

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste trabalho será disponibilizado somente a partir de 03/03/2019.

GISLAINE APARECIDA DA CUNHA

Investigação estrutural e potencialidades biológicas de espécies
ciclopaladadas contendo o ligante 2,6-lutidina.

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

Orientador: Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto.
Co-orientador: Prof. Dr. Antônio Eduardo Mauro.

Araraquara
2017

FICHA CATALOGRÁFICA

C972i Cunha, Gislaine Aparecida da
Investigação estrutural e potencialidades biológicas de
espécies ciclopáladadas contendo o ligante 2,6-lutidina /
Gislaine Aparecida da Cunha. – Araraquara : [s.n.], 2017
160 f. : il.

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

1. Paládio. 2. Química bioinorgânica. 3. Síntese.
4. Citotoxicidade. 5. Tuberculose. I. Título.

Elaboração: Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação
Biblioteca do Instituto de Química, Unesp, câmpus de Araraquara

GISLAINE APARECIDA DA CUNHA

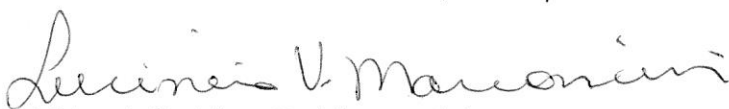
Tese apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Química.

Araraquara, 03 de março de 2017.

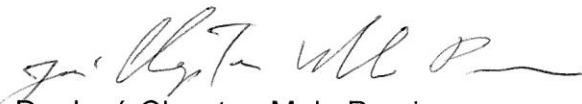
BANCA EXAMINADORA



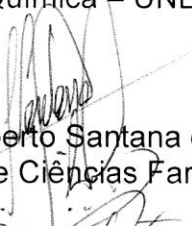
Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto (Orientador)
Instituto de Química – UNESP, Araraquara - SP



Drª Lucinéia Vizzotto Marconcini
Instituto de Química – UNESP, Araraquara - SP



Prof. Dr. José Clayston Melo Pereira
Instituto de Química – UNESP, Araraquara - SP



Prof. Dr. Roberto Santana da Silva
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP, Ribeirão Preto -SP



Profª Drª Claudia Bincoletto Trindade
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo - SP

DADOS CURRICULARES

1. Dados Pessoais

Data de nascimento: 14/01/1986

Nacionalidade: brasileira.

Naturalidade: Ribeirão Preto.

Filiação: Dirley Ap. da Cunha.

Andréa de Cenço.

Endereço profissional:

Escola Técnica Estadual Dr. Adail Nunes da Silva.

R. Francisco Valzacchi, 51, Vila Rosa.

CEP: 15900-000 – Taquaritinga, SP – Brasil.

cunha.gislaine@yahoo.com.br

2. Formação Acadêmica.

2013-2017 Doutorado em Química – Área de concentração: Inorgânica.

Universidade Estadual Paulista – Júlio de Mesquita Filho – IQ-UNESP,
Araraquara –SP.

2011-2013 Mestrado em Química – Área de concentração: Inorgânica.

Universidade Estadual Paulista – Júlio de Mesquita Filho – IQ-UNESP,
Araraquara –SP.

2006-2011 – Licenciatura em Química.

Universidade Estadual Paulista – Júlio de Mesquita Filho – IQ-UNESP,
Araraquara –SP.

3. Atuação Profissional.

Vínculo: Servidor público – enquadramento funcional: professor.

Escola Técnica Estadual Dr. Adail Nunes da Silva.

4. Prêmios e títulos

Prêmio Lavoisier, conferido pela IV Região do Conselho Regional de Química em 2010.

5. Atividades Científicas.

5.1 Artigos Completos Publicados em Periódicos.

MORO, ANTONIO CARLOS; da CUNHA, GISLAINE APARECIDA; de SOUZA, RONAN FARIAS FREIRE; MAURO, ANTONIO EDUARDO; NETTO, ADELINO VIEIRA DE GODOY; CARLOS, IRACILDA ZEPPONI; RESENDE, FLÁVIA APARECIDA; VARANDA, ELIANA APARECIDA; PAVAN, FERNANDO ROGÉRIO; LEITE, CLARICE QUEICO FUJIMURA.

C²,N-dimethylbenzylamine cyclopalladated compounds: evaluation of cytotoxic, mutagenic and antitubercular activities. **Medicinal Chemistry Research**, v. 24, p. 2879-2888, 2015.

da SILVA, CRISTIANA; RIBEIRO, LEONARDO B.; FURUNO, CAIO C.; da CUNHA, GISLAINE A.; de SOUZA, RONAN F.F.; NETTO, ADELINO V.G.; MAURO, ANTONIO E.; FREM, REGINA C.G.; FERNANDES, JOSÉ A.; ALMEIDA PAZ, FILIPE A.; MARINO, LEONARDO B.; PAVAN, FERNANDO R.; LEITE, CLARICE Q.F. Pyrazolyl Pd(II) complexes containing triphenylphosphine: Synthesis and antimycobacterial activity. **Polyhedron**, v. 100, p. 1016, 2015.

SOUZA, RODRIGO A.; MAURO, ANTONIO E.; NETTO, ADELINO V. G.; CUNHA, GISLAINE A.; ALMEIDA, EDUARDO T. Synthesis, characterization, and thermal behavior of palladium(II) coordination compounds containing isonicotinamide. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, (Dordrecht Online), v.106, p. 375-378, 2011.

5.2 Trabalhos em Congressos e outros eventos.

1. CUNHA, GISLAINE A.; ADELINO VIEIRA DE GODOY NETTO; MAURO, A. E.; BRASSESCO, M. S.; GODOY, P. R. D. V.; ALMEIDA, E. T. Síntese e avaliação da citotoxicidade de ciclopalladados contendo o ligante 2,6-lutidina contra linhagens de glioblastoma. 2015. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

2. CUNHA, GISLAINE A.; LEGENDRE, A. O.; HÖRNER, M; RODRIGO ALVES DE SOUZA; MAURO, A. E.; PARAGINSKI, G. L. Coordenações distintas do ânion tiocianato em complexos de cobre(II)-isonicotinamida. 2012. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

3. ROGÉRIO, A. P.; ADELINO VIEIRA DE GODOY NETTO; MAURO, A. E.; LEMOS, S. C.; CUNHA, GISLAINE A.; SILVA, C. Ciclopalladados de oximas contendo ligantes derivados da tiouréia. 2012. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

4. LEGENDRE, A. O.; SANTOS, A.; CUNHA, GISLAINE A.; CASTELLANO, E. E.; MAURO, A. E. Estrutura tridimensional de um polímero de cobre(II) gerada pela coordenação em ponte de um dicarboxilato em forma de V. 2011. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
5. RODRIGO ALVES DE SOUZA; CUNHA, GISLAINE APARECIDA DA ; OSVALDO TREU FILHO; MAURO, A. E. Preparação, caracterização e estudo teórico dos complexos trans-[PdBr₂(isn)₂] e trans-[PdI₂(isn)₂] {isn= isonicotinamida}. 2010. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
6. RODRIGO ALVES DE SOUZA; MAURO, A. E.; ADELINO VIERA DE GODOY NETTO; CUNHA, GISLAINE APARECIDA; EDUARDO TONON DE ALMEIDA. Síntese e comportamento térmico de compostos de coordenação de paládio II contendo isonicotinamida. 2010. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
7. CUNHA, GISLAINE APARECIDA; RODRIGO ALVES DE SOUZA; MAURO, A. E.; LEGENDRE, A. O. Aspectos estruturais do polímero de coordenação supramolecular [Cu(N₃)₂(isn)₂]_n {isn = isonicotinamida}. 2010. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
8. CUNHA, GISLAINE APARECIDA; RODRIGO ALVES DE SOUZA; MAURO, A. E. Avaliação tuberculostática de compostos de cobre(ii) contendo isonicotinamida. 2010. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
9. CUNHA, GISLAINE APARECIDA; RODRIGO ALVES DE SOUZA; LEGENDRE, A. O.; CASTELLANO, E. E.; ANTONIO EDUARDO MAURO. Síntese e estrutura cristalina de polímero de coordenação de cobre(II) com os ligantes azida e isonicotinamida. 2009. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
10. CUNHA, GISLAINE APARECIDA; RODRIGO ALVES DE SOUZA; MAURO, A. E. Comportamento termocrômico de um complexo de cobre(ii) com os ligantes isonicotinamida e tiocianato. 2008. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
11. LEGENDRE, A. O.; SANTOS, A.; MAURO, A. E.; NOGUEIRA, V. M.; CUNHA, GISLAINE APARECIDA; CASTELLANO, E. E. Estrutura tridimensional de um polímero de cobre(II) gerada pela coordenação em ponte de um carboxilato em forma de "v". 2008. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
12. CUNHA, GISLAINE APARECIDA DA; ADRIANO DOS SANTOS; ANTONIO EDUARDO MAURO. "Síntese Mecanoquímica de um composto supramolecular de cobre(II) com isonicotinamida". 2007. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, primeiramente, às duas grandes mulheres da minha vida: minha mãe, Andréa e minha avó, Sonia (vó Maria). Elas são meus exemplos de perseverança e determinação os quais sempre me motivam a nunca desanimar dos meus objetivos.

Aos familiares, amigos e professores que contribuíram para minha formação pessoal e acadêmica, com grande carinho e admiração.

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a Deus, que em sua infinita sabedoria, bondade e misericórdia permitiu experiências valiosas para o meu crescimento espiritual. Ele quem colocou em meu caminho pessoas maravilhosas que contribuíram imensamente para a minha formação pessoal e acadêmica.

Entre estas pessoas estão minha mãe que me presenteou com a vida e esteve sempre ao meu lado, nos bons momentos de felicidade e estimulando nos momentos de fraqueza e insegurança, para que nunca desistisse dos meus sonhos.

Ao meu marido e minha família pelo apoio nas fases difíceis e compreensão pelos momentos em que estive ausente.

À minha irmã que mesmo sem tempo me ajudou com as referências e as citações.

Aos meus orientadores Adelino e Mauro, pela amizade, atenção e conhecimentos compartilhados. Agradeço pelo aprendizado que me proporcionaram e pelas contribuições para minha formação acadêmica. A vocês expresso todo meu respeito e admiração, por terem me conduzido na realização deste trabalho.

Aos amigos que adquiro durante minha permanência no grupo organometálicos Adriano, Antonio, Alexandre, Alessandra, Ana Paula, Cristiana, Caio, Débora, Elaine, Carol, Fillipe, Francisco, Gabriela, Guilherme Jader, Jéssica, Katinha, Marcelo, Nathália, Noele, Patrícia, Renata, Ronan, Renan Lira, Renan, Ronaldo, Rodrigo, Saira, Silmar, Tâmara e Thales pelos momentos de descontração e pela colaboração com o conhecimento de vocês para o meu aperfeiçoamento e desenvolvimento do trabalho. Peço perdão se esqueci de alguém e que se considerem agradecidos, pois durante os 10 anos em que estive no grupo, várias pessoas passaram por lá e deixaram sua marca.

Aos técnicos do laboratório Rafael e Serginho e a sempre bem humorada e, também, grande amiga Irene, pela paciência e dedicação na realização das análises espectroscópicas no IV e pela disposição em manter o laboratório organizado para o sucesso do nosso trabalho.

À Valéria pela amizade, conversas e conselhos durante todos esses anos.

Ao Nivaldo e à Lucinéia pela obtenção e ajuda com os espectros de RMN.

Aos professores do departamento de Química Geral e Inorgânica.

Às minhas amigas Lucy, Daniely e Juliana que sempre estiveram por perto acompanhando meu trabalho.

Aos meus colegas de trabalho Célia, Amadeu, Andreza, Tatiana, Toninho, Laís, enfim a todos da Escola Técnica Estadual “Dr Adail Nunes da Silva” muito obrigada.

Aos professores Claudia Bincoletto Trindade, Eduardo Tonon de Almeida, Saulo Santesso Garrido, Victor Marcelo Deflon, Maria Sol Brassesco e Fernando Rogério Pavan pelas contribuições nos testes e análises deste trabalho.

Aos funcionários do instituto de química pela prestatividade e atenção.

À CAPES pela bolsa concedida.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Enfim, a todos minha gratidão e reconhecimento.

“Quem quiser ser líder deve ser primeiro servidor. Se você quiser liderar, deve servir.” – Jesus Cristo.

“O orgulho é a fonte de todas as fraquezas, por que é a fonte de todos os vícios” – Santo Agostinho.

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo sintetizar e caracterizar estruturalmente compostos ciclopaladados motivado pela possível aplicação dos mesmos como fármacos antitumorais. Os complexos foram sintetizados utilizando como precursores os compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{Cl})]_2$ (**1**) $\{\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa} = \text{S}_{(-)}\text{N,N-dimetil-1-feniletilamina}\}$ e $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{Cl})]_2$, (**6**) $\{\text{C}^2, \text{N-dmba} = \text{N,N-dimetilbenzilamina}\}$ dos quais foram obtidos os dímeros $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})]$ ($\text{X} = \text{I}$ **2**, N_3 **3**, NCS **4** e NCO **5**) e $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})]_2$ ($\text{X} = \text{I}$ **7**, N_3 **8**, e NCO **9**) pela reação com os sais KI , NaN_3 , KNCS e KNCO , respectivamente. Estes dímeros foram clivados com o ligante 2,6-lutidina obtendo-se os compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **10**, I **11**, N_3 **12** e NCO **13**) e $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **14**, I **15**, N_3 **16**, e NCO **17**). As suas estruturas foram propostas com base em medidas de análise elementar, espectroscopia vibracional na região do infravermelho, espectroscopia de RMN e por difração de raios X em monocristal.

As espécies **1-5**, **10**, **12**, **13**, **14**, **15** e **17** tiveram seus comportamentos térmicos investigados por termogravimetria e análise térmica diferencial.

Os ciclopaladados **10-13** tiveram seus efeitos citotóxicos avaliados frente às linhagens de glioblastomas U251 e T98G e de melanomas humanos HT144 e LB737 MEL. Os compostos **14-17** foram testados frente às linhagens celulares de melanoma murino B16F10-Nex2, melanoma humano A2058, Skmel-10 e Skmel-05, de carcinoma murino de mama 4T1. Estas linhagens de células representam modelos de tumores extremamente agressivos, evidenciando que os resultados da citotoxicidade *in vitro* dos compostos apresentam potencial para estudos biológicos mais aprofundados. A cisplatina — fármaco antitumoral inorgânico, empregado em aproximadamente 50% de todos os tratamentos de câncer — foi utilizada como padrão para fins de comparação. Os valores de IC_{50} (Concentração que inibe 50% do crescimento celular) mostraram que os compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **10**, I **11**, N_3 **12** e NCO **13**) foram tão citotóxicos quanto a cisplatina; e os compostos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **14**, I **15**, N_3 **16**, e NCO **17**) foram mais citotóxicos que a cisplatina, sendo cerca de 100 vezes mais ativos que a cisplatina. Além disso, foi realizado ensaio hemolítico para verificar a capacidade dos compostos em provocar

hemólise em células sanguíneas saudáveis. E o estudo de interação com DNA indicou que houve interação dos complexos 14-17 com a molécula do DNA.

A capacidade dos complexos em inibir o crescimento dos bacilos *Mycobacterium tuberculosis*, foi avaliada e os valores de CIM (concentração inibitória mínima) obtidos indicaram que em relação a pirazinamida os complexos **10 - 13** foram aproximadamente 12 vezes mais ativo.

ABSTRACT

The presente study aimed to synthesize and characterize structurally cyclopalladated compounds motivated by their possible applications as antitumor drugs. The complexes were synthesized using as precursors the compounds $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{Cl})]_2$ (**1**) $\{\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa} = \text{S}_{(-)}\text{N,N-dimethyl-1-phenethylamine}\}$ e $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{Cl})]_2$, (**6**) $\{\text{C}^2, \text{N-dmba} = \text{N,N-dimethylbenzylamine}\}$ which were obtained $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})]$ ($\text{X} = \text{I}$ **2**, N_3 **3**, NCS **4** e NCO **5**) e $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})]_2$ ($\text{X} = \text{I}$ **7**, N_3 **8**, e NCO **9**) dimers by reaction with the salts KI , NaN_3 , KNCS e KNCO , respectively.

These dimers were cleaved with 2,6-lutidine ligand producing $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **10**, I **11**, N_3 **12** e NCO **13**) e $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **14**, I **15**, N_3 **16**, e NCO **17**).

Their structures were proposed based on measurements of elemental analysis, infrared and NMR spectroscopy and X-ray diffraction on single crystal.

The thermal behavior of compounds **1-5**, **10**, **12**, **13**, **14**, **15** and **17** was studied by thermogravimetry and differential thermal analysis.

The cytotoxicity effects of the cyclopalladated **10-13** were carried out using tumor cell lines glioblastoma (U251 and T98G) and human melanoma (HT144 and LB737 MEL). The compounds **14-17** were tested against tumor cell lines murine melanoma (B16F10-Nex2), human melanoma A2058, Skmel-10 and Skmel-05, and mammary carcinoma murine 4T1. These cell lines represent extremely aggressive tumor models, showing the *in vitro* cytotoxicity results of the compounds have potential for more detailed biological studies. The cisplatin — inorganic antitumor drug has been used in 50% of cancer treatment, were used as standart.

The IC_{50} (concentration that inhibits 50% of cell growth) values showed that the compounds $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **10**, I **11**, N_3 **12** e NCO **13**) are as cytotoxic as cisplatin; in contrast the compounds $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **14**, I **15**, N_3 **16**, e NCO **17**) are more cytotoxic than cisplatin, being about one hundred times more active. Furthermore, was investigated their ability to cause hemolysis in healthy blood cells. The interaction DNA study reveals interactions of the compounds **14-17** with DNA molecule.

The ability of the complexes to inhibit the growth of *Mycobacterium tuberculosis* bacilli was evaluated and MIC (minimum inhibitory concentration) values obtained indicate that in relation to pyrazinamide the complexes **10-13** were approximately 12 times more active

Índice de Figura

Figura 1-Tumor glandular benigno (Adenoma)	13
Figura 2-Tumor glandular maligno (adenocarcinoma) e metástase.....	13
Figura 3-Incidência dos dez tipos de cânceres mais diagnosticados no mundo	14
Figura 4-Distribuição proporcional dos dez tipos de cânceres mais incidentes estimados entre brasileiros em 2016 por sexo, exceto pele não melanoma.....	15
Figura 5-Estrutura do complexo $[Pd_2(L)_2(Cl)_2(dppe)]$	23
Figura 6-Estrutura dos complexos $[Pd_2(C_{12}H_8NH_2)_2Cl_2(\mu-dppf)]$ (a) e $[Pd_2(C_{12}H_8NH_2)_2Cl_2(\mu-bpp)]$ (b).....	23
Figura 7-Estrutura dos complexos de paládio $[Pd(phen)(L)_2]^{2+}$ (phen = 1,10-fenantrolina; L = Tiouréia, N-metiltiouréia e N,N'- dimetiltiouréia).....	24
Figura 8-Estratégia bioortogonal de ativação de pró-fármaco e modo de ação toxicogênico.	25
Figura 9-Estrutura do TOOKAD-soluble.....	26
Figura 10-Representação esquemática de ciclopaladados.	27
Figura 11-Representação estrutural dos paladociclos.	27
Figura 12-Representação de espécies ciclopaladadas diméricas: (a) dímero de cloro; (b) dímero de acetato; (c) conformação cisóide; (d) conformação transóide.	28
Figura 13-Eschema de obtenção das espécies ciclopaladadas diméricas $[Pd(C^2,N'-dmba)(X)]_2$ (X = NCO, NCS,CN)	28
Figura 14-Exemplos de espécies ciclopaladadas catiônicas, bis-ciclopaladada, neutras e aniônicas.	29
Figura 15-Estrutura dos ciclopaladados sintetizados por Higgins e colaboradores.	30
Figura 16-Estrutura do ciclopaladado $[Pd_2(S_{(-)}-C^2,N-dmpa)(Cl)_2(\mu-dppe)]$	31
Figura 17-Representação esquemática dos complexos ciclopaladados $[Pd(C^2,N'-S_{(-)}-dmpa)(Cl)_2(\mu-dppf)]$ e $[Pd(C^2,N'-R_{(+)}-dmpa)(Cl)_2(\mu-dppf)]$	32
Figura 18-Estruturas dos complexos $[Pt(NH_3)(3-Mepy)(Cl)_2]$ e $[Pt(NH_3)(2-Mepy)(Cl)_2]$	34
Figura 19-Ilustração de troca de ligantes nos complexos $[Pt(NH_3)(Cl)_2(3-Mepy)]$ (I) e $[Pt(NH_3)(Cl)_2(2-Mepy)]$ (II)	35
Figura 20-Exemplos de ligantes nitrogenados (a) derivados da piridina, (b) isonicotinamida, (c) ácido nicotínico, (d) 4-aminopiridina e (e) 4,4'-bipiridina	36
Figura 21-Estrutura dos compostos do tipo $[PtCl_2LL']$ (L= L' = piridina (A) ou tiazol (B); L = quinolina e L' = sulfóxidos substituídos (C); e L = quinolina e L' = NH ₃ (D))	37
Figura 22-Eschema das sínteses dos complexos.	44
Figura 23-Configuração esquemática do preparo da placa para determinação da CIM utilizando Alamar Blue como revelador.	53
Figura 24-Modos de coordenação do íon azida.....	57
Figura 25-Modos de coordenação do íon tiocianato.	58
Figura 26-Modos de coordenação do íon cianato.	59
Figura 27-Estrutura dos ligantes $S_{(-)}$ -Hdmpa e Hdmba.....	59
Figura 28-Espectros no IV dos compostos $[Pd(S_{(-)}-C^2,N-dmpa)(\mu-X)]$ X = Cl 1 , I 2 , N ₃ 3 , NCS 4 , NCO 5	62

Figura 29-Estrutura proposta para o composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-NCS})]_2$	64
Figura 30-Esquema de numeração para a atribuição dos picos de RMN dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-X})]_2$ (X = Cl (1), I (2), N ₃ (3), NCS (4) e NCO (5)).	65
Figura 31-Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 7,0T) do Hdmpa livre.....	68
Figura 32-Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 7,0T) do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-NCS})]_2$	68
Figura 33-Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 7,0T) dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-X})]_2$ (X = Cl 1 , I 2 , N ₃ 3 e NCO 5)	70
Figura 34-Representação dos isômeros	70
Figura 35-Representação ORTEP da estrutura do composto 3 $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-N}_3)]_2$	72
Figura 36-Representação ORTEP da estrutura do composto 4 $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-NCS})]_2$	72
Figura 37-Representação ORTEP da estrutura do composto 5 $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-NCO})]_2$	72
Figura 38-Representação do ângulo resultante da distorção entre os planos de coordenação do paládio na estrutura $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-N}_3)]$	73
Figura 39-Estruturas de ressonância do íon azida.	73
Figura 40-Interações de ligação de hidrogênio no composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-N}_3)]_2$	74
Figura 41-Interações de hidrogênio no complexo $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-NCS})]_2$	75
Figura 42-Representação do ângulo resultante da distorção entre os planos de coordenação do paládio na estrutura $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-NCO})]$	76
Figura 43-Formas canônicas de ressonância do cianato	77
Figura 44-Representação das ligações de hidrogênio no complexo $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-NCO})]$	77
Figura 45-Possíveis produtos da clivagem de dímeros do tipo $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-L})(\mu\text{-X})]_2$	79
Figura 46-Espectros no IV dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ (X = Cl 10 , I 11 , N ₃ = 12 e NCO 13).	80
Figura 47-Esquema de numeração para atribuição dos picos de RMN dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ (X = Cl 10 , I 11 , N ₃ 12 e NCO 13)	81
Figura 48-Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 7,0T) do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})]$ 12	82
Figura 49-Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 7,0T) da 2,6-lutidina livre.	83
Figura 50-Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 7,0T) do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})]$ 12	85
Figura 51-Espectro COSY (CDCl_3 , 7,0T) do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})]$ 12	87
Figura 52-Espectro de RMN HSQC (CDCl_3 , 7,0T) H e C alifáticos do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})]$ 12	88
Figura 53-Espectro de RMN HSQC (a) e HMBC (b) (CDCl_3 , 7,0T) de H e C aromáticos do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{luti})(\text{N}_3)]$ 12	90
Figura 54-Principais correlações observadas pelo HMBC no sistema aromático do anel ortometalado para o composto 12	91
Figura 55-Principais correlações observados pelo HMBC no sistema aromático do 2,6-lutidina no composto 12	91
Figura 56-Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 7,0T) dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{Cl})(\text{luti})]$ 10	92

Figura 57-Espectro de RMNd e ^1H (CDCl_3 , 7,0T) dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{I})(\text{luti})]$ 11	93
Figura 58-Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 7,0T) dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{NCO})(\text{luti})]$ 13	93
Figura 59-Representação ORTEP do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})]$	95
Figura 60-Representação do ângulo formado entre o plano de coordenação do paládio e do anel do ligante luti no composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})]$	96
Figura 61-Etapas da reação de clivagem dos dímeros $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\mu\text{-X})]_2$	97
Figura 62-Espectros no IV dos compostos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ 14 , I 15 , N_3 16 e NCO 17).....	98
Figura 63-Esquema de numeração para a atribuição dos picos de RMN dos compostos 14-17	99
Figura 64-Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 7,0T) dos compostos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{Cl})(\text{luti})]$ 14	101
Figura 65-Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 7,0T) do ligante dmba livre.....	101
Figura 66-Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 7,0T) dos compostos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{I})(\text{luti})]$ 15	102
Figura 67-Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 7,0T) dos compostos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{N}_3)(\text{luti})]$ 16	102
Figura 68-Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 7,0T) dos compostos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{NCO})(\text{luti})]$ 17	103
Figura 69-Representação ORTEP da estrutura do composto $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{luti})(\text{Cl})]$	104
Figura 70-Representação ORTEP da estrutura do composto $[\text{Pd}(\text{NCO})(\text{dmba})(\text{luti})]$	104
Figura 71-Representação ORTEP da estrutura do composto $[\text{Pd}(\text{N}_3)(\text{dmba})(\text{luti})]$	105
Figura 72-Representação ORTEP da estrutura do composto $[\text{Pd}(\text{NCO})(\text{dmba})(\text{luti})]$	105
Figura 73-Estrutura do composto $\text{trans-}[\text{Pd}(\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_2\text{To-2, Me-5})\text{Cl}(\text{dppm})]$	106
Figura 74-Representação de cargas em dipolos induzidos na ligação L-Pd-X	107
Figura 75-Curva TG e DTA do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-Cl})]_2$ (1).....	109
Figura 76-Curva TG e DTA do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-I})]_2$ (2).....	110
Figura 77-Curva TG e DTA do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-NCS})]_2$ (4).....	110
Figura 78-Curva TG e DTA do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-NCO})]_2$ (5).....	111
Figura 79-Curva TG e DTA do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{Cl})(\text{luti})]$ (10).....	115
Figura 80-Curva TG e DTA do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})]$ (12).....	116
Figura 81-Curva TG e DTA do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{NCO})(\text{luti})]$ (13).....	116
Figura 82-Curva TG e DTA do composto $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{Cl})(\text{luti})]$ (14).....	119
Figura 83-Curva TG e DTA do composto $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{I})(\text{luti})]$ (15).....	119
Figura 84-Curva TG e DTA do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{luti})(\text{NCO})]$ (13).....	120
Figura 85-Curva concentração-resposta obtida para o composto 14 frente à linhagem 4T1.....	121
Figura 86-Imagem de citometria de fluxo da célula Skmel-05 com $6,5 \mu\text{mol L}^{-1}$ dos compostos 14-17 identificadas por Anexina V e Iodeto de propídeo (PI).....	125
Figura 87-Representação gráfica da citometria de fluxo realizada após incorporação de Anexina-V-FITC e PI em células Skmel-05.....	126
Figura 88-Microplaca contendo as amostras referentes ao teste hemolítico.....	128
Figura 89-Espectros de absorção no UV-vis dos compostos 14-17 em DMSO.....	130
Figura 90-Espectro eletrônico na região do UV-vis do DNA em presença de crescentes concentrações do complexo $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{Cl})(\text{luti})]$ 14 ($r = [\text{14}]/[\text{DNA}]$).....	131

Índice de Tabela.

Tabela 1-Dose inibitória 50%(IC ₅₀) em $\mu\text{mol L}^{-1}$ dos compostos ciclometalados de paládio(II).	33
Tabela 2-Reagentes e solventes utilizados.	41
Tabela 3-Resultados de análise elementar (C/H/N).	56
Tabela 4-Principais bandas (cm^{-1}) e atribuições para os compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-X})_2]$ (X = Cl (1), I (2), N ₃ (3), NCS (4) e NCO (5)).	65
Tabela 5-Dados de RMN de ^1H e atribuições dos complexos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-X})_2]$ {X = Cl (1), I (2), N ₃ (3), NCS (4), NCO (5)} em CDCl_3 . Dados δ (^1H) ppm (multiplicidade; constante de acoplamento (Hz); número de hidrogênio).	71
Tabela 6-Principais distâncias (Å) e ângulos ($^\circ$) de ligação dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-X})_2]$ X = N ₃ 3 , NCS 4 e NCO 5 .	77
Tabela 7-Distância (Å) e ângulos ($^\circ$) para as ligações de hidrogênio dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-X})_2]$ X = N ₃ 3 , NCS 4 , NCO 5 .	78
Tabela 8-Principais bandas (cm^{-1}) e atribuições para os compostos $[\text{Pd}(\text{dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ (X = Cl (6); N ₃ (7); NCO (8); I (9)).	81
Tabela 9-Dados de RMN de ^1H e atribuições do ligante luti livre e no complexo $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})]$ (12) em CDCl_3 . Dados δ ^1H ppm (multiplicidade; constante de acoplamento; número de hidrogênios).	83
Tabela 10-Dados de RMN de ^1H (ppm) e atribuições do ligante Hdmpa livre e no complexo $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})]$ (12) em CDCl_3 . Dados δ ^1H ppm (multiplicidade; constante de acoplamento; número de hidrogênios).	85
Tabela 11-Dados de RMN de ^1H , ^{13}C e HMBC (ppm) e atribuições do $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})(\text{N}_3)]$ (12) em CDCl_3 . Dados δ ^1H ppm (multiplicidade, integração); constante de acoplamento.	92
Tabela 12-Dados de RMN de ^1H e atribuições dos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ (X = Cl 10 , I 11 e NCO 13) em CDCl_3 . Dados δ ^1H ppm (multiplicidade; constante de acoplamento Hz; número de hidrogênio).	94
Tabela 13-Principais distâncias (Å) e ângulos ($^\circ$) de ligação do composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})]$.	96
Tabela 14-Distâncias (Å) e ângulos ($^\circ$) para as ligações de hidrogênio composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{N}_3)(\text{luti})]$	97
Tabela 15-Principais bandas (cm^{-1}) e atribuições para os compostos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})(\text{luti})]$ (X = Cl 14 , I 15 , N ₃ 16 , NCO 17).	99
Tabela 16-Dados de RMN de ^1H e atribuições dos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})(\text{luti})]$ (X = Cl 14 , I 15 , N ₃ 16 , NCO 17) em CDCl_3 . Dados δ ^1H ppm (multiplicidade; constante de acoplamento; número de hidrogênio).	103
Tabela 17-Principais distâncias (Å) e ângulos ($^\circ$) de ligação dos compostos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})(\text{luti})]$ X = Cl 14 , I 15 , N ₃ 16 e NCO 17 .	108
Tabela 18-Dados de análise térmica dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\mu\text{-X})_2]$ {X = Cl (1), I (2), NCS (4), NCO (5) }	113
Tabela 19-Dados de análise térmica dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ (X = Cl 10 , N ₃ 12 , NCO 13)	115

Tabela 20-Dados de análise térmica dos compostos $[Pd(C^2,N-dmba)(X)(luti)]$ ($X = Cl$ 14 , I 15 , NCO 17)	118
Tabela 21- IC_{50} ($\mu mol L^{-1}$) dos complexos de $[Pd(S_{(-)}-C^2,N-dmpa)(X)(luti)]$ ($X = Cl$ 10 ; I 11 , N_3 12 ; NCO 13) para as linhagens U251, T98G, HT144 e LB373 após 72h de incubação.	121
Tabela 22-Valores de IC_{50} ($\mu mol L^{-1}$) dos complexos $[Pd(C^2,N-dmba)(X)(luti)]$ ($X = Cl$ 14 , I 15 , N_3 16 , NCO 17) após 24 h incubação.	122
Tabela 23-Resultados obtidos para porcentagem de hemólise dos compostos 10-17.	128
Tabela 24-Concentrações inibitórias mínimas (CIM) dos compostos 10-17 frente aos bacilos M. tuberculosis	132

Lista de abreviaturas e siglas

KB	Carcinoma de colo de útero
T47D	Tumor humano de mama
SW949	Adenocarcinoma de cólon humano caucasiano
HeLa	Carcinoma de colo humano negroide
A549	Carcinoma de pulmão humano caucasiano
HEL 299	Pulmão embrionário de humano negroide
Hep-2	Carcinoma de colo humano negroide
RD	Rabdomiossarcoma do embrião humano
LM3	Adenocarcinoma mamário murinho
LP07	Adenocarcinoma de pulmão murinho
MCF-7	Adenocarcinoma de mama humano caucasiano
HT-29	Adenocarcinoma de colo humano caucasiano
A2780/S	Carcinoma de ovário humano
T98G	Glioblastoma de humano caucasiano
U251	Glioblastoma
HT144	Melanoma humano
LB737	Melanoma humano
A2058	Melanoma humano
Skmel-10	Melanoma humano
Skmel-05	Melanoma humano
B16F10-Nex	Melanoma murinho
4T1	Carcinoma murino de mama
SCLC	Carcinoma de pequenas células pulmonares
GSH	Tripeptídeo de glutathione
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ATP	Adenosina trifosfato
ROS	Espécies reativas de oxigênio
EB	Brometo de etídio
Hdmpa	<i>N,N</i> -dimetil-1-feniletilamina
dmpa	Ânion gerado pela perda de 1 hidrogênio da <i>N,N</i> -dimetil-1-feniletilamina
Hdmba	<i>N,N</i> -dimetilbenzilamina
dmba	Ânion gerado pela perda de 1 hidrogênio da <i>N,N</i> -dimetilbenzilamina
luti	2,6-dimetilpiridina (2,6-lutidina)
TB	Tuberculose
PBS	Tampão fosfato salino
MDR-TB	Cepas de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> resistentes a fármacos conhecidos
XDR-TB	Cepas de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> extensivamente resistentes a fármacos contra TB

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
1.1	Desenvolvimento da Química Bioinorgânica.....	7
1.2	Câncer.....	11
1.3	Desenvolvimento de fármacos para o tratamento do câncer	16
1.4	Compostos de paládio como agentes antitumorais.....	20
1.5	Papel do paládio na estrutura do candidato à metalofármaco	22
1.6	Ciclopaladados	26
1.6.1	Potencialidades antitumorais de ciclopaladados.	29
1.7	Uso de ligantes piridínicos volumosos no planejamento de compostos quadrático planares biologicamente ativos.....	34
2	OBJETIVOS	40
3	PARTE EXPERIMENTAL.....	41
3.1	Reagentes e solventes utilizados.....	41
3.2	Técnicas utilizadas na caracterização dos compostos.	41
3.2.1	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho	41
3.2.2	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	42
3.2.3	Análise elementar	42
3.2.4	Difratometria de raios-X: método do monocristal.	42
3.2.5	Análise termogravimétrica.	42
3.3	Preparação dos compostos.	43
3.3.1	Síntese do precursor $[Pd(S_{ij}-C^2, N'-dmpa)(\mu-Cl)]_2$ 1	45
3.3.2	Obtenção dos compostos $[Pd(S_{ij}-C^2, N'-dmpa)(\mu-X)]$ X = I (2) N₃ (3); NCS (4); NCO (5).	45
3.3.3	Síntese do precursor $[Pd(C^2, N'-dmba)(\mu-Cl)]_2$ (6)	45
3.3.4	Obtenção dos compostos $[Pd(C^2, N'-dmba)(\mu-X)]_2$ X= I (7); N₃ (8); NCO (9).	46
3.3.5	Obtenção dos compostos: $[Pd(S_{ij}-C^2, N'-dmpa)(X)(luti)]$ X = Cl (10), I (11), N₃ (12), NCO (13).	46
3.3.6	Obtenção dos compostos: $[Pd(C^2, N'-dmba)(X)(luti)]$ X = Cl (14), I (15), N₃ (16), NCO (17).	47
3.4	Ensaio biológicos.....	48
3.4.1	Atividade citotóxica	48
3.4.2	Estudos de vias de indução de morte celular em células de melanoma pelos compostos 14-17.	49
3.4.3	Investigação da atividade antimicobacteriana	51
3.4.4	Ensaio hemolítico	53
3.4.5	Estudo da interação com DNA	55
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	56
4.1	Análise elementar C, H e N.....	56

4.2 Considerações sobre as técnicas espectroscópicas empregadas na determinação estrutural dos compostos.	56
4.2.1 Discussões espectroscópicas dos compostos 1- 5.	62
4.2.2 Discussões espectroscópicas dos compostos 10 – 13.	78
4.2.3 Discussões espectroscópicas dos compostos 14 – 17	97
4.3 Análise térmica.	109
4.3.1 Comportamento térmico dos compostos 1, 2, 4 e 5.	109
4.3.2 Comportamento térmico dos compostos 10, 12 e 13.	113
4.3.3 Comportamento térmico dos compostos 14, 15 e 17.	117
4.4 Atividade citotóxica dos ciclopaldados	120
4.4.1 Atividade citotóxica dos compostos 10, 11, 12 e 13 contra linhagens tumorais U251, T98G, HT 144 e LB373 MEL.	121
4.4.2 Atividade citotóxica dos compostos 14, 15, 16 e 17 contra linhagens tumorais 4T1, B16F10-nex2, A2058, Skmel-110 e Skmel-05.	122
4.5 Detecção de Apoptose Celular por citometria de fluxo simultânea com PI (iodeto de propídeo) e anexina V.	124
4.6 Ensaio hemolítico	127
4.7 Estudo de interação com DNA com os complexos 14-17.	129
4.8 Investigação da atividade antimicobacteriana	131
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	134
Referências	138

1 INTRODUÇÃO

No presente estudo apresentar-se-á a discussão estrutural de novas espécies ciclopaladadas, cujos ensaios preliminares de citotoxicidade frente a diversas linhagens tumorais sugerem que são promissoras como agentes anti-neoplásicos. A seguir são expostas algumas considerações que justificam o estudo de compostos metálicos, especialmente os de paládio, como agentes antitumorais.

1.1 Desenvolvimento da Química Bioinorgânica

Muitos metais desempenham funções únicas e indispensáveis à manutenção da vida em diversos organismos vivos, tais como transporte e ativação de O_2 , transporte de elétrons, centro catalítico em processos redox, em processos ácido-bases e função estrutural (BARAN, 2005; BERALDO, 2005, THOMPSON; ORVIG, 2003).

Metais perdem elétrons com facilidade, formando íons carregados positivamente e é na forma catiônica que executam suas funções em sistemas vivos, devido a melhor solubilidade em fluidos biológicos (ORVIG; ABRAMS 1999).

A atração destes cátions por moléculas, tais como proteínas e DNA, ricas em elétrons, define a tendência de íons metálicos a se ligarem e interagirem com moléculas biológicas (ORVIG; ABRAMS, 1999; BERALDO, 2005). O mesmo princípio aplica-se à afinidade de íons metálicos por moléculas pequenas e íons cruciais para a vida, como o oxigênio (O_2), óxido nítrico (NO), entre outros (ORVIG; ABRAMS, 1999; LIPPARD, 2006).

Esta versatilidade dos metais associada a sua disponibilidade foram fatores essenciais para a incorporação dos mesmos, durante evolução natural, em processos bioquímicos celulares.

Ainda que o conhecimento sobre as funções biológicas dos metais seja recente, seu uso em medicina tem registros milenares. Misturas contendo ferro eram usadas no Egito 1500 anos antes de Cristo. No século XVI o médico suíço Theophrastus Paracelsus desenvolvia e usava compostos a base de mercúrio para o tratamento da sífilis (ORVIG; ABRAMS, 1999; BERALDO, 2005).

No entanto, a química bioinorgânica estruturada nos moldes atuais teve suas origens em meados do século XX. Seu marco inicial foi com a divulgação de estudos

conduzidos com metaloproteínas e metaloenzimas, biomoléculas que possuem metais em seus sítios ativos, na primeira conferência de pesquisa de Gordon sobre Metais em biologia realizada na escola de New Hampton, em New Hampshire, e originalmente denominada “Metais e ligação metálica em biologia” (GRAY, 2003; NGUYEN et al., 2007).

Importantes contribuições para o desenvolvimento desta área do conhecimento foram feitas por Paul Ehrlich, introduzindo as primeiras ideias da relação entre a estrutura e a atividade e o conceito de índice terapêutico. Empregou compostos de arsênio no tratamento contra a sífilis, obtendo o primeiro composto organometálico bioativo bem sucedido no tratamento antisifilís, o cloridrato de 4,4'-(1,2-diarsenil)bis[2-aminofenol], o Salvarsan (NGUYEN et al., 2007). Destacou-se, também, o trabalho de Alfred Werner, considerado o pai da Química de Coordenação por propor uma explicação para a estrutura e a ligação química nos complexos metálicos (BERALDO, 2005).

Embora houvesse melhor compreensão das funções biológicas exercidas pelos metais e os trabalhos de Ehrlich e Werner tivessem contribuído imensamente para os avanços nesta área, o uso de compostos inorgânicos para fins medicinais foi muito limitado até o final do século XX. A preocupação com a toxidez, principalmente pelo uso de metais não essenciais, era a principal restrição. Mas a descoberta das propriedades antitumorais da cisplatina, *cis*-[Pt(NH₃)₂(Cl)₂], e a melhor compreensão do conceito dose-resposta, introduzido por Ehrlich renovaram o interesse de pesquisadores na química medicinal baseada em metais (NGUYEN et al., 2007; THOMPSON; ORVIG 2003).

No entanto, o emprego de qualquer composto, seja ele, orgânico ou inorgânico, como um agente medicinal necessita a avaliação de alguns critérios. O requerimento mais trivial é que o agente químico apresente um efeito benéfico do ponto de vista médico e efeitos colaterais mínimos. O benefício relativo de um fármaco comparado a sua toxicidade é expresso em termos do seu índice terapêutico. Isto é, a razão entre a dose necessária para matar 50% dos animais testados (LD_{50%}) e a dose requerida para produzir uma resposta terapêutica efetiva em 50% dos animais testados (ED_{50%}), LD_{50%}/ED_{50%}. Um índice terapêutico alto é notavelmente desejável, indicando que uma dose relativamente alta é necessária para a observação de efeitos tóxicos, em relação à dose requerida na obtenção dos

efeitos terapêuticos. Contudo, este parâmetro deve ser empregado apenas para fins comparativos entre os diferentes compostos avaliados, uma vez que nestes resultados não é considerado a escala de tempo que o fármaco leva para ser processado pelo organismo e excretado. Sendo assim, apesar do composto apresentar um índice terapêutico alto, o que indica que o aumento da dose aumenta seus benefícios terapêuticos, haverá um momento em que os efeitos benéficos serão superados pelos tóxicos, pois sua concentração torna-se tão alta quanto a que é prejudicial ao paciente. Logo, há uma faixa de concentração particular, associada a um regime de dosagem, os quais mantêm os efeitos terapêuticos desejáveis (JONES; THORNBAC, 2007).

Um composto farmacêuticamente útil deve possuir biodisponibilidade e biodistribuição apropriados, permitindo que ultrapasse barreiras tal como, a membrana celular, a qual delimita o mundo exterior do sítio de ação dos fármacos. As taxas de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de um fármaco determina sua farmacocinética(JONES; THORNBAC, 2007).

Portanto, para ser efetivo um fármaco deve permanecer estável *in vivo* por tempo suficiente para que exerça seu efeito no alvo específico, sem se acumular irreversivelmente, de modo que os efeitos tóxicos se manifestem (JONES; THORNBAC, 2007).

A distribuição primária do fármaco pelo organismo ocorre via corrente sanguínea. Portanto, o primeiro desafio a ser superado pelo composto farmacêutico é ser suficientemente solúvel no ambiente aquoso salino do sangue. Em segundo, as interações com proteínas e outras espécies presentes no sangue devem ser consideradas. Estas considerações são particularmente importantes para metalofármacos, uma vez que proteínas podem competir pela ligação ao metal e, então, influenciar sua biodistribuição e propriedade. Em alguns casos este pode ser um efeito desejável em outros não. Como exemplo, gálio radiotivo é facilmente convertido a uma forma insolúvel em água, portanto é injetado como citrato de gálio, forma mais estável. No sangue proteínas de transporte de ferro, transferrina, competem pelo gálio e transferem-no para outros sítios em que é depositado. Por outro lado, a ligação a proteínas séricas do sangue podem levar a uma distribuição indesejável do metal, portanto pode ser necessário injetá-lo numa forma mais resistente a ligação competitiva pelas proteínas séricas. Um desafio adicional é

fornecido por processos metabólicos naturais que influenciam a quebra de substâncias químicas no corpo. No caso de metalofármacos, este processo pode libertar o metal e permitir que ele seja convertido a uma forma que se acumule no organismo(JONES; THORNBAC, 2007).

A natureza do alvo a ser atingido por qualquer fármaco depende, obviamente, de interações específicas entre ele e a biomolécula. Muitos complexos metálicos citotóxicos têm como alvo o DNA, devido a sua importância na replicação e viabilidade celular. Compostos de coordenação demonstram muitos modos de interação aos polinucleotídeos, incluindo ligações não covalentes de esfera externa, coordenação do metal às nucleobases ou ao grupo fosfato, bem como, pela clivagem da fita induzida pelo uso de centros metálicos redox ativos. Os metais de transição, como a platina e o rutênio, favorecem a ligação aos nitrogênios das bases, especialmente a guanina. Titânio e outros metais podem se ligar tanto as nucleobases quanto ao esqueleto de fosfatos (FARREL, 2003).

Portanto, o entendimento das funções que metais e complexos metálicos desempenham nos sistemas biológicos fornece uma plataforma versátil para o design de novos fármacos, principalmente no que concerne a sua utilização para o tratamento do câncer, uma vez que a cisplatina, fármaco derivado da platina, é o mais amplamente empregado no tratamento desta doença. (ALLARDYCE; DYSON 2016).

O câncer é, segundo o documento *World Cancer Report 2014 da International Agency for Reaserch on Cancer (Iarc)*, um problema de saúde pública. Estima-se, no Brasil, que uma entre cada 80 pessoas tem câncer (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015).

Far-se-á algumas considerações sobre esta patologia considerada a principal causa de morbidade e mortalidade em todas as regiões do mundo.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As caracterizações espectroscópicas, principalmente por difração de raios X em monocristais, dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})]_2$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **1**, **2**, N_3 **3**, NCS **4** e NCO **5**), $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **10**, **11**, N_3 **12** e NCO **13**) e $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})(\text{luti})]$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **14**, **15**, N_3 **16** e NCO **17**) sintetizados neste trabalho de doutorado, forneceu detalhes estruturais valiosos para a identificação e compreensão da estabilidade destes ciclopaladados. Os dados indicaram que os compostos **1-5** são dímeros devido à coordenação em ponte dos haletos (Cl e I) e dos pseudohaletos (N_3 , NCS e NCO), em que a coordenação em ponte dos ânions azida e cianato ocorre por um único átomo de N e a do ânion tiocianato pelos átomos de N e S . Os compostos **10-17** são monômeros resultantes da clivagem dos respectivos dímeros com o ligante 2,6-lutidina. A geometria de coordenação ao redor do centro metálico é quadrática planar levemente distorcida evidenciada pelos ângulos de ligação obtidos dos dados cristalográficos. Nos dímeros o plano de coordenação é formado pela ligação quelante dos átomos de N e C do ligante dmpa e por dois átomos de Cl , I , N -azida, N -cianato e N,S -tiocianato no complexos **1**, **2**, **3**, **4** e **5** respectivamente. Nos monômeros os planos de coordenação são formados pelos átomos de C e N dos ligantes ciclometalados dmpa ou dmba , pelo N do ligante 2,6-lutidina e pelo átomo do haleteto (cloro ou iodo) ou do pseudohaleteto (N -azida ou N -cianato).

A influência trans da ligação Pd-C sobre as ligações Pd-X são identificadas, tanto nas espécies diméricas quanto nos monômeros. Foi possível observar que este efeito é mais pronunciado nos compostos com iodo, como observado pelas distâncias de ligação Pd-X nos compostos $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmpa})(\text{I})(\text{luti})]$ Pd-I (2,7415(3) Å) em relação às ligações Pd-Cl (2,4193(5) Å), $\text{Pd-N}(\text{azida})$ (2,139(2) Å) e $\text{Pd-N}(\text{cianato})$ (2,1929(3) Å); o que foi razoavelmente explicado pela teoria da polarização eletrostática.

Outro aspecto estrutural interessante destes compostos decorrente do efeito trans é a labilidade das ligações Pd-X , a qual facilita a interconversão dos complexos nas suas conformações *cisoide* e *transoide* como observado nos espectros de RMN ^1H dos compostos $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{X})]_2$ ($\text{X} = \text{Cl}$ **1**, **2**, N_3 **3** e NCO **5**) e evidenciado em trabalhos como o de Ryabov et al., 1995, Edwards et al., 2005 e Gül; Nelson, 2000. As estruturas destes compostos mostram a formação do isômero

cis em oposição ao composto $[\text{Pd}(\text{S}_{(-)}\text{-C}^2, \text{N-dmpa})(\text{NCS})]_2$ (**4**) que cristaliza no isômero *trans* se mantendo como uma espécie estável também em solução. Este fato é atribuído à natureza ambidentada do ânion tiocianato, que possibilita a coordenação via átomo de N ou S, dependendo a natureza do contra-ligante, conhecido como efeito antissimbiótico descrito por Pearson, 1973, e que torna este complexo mais estável no estado sólido, comprovado pela análise termogravimétrica, e em solução, dificultando até mesmo a clivagem pelo ligante 2,6-lutidina.

A coordenação do ligante 2,6-lutidina ocorre de forma perpendicular ao plano de coordenação do paládio e aumenta o impedimento estérico ao redor do metal dificultando reações de troca de ligantes por mecanismos associativos, e consequentemente aumentando a estabilidade química dos complexos em meio biológico.

As análises espectroscópicas bem com as análises elementar e termogravimétrica corroboram com as fórmulas e estruturas propostas para os complexos. O comportamento térmico dos compostos são semelhantes com uma etapa inicial de decomposição em que todos os ligantes são perdidos, seguido da formação de mistura de PdO e Pd⁰, na qual é possível observar em alguns casos absorção de O₂. Na última etapa de decomposição é obtido como resíduo Pd⁰ resultado da redução de PdO existente e evidenciado pelo evento endotérmico na curva DTA, característico dos compostos de paládio (STEVANATO; MAURO; GODOY NETTO, 2009; SANTANA et al. 2005)

Os testes de citotoxicidade frente a linhagens de vários tumores murinos e humanos indicaram que estes compostos apresentam potencial para candidatos a fármacos.

Os compostos **10-13** testados frente às linhagens de glioma U251, T98G e melanomas humanos malignos HT144 e LB373 MEL mostraram resultados comparáveis ao da cisplatina, fármaco utilizado no tratamento de vários tumores. Já os compostos **14-17** testados frente às linhagens tumorais murinas de mama e melanoma, 4T1, B16F10-nex2, respectivamente, e linhagens tumorais humanas de melanoma A2058, Skmel-110, Skmel-05, mostraram-se mais ativos que a cisplatina. Frente à linhagem A2058 considerada um modelo de tumor maligno altamente

agressivos e de alta resistência a tratamento, os compostos foram cerca de 52 vezes mais citotóxico que a cisplatina.

Verificou-se que o ligante 2,6-lutidina tem papel crucial para a atividade citotóxica dos complexos, assim como observado por Edwards et al., 2005. Isto também pode ser observado, comparando-se complexos análogos, por exemplo, no complexo [Pd(dmba)Cl(L)] a substituição do ligante (L) tu (tiouréia) pela 2,6-lutidina aumenta a atividade do mesmo. O complexo [Pd(dmba)(Cl)(tu)] (MORO et al., 2009) apresenta valor de IC₅₀ de 72,4 $\mu\text{mol L}^{-1}$ frente a linhagem LM3, enquanto o [Pd(dmba)(Cl)(luti)] **14** apresenta valores entre 0,55 – 6,17 $\mu\text{mol L}^{-1}$ para as linhagens , 4T1, B16F10-nex2, A2058, Skmel-110 e Skmel-05.

A necessidade de avaliar a toxicidade destes compostos frente a células saudáveis, para uma possível aplicação como fármaco antitumoral, levou a realização de um estudo prévio da toxicidade dos complexos **10-17** pelo ensaio hemolítico. Os resultados sugerem que os compostos não apresentam ação hemolítica efetiva, ou seja, não são tóxicos para eritrócitos humanos, não agredindo a membrana das células sanguíneas.

O estudo qualitativo por espectroscopia no UV-vis indica que houve interação entre os complexos **14 - 17** e o DNA.

Os ensaios com os bacilos da *M tuberculosis* mostraram resultados promissores para os compostos **10-13**, os quais foram aproximadamente 12 vezes mais ativos que o fármaco padrão, pirazinamida, utilizado no tratamento contra tuberculose. Estes ensaios mostraram a importância da natureza do ligante do anel ortometalado para a atividade do composto. Os compostos com o ligante dmpa apresentaram atividade inferior a 10 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e os com dmba > 25 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Foi possível observar nestes ensaios que a presença de ligantes mais volumosos como I, N₃ e NCO torna os complexos mais ativos. Estas evidências sugerem que o aumento do caráter hidrofóbico tem papel essencial para a atividade dos complexos. O composto [Pd(dmpa)(N₃)(luti)] (**12**), com azida, foi o mais ativo. O azida de sódio apresenta citotoxicidade relevante frente aos bacilos da TB, observa-se, portanto um efeito sinérgico com a coordenação.

Pretende-se para dar prosseguimento aos estudos biológicos com os complexos **10 - 17** realizar novos testes *in vitro* que permitam avaliar a citotoxicidade frente outras linhagens tumorais e as suas toxicidades frente a células saudáveis,

bem como verificar os mecanismos de morte celular. Além de estudos mais aprofundados de interação com o DNA com o auxílio de técnicas a espectroscopia de dicroísmo circular, medidas de viscosidade, eletroforese, entre outras; e possíveis interações com outros alvos farmacológicos, como as Topoisômerases e a catepsina B.

REFERÊNCIAS

- ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. 1463 f.
- ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J. Metal-based drugs that break the rules. **Dalton Transactions**, v. 45, p. 3201-3209, 2016.
- ALMEIDA, E. T. et al. Emprego de compostos organometálicos mononucleares de paládio(II) na ativação de macrófagos peritoneais de camundongos. **Química Nova**, v. 28, n. 3, p. 405-408, 2005.
- ALMEIDA, E. T. et al. Self-assembly of organometallic Pd(II) complexes via $\text{CH}_3 \cdots \pi$ interactions: the first example of a cyclopalladated compound with herringbone stacking pattern. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 10, p. 1394-1398, 2007.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer facts and figures 2016**. Atlanta, 2016.
- ANANIAS, S. R. et al. Mono- and dinuclear palladium(II) compounds containing nitrogen ligands. Crystal and molecular structure of $[\text{Pd}(\text{N},\text{C-dmba})(\text{NCO})(2,3\text{-lut})]$ and $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{CCOMe})\text{Cl}(2,2'\text{-bipy})]$. **Transition Metal Chemistry**, v. 29, p. 284-290, 2004.
- BARAN, E. J. Suplementação de elementos traços. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 6, p. 7-12, 2005.
- BARRA, C. V.; GODOY NETTO, A. V. Interações entre complexos antitumorais e o DNA e suas ferramentas de análise: um enfoque nos metalointercaladores. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 6, p. 1998-2006, 2015.
- BARRA, C. V. et al. DNA binding, topoisomerase inhibition and cytotoxicity of palladium(II) complexes with 1,10-phenanthroline and thioureas. **Inorganica Chimica Acta**, v. 446, p. 54-60, 2016.
- BASOLO, F.; PEARSON, R. G. **Mechanisms of inorganic reactions**: a study of metal complexes in solution. 2nd ed. New York: Wiley, 1967.
- BECHARA, A. et al. Palladacycle (BPC) antitumour activity against resistant and metastatic cell lines: the relationship with cytosolic calcium mobilisation and cathepsin B activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 79, p. 24-33, 2014.
- BEGLEY, G.; ELLIS, L. M. Raise standards for preclinical cancer research. **Nature**, v. 483, p. 531- 533, 2012.
- BERALDO, H. Contribuições da química inorgânica para a química medicinal. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 6, p. 4-6, 2005.

BINCOLETTTO, C. et al. Chiral cyclopalladated complexes derived from N,N-dimethyl-1-phenethylamine with bridging bis(diphenylphosphine)ferrocene ligand as inhibitors of the cathepsin B activity and as antitumoral agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 13, p. 3047-3055, 2005.

BRABEC, V.; KASPARKOVA, J. Modifications of DNA by platinum complexes relation to resistance of tumors to platinum antitumor drugs. **Drug Resistance Updates**, v. 8, p. 131-146, 2005.

CAIRES, A. C. F. Recent advances involving palladium (II) complexes for the cancer therapy. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 7, p. 484-491, 2007.

CAIRES, A. C. F.; MAURO, A. E. Compostos ciclometalados de coordenação intramolecular. **Química Nova**, v. 19, p. 59-72, 1996.

CAIRES, A. C. F. et al. Síntese e atividade citotóxica de alguns azido-ciclopalladados estabilizados com ligantes bifosfínicos. **Química Nova**, v. 22, n. 3, p. 329-334, 1999.

CALIXTO, J. B.; SIQUEIRA JÚNIOR, J. M. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 78, p. 98-106, 2008.

COLLINS, L.; FRANZBLAU, S. G. Microplate alamar blue assay versus BACTEC 460 system for high- throughput screening of compounds against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 41, n. 5, p. 1004-1009, 1997.

COOPER, G. M.; HAUSMAN, R. E. **A célula: uma abordagem molecular**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

CORREA, R. S. et al. Ru(II)-based complexes with N-(acyl)-N'.N'- (disubstituted)thiourea ligands: synthesis, characterization, BSA- and DNA-binding studies of new cytotoxic agents against lung and prostate tumour cells. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 150, p. 63-71, 2015.

DEZ gráficos que explicam o impacto do câncer no mundo. **BBC Brasil**, fev 2016. Disponível em: <http://www.bbc.com/portuguese/noticias/2016/02/160204_gch_graficos_cancer_fn> . Acesso em: 07 jan. 2017.

DÍAZ-AYALA, R. et al. Thermal and surface analysis of palladium pyrazolates molecular precursors. **Journal of Thermal Analyses and Calorimetry**, v. 115, p. 479-488, 2014.

DUNAND, F. A.; HELM, L.; MERBACH, A. E. Solvent exchange on metal ions. **Advances in Inorganic Chemistry**, v. 54, p. 1-69, 2003.

DUPONT, J.; PFEFFER, M. **Palladacycles**: synthesis, characterization and applications. Weinheim: WILEY-VCH, 2008. 434 p.

EDWARDS, G. L. et al. In vitro and in vivo studies of neutral cyclometallated complexes against murine leukæmias. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 83, p. 980-989, 2005.

FANELLI, M. et al. New trends in platinum and palladium complexes as antineoplastic agentes. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 310, p. 41-79, 2016.

FARREL, N. Metal complexes as drugs and chemotherapeutic agentes. In: McCLEVERTY, J. A.; MEYER, T. J. (Ed.). **Comprehensive coordination chemistry II**. Amsterdam: Elsevier, 2003. Chap. 9.18, p. 809-840. v. 9. Applications of coordination chemistry.

FERREIRA, J. F. et al. Structure and antimycobacterial activity of the novel organometallic [Pd(C-bzan)(SCN)(dppp)] compound. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 23, p. 63-66, 2012.

GIANFERRARA, T.; BRATSOS, I; ALESSIO, E. A. Categorization of metal anticancer compounds based on their mode of action. **Dalton Transactions**, n. 37, p. 7588-7598, 2009.

GIGLI, R. et al. The biphosphinic paladacycle complex induces melanoma cell death through lysosomal-mitochondrial axis modulation and impaired autophagy. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 107, p. 245-254, 2016.

GOLUB, A. M.; KÖHLER, H.; SKOPENKO, V. V. **Chemistry of peseudohalides**. New York: Elsevier, 1986. 479 p.

GORE, M. E. et al. A phase II trial of ZD0473 in platinum-pretreated ovarian cancer. **European Journal of Cancer**, v. 38, p. 2416-2420, 2002.

GRAY, H. B. Biological inorganic chemistry at the beginning of the 21st century. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, n. 7, p. 3563-3568.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010.

GÜL, N.; NELSON, J. H. Halide-bridged palladium(II) dimers of orthometalated (S)-(+)-N,N-dimethyl- α -methylbenzylamine and (S)-(+)-N,N-dimethyl[1-(2-naphthyl)ethyl]amine: solution and solid-state structures and reactions with 3,4-dimethyl-1-phenylphosphole and allyldiphenylphosphine. **Organometallics**, v. 19, p. 91-104, 2000.

HAMBLEY, T. W. The influence of structure on the activity and toxicity of Pt anti-cancer drugs. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 166, p.181-223, 1997.

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

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa 2016**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Abc do câncer**: abordagens básicas para controle do câncer. Rio de Janeiro, 2011.

JONES, C.; THORNBAC, J. **Medicinal applications of coordination chemistry**. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2007.

JUDSON, I.; KELLAND, L. R. New developments and approaches in the platinum arena. **Drugs**, v. 59, n. 4, p. 29-36, 2000.

KABEŠOVA, M.; GAŽO, J. Structure and classification of thiocyanates and the mutual influence of their ligands. **Chemické Zvesti**, v. 34, n. 6, p. 800-841, 1980.

KACAR, O. et al. Evaluation of the molecular mechanisms of a palladium(II) saccharinate complex with terpyridine as an anticancer agent. **Anti-Cancer Drugs**, v. 25, n. 1, p. 17-29, 2014.

KARAMI, K. et al. Synthesis, electronic structure and molecular docking of new organometallic palladium (II) complexes with intercalator ligands: the influence of bridged ligands on enhanced DNA serum protein binding and in vitro antitumoral activity. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 827, p. 1-14, 2017.

KAZEMI, Z. et al. Synthesis, characterization and separation of chiral and achiral diastereomers of schiff base Pd(II) complex: a comparative study of their DNA- and HSA-binding. **Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology**, v. 163, p. 246-260, 2016.

LIMA, M. L. Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira. **Química Nova**, v. 30, n. 6, p. 1456-1468, 2007.

LIPPARD, J. S. The inorganic side of chemical biology. **Nature Chemical Biology**, v. 2, n. 10, p. 504-507, 2006.

LOPES, W. A.; FASCIO, M. Esquema para interpretação de espectros de substâncias orgânicas na região do infravermelho. **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 670-673, 2004.

LOSIER, P.; MacQUARRIE, D. C.; ZAWOROTKO M. J. X-ray crystal structure of trans-dichlorobis(2,6-lutidine)palladium(II). **Journal of Chemistry Crystallographic**, v. 26, n. 4, p. 301-303, 1996.

LUCCA NETO, V. A. et al. Synthesis characterization and thermal behavior of cyclopalladated compounds of the type $[Pd\{C_6H_4CH_2N(CH_3)_2\}(\mu-X)]_2$ (X = Cl, NCO, SCN, CN). **Polyhedron**, v. 18, p. 413-417, 1999.

MAIA, P. I. S. et al. Palladium(II) complexes with thiosemicarbazones. syntheses, characterization and cytotoxicity against breast cancer cells and anti-mycobacterium tuberculosis activity. **Journal Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 7, p. 1177-1186, 2010.

MARTÍNEZ-LILLO, J. et al. Rhenium(IV) cyanate complexes: synthesis, crystal structures and magnetic properties of $\text{NBu}_4[\text{ReBr}_4(\text{OCN})(\text{DMF})]$ and $(\text{NBu}_4)_2[\text{ReBr}(\text{OCN})_2(\text{NCO})_3]$. **Inorganica Chimica Acta**, v. 359, p. 4343-4349, 2006.

MAURO, A. E. et al. Synthesis and X-ray studies of di- μ -cyanato-bis[(cyanato)(N,N-dimethylenediamine)(copper(II))]. **Polyhedron**, v. 9, n. 24, p. 2937-2939, 1990.

MAURO, A. E. et al. Mixed pseudohalide complexes of copper(II). crystal and molecular structure of $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\text{NCS})(\text{tmen})]_n$ and of $[\text{Cu}(\text{N}_3)(\text{NCO})(\text{tmen})]_2$ (tmen = N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine). **Transition Metal Chemistry**, v. 29, p. 893-899, 2004.

MONNERET, C. Platinum anticancer drugs, from serendipity to rational design. **Annales Pharmaceutiques Françaises**, v. 11, p. 286-295, 2011.

MONTANARI, C. A. Química medicinal: contribuição e perspectiva no desenvolvimento da farmacoterapia. **Química Nova**, v. 18, n. 1, p. 56-64, 1995.

MORAES, V. W. R. et al. Organopalladium compound 7b targets mitochondrial thiols and induces caspase-dependent apoptosis in human myeloid leukemia cells. **Cell Death & Disease**, v. 4, n. 6, 2013. doi:10.1038/cddif.2013.190.

MORO, A. C. **Espécies moleculares e supramoleculares de Pd(II) com ligantes mono, bi e polidentados**: caracterização estrutural e atividades biológicas. 2011. 129 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2011.

MORO, A. C.; MAURO, A. E.; ANANIAS, S. R. Clivagem dos ciclopalladados diméricos $[\text{Pd}(\text{dmba})(\text{m-X})]_2$ (dmba = N,N-dimetilbenzilamina; X = Cl, N_3 , NCO) por tiouréia. **Eclética Química**, v. 29, n. 1, p. 57-61, 2004.

MORO, A. C. et al. Antitumor and antimycobacterial activities of cyclopalladated complexes: X-ray structure of $[\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{Br})(\text{tu})]$ (dmba = N,N-dimethylbenzylamine, tu = thiourea). **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 4611-4615, 2009.

MORO, A. C. et al. Binuclear cyclopalladated compounds with antitubercular activity: synthesis and characterization of $[\{\text{Pd}(\text{C}^2, \text{N-dmba})(\text{X})\}_2(\mu\text{-bpp})]$ (X = Cl, Br, NCO, N_3 ; bpp = 1,3-bis(4-pyridyl)propane). **Journal of Coordination Chemistry**, v. 65, n. 8, p. 1434-1442, 2012.

MORO, A. C. et al. C^2 ,N-dimethylbenzylamine cyclopalladated compounds: evaluation of cytotoxic, mutagenic and antitubercular activities. **Medicinal Chemistry Research**, v. 24, p. 2879-2888, 2015.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, p. 55-63, 1983.

NAKAMOTO, K. Thiocyanato and other pseudohalogeno complexes. In: _____. **Infrared and raman spectra of inorganic and coordination compounds**. 5th ed. New York: John Wiley & Sons, 1997. p. 116-126. Part A, sect III.

NATILE, G.; COLUCCIA, M. Current status of trans-platinum compounds in cancer therapy. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 216, p. 383-410, 2001.

NGUYEN, A. et al. Ferrocifens and ferrocifenols as new potential weapons against breast cancer. **Chimia**, v. 61, n. 11, p. 716-724, 2007.

NOGUEIRA, S. **Ciência proibida**. São Paulo: Abril, c2015.

NORBURY, A. H. The co-ordination of the thiocyanate group. **Journal of Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical Chemistry**, n. 9, p. 1089-1091, 1971.

ORVIG, C.; ABRAMS, M. J. Medicinal inorganic chemistry: introduction. **American Chemical Society**, v. 99, n. 9, p. 2201-2203, 1999.

PATRICK, G. L. **An introduction to medicinal chemistry**. Oxford: University Press, 1995.

PAVIA, D. et al. **Introdução à espectroscopia**. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010. 700 p.

PEARSON, R. G. Antisymbiosis and trans effect. **Inorganic Chemistry**, v. 12, n. 3, p. 712-713, 1973.

PEREIRA, F. E. G. **Avaliação pré-clínica da atividade antitumoral do composto paladaciclo ferroceno em linhagem celular estabelecida de osteossarcoma humano (Saos-2)**. 2008. 66 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, 2008.

PRINCE, S.; MAPOLIE, S.; BLANCKENBERG, A. Palladium-based anti-cancer therapeutics. In: SCHWAB, M. (Ed.). **Encyclopedia of cancer**. New York: Springer Berlin Heidelberg, 2015.

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**, p. 4999-4505, 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, M. C. et al. Citotoxicity and immune response induced by organopalladium(II) compounds in mice bearing ehrlich ascites tumour. **Journal Brazilian Chemical Society**, v. 18, n. 8, p. 1473-1480, 2007.

RODRIGUES, E. G. et al. Cyclopalladated compounds as chemotherapeutic agents: antitumor activity against a murine melanoma cell line. **International Journal of Cancer**, v. 107, p. 498-504, 2003.

RYABOV, A. D. et al. Kinetics and mechanism of halogen-bridge cleavage in dimethylaminomethylphenyl- C^1,N pallada- and platina cycles by pyridines, pressure effects, and crystal structures of the N,N-cis reaction product, its N,N-trans orthometallated analogue and a dimer of similar reactivity. **Journal of Chemical Society Dalton Transactions**, n. 6, p. 999-1006, 1995.

SANTANA, A. M. et al. 1,3-dipolar cycloaddition of CS_2 to the coordinated azide in the cyclopalladated $[Pd(bzan)(\mu-N_3)]_2$. crystal and molecular structure of $di(\mu-N,S-1,2,3,4-thiatriazole-5-thiolate)bis[(benzylideneanilineC^2,N)palladium(II)]$. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 53, p. 163-172, 2001.

SERRANO, F. A. et al. A cyclopalladated complex interacts with mitochondrial membrane thiol-groups and induces the apoptotic intrinsic pathway in murine and cisplatin-resistant human tumor cells. **BMC Cancer**, v. 11, p. 296-302, 2011.

SILVA, A. C. **Efeitos da dose única de parecoxibe sobre a morte celular em rins de ratos submetidos à hemorragia aguda**. 2014. 71 f. Tese (Doutorado em Anestesiologia) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2014.

SILVA, C. et al. Pyrazolyl Pd(II) complexes containing triphenylphosphine: synthesis and antimycobacterial activity. **Polyhedron**, v. 100, p. 10-16, 2015.

SILVA, C. et al. Synthesis and antimycobacterial activity of new pyrazolate-bridged dinuclear complexes of the type $[Pd(\mu-L)(N_3)(PPh_3)]_2$ (PPh_3 = triphenylphosphine; L = pyrazolates). **Inorganic Chemistry Communications**, v. 48, p. 153-155, 2014.

SHARMA, K. N. et al. Palladium(II) complexes of pyrazolated thioselenoethers: syntheses, structures, single source precursors of Pd_4Se and $PdSe$ nanoparticles and potential for catalyzing Suzuki–Miyaura coupling. **Dalton Transactions**, v. 42, p. 3908-3018, 2013.

SHELDRICK, G. M. A short history of SHELX. **Acta Crystallographic A**, v. 68, p. 112-122, 2008.

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.

SOCRATES, G. **Infrared characteristic group frequencies**: tables and charts. 2nd ed. New York: Wiley, 1997.

SOLDEVILA-BARREDA, J. J.; SADLER, P. J. Approaches to the design of catalytic metallodrugs. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 25, p. 172-183, 2015.

SOUZA, R. A. **Compostos de Pd(II) contendo ligantes piridínicos:** potencialidades biológicas e aspectos estruturais. 2013. 152 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2013.

SPENCER, J. et al. Synthesis of a 1,4-benzodiazepine containing palladacycle with in vitro anticancer and cathepsin B activity. **Dalton Transactions**, n. 22, p. 4299-4303, 2009.

STEVANATO, A.; MAURO, A. E.; GODOY NETTO, A. V. Thermal and spectroscopic investigation on N,N-dimethylbenzylamine based cyclopalladated compounds containing isonicotinamide. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 97, p. 149-152, 2009.

THOMPSON, K. H.; ORVIG, C. Boon and bane of metal ions in medicine. **Science**, v. 300, p. 936-939, 2003.

TURCO, A.; PECILE, C. Co-ordination of the thiocyanate group in inorganic compounds. **Nature**, v. 191, p. 76-77, 1961.

VICENTE, J.; ARCAS, A.; BAUTISTA, D. The difficulty of coordinating mutually trans phosphine and aryl ligands in palladium complexes and its relation to important coupling processes. Syntheses and crystal structures of a family of palladium phosphino, triflato, perchlorato, and aquo-2-(aryloxy)aryl complexes. **Organometallics**, v. 16, p. 2127-2138, 1997.

WEISS, R. B.; CHRISTIAN, M. C. New cisplatin analogues in development. **Drugs**, v. 46, n. 3, p. 360-377, 1993.

WEISS, J. T. et al. Extracellular palladium-catalysed dealkylation of 5-fluoro-1-propargyl-uracil as a bioorthogonally activated prodrug approach. **Nature Communications**, v. 5, 2014. doi:10.1038/ncomms4277.

WONG, E.; GIANDOMENICO, C. M. Current status of platinum-based antitumor drugs. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 9, p. 2451-2466, 1999.

ZIPS, D.; THAMES, H. D.; BAUMANN, M. New anticancer agents: in vitro and in vivo evaluation. **In vivo**, v. 19, p. 1- 8, 2005.

ZUKERMAN-SCHPECTOR, J. et al. Structure of di- μ -cyanato-bis[cyanato(N,N-diethylethylenediamine)copper(II)], [Cu(NCO)₂(diEten)]₂. **Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications**, v. 47, n. 5, p. 957-959, 1991.