

## Semisíntesis y evaluación citotóxica de dihidrosanguinarina y dihidroqueleritrina funcionalizada con nitroésteres

Dolores González<sup>a</sup>, Adriana Romo-Pérez<sup>b</sup>, Luis D. Miranda<sup>b</sup>, Abraham García<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Químicas. Av. 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.

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

**Palabras clave:** Dihidrosanguinarina, dihidroqueleritrina, acoplamiento cruzado deshidrogenativo, nitroésteres, cáncer.

### Introducción

En el reporte de GLOBOCAN se estableció que el cáncer había ocasionado 9.6 millones de defunciones en el mundo en 2018, lo cual la posiciona como la segunda causa de muerte<sup>1</sup>. La incidencia creciente de nuevos casos y muertes en la última década puede ser atribuida en parte a la baja eficacia y selectividad de los agentes quimioterapéuticos, aunado a la farmacoresistencia que han desarrollado las células cancerosas<sup>2</sup>. Es por ello que diversas instituciones públicas y privadas continúan en la búsqueda de nuevos agentes anticancerígenos.

Estudios recientes han mostrado que alcaloides benzo[c]fenantridínicos, como sanguinarina y queleritrina, poseen potente actividad anticancerígena, pero alta toxicidad hacia células normales debido a la gran reactividad del grupo iminio a los grupos amino y tiol de proteínas<sup>2</sup>. Por otro lado, sus análogos reducidos dihidrosanguinarina (DHS) y dihidroqueleritrina (DHQ) exhibieron baja citotoxicidad a 50  $\mu$ M (DHS: 50.4, 55.3 y 0% de inhibición de crecimiento de las líneas celulares cancerosas PC-3, HCT-15 y MCF-7, respectivamente; DHQ: 26.6, 56.5 y 0% de inhibición de crecimiento de PC-3, HCT-15 y MCF-7, respectivamente), pero al funcionalizarse con malonatos y nitroalcanos la actividad se incrementó significativamente<sup>4</sup>.

Considerando estos hallazgos, el presente proyecto de investigación planteó la incorporación de nitroésteres, mediante acoplamiento cruzado deshidrogenativo (ACD), en DHS y DHQ para potenciar las propiedades citotóxicas.

### Metodología

Se realizó el extracto metanólico de las semillas de *Bocconia latisejala* (755 g) y se purificaron los alcaloides DHS y DHQ mediante técnicas cromatográficas (usando hexano:acetato de etilo como sistema de elución en gradiente) y cristalización. Posteriormente, se efectuó la funcionalización de DHS y DHQ con nitroésteres (nitroacetato de etilo o nitroacetato de metilo) por ACD<sup>3</sup>.

La caracterización estructural de DHS, DHQ y sus derivados se realizó mediante el análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, espectrometría de masas de baja y alta resolución y difracción de rayos X de monocristal.

Finalmente, los alcaloides semisintéticos se evaluaron en el ensayo de citotoxicidad, a 25  $\mu$ M, por el método de cristal violeta contra tres líneas celulares cancerosas: próstata (PC-3), colorrectal (SW480) y mama (MCF-7).

### Resultados y discusión

Se obtuvieron 55 g de sólidos insolubles en el extracto metanólico de las semillas de *B. latisejala*, de los cuales se purificaron 1.36 g de DHS y 0.66 g de DHQ. Dichos alcaloides se funcionalizaron con nitroacetato de metilo y nitroacetato de etilo, obteniéndose los productos **4-6** en bajos rendimientos (10- 25 %) y en mezclas diastereoméricas (relación 3:1), inseparables con las técnicas cromatográficas convencionales.

**Tabla 1.** Porcentaje de inhibición de crecimiento a 25  $\mu$ M de derivados DHS y DHQ.

Productos	PC-3	SW480	MCF-7
<b>4</b>	65.42	56.3	NC
<b>5</b>	21.13	70.5	60.1
<b>6</b>	6.7	61.9	46.78

Líneas celulares de cáncer de próstata (PC-3), colorrectal (SW480) y mama (MCF-7).

Los resultados de la evaluación citotóxica de **4-6** indican que los tres derivados poseen alta citotoxicidad contra SW480 (inhibición >50%), mientras que **4** y **5** resultaron muy citotóxicos contra PC-3 y MCF-7, respectivamente (**Tabla 1**). Estas cifras permiten inferir que la presencia de grupos electrodonadores en posiciones 7,8 (metoxilo o dioximetileno) y de un nitroéster en C6 inducen importante citotoxicidad contra la línea de colon (SW480); mientras que, la presencia de 7,8-dioximetileno y nitroacetato de metilo (**4**) confieren actividad contra PC-3 y cambiando a nitroacetato de etilo (**5**) inhibe MCF-7.

### Conclusiones

La incorporación de un fragmento bifuncional (nitroéster) en la posición benéfica de DHS y DHQ incrementó sus propiedades citotóxicas. La línea celular de cáncer colorrectal (SW480) resultó muy sensible a la combinación de grupos electrodonadores y electroattractores vecinos espacialmente.

### Referencias

1. Global Cancer Observatory, <http://gco.iarc.fr/today/home> (consultado el 21 de marzo de 2019).
2. J. Malíková, A. Zdarilová, A. Hlobilková and J. Ulrichová, *Cell Biol Toxicol.*, **2006**, 22, 439–453
3. Romo-Perez A., Miranda D., Chavez-Blanco A., Dueñas-Gonzalez A., Camacho Corona M., Acosta- Huerta A., García A., *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 138, 1–12.