

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE UN NUEVO DERIVADO DE LA PODOFILOTOXINA

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW PODOPHYLLOTOXIN DERIVATIVE

**Amalyn Nain-Pérez^{1,2*}, José A. Abad-Reyes¹, Carolina Santiago-Dugarte¹,
Diego Rodríguez-Hernández²**

(1) Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Grupo de Productos Naturales, Núcleo Pedro Rincón Gutiérrez,
Mérida 5101 - Venezuela

(2) Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Química, Av. P H Rolf s/n, 36570-000 Viçosa, MG - Brasil
*autor de contacto (e-mail: amalyn.perez@ufv.br)

Recibido: 06/08/2014 - Evaluado: 27/10/2014 - Aceptado: 05/11/2014

RESUMEN

En este trabajo se relata la síntesis y el estudio espectroscópico para la caracterización de un nuevo derivado de la podofilotoxina. De la resina comercial del *Podophyllum emodi* W., se aisló la podofilotoxina **1** que fue utilizada como material de partida. La podofilotoxina **1** fue transformada a podofilotoxona **7** mediante una reacción de oxidación. Seguidamente, **7** fue tratada con una mezcla de *t*-BuOH/*t*-BuO⁻K⁺/H₂O (95:4:5), dando como resultado la obtención del metil 8'-metoxi-7'-(3',4',5'-trimetoxifenil)-8-metilnafto[4,5]dioxo-8-carboxilato (**8**). Tanto el intermediario como el producto fueron purificados y caracterizados en base a análisis detallada de los espectros de infrarrojo y de resonancia magnética nuclear (uni y bidimensionales). Asimismo, se describe un posible mecanismo inédito en la literatura, del derivado **8**. Adicionalmente, se encontró que el compuesto **8** cumple con las reglas establecidas por Lipinsky y Veber.

ABSTRACT

In this paper, the synthesis and the spectroscopic study for the characterization of a new podophyllotoxin derivate is described. Podophyllotoxin **1** was isolated from the commercial resin of *Podophyllum emodi* W., that was used as starting material. Podophyllotoxin **1** was transformed into Podophyllotoxone **7** by an oxidation reaction. Then, **7** was treated with a mixture of *t*-BuOH/*t*-BuO⁻K⁺/H₂O (95:4:5), resulting in methyl 8'-methoxy-7'-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-8-metilnafto[4,5]dioxo-8-carboxylate (**8**). Both the intermediate and the product were purified and characterized by a detailed analysis from the infrared and nuclear magnetic resonance spectrums (one and two dimensional). Additionally, a possible unknown mechanism of the derivative **8** is described in the literature. In addition, the compound **8** complies with the rules established by Lipinsky and Veber.

Palabras claves: *Podophyllum emodi* W; podofilotoxona; transformaciones químicas; Lignanos
Keywords: *Podophyllum emodi* W; podophyllotoxone; chemical transformations; Lignanes

INTRODUCCIÓN

Los productos naturales son una fuente de agentes de gran importancia en la medicina (Silveira *et al.*, 2014). Más de la mitad de los fármacos actualmente disponibles son de origen natural o derivados de estos, en el caso del cáncer esta porción supera el 60% (Karikas, 2010; Mishra & Tiwari, 2011). La podofilotoxina **1** (Figura 1) es un ciclolignano natural, el más abundante presente en varias especies del género (Berberidaceae) (Silveira *et al.*, 2014). Fue aislada por primera vez en 1880 por Podwysotszki (1880), como una resina obtenida de extractos alcohólicos de las raíces, rizomas y hojas de esas especies (Kaplan, 1942).

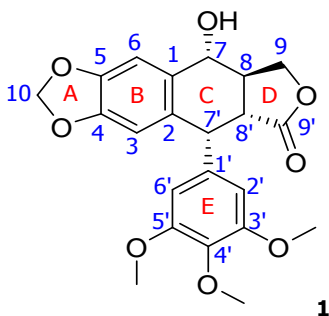


Fig. 1: Estructura de la Podofilotoxina 1.

Principalmente es obtenida del *Podophyllum peltatum* Linnaeus (comúnmente conocido como Mandrake Americano o Manzana de Mayo), oriunda del este de Norte América y Canadá, y del *Podophyllum emodi* Wallich proveniente del continente Asiático (India, Himalaya y China, entre otros) con rendimientos de 0,25% y 4,3%, respectivamente. Entretanto, la podofilotoxina **1** también se ha obtenido del *Podophyllum hexandrum* Royle y del *Podophyllum pleianthum* (Taiwanés), aunque en menor porcentaje (Jackson & Dewick, 1984).

Desde la década de los años cuarenta, la podofilotoxina despertó gran interés en la comunidad científica, por su importancia en la actividad clínica como anticancerígeno, aunque su uso como fármaco no era el más adecuado por su elevada toxicidad gastrointestinal (Imbert, 1998), la cual es asociada con numerosos efectos secundarios como náuseas, vómitos, diarrea y lesiones en los tejidos sanos (Kelly & Hartwell, 1954). A pesar de esto, se encuentra incluida en algunas farmacopeas por su actividad antiviral para el tratamiento de verrugas venéreas (perianales) producidas por el virus de papiloma *Condyloma acuminatum* (Kaplan, 1942) y dermatológica en el tratamiento de la *Psoriasis vulgaris* (Lassus & Rosen, 1986). Los efectos citotóxicos de la podofilotoxina y sus derivados, en diferentes tipos de tumores se han atribuido a su capacidad para unirse a la tubulina durante la mitosis y por lo tanto inhibir la formación de los microtúbulos (Ma *et al.*, 2013). Desafortunadamente, su alta toxicidad ha limitado su aplicación como agente quimioterapéutico (Gordaliza, 2007 y Shang *et al.*, 2012). Sin embargo, la podofilotoxina se convirtió en el material de partida para la preparación de nuevos fármacos antitumorales con mejor índice terapéutico (Castro *et al.*, 2003).

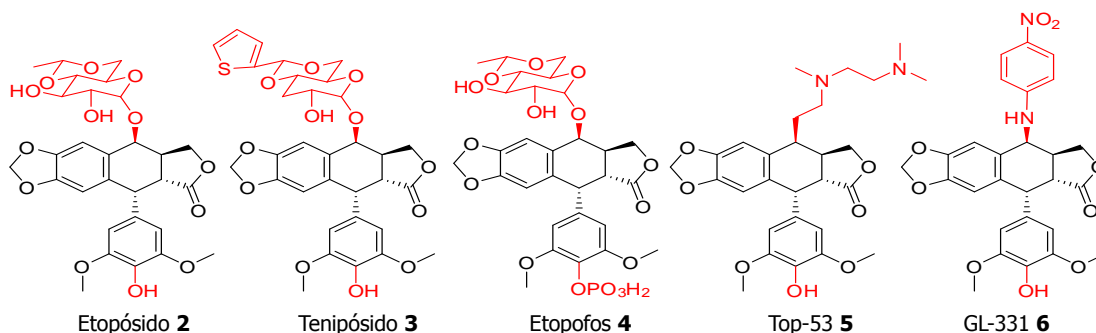


Fig. 2: Derivados antitumorales de la podofilotoxina.

Entre los más relevantes (Figura 2) se encuentran los derivados glicosidados de la 4'-desmetil-epipodofilotoxina, como el etopósido **2**, tenipósido **3** y el etopofos **4**, un profármaco que tiene incorporado un grupo fosfato en posición C-4', lo que le confiere mayor solubilidad en agua, para luego ser convertido *in situ* a etopósido, por acción de las fosfatasas endógenas (Hande, 1998). Por otro lado, el TOP-53 **5** y el GL-331 **6** son derivados 7 β -alquilado y 7 β -arilamino del etopósido. Estos compuestos son importantes para el tratamiento de citomegalovirus, sindbis, linfomas, leucemias agudas, sarcoma de Kaposi asociado al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y en cáncer de pulmón, ovario, testículo, vejiga y cerebro (Xiao *et al.*, 2004; Xiao-Kang *et al.*, 2004).

Debido a la gran importancia mostrada por la podofiloxina, este equipo de investigación decidió estudiarla más detalladamente, principalmente haciendo algunas modificaciones químicas en su estructura para poder verificar la relación estructura-actividad. Para eso decidimos obtenerla a partir de la resina comercial *Podophyllum emodi* W. Una reacción de oxidación de la podofilotoxina permitió la obtención del intermediario cetónico **7**. Tratamiento de **7** con una base, seguido de la adición de diazometano produjo el nuevo derivado **8** (Figura 3).

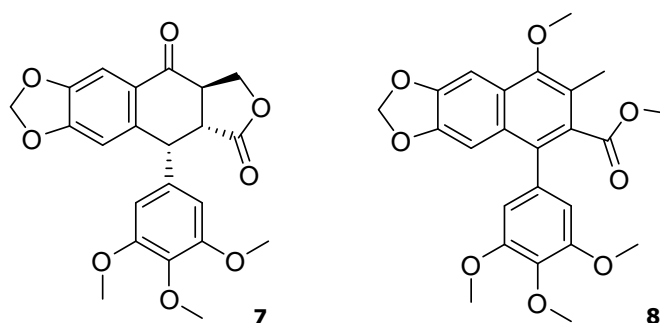


Fig. 3: Estructuras de la Podofilotoxona 7 y el derivado 8.

MATERIALES Y METODOS

Se emplearon reactivos y solventes de pureza analítica de las casas comerciales Sigma Aldrich, resina: *Podofilino Emodi BP88*. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher Johns. Los espectros de infrarrojo (IR), se realizaron en un espectrofotómetro infrarrojo-FT *Perkin Elmer*, modelo FT-1725X, en pastilla de KBr, las absorciones más significativas son señaladas y designadas en cm^{-1} y solo se reportan los grupos funcionales considerados más importantes. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y de ^{13}C , se ejecutaron en un equipo de Resonancia Magnética Nuclear Bruker-Avance DRX-400, a 400 y 100 MHz, utilizando CDCl_3 como disolvente. El desplazamiento químico (δ) está reportado en ppm y las señales se representan, respectivamente, como singlete (*s*), singlete ancho (*sa*), doblete (*d*), doblete de doblete (*dd*), triplete (*t*) y multiplete (*m*) y la constante de acoplamiento *J* (en Hz).

Obtención del producto de partida y síntesis de compuestos.

Extracción de Podofilotoxina **1**: 100 g de resina comercial (Aldrich) del *Podophyllum emodi* W., fueron disueltos en acetato de etilo a 75 °C, a asegurar la solución fue filtrada por gravedad en caliente. Se realizó una extracción ácido-base por el tratamiento con una disolución acuosa al 1% de bicarbonato de sodio; en seguida el solvente fue evaporado al vacío en un rotavapor. Finalmente, el sólido impuro resultante fue recristalizado, sucesivamente en benceno. Sólido blanco amorfo, 24,92 g (25%). P.F.: (183-185) °C, IR (KBr, cm^{-1}): 3470 (O-H); 3008-2838 (C-H); 1760 (C=O); 1588 (C=C); 1150 (C-O). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ : 7,11 (*s*, 6H, CH); 6,51 (*s*, 3H, CH); 6,37 (*s*, 2/6'H, CH); 5,98 (*s*, 10aH, CH_2); 5,96 (*s*, 10bH, CH_2); 4,76 (*d*, 7H, CH, 7Hz); 4,62-4,58 (*m*, 7'H, CH); 4,62-4,58 (*m*, 9aH, CH_2); 4,08 (*m*, 9bH, CH_2); 3,81 (*s*, 12H, CH_3); 3,76 (*s*, 11/13H, CH_3); 2,83-2,77 (*m*, 8'H, CH); 2,83-2,77 (*m*, 8H, CH); 2,27 (*sa*, OH). Los datos espectroscópicos están concordantes con los reportados en la literatura (López *et al.*, 1995).

Preparación de Podofilotoxona **7**: 0,500 g (1,2 mmoles) de podofilotoxina **1**, disueltos en 5 mL de diclorometano se trataron con 0,45 g (1,2 mmoles) de dicromato de piridinio (PDC). La mezcla fue mantenida en agitación magnética durante 24 horas a temperatura ambiente. Una vez concluida la reacción el residuo fue purificado mediante cromatografía "flash", utilizando como eluyentes hexano/AcOEt 1:1 v/v, obteniendo 0,413 g (88%) de podofilotoxona **7**. Sólido blanco, 88% de rendimiento. P.F.: (200-202) °C, IR (KBr, cm⁻¹): 2935-2836 (C-H); 1780 (C=O); 1666 (C=O); 1587(C=C); 1248 y 1129 (C-O). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ: 7,53 (*s*, 6H, CH); 6,69 (*s*, 3H, CH); 6,37 (*s*, 2'/6'H, CH); 6,08 (*s*, 10aH, CH₂); 6,07 (*s*, 10bH, CH₂); 4,83 (*d*, 7'H, CH, J: 4); 4,54 (*dd*, 9aH, CH₂, J: 9;7); 4,34 (*dd*, 9bH, CH₂, J: 10;9); 3,74 (*s*, 11/13H, CH₃); 3,80 (*s*, 12H, CH₃); 3,52 (*m*, 8H, CH); 3,27 (*dd*, 8'H, CH, J: 16;4). Los datos espectroscópicos están concordantes con aquellos reportados en la literatura (López *et al.*, 1995; Abad *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2012).

Preparación de metil 8'-metoxi-7'-(3',4',5'-trimetoxifenil)-8-metilnafto[4,5]dioxo-8-carboxilato (**8**): Se disolvió 0,107 g de podofilotoxona **7** (0,259 mmol) en una mezcla de *t*-BuOH/*t*-BuO⁻K⁺/H₂O (95:4:5), manteniéndose en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Luego se realizó una extracción con HCl 5% y diclorometano, donde ambas fases fueron separadas. La fase orgánica fue concentrada y el sólido resultante fue tratado, lentamente por un periodo de media hora, con diazometano *in-situ* (*) en diclorometano manteniéndose el balón en un baño de hielo. En seguida se evaporó el solvente y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna, utilizándose como eluyentes hexano/DCM en proporción 1:1 v/v, provocando un sólido amarillo relativo al compuesto **8**. (*) El diazometano fue preparado a partir de una hidrólisis de nitrosometilurea (C₂H₅N₃O₂), en éter por el tratamiento con hidróxido de potasio (KOH) en metanol al 10%. La solución alcohólica se gotea desde un embudo de adición. El diazometano fue obtenido por destilación (sobre calentamiento lento) a partir de la mezcla resultante y fue colectada en un balón conteniendo diclorometano. Sólido amarillo, 26% de rendimiento. P.F.: (165-166) °C, IR (KBr, cm⁻¹): 2922-2852 (C-H); 1724 (C=O), 1580 (C=C); 1240-1126 (C-O). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ: 7,79 (*s*, 6H, CH); 7,49 (*s*, 3H, CH); 6,69 (*s*, 2'/6'H, CH); 5,35 (*s*, 10a/bH, CH₂); 4,01 (*s*, 15H, CH₃); 3,51 (*s*, 12H, CH₃); 3,49 (*s*, 11/13H, CH₃); 3,35 (*s*, 14H, CH₃); 2,63 (*s*, 9H, CH₃). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ: 170,05 (C-9', -COO-); 154,42 (C-3'/5', =C-O); 153,38 (C-4, =C<); 148,20 (C-5, =C<); 144,81 (C-7', =C<); 139,57 (C-2, =C<); 139,57 (C-4', =C-O); 139,20 (C-1', =C<); 135,13 (C-7, =C<); 134,48 (C-8', =C<); 133,89 (C-8, =C<); 123,03 (C-1, =C<); 108,86 (C-2'/6', =CH-); 106,47 (C-3, =CH-); 102,18 (C-10, O-CH₂-O); 96,90 (C-6, =CH-); 62,23 (C-12, CH₃-O); 61,30 (C-15, CH₃-OOC-); 59,07 (C-11/13, CH₃-O); 55,28 (C-14, CH₃-O); 15,97 (C-9, -CH₃).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El producto de partida, podofilotoxina **1**, fue aislada a partir de la resina comercial *Podophyllum emodi* y luego transformada, mediante una reacción de oxidación con dicromato de piridinio (PDC), en la podofilotoxona **7**. Durante su purificación por cromatografía "flash", se detectó la presencia de picropodofilotoxona **7a**, formada por epimerización del C-8' en el curso de la reacción. Estos compuestos **7** y **7a** fueron obtenidos siguiendo el protocolo descrito en la literatura (Abad *et al.*, 2008). Con el objetivo de obtener nuevas posiciones metiladas en la podofilotoxona **7**, este se trató por un periodo de 12 horas con una mezcla de *t*-BuOH/*t*-BuO⁻K⁺/H₂O (95:4:5). Después de una extracción con HCl 5% y diclorometano, el residuo sólido resultante fue tratado con diazometano, lo que produjo un cambio inesperado en la estructura de partida, produciendo el derivado metilado **8** (Figura 4). El análisis detallado de los espectro de IR, RMN (uni y bidimensional) confirman la formación de los compuestos **7** y **8**, respectivamente.

La caracterización estructural de estos compuestos se realizó mediante comparación de sus datos espectroscópicos de RMN ¹H y de ¹³C con los reportados en la literatura (Abad *et al.*, 2008 y Wang *et al.*, 2012). En el espectro RMN de ¹H del compuesto **8**, se aprecia un singlete a δ 2,63 correspondiente a los hidrógenos del grupo metílico 9. Seguidamente, se observan dos singletes a δ 3,35 y 4,01 correspondientes a los metóxilos 14 y 15 respectivamente. Considerando la ausencia de los hidrógenos metínicos 7, 8, 8' así como el metileno 9, se corrobora la transformación en los anillos C y D del lignano. Las señales restantes, correspondientes a los

fragmentos A, B y E del lignano, presentaron leves variaciones en sus desplazamientos químicos con respecto al material de partida **7** (Tabla 1).

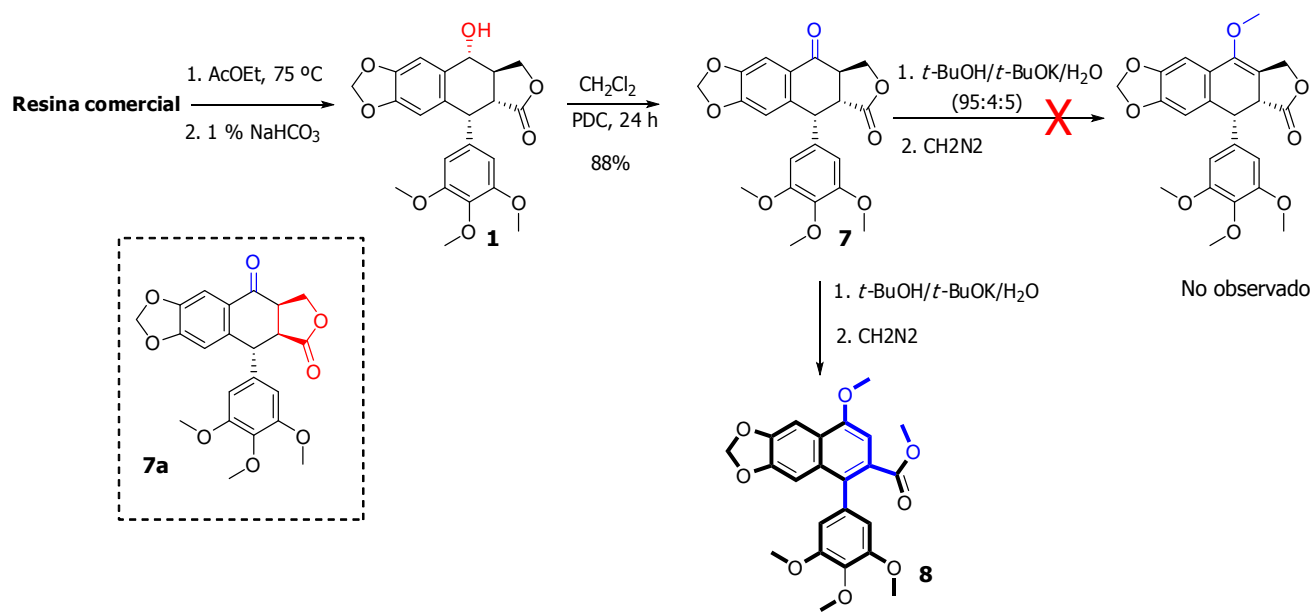
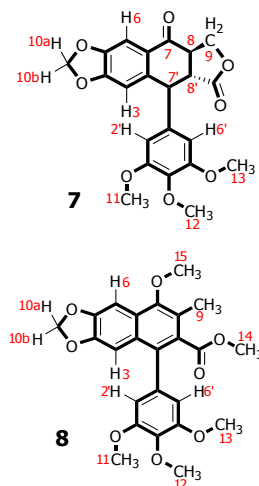


Fig. 4: Preparación del derivado 8.

Tabla 1: Datos espectroscópicos de RMN ¹H (400Mz) de los compuestos 7 y 8.

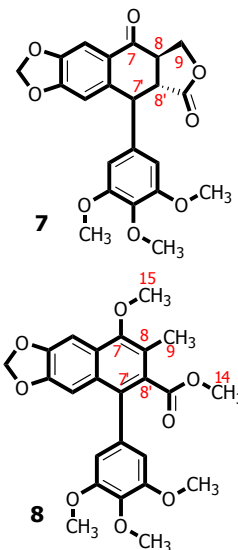
¹ H	7	8
3	6,69 <i>s</i>	7,49 <i>s</i>
6	7,53 <i>s</i>	7,79 <i>s</i>
8	3,52 <i>m</i>	-
9 a	4,54 <i>dd</i> (9,0 ; 7,0)	2,63 <i>s</i>
9 b	4,34 <i>dd</i> (10,0 ; 9,0)	-
10 a	6,08 <i>s</i>	5,35 <i>s</i>
10 b	6,07 <i>s</i>	-
11/13	3,74 <i>s</i>	3,49 <i>s</i>
12	3,80 <i>s</i>	3,51 <i>s</i>
2'/6'	6,37 <i>s</i>	6,69 <i>s</i>
7'	4,83 <i>d</i> (4,0)	-
8'	3,27 <i>dd</i> (16,0 ; 4,0)	-
14 (OCH ₃)	-	3,35 <i>s</i>
15 (OCH ₃)	-	4,01 <i>s</i>



Continuando con el análisis de los datos del espectro RMN de ¹³C (Tabla 2). Fue posible observar el cambio de desplazamiento del metileno 9 (δ 67,0) en **8**, indicando la transformación al grupo metílico-9 a δ 15,97. Además se observan dos nuevas señales en δ 55,28 y 61,30 correspondiente a los metoxilos 14 y 15, confirmando así la presencia de estos dos nuevos sustituyentes. Separadamente el desplazamiento del carbono carbonílico de cetona C-7 en la podofilotoxona **7** es δ 192,4 mientras que en el derivado **8** es observado en δ 135,13. Esta variación está adjudicada al blindaje ocasionado en la formación del grupo =C-O-CH₃. Por otro lado, fue observado que los metilos 7', 8 y 8' en **7** fueron transformados a carbonos olefínicos en el derivado **8** con desplazamientos de δ 144,81; 133,89; 134,48 respectivamente.

Tabla 2: Datos espectroscópicos de RMN ¹³C (100Mz) de los compuestos 7 y 8.

¹³ C	7	8
1	128,3	123,03
2	141,6	139,57
3	109,7	106,47
4	152,2	153,38
5	148,2	148,20
6	106,1	96,90
7	192,4	135,13
8	43,5	133,89
9	67,0	15,97
10	102,5	102,18
11/13	56,7	59,07
12	60,8	62,23
1'	132,2	139,20
2'/6'	108,0	108,86
3'/5'	153,2	154,42
4'	138,0	139,57
7'	44,8	144,81
8'	46,7	134,48
9'	173,0	170,05
14 (OCH ₃)	-	55,28
15 (OCH ₃)	-	61,30



En la Figura 5, es mostrado el espectro bidimensional HMQC. En este espectro es posible la asignación de todos los carbonos hidrogenados del fragmento que sufrió transformación estructural. Cada línea trazada indica la correlación entre un hidrogeno con su respectivo carbono. La señal de carbono en δ 15,97 y la señal de hidrogeno en δ 2,63 corresponden a el grupo metílico 9. Continuamente, la señal del carbono en δ 55,28 y del hidrogeno en δ 3,35 pertenecientes al grupo metoxílico 14. Asimismo, la señal del carbono en δ 61,30 y el hidrogeno en δ 4,01 concernientes al grupo metoxílico 15. Las correlaciones observadas en los fragmentos A, B y E no fueron detallados en este análisis ya que no sufrieron alguna alteración.

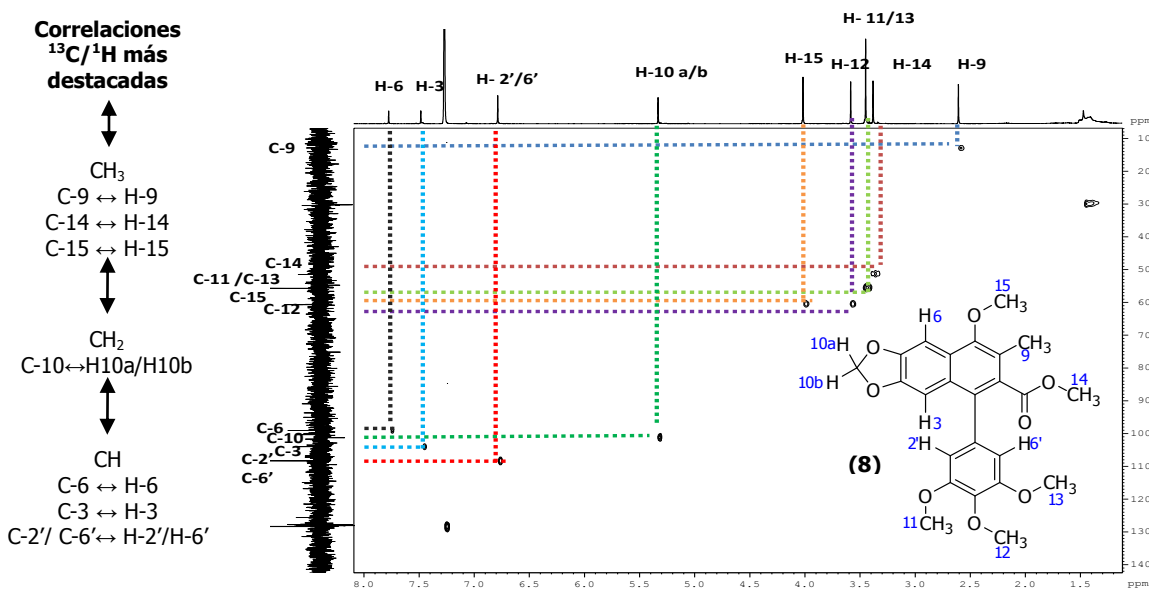


Fig. 5: Espectro HMQC 400MHz, del compuesto 8.

En base a los datos bidimensionales en HMBC (Figura 6), fueron observadas las correlaciones a tres enlaces (3J) entre el C-9' y los hidrógenos del grupo metoxilo 14, por otro lado, se observa a tres enlaces la correlación entre C-8' con los hidrógenos metílicos 9. Finalmente, la correlación 5J entre el C-9 y los hidrógenos metílicos 15 es observada. Las correlaciones en los fragmentos A, B y E no fueron detallados en este análisis ya que no sufrieron alguna alteración.

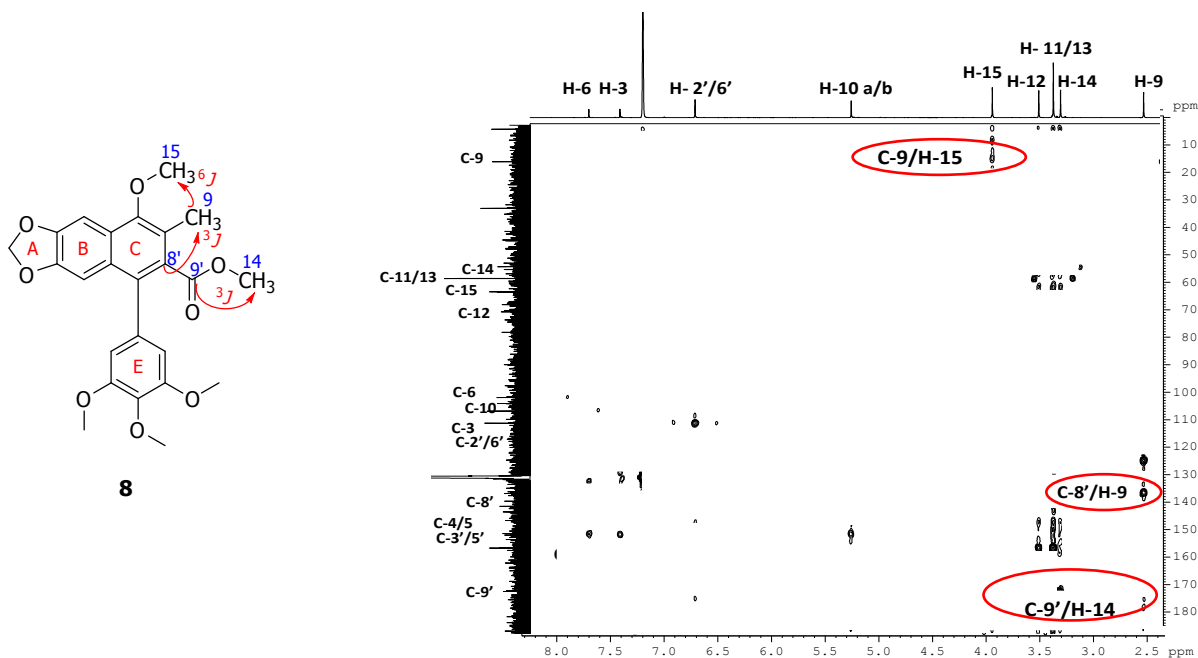


Fig. 6: Correlaciones HMBC del derivado **8**.

En base al análisis estructural fue confirmada la estructura del compuesto **8**, de este modo fue planteado un posible mecanismo para la formación del derivado **8** (Figura 7). En la primera etapa de reacción la podofilotoxona **7** está en presencia de una mezcla *t*-BuOH/*t*-BuO⁻K⁺/H₂O (95:4:5). El *t*-BuO⁻ extrae el hidrogeno más ácido y menos impedido estéricamente, ubicado en la posición 8' formando el intermediario I, el cual mantiene un equilibrio ceto-enólico con el material de partida **7**. Este intermediario sufre una epimerización formando el intermediario II, siendo este un estereoisómero de **7**. En este isómero, el H-8' se encuentra menos disponible, debido que se encuentra en la misma región del anillo aromático E, impidiendo el ataque de la base a este hidrogeno. Por tanto, el H-8 es el más lábil frente el *t*-BuO⁻. Con la salida del H-8 se genera la ruptura del anillo lactónico llevando a la formación del doble enlace entre los carbonos C-8 y C-9 (intermediario III). El intermediario III sufre una transposición entre el hidrogeno H-8' y el grupo carboxilato, consecuentemente se genera una transferencia de electrones que lleva a la instauración entre los carbonos C-8'=C-8 y la formación del carbono metílico C-9 (intermediario IV). El intermediario V es formado a través de la eliminación del H-7' con la base *t*-BuO⁻, el cual lleva a la aromatización del anillo C. En presencia de HCl el intermediario V es convertido en el intermediario del ácido carboxílico VI. Finalmente, VI es expuesto a diazometano, el cual es el reactivo encargado en metilar los grupos hidroxilos llevando a la formación de un nuevo producto **8**.

Es ampliamente conocido en la literatura que los análogos a la podofiloxina presentan actividad farmacología. En vista de la continua búsqueda de nuevos agentes terapéuticos, fueron estudiados los parámetros fisicoquímicos de la podofilotoxina **1**, podofilotoxona **7** y el nuevo derivado **8**. Estos parámetros son comparados con un conjunto de reglas denominada "regla de cinco" de Lipinsky, empleada en el diseño de nuevos fármacos (Lipinsky *et al.*, 2001; Rodríguez-Hernandez *et al.*, 2014). Las características moleculares se calcularon utilizando el software suministrado por Molinspiration Cheminformatics (Bratoslava, República Eslovaca, www.molinspiration.com). Los

parámetros analizados fueron el coeficiente de partición n-octanol/agua (cLogP), el número de enlaces donadores de hidrogeno, el número de enlaces aceptores de hidrogeno y el peso molecular (PM). La regla de Lipinsky fue fusionada con los parámetros propuestos por Veber, adicionando el número de enlaces rotacionales (nRot) y el área superficial polar (SAP) (Veber *et al.*, 2002; Teixeira *et al.*, 2013). Estos datos están presentados en la Tabla 3. La actividad farmacológica no puede ser justificada solo con estos parámetros, sin embargo son una aproximación para determinar teóricamente el potencial toxicológico de un producto. Los parámetros analizados en los compuestos 1, 7 y 8 confirman el potencial farmacológico que poseen 1 y 7, además el nuevo derivado 8 presenta características fisicoquímicas similares a agentes farmacológicos.

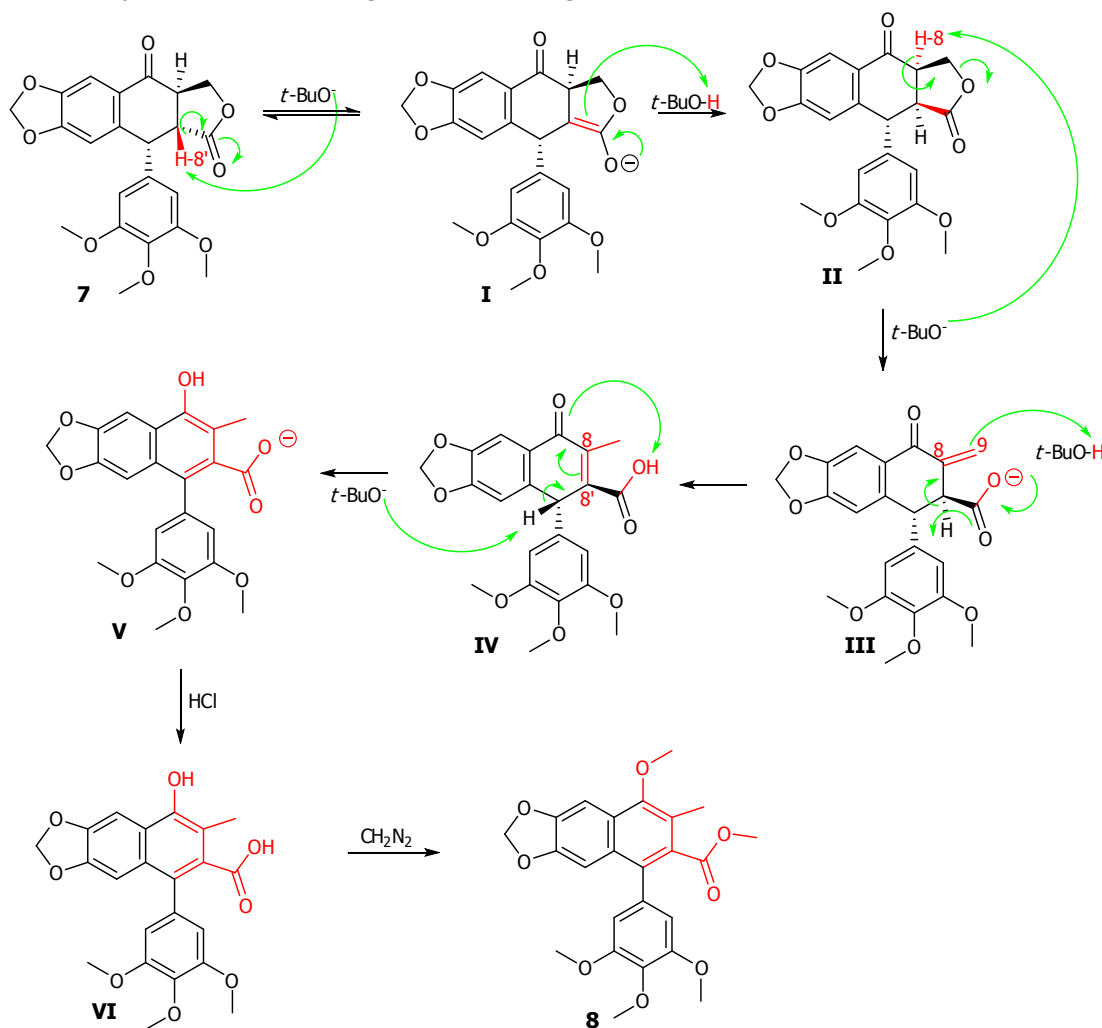


Fig. 7: Posible mecanismo de obtención del derivado 8.

Tabla 3: Parámetros propuestos para fármacos, aplicados a los compuestos 1, 7 y 8.

	cLogP	PM	SAP	H-donadores	H-aceptores	nRot
Lipinsky	≤5	≤500		≤5	≤10	
Veber			≤140			≤10
1	1.317	414.410	92.703	1	8	4
7	1.652	412.394	89.546	0	8	4
8	4.535	440.448	81.709	0	8	7

CONCLUSIONES

La obtención de análogos a productos naturales es de gran interés científico debido que muchos fármacos empleados en el área del cáncer son de origen natural. En este trabajo se partió de la resina comercial del *Podophyllum emodi* W., aislando la podofilotoxina **1**. Este compuesto fue el precursor de la podofilotoxona **7**, mediante una reacción de oxidación. Seguidamente, fue posible realizar transformaciones en el anillo D del ligano **7** a través de una serie de reacciones, dando como resultado el compuesto metil 8'-metoxi-7'-(3',4',5'-trimetoxifenil)-8-metilnafto[4,5]dioxo-8-carboxilato (**8**), caracterizado mediante técnicas espectroscópicas IR, RMN de ¹H y de ¹³C uni y bidimensional. En conjunto fue propuesto un mecanismo justificativo del compuesto **8**. Adicionalmente, los compuestos **1**, **7** y **8** fueron evaluados a través de un programa computacional, y se encontró que el compuesto **8** cumple las reglas propuestas por Veber y Lipinsky, indicando el posible potencial farmacológico de este producto.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad de Los Andes junto al CDCHT-ULA por el financiamiento de este trabajo y al CNPq-Brasil por el financiamiento otorgado a A.N.P. para sus estudios de maestría.

REFERENCIAS

1. Abad, J.A., López, J.L., Santiago, C., Delgado, P., Bahsas, A., Amaro J.M., *et al.* (2008). Productos inesperados en la transformación química de derivados de la podofilotoxona a través de la reacción de Takai. *Avances en Química*, 3(1), 27-34.
2. Castro, M.A., Miguel del Corral, J.M., Gordaliza, M., Gómez-Zurita, M.A., García, P.A. & San Feliciano, A. (2003). Chemoinduction of cytotoxic selectivity in Podophyllotoxin-related lignans. *Phytochemistry Reviews*, 2, 219-233.
3. Gordaliza, M. (2007). Natural products as leads to anticancer drugs. *Clin. Transl. Oncol.*, 12, 767-776.
4. Hande, K.R. (1998). Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *Eur. J. Cancer*, 34, 1514-1521.
5. Imbert, F. (1998). Discovery of podophyllotoxins. *Biochimie*, 80, 207-222.
6. Jackson, D.E. & Dewick, P.M. (1984). Aryltetralin Lignans from *Podophyllum hexandrum* and *Podophyllum peltatum*. *Phytochemistry*, 23, 1147-1152.
7. Kaplan, I.W. (1942). Condylomata acuminata. *New Orleans Med. Surg. J.*, 94, 388-390.
8. Karikas G.A. (2010). Anticancer and chemopreventing natural products: some biochemical and therapeutic aspects. *J. Buon.*, 15, 627-638.
9. Kelly, M.G. & Hartwell, J.L.J. (1954). The biological effects and the chemical composition of podophyllin. A review. *J. Nat. Cancer Inst.*, 14, 967-1010.
10. Lassus, A. & Rosen, B. (1986). Response of solitary psoriatic plaques to experimental application of Podophyllotoxin. *Dermatologica*, 172, 319-322.
11. Lipinsky, C.A., Lombardo, F, Dominy, B.W. & Feeney, P.J. (2001). Experimental and computational approaches

to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *46*, 3-26.

12. López, J.L., Olmo, E., Pascual, B., Merino, M., Martín, S. & San Feliciano, A. (1995). Unambiguous Configurational and Conformational Determination of Thuriferic Acid. *Tetrahedron*. *51*, 6343-6348.

13. Ma, Y., Fang, S., Li, H., Han, C., Lu, Y., Zhao Y., *et al.* (2013). Biological Evaluation and Molecular Modelling Study of Podophyllotoxin Derivates as Potent Inhibitors of Tubulin Polymerization. *Chem. Biol Drugs. Des.*, *82*, 12- 18.

14. Mishra, B.B. & Tiwari, V.K. (2011). Natural products: An evolving role in future drug discovery. *Eur. J. Med. Chem.*, *46*, 4769-480.

15. Podwysotzki, V. (1880). Pharmakologische Studien über *Podophyllum peltatum*. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol*, *13*, 29-52.

16. Rodriguez-Hernandez, D., Oliveros-Bastidas, A., Alonso-Amelot, M.E. & Calcagno-Pissarelli, M.P. (2014). Diterpene Foliar Exudates of *Blakiella bartsiiifolia* and Phytotoxicity of Clerodanes). *Nat. Prod. Comm.*, *9*, 1407-1412.

17. Shang, H., Chen, H., Zhao, D., Tang, X. & Liu Y. (2012). Synthesis and Biological Evaluation of 4a/4b-Imidazolyl Podophyllotoxin Analogues as Antitumor Agents. *Arch. Pharm. Chem. Life. Sci.*, *345*, 43-48.

18. Silveira, A., Faheina-Martins, G.V., Maia, R.C. & Araújo, D.A.M. (2014). Compound A398, a Novel Podophyllotoxin Analogue: Cytotoxicity and induction of Apoptosis in Human Leukemia Cells. *PLOS one*. *9*, e107404.

19. Teixeira, R.R., Pereira, W.L., Tomaz, D.C., Oliveira, F.M., Giberti S. & Forlani G. (2013). Synthetic Analogues of the Natural Compound Cryphonectric Acid Interfere with Photosynthetic Machinery through Two Different Mechanisms. *J. Agric. Food.*, *61*, 5540-5549.

20. Veber, D.F., Johnson, S.R., Cheng, H.-Y., Smith, B.R., Ward, K.W. & Kopple, K.D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.*, *45*, 2615-2623.

21. Wang, Y., Shao, Y., Wang, Y., Fan, L., Yu, X., Zhi, X., *et al.* (2012). Synthesis and Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Study of Novel Isoxazolines and Oxime Derivates of Podophyllotoxin as Insecticidal Agentes. *J. Agric. Food.*, *60*, 8435-8443.

22. Xiao, Z., Vance, J.R., Bastow, K.F., Brossi, A., Wang, H-K & Lee, K-H. (2004). Antitumor agents: Novel 4'-ester etoposide analogues as potent DNA topoisomerase II inhibitors with improved therapeutic potential. *BioOrg. Med. Chem.*, *12*, 3363-3369.

23. Xiao-Kang, Z., Guan, J., Xiao, Z., Cosentino, L.M. & Lee, K-H. (2004). Anti-AIDS agents. Part 61: Anti-HIV activity of new podophyllotoxin derivatives. *BioOrg. Med. Chem.*, *12*, 4267-4273.