

3,5-Dihydroxy-4'-fluoro-*trans*-stilbenzen Inhibits the Proliferation of A549 Cells via G₁ Cell Cycle Arrest and Premature Senescence

Jie YANG *, Feng-Ling LIU, Yu-Xin CAO, Ya-Ru LI & Guo-Yun LIU *

*School of Pharmacy, Liaocheng University, 1 Hunan Street,
Liaocheng, Shandong 252059, China*

SUMMARY. Resveratrol, a nature cancer chemopreventive agent, displays wide pharmacological properties, including antitumor activity. In this paper, we synthesized a panel of fluorine-substituted resveratrol derivatives by Witting-Horner reaction, and evaluated their antiproliferative activity against A549 cells by MTT assay. Among them, compound **3** (3,5-dihydroxy-4'-fluoro-*trans*-stilbenzen) was more active than the leading resveratrol. More importantly, compound **3**, more stable and more massive uptake than resveratrol, could effectively induce the premature senescence and the G₁ cell cycle arrest of A549 cells, which was different with resveratrol. These results suggest that the introduction of fluorine atoms into resveratrol derivative **3** could enhance its stability and cellular uptake, and change the cell cycle arrest fashion. The current findings indicated that leading fluorine into resveratrol may be a successful strategy to improve anticancer activity of resveratrol derivatives.

RESUMEN. El resveratrol, un agente quimiopreventivo natural del cáncer, muestra amplias propiedades farmacológicas, incluida la actividad antitumoral. En este trabajo, sintetizamos un panel de derivados de resveratrol sustituidos con flúor mediante la reacción de Witting-Horner y evaluamos su actividad antiproliferativa contra células A549 mediante un ensayo de MTT. Entre ellos, el compuesto **3** (3,5-dihidroxi-4'-fluoro-*trans*-estilbenzeno) fue más activo que el resveratrol. Más importante aún, el compuesto **3**, una absorción más estable y más masiva que el resveratrol, podría inducir efectivamente la senescencia prematura y la detención del ciclo celular G₁ de las células A549, que fue diferente con el resveratrol. Estos resultados sugieren que la introducción de átomos de flúor en el derivado de resveratrol **3** podría mejorar su estabilidad y captación celular, y cambiar la forma de detención del ciclo celular. Los hallazgos actuales indicaron que llevar el flúor al resveratrol puede ser una estrategia exitosa para mejorar la actividad anticancerígena de los derivados del resveratrol.

KEY WORDS: cellular uptake, fluorine-substituted, G₁ cell cycle arrest, premature senescence, resveratrol

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