

Estrutura cristalina e avaliação do potencial antitumoral de um complexo de platina(II) com ditiocarbimato

W. P. Flauzino Neto^a, H. A. Silvério^a, C. S. Novais^a, S. Guilardi^a, J. Ellena^b, M. R. L. Oliveira^c, E. L. Pilo^c, T. P. Leão^c, D. C. Zancanela^d, A. C. Tedesco^d

^aInstituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Brasil.

^bInstituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, Brasil.

^cDepartamento de Química, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Brasil.

^dDepartamento de Química, FFCL de Ribeirão Preto, USP, Ribeirão Preto, Brasil.

Compostos de platina (II) têm sido usados como agentes quimioterápicos, principalmente a cisplatina. Pesquisas nesta área buscam drogas mais potentes e menos tóxicas. Em particular, compostos com o ligante ditiocarbimato ($R_2NCS_2^-$) removem seletivamente platina de complexos enzimáticos, sendo eficazes na redução da nefrotoxicidade da cisplatina sem inibir o efeito antitumoral [1]. O presente trabalho consiste na caracterização estrutural e teste *in vitro* da citotoxicidade do complexo metilsulfonilditiocarbimato bis(trifenilfosfina) platina(II).

Os dados de intensidade de raios X foram coletados em um difratômetro Nonius Kappa CCD, a temperatura de 293(1)K, usando radiação $MoK\alpha$ (0,71073Å). Os dados foram corrigidos pelos fatores de Lorentz, polarização e absorção (Gaussian – Sortav). A estrutura foi resolvida por Métodos Diretos e refinada por mínimos quadrados (SHELX-97). Testes preliminares de citotoxicidade foram realizados com células da linhagem melanocítica B16-F10 proveniente de camundongos C57BL-6J altamente tumorigênica. A viabilidade celular foi avaliada pelo método MTT.

O complexo cristaliza com uma molécula de etanol, no sistema triclinico, grupo espacial $P\bar{1}$, $Z = 2$, $D_c = 1,651 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$, $S = 1,025$, $R = 0,0372$ e $R_w = 0,0775$ para 8854 reflexões com $I > 2\sigma(I)$ e 452 parâmetros refinados. No $[Pt(CH_3SO_2NCS_2)(PPh_3)_2] \cdot C_2H_5OH$ a quelação bidentada do ligante metilsulfonilditiocarbimato e a repulsão estérica entre as trifenilfosfinas resultou numa geometria quadrado planar distorcida ao redor do átomo de platina, sendo o ângulo P-Pt-P maior que 90° ($98,81^\circ$) e o ângulo S-Pt-S menor que 90° ($74,78^\circ$).

As ligações C-S e C-N tem caráter de dupla ligação, indicando que a densidade eletrônica π está deslocalizada no fragmento S_2CN . A orientação do grupo R, do ligante *N*-R-sulfonilditiocarbimato, que está em posição *cis* com relação a um dos átomos de enxofre do fragmento $N=CS_2$, afeta os ângulos S-C-N. O ângulo de torção que descreve a conformação espacial do grupo R é significativamente menor do que os valores observados para os compostos análogos $[Pt(CH_3SO_2NCS_2)dppe]$ [2] e $[Ni(CH_3SO_2NCS_2)(PPh_3)_2]$ [3]. No empacotamento cristalino estão presentes interações do tipo $C_{sp^3}-H \dots S$ (intramolecular) e $C_{sp^3}-H \dots O$ entre moléculas de etanol.

Os resultados preliminares de citotoxicidade evidenciaram que o composto em estudo é capaz de inibir a sobrevivência das células tumorais. Ao administrar uma solução de $0,1 \mu\text{M}$ do complexo em DMSO, obteve-se 30% de inviabilidade celular em relação ao controle; evidenciando que o composto é mais eficaz que o quimioterápico cisplatina (15%). Comportamento similar foi observado para o complexo análogo com difenilfosfinaetano [2]. Novos ensaios serão realizados para determinação dos valores de IC_{50} e da nefrotoxicidade desses compostos e de correlatos.

[1] Bodenner, D. L., Dedon, P. C., Keng, P. C., Borch, R. F., *Cancer Research*, **46**, 2745 (1986).

[2] Novais, C. S., Guilardi, S., Ellena, J. A., Oliveira, M. R. L., Zancanela, D. C., Tedesco, A. C., *II Simpósio Latino-Americano de Polimorfismo e Cristalização em Fármacos e Medicamentos*, 42 (2008).

[3] Oliveira, M. R. L., Amim Jr, J., Soares, I. A., De Bellis, V. M., Simone, C. A., Novais, C., Guilardi, S., *Polyhedron*, **27**, 727 (2008).

Agradecimentos: FAPEMIG; CAPES; CNPq.