

In Vitro Antitumor Activity of Newly Synthesized EF24 Analog Via Apoptosis Induction

Jie YANG *, Yu-Meng SHI, Guang-Yong LI, Yan-Yan HUANG,
Ying ZHANG, Hua-Lei ZHANG & Guo-Yun LIU *

School of Pharmacy, Liaocheng University, 1 Hunan Street,
Liaocheng, Shandong 252000, China

SUMMARY. EF24, a hot-studied curcumin analog, could excellently inhibits the proliferation of various cancer cells through diverse mechanisms. In this paper, we design and synthesized 1-acryloyl-3,5-bis(2-trifluomethoxy-benzylidene)-4-piperidone (**4a**), a EF24 analog with lipophilic trifluomethoxy in the *ortho* and a Michael acceptor unit of acryloyl in the 4-piperidone pharmacophore. The final compound has been characterized by ¹H and ¹³C NMR spectral. The cytotoxicity of **4a** was evaluated using the methyl tetrazolium test (MTT assay). Owing to the improved stability and cellular uptake, **4a** exhibited potent cytotoxicity against A549 cells. Mechanistically, **4a** could promote the ROS generation and lead the occurrence of ROS-induced downstream events, including the ratios of GSH/GSSG, lipid peroxidation, the loss of mitochondrial membrane potential and apoptosis, were measured against A549 cells. Our results suggest that **4a** induced apoptosis of A549 cells through ROS-mediated pathway.

RESUMEN. EF24, un análogo de curcumina muy estudiado, podría inhibir de manera excelente la proliferación de diversas células cancerosas a través de diversos mecanismos. En este artículo, diseñamos y sintetizamos 1-acrilóil-3,5-bis (2-trifluometoxibencilideno)-4-piperidona (**4a**), un análogo de EF24 con trifluometoxi lipófilo en posición *orto* y una unidad aceptora de Michael de acrilóilo en el farmacóforo 4-piperidona. El compuesto final se ha caracterizado por ¹H y ¹³C NMR espectral. La citotoxicidad de **4a** se evaluó usando el ensayo de metiltetrazolio (ensayo de MTT). Debido a la estabilidad mejorada y la captación celular, **4a** exhibió una potente citotoxicidad contra células A549. Mecánicamente, **4a** podría promover la generación de ROS y conducir la aparición de eventos posteriores inducidos por ROS, que incluyen cambios en la relación GSH/GSSG, la peroxidación de lípidos, la pérdida de potencial de membrana mitocondrial y la apoptosis, se midieron frente a células A549. Nuestros resultados sugieren que **4a** indujo la apoptosis de células A549 a través de la vía mediada por ROS.

KEY WORDS: acryloyl, apoptosis, EF24, o-trifluomethoxy group, synthesis

* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mails: guoyunliu@126.com (Guo-Yun Liu), yangjie1110@163.com (Jie Yang).