

Atividade antiproliferativa de derivados do (R)-(+)-Limoneno contendo unidades tiouréia substituídas

Luciane Vieira dos Santos¹ (PG), Isis Martins Figueiredo¹ (PG), Willian Ferreira da Costa¹ (PQ), João Ernesto de Carvalho² (PQ), Alex Pereira Ferro¹ (PG), Cleuza Conceição da Silva¹ (PQ), Maria Helena Sarraggiotto¹ (PQ)*. e-mail: mhsarraggiotto@uem.br.

¹Departamento de Química, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, Maringá, PR. E-mail: mhsarraggiotto@uem.br; ²CPQBA – UNICAMP, Paulínia, SP

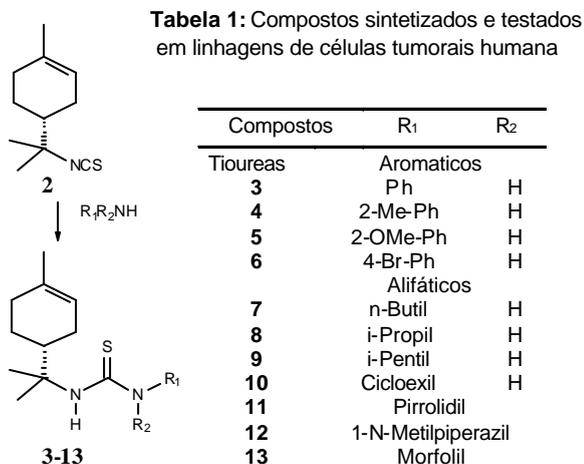
Palavras chaves: (R)-(+)-Limoneno, tiouréias, atividade antiproliferativa.

Introdução

Dentre os monoterpenos com propriedades antitumorais destaca-se o limoneno (**1**), o primeiro monoterpeno testado como agente anticâncer. Estudos demonstraram que a administração de limoneno causa a completa regressão de carcinomas mamários induzidos em animais por N-nitrosourea e 7,12-dimetilbenzil[a]antraceno.¹ Estudos pré-clínico comprovaram a ação quimioterápica e quimiopreventiva do limoneno, bem como a sua baixa toxicidade, situando-o como protótipo de uma nova classe de agentes anticâncer.² Estes fatos e a disponibilidade do limoneno como substrato natural, nos levaram a propor a síntese e a avaliação da atividade antitumoral de uma série de derivados contendo esta unidade monoterpênica. No presente trabalho descrevemos a avaliação *in vitro* da atividade antiproliferativa dos derivados do (R)-(+)-limoneno contendo uma unidade tiouréia substituída **3** - **13**, frente a linhagens de células tumorais humana.

Resultados e Discussão

Os derivados do (R)-(+)-limoneno (**1**) contendo uma unidade tiouréia substituída (**Tabela 1**) foram preparados pela reação do isotiocianato (**2**) com aminas primárias, cíclicas e aromáticas.³



A atividade antiproliferativa dos derivados sintetizados (**3-13**) foi avaliada em culturas de

células tumorais humana de melanoma (UACC-62), mama (MCF7), pulmão (NCI460), leucemia (K-562), ovário (OVCAR), próstata (PC0.3), cólon (HT.29), rim-(786.0) e mama resistente (NCIADR). Os ensaios foram realizados pelo método colorimétrico com sulforrodamina B e a doxorubicina foi utilizada como controle positivo. O IC₅₀, que corresponde à concentração que produz 50% de inibição do crescimento celular, foi calculado a partir da curva de concentração *versus* porcentagem de inibição. Os resultados dos ensaios mostraram que os compostos com substituintes aromáticos (**3-6**) apresentaram pronunciada atividade antiproliferativa frente à todas as culturas de células testadas, com valores de IC₅₀ na faixa de 2,5-24 µM. O composto **3** foi o mais ativo, inibindo o crescimento de culturas de célula de mama resistente, com IC₅₀ de 2,5µM. Para os compostos contendo substituintes alifáticos (**7-13**) verificou-se que a atividade inibitória depende da natureza do grupo substituinte, e também, um aumento na especificidade destes em comparação aos da série aromática. A maioria dos compostos da série alifática exibiu menor valor de IC₅₀ para a linhagem de células K-562 (leucemia). Os compostos **9** e **12** mostraram potente atividade e particular seletividade frente a estas células, com valores de IC₅₀ de 6,6 e 3,0 µM, respectivamente.

Conclusões

Nossos resultados mostraram que os derivados **3**, **10** e **12** foram os mais ativos, dentre os compostos testados, com IC₅₀ na faixa de 2,5 a 3,0 µM.

Agradecimentos

DQI-UEM, Fundação Araucária.

¹Chander, S.K.; Lansdown, A.G.; Luqmani, Y.A.; Gomm J.J.; Coope, R.C.; Gould, M.N.; Coombes, R.C.; *Br. J. Cancer* **1994**, *69*, 879.

²Haag, J.D.; Lindstrom, M.J.; Gould, M.N.; *Cancer Res.* **1992**, *52*, 4021.

³Vigushin, D.M.; Poon, G.K.; Boddy, A.; English, J.; Halbert, G.W.; Pagonis, C.; Jarman, M.; Coombes, R.C.; *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1998**, *42*, 111.

⁴Livro de Resumos do XIII Encontro de Química da Região Sul, **2005**.