

## Artigo

**Atividade Biológica da Purpurogalina e seus Derivados**

da Silva, I. L.; Camara, C. A.\*

*Rev. Virtual Quim.*, 2021, 13 (1), 207-221. Data de publicação na Web: 16 de Dezembro de 2020<http://rvq.sbg.org.br>**Biological Activity of Purpurogallin and its Derivatives**

**Abstract:** Purpurogallin is an extensively functionalized compound with a benzotropolone nucleus attached to an 1,2,3-trihydroxylated-benzene of natural origin, found originally in the walnut of the species *Quercus spp*, responsible for several biological activities, including anticancer activities, anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, enzyme inhibitor and cytoprotection. The present review intends to address the relevance for further biological studies of purpurogallin and its derivatives.

**Keywords:** Purpurogallin; benzotropolone; anticancer; antioxidant; antimicrobial.

**Resumo**

A purpurogalina é um composto de origem natural encontrado na noz da galha de espécies de *Quercus spp*, que possui um núcleo benzotropolona, sendo extensivamente funcionalizada com estrutura 1,2,3-trihidroxilada-benzenóide, que pode ser a responsável por diversas atividades biológicas, dos quais tem-se as atividades anticancerígena, anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana, inibidor enzimático e citoprotetora. A presente revisão pretende abordar a relevância para estudos biológicos mais aprofundados da purpurogalina e de seus derivados.

**Palavras-chave:** Purpurogalina; benzotropolona; anticâncer; antioxidante; antimicrobiano.

\* Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Química, Rua Dom Manoel de Medeiros s/n, CEP 52171-900, Recife-PE, Brasil.

 [ccelso@gmail.com](mailto:ccelso@gmail.com)

DOI: [10.21577/1984-6835.20200141](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20200141)

## Atividade Biológica da Purpurogalina e seus Derivados

Iasmim L. Silva,<sup>ID</sup> Celso A. Camara\*<sup>ID</sup>

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Química, Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, CEP 52171-900, Recife-PE, Brasil.

\*[ccelso@gmail.com](mailto:ccelso@gmail.com)*Recebido em 28 de Fevereiro de 2020. Aceito para publicação em 10 de Novembro de 2020.*

### 1. Introdução

### 2. Purpurogalina

#### 2.1. Purpurogalina e derivados

### 3. Atividades Biológicas da Purpurogalina e Derivados

#### 3.1. Atividade anticancerígena

#### 3.2. Atividade anti-inflamatória

#### 3.3. Atividade antioxidante e antimicrobiana

#### 3.4. Atividade antiplaquetária e antitrombócita

#### 3.5. Ação enzimática

#### 3.6. Atividade citoprotetora

### 4. Conclusão

## 1. Introdução

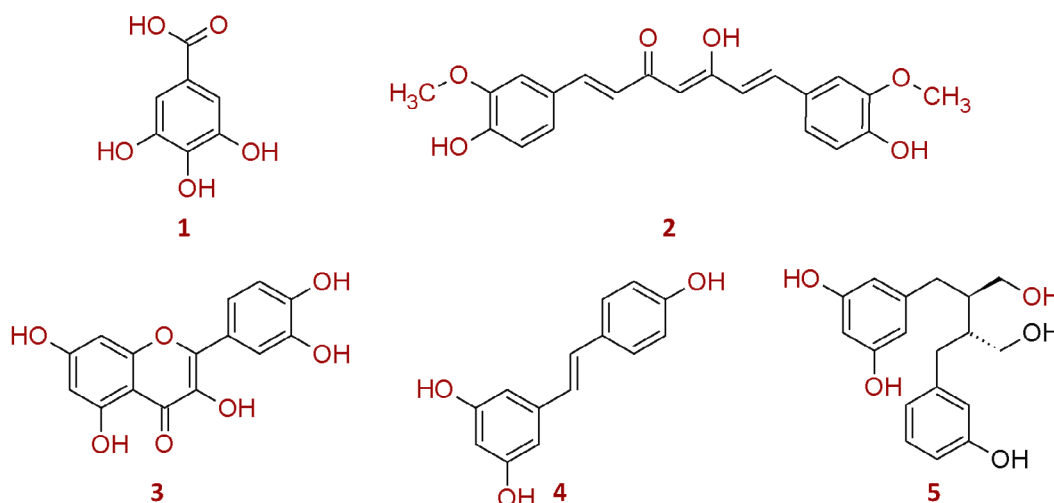
Os produtos naturais são de grande importância para a população mundial. Essas substâncias isoladas podem vir de diferentes fontes, sejam elas microbianas ou vegetais. Os metabólitos de origem natural constituem uma biblioteca abrangente e constituem um grande número de compostos, com diversas estruturas químicas e uma ampla variedade de atividades biológicas. As substâncias de origem natural fornecem aos seres humanos uma fonte única de compostos farmacêuticos, fragrâncias, sabores, cores, aditivos alimentares, produtos químicos finos e materiais industriais.<sup>1</sup>

Neste contexto, convém ressaltar que a natureza sempre empregou estratégias muito diversificadas para produzir moléculas bioativas complexas.<sup>2,3</sup> Dentre as moléculas de origem vegetal mais prevalentes estão os polifenóis, que

são compostos orgânicos que constituem um grande grupo de moléculas dispersas na natureza, caracterizados quimicamente pela presença de duas ou mais unidades de hidroxilas fenólicas.<sup>4</sup>

Os polifenóis são encontrados predominantemente em alimentos, como as verduras, as frutas, os cereais e as leguminosas, apresentando uma potente atividade antioxidante na prevenção de reações oxidativas e de formação de radicais livres, bem como na proteção contra danos ao DNA das células, além de auxiliar no controle de doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, câncer, entre outras.<sup>5-7</sup>

A diversificação destes compostos é grande, sendo os principais grupos: ácidos polifenólicos (ex. ácido gálico, **1**), curcuminóides (ex. curcumina, **2**), flavonoides (ex. quercetina, **3**), estilbenos (ex. *E*-resveratrol, **4**) e lignanas [ex. (-)-enterodiol, **5**].<sup>4</sup> Além dessas classes, convém ressaltar a importância de outras famílias com estruturas químicas especiais e funções biológicas, como cumarinas, ligninas diversas e troponóides.<sup>1</sup>



**Figura 1.** Exemplo de polifenóis comumente encontrados na natureza

Os troponóides ou tropolonóides, como é o caso da tropona (**6**) e tropolona (**7**) (Figura 2) e seus derivados, constituem um grupo de produtos naturais especiais com um anel exclusivo de sete membros e várias cadeias laterais.<sup>8</sup> A tropolona (**7**) mais simples foi isolada de *Pseudomonas lindbergii* ATCC 31099 e *Pseudomonas plantarii* ATCC 43733, sendo identificadas cerca de 200 tropolonas de ocorrência natural.<sup>9-11</sup>

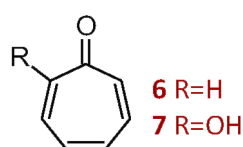
A maioria das tropolonas possuem origem vegetal e fúngica, sendo estas substâncias portadoras de atividades biológicas consideradas relevantes, tais como antibacteriana, antifúngica, antitumoral e antiviral, entre outras.<sup>10,11</sup> Dados abordados na literatura relatam que as tropolonas apresentam potencial significativo para serem inibidores potentes e seletivos para enzimas que possuem zinco como co-fator.<sup>12-16</sup>

Dentre as tropolonas, destacam-se as benzotropolonas que apresentam um núcleo benzênico fundido ao anel tropolona. Esses

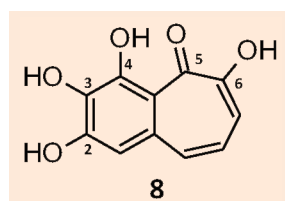
compostos são bastante comuns no chá preto e estão geralmente presentes em cascas de árvores e galhas, frutas e folhas de chá fermentadas. O membro mais estudado deste grupo é a purpurogalina (**8**) (Figura 3), a qual exibe uma ampla gama de efeitos biológicos benéficos, como antioxidante e antiinflamatória, entre outros.<sup>17-19</sup>

Além de suas propriedades anti-inflamatórias, estudos reportam que a purpurogalina (**8**) pode inibir a atividade da enzima integrase do Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 1 (HIV-1) por meio de um mecanismo de quelação de metais.<sup>20</sup> Além disso, é utilizado como cardioprotetor, exibe um alto potencial antioxidante e um forte poder de absorção de radiação Ultravioleta (UV).<sup>19</sup> Dentre outros exemplos de substâncias com o anel benzotropolona, há tofomentariol (**9**),<sup>21</sup> colchicina (**10**), crocipodina (**11**),<sup>22</sup> teaflavina (**12**) e a goupionona A (**13**) (Figura 4).<sup>14,23</sup>

Logo, a presente revisão tem por objetivo explorar aspectos da purpurogalina (**8**) e seus possíveis



**Figura 2.** Estrutura da tropona (**6**) e da tropolona (**7**)



**Figura 3.** Estrutura química da purpurogalina (**8**)

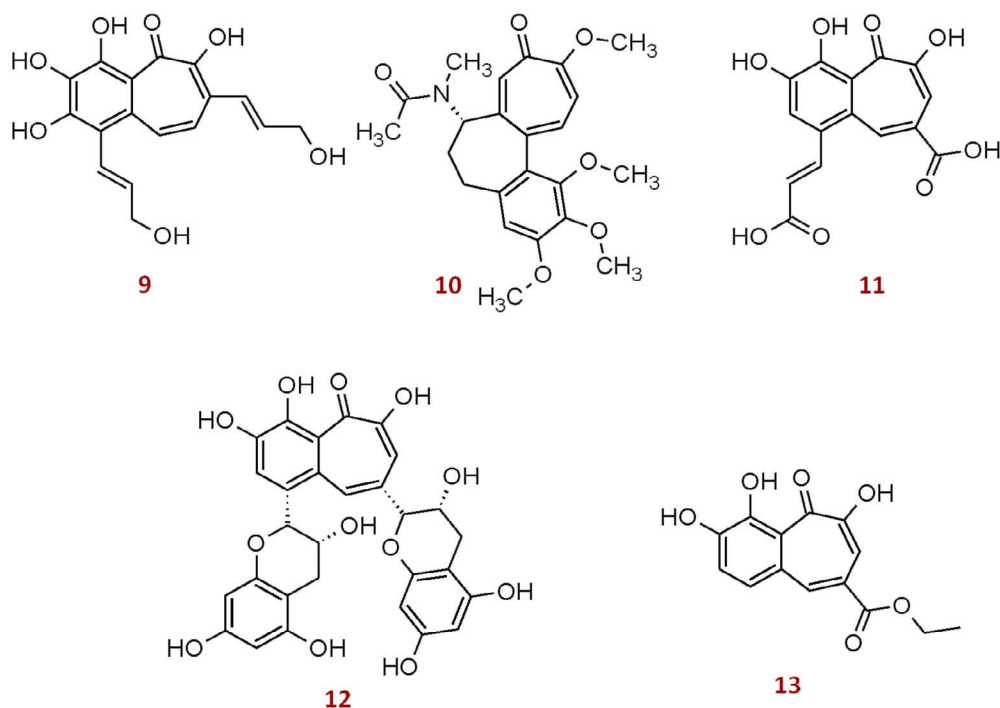


Figura 4. Exemplos de compostos naturais com núcleo benzotropolona

derivados, e suas diferentes atividades biológicas, por se tratar de uma molécula de fácil obtenção tanto natural quanto sintética, e por sua versatilidade em transformações sintéticas, tornando-a um excelente alvo para promissores compostos bioativos.

## 2. Purpurogalina

### 2.1. Purpurogalina e derivados

A purpurogalina (2,3,4,6-tetrahidroxibenzociclohepten-5-ona, **8**) é uma benzotropolona natural, que desde o século XIX vem sendo sistematicamente estudada.<sup>24</sup> Ocorre naturalmente como uma aglicona associada a vários glicosídeos,<sup>25</sup> podendo também ser obtido em grande quantidade de várias espécies de carvalhos (*Quercus spp*) através da noz ou casca,<sup>26</sup> sendo também facilmente produzida através de reações sintéticas<sup>27-29</sup> e enzimáticas (catalase ou peroxidases).<sup>30,31</sup>

Um dos primeiros relatos na literatura sobre esse composto é datado de 1869 no qual Aimé Girard tratou com agentes oxidantes o pirogalol e observou a formação de uma substância vermelha, a qual denominou de purpurogalina e cuja fórmula descreveu como sendo  $C_{20}H_{16}O_9$ .<sup>24,32</sup> Em 1887, segundo Perkin,<sup>32</sup> Nietzki e Steinmann sintetizaram a purpurogalina utilizando o ácido nitroso e

deduziram que a substância preparada era similar ao composto denominado “pirogololquinona” e que a purpurogalina continha erroneamente núcleos de naftaleno decorrente das reações de oxidação e condensação entre as moléculas.<sup>32</sup> Perkin ressaltou que a rota para melhor rendimento na obtenção da purpurogalina seria a utilização da oxidação eletrolítica do pirogalol, seguida da purificação do composto utilizando a técnica de cristalização em ácido acético.<sup>32</sup> Logo em seguida, em 1930 Evans e Dehn,<sup>27</sup> analisaram o efeito oxidante do ácido iódico, utilizando no processo de obtenção da purpurogalina uma solução aquosa de iodato de sódio e pirogalol, onde o rendimento foi de 78%. Por fim, elucidaram a fórmula molecular da purpurogalina, sendo descrita como  $C_{11}H_8O_5$ .<sup>27,33</sup>

Em 1948, Bartrop e Nicholson<sup>28</sup> caracterizaram o composto resultante destas oxidações como sendo um sólido vermelho tijolo muito pouco solúvel na maioria dos solventes, solúvel em soluções alcalinas cáusticas. Ao sofrer oxidação, rapidamente se torna azul escuro, adquirindo um tom amarronzado. Apresenta o ponto de decomposição, segundo Perkin e Steven (1903), de 274-275 °C.<sup>32</sup>

Existe uma variedade de métodos e agentes oxidantes em soluções neutras ou fracamente ácidas responsáveis pela obtenção da purpurogalina, dentre eles: o método da goma arábica, a utilização da platina preta, o uso do ferricianeto de potássio, a

ação do nitrito de potássio em uma solução de ácido gálico (**1**) a frio, periodato de sódio/potássio e iodato de sódio/potássio, ácido nitroso, íons de prata, permanganato de potássio e benzoquinona.<sup>29, 32, 33</sup>

Atualmente, convém ressaltar que a técnica que emprega o uso do pirogalol (**14**) é a mais frequente na literatura, sendo este composto convertido com facilidade na purpurogalina (**8**).<sup>27</sup> A oxidação enzimática ou química de duas moléculas de pirogalol causa a dimerização e após a reação aldólica intramolecular, ocorre um rearranjo espontâneo, incorporando uma molécula de água e perdendo uma molécula de dióxido de carbono, para formar a purpurogalina (**8**) (Esquema 1, adaptado).<sup>11</sup>

Seja através do ácido gálico, ou de seu produto de descarboxilação, o pirogalol, o uso de condições oxidativas sintéticas ou enzimáticas fornece a 3-hidroxi-1,2-benzoquinona (**15**) por homodimerização e tautomerização, seguido de uma adição de enol à carbonila resultando em um composto tricíclico. Esse, por fim, passa por uma sequência de reações, de oxidação, tautomerização e descarboxilação, proporcionando a formação da purpurogalina (**8**).<sup>33-35</sup>

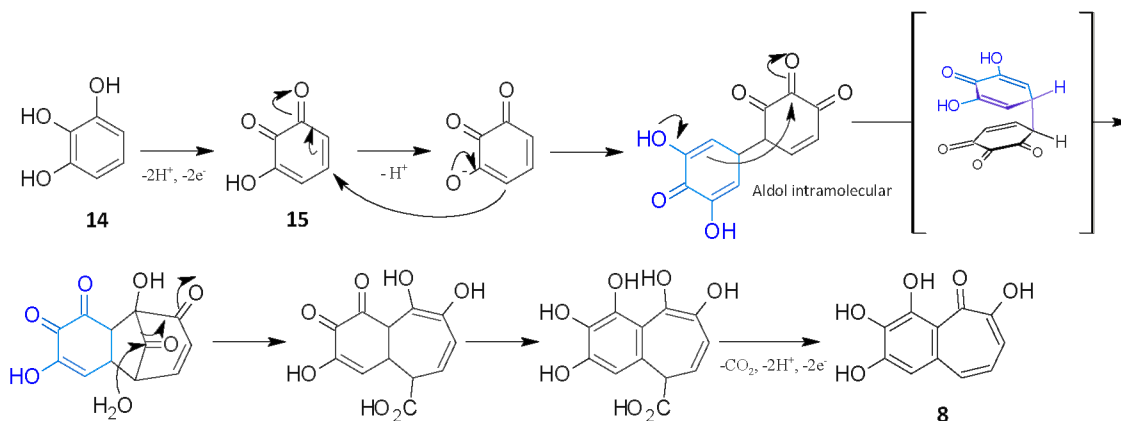
Outra forma de sintetizar a purpurogalina é a partir de reações enzimáticas, onde, segundo Maehly

(1954), oxida-se o pirogalol pela peroxidase e  $H_2O_2$ , produzindo assim a purpurogalina (Esquema 2).<sup>30</sup>

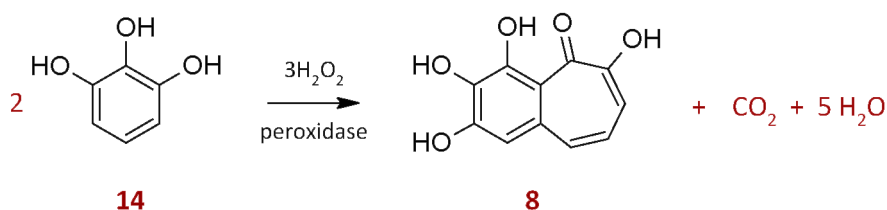
Nas reações utilizando enzimas a intensa cor laranja-avermelhada da purpurogalina, que se forma quando o pirogalol é oxidado durante a oxidação enzimática pode ser prontamente verificada de forma colorimétrica.<sup>36,37</sup>

Em virtude da sua funcionalização devido à presença de hidroxilas fenólicas no anel benzênico, e enólicas no anel tropolona, a purpurogalina apresenta vários derivados éteres e ésteres descritos na literatura, entre os quais destacamos inicialmente os derivados metoxilados ( $R-OCH_3$ ) como a monometilpurpurogalina (**16**),<sup>29,38</sup> a dimetilpurpurogalina (**17**),<sup>29,32</sup> a trimetilpurpurogalina (**18**)<sup>28,39</sup> e a tetrametilpurpurogalina (**19**)<sup>28,39,29</sup> (Figura 5). A estrutura correta do derivado trimetilado **18** foi obtida através da análise de efeito isotópico de troca com deutério, observando-se o acoplamento a longa distância nos valores de deslocamento de RMN  $^{13}C$  das carbonilas interagindo por ligação de hidrogênio.<sup>40</sup>

Também são conhecidos os derivados acetilados ( $R=COCH_3$ ) como, por exemplo, o monoacetato de purpurogalina (**20**), o diacetato de purpurogalina (**21**), o triacetato de purpurogalina (**22**) e o tetracetato de purpurogalina (**23**),<sup>29</sup> além



**Esquema 1.** Rota biossintética da purpurogalina obtida através da oxidação do pirogalol. Adaptado de Bentley (2008)<sup>11</sup>



**Esquema 2.** Oxidação enzimática do pirogalol a purpurogalina pela peroxidase e  $H_2O_2$ . Adaptado de Maehly (1954)<sup>30</sup>

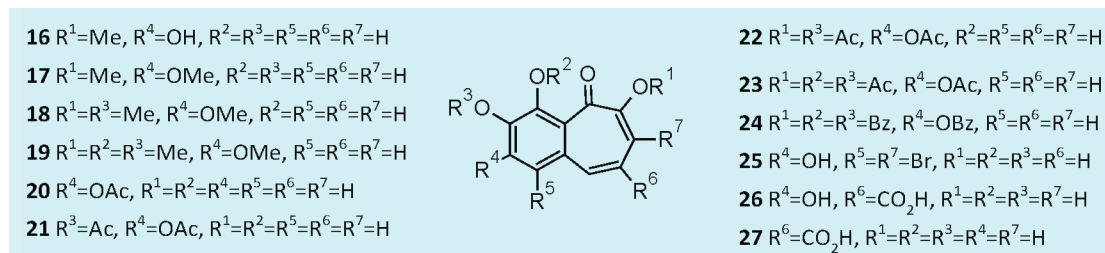
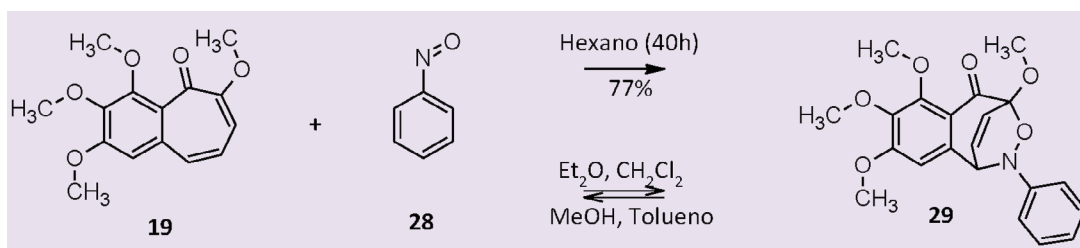


Figura 5. Derivados da purpurogalina

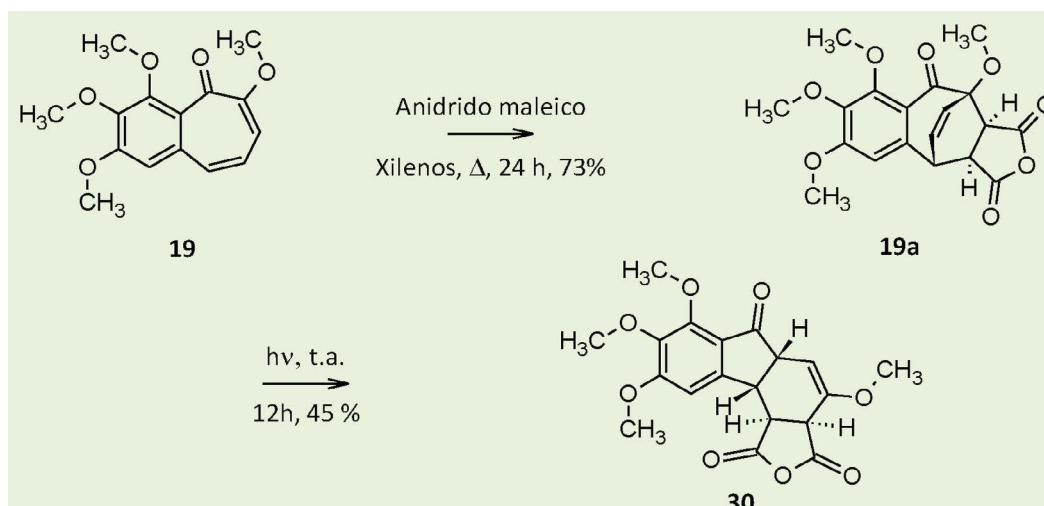
dos derivados benzoiados (R= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), como o tribenzoilpurpurogalina (**24**)<sup>32</sup> (Figura 5). São também conhecidos derivados com substituintes halogenados, tais como os derivados bromados, exemplificados pela 1,7-dibromopurpurogalina **25**,<sup>32</sup> ou ainda com grupamentos ácido carboxílico (R-COOH), como o ácido purpurogalino-carboxílico **26**<sup>41-43</sup> e seu desoxid derivado **27** (Figura 5). Diversos adutos de Diels-Alder (D.A.) foram obtidos através da reação do nitrosobenzeno (**28**) como dienófilo e a tetrametilpurpurogalina **19** como dieno, formando o aduto de Diels-Alder, a oxazina **29**.<sup>44</sup> As características cinéticas e termodinâmicas da

reação de decomposição e o equilíbrio na reação de *retro*-Diels-Alder do aduto foram quantificadas em diferentes temperaturas e pela determinação das constantes termodinâmicas ( $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta H^\circ$  e  $\Delta S^\circ$ ) (Esquema 3).<sup>44</sup>

Walter *et al.* (2011) descreveram a reação de fotoisomerização estereosseletiva do aduto de Diels-Alder (**19a**), formado pela condensação da tetrametilpurpurogalina (**19**) e o anidrido maleico.<sup>45</sup> A reação de fotoisomerização envolve a formação de radicais que de maneira estereosseletiva isomeriza resultando em uma nova dihidrofluorenona (**30**) (Esquema 4).<sup>45</sup>



Esquema 3. Condições reacionais da Reação de Diels-Alder do derivado tetrametoxilado da purpurogalina. Adaptado de Gamenara e colaboradores (2001)<sup>44</sup>



Esquema 4. Formação da dihidrofluorenona (**30**) utilizando o aduto de D.A. do anidrido maleico com a tetrametilpurpurogalina (**19**). Adaptado de Walter e colaboradores (2011)<sup>45</sup>

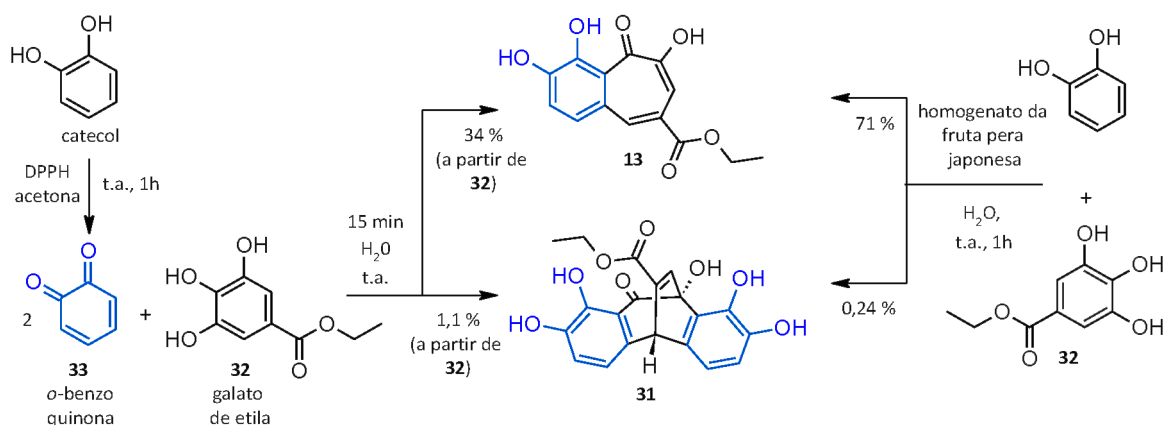
Devido a seu arranjo estrutural extensivamente funcionalizado favorecendo a oxidação (pela ação das catecol-oxidases e outras polifenol-oxidases)<sup>18-20</sup> (Figura 6) houve grande interesse científico no potencial biológico e na obtenção de novos derivados da purpurogalina. Essa reatividade pode ser ilustrada pela revisão da estrutura e síntese biomimética da goupionona B (**31**) a partir do galato de etila (**32**), onde o acoplamento adicional da *orto*-benzoquinona (**33**) pode ser obtido tanto artificialmente, pelo uso do DPPH, quanto através do uso do homogenato fresco da pera japonesa (*Pyrus pyrifolia*), o qual é rico em polifenol oxidase.<sup>46</sup> Na literatura a purpurogalina foi testada para diversas atividades biológicas como: ação anticancerígena,<sup>47,48</sup> antimicrobiana,<sup>49</sup> citoprotetora,<sup>50</sup> anti-inflamatória,<sup>43,51</sup> inibidor enzimático,<sup>52</sup> antioxidantes,<sup>52</sup> antimelanogenico,<sup>53</sup> antiparasitária,<sup>54</sup> atividade antiplaquetária e antitrombótica.<sup>55</sup>

Chakrabarty *et al.* (2013)<sup>56</sup> relataram a síntese e avaliação de uma serie de indenoquinolinas tetracíclicas (**35 a-j** e **36 a-j**, figura 7), oriundas da reação de fotoisomerização dos adutos de Diels-Alder (ver esquema 3) formados entre derivados de purpurogalina e nitrosobenzeno (**29**, **34 b-j**, figura

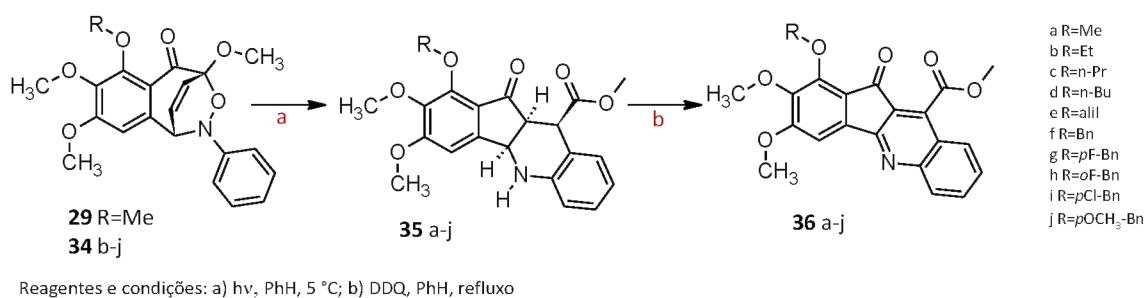
7), como potenciais agentes anticâncer frente as células de mama (MCF-7), do epitélio pulmonar (A-549), cervical (HeLa) e células de adenocarcinoma, sendo observado que a citotoxicidade dos novos tetracíclicos são comparáveis ou melhores que as da camptotecina (Figura 7).<sup>56</sup>

Rambabu e Jayanthi (2018)<sup>57</sup> também abordaram o potencial biológico do ácido purpurogalinacarboxílico (**26**) (Figura 5) identificado como um dos principais produtos de oxidação do ácido gálico a partir de um sistema modelo de oxidação de peroxidase/peróxido de hidrogênio. Esse composto apresentou um efeito inibitório também para as linhas celulares de câncer de mama (MCF-7) e pulmão (A-549).<sup>57</sup>

Para analisar a ação antiparasitária de derivados benzotropolonas, Ren *et al.* (2001)<sup>58</sup> escolheram o nitrosobenzeno como fonte da funcionalidade N-O e os derivados da purpurogalina como dieno. A reação Diels-Alder foi realizada a partir da trimetilpurpurogalina (**18**), no qual os ésteres alifáticos e aromáticos do grupo hidroxila na posição 4 do anel benzênico foram preparados utilizando diclorometano com o cloreto de acila respectivo, trietilamina e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como



**Figura 6.** Síntese biomimética da goupionona A (**13**) e B (**31**). Adaptado de Matsuo e colaboradores (2017)<sup>46</sup>



Reagentes e condições: a) hv, PhH, 5 °C; b) DDQ, PhH, refluxo

**Figura 7.** Obtenção das indenoquinolinas tetracíclicas **36 a-j**. Adaptado de Chakrabarty e colaboradores (2013).<sup>56</sup>

agente catalítico (Figura 8).<sup>58</sup> A atividade biológica *in vitro* destes novos compostos foi testada contra os parasitas protozoários *P. falciparum* e *Trypanosoma cruzi*, e células KB. Os resultados demonstraram que os derivados quando comparados à cloroquina, apresentaram baixa atividade contra o *P. falciparum*. Contudo, para o *T. cruzi*, os novos compostos **37 a-j** e **38 a-l** exibiram atividades comparáveis ao benzonidazol.<sup>58</sup> Neste mesmo trabalho os derivados **37 a-j** foram utilizados para a obtenção de hidrazinas endocíclicas **39 a-l** com a mesma abordagem anterior. Estes novos derivados eram praticamente não tóxicos e, apesar de possuírem atividade limitada ou inexistente contra *L. donovani*, *P. falciparum* e *T. brucei rhodesiense*, eles exibiram atividades contra *T. cruzi* que se aproxima do observado com o benzonidazol (Figura 8).<sup>58</sup>

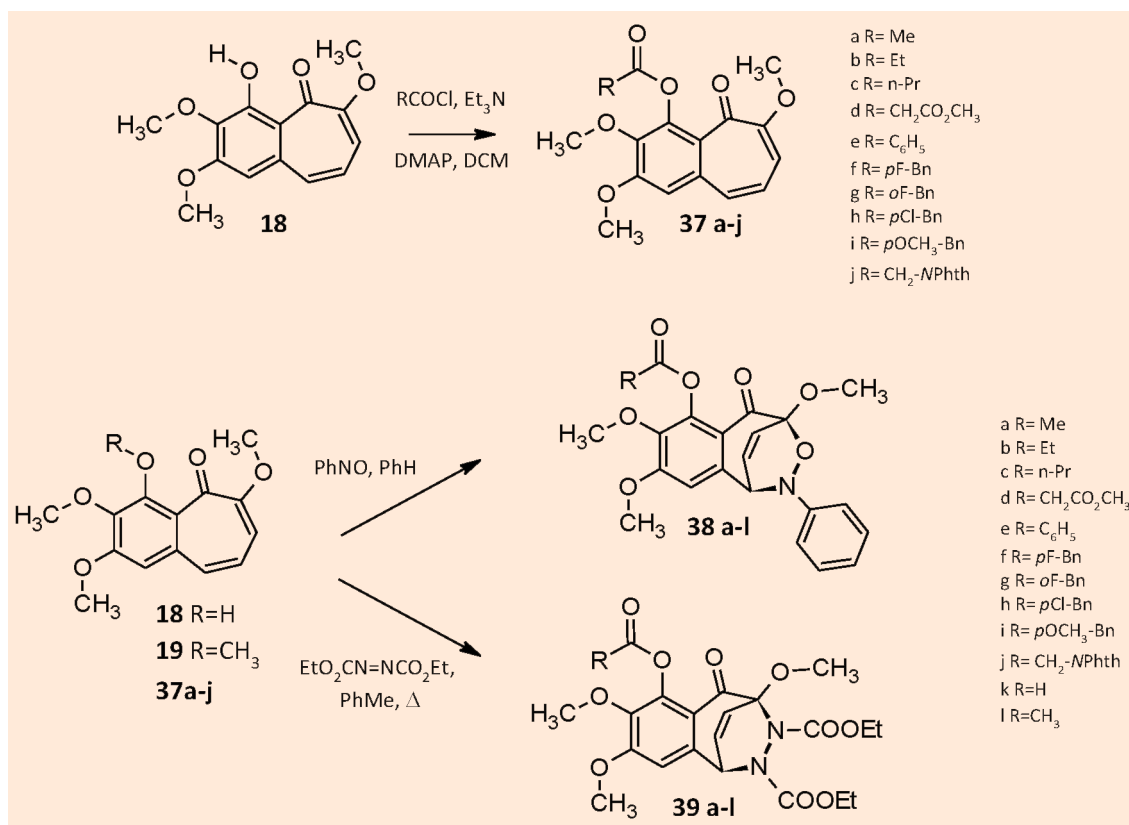
Os estudos relatados até o momento mostram que apenas um pequeno grupo de modificações sintéticas com derivados alquilados (metilados) da purpurogalina são conhecidos, portanto, há possibilidades de explorar quimicamente a reatividade desta interessante e acessível molécula na obtenção de novos compostos com potencial atividade biológica.

### 3. Atividades Biológicas da Purpurogalina e Derivados

#### 3.1. Atividade anticancerígena

Estudos com diversas linhagens celulares mostram o potencial antitumoral da purpurogalina. Como exemplo, demonstrou-se que esse composto foi ativo frente a diferentes células de carcinoma, e também foi capaz de inibir cerca de 25 e 50% a síntese de DNA em linhagem de células tumorais nas concentrações de 0,2 a 0,5 mM de fibrossarcoma murino L-929 e células de glioblastoma humano U-87 MG *in vitro*.<sup>47</sup>

Observou-se a atividade frente às PBD (Polo-box domínio) e Plk1 (Polo-like quinases tipo 1), proteínas pertencentes a família de serina-treonina quinases. Essas responsáveis por regular múltiplos processos intracelulares, incluindo replicação de DNA, mitose e resposta ao estresse.<sup>59</sup> A purpurogalina, neste caso, apresenta inibidores da ligação dependente de PBD (domínios de polo-box), evitando assim a superexpressão destas quinases em muitos tipos de



**Figura 8.** Rota sintética com oxazinas 38 e hidrazinas 39 utilizando o anel de benzotropolonas. Adaptado de Ren e colaboradores (2001)<sup>58</sup>



câncer e auxiliando na redução da disseminação da doença.<sup>59</sup> Relatos na literatura também abordaram que a purpurogalina inibe a ligação de Plk1 e Plk2 ao PBD, mas não o Plk3. A molécula inibiu a ligação de Plk1 dependente de PBD *in vitro* e em células HeLa (linhagem celular de carcinoma cervical humano), diminuindo a localização centrossomal e cinetocórica de Plk1.<sup>59-62</sup>

A purpurogalina mostrou também efeitos inibitórios significativos contra a síntese de melanina e a atividade da tirosinase (TR) de maneira dose-dependente em células de melanoma B16.<sup>55</sup> Além disso, a purpurogalina atenuou significativamente a produção de melanina inibindo a expressão de TRP-1 e TRP-2 através da modulação de seus fatores de transcrição correspondentes, e o fator de transcrição associado à microftalmia em células B16.<sup>55</sup>

Ao contrário dos oncogenes previamente identificados, o gene Bcl-2 (linfoma de células B-2) não promove a proliferação celular. Em vez disso, a superexpressão de Bcl-2 inibe a morte celular.<sup>63</sup> Nesse contexto, a purpurogalina e os ésteres etílico (goupiolona A, **13**) e metílico (**27 a**) do ácido 2-desoxipurpurogalino carboxílico **27** (figura 5), demonstraram eficácia como agentes antitumorais através da modulação da família Bcl-xl de proteínas anti-apoptóticas.<sup>63,64</sup> Conforme se pode observar na figura 9, a purpurogalina apresenta os melhores valores de  $CI_{50}$  para as duas linhagens testadas, respectivamente, 2,2 mM (Bcl-xl) e 6,5 mM (HeLa).<sup>63</sup> Através de estudos de docking molecular e dados de RMN do complexo ligante proteico da purpurogalina e derivados, foi possível concluir que as hidroxilas representam um papel importante na interação com o receptor, uma vez que a metilação das mesmas (como nos compostos tetrametoxilado **19** e trimetoxilado **18**)

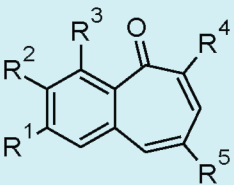
diminuem a atividade observada (Figura 9).<sup>63,65</sup>

Em estudos recentes sobre carcinomas de esôfago a purpurogalina teve a capacidade de suprimir o crescimento de células ESCC (carcinoma espinocelular de esôfago) direcionando diretamente a via de sinalização proteína quinase ativada por mitógeno (MEK1/2).<sup>66</sup> Descobriu-se que a além da atividade supressora, a purpurogalina funcionou como o inibidor do crescimento do ESCC independente e dependente de ancoragem, e em ensaios *in vitro* também atenua fortemente a via de sinalização da quinase 1/2 (ERK1/2) regulada pelo sinal extracelular e também se liga e inibe diretamente a atividade da MEK1 e da MEK2. Convém ressaltar, que a purpurogalina contribui para a suspensão do ciclo celular na fase S e G2 pela redução da expressão de ciclina A2 e ciclina B1 e também induz a apoptose pela ativação da poli-(ADP ribose) polimerase (PARP).<sup>66</sup>

### 3.2. Atividade anti-inflamatória

A purpurogalina reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina-1, em células BV2 estimuladas por lipopolissacarídeos (LPS).<sup>51</sup> O efeito inibitório da purpurogalina é mediado pela inibição das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs) e das vias de sinalização do fator nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B).<sup>52</sup>

A purpurogalina inibe a inflamação em células microgliciais BV2, também reduz significativamente a produção de mediadores pró-inflamatórios induzidos por LPS, como NO e PGE2 (Prostaglandina E2), bem como a produção de citocinas, incluindo TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . Além disso, as propriedades anti-inflamatórias da purpurogalina foram mediadas pela regulação

		$CI_{50}$ ( $\mu$ M)		
		Bcl-xl	HeLa	
	<b>8</b>	$R^1=R^2=R^3=R^4=OH, R^5=H$	2,2	6,5
	<b>13</b>	$R^1=H, R^2=R^3=R^4=OH, R^5=CO_2Et$	73	51,5
	<b>27a</b>	$R^1=H, R^2=R^3=R^4=OH, R^5=CO_2Me$	2,6	~30
	<b>27</b>	$R^1=H, R^2=R^3=R^4=OH, R^5=H$	7,4	22,9
	<b>19</b>	$R^1=R^2=R^3=R^4=OCH_3, R^5=H$	>100	>100
	<b>18</b>	$R^2=R^3=R^4=OCH_3, R^1=R^5=H$	>100	>100

**Figura 9.** Atividade da purpurogalina e derivados em testes antitumorais (adaptado de Kitada e colaboradores (2003)<sup>63</sup>

negativa da atividade do NF- $\kappa$ B e pela inativação das vias de sinalização de Akt e MAPK.<sup>51,68</sup> A purpurogalina inibiu também a hiper-permeabilidade de barreira mediada por LPS, adesão e migração de monócitos e tais efeitos inibitórios foram significativamente correlacionados com as funções inibitórias da purpurogalina nas moléculas de adesão celular mediadas por LPS (moléculas de adesão de células vasculares, molécula de adesão celular intracelular, E-selectina).<sup>52</sup> Além disso, os fatores nucleares mediados por LPS $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) em células endoteliais-modelo (tipo células endoteliais de veia umbilical humana-HUVEC's) foram inibidas pela purpurogalina.<sup>53</sup>

### 3.3. Atividade antioxidante e antimicrobiana

A purpurogalina é um antioxidante de de amplo espectro que protege três tipos distintos de células no sistema cardiovascular humano. Ela pode superar o efeito prejudicial dos radicais hidroxila/peroxila gerados pelo herbicida paraquat em cardiomiócitos, além de proteger a membrana eritrocitária mais efetivamente do que seus derivados contra os radicais peroxil.<sup>55</sup> Alguns antioxidantes anfipáticos, isto é, aqueles possuindo propriedades hidrossolúveis e lipossolúveis, incluindo a purpurogalina, apresentaram proteção efetiva de eritrócitos humanos contra lise mediada por AAPH (dicloridrato de 2,2'-azo-bis 2-amidinopropano). Popov *et al.* (2019)<sup>69</sup> abordaram o efeito antioxidante da purpurogalina, usando dois sistemas de teste, hemoglobina (Hb)-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Luminol (LM) e dicloridrato de 2,2'-azobis (2-metilpropionamidina) (AAPH)-LM, apresentando uma atividade antioxidante moderada frente ao complexo Hb-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-LM, mostrando que a purpurogalina apresentou um potencial neutralizante em relação aos ânions hidroxila e superóxido similar ao do ácido ascórbico.<sup>69</sup> Além da atividade antioxidante a purpurogalina também mostrou atividade antibacteriana significativa contra bactérias gram-positivas, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente à metilina e inibidor do crescimento de plantas, incluindo *Brassica campestris L.*, *Sesamun indicum L.*, *Lactuca sativa L.*, *Raphanus sativus L.* e *Echinochloa utilitestadas*.<sup>49</sup>

### 3.4. Atividade antiplaquetária e antitrombócita

As atividades anticoagulantes da purpurogalina foram examinadas pelo monitoramento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), tempo de

protrombina (TP) e as atividades de trombina e fator X ativado (FXA).<sup>52,55</sup> Os efeitos da purpurogalina na expressão do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) e do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA), por sua vez, foram avaliados em células endoteliais da veia umbilical humana ativada pelo fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$  (HUVECS).<sup>52,55</sup> O tratamento com a purpurogalina resultou em TTPA e TP prolongados e inibição das atividades de trombina e FXA, bem como inibiu a produção de trombina e FXA nas HUVECS.<sup>52</sup> Além disso, essa benzotropolona inibiu a polimerização da fibrina catalisada pela trombina e a agregação plaquetária. A purpurogalina também provocou efeitos anticoagulantes em camundongos. Além disso, o tratamento com esse composto resultou em redução significativa da relação PAI-1 para t-PA. Diante do exposto, observa-se que a purpurogalina possui atividades antitrombóticas e oferece uma base para o desenvolvimento de um novo anticoagulante.<sup>55</sup>

### 3.5. Ação enzimática

As peroxidases catalisam reações de vários compostos dentre eles os polifenóis. Como exemplo dessa oxidação tem-se a reação de oxidação do pirogalol, que tem como produto a purpurogalina.<sup>26</sup> Técnicas enzimáticas como é o caso da determinação da peroxidase de pirogalol e a técnica de determinação da atividade da polifenol oxidase (POL) são utilizadas para a quantificação de purpurogalina e assim calcular a atividade específica das enzimas em plantas.<sup>70,71</sup> Segundo Abou-karam e Shier (1999)<sup>72</sup> a purpurogalina tem a capacidade de inibir a proteína quinase tirosina-específica do oncogene *erb-b* humano (receptor do fator de crescimento epidérmico) tanto para autofosforilação (IC<sub>50</sub> = 27,5 mM) e fosforilação de um substrato exógeno (IC<sub>50</sub> = 45,3 mM).<sup>49,71,72</sup> Além disso, purpurogalina tem sido demonstrado que a purpurogalina tem capacidade de eliminação de radical peroxila.<sup>72,73</sup>

### 3.6. Atividade citoprotetora

A purpurogalina é também um eficaz citoprotetor de hepatócitos,<sup>74</sup> células de rim<sup>75</sup> e células cardíacas.<sup>76</sup> Também protege miócitos ventriculares e células endoteliais de aorta de radicais peroxila.<sup>74,76</sup> Ela também protege contra a hemólise de eritrócitos induzida pelos radicais peroxila.<sup>77</sup>

A atividade citoprotetora da purpurogalina é especialmente notável no endotélio vascular por ser rico em xantina oxidase (XO). Muitos antioxidantes conhecidos, como, por exemplo, o Trolox, protegem as células endoteliais fracamente contra oxirradicais gerados por XO quando comparadas com a purpurogalina.<sup>78</sup>

Observou-se também a ação citoprotetora da purpurogalina frente aos queratinócitos humanos (HaCaT) que foram submetidos a testes utilizando a radiação UVB e o material particulado 2.5 (PM<sub>2.5</sub>), material este que tem sido alvo de estudos devido a sua capacidade de danificar o sistema nervoso,<sup>79</sup> o epitélio respiratório,<sup>80</sup> o sistema imunológico<sup>78</sup> e o sistema cardiovascular.<sup>82</sup> Além do que se constatou que a radiação juntamente com o PM<sub>2.5</sub> causam perturbação ao DNA celular, lipídios e proteínas e causando despolarização mitocondrial.<sup>83</sup> A purpurogalina em células HaCaT modula eficazmente as proteínas pró-apoptóticas e anti-apoptóticas sob irradiação UVB através de vias de sinalização de caspases reduzindo a apoptose através das vias de sinalização de MAPK, como demonstrado utilizando inibidores de MAPK-p38, ERK e JNK.<sup>83</sup> Convém ressaltar que a purpurogalina bloqueou efetivamente os danos causados pela radiação nas macromoléculas, incluindo fragmentação de DNA e oxidação de proteínas e lipídios e protegeu as células da morte celular induzida por UVB.<sup>83</sup>

#### 4. Conclusão

A obtenção das benzotropolonas em especial a purpurogalina e seus derivados, de maneira natural ou sintética, constituem-se como promissora atividade de pesquisa. Trata-se de uma classe de compostos bastante promissora devido à diversificada atividade biológica que apresenta e à possibilidade de aumentar a gama de compostos análogos.

Logo, é notória a importância da intensificação de estudos mais aprofundados, em relação a mecanismos envolvendo a relação estrutura-atividade, com a finalidade de detalhar mais as propriedades biológicas deste grupo de compostos, visando, assim, a criação de novas formulações para o uso benéfico da sociedade.

#### Agradecimentos

Os autores agradecem as agências CAPES (código financiamento 001) pela bolsa recebida, e ao CNPq (301935/2018-1) pelo auxílio financeiro.

#### Referências Bibliográficas

- 1 Zhao, J.; Zhao, J. Plant Troponoids: Chemistry, Biological Activity, and Biosynthesis. *Current Medicinal Chemistry* **2007**, *14*, 2597. [CrossRef] [PubMed]
- 2 Razzak, M.; Brabander, J. K. Lessons and revelations from biomimetic syntheses. *Nature Chemical Biology* **2011**, *7*, 865. [CrossRef] [PubMed]
- 3 Mercer, J. A. M.; Burns, N. Z. Natural products: Emulation illuminates biosynthesis. *Nature Chemistry* **2015**, *7*, 860. [CrossRef] [PubMed]
- 4 Amararathna, M.; Johnston, M.; Rupasinghe, H. Plant Polyphenols as chemopreventive agents for lung cancer. *International Journal of Molecular Sciences* **2016**, *17*, 1352. [CrossRef] [PubMed]
- 5 Wollgast, J.; Anklam, E. Review on polyphenols in *Theobroma cacao*: changes in composition during the manufacture of chocolate and methodology for identification and quantification. *Food Research International* **2000**, *33*, 423. [CrossRef]
- 6 Scalbert, A.; Johnson, I. T.; Saltmarsh, M. Polyphenols: antioxidants and beyond. *The American Journal of Clinical Nutrition* **2005**, *81*, 215. [CrossRef] [PubMed]
- 7 Faller, A. L. K.; Fialho, E. L. Disponibilidade de polifenóis em frutas e hortaliças consumidas no Brasil. *Revista de Saúde Pública* **2009**, *43*, 211. [CrossRef]
- 8 Guo, H.; Roman, D.; Beemelmans, C. Tropolone natural products. *Natural Products Review* **2019**, *36*, 1137. [CrossRef]
- 9 Lindberg, G. D.; Larkin, J. M.; Whaley, H. A. Production of tropolone by *Pseudomonas*. *Journal of Natural Products* **1980**, *43*, 592. [CrossRef]
- 10 Azegami, K.; Nishiyama, K.; Kato, H. Effect of Iron Limitation on "Pseudomonas plantarii" Growth and Tropolone and Protein Production. *Applied and Environmental Microbiology* **1988**, *54*, 844. [PubMed]
- 11 Bentley, R. A fresh look at natural tropolone. *Natural Products Reports* **2008**, *25*, 118. [CrossRef] [PubMed]
- 12 Day, J. A.; Cohen, S. M. Investigating the selectivity of metalloenzyme inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *56*, 7997. [CrossRef] [PubMed]

- <sup>13</sup> Ononye, S. N.; Vanheyst, M. D.; Oblak, E. Z.; Zhou, W.; Ammar, M.; Anderson, A. C.; Wright, D. L. Tropolones as lead-like natural products: the development of potent and selective histone deacetylase inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *4*, 757. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>14</sup> Liu, N.; Song, W.; Schienebeck, C. M.; Zhang M.; Tang, W. Synthesis of naturally occurring tropones and tropolones. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9281. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>15</sup> Dastan, A.; Kilic, H.; Saracoglu, N. One hundred years of benzotropone chemistry. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2018**, *14*, 1120. [[CrossRef](#)]
- <sup>16</sup> Sang, S.; Tian, S.; Meng, X.; Stark, R.E.; Rosen, R. T.; Yang, C. S.; Hoa, C-T. Theadibenzotropolone, a new type pigment from enzymatic oxidation of (-)-epicatechin and (-)-epigallocatechin gallate and characterized from black tea using LC/MS/MS. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 7129. [[CrossRef](#)]
- <sup>17</sup> Haslam, E. Thoughts on thearubigins. *Phytochemistry* **2003**, *64*, 61. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>18</sup> Matsuo, Y.; Tanaka, T.; Kouno, I. A new mechanism for oxidation of epigallocatechin and production of benzotropolone pigments. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4774. [[CrossRef](#)]
- <sup>19</sup> Baisch, G.; Wagner, B.; Öhrlein, R. An efficient chemo-enzymatic approach towards variably functionalized benzotropolones. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3742. [[CrossRef](#)]
- <sup>20</sup> Farnet, C. M.; Wang, B.; Hansen, M.; Lipford, J. R.; Zalkow, L.; Robinson Jr, W. E.; Siegel, J.; Bushman, F. Human Immunodeficiency Virus Type 1 cDNA integration: new aromatic hydroxylated inhibitors and studies of the inhibition mechanism. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1998**, *42*, 2245. [[CrossRef](#)]
- <sup>21</sup> Seo, D.; Yi, Y.; Lee, M.; Yun, B.; Lee S. Differential Modulation of Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Cytokine Production by and Antioxidant Activity of Fomentariol in RAW264.7 Cells. *Mycobiology* **2015**, *43*, 450. [[CrossRef](#)]
- <sup>22</sup> Kerschensteiner, L.; Lobermann, F.; Steglich, W.; Trauner, D. Crocipopdin, a benzotropolone pigment from the mushroom *Leccinum crocipodium* (Boletales). *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1536. [[CrossRef](#)]
- <sup>23</sup> Gosslau, A.; Li, S.; Zachariah, E.; Ho, C-T. Therapeutic connection between black tea theaflavins and their benzotropolone core structure. *Current Pharmacology Reports* **2018**, *4*, 447. [[CrossRef](#)]
- <sup>24</sup> Nietzki, R.; Steinmann, T. Ueber das Purpurogallin. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1887**, *20*, 1277. [[CrossRef](#)]
- <sup>25</sup> Wu, T-W.; Zeng, L.H.; Wu, J.; Fung, K. P.; Weisel, R.D.; Hempel, A.; Camerman, N. Molecular structure and antioxidant specificity of purpurogallin in three types of human cardiovascular cells. *Biochemical Pharmacology* **1996**, *52*, 1073. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>26</sup> Kim, K.; Kim, T. H.; Ihn, H. J.; Kim, J. E.; Choi J. Y.; Shin, H. I.; Park, E. K. Inhibitory Effect of purpurogallin on osteoclast differentiation *in vitro* through the Downregulation of c-Fos and NFATc1. *International Journal of Molecular Sciences* **2018**, *19*, 601. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>27</sup> Evans, T. W.; Dehn, W. M. Organic oxidations by iodic acid. *Journal of The American Chemical Society* **1930**, *52*, 3647. [[CrossRef](#)]
- <sup>28</sup> Barltrop, J. A.; Nicholson, J. S. 30 The oxidation products of phenols. Part I. The structure of purpurogallin. *Journal of The Chemical Society* **1948**, *2*, 116. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>29</sup> Thorn, G. D.; Barclay, L. R. C. Some methyl ethers and acetates of purpurogallin. *Canadian Journal of Chemistry* **1952**, *30*, 251. [[CrossRef](#)]
- <sup>30</sup> Maehly, A. C. The Assay of Catalases and Peroxidases. *Methods of Biochemical Analysis* **1954**, *1*, 357. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>31</sup> Zask, A.; Ellestad, G. Biomimetic syntheses of racemic natural products. *Chirality* **2017**, *30*, 157. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>32</sup> Perkin, A. G.; Steven, A.B. XX. Purpurogallin. I. *Journal of the Chemical Society, Transactions* **1903**, 83,192. [[CrossRef](#)]
- <sup>33</sup> Perkin, A. G. LXXXIV.—Purpurogallin. Part II. *Journal of the Chemical Society, Transactions* **1912**, *101*, 803. [[CrossRef](#)]
- <sup>34</sup> Liu, X.; Hu, Y-J.; Fan, J-H.; Zhao, J.; Li, S.; Li, C-C. Recent synthetic studies towards natural products via [5 + 2] cycloaddition reactions. *Organic Chemistry Frontiers* **2018**, *5*, 1217. [[CrossRef](#)]
- <sup>35</sup> Durckheimer, W.; Paulus, E. F. Mechanism of purpurogallin formation: An adduct from 3-hydroxy-*o*-benzoquinone and 4,5-dimethyl-*o*-benzoquinone. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1985**, *24*, 224. [[Crossref](#)]
- <sup>36</sup> Stolarska, A.; Wieczorek, A. The effect of some essential oils on adenine nucleotide levels and activity of oxidative stress enzymes in caraway (*Carum carvi* L.). *Journal of Essential Oil Research* **2015**, *27*, 343. [[CrossRef](#)]
- <sup>37</sup> Tauber, H. Oxidation of pyrogallol to purpurogallin by crystallin catalase. *Journal of Biological Chemistry* **1953**, *1*, 395. [[PubMed](#)]

- <sup>38</sup> Critchlow, A.; Haworth, R.D.; Pauson, P. L. 292. Purpurogallin. Part VI. Mechanism of the oxidation of pyrogallol. *Journal of The Chemical Society* **1951**, 1318. [[CrossRef](#)]
- <sup>39</sup> Haworth, R. D.; Moore, B. P.; Pauson, P. L. 685. Purpurogallin. Part II. Synthesis of purpurogallone. *Journal of The Chemical Society* **1949**, 3271. [[CrossRef](#)]
- <sup>40</sup> Hansen, P. E.; Long-Range Deuterium Isotope Effects on <sup>13</sup>C Chemical Shifts of Intramolecularly Hydrogen-Bonded Compounds. Purpurogallins. *Magnetic Resonance in Chemistry* **1993**, *31*, 71. [[Crossref](#)]
- <sup>41</sup> Crow, W. D.; Haworth, R. D. 293. Purpurogallin. Part VII. Constitution of purpurogallincarboxylic acid. *Journal of the Chemical Society* **1951**, 1325. [[CrossRef](#)]
- <sup>42</sup> Crow, W. D.; Haworth, R. D.; Jefferies, P. R. 710. Purpurogallin. Part X. Further studies on the oxidation products of purpurogallin and purpurogallincarboxylic acid. *Journal of The Chemical Society* **1952**, 3705. [[CrossRef](#)]
- <sup>43</sup> Sang, S.; Lambert, J. D.; Tian, S.; Hong, J.; Hou, Z.; Ryu, J.; Stark, R. E.; Rosen, R. T.; Huang, M.; Yang, C.S.; Ho, C. Enzymatic synthesis of tea theaflavin derivatives and their anti-inflammatory and cytotoxic activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, *12*, 459. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>44</sup> Gamemara, D.; Días, E.; Tancredi, N.; Heinzen, H.; Moyna, P.; Forbes, E.J. Hetero Diels-Alder adduct formation between nitrosobenzene and tetramethyl purpurogallin and its retro-Diels-Alder reaction. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2001**, *12*, 489. [[CrossRef](#)]
- <sup>45</sup> Walter, B.L.; Tabarez, C.; Cheng, H.Y.; Moyna, P.; Moyna, G. Preparation of substituted dihydrofluorenones by photoisomerization of benzotropolone derivatives. *Synthetic Communications* **2011**, *41*, 2852. [[CrossRef](#)]
- <sup>46</sup> Matsuo, Y.; Yoshida, A.; Saito, Y.; Tanaka, T. Structural Revision and Biomimetic Synthesis of Goupionone B. *Angewandte Chemie, International Edition in English* **2017**, *56*, 11855. [[CrossRef](#)]
- <sup>47</sup> Fung, K-P; Wu, T-W; Lui, C-P. Purpurogallin inhibits DNA synthesis of urine fibrosarcoma L-929 and human U-87 MG glioblastoma cells *in vitro*. *Chemotherapy*, **1996**, *42*, 199. [[CrossRef](#)]
- <sup>48</sup> Gao, J.; Yang, X.; Yin, W.; Li, M. Gallnuts: A Potential treasure in anticancer drug discovery. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* **2018**, *2018*, 1. [[CrossRef](#)]
- <sup>49</sup> Inamori, Y.; Muro, C.; Sajima, E.; Katagiri, M.; Okamoto, Y.; Tanaka, H.; Sakagami, Y.; Tsujibo, H. Biological Activity of Purpurogallin. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* **1997**, *61*, 890. [[CrossRef](#)]
- <sup>50</sup> Wu, T. W.; Zeng, L.H.; Wu, J.; Carey, D. Purpurogallin—a natural and effective hepatoprotector *in vitro* and *in vivo*. *Biochemistry and Cell Biology* **1991**, *69*, 750. [[CrossRef](#)]
- <sup>51</sup> Park, H. Y.; Kim, T. H.; Kim, C. G.; Kim, G. Y.; Kim, C. M.; Kim, N. D.; Kim, B. W.; Hwang, H. J.; Choi, Y. H. Purpurogallin exerts anti-inflammatory effects in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglial cells through the inactivation of the NF-κB and MAPK signaling pathways. *International Journal of Molecular Medicine* **2013**, *32*, 1171. [[CrossRef](#)]
- <sup>52</sup> Kim, T. H.; Ku, S. K.; Lee, I. C.; Bae, J. S. Anti-inflammatory functions of purpurogallin in LPS-activated human endothelial cells. *BMB Reports*, **2012**, *45*, 200. [[CrossRef](#)]
- <sup>53</sup> Kim, H.; Kim, T. H. Antimelanogenic Effect of Purpurogallin in Murine Melanoma Cells. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition* **2015**, *44*, 1905. [[CrossRef](#)]
- <sup>54</sup> Ren, H.; Grady, S.; Banghart, M.; Moulthrop, J. S.; Kendrick, H.; Yardley, V.; Croft, S. L.; Moyna, G. Synthesis and *in vitro* anti-protozoal activity of a series of benzotropolone derivatives incorporating endocyclic hydrazines. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, *11*, 949. [[CrossRef](#)]
- <sup>55</sup> Ku, S.; Bae, J. Antiplatelet and antithrombotic activities of purpurogallin *in vitro* and *in vivo*. *BMB Reports* **2014**, *47*, 376. [[CrossRef](#)]
- <sup>56</sup> Chakrabarty, S.; Croft, M. S.; Marko, M. G.; Moyna G. Synthesis and evaluation as potential anticancer agents of novel tetracyclic indenoquinoline derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2013**, *5*, 1143. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>57</sup> Rambabu, M.; Jayanthi, S. Virtual screening of National Cancer Institute database for claudin-4 inhibitors: Synthesis, biological evaluation, and molecular dynamics studies. *Journal of Cellular Biochemistry* **2018**, *120*, 8588. [[CrossRef](#)]
- <sup>58</sup> Ren, H.; Grady, S.; Gamemara, D.; Heinzen, H.; Moyna, P.; Croft, S.L.; Kendrick, H.; Yardley, V.; Moyna, G. Design, synthesis, and biological evaluation of a series of simple and novel potential antimalarial compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, *11*, 1854. [[CrossRef](#)]
- <sup>59</sup> Liao, C.; Park, J.; Bang, J. K.; Nicklaus, M. C.; Lee, K. S. Probing Binding Modes of Small Molecule Inhibitors to the Polo-Box Domain of Human Polo-like Kinase 1. *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2010**, *1*, 110. [[CrossRef](#)]

- <sup>60</sup> Watanabe, N.; Sekine, T.; Takagi, M.; Iwasaki, J.; Imamoto, N.; Kawasaki, H.; Osada, H. Deficiency in Chromosome Congression by the Inhibition of Plk1 Polo Box Domain-dependent Recognition. *Journal of Biological Chemistry* **2008**, *284*, 2344. [CrossRef]
- <sup>61</sup> Liu, X. Targeting Polo-Like Kinases: A Promising Therapeutic Approach for Cancer Treatment. *Translational Oncology* **2015**, *8*, 185. [CrossRef]
- <sup>62</sup> Archambault, V.; Normandin, K. Several inhibitors of the Plk1 Polo-Box Domain turn out to be non-specific protein alkylators. *Cell Cycle* **2017**, *16*, 1220. [CrossRef]
- <sup>63</sup> Kitada, S.; Leone, M.; Sareth, S.; Zhai, D.; Reed, J. C.; Pellecchia, M. Discovery, Characterization, and Structure–Activity Relationships Studies of Proapoptotic Polyphenols Targeting B-Cell Lymphocyte/Leukemia-2 Proteins. *Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, *46*, 4259. [CrossRef]
- <sup>64</sup> Thomas, S.; Quinn, B. A.; Das, S. K.; Dash, R.; Emdad, L.; Dasgupta, S.; Wang, X. Y.; Dent, P.; Reed, J.; Pellecchia, M.; Sarkar, D.; Fisher, P. B. Targeting the Bcl-2 family for cancer therapy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* **2012**, *17*, 61. [CrossRef]
- <sup>65</sup> Pellecchia, M.; Reed, J. Inhibition of Anti-Apoptotic Bcl-2 Family Proteins by Natural Polyphenols New Avenues for Cancer Chemoprevention and Chemotherapy. *Current Pharmaceutical Design* **2004**, *10*, 1387. [CrossRef]
- <sup>66</sup> Xie, X.; Zu, X.; Liu, F.; Wang, T.; Wang, X.; Chen, H.; Liu, K.; Wang, P.; Liu, F.; Zheng, Y.; Bode, A.M.; Dong, Z.; Kim, D.J. Purpurogallin is a novel mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 inhibitor that suppresses esophageal squamous cell carcinoma growth *in vitro* and *in vivo*. *Molecular Carcinogenesis* **2019**, *1*, 1248. [CrossRef]
- <sup>67</sup> Zhou, J.; Wu, Z.; Wong, G.; Pectasides, E.; Nagaraja, A.; Stachler, M.; Zhang, H.; Chen, T.; Zhang, H.; Liu, J. B.; Xu, X.; Sicinska, E.; Sanchez-Veja, F.; Rustgi, A. K.; Diehl, J. A.; Wong, K. K.; Bass, A. J. CDK4/6 or MAPK blockade enhances efficacy of EGFR inhibition in esophageal squamous cell carcinoma. *Nature Communications* **2017**, *8*, 1. [CrossRef]
- <sup>68</sup> Schwartz, M.; Shechter, R. Systemic inflammatory cells fight off neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology* **2010**, *6*, 405. [CrossRef]
- <sup>69</sup> Popov, A. M.; Osipov, A. N.; Korepanova, E. A.; Klimoyich, A. A.; Styshova, O. N.; Artyukov, A. A. The Antioxidant and Membrane Activities of the Benzotropolone Pigment Purpurogallin. *Biophysics* **2019**, *4*, 543. [CrossRef]
- <sup>70</sup> Chance, B.; Maehly, A. C. [136] Assay of catalases and peroxidases. *Methods in Enzymology* **1955**, *764*. [CrossRef]
- <sup>71</sup> Teisseire, H.; Guy, V. Copper-induced changes in antioxidant enzymes activities in fronds of duckweed (*Lemna minor*). *Plant Science* **2000**, *153*, 65. [CrossRef]
- <sup>72</sup> Abou-karam, M.; Shier, W.T. Inhibition of oncogene product enzyme activity as an approach to cancer chemoprevention. Tyrosine-specific protein kinase inhibition by purpurogallin from *Quercus sp.* Nutgall. *Phytotherapy Research* **1999**, *13*, 337. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>73</sup> Prasad, K.; Laxdal, V.A. Evaluation of hydroxyl radical-scavenging property of purpurogallin using high pressure liquid chromatography. *Molecular and Cellular Biochemistry* **1994**, *135*, 153. [CrossRef]
- <sup>74</sup> Honda, S.; Fukuyama, Y.; Nishiwaki, H.; Masuda, A.; Masuda, T. Conversion to purpurogallin, a key step in the mechanism of the potent xanthine oxidase inhibitory activity of pyrogallol. *Free Radical Biology and Medicine* **2017**, *106*, 228. [CrossRef]
- <sup>75</sup> Zeng, L. H.; Wu, T. W. Purpurogallin is a more powerful protector of kidney cells than Trolox and allopurinol. *Biochemistry and Cell Biology* **1992**, *70*, 684. [CrossRef]
- <sup>76</sup> Wu, T. W.; Wu, J.; Carey, D.; Zeng, L. H. Purpurogallin protects both ventricular myocytes and aortic endothelial cells of rats against oxyradical damage. *Biochemistry and Cell Biology* **1992**, *70*, 809. [CrossRef]
- <sup>77</sup> Sugiyama, H.; Fung, K. P.; Wu, T. W. Purpurogallin as an antioxidant protector of human erythrocytes against lysis by peroxy radicals. *Life Sciences* **1993**, *53*, 39. [CrossRef]
- <sup>78</sup> Ku, S. K.; Lee, I. C.; Bae, J. S. Inhibitory effects of purpurogallin on the endothelial protein C receptor shedding *in vitro* and *in vivo*. *Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry* **2013**, *56*, 524. [CrossRef]
- <sup>79</sup> Wang, Y.; Xiong, L.; Tang, M. Toxicity of inhaled particulate matter on the central nervous system: neuroinflammation, neuropsychological effects and neurodegenerative disease. *Journal of Applied Toxicology* **2017**, *37*, 667. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>80</sup> Liu, Q.; Xu, C.; Ji, G.; Liu, H.; Shao, W.; Zhang, C.; Gu, A.; Zhao, P. Effect of exposure to ambient PM<sub>2.5</sub> pollution on the risk of respiratory tract diseases: a meta-analysis of cohort studies. *Journal of Biomedical Research* **2017**, *31*, 142. [CrossRef]
- <sup>81</sup> Castañeda, A. R.; Pinkerton, K. E.; Bein, K. J.; Magaña-Méndez, A.; Yang, H.; Ashwood, P.; Vogel, C. F. A. Ambient particulate matter activates the aryl hydrocarbon receptor in dendritic cells and enhances Th17 polarization. *Toxicology Letters* **2018**, *292*, 96. [CrossRef] [PubMed]

<sup>82</sup> Cao, J.; Qin, G.; Shi, R.; Bai, F.; Yang, G.; Zhang, M.; Lv, J. Overproduction of reactive oxygen species and activation of MAPKs are involved in apoptosis induced by PM2.5 in rat cardiac H9c2 cells. *Journal of Applied Toxicology* **2015**, *36*, 617. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>83</sup> Zhen, A.; Piao, M. J.; Hyun, Y. J.; Kang, K. A.; Ryu, Y. S.; Cho, S. J.; Kang, H. K.; Koh, Y. S.; Ahn, M. J.; Kim, T. H.; Hyun, J. W. Purpurogallin Protects Keratinocytes from Damage and Apoptosis Induced by Ultraviolet B Radiation and Particulate Matter 2.5. *Biomolecules & Therapeutics* **2018**, *27*, 9. [[CrossRef](#)]