais mecanismos de resistência são: a diminuição da concentração nas células; a desintoxicação no citoplasma,

principalmente pela glutathione; o aumento do reparo do DNA; e a presença de tolerância a esse fármaco (CHOI; KIM, 2006).

Apesar das melhorias alcançadas, a busca de novos fármacos mais eficientes, que possuam um perfil de toxicidade mais aceitável, com menos efeitos colaterais e que não desenvolvam nenhum tipo de resistência, representa o maior desafio de centros de pesquisas, de indústrias farmacêuticas e universidades. O desenvolvimento de um novo agente antineoplásico é um processo de múltiplos estágios e inclui etapas como planejamento do complexo, síntese, caracterização, comprovação da atividade biológica, triagem pré-clínica e clínica (HAMBLEY, 2007a), levando muitos anos para um protótipo se transformar em medicamento comercializado.

Vantagens da introdução de centros metálicos no planejamento de fármacos

Nos últimos anos, muito esforço foi feito para aumentar o número de complexos terapêuticos metálicos. Historicamente, metais e complexos metálicos têm desempenhado um papel fundamental no desenvolvimento da farmácia e da quimioterapia moderna. Apesar da importância dos elementos inorgânicos para a descoberta de novos fármacos, eles ainda representam uma parcela diminuta dos fármacos comercializados atualmente (HAMBLEY, 2007b). Os metais, especialmente os de transição, oferecem algumas vantagens sobre os fármacos orgânicos. Dentre as vantagens estão os diversos números de coordenação e geometrias, resultando em grande diversidade estrutural; os diferentes estados de oxidação, o que permite a participação em processos biológicos redox (VAN RIJT; SADLER, 2009); assim como controle da cinética e de propriedades termodinâmicas (GUO; SADLER, 1999a). Além disso, metais de transição possuem propriedades intrínsecas como cinética de troca de ligantes, solubilidade, biodisponibilidade e biodistribuição, que podem ser modificadas a fim de aumentar os efeitos citotóxicos e reduzir os efeitos colaterais.

Avanços na química de coordenação medicinal dependem da compreensão da termodinâmica, da cinética e dos mecanismos de reação dos complexos metálicos, especialmente em condições biologicamente relevantes (GUO; SADLER, 1999a). É possível alcançar a especificidade da atividade biológica com o conhecimento prévio do mecanismo de ação (HAMBLEY, 2007b), diminuir a resistência com a camuflagem do composto no meio biológico, que não reconhece o fármaco quando complexado

ao cátion metálico, e a minimizar os efeitos colaterais tóxicos ao saber quais as interações entre o fármaco e o alvo são responsáveis pela toxicidade.

Complexos de paládio(II): uma nova alternativa para o design de agentes antitumorais

Uma molécula ativa e com eficácia elevada é reflexo das propriedades farmacodinâmicas (interação fármaco-receptor) e farmacocinéticas (fatores de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do fármaco), além da baixa toxicidade. Na busca por compostos protótipos com melhores resultados, faz-se necessário modificações moleculares capazes de ajustar suas propriedades farmacocinéticas sem comprometer suas características farmacodinâmicas essenciais à promoção da resposta terapêutica desejada (BARREIRO; FRAFGA, 2015).

Dentre os metais que vem atraindo o interesse, o paládio vem recebendo cada vez mais destaque devido à semelhança estrutural e considerável sobreposição na química de coordenação da platina. Os complexos de paládio (II) ganharam evidência na busca de novos agentes anticancerígenos, imediatamente após a aprovação pela FDA para a cisplatina. Ambos os metais possuem configuração eletrônica d^8 e comumente formam complexos diamagnéticos com geometria quadrática planar.

O estado de oxidação mais importante do paládio é +2 assumindo, quase na totalidade dos casos, número de coordenação quatro e geometria quadrática plana. O baixo estado de oxidação faz com que o mecanismo de substituição dos ligantes nesses complexos ocorra pelo mecanismo associativo (HUHEEY; KEITER; KEITER, 1993) (Figura 5). A substituição de um dos ligantes ocorre com um ataque por uma das faces do plano. O ataque bem sucedido irá ocasionar um rearranjo entre os ligantes na esfera de coordenação, passando pela etapa de transição onde o íon Pd^{II} acomoda cinco ligantes em um arranjo bipirâmide trigonal. Após a formação da ligação com o novo ligante ocorre a liberação do grupo abandonador.

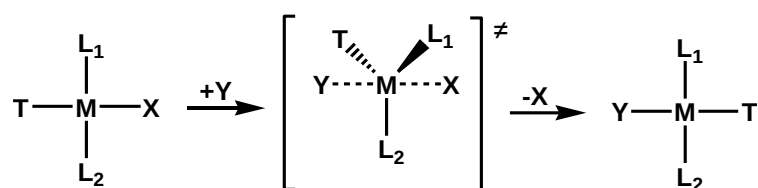


Figura 5. Mecanismo associativo de substituição de ligantes em complexos d^8 .

Fonte: Autora.

Ambos os íons metálicos (Pt^{II} e Pd^{II}) são caracterizados como ácidos macios formando ligações fortes com átomos doadores, como nitrogênio e enxofre. Mas apesar da semelhança química entre os dois metais de transição, a cinética destes é particularmente diferente. Comparando-se complexos de paládio(II) e de platina(II) estruturalmente análogos, contendo somente ligantes amônia e cloretos, os complexos de paládio são mais lábeis, reagindo aproximadamente 100 mil vezes mais rápido (FARREL, 1989; BUTOUR et al., 1997), o que pode prejudicar sua atividade biológica.

A reatividade dos complexos de paládio com as proteínas e outras biomoléculas do meio biológico impede o fármaco de atingir os alvos farmacológicos. Com a escolha de ligantes apropriados é possível reduzir a taxa de dissociação e de troca, criando estabilidade suficiente para manter sua integridade estrutural *in vivo* e fazendo com que o complexo alcance espécies reativas em alvos farmacológicos específicos (KAPDI; FAIRLAMB, 2014). A utilização de compostos multidentados é uma forma interessante para tentar manter sua estabilidade termodinâmica em condições fisiológicas e serem cineticamente menos lábeis. No entanto é necessário cuidado, pois o excesso de estabilização pode resultar em perda da atividade biológica (MESSORI et al., 2012). Os complexos de Pd^{II} têm a vantagem de serem normalmente mais solúveis que seus análogos de Pt^{II} (MEDICI et al., 2015), o que é desejável para os candidatos a metalo-fármacos. O fármaco Tookad, aprovado somente para União Europeia em 2017, é o primeiro complexo de paládio autorizado para o tratamento de câncer de próstata.

Tendo em vista todas estas considerações e o conhecimento adquirido sobre a química do paládio, muitos compostos têm sido sintetizados e caracterizados apresentando uma maior estabilidade química e um melhor perfil farmacológico (GABBIANI; CASINI; MESSORI, 2007; BARNARD; BERNERS-PRINCE, 2007; LESSA; BERALDO, 2011; CASTIÑEIRAS et al., 2012).

Tiossemicarbazidas e tiossemicarbazona

Ligantes N,S-doadores como as tiossemicarbazidas e principalmente as tiossemicarbazonas representam uma classe versátil no qual suas complexas propriedades têm favorecido diversas pesquisas relacionadas aos propósitos medicinais. Na química bioinorgânica, têm sido correlacionados a capacidade

quelante eficiente para diversos centros metálicos, incluindo Pd^{II} e Pt^{II} (ARANCIBIA et al., 2015), ao seu mecanismo de ação (BERALDO; GAMBINO, 2004).

Estruturalmente, tiossemicarbazidas e tiossemicarbazona (TSCs) são semelhantes, pois ambas apresentam em sua estrutura básica átomos dos mesmos elementos químicos interligados formando a estrutura básica (Figura 6). No entanto, a estrutura das tiossemicarbazonas possui o grupo C=N (azometino), formado durante a reação de condensação quimiosseletiva das tiossemicarbazidas com aldeídos ou cetonas. Normalmente encontram-se como mistura dos isômeros configuracionais *sin* e *anti* em relação ao átomo de nitrogênio da função tiocarbonila, sendo que a escolha entre os isômeros depende da natureza dos grupos substituintes, que buscam a maior estabilidade termodinâmica. Segundo Casas e colaboradores (CASAS; TASENDE; SORDO, 2000), as tiossemicarbazonas não substituídas apresentam o esqueleto essencialmente plano, com o átomo de enxofre em posição *anti* em relação ao átomo de nitrogênio azometínico (Figura 6). Fatores eletrônicos e estéricos contribuem para este arranjo estrutural, com destaque para o fato de que o átomo de enxofre na posição *anti* possibilita a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o nitrogênio da imina e os hidrogênios da tioamida (CHATTOPADHYAY et al., 1989). De modo geral as tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos tendem a formar majoritariamente isômeros E, enquanto as derivadas de cetonas assimétricas apresentam uma proporção entre os isômeros Z e E dependente dos substituintes ligados à carbonila (TENÓRIO et al., 2005).

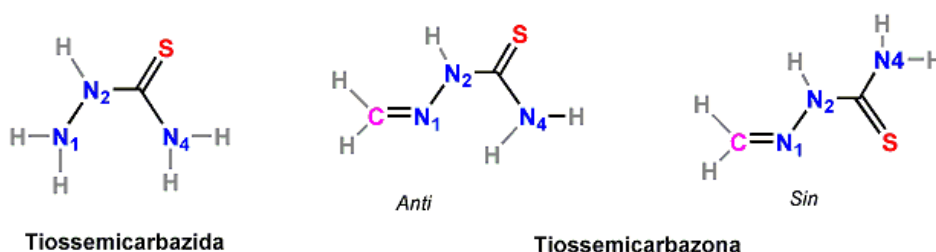


Figura 6. Arranjo estrutural tiossemicarbazidas e tiossemicarbazona.

Fonte: Adaptada Tenório et al. (2005).

A estrutura de uma tiossemicarbazona apresenta um sistema com alta ressonância eletrônica (TENÓRIO et al., 2005), principalmente quando há grupos aromáticos ligados ao carbono azometínico, devido aos pares de elétrons livres e ligações duplas, o que permite, em solução aquosa, a existência de duas formas tautoméricas tiona e tiol (Figura 7). Do ponto de vista da química de coordenação, as tiossemicarbazonas apresentam-se como ligantes versáteis, podendo se ligar aos

centros metálicos tanto na forma neutra quanto na forma aniônica. A forma aniônica é gerada após a perda dos íons de hidrogênio N_2H ou SH .

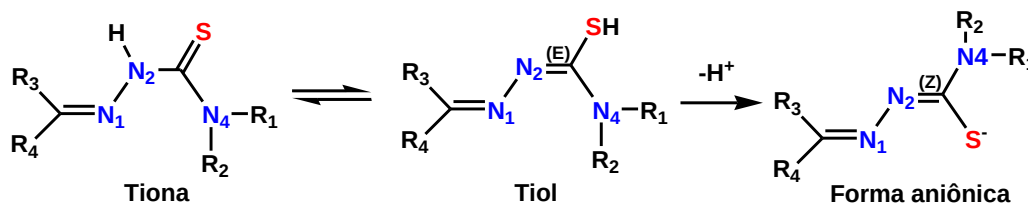


Figura 7. Representação das formas tautoméricas e aniônicas da tiossemicarbazona.

Fonte: Adaptada LOBANA et al. (2006a).

Além do amplo perfil farmacológico das TSCs, as mesmas ainda possuem uma alta versatilidade química, com várias modificações estruturais e modos de ligações diferentes, podendo alterar as propriedades físico-químicas dos ligantes, assim como a atividade biológica dos mesmos e de seus respectivos complexos, como mostram alguns estudos de relação estrutura-atividade encontrados na literatura (WEST; PADHYE; SONAWANE, 1991).

Devido a presença de enxofre e nitrogênio, as tiossemicarbazonas são ligantes com uma variedade imensa de diferentes conjuntos de doadores, flexíveis, com propriedades nucleofílicas, permitindo diversos modos de coordenação. Na Figura 8 são mostrados alguns já estabelecidos pela literatura para esta classe de ligantes. A ordem de reatividade dos nitrogênios segue $N-1 > N-2 > N-4$ (METWALLY et al., 2011). As TSCs podem se coordenar de modo mono, bi ou polidentado, através do átomo de enxofre, nitrogênio ou outro doador de elétrons. As variações no modo dependem dos substituintes R_1 , R_2 , R_3 e R_4 nas tiossemicarbazidas (LOBANA et al., 2009a). Sua capacidade quelante é extensamente utilizada na química de coordenação na preparação de complexos organometálicos (CASAS; TASENDE; SORDO, 2000).

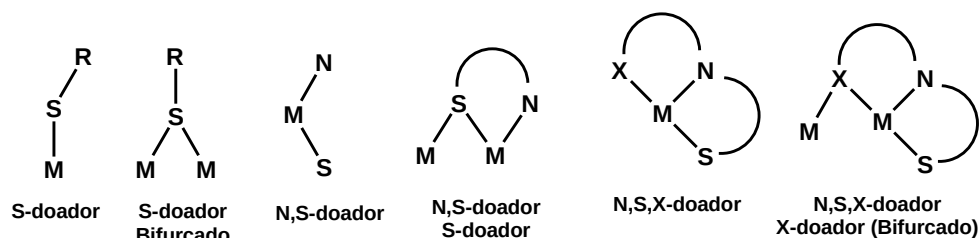


Figura 8. Modo de coordenação para tiossemicarbazidas e tiossemicarbazona.

Fonte: Adaptada LOBANA et al. (2006a).

Do ponto de vista sintético, esses ligantes apresentam alta versatilidade e rapidez na obtenção, com rendimentos satisfatórios e uma vasta aplicação como intermediários de outras reações. A síntese de tiossemicarbazonas geralmente

envolve a condensação quimiosseletiva de tiossemicarbazidas com compostos carbonilados, como aldeídos ou cetonas, em um meio alcoólico, sob refluxo e quantidades catalíticas de ácido (TENÓRIO et al., 2005; CUNHA; SILVA, 2009), sendo caracterizados pela formação da ligação C=N (SOLOMONS; FRYHLE, 2013). A formação dos compostos é compreendida através da teoria ácido-base de Lewis (JONES, 2002), no qual o carbono carbonílico (aldeído/cetona) é pobre em elétrons devido à alta polarização da função carbonila (C=O), que desempenha o papel de ácido de Lewis, o reagente eletrofílico da reação, o qual sofrerá o ataque da tiossemicarbazida, rica em elétrons devido a presença de átomos de nitrogênio, portanto classificada como base de Lewis, o nucleofílico da reação (PEDERZOLLI, 2011). Apresentam baixo custo de síntese e seguem princípios da química verde, já que todos os átomos dos reagentes estarão presentes na molécula final (DU et al., 2002), com exceção da água que é liberada. Possuem rendimentos estequiométricos elevados e ausência de formação de produtos secundários indesejados (DUPONT, 2000).

O interesse no estudo das propriedades biológicas das tiossemicarbazonas começaram nos anos 50, com ênfase no tratamento da tuberculose e da lepra (BAVIN et al., 1950; KOCH; STUTTGEM, 1950). Nos anos 60, suas propriedades antivirais foram descobertas com o fármaco Metisazona comercializados para tratar a varíola (KUNE, 1964). Neste período, um dos primeiros resultados da atividade antitumoral para tiossemicarbazonas foi publicado (SARTORELLI; BOOTH, 1967).

Atualmente, as tiossemicarbazonas e seus complexos metálicos recebem atenção devido às suas propriedades farmacológicas (BERALDO, 2004; PUNTEL et al., 2009). Encontradas em estudos como antivirais, com a 1-metilisatina-3-tiossemicarbazona aprovada no ano de 1963 e sendo comercializada na Índia no combate ao vírus da varíola (BERALDO, 2004).

Atualmente, o único composto da classe das tiossemicarbazonas a ser empregado clinicamente é a “tioacetazona” (4-acetamidobenzaldeído tiossemicarbazona, Figura 9), mostrando-se eficaz no tratamento da tuberculose. No entanto seu uso é limitado devido sua ação predominantemente bacteriostática *in vivo*, do aparecimento de cepas resistentes e dos efeitos colaterais como a indução de *diabetes melitus* e reações cutâneas (BERALDO; GAMBINO, 2004; BERALDO, 2004).

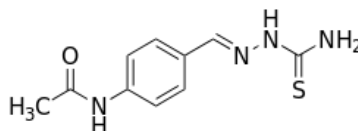


Figura 9. Estrutura molecular do composto tioacetazona.

Fonte: Adaptado BERALDO; GAMBINO, 2004; BERALDO, 2004.

French e Blanz (1965) já mostravam que a presença de um íon metálico sendo coordenado aumenta a atividade biológica apresentada pelos ligantes livres. As tiossemicarbazonas são ligantes polares e sua interação com um íon metálico carregado resulta em uma estrutura na qual a parte hidrofóbica da molécula fica exposta ao exterior, promovendo mudanças na lipofilia da molécula e isso facilita a penetração do complexo pela membrana celular. Assim, o complexo metálico tende a ser mais ativo que a tiossemicarbazona livre (FRENCH; BLANZ, 1965; WEST; PADHYE; SONAWANE, 1991). A coordenação pode levar a uma mudança no mecanismo de ação do fármaco e consequente redução da resistência (BERALDO; GAMBINO, 2004), já que resulta em mudança estrutural e assim o complexo pode estabelecer uma ligação do centro metálico a um sítio biológico ou o complexo metálico como um todo pode competir com o substrato natural pelo sítio de uma enzima, por exemplo.

A oncologia é uma das áreas mais promissoras em que os compostos de tiossemicarbazonas e de complexos metálicos estão sendo desenvolvidos. A Triapina (3-aminopiridina-2-carboxaldeído tiossemicarbazona, 3-AP, Figura 10), por exemplo, encontra-se hoje em ensaios clínicos na fase II para os tumores de próstata, pâncreas, rins, ovário e pulmão (BERALDO; GAMBINO, 2004; TENÓRIO et al., 2005). Perto de se tornar um fármaco, esse composto ainda demonstrou inibir o crescimento celular em concentrações nanomolares no combate a tipos específicos de células tumorais, tais como carcinoma de fígado M-109 e carcinoma de ovário humano A2789.

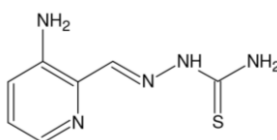


Figura 10. Estrutura Triapina

Fonte: Adaptado BERALDO; GAMBINO, 2004; TENÓRIO et al., 2005.

A atividade antitumoral dessa classe de ligantes e complexos é extremamente diferenciada e depende muito da tipologia das células tumorais. Torna difícil extrair da literatura informações gerais válidas para toda a classe de compostos, uma vez que

sua atividade é certamente devida a mais de um alvo na maquinaria celular. Os principais efeitos conhecidos relacionados à sua atividade anticancerígena são, produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) (SHAO et al., 2006), inibição da topoisomerase II (HALL et al., 2000), ruptura de mitocôndrias (YUAN; LOVEJOY; CHARDSON, 2004), inibição de proteína de múltiplos fármacos (MDR1) (LUDWIG, et al., 2006; WU et al., 2007) e o mais significativo, inibição da ribonucleotídeo reductase (RDR) (BROCKMAN et al., 1970).

O principal mecanismo de ação proposto para as tiossemicarbazonas α -(N)-heterocíclicas tem sido atribuído à capacidade de inibição da biossíntese de DNA, possivelmente, através do bloqueio da enzima ribonucleotídeo difosfato redutase (RDR), ligando-se às bases nitrogenadas do DNA, impedindo a sua replicação e gerando lesões de ruptura oxidativa nas cadeias de DNA (YOUSEF et al., 2011), sendo até mil vezes mais potentes que a hidroxiuréia, o atual inibidor (SABAN; BUJAK, 2009). A RDR é uma enzima limitante envolvida na biossíntese do DNA, que catalisa a formação de deoxirribonucleotídeos dos ribonucleotídeos (ELLEDGE; ZHOU; ALLEN, 1992), sua inibição interrompe a produção de DNA e consequentemente a proliferação celular. Está envolvida na síntese do DNA, divisão de células e no mecanismo de reparação celular. Alterações na atividade dessa enzima podem estar associadas a doenças como o câncer, isto faz da RDR um alvo biológico atraente para a quimioterapia (ABRAS et al., 1990).

Segundo Bharti et al. (2003), Hang e Bertozzi (2001) as propriedades biológicas das tiossemicarbazonas são atribuídas à capacidade de formar complexos com cátions metálicos, atuando como agentes quelantes sequestrantes. Por outro lado, Greenbaum e colaboradores (2004) sugeriram que o mecanismo de ação das tiossemicarbazonas é ainda complexo e deve acontecer através da inibição de múltiplos alvos.

Complexos de paládio derivado da fenanterenoquinona tiossemicarbazona (PQTSC) mostraram notável atividade antitumoral em células mamárias cancerosas, com baixa toxicidade para as células normais (AFRASIABI et al., 2003). Pachye et al. (2005), mostrou que o complexo de paládio foi mais ativo do que complexos análogos de outros metais estudados anteriormente (Cu, Ni e Co), especialmente contra células MCF-7/DOX (células mamárias cancerosas), que exibem um alto nível de resistência contra agentes quimioterápicos convencionais. Estudos biológicos antitumorais revelaram que vários compostos de Pd^{II} com ligantes 2-acetilpiridinoN(4)-propil, N(4)-

dipropil e 3-hexametilenoiminotiossemicarbazona foram ativos em células leucêmicas P388 e L1210 (KOVALA-DEMERTZI et al., 1997).

Oliveira et al. (2019) relata estudos com complexo de paládio(II) derivado da tiossemicarbazona do tipo $[PdCl(PPh_3)(PrR)]$ (R: etil ou ciclohexil), se mostrando altamente potentes. A alteração do grupo substituinte R no ligante de tiossemicarbazona afeta a atividade antiproliferativa do complexo, como observado nos complexos derivado de ciclohexil, $IC_{50} = 7,59 \mu M$ e do derivado de etil, $IC_{50} = 0,74 \mu M$, frente a células de carcinoma do ovário humano (A2780). Quando analisada frente a linhagem de células resistente à cisplatina por carcinoma ovariano humano (A2780Cis), mostraram que a potência do complexo com derivado de cicloexil é aumentada quando comparada à observada para A2780, com um valor de IC_{50} de $3,16 \pm 0,02 \mu M$. Já o complexo com derivados etil, perde sua potência nas células A2780Cis resistentes à cisplatina, com valor de IC_{50} de $35,8 \pm 0,8 \mu M$. Adicionalmente os complexos exibiram altos valores de IC_{50} para fibroblastos humanos (MRC5), mostrando que ambos compostos não são tóxicos contra as células saudáveis.

Vários outros complexos de paládio (II) derivados de tiossemicarbazonas com potente atividade antitumoral foram relatados (QUIROGA et al., 1999; NAVARRO-RANNINGER et al., 1996; QUIROGA et al., 1998), sua importância farmacológica é comprovada no envolvimento de íons dos metais paládio, platina e ouro (QUIROGA et al., 1998; KHANYE et al., 2010, LESSA et al., 2012). Estes complexos apresentam, de modo geral, menor nefrotoxicidade em comparação à cisplatina e seus análogos (BORCH; PLEASANTS, 1979). Diante deste cenário, fica evidente a importância da continuidade em investimentos para o desenvolvimento e em estudos de complexos derivados de tiossemicarbazonas com tais íons metálicos.

Fosfinas

Três categorias principais de compostos P(III) são conhecidos, o primeiro tipo são as trialquilfosfinas e triarilfosfinas contendo P-R (onde R é aril ou alquil); o segundo com ligações P-ER (onde E é heteroátomo, como N, O, R = aril, alquil), como os triorganofosfitos $P(OR)_3$; o terceiro contendo uma combinação dos outros dois, por exemplo, fosfonitos, $R'P(OR)_2$ e fosfinitos (R'_2POR). Também é conhecida uma variedade de compostos de fósforo (III) que contêm halogenos, que são usados principalmente como materiais de partida para a geração de outros compostos de

P(III), mas alguns também foram usados como ligantes, como PF_3 . Como resultado, os sistemas de fósforo (III) são considerados um dos ligantes auxiliares mais versáteis da química organometálica e inorgânica, constituem uma das poucas séries de ligantes nos quais propriedades eletrônicas e estéricas podem ser alteradas de uma maneira sistemática e previsível em uma faixa muito ampla, variando o substituinte R (LEEUEWEN; PIET, 2004). Assim, o grande interesse nessa classe de ligantes fosfínicos advém principalmente de sua versatilidade. A posição e os substituintes R ligados as fosfinas é considerada um dos fatores mais importantes nas propriedades da ligação com o metal, pois determinam a solubilidade, estabilidade e lipofilicidade na esfera de coordenação do centro metálico (LENERO et al., 2002).

Uma forma de avaliar quantitativamente estas propriedades para ligantes de fósforo monodentados é através dos parâmetros eletrônico (νCO) e espacial (θ), estabelecidos por Tolman em 1977. O parâmetro eletrônico é a medida do efeito das propriedades aceitadoras e doadoras de densidade eletrônica dos ligantes, alicerçado nos espectros vibracionais de complexos $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{P}]$. Segundo Tolman a frequência dos estiramentos simétricos das carbonilas no complexo pode ser medida com precisão suficiente para permitir a classificação sistemática dos ligantes de acordo com sua estrutura química através da correlação entre sua capacidade doadora de densidade eletrônica e de seu volume espacial (TOLMAN, 1977).

As fosfinas são ligantes de fósforo trivalente neutros, que podem se comportar como base de Lewis, usando seu par de elétrons livre e disponível para doar densidade eletrônica, formando ligações σ estáveis. Aliado a isto, possuem orbitais híbridos $3d$ e σ^* vazios, com simetria adequada para sobreposição com os orbitais t_{2g} de metais, sendo capazes de estabilizar uma retrodoação de elétrons provenientes do centro metálico, formando uma ligação π . Assim, a densidade eletrônica é sinergicamente compartilhada do $\text{M} \rightarrow \text{L}$ e $\text{L} \rightarrow \text{M}$, originando ligações mais estáveis, que tendem a se dissociarem menos em solução, uma vez que os efeitos σ -doador e π -receptor se reforçam mutuamente (GODOY NETTO, 1999). Ambos componentes são sinérgicos, ou seja, a retrodoação π do metal o faz melhor σ -aceitador, que por sua vez torna um P melhor σ -doador. A retrodoação explica a estabilização de metais em ampla gama de estados de oxidação (HARTWIG, 2010). A Figura 11 representa esta transferência de densidade eletrônica do metal para o átomo de fósforo. Um número significativo de fosfinas mono-, di- ou tridentadas, com variações na estrutura

e habilidades de coordenação, tem sido desenvolvida e preparada para aplicações diversas (BILBREY et al., 2013).

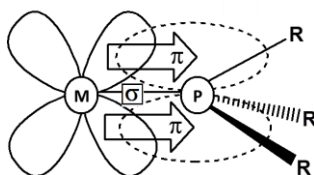


Figura 11. Esquema representativo da ligação entre metais e ligantes fosfínicos terciários.
Fonte: Autora.

O efeito estérico da fosfina foi quantificado por Tolmann (1977) e é dado por um parâmetro conhecido como ângulo de cone, θ . Ele é útil para avaliar as propriedades estéricas das fosfinas e seu comportamento de coordenação. O ângulo de cone do Tolman, pode ser definido como o ângulo do ápice de um cone cilíndrico centrado a 2,28 Å do centro do átomo de fósforo e as bordas mais externas dos átomos nos grupos R, tocando nos raios de van der Waals (BRINK, 2007) de todos os ligantes ou substituintes em todas as orientações de rotação. Complexos $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{L}]$, onde L é uma fosfina terciária, foram utilizados como padrão, o efeito estérico ocorre quando o tamanho ou a forma da molécula muda. Por exemplo, passando de $\text{P}(\text{p-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3)_3$ para $\text{P}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3)_3$, seria esperada uma mudança no efeito estérico (MATHEW; THOMAS; SURESH, 2007), uma vez que a geometria espacial estaria maior, aumento seu tamanho e assim seu ângulo (Figura 12).

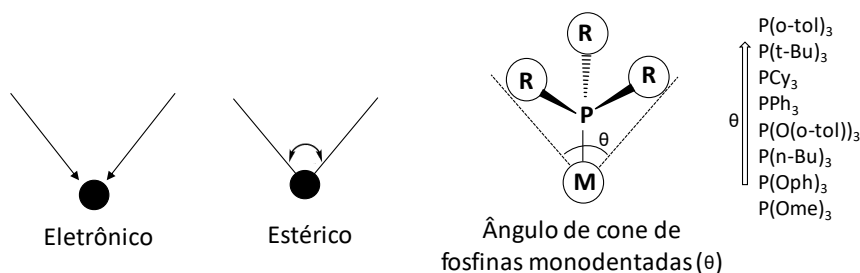


Figura 12. Definição esquemática dos efeitos eletrônicos e estéricos.
Fonte: Autora.

Assim, muito da versatilidade das fosfinas está associada ao seu impedimento estérico, pois modificando o tamanho e o caráter dos substituintes no grupo R é possível modificar os ângulos do cone de Tolmann (R-P-R), variar os ângulos entre o metal e o ligante, modificar a distância ao longo da ligação entre o metal-fósforo (M-P) e entre o metal-ligante (M-L). Variações no caráter doador dos pares de elétrons isolados do átomo de fósforo como consequência da variação entre os ângulos R-P-

R e das distâncias de ligação R-P ou M-P, favorece ou limita a coordenação de ligantes aos metais de baixo e alto estado de oxidação e até influencia a maneira como se ligam ao centro metálico, consequentemente modulam a atividade e seletividade. Intrinsecamente é difícil mudar um parâmetro sem afetar os outros, no entanto a quantificação e manipulação de parâmetros do ligante são, sem dúvida, uma das principais ferramentas de análise e desenvolvimento de novos ligantes. Mudanças convenientes do efeito eletrônico, sem sofrer muitas alterações em seus efeitos estéricos, são possíveis, como por exemplo o PBU_3 e P(OiPr)_3 que possuem efeitos estéricos similares, mas variam em seus efeitos eletrônicos. O inverso também é verdadeiro, pois o efeito estérico pode ser alterado sem provocar modificações profundas no efeito eletrônico como com o PMe_3 e o P(o-tolil)_3 , que possuem efeitos eletrônicos semelhantes, mas diferem em seus efeitos estéricos. É importante perceber que os efeitos eletrônicos podem ter importantes consequências estéricas e vice-versa. Pois, alterar os ângulos entre substituintes alterará a porcentagem do caráter s do par solitário de fósforo. A alteração da eletronegatividade dos átomos, mudando assim seus parâmetros eletrônicos, também pode afetar os ângulos e as distâncias de ligação. As energias da ligação CO no complexo $[\text{Ni(CO)}_3\text{L}]$, aumentam conforme substituintes mais retiradores de densidade eletrônica são adicionados nas fosfinas ($\text{L} = \text{fosfina} = \text{PMe}_3(1982 \text{ cm}^{-1}) < \text{PPh}_3(1990 \text{ cm}^{-1}) < \text{P(OEt)}_3(1996 \text{ cm}^{-1}) < \text{PPhCl}_2(2016 \text{ cm}^{-1})$). Portanto, os efeitos eletrônicos e estéricos estão fortemente relacionados e não são fáceis de se manipular separadamente quando tratamos de fosfinas com substituintes variados.

Outra vantagem que as fosfinas apresentam diz respeito ao fato do fósforo-31 (^{31}P) ser facilmente observado por meio da técnica de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) (AMOROSO; YAP; FOGG, 2001), pois possui o isótopo ^{31}P , spin=1/2, de abundância relativa de 100% em ampla faixa de deslocamentos químicos. Esse fato aliado a análise dos deslocamentos químicos, multiplicidade e constante de acoplamento, permitem dar informações estruturais a respeito do modo de coordenação da fosfina e da própria reatividade do complexo. Mudanças no ambiente químico dos átomos de fósforo podem causar alterações nos espectros obtidos.

Desde a descoberta da atividade antiartrítica exibida pelo complexo Auranofina $[(2,3,4,6\text{-tetra-O-acetil-1-tio-}\beta\text{-D-glucopiranosato})(\text{trietilfosfina})\text{ouro(I)}]$ (Figura 13), aprovado no Estados Unidos em 1985, os estudos com ligantes fosfínicos na medicina

vêm crescendo e mostram-se promissores (QUEIROZ; BATISTA, 1996). Mais tarde foi revelado ser capaz de destruir células cancerosas em culturas e aumentar o tempo de sobrevivência de ratos com leucemia P388 (MIRABELLI et al., 1987).

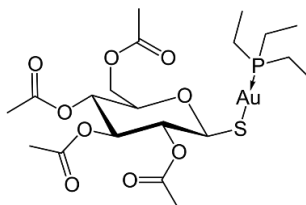


Figura 13. Estrutura da Auranofina.

Fonte: QUEIROZ; BATISTA (1996).

AYYANNAN et al. (2016) e colaboradores prepararam novos complexos de paládio como o $[Pd(L)(PPh_3)]$ e o $[Pd(L)(AsPh_3)]$ (Figura 14), utilizando o ácido 4-hidroxibenzóico(5-cloro-2-hidroxi-benzilideno)-hidrazida (H_2L). Testes biológicos realizados para estes complexos mostraram uma citotoxicidade considerável *in vitro* para câncer de colo de útero e câncer de mama. O estudo de mecanismo para estes complexos revelou uma forte interação dos mesmos com o DNA, indicando que os complexos interagem com o DNA-ct através de intercalação.

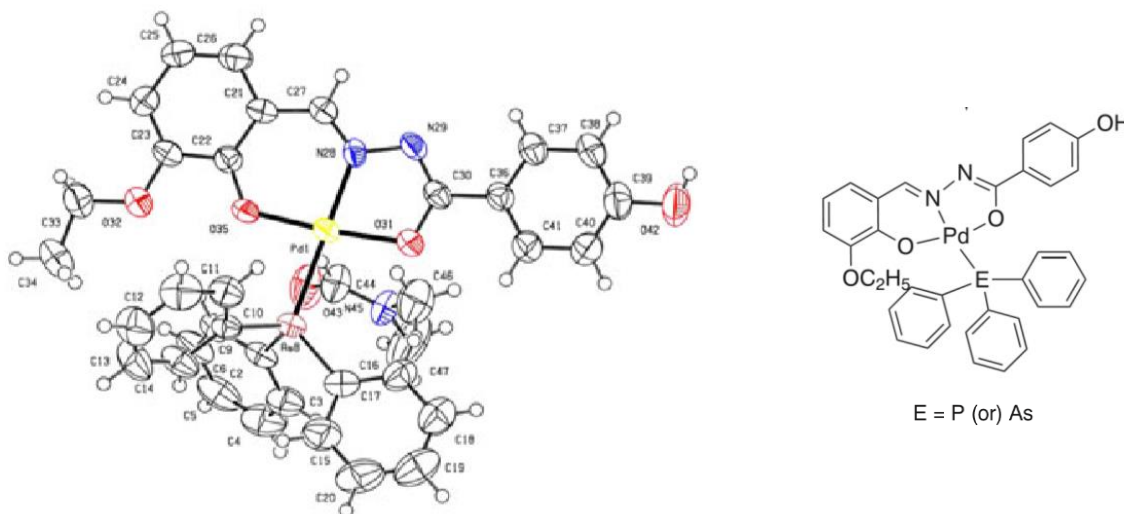


Figura 14. Estrutura molecular do complexo mononuclear.

Fonte: Adaptado AYYANNAN et al. (2016).

A utilização de ligantes fosfinicos, com anéis aromáticos, em complexos para fins quimioterápicos tendem a proporcionar melhor citotoxicidade por aumentar a lipofilicidade e, conseqüentemente auxiliar na permeabilidade através da membrana celular (QUEIROZ; BATISTA, 1996) além de exibir boa solubilidade em solventes orgânicos. Complexos contendo fosfina, tem se mostrado bastante ativos (GANDIN et al., 2010; TIEKINK, 2002; RACKHAM et al., 2007, BARREIRO et al., 2008). De acordo

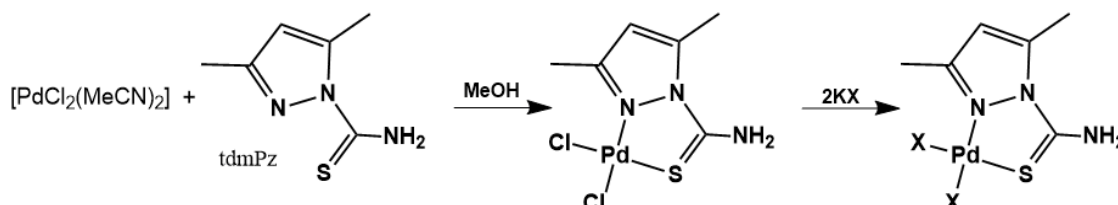
com Gandin e colaboradores (2010), complexos de ouro(I) contendo ligantes coordenados pelo átomo de enxofre e grupo fosfina apresentam melhor perfil de citotoxicidade do que seus complexos análogos contendo cloretos. A melhor citotoxicidade foi relacionada com a lipofilicidade (MIRABELLI et al.,1987), que é aumentada pela presença da fosfina, conferindo aos mesmos uma melhor penetração na membrana celular. Ligantes volumosos também são interessante sobre o ponto de vista cinético no planejamento de composto de paládio(II), pois dificulta a formação do intermediário pentacoordenado (Figura 5), diminuindo assim a cinética de substituição pelo mecanismo associativo, reduzindo assim a cinética de troca de ligantes e aumentando as chances de atingir o alvo farmacológico com a sua estrutura essencialmente intacta.

Motivação e planejamento da pesquisa

A incorporação de ligantes quelantes N,S-doadores e fosfinas monodentadas tem se mostrado uma estratégia eficiente no planejamento de complexos de paládio(II) biologicamente ativos e estáveis em solução (GONÇALVES et al, 2017; LOBANA et al., 2009a). Particularmente, tiossemicarbazidas e tiossemicarbazonas são empregadas com frequência para tal propósito, propiciando no aparecimento de um número significativo de complexos contendo o arcabouço “Pd(TSC)(PR₃)” (OLIVEIRA et al., 2014; MAIA et al., 2014; CHRISTLIEB; DILWORTH, 2006).

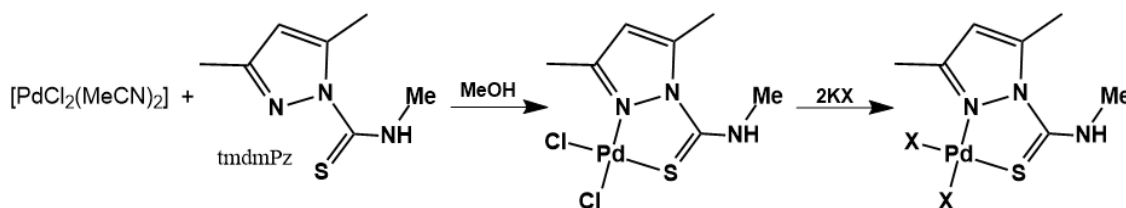
O estudo das potencialidades antitumorais de compostos de paládio é uma das linhas de pesquisa do Grupo de Química de Coordenação e Organometálicos (IQAr-UNESP). Estratégias de simplificação ou hibridação molecular têm sido empregadas tendo como ponto de partida as estruturas dos compostos bioativos descritos anteriormente pelo grupo. Tais estratégias têm nos direcionado a síntese de novos complexos, buscando detectar quais partes da estrutura são importantes para a atividade e quais não são.

Nosso interesse nessa classe de compostos de paládio iniciou-se em 2006 com a síntese e estudos da atividade citotóxica de complexos contendo 1-tiocarbamoil-3,5-dimetilpirazóis (tdmPz) como ligantes N,S-quelantes, sendo objeto de investigação da dissertação de alunos de mestrado e doutorado (ROCHA (2010); MOURA (2016); BARRA (2014)). Complexos do tipo [PdX₂(tdmPz)] (X = Cl, Br, I NCS) são obtidos a partir da reação entre o precursor [PdCl₂(MeCN)₂] e o ligante tdmPz e posterior adição de sais KX para substituição dos grupos Cl⁻ por grupos X, conforme ilustrado no esquema abaixo:



Os complexos [PdX₂(tdmPz)] apresentaram um efeito antiproliferativo moderado frente às células tumorais murinas LM3 (adenocarcinoma mamário), LMM3 (adenocarcinoma mamário com metástase no pulmão) e LP07 (adenocarcinoma pulmonar) (ROCHA et al., 2010). Objetivando estabelecer relações estrutura-atividade, nosso grupo sintetizou complexos análogos contendo o ligante *N*'-metil-3,5-

dimetil-1-tiocarbamoilpirazol (tmdmPz) (MOURA, 2016), conforme é mostrado no esquema abaixo:

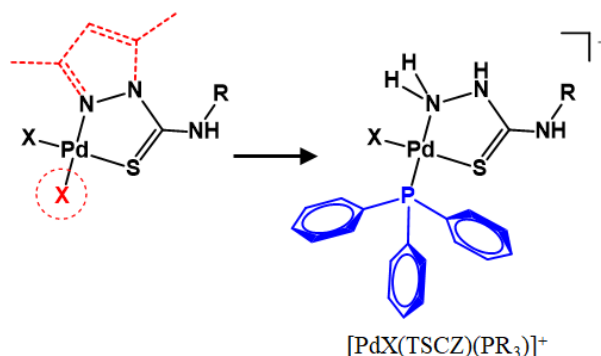


Ensaio de citotoxicidade evidenciaram que todos os compostos foram consideravelmente mais ativos (valores de IC_{50} variaram de 1,6 a 3,4 μM) contra as linhagens LM3 e LP07 que seus análogos $[\text{PdX}_2(\text{tmdmPz})]$. Alguns complexos foram capazes de interagir com o DNA na concentração de 10 μM . Entretanto, os resultados dos ensaios de citotoxicidade revelaram que todos os compostos são ativos em concentrações inferiores a 5 μM . Assim, outros alvos biológicos, além do DNA, podem estar envolvidos nos mecanismos citotóxicos destes complexos (BARRA et al., 2013).

Cabe destacar que a citotoxicidade dos complexos $[\text{PdCl}_2(\text{tmdmPz})]$ e $[\text{Pd}(\text{SCN})_2(\text{tmdmPz})]$ também foi avaliada contra as linhagens de células de carcinoma de ovário humano (A2780) e carcinoma de ovário humano resistente à cisplatina (A2780cisR) (BARRA et al., 2012). Comparado à cisplatina, o complexo $[\text{PdCl}_2(\text{tmdmPz})]$ apresentou praticamente o mesmo efeito citotóxico frente à A2780 e foi cerca de 10 vezes mais potente frente à linhagem resistente A2780cisR. O Fator de Resistência ($\text{FR} = \text{C}_{50}(\text{A2780cisR}) / \text{C}_{50}(\text{A2780})$) do $[\text{PdCl}_2(\text{tmdmPz})]$ foi de 0,9 ($\text{RF} < 1,5$), mostrando ausência de resistência cruzada. Por outro lado, o Índice Terapêutico ($\text{TI} = \text{DL}_{50} / \text{DE}_{50}$) do complexo $[\text{PdCl}_2(\text{tmdmPz})]$ ($\text{TI} = 1,2$) foi menor que o da cisplatina ($\text{TI} = 4,7$), indicando que o clorido-complexo é menos seletivo que a cisplatina. Face o exposto; os complexos do tipo $[\text{PdX}_2(\text{tmdmPz})]$ demonstraram ser tóxicos para células tumorais e células normais. A origem dessa elevada toxicidade deve estar relacionada provavelmente à presença de dois grupos abandonadores X na estrutura do complexo de paládio. No meio biológico; espera-se que esses ligantes X sejam hidrolisados para gerar espécies muito reativas e tóxicas.

Visando obter complexos mais estáveis cineticamente e, conseqüentemente, menos tóxicos, nosso grupo propôs realizar pequenas mudanças no arcabouço molecular desses complexos. A modificação inicial foi substituir um ligante aniônico (X) da estrutura dos complexos $[\text{PdX}_2(\text{tRdmPz})]$ ($\text{tRdmPz} = 3,5$ -dimetil-tiocarbamoilpirazóis) por uma fosfina terciária monodentada (PR_3), como a

trifenilfosfina e a simplificação da estrutura molecular do ligante tRdmPz, gerando assim tiossemicarbazidas N,S-quelantes (TSCZ) e complexos do tipo $[\text{PdX}(\text{TSCZ})(\text{PR}_3)]\text{X}$. O esquema abaixo resume as modificações estruturais e as fórmulas estruturais dos complexos obtidos.

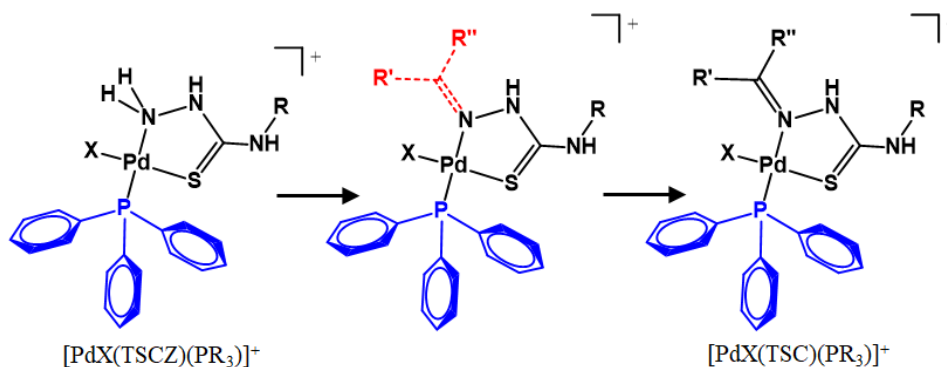


A síntese e investigação da atividade biológica dos complexos do tipo $[\text{PdX}(\text{TSCZ})(\text{PPh}_3)]\text{X}$ { PPh_3 = trifenilfosfina, TSCZ = 4-metil-3-tiossemicarbazida (4-MeT) e a 4-fenil-3-tiossemicarbazida (4-PhT)} foi descrita alguns anos mais tarde. Os complexos $[\text{PdX}(\text{TSCZ})(\text{PPh}_3)]\text{X}$ foram mais ativos que a cisplatina contra a linhagem LM3 enquanto que, contra a linhagem LP07; os compostos apresentaram um grau de citotoxicidade comparável ao da cisplatina. Em geral, os complexos $[\text{PdX}(\text{TSCZ})(\text{PPh}_3)]\text{X}$ foram capazes de modificar a mobilidade eletroforética do DNA circular em concentrações elevadas (100 μM). Diante destes resultados, fica evidenciado que o DNA não deve ser o alvo principal dessa classe de complexos, pois os mesmos só foram capazes de interagir somente na concentração de 100 μM , enquanto que os índices de citotoxicidade destas moléculas variaram entre 2,79-8,84 μM e 3,56-7,11 μM frente as células tumorais LM3 e LP07, respectivamente (ROCHA et al., 2013).

Buscando investigar possíveis alvos terapêuticos desses complexos além do DNA, nosso grupo iniciou estudos de inibição das enzimas DNA-topoisomerasas uma vez que estão presente em maior quantidade em células de rápida proliferação [FORTUNE & OSHEROFF, 2000], principalmente em células tumorais de pulmão, mama, próstata; sarcomas e neoplasias hematológicas [LARSEN; ESCARGUEIL; SKLADANOWSKI, 2003]. Como essas células tumorais se multiplicam mais rapidamente que as células normais, a ideia de ter estas enzimas como alvo está vinculada à maior seletividade destes agentes e consequentemente uma diminuição nos efeitos colaterais apresentados pela grande maioria dos fármacos utilizados atualmente. Os resultados indicaram que os compostos $[\text{PdI}(\text{PPh}_3)(4\text{-MeT})]\text{I}$ e

$[\text{PdX}(\text{PPh}_3)(4\text{-PhT})]\text{X}$ ($\text{X} = \text{Br}, \text{I}, \text{SCN}$) foram capazes de interromper a ação da enzima Top2 α sobre a estrutura super enovelada do DNA a partir de concentrações de 5 μM . Assim, sugere-se que a Top2 α seja um alvo em potencial destes complexos (ROCHA et al., 2016).

Considerando que o sítio da ATPase da Top2 seja um alvo promissor para esses complexos de paládio, foram realizados cálculos de ancoragem do complexo representativo $[\text{PdI}(\text{PPh}_3)(4\text{-MeT})]\text{I}$ no sítio do AMPPNP (PDB ID: 1ZXN) para auxiliar nossa compreensão sobre essa eventual competição com o ATP. Apesar da existência de interações favoráveis entre o complexo $[\text{PdI}(\text{PPh}_3)(4\text{-MeT})]\text{I}$ e o sítio de ligação, o arcabouço molecular do complexo não ocupou o bolsão do ATP de modo eficiente. Dessa forma, nosso grupo aplicou a metodologia de hibridização molecular no planejamento de novos complexos de paládio que sejam mais eficientes frente ao reconhecimento molecular do domínio ATPase. A primeira etapa objetivou substituir a tiossemicarbazida 4-MeT por uma tiossemicarbazona derivada do cinamaldeído (cTSC). A incorporação desse fragmento de cinamaldeído no átomo de N coordenado ao Pd resultaria em um efeito de inibição mais potente ao otimizar as interações com o bolsão hidrofóbico.

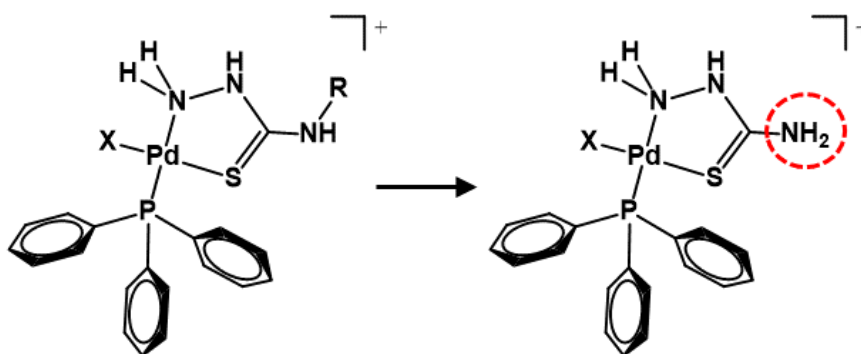


Os resultados dos ensaios de inibição da Top2 α mostraram que os complexos $[\text{PdCl}(\text{PPh}_3)(\text{cTSC})]\text{I}$ e $[\text{PdI}(\text{PPh}_3)(\text{cTSC})]\text{I}$ induziram a inibição em uma concentração de 25 μM enquanto que os complexos $[\text{PdX}(\text{PPh}_3)(\text{cTSC})]$ ($\text{X} = \text{NCS}, \text{NNN}$) o fizeram em 12,5 and 6,25 μM , respectivamente. A substituição do ligante 4MeT pela tiossemicarbazona não somente potencializou o efeito de inibição da Top2 α , mas também resultou em complexos mais ativos que a cisplatina ($\text{IC}_{50} = 19,6 \pm 4,2 \mu\text{M}$) contra células de câncer de mama MCF-7. Cabe destacar ainda que testes de toxicidade frente às células renais embrionárias humanas (HEK-293) foram

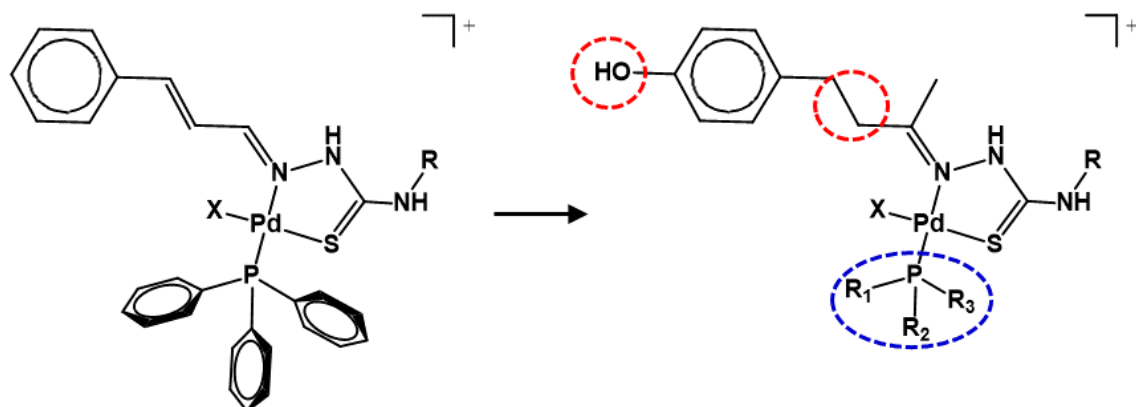
realizados, mostrando que os complexos $[\text{PdX}(\text{PPh}_3)(\text{cTSC})]$ ($\text{X} = \text{NCS}; \text{NNN}$) foram menos tóxicos que a cisplatina (ROCHA et al., 2019).

A partir do nosso conhecimento prévio à respeito das estruturas moleculares dos compostos de paládio descrito anteriormente, o presente trabalho tem como objetivo introduzir as pequenas variações nas estruturas dos protótipos $[\text{PdI}(\text{PPh}_3)(4\text{-MeT})]\text{I}$ e $[\text{PdX}(\text{PPh}_3)(\text{cTSC})]$. A partir desse ponto, deverá ser sintetizado um determinado número de compostos análogos cuja estrutura irá apresentar pequenas variações em relação ao composto original, visando assim deduzir quais partes da molécula são importantes para a atividade citotóxica e quais não são.

Pretende-se investigar o efeito da substituição da 4-metiltiossemicarbazida (4-MeT) por uma tiossemicarbazida não substituída (TSCZ) na atividade citotóxica dos complexos do tipo $[\text{PdX}(\text{PPh}_3)(\text{TSCZ})]\text{X}$. Resultados anteriores na família dos complexos contendo tiocarbamoilpirazóis mostraram que a presença de um grupo metílico no nitrogênio da tioamida afeta significativamente a atividade observada:



Outra vertente do trabalho visa estudar o efeito da substituição da cinamaldeídotiossemicarbazona (cTSC) pela tiossemicarbazona derivadas da frambiona {cetona encontrada na framboesa, N-Metil-2-[4-(4-hidróxifenil)butan-2-ilideno]hidrazina-1-carbotioamida (FMTSC)} na citotoxicidade dos complexos $[\text{PdX}(\text{PR}_3)(\text{FMTSC})]$.



Essa alteração tem como finalidade: i) aumentar a flexibilidade da cadeia carbônica a partir da substituição da insaturação HC=CH por $\text{-H}_2\text{C-CH}_2\text{-}$, permitindo assim uma melhor acomodação desse fragmento no bolsão hidrofílico da ATPase e da HSA; ii) acentuar a estabilização do complexo no bolsão hidrofílico de biomoléculas a partir da introdução de grupo -OH fenólico. Além disso, ancoragem do complexo no bolsão hidrofóbico do sítio da HSA pode ser potencializada pelo estabelecimento de interações mais favoráveis a partir da presença de diferentes grupos R das fosfinas terciárias (PR_3 = trifenilfosfina (PPh_3), tris(4-fluorofenil)fosfina (tfpp), tris(4-metoxifenil)fosfina (tmf), tris(4-metilfenil)fosfina (tpf), 4-metilfenildifenilfosfina (dpt), difenilpropilfosfina (PPh_2Pr) e triclohexilfosfina (PCy_3)).

5. Conclusão

O presente trabalho consistiu na obtenção, caracterização de onze complexos monometálicos de Pd^{II} inéditos na literatura. Os dados experimentais sugerem que, em todos os casos, a coordenação dos ligantes TSCZ e FMTSC ocorrera através do átomo de enxofre do grupo tiocarbonila e pelo nitrogênio azometínico. A difração de Raio X de monocristal de dois compostos confirmam a estrutura molecular dos complexos com geometria quadrado planar e presença de contra íon.

Os complexos (1-10) foram testados frente à linhagem câncer de mama MCF7 e a maioria se mostraram promissores, apresentando um índice citotóxico de metade do valor da cisplatina, isto é, todos os compostos foram mais citotóxicos que a cisplatina. Para a linhagem A549 foi observada atividade citotóxica moderado. Ambos ligantes livres TSCZ e FMSC não apresentam atividade citotóxica, ao contrário do que ocorreu com os complexos, mostrando que a atividade depende diretamente da coordenação ao metal.

As variações na estrutura do protótipo original (ROCHA et al., 2013) resultaram em uma variação citotóxica nos complexos 1-4. Como observado entre os trabalhos de Moura (2016) e Rocha et al. (2010), no qual os complexos que possuíam metila eram consideravelmente mais ativos, o mesmo ocorre com os compostos (TSCZ) dessa tese quando comparados com Rocha et al. (2013). Os compostos 1-4 apresentam uma diminuição da atividade citotóxica (16,22-20,28 μM), apesar disso continuam promissores pois se mostram mais ativos que a cisplatina frente a linhagem MCF-7 (52,22 μM).

Quando comparamos os resultados obtidos dos compostos de cinamaldeído de Rocha et al. 2016 para linhagem MCF-7 (8,78-10,63 μM) com os compostos 5-10 (15,40-30,21 μM), é notável a maior citotoxicidade, sugerindo que a estratégia de mobilidade da cadeia lateral, assim como o incremento de substituintes de natureza eletrônica distinta no carbono imínico (como grupos metilas), ou mesmo a presença de grupos polares que podem vim a formar ligações de hidrogênio (como grupo hidroxila), não é tão satisfatória.

Os complexos mononucleares avaliados frente a interação com o DNA por titulação espectroscópica, dicroísmo circular e competição com Hoescht-33258, sugerem que a interação, nas concentrações testadas, entre o ct-DNA e os complexos de paládio ocorram por meio de ligações com o sulco do DNA por interações

eletrostáticas como ligações de hidrogênio e/ou forças de Van der Waals. Mostrando que o complexo provoca mudanças conformacionais na estrutura do DNA diferentes daquelas induzidas pela cisplatina. Com isso, acredita-se que o DNA seja um dos alvos moleculares destes complexos e exerça influência nas atividades biológicas.

No estudo de interação com a HSA por dicroísmo circular e titulação espectrofluorimétrica, os resultados corroboram indicando que houve a formação da ligação complexo-HSA. A constante de formação aparente (K_b), que expressa a afinidade na formação de adutos entre a HSA e o supressor, se apresenta como forte/moderada suficiente para que o complexo possa ser transportado pela proteína, no plasma sanguíneo, com eficiência e apresenta uma distribuição *in vivo* adequada para que sejam liberados. Além disso, foi evidenciado que os complexos se ligam a biomolécula por apenas um sítio de ligação na estrutura, provável na região do triptofano.

6. Referências

- ABBADY, M. A. et al. Syntheses of new unsymmetrical and symmetrical diaryl-sulphides and diarylsulphones containing thiazoliny and thiazolidinonyl moieties using 4,4'-diacetyldiphenylsulphide. **Molecules**, v. 8, p. 622-641, 2003.
- ABOU-ZIED, O. K. et al. Binding of hydroxyquinoline probes to human serum albumin: combining molecular modeling and Förster's resonance energy transfer spectroscopy to understand flexible ligand binding. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 117, n. 4, p. 1062-1074, 2013.
- ABRAS, A. et al. Spectroscopic studies of metal complexes containing π -delocalized sulfur ligands. Mössbauer and kinetic studies of iron(II) and iron(III) complexes of the antitumor agent 2-formylpyridine thiosemicarbazone. **Inorganic Chimica Acta**, v. 172, n. 1, p. 113-127, 1990.
- AFRASIABI, Z. et al. Transition metal complexes of phenanthrenequinone thiosemicarbazone as potential anticancer agents: synthesis, structure, spectroscopy, electrochemistry and in vitro anticancer activity against human breast cancer cell-line, T47D. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 95, n. 4, p. 306-314, 2003.
- AHLUWALIA, V.K.; MADHU C. **Medicinal Chemistry**. India: Ane Books, 2008, 982 p.
- ALAMA, A. et al. Organometallic compounds in oncology: implications of novel organotin as antitumor agents. **Drug Discovery Today**, v. 14, n. 9-10, p. 500-508, 2009.
- ALLEN, T. M. Ligand-targeted therapeutics in anticancer therapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 2, n. 10, p. 750-763, 2002.
- ALLMAN, T.; GOEL, R. G. The basicity of phosphines. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 60, n. 6, p. 716-722, 2011.
- ALMEIDA, S. M. V. de. et al. Compostos coordenados híbridos de platina no tratamento do câncer. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas Aplicadas**, v. 35, p. 337-345, 2014.
- AMOROSO, D.; YAP, G. P. A.; FOGG, D. E. The life, death, and ROMP activity of ruthenium complexes containing the basic, chelating diphosphine bis(dicyclohexyl)-1,4-phosphinobutane. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 79, n. 5-6, p. 958-963, 2001.
- APPLETON, T. G. et al. NMR Study of the Reactions of the cis-diamminediaqua-platinum(II) cation with glutathione and amino acids containing a thiol group. **Inorganic Chemistry**, v. 28, p. 2030-2037, 1989.
- ARANCIBIA, R. et al. Palladium (II) and platinum (II) complexes containing organometallic thiosemicarbazone ligands: synthesis, characterization, X-ray structures and antitubercular evaluation. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 55, p. 139-142, 2015.
- ATKINS, P. W.; PAULA, J. **Physical chemistry**. 3th ed. Oxford: Oxford University Press, 2006, 908 p.
- ATKINS, P. et al. **Inorganic chemistry**. 5th ed. Oxford: Oxford University Press, 2010, 824 p.
- AYYANNAN, G. et al. Biological evaluation of organometallic palladium(II) complexes containing 4-hydroxybenzoic acid (3-ethoxy-2-hydroxybenzylidene)hydrazide: synthesis, structure, DNA/protein binding, antioxidant activity and cytotoxicity. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 3, n. 5, p. 1-13, 2016.

- BACHER, F. et al. Copper(II) complexes with highly water-soluble L-and D-proline–thiosemicarbazone conjugates as potential inhibitors of topoisomerase II α . **Inorganic Chemistry**, v. 52, p. 8895-8908, 2013.
- BAILEY, R. A. et al. Infrared spectra of complexes of the thiocyanate and related ions coordination. **Chemistry Reviews**, v. 6, p. 407-445, 1971.
- BALL, D. W. **Físico-Química**, vol 2. São Paulo: Editora Pioneira Thomson Learnin, 2005, 877 p.
- BARNARD, P. J.; BERNERS-PRICE, S. J. Targeting the mitochondrial cell death pathway with gold compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 251, p. 1889-1902, 2007.
- BARRA, C. V. et al. Structure, cytotoxic activity and DNA binding of Pd(II) complexes bearing N'-methyl-1-thiocarbamoyl-3,5-dimethylpyrazole. **International Symposium on Metal Complexes 2012 (ISMEC2012)**.
- BARRA, C. V. et al. Synthesis, cytotoxic activity and DNA interaction of Pd(II) complexes bearing N--methyl-3,5-dimethyl-1-thiocarbamoylpyrazole. **Polyhedron**, v. 65, p. 214-220, 2013.
- BARRA, C. V. **Novos complexos de 'Pd'(II): síntese, caracterização e efeito dos ligantes na citotoxicidade e interação com DNA**. 2014.165 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2014.
- BARRA, C. V.; NETT A. V. G. Interações entre Complexos Antitumorais e o DNA e suas Ferramentas de Análise: um Enfoque nos Metalointercaladores. **Revista Virtual de Química**, v. 7, p. 1998-2016, 2015.
- BARRA C. V. et al. DNA binding, topoisomerase inhibition and cytotoxicity of palladium(II) complexes with 1,10-phenanthroline and thioureas. **Inorganic Chemistry Acta**, v. 446, p. 54-60, 2016.
- BARREIRO E. et al. Synthesis, structure and cytotoxicity of triphenylphosphinegold(I) sulfanylpropenoates. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 102, p. 184-192, 2008.
- BARREIRO, E. J.; FRAFGA, C. A. M. **Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. 3th ed. Porto Alegre: Artmed, 2015, 608 p.
- BAVIN, E. M. et al. The tuberculostatic activity of some thiosemicarbazones. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 2, n. 1, p. 764-772, 1950.
- BEHRENS, P. Q., SPIEKERMAN, A. M.; BROWN, J.R. Structure of human serum albumin. **Federation Proceedings**, v. 34, n. 3, p. 591, 1975.
- BENESI, H. A.; HILDEBRAND, J. H. A Spectrophotometric investigation of the interaction of iodine with aromatic hydrocarbons. **Journal American of Chemical Society**, v. 71, p. 2703-2707, 1949.
- BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. P.; BARREIRO, E. J. Uma visão da química bioinorgânica medicinal. **Química Nova**, v. 30, n. 8, p. 2062-2067, 2007.
- BERALDO, H. Semicarbazonas e tiosemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos. **Química Nova**, v. 27, n. 3, p. 461-471, 2004.
- BERALDO, H.; GAMBINO, D. The wide pharmacological versatility of semicarbazones, thiosemicarba-zones and their metal complexes. **Mini-reviews in medicinal chemistry**, v. 4, n. 1, p. 31-39, 2004.
- BERALDO, H. Contribuições da química inorgânica para a química medicinal. Cadernos temáticos de Química Nova na Escola, n. 6, p. 4-6, 2005.
- BERNERS-PRICE, S. J.; SADLER, P. J. Phosphines in medicine. **Chemistry Britain**, v. 23, n. 6, p. 541-544, 1987.
- BHARTI, N. et al. Synthesis and in vitro antiprotozoal activity of 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 12, n. 23, p. 3475-3478, 2002.

- BHARTI, N. et al. New palladium(II) complexes of 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazones. synthesis, spectral studies and in vitro anti-amoebic activity. **Bioorganic Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 13, p. 2923-2929, 2003.
- BILBREY, J. A. et al. Exact Ligand Solid Angles. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 9, n. 12, p. 5734-5744, 2013.
- BLACKBURN, M. et al. **Nucleic Acids in Chemistry and Biology**. 3th ed. New York: Oxford University Press, 1997, 470 p.
- BLACKER, A. J. et al. Use of tricyclohexylphosphine to control regiochemistry in palladium-catalyzed allylic alkylation. **Organic Letters**, v. 1, n. 12, p. 1969-1971, 1999.
- BORCH, R. F.; PLEASANTS, M. E. Inhibition of cis-platinum nephrotoxicity by diethyldithiocarbamate rescue in a rat model. **Proceedings of the National Academy of Science**, v.76, n. 12, p. 6611-6614, 1979.
- BRINK A. **Rhodium (I) Betadiketonate complexes as model catalysts in methanol carbonylation**. MSc dissertation. University of the Free State, 2007.
- BROCKMAN, R. W. et al. Heterocyclic thiosemicarbazones: correlation between structure, inhibition of ribonucleotide reductase, and inhibition of DNA viruses. **Experimental Biology and Medicine**, v. 133, n. 2, p. 609-614, 1970.
- BURT, C. T. **Phosphorus NMR in biology**. New York: Taylor & Francis Group, 1987, 21 p.
- BUSH, R. C., ANGELICI, R. J. Phosphine basicities as determined by enthalpies of protonation. **Inorganic Chemistry**, v. 27, p. 681-686, 1988.
- BUTOUR, J. L. et al. Palladium (II) compounds with potential antitumour properties and their platinum analogues: a comparative study of the reaction of some orotic acid derivatives with DNA in vitro. **Chemico Biological Interactions**, v. 104, n. 2-3, p. 165-178, 1997.
- CAIRNS, R.; PAPANDREOU, I.; DENKO, N. Overcoming physiologic barriers to cancer treatment by molecularly targeting the tumor microenvironment. **Molecular Cancer Research**, v. 4, n. 2, p. 61-70, 2006.
- CARADONNA, J. P. et al. The antitumor drug cis- dichlorodiammineplatinum forms an intrastrand d(GpG) crosslink upon reaction with [d(ApGpGpCpCpT)]₂. **Journal of the American Chemical Society**, v. 104, n. 21, p. 5793-5795, 1982.
- CARTER, D. C. e HO, J. X. Structure of serum albumin. **Advance Protein Chemistry**, v. 45, p. 153-203, 1994.
- CASAS, J. S.; TASENDE, M. S. G.; SORDO, J. Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. A structural review. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 209, n. 1, p. 197-261, 2000.
- CASAS, J. S. et al. New Pd(II) and Pt(II) complexes with N,S-chelated pyrazolonate ligands: Molecular and supramolecular structure and preliminary study of their in vitro antitumoral activity. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 102, p. 33-45, 2008.
- CASTIÑEIRAS, A. et al. Supramolecular architecture in gold(I) and gold(III) 2-pyridineformamide thiosemicarbazone complexes by secondary interactions: synthesis, structures, and luminescent properties. **Crystal Growth Design**, v. 12, p. 1432-1442, 2012.
- CHABNER, B. A.; ROBERTS, T. G. Chemotherapy and the war on cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 5, p. 65-72, 2005.
- CHAKRABORTY, S.; RAHMAN, T. The difficulties in cancer treatment. **E cancer medical science**, v. 6, p. 1-5, 2012.

- CHANG, Y.; CHEN, C. K.; HOU M. Conformational changes in DNA upon ligand binding monitored by circular dichroism. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 13, p. 3394-3413, 2012.
- CHATTOPADHYAY, D. et al. Structure of 1-(3,4-dichlorophenyl)-4-methylthiosemicarbazide. **Acta Crystallographica**, v. 45, n. 2, p. 314-317, 1989.
- CHEN, Z. et al. Comparison of DNA binding and cleavage abilities between mono- and trinuclear copper(II) complexes of benzimidazole derivatives. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 11, n. 11, p. 1392-1396, 2008a.
- CHEN, L-M. et al. Experimental and theoretical studies on the DNA-binding and spectral properties of water-soluble complex $[Ru(MeIm)_4(dpq)]^{2+}$. **Journal of Molecular Structure**, v. 881, n. 1-3, p. 156-166, 2008b.
- CHOI, M. -K.; KIM D. -D. Platinum transporters and drug resistance. **Archives of Pharmacal research**, v. 29, n. 12, p. 1067-1073, 2006.
- CHRISTLIEB, M.; DILWORTH, J. R. Ligands for molecular imaging: the synthesis of bis(thiosemicarbazone) ligands. **Chemistry European Journal**, v. 12, n. 24, p. 6194-6206, 2006.
- CIENFUEGOS, F., VAITSMAN, D. **Análise Instrumental**. 2th ed. Rio de Janeiro: Editora Interciência, 2000, 146 p.
- CLAVIER, H.; NOLAN, S. P. Percent buried volume for phosphine and N-heterocyclic carbene ligands: steric properties in organometallic chemistry. **Chemical Communications**, v. 46, p. 841-861, 2010.
- COOPER, G. M. **The cancer book: a guide to understanding the causes, prevention, and treatment of cancer**. Boston: Jones and Bartlett, 1993, 236 p.
- COSAERT, J.; QUOIX, E. Platinum drugs in the treatment of non-small-cell lung cancer. **British Journal Cancer**, v. 87, n. 8, p. 825-833, 2002.
- CUNHA, S.; SILVA, T. L. da. One-pot and catalyst-free synthesis of thiosemicarbazones via multicomponent coupling reactions. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 18, p. 2090-2093, 2009.
- DESANTIS, C. E. et al. Cancer treatment and survivorship statistics. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 64, n.4, p. 252-271, 2014.
- DEVITA, V. T.; CHU, E. A history of cancer chemotherapy. **Cancer research**, v. 68, n. 21, p. 8643-8653, 2008.
- DHAR, S.; LIPPARD, S. J. Mitaplatin, a potent fusion of cisplatin and the orphan drug dichloroacetate. **Proceedings of the national Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, p. 22199, 2009.
- DHAR, S.; LIPPARD, S. J. **Current status and mechanism of action of platinum based anticancer drugs. Bioinorganic medicinal chemistry**. New York, 2011, 79-95 p.
- DING, F. et al. A study of the binding of C.I. Mordant red 3 with bovine serum albumin using fluorescence spectroscopy. **Dyes and Pigments**, v. 82, p. 65-70, 2009.
- DIVSALAR, A. et al. Investigation on the Interaction of newly designed anticancer Pd(II) complexes with different aliphatic tails and human serum albumin. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 113, p. 14035-14042, 2009.
- DU, X. et al. Synthesis and structure-activity relationship study of potent trypanocidal thiosemicarbazone inhibitors of the Trypanosomal Cysteine Protease Cruzain. **Journal Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 13, p. 2695-2707, 2002.
- DUPONT, J. Economia de átomo, engenharia molecular e catálise organometálica bifásica: conceitos moleculares para tecnologias limpas. **Química Nova**, v. 23, n. 6, p. 825-831, 2000.

- DY, G. K.; ADJEI, A. A. Systemic cancer therapy: Evolution over the last 60 years. **Cancer**, v. 113, p. 1857-1887, 2008.
- ELLEDGE, S. J.; ZHOU, Z.; ALLEN, J. B. Ribonucleotide reductase: regulation, regulation, regulation. **Trends Biochemical Sciences**, v. 17, n. 3, p. 119-123, 1992.
- ELLIS, K. **Shattering the cancer myth: a positive guide to beating cancer**. 4th ed. Madrid: Self-Publishing, 2013, 470 p.
- ELSAYED, A. M. et al. Transition metal complexes of 2-formylpyridinethiosemicarbazone (HFpyTSC) and X-ray crystal structures of $[Pd(FpyTSC)(PPh_3)]PF_6$ and $[Pd(FpyTSC)(SCN)]$. **Inorganica Chimica Acta**, n. 363, p. 2526-2532, 2010.
- ERGENÇ, N. et al. Synthesis and hypnotic activity of new 4-thiazolidinone and 2-thioxo-4,5-imidazolidinedione derivatives. **Archiv der Pharmazie**, v. 332, n. 10, p. 343-347, 1999.
- ESPÍNDOLA et al. Synthesis and structure activity relationship study of a new series of antiparasitic aryloxy thiosemicarbazones inhibiting Trypanosoma cruzi cruzain. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 101, p. 818-835, 2015.
- FARIAS, R. F. De. **Química de coordenação: fundamentos e atualidades**. 2th ed. São Paulo: Editora átomo, 2009, 317 p.
- FARRELL, N. P. **Transition metal complexes as drug and chemotherapeutic agents**. Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1989, 291 p.
- FEHLHAMMER, W. P.; DAHL, L. F. Structural characterization of the di- μ -azido-bis(diazidopalladate(II)) anion, $[Pd_2(N_3)_6]^{2-}$. Stereochemical similarity between stable bridging azide ligands of the N-diazonium type and terminal azide ligands. **Journal of the American Chemical Society**, v. 94, n. 10, p. 3377-3382, 1972.
- FRENCH, F. A.; BLANZ, E. J. J. The carcinostatic activity of alpha-(N) heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones. I. Isoquinoline-1-carboxaldehyde thiosemicarbazone. **Cancer Research**, v. 25, n. 9, p. 1454-1458, 1965.
- FONTES, A. P. S.; DE ALMEIDA, S. G.; NADER, L. A. Compostos de platina em quimioterapia do câncer. **Química Nova**, v. 20, p. 398-406, 1997.
- FONTES, A. P. S.; CÉSAR, E. T.; BERALDO, H. A química inorgânica na terapia do câncer. **Química Nova na Escola** (cadernos temáticos), n.6, 2005.
- FUCHS, F. D. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010, 1284 p.
- GABBIANI, C.; CASINI, A.; MESSORI, L. Gold(III) compounds as anticancer drugs. **Gold Bull**, v. 40, p. 73-81, 2007.
- GALKINDA, P. A.; PROSKURNIN, M. A. Supramolecular interaction of transition metal complexes with albumins and DNA: Spectroscopic methods of estimation of binding parameters. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 4150, p. 1-25, 2018.
- GANDIN, V. et al. Cytotoxicity in human cancer cells and mitochondrial dysfunction induced by a series of new copper(I) complexes containing tris(2-cyanoethyl) phosphines. **Biochemical Pharmacology**, v. 79, p. 90-101, 2010.
- GARBETT, N. C.; RAGAZZON, P. A.; CHAIRES, J. B. Circular dichroism to determine binding mode and affinity of ligand-DNA interactions. **Nature Protocols**, v. 2, n. 12, p. 3166-3172, 2007.
- GARRETT, R. H.; GRISHAM, C. M. **Biochemistry**. 3th ed. Belmont: Thomas Brooks/Cole, 2005, 1085 p.
- GIBSON, D. The mechanism of action of platinum anticancer agents - what do we really know about it?. **Dalton Transactions**, n. 48, p. 10681-10689, 2009.
- GILLET J. P.; GOTTESMAN, M.M. Mechanisms of multidrug resistance in cancer. **Methods Molecular Biology**, v. 596, p. 47-76, 2010.

- GODOY NETTO, A. V. de. **Síntese e caracterização estrutural de compostos de coordenação de paládio(II) contendo pirazóis e pseudohaletos**. 1999. 132 f. Dissertação (Mestrado em Química) -Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 1999.
- GOLUB, A. M.; KOHLER, H.; SKOPENKO, V. V. **Chemistry of pseudohalides**. Amsterdam: Elsevier, 1986. 479 p.
- GONÇALVES, A. C. R. et al. Pt^{II}, Pd^{II} and Au^{III} complexes with a thiosemicarbazone derived from diacetylmonooxime: Structural analysis, trypanocidal activity, cytotoxicity and first insight into the antiparasitic mechanism of action. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, 2017.
- GONZALEZ, V. M. et al. Is cisplatin-induced cell death always produced by apoptosis. **Molecular Pharmacology**, v. 59, n. 4, p. 657-663, 2001.
- GOTTESMAN, M. M. Mechanisms of cancer drug resistance. **Annual review of medicine**, v. 53. n.1, p. 615-627, 2002.
- GRAY, M. Circular Dichroism Spectroscopy of DNA. **Methods in Enzymology**, v. 211, p. 389-406, 1992.
- GREENBAUM, D. C. et al. Synthesis and structure-activity relationships of parasitocidal thiosemicarbazone cysteine protease inhibitors against plasmodium falciparum, trypanosoma brucei, and trypanosoma cruzi. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, p. 3212-3219, 2004.
- GUIZADO, T. Analysis of the structure and dynamics of human serum albumin. **Journal of Molecular Modeling**, v. 20(10):2450, p. 1-13, 2014.
- GUO, Z.; SADLER, P. J. Metals in Medicine. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 38, n. 11, p. 1512-1531, 1999a.
- GUO, Z.; SADLER, P. J. Medicinal Inorganic Chemistry. **Advances in Inorganic Chemistry**, v. 49, p. 183-306, 1999b.
- HAAV, K. et al. Basicity of phosphanes and diphosphanes in acetonitrile. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 11, p. 2167-2172, 2012.
- HALL, I. H. et al. Cytotoxicity of copper and cobalt complexes of furfural semicarbazone and thiosemicarbazone derivatives in murine and human tumor cell lines. **Pharmazie**, v. 55, n. 12, p. 937-941, 2000.
- HAMBLEY, T.W. Developing new metal-based therapeutics: challenges and opportunities. **Dalton Transactions**, v. 43, p. 4929-4937, 2007a.
- HAMBLEY, T. W. Chemistry-metal-based therapeutics. **Science**, v. 318, n. 5855, p. 1392-1393, 2007b.
- HAMEED, A. et al. Me₃N-promoted synthesis of 2,3,4,4a-tetrahydroxanthene-1-one: preparation of thiosemicarbazone derivatives, their solid state self-assembly and antimicrobial properties. **New Journal of Chemistry**, v. 39, n. 12, p. 9351-9357, 2015.
- HANG, H. C; BERTOZZI, C. R. Chemoselective approaches to glycoprotein assembly. **Accounts of Chemical Research**, v. 34, n. 9, p. 727-736, 2001.
- HARTWIG, J. F. **Organotransition metal chemistry: from bonding to catalysis**. Sausalito Calif: University Science Books, 2010, 1160 p.
- HAVEL, H. A. **Spectroscopic methods for determining protein structure in solution**. Wiley-VCH, New York, 1995, 264 p.
- HE, X. M.; CARTER, D. C. Atomic structure and chemistry of human serum albumin. **Nature**, v. 358, p. 209-215, 1992.
- HE, J. et al. Phosphodiester hydrolysis and specific DNA binding and cleavage promoted by guanidinium-functionalized zinc complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 103, n. 5, p. 851-858, 2009.

- HEFFETER, P. et al. Resistance against novel anticancer metal compounds: differences and similarities. **Drug Resistance Updates**, v. 11, n. 1-2, p. 1-16, 2008.
- HOSSAIN, A. G. M.; NAGAOKA, T.; OGURA, K. Electrocatalytic reduction of carbon dioxide by substituted pyridine and pyrazole complexes of palladium. **Electrochimica Acta**, v. 41, n. 17, p. 2773-2789, 1996.
- HOUSMAN, G. et al. Drug resistance in cancer: an overview. **Cancers**, v. 6, n. 3, p. 1769-1792, 2014.
- HUANG, S. et al. Thermodynamic investigation of the interaction between the $[(\eta^6\text{-p-cymene})\text{Ru}(\text{benzaldehyde-N4-phenylthiosemicarbazone})\text{Cl}]\text{Cl}$ anticancer drug and ct-DNA: multispectroscopic and electrochemical studies. **RSC Advances**, v. 5, n. 53, p. 42889-42902, 2015.
- HUHEEY, J. E.; KEITER, E. A.; KEITER, R. L. **Inorganic chemistry: principles of structure and reactivity**. 4th ed. New York: HarperCollins, 1993, 964 p.
- HUSAIN, M. et al. Interaction of indomethacin with calf thymus DNA: a multi-spectroscopic, thermodynamic and molecular modelling approach. **MedChemComm**, v. 8, n. 9, p. 1283-1296, 2017.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER José Alencar Gomes da Silva. **ABC DO CÂNCER: abordagens básicas para o controle do câncer**. Rio de Janeiro: Inca, 2012. 129 p. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/abc_do_cancer_2ed.pdf>. Acesso em: 06 set. 2019.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acesso em: 04 fev. 2020.
- ISAB, A. A. et al. ^{13}C , ^{15}N and ^{31}P NMR study of the disproportionation of cyanogold(I) complexes: $[\text{R}_3\text{PAu}^{13}\text{C}^{15}\text{N}]$. **Polyhedron**, v. 18, n. 10, p. 1401-1409, 1999.
- JAMES, S. L. Phosphines as building blocks in coordination-based self-assembly. **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 6, p. 1744-1758, 2009.
- JOAUD, E. M. et al. Synthesis, structural and spectral studies of 5-methyl 2-furaldehydethiosemicarbazone and its Co, Ni, Cu and Cd complexes. **Polyhedron**, v. 20, n. 1-2, p. 67-74, 2001.
- JONES, C. J. **A química dos elementos dos blocos d e f**. Porto Alegre: Bookman, 2002, 184 p.
- JOSEPH, M. et al. Structural, antimicrobial and spectral studies of copper(II) complexes of 2-benzoylpyridine n(4)-phenyl thiosemicarbazone. **Polyhedron**, n. 25, p. 61-70, 2006.
- JOVER, J.; CIRERA, J. Computational assessment on the Tolman cone angles for P-ligands. **Dalton Transactions**, v. 48, p. 2-34, 2019.
- KALAIVANI, P. et al. Influence of terminal substitution on structural, DNA, protein binding, anticancer and antibacterial activities of palladium(II) complexes containing 3-methoxy salicylaldehyde-4(N) substituted thiosemicarbazones. **Dalton Transactions**, v. 41, p. 2486-2499, 2012.
- KALANUR, S. S.; SEETHARAMAPPA, J.; KALALBANDI, V. K. A. Characterization of interaction and the effect of carbamazepine on the structure of human serum albumin. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 53, p. 660-666, 2010.

- KAPDI, A. R.; FAIRLAMB, I. J. S. Anti-cancer palladium complexes: a focus on PdX_2L_2 , palladacycles and related complexes. **Chemistry Society Reviews**, n. 43, v. 13, p. 4751-4777, 2014.
- KAZEMI, Z. Synthesis, characterization, crystal structure, DNA- and HSA-binding studies of a dinuclear Schiff base Zn(II) complex derived from 2-hydroxynaphtaldehyde and 2-picolyamine. **Journal of Molecular Structure**, v. 1096, p. 110-120, 2015.
- KELLAND, L.R.; FARELL N.P. **Platinum-based drugs in cancer therapy**. Humana Press Inc. Totowa: New Jersey, 2000, 341 p.
- KELVIN, J. F.; TYSON, L. B. **100 Questions and Answers About Cancer Symptoms and Cancer Treatment Side Effects**. 2th ed. Kindle Edition: Jones and Bartlett Publishers, 2011, 249 p.
- KESSEL, D.; BOTTERILL, V.; WODINSKYI, I. Uptake and retention of daunomycin by mouse leukemic cells as factors in drug response. **Cancer Research**, v. 28, n. 5, p. 938-941, 1968.
- KHAN, A. Y.; HOSSAIN, M.; KUMAR, G. S. Binding of plant alkaloids berberine and palmatine to serum albumins: a thermodynamic investigation. **Molecular Biology Reports**, v. 40, n. 1, p. 553-566, 2013.
- KHANYE, S. D. et al. Gold (I) derived thiosemicarbazone complexes with rare halogen-halogen interaction-reduction of $[\text{Au}(\text{damp-C1,N})\text{Cl}_2]$. **Dalton Transactions**, v. 39, n. 10, p. 2697-2700, 2010.
- KOCH, O.; STUTTGEN, G. Clinical and experimental studies on the effects of thiosemicarbazones. **Naunyn Schmiedebergs Archiv Exp Pathologie und Pharmakologie**, v. 210, n. 4-5, p. 409-423, 1950.
- KOOLMAN, J.; RËOHM, K. -H. **Color atlas of biochemistry**. 2th ed. New York: Thieme Stuttgart, 2005, 467 p.
- KOVALA-DEMERTZI, D. et al. Palladium(II) complexes of 2-acetylpyridine $\text{N}(4)$ -propyl, $\text{N}(4)$ -dipropyl- and 3-hexamethyleneiminylthiosemicarbazones with potentially interesting biological activity. Synthesis, spectral properties, antifungal and in vitro antitumor activity. **Polyhedron**, v. 16, n. 20, p. 3625-3633, 1997.
- KÜÇÜKGÜZEL, G. et al. Synthesis and biological activity of 4-thiazolidinones, thiosemicarbazides derived from diflunisal hydrazide. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, p. 353-359, 2006.
- KUNE, G. A. To-day's drugs: methisazone. **British Medical Journal**, v. 2, n. 5409, p. 621, 1964.
- LAKOWICZ, R. L. **Principles of Fluorescence Spectroscopy**. 7th ed. India: Springer Science, 2006, 954 p.
- LEEUEWEN, V.; PIET, W. N. M. **Homogeneous catalysis: understanding the art**. Holanda: Springer Netherlands, 2004, 408 p.
- LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 5th ed. São Paulo: Sarvier, 2011, 1202 p.
- LEMMA, K.; SHI, T.; ELDING, L. I. Kinetics and mechanism for reduction of the anticancer prodrug trans, trans, trans- $[\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(\text{c-C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)(\text{NH}_3)]$ (JM335) by thiols. **Inorganic Chemistry**, v. 39, n. 8, p. 1728-34, 2000.
- LENERO, K. A. et al. Ruthenium Dihydrogen Complexes with Wide Bite Angle Diphosphines. **Inorganic Chemistry**, v. 42, p. 2859-2866, 2002.
- LESSA, J. A. et al. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones: Cytotoxic activity in nanomolar doses against malignant gliomas. **European Journal Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 12, p. 5671-5677, 2010.

- LESSA, J. A.; BERALDO, H. Antimony(III) complexes with pyridine-derived thiosemicarbazones: structural studies and investigation on the antitrypanosomal activity. **Polyhedron**, n. 30, p. 372-380, 2011.
- LESSA, J. et al. Spectroscopic and electrochemical characterization of gold(I) and gold(III) complexes with glyoxaldehyde bis(thiosemicarbazones): cytotoxicity against human tumor cell lines and inhibition of thioredoxin reductase activity. **Biomaterials**, v. 25, n. 3, p. 587-598, 2012.
- LI, G. et al. DNA condensation induced by metal complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 281, p. 100-113, 2014.
- LISSI, E.; CALDER, C.; CAMPOS, A. Evaluation of the Number of Binding Sites in Proteins From Their Intrinsic Fluorescence: Limitations and Pitfalls. **Photochemistry and Photobiology**, v. 89, p. 1413-1416, 2013.
- LIU, R. et al. Study on the interaction between salvianic acid A sodium and bovine serum albumin by spectroscopic methods. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 78, p. 535-1539, 2011.
- LIU, Y. et al. NME₂ reduces proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells to limit metastasis. **Plos One**, v. 10, n. 2, p. 1-14, 2015.
- LOBANA, T. S. et al. Symmetrisation, isomerism and structural studies on novel phenylmercury(II) thiosemicarbazones: correlation of the energy barrier to rotation of the amino group with the bonding parameters of the thioamide group. *Journal of the Chemical Society*, **Dalton Transaction**, n. 22, p. 4289-4299, 1997.
- LOBANA, T. S. et al. Bonding trends of thiosemicarbazones in mononuclear and dinuclear copper(I) complexes: syntheses, structures, and theoretical aspects. **Inorganic Chemistry**, v. 45, p. 1535-1542, 2006a.
- LOBANA, T. S. et al. Synthesis, crystal structures and multinuclear NMR spectroscopy of copper(I) complexes with benzophenone thiosemicarbazone. **Polyhedron**, v. 25, p. 2755-2763, 2006b.
- LOBANA, T. S. et al. Thiosemicarbazones of ruthenium(II): Crystal structures of [bis(diphenylphosphino)butane][bis(pyridine-2-carbaldehydethiosemicarbazonato)]ruthenium(II) and [bis(triphenylphosphine)][bis(benzaldehydethiosemicarbazonato)]ruthenium(II). **Polyhedron**, v. 25, p. 2897-2903, 2006c.
- LOBANA, T. S. et al. S. Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals-An overview. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, p. 977-1055, 2009a.
- LOBANA, T. S. et al. The influence of substituents at C2 carbon of thiosemicarbazones on the bonding pattern of bis(diphenylphosphino)alkanes in palladium(II) complexes. **Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie**, v. 635, p. 1447-1453, 2009b.
- LOVESCU, A. et al. A combined binding mechanism of nonionic ethoxylated surfactants to bovine serum albumin revealed by fluorescence and circular dichroism. **Journal of Photochemistry & Photobiology B: Biology**, v. 153, p. 198-205, 2015.
- LUDWIG, J. A. et al. Selective toxicity of NSC73306 in MDR1-positive cells as a new strategy to circumvent multidrug resistance in cancer. **Cancer Research**, v. 66, n. 9, p. 4808-4815, 2006.
- MACKENZIE, R. C. De Calore: Prelude to thermal analysis. **Thermochimica Acta**, v. 73, p. 251-306, 1984.
- MAIA, P. I. S. et al. Gold(III) complexes in medicinal chemistry. **Dalton Transactions**, v. 6, n. 13, p. 1515-1536, 2017.

- MARINO, M. et al. Synthesis and crystal structure analysis of ferrocenylthiosemicarbazone complexes of palladium(II): unusual σ Pd-C bond cleavage. **Polyhedron**, n. 25, p. 1449-1456, 2006.
- MARTIN, R. B.; MARIAM, Y. H. **Metal Ions in Biological Systems**. New York: Marcel Decker, v.18, 1979, 369 p.
- MARZANO, C. et al. Gold (III)-dithiocarbamate anticancer agents: activity, toxicology and histopathological studies in rodents. **International Journal of Cancer**, v. 129, n. 2, p. 487-496, 2011.
- MARZILLI, L. G. Metal complexes of nucleic acid derivatives and nucleotides: binding sites and structures. **Advance inorganic biochemistry**, v. 3, p. 47-85, 1981.
- MATHEW, M.; PALENIK, G. J. Structure of trans-diiodobis(triphenylstibine)palladium(II) and observations on the Pd-I bond length. **Acta Crystallographica Section C**, v. 43, p. 21-24, 1987.
- MATHEW, J.; THOMAS T.; SURESH, C. H. Quantitative Assessment of the Stereoelectronic Profile of Phosphine Ligands. **Inorganic Chemistry**, v. 46, p. 10800-10809, 2007.
- MCWHINNEY, S. R.; GOLDBERG, R. M.; MCLEON, H. L. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. **Molecular cancer therapeutics**, v. 8, n. 1, p. 10-16, 2009.
- MEDICI, S., et al. Noble metals in medicine: latest advances. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 284, p. 329-350, 2015.
- MERTZ, W. The essential trace elements. **Science**, v. 213, p. 1332-1338, 1981.
- MESSORI, L, et al. Gold(III) complexes with 2-substituted pyridines as experimental anticancer agents: solution behavior, reactions with model proteins, antiproliferative properties. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 108, p. 123-127, 2012.
- METWALLY, M. A. et al. Thiosemicarbazides: synthesis and reactions. **Journal of Sulfur Chemistry**, v. 32, n. 5, p. 489-519, 2011.
- MIessler, G. L.; TARR, D. A. **Inorganic chemistry**. 3th ed. Upper Saddle River: Pearson Prentice Hall, 2004, 706 p.
- MIRABELLI, C. K. et al. Antitumor activity of bis (diphenylphosphino) alkanes, their gold(I) coordination complexes, and related compounds. **Journal Medicinal Chemistry**, v. 30, n. 12, p. 2181-2190, 1987.
- MIRZAEI-KALAR, Z. In vitro binding interaction of atorvastatin with calf thymus DNA: multispectroscopic, gel electrophoresis and molecular docking studies. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 161, p. 101-109, 2018.
- MOREIRA M. B. Investigação da supressão de fluorescência de soro albumina bovina e humana por complexo de rutênio. **Química. Nova**, v. 38, p. 227-232, 2015.
- MORO, A. C. et al. Mono and dinuclear palladium(II) compounds containing N,S donor ligands. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 87, p. 721-724, 2007.
- MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assay. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, p. 55-63, 1983.
- MOURA, T. R. **Compostos de Pd(II) contendo ligantes N,S-doadores: síntese, caracterização e estudo da atividade citotóxica**. 2016. 88 f. Dissertação (Mestrado em Química) -Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2016.
- NADEEM, S. et al. Synthesis and characterization of palladium(II) complexes of thioureas. X-ray structures of $[\text{Pd}(\text{N},\text{N}'\text{-dimethylthiourea})_4]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and $[\text{Pd}(\text{tetramethylthiourea})_4]\text{Cl}_2$. **Transition Metal Chemistry**, v. 34, n. 2, p. 197-202, 2009.

- NAKAMOTO, K. **Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds**. 4th ed. New York: Wiley Interscience, 1986, 484 p.
- NAVARRO-RANNINGER, C. et al. Cyclometalated complexes of platinum and palladium with N-(4-chlorophenyl)-*r*-benzoylbenzylideneamine. In vitro cytostatic activity, DNA modification, and interstrand cross-link studies. **Inorganic Chemistry**, v. 35, n. 18, p. 5181-5187, 1996.
- NEVES, A. P.; VARGAS, M. D. Complexos de Platina(II) na Terapia do Câncer Neves. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 3, p. 196-209, 2011.
- NITISS, J. L. DNA topoisomerase II and its growing repertoire of biological functions. **Nature Reviews Cancer**, v. 9, p. 327-337, 2009.
- O'BRIEN, J. et al. 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.
- OFFIONG, O. E.; MARTELLI, S. Stereochemistry and antitumour activity of platinum metal complexes of 2-acetylpyridine thiosemicarbazones. **Transition Metal Chemistry**, v. 22, n. 3, p. 263-269, 1997.
- OLIVEIRA, A. B. de et al. 2-(1,2,3,5-tetra-hydro-naphthalen-1-ylidene)hydrazinecarbothio-amide. **Acta Crystallografica Section E**, v. 68, 2012.
- OLIVEIRA, C. G. Manganese(II) complexes with thiosemicarbazones as potential anti-Mycobacterium tuberculosis agents. **Journal Inorganic Biochemistry**, v. 132, p. 31-29, 2014.
- OLIVEIRA, R. S. et al. A ruthenium polypyridyl complex with the antihypertensive drug valsartan: Synthesis, theoretical calculations and interaction studies with human serum albumin. **Polyhedron**, v. 114, p. 232-241, 2016.
- OLIVEIRA, C. G. Palladium(II) complexes with thiosemicarbazones derived from pyrene as topoisomerase IB inhibitors. **Dalton Transactions**, v. 48, n. 44, p. 16509-16517, 2019.
- PABLA, N.; DONG, Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. **Kidney International**, v. 73, n. 9, p. 994-1007, 2008.
- PACHYE, S. et al. Antitumor Metallothiosemicarbazones: structure and antitumor activity of palladium complex of phenanthrenequinonethiosemicarbazone. **Inorganic Chemistry**, v. 44, n. 5, p. 1154-1156, 2005.
- PAIXÃO, D. A. et al. In vitro anti-Trypanosoma cruzi activity of ternary copper(II) complexes and in vivo evaluation of the most promising complex. **Biomedicine e Pharmacotherapy**, v. 109, p. 157-166, 2019.
- PAUL, P. et al. Syntheses, structures and efficient catalysis for C–C coupling of some benzaldehyde thiosemicarbazone complexes of palladium. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 344, p. 62-73, 2011.
- PAULING, L. **The nature of the chemical bond**. 3th ed. New York: Cornell University Press, 1960. 644 p.
- PEARSON, R. G. Hard and soft acids and bases, HSAB, part 1: fundamental principles. **Journal of Chemical Education**, v. 45, n. 9, p. 581-587, 1968.
- PEARSON, R. G. **In Survey of Progresses in Chemistry**. Academic Press: A. F. Scott ed, 1969, 352 p.
- PEDERZOLLI, F. R. S. **Estudo estrutural de ligantes tiossemicarbazonas e de um complexo de níquel(II)**. 2011, 135 f. Dissertação (Mestrado em química tecnológica e ambiental). Escola de Química e Alimentos-FURG, Rio Grande - RS, 2011.
- PETERS Jr, T. **All About Albumin: Biochemistry, Genetics, and Medical Applications**. Academic Press: Elsevier Inc, 1995, 432 p.

- PIZZARO, A. M.; SADLER, P. J. Unusual DNA binding modes for metal anticancer complexes. **Biochimie**, v. 91, n. 10, p. 1198-1211, 2009.
- PRABHAKARAN, R.; KALAIVANI, P. Can geometry control the coordination behavior of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde-N(4)-phenylthiosemicarbazone? A study towards its origin. **Inorganica Chimica Acta**, n. 376, p. 317-324, 2011.
- PRABHAKARAN, R. et al. Synthesis, DNA/protein binding and in vitro cytotoxic studies of new palladium metallothiosemicarbazones. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 21, p. 6742-6742, 2013.
- PRASAD, K. S. et al. Palladium(II) complexes as biologically potent metallo-drugs: synthesis, spectral characterization, DNA interaction studies and antibacterial activity. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 107, p. 108-116, 2013.
- PREGOSIN, P. S. ^{31}P and ^{13}C NMR studies on metal complexes of phosphorus donors recognizing surprises. **Coordination Chemistry Reviews**, n. 252, p. 2156-2170, 2008.
- PUNTEL, G. O. et al. Butane-2,3-dionethiosemicarbazone: an oxime with antioxidant properties. **Chemico-Biological Interactions**, v. 177, p. 153-160, 2009.
- QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A. Complexos fosfínicos e suas aplicações na medicina. **Química Nova**, v. 19, n. 19, p. 651-659, 1996.
- QUEIROZ, S. L. et al. The reactivity of five-coordinate Ru(II) (1,4-bis(diphenylphosphino)butane) complexes with the N-donor ligands: ammonia, pyridine, 4-substituted pyridines, 2,2'-bipyridine, bis(θ -pyridyl)amine, 1,10-phenanthroline, 4,7-diphenylphenanthroline and ethylenediamine. **Inorganic Chimica Acta**, v. 267, p. 209-221, 1998.
- QUIROGA, A. G. et al. Palladated and platinated complexes derived from phenylacetaldehyde thiosemicarbazone with cytotoxic activity in cis-DDP resistant tumor cells. Formation of DNA interstrand cross-links by these complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 70, n. 2, p. 117-123, 1998a.
- QUIROGA, A. G. et al. Synthesis and characterization of Pd (II) and Pt(II) complexes of p-isopropylbenzaldehyde N-protected thiosemicarbazones. Cytotoxic activity against ras-transformed cells. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 75, n. 4, p. 293-301, 1999.
- RACKHAM, O. et al. A gold(I) phosphine complex selectively induces apoptosis in breast cancer cells: Implications for anticancer therapeutics targeted to mitochondria. **Biochemistry Pharmacological**, v. 74, p. 992-1002, 2007.
- REHMAN, S.U. et al. Interaction of mercaptopurine with calf thymus DNA - deciphering the binding mode and photoinduced DNA Ddmage. **PLoS ONE**, v. 9, n. 4, p. e93913, 2014.
- REHMAN, U. Studying non-covalent drug-DNA interactions. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 576, p. 49-60, 2015.
- REIS, F. C. C. et al. A new homoleptic coordination compound of ruthenium and norfloxacin and its interaction with human serum albumin. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 63, p. 96-100, 2016.
- RIZVI, M. A. et al. Nuclear blebbing of biologically active organoselenium compound towards human cervical cancer cell (HeLa): In vitro DNA/HSA binding, cleavage and cell imaging studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 90, p. 876-888, 2015.
- ROCHA, F. V. et al. 3,5-Dimethyl-1-thiocarbamoylpyrazole and its Pd(II) complexes: Synthesis, spectral studies and antitumor activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 1698-1702, 2010.

- ROCHA, F. V. **Estudo da atividade biológica de compostos de paládio(II)**. 2010. 91 f. Dissertação (Mestrado em Química) -Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2010.
- ROCHA, F. V. et al. Synthesis, Characterization, X-ray Structure, DNA Cleavage, and Cytotoxic Activities of Palladium(II) Complexes of 4-Phenyl-3-thiosemicarbazide and Triphenylphosphane. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2013, p. 4499-4505, 2013.
- ROCHA, F. V. et al 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.
- ROCHA, F. V. et al. Computational studies, design and synthesis of Pd(II)-based complexes: Allosteric inhibitors of the Human Topoisomerase-II α . **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 199, p. 110725, 2019.
- RODGER, A.; NORDÉN, B. **Circular dichroism and Linear dichroism**. Oxford University Press: Oxford, 1997, 160 p.
- ROSS, P. D.; SUBRAMANIAN, S. Thermodynamics of protein association reactions: forces contributing to stability. **Biochemistry**, v. 20, p. 3096-3102, 1981.
- RUIZ, J. et al. Palladium(II) and platinum(II) organometallic complexes with 4,7-dihydro-5-methyl-7-oxo[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine. Antitumor activity of the platinum compounds. **Inorganic Chemistry**, v. 47, p. 4490-4505, 2008.
- RYAN, A. J. et al. Structural basis of binding of fluorescent, site-specific dansylated amino acids to human serum albumin. **Journal Structural Biology**, v. 174, n. 1, p. 84-91, 2011.
- SABAN, N.; BUJAK, M. Hydroxyurea and hydroxamic acid derivatives as antitumor drugs. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 64, n. 2, p. 213-221, 2009.
- SAHA, N. C. et al. Synthesis and spectroscopic identification of new iron(III) complexes with 5-methyl-3-formylpyrazole-3-piperidinylthiosemicarbazone (HMPz₃Pi): X-ray structure of [Fe(MPz₃Pi)₂]ClO₄.2H₂O. **Polyhedron**, v. 22, p. 375-381, 2003.
- SARTORELLI A. C.; BOOTH, B. A. Inhibition of the growth of sarcoma 180 ascites cells by combinations of inhibitors of nucleic acid biosynthesis and the cupric chelate of kethoxal bis-(thiosemicarbazone). **Cancer Research**, v. 27, p. 1614-1619, 1967.
- SERENORIV, L. et al. Synthesis and evaluation of series of diazine-bridged dinuclear platinum(II) complexes through in vitro toxicity and molecular modeling: correlation between structure and activity of Pt(II) complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, p. 1442, 2014.
- SHAHABADI, N.; MAGHSUDI, M. Binding studies of a new copper (II) complex containing mixed aliphatic and aromatic dinitrogen ligands with bovine serum albumin using different instrumental methods. **Journal of Molecular Structure**, v. 929, n. 133, p. 193-199, 2009.
- SHAIKL, S. M. T. et al. A study of the interaction between bromopyrogallol red and bovine serum albumin by spectroscopic methods. **Dyes and Pigment**, v. 73, n. 2, p. 211-216, 2007.
- SHAO, J. et al. A Ferrous-triapine complex mediates formation of reactive oxygen species that inactivate human ribonucleotide reductase. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 5, n. 3, p. 586-592, 2006.
- SHRIVER, D. F., et al. **Química Inorgânica**. 4th ed. Porto Alegre: Editora Bookman, 2008, 847 p.

- SILVA, M. J.; ALVES, A. J.; NASCIMENTO, S. C. Synthesis and cytotoxic activity of N-substituted thiosemicarbazones of 3-(3,4-methylenedioxy)-phenylpropanal. **II Farmaco**, v. 53, p. 241-243, 1998.
- SILVEIRA, V. C da et al. Binding of oxindole-Schiff base copper(II) complexes to DNA and its modulation by the ligand. **Journal Inorganic Biochemistry**, v. 105, p. 1692-1703, 2011.
- SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Espectrometria no infravermelho. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7th ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos Editora Ltda, 2006, 122 p.
- SINDHUJA, E. et al. DNA/protein interaction and cytotoxicity of palladium(II) complexes of thiocarboxamide ligands. **Inorganic Chimica Acta**, v. 416, p. 1-12, 2014.
- SINGH, B.; THAKUR, K. P. Thioamide bands and nature of bonding-II. **Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry**, v. 36, p. 1735-1737, 1974.
- SIRAJUDDIN, M.; ALI, S.; BADSHAH, A. Drug-DNA interactions and their study by UV-Visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltametry. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 124, p. 1-19, 2013.
- SKOOG, D. A., et al. **Fundamentos de Química Analítica**. 8th ed. São Paulo: Editora Cengage Learning, 2013, 995 p.
- SLETTEN, E.; FROYSTEIN, N. A. **Sequence selective binding of transition metal complexes to DNA**. Chichester: John Wiley & Sons, 2009. 30 p.
- SNUTAD, D. P.; SIMMONS, M. J. **Principles of genetics**. New York: John Wiley & Sons, 2006, 840 p.
- SOLOMONS, T. W.; FRYHLE, C. B. **Química Orgânica**. 10th ed, v. 2. Rio de Janeiro: LTC, 2013, 613 p.
- SOUHAMI, R.; TOBIAS, J. **Bone and soft-tissue sarcomas**. Cancer and its management. Chichester: Blackwell Publishing Ltd, 2005, 404 p.
- SUBBARAJ, P. et al. Synthesis, characterization, DNA interaction and pharmacological studies of substituted benzophenone derived Schiff base metal(II) complexes. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 19, n. 2, p. 207-216, 2015.
- SUDHAKAR, A. History of cancer, ancient and modern treatment methods. **Journal of cancer Science & therapy**, v.1, n. 2, p. 1-4, 2009.
- SUDLOW, G.; BIRKETT, D. J.; WADE, D. N. The characterization of two specific drug binding sites on human serum albumin. **Molecular Pharmacology**, n. 11, p. 824-832, 1975.
- SUGIO, S. et al. Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. **Protein Engineering**, v. 12, n. 6, p. 439-446, 1999.
- TABASSUM, S. et al. Synthesis, characterization and interaction studies of copper based drug with human serum albumin (HAS): spectroscopic and molecular docking investigations. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 114, p. 132-139, 2012.
- TAKARADA, J. E. et al. Ru/Fe bimetallic complexes: synthesis, characterization, cytotoxicity and study of their interactions with DNA/HSA and human topoisomerase IB. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 636, p. 28-41, 2017.
- TARASCONI, P. et al. Synthesis, spectroscopic characterization and biological properties of new natural aldehydes thiosemicarbazones. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 8, p. 157-162, 2000.
- TENÓRIO, R. P. et al. Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. **Química Nova**, v. 28, n. 6, p. 1030-1037, 2005.

- TIEKIMK, E. R. T. Antimony and bismuth compounds in oncology. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 42, n. 2, p. 217-224, 2002.
- TIMERBAEV, A. R. et al. Interactions of antitumor metallodrugs with serum proteins: advances in characterization using modern analytical methodology. **Chemical Reviews**, v. 106, n. 6, p. 2224-2248, 2006.
- TOLMAN, C. A. Steric effects of phosphorus ligands in organometallic chemistry and homogeneous catalysis. **Chemical Reviews**, v. 77, n. 3, p. 313-348, 1977.
- VAIDERGORN, M. M. et al. β -amino alcohols and their respective 2-phenyl-N-alkyl aziridines as potential DNA minor groove binders. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 27, p. 657-664, 2018.
- VAN DER VEER, J. L.; REEDJIK, J. Investigating antitumour drug mechanisms. **Chemistry in Britain**, v. 24, p. 775-780, 1988.
- VAN RIJT, S. H.; SADLER, P. J. Current applications and future potencial for bioinorganic chemistry in the development of anticancer drugs. **Drug Discovery Today**, v. 14, n. 23-24, p. 1089-1097, 2009.
- VELHO, R. G. **Medidas de condutividade na caracterização de complexos inorgânicos: um levantamento bibliográfico**. 2006. 170 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2006.
- VICENTE, J. et al. Synthesis and reactivity of 2-aminophenylpalladium(II) complexes: insertion reactions of oxygen and carbon monoxide into carbon-palladium bonds-new examples of "transphobia". **Chemistry: a European Journal**, v. 5, n. 10, p. 3066-3075, 1999.
- VIGNISH, G. et al. Protein binding and biological evaluation of apolymer-anchored cobalt(III) complex containing a 2,20-bipyridine ligand. **Royal Society of Chemistry Advances**, v. 4, p. 57483-57492, 2014.
- WAITE, C.L.; ROTH, C.M. Nanoscale drug delivery systems for enhanced drug penetration into solid tumors: current progress and opportunities. **Critical Reviews in Biomedical Engineering**, v. 40, n 1, p. 21-41, 2012.
- WANG, Q. et al. Controlled release of ciprofloxacin hydrochloride from chitosan/polyethylene glycol blend films. **Carbohydrate Polymers**, v. 69, n. 2, p. 336-343, 2007.
- WANG, Y. X. et al. Spectroscopic study on the inherent binding information of cationic perfluorinated surfactant with bovine serum albumin. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 132, n. 7, p. 489-494, 2011.
- WEST, D. X., PADHYE, S. B.; SONAWANE, P. B. Structural and physical correlation in the biological properties of transition metal N-hetero-cyclic thiosemicarbazones and S-alkyldithiocarbamate complexes. **Structure and Bonding**, v. 76, p. 1-50, 1991.
- WILBERG, K. B.; RABLEN, P. R. Why does thioformamide have a larger rotational barrier than formamide?. **Journal of the American Chemical Society**, v. 117, n. 8, p. 2201-2209, 1995.
- WILES, D. M. et al. The C=S stretching vibration in the infrared spectra of some thiosemicarbazones. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 45, p. 469-473, 1967.
- WONG, E.; GIANDOMENICO, C. M. Current status of platinum-based antitumor drugs. **Chemical Reviews**, n. 99, p. 2451-2466, 1999.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global cancer rates could increase by 50% to 15 million by 2020**. Geneve: WHO, 2003. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/releases/2003/pr27/en>>. Acesso em: 06 set. 2019.

- WU, C. et al. Evidence for dual mode of action of a thiosemicarbazone, NSC73306: a potent substrate of the multidrug resistance linked ABCG2 transporter. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 6, n.12, p. 3287-3296, 2007.
- WU, Q., et al. Multi-drug resistance in cancer chemotherapeutics: mechanisms and lab approaches. **Cancer letters**, v. 347, n. 2, p. 159-166, 2014.
- YONEDA, J. D., et al. Cânfora: um bom modelo para ilustrar técnicas de RMN. **Química Nova**, v. 30, n. 8, p. 2053-2056, 2007.
- YOUSEF, T. A. et al. In vitro and in vivo antitumor activity of some synthesized 4-(2-pyridyl)-3-thiosemicarbazides derivatives. **International Journal of Medicine and Medical Sciences**, v. 3, n. 2, p. 37-46, 2011.
- YU, X. et al. Study on the interaction between NCP-(4-hydroxycoumarins) and bovine serum albumin by spectroscopic techniques. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 91, p. 113-117, 2012.
- YUAN, J.; LOVEJOY, D. B.; RICHARDSON, D. R. Novel di-2-pyridyl-derived iron chelators with marked and selective antitumor activity: in vitro and in vivo assessment. **Blood**, v. 104. n. 5, p. 1450-1458, 2004.
- ZEGLIS, B. M.; DIVILOV, V.; LEWIS, J. S. Role of metalation in the topoisomerase II α inhibition and antiproliferation activity of a series of α -heterocyclic-N4 -substituted thiosemicarbazones and their Cu(II) complexes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, p. 2391-2398, 2011.
- ZHAO, T. In vitro studies on the behavior of salmeterol xinafoate and its interaction with calf thymus DNA by multi-spectroscopic techniques. **Spectrochimica Acta, Part A**, v. 132, p. 198-204, 2014.