SÍNTESE DE POLI-O-*n*-ALQUIL-FLAVANONAS

Leonardo Augusto Kravicz (PIBIC/CNPq), Jacqueline Aparecida Marques (Orientador), e-mail: jmarques@uepg.br
Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Química

Química; Síntese Orgânica

Palavras-Chave: *Compostos bioativos, fenólicos, flavonóides, antioxidante, hesperetina*.

Resumo

Os flavonoides, compostos polifenólicos com atividade antioxidante e, portanto, têm sido foco de pesquisas terapêuticas por sua capacidade de controlar radicais livres e reduzir o estresse oxidativo, relacionado a doenças como aterosclerose e câncer. A hesperidina e sua aglicona, a hesperetina, presentes em frutas cítricas, são exemplos promissores. Neste âmbito foram sintetizados derivados poli-O-*n*-alquilados da hesperetina para melhorar sua interação/solubilidade em meios apolares e com potencial superior aos antioxidantes sintéticos, sendo indicados para serem incorporados em alimentos funcionais e nutracêuticos.

Introdução

A hesperetina, um flavonoide presente em frutas do gênero *Citrus*, possui propriedades bioativas amplamente comprovadas, incluindo atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas e anticancerígenas.[1] Como aglicona da hesperidina, é acessível e de baixo custo. Suas propriedades antioxidantes ajudam a controlar a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERNs), que causam estresse oxidativo e estão associadas a doenças como aterosclerose, neurodegeneração e câncer.[2] Dentro deste contexto, foram sintetizados derivados O-*n*-alquilados da hesperetina[3] nas posições 3' e/ou 5 e/ou 7, visando a elaboração de derivados, mais apolares e de baixo custo, de origem natural com atividade antioxidante superior aos sintéticos para serem incorporados em, por exemplo, alimentos funcionais e nutracêuticos.

Materiais e Métodos

Inicialmente, foi realizada uma revisão de literatura na plataforma Periódicos CAPES. Paralelamente, conduziu-se uma análise bibliométrica utilizando o software *RStudio* com o pacote *Bibliometrix*. Em seguida, iniciou-se a síntese, com reagentes e solventes de grau PA fornecidos por Vetec, Sigma-Aldrich, Reatec e Dinâmica. A hesperetina e o brometo de *n*-decila forma fornecidos pela Sigma-Aldrich. As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) com placas impregnadas em sílica gel (Merck, 60 F_{254}, 0,2 mm) utilizando hexano:acetato de etila (AcOEt) (7:3) como eluente. Na síntese A (110°C), hesperetina (1 eq.) foi dissolvida em DMF, seguida da adição com carbonato de potássio anidro (K_2CO_3) (4 eq.). A mistura foi aquecida até 110°C sob agitação magnética, seguida da adição de brometo de *n*-decila (4 eq.). A reação foi extraída com éter etílico, e a fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna.

Foram realizadas Sínteses B (60°C) e C (25°C), seguindo o mesmo procedimento da Síntese A. Nas Sínteses B e C, foram comparados o efeito da temperatura na proporção dos produtos obtidos. Após a purificação, a análise por CCD revelou dois compostos mais apolares, denominados P1 e P2, ambos com valores de Rf maiores do que o da hesperetina. Os compostos foram caracterizados por espectroscopia de RMN ^{1}H (400 MHz) utilizando-se clorofórmio deuterado ($CDCl_3$) como solvente. Dados obtidos:

P1: R% = 56,02. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,79 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H); 7,65 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H); 7,10 (dd, *J* = 8,40 e 1,88 Hz, 1H); 7,04 (d, *J* = 1,92 Hz, 1H); 6,79 (d, *J* = 8,36 Hz, 1H); 6,00 (d, *J* = 2,36 Hz, 1H); 5,86 (d, *J* = 2,36 Hz, 1H); 4,00 (m, 6H); 3,90 (s, 3H); 1,84 (m, 6H); 1,40 (m, 188H); 0,87 (m, 10H).

P2: R% = 43,37. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,89 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H); 7,71 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H); 7,22 (d, *J* = 2,04 Hz, 1H); δ 7,11 (dd, *J* = 8,40, 2,04 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,32 Hz, 1H); 6,09 (d, *J* = 2,32 Hz, 1H); 5,95 (d, *J* = 2,32 Hz, 1H); 4,02 (t, *J* = 6,40 Hz, 2H); 3,97 (t, *J* = 6,40 Hz, 2H); δ 3,93 (s, 3H); δ 1,91 (quint, *J* = 7,20 Hz, 2H), 1,77 (quint, *J* = 8,00 Hz, 2H); 1,43 (m, 38H); 0,88 (m, 7H).

Resultados e Discussão

Os espectros de RMN de ^{1}H forneceram informações detalhadas das estruturas dos compostos P1 e P2, confirmando a modificação esperada e as posições específicas que foram alquiladas. O método utilizado mostrou-se eficiente e acessível, e o efeito da temperatura não afetou a velocidade da reação e/ou a proporção dos produtos P1 e P2, portanto, o uso da temperatura ambiente mostrou-se promissor.

Conclusão ou Conclusões

Em pesquisa continuada, os derivados poli-O-*n*-alquilados P1 e P2 serão avaliados em sua atividade antioxidante e em seus potenciais usos em alimentos funcionais visando contribuir na promoção da saúde e prevenção de doenças.

Agradecimentos

Ao CNPq pela bolsa concedida, à UEPG, ao C-Labmu e ao GSCECOM.

1 PARHIZ, H. *et al*. Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of the Citrus Flavonoids Hesperidin and Hesperetin: An Updated Review of their Molecular Mechanisms and Experimental Models. **Phytotherapy Research**, v. 29, p. 323 – 331, 2015.
2 PIZZINO, G. *et al*. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p 1 – 13, 2017.
3 KHAN, M. K. *et al*. A comprehensive review on flavanones, the major citrus polyphenols. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 33, n. 1, p. 85 – 104, 2014.