

## Transformación química de 3'-desmetoxi-6-O-desmetilisoguaiacina para desarrollar posibles agentes citotóxicos

Erika Leticia Castillo-González<sup>a</sup>, Adriana Romo-Pérez<sup>b</sup>, Luis D. Miranda-Gutiérrez<sup>b</sup>, María del Rayo Camacho-Corona<sup>a</sup>, Abraham García<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Químicas. Avenida Universidad S/N, Ciudad Universitaria, C.P. 66455, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México.

<sup>b</sup>Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Química. Circuito Exterior S/N, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México.

\*E-mail: [edgar.garciazp@uanl.edu.mx](mailto:edgar.garciazp@uanl.edu.mx)

**Palabras clave:** 3'-desmetoxi-6-O-desmetilisoguaiacina, ciclolignanos, actividad citotóxica, funcionalización, cáncer.

### Introducción

Los datos publicados por el GLOBOCAN denotan una tendencia creciente en las estadísticas de incidencia y mortalidad del cáncer a nivel mundial, situándose actualmente como la segunda causa de muerte con 9.6 millones de defunciones<sup>1</sup>. Esta problemática impulsó el desarrollo de diversas estrategias para abatirla, entre las que se encuentra el desarrollo de nuevos agentes citotóxicos a partir de productos naturales, destacándose podofilotoxina como fuente de obtención de sus derivados etopósido y tenipósido útiles para el tratamiento de cáncer microcítico de pulmón<sup>2</sup>. La similitud estructural del ciclolignano 3'-desmetoxi-6-O-desmetilisoguaiacina con podofilotoxina y su análogo citotóxico 3'-desmetoxi isoguaiacina, lo posiciona como un producto natural importante para desarrollar nuevos agentes citotóxicos. Es por ello que en el presente proyecto de investigación se planteó la semisíntesis de ariltetralinas C(4)- funcionalizadas y O-alquiladas a partir de 3'-desmetoxi-6-O-desmetilisoguaiacina para posteriormente determinar la actividad citotóxica frente a diversas líneas celulares de cánceres humanos.

### Metodología

El ciclolignano 3'-desmetoxi-6-O-desmetilisoguaiacina (**LT8**) fue previamente extraído y purificado del extracto clorofórmico de las partes aéreas de *Larrea tridentata* mediante cromatografía en columna por Favela-Hernández y cols.<sup>3</sup> y fue provisto por la Dra. Camacho-Corona. La estructura molecular y estereoquímica absoluta de **LT8** y sus derivados semisintéticos fueron establecidas mediante el análisis de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de una (RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C) y dos dimensiones (NOESY), Espectroscopía de Infrarrojo, Espectrometría de Masas de Baja y Alta Resolución, difracción de rayos X de monocristal y Dicroísmo Circular.

Semisíntesis. El producto natural **LT8** se hizo reaccionar con bromoclorometano en presencia de carbonato de cesio (I) para obtener el derivado **EC-16**. Adicionalmente, se sometió a una reacción de O-alquilación con yodometano bajo dos condiciones: en acetona con carbonato de potasio (II), y en N,N-dimetilformamida con hidruro de sodio (III), obteniéndose los derivados **EC-01**, **02**, **03**, **04** y **06**. A partir del derivado **EC-01** se obtuvieron **EC-09** y **EC-12** mediante bromación bencílica con NBS (N-bromosuccinimida) (IV), y **EC-18** a partir de la oxidación de **EC-01** con oxona (V). La purificación de los derivados semisintéticos se llevó a cabo por cromatografía en columna previamente empacada con gel de sílice y una mezcla de hexano:acetona en gradiente de polaridad.

Finalmente se evaluó la actividad citotóxica del derivado **EC-01** a 50 μM contra tres líneas celulares de cánceres humanos (PC-3, MCF-7 y SW-480 correspondientes a cáncer de próstata, de mama y

de colon, respectivamente) y una línea inmortalizada de queratinocitos humanos (HaCaT) por el método de cristal violeta.

### Resultados y discusión

El derivado **EC-01** se obtuvo en un 15% de rendimiento bajo las condiciones de reacción (II), el cual se optimizó hasta un 71% bajo las condiciones de reacción (III). El resto de los productos se obtuvieron en rendimientos moderados que van del 7 a 34%.

La estereoquímica relativa y absoluta (1R, 2S, 3S) de **EC-01** y por ende la de **LT8** y sus derivados no naftalénicos se confirmó con la conformación cristalina observada por difracción de rayos X, las constantes de acoplamiento ( $J_{1-2} = 5.6$  Hz,  $J_{2-3} = 6.9$  Hz) en RMN <sup>1</sup>H, y por el primer efecto Cotton observado en el espectro de dicroísmo circular para **EC-01**. También se estableció la posición de los metoxilos en los derivados **EC-02**, **03**, **04** y **06** mediante las correlaciones entre los hidrógenos vecinos espacialmente observadas en el espectro del experimento NOESY. Se evaluó la actividad citotóxica de **EC-01** a 50 μM frente a tres líneas celulares de cáncer: PC-3 (cáncer de próstata), MCF-7 (cáncer de mama) y SW-480 (cáncer de colon) y una estirpe inmortalizada de queratinocitos humanos (HaCaT) resultando ser no citotóxico para PC-3 y poco citotóxico contra HaCaT, MCF-7 y SW-480 (83, 94 y 95% de viabilidad celular, respectivamente).

### Conclusiones

Debido a que **EC-01** mostró baja citotoxicidad en las líneas celulares de cáncer probadas, se puede plantear que la funcionalización posterior de este derivado y que el patrón de sustitución de los derivados O-alquilados a partir de **LT8** podría mejorar la actividad citotóxica en estas moléculas.

### Referencias

1. GLOBOCAN. All Cancers Fact Sheet. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf> (consultado el 20 de marzo de 2018).
2. FDA Approved Drug Products: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=074513> (consultado el 20 de marzo de 2018).
3. Favela-Hernández, J. M. J.; García, A.; Rivas-Galindo, V. M.; et al. *Phytother Res.* **2012**, *26*, 1957-60.