



ALQUILAÇÃO DO FLAVONOL QUERCETINA

Fernanda Nunes Vilanova¹
Dione Silva Corrêa²

Resumo

Os flavonóides representam um dos grupos fenólicos mais importantes e diversificados entre os produtos de origem natural, pertencem a um grupo de pigmentos que ocorrem nas plantas. Os flavonóis, um tipo de flavonóide, apresentam ações biológicas interessantes. A atividade antioxidante dos flavonóis é descrita por estar associada com o comportamento dos grupos hidroxila. No presente estudo, diferentes condições reacionais são empregadas para sintetizar derivados alquilados da quercetina, que é uma flavonol poli-hidroxilado e então avaliar as propriedades biológicas da quercetina alquilada em diferentes posições.

Palavras-chave: Flavonóis; quercetina; metilação; etilação.

INTRODUÇÃO

Os flavonóides compõem uma ampla classe de substâncias de origem natural, cuja síntese não ocorre na espécie humana. Os flavonóides representam um dos grupos fenólicos mais importantes e diversificados entre os produtos de origem natural. São encontrados na natureza, em sementes, grãos, e sendo os responsáveis pelo aspecto colorido das folhas e flores, em frutas (maçã, uva, morango), vegetais (cebola, couve, brócolis) e ocorrem também em plantas medicinais. Tais compostos possuem uma série de propriedades farmacológicas que os fazem atuar sobre sistemas biológicos. Consequentemente, muitas dessas propriedades atuam de forma benéfica para a saúde humana. Atualmente, já foram identificadas mais de quatro mil e duzentas substâncias pertencentes ao grupo dos flavonóides (Peterson & Dwyer, 1998). As atividades bioquímicas dos flavonóides e de seus metabólitos dependem da estrutura química, que podem variar, sendo elas: flavonas, flavanonas, flavonóis, di-hidroflavonóis, chalconas, auronas, di-hidro-chalconas, isoflavonas, isoflavanonas, neoflavonas, leucoantocianidinas e antocianidinas

Destacam-se, dentre outros, os seguintes efeitos dos flavonóides sobre os sistemas biológicos: capacidade antioxidativa (esta constitui a atividade mais elucidada pelos estudos até agora desenvolvidos); atividades anti-inflamatória e de efeito vasodilatador; ação anti-alérgica; atividade contra o desenvolvimento de tumores, anti-hepatotóxica, anti-ulcerogênica; atuação antiplaquetária, bem como ações antimicrobianas e antivirais. Pesquisas recentes demonstraram que alguns flavonóides atuam na inibição da replicação viral do agente causador da Síndrome da Imunodeficiência Humana-HIV (LIN et al. 1997).

Flavonóides são derivados de benzo-gama-pirona de origem vegetal, podendo haver facilmente interconversão entre eles (LOPES et al., 2000). A explicação para a existência de uma grande diversidade estrutural dos flavonóides é explicada pelas modificações que tais compostos podem sofrer, tais como: hidroxilação, metilação, acilação, glicosilação, entre outras (Koes et al, 1994).

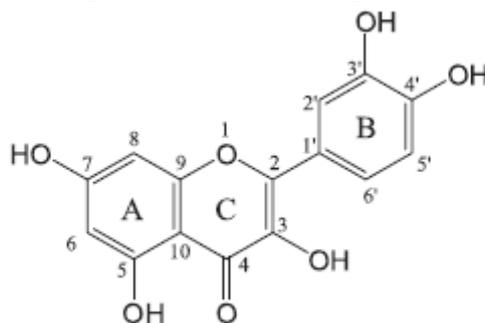
¹ Acadêmica do Curso de Química Industrial/ ULBRA - Bolsista PROBIC/FAPERGS – vilanova.fe@gmail.com

² Professora - Orientadora do Curso de Química e do Programa de Pós-Graduação em Genética e Toxicologia Aplicada/ULBRA - dionecorrea@uol.com.br

Os flavonóides são divididos em seis subgrupos, são eles: flavanol, antocianidina, flavona, isoflavona, flavonol e flavanona (DEWICK, 2002). O subgrupo de interesse nesse trabalho é o flavonol.

Flavonóis são representados pelos glicosídeos: quercetina; kaempferol; miricetina; isorhamnetin (TAZZINI, 2014). A Quercetina é o principal representante da subclasse dos flavonóis, seu nome químico é 3,5,7,3',4'- pentaxidroxiflavona. (ALVES et al., 2010). A figura 1 apresenta a estrutura da Quercetina.

Figura 1. Estrutura da quercetina.



Dentre as diversas propriedades farmacológicas da quercetina que a fazem atuar de forma favorável sobre os sistemas biológicos, pode-se destacar: anti-hipertensiva, antiarítmica, hipocolesterolêmica, anti-hepatotoxicidade, anticarcinogênica, antiviral, antiulcerogênica, antitrombótica, anti-isquêmica, anti-inflamatória, antialérgica e antioxidante (ALVES et al., 2010).

A atividade farmacológica da quercetina está relacionada ao seu alto efeito antioxidante, o qual está relacionado com a estrutura química desses compostos. A porção *o*-dihidroxil, situada no anel B é responsável pela doação de prótons e também pela quelação de íons metálicos. (SILVA, 2011).

Os dados obtidos neste trabalho a partir da síntese de derivados alquilados da quercetina podem ajudar a identificar novos flavonóides isolados de fontes naturais, como também encontrar novas atividades biológicas.

A alquilação do oxigênio da hidroxila de um fenol ocorre prontamente quando um íon fenóxido reage com um haleto de alquila para formar um composto fenólico com uma metila ou etila.

O iodometano é um substrato muito bom para reações de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2). Não apresenta impedimento espacial ao ataque por nucleófilos, e iodeto é um bom grupo de saída. É usado para a alquilação de carbono, oxigênio, enxofre, azoto, fósforo e nucleófilos. A desvantagem é que tem um elevado peso equivalente: um mol de iodeto de metila pesa cerca de três vezes mais do que um mol de metila. (AVILA-ZÁRRAGA, MARTÍNEZ, 2001).

Sulfato de dimetila, é um agente de metilação utilizado industrialmente na síntese de produtos farmacêuticos, corantes, perfumes e pesticidas. Dimetil sulfato é altamente tóxico, corrosivo, e tem potencial cancerígeno, mutagênico e teratogênico, é um líquido amarelo oleoso, transparente, incolor ou pálido com um odor de cebola fraco (RIPPEY, STALLWOOD, 2004).

Este trabalho mostra a preparação de derivados alquilados da quercetina a partir dos agentes de alquilação iodometano, iodoetano e sulfato de dimetila, para estudo de novas estruturas de flavonoides. A caracterização dos compostos será através de análise do ponto de fusão e técnicas espectroscópicas (FT-IR, UV-Vis e RMN).

METODOLOGIA

As metodologias utilizadas foram baseadas em publicações de artigos científicos com adaptações.

Reação de metilação com dimetil sulfato: a uma solução de $1,98 \times 10^{-3}$ mol de quercetina e 30 mL de acetona seca, adicionou-se $2,178 \times 10^{-3}$ mol de carbonato de potássio, e $1,089 \times 10^{-2}$ mol de sulfato de dimetila. A mistura reacional foi agitada durante 3 horas. Após a conclusão da reação, o solvente foi destilado em rotavapor sob pressão reduzida e o material oleoso obtido foi suspenso em 10mL de água, tratado com 1,00 mL de solução de hidróxido de amônio concentrado e extraído com diclorometano. As frações orgânicas foram reunidas e então sulfato de sódio anidro foi adicionado para secagem do extrato e o solvente removido em rotavapor.

Reação de etilação: De acordo com a estequiometria da reação, obtivemos em meio reacional 3 mmol de Quercetina Padrão, uma saturação de 30 equivalentes a mais com 90 mmol de Carbonato de potássio (K_2CO_3) e 90,6 mmol de Iodeto de Etila (EtI), solubilizados em Dimetilformamida (DMF), onde ficou em refluxo sob agitação, com todas as saídas do balão de três bocas tampadas, por 5 horas, verificando em intervalos de uma hora através de técnicas de cromatografia de camada delgada (CCD). O tempo total de refluxo foram 9 horas.

Reação de metilação com MeI: A reação de metilação tem o mesmo processo de etilação, exceto pelas medidas e alquilante. Foram usadas $1,654 \times 10^{-3}$ mol de quercetina em 60 mL de dimetilformamida, foram adicionados $4,52 \times 10^{-2}$ mol de carbonato de potássio e $4,56 \times 10^{-2}$ mol de iodeto de metila, em refluxo por três horas.

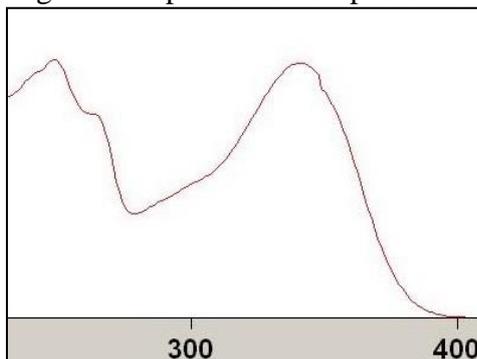
Em ambos, a separação e purificação é a mesma: a mistura reacional foi transferida para um béquer, adicionou-se 40mL de água destilada e 40mL de Acetato de Etila (AcOEt). Transferiu-se a mistura para um funil de decantação, onde separou-se a fase orgânica em um Erlenmeyer. Houve repetição do processo mais duas vezes adicionando mais 40mL de AcOEt. Ao juntar as três frações orgânicas, transferiu-se as mesmas para um funil de decantação limpo, para lavagem com 40 mL de solução de NaCl. Secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 . Concentrou-se o extrato em pressão reduzida.

Todos os compostos passaram por purificação em coluna de vidro preenchida com o adsorvente sílica. Como eluente foram empregadas misturas desolventes de diferentes polaridade, hexano: acetato de etila (1:2); clorofórmio : metanol (8:2).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados alcançados até o presente momento indicam a obtenção de derivados alquilados, o ponto de fusão foi confirmado pela literatura. Nas análises espectroscópicas de Ultravioleta-visível (UV-Vis) foram detectadas as absorbâncias características do composto pentametilado e parcialmente metilado. As investigações por FT-IR e RMN estão em andamento. Na figura 2, encontra-se o espectro no UV-vis do composto obtido na reação de metilação com MeI.

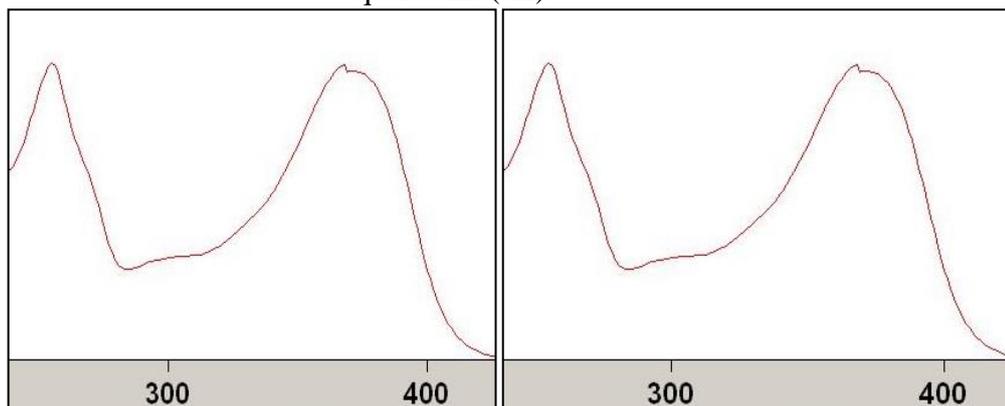
Figura 2. Espectro do composto metilado.



Os máximos de absorvância estão de acordo com os comprimento de onda da literatura (KIM, 2015), onde os compostos completamente alquilados mostraram seus máximos em 250nm e 340nm.

Diferentes resultados foram encontrados para os compostos obtidos a partir de reação com dimetilsulfato, elucidação das estruturas está sendo conduzida a fim de caracterizar os produtos obtidos (figura 3).

Figura 3. Comparação entre espectro de alquilação (esq.) e espectro da quercetina(dir).



CONCLUSÃO

Os resultados parciais obtidos até o presente momento indicam a obtenção de derivados alquil éter da quercetina, o que possibilitará a investigação de suas propriedades físicas e biológicas; sendo os derivados alquilados estáveis a oxidação novas atividades biológicas podem ser encontradas.

REFERÊNCIAS

- ALVES, A. M. P.; Alves E. P. B.; Buttow, N. C.; Perles, J. V. C. M.; Zanoni, J. N.; Stabile, S. R. Aspectos gerais e abordagem terapêutica da quercetina sobre as complicações do diabetes causadas pelo estresse oxidativo. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, v. 14, n. 2, p. 179-186, maio/ago. 2010.
- AVILA-ZÁRRAGA, J. Gustavo and Roberto Martínez; Efficient Methylation of Carboxylic Acids with Potassium Hydroxide/Methyl Sulfoxide and Iodomethane. **Synthetic Communications**, v. 31, p. 2177–2183, 2001.

DEWICK, Paul M., **Medicinal natural products: a biosynthetic approach** / Paul M. Dewick. – 2nd ed. p. cm. Includes bibliographical references and index. ISBN 0 471 49640 5 (cased) – ISBN 0 471 49641 3 (pbk.) 1. Natural products. 2. Biosynthesis. 3. Pharmacognosy. I. Title. RS160 .D48 2001615_.321 – dc21, 2002.

KIM, Mihyang, YOUNGRONG Park, SOOYOUNG Cho, SUPAWADEE Burapan, JAEHONG Han, Synthesis of alkyl quercetin derivatives. **J Korean Soc Appl Biol Chem**, v. 58, p.343–348, 2015.

LIN, M.; ANDERSON, H.; FLAVIN, M.T.; PAI, Y.S. In vitro antiHIV activity of bioflavonoids isolated from rhus sucedanea and garciana multiflora. **Journal Natural Products**, v. 60, p. 884-8, 1997.

LOPES, R. M., OLIVEIRA T. T., NAGEM T. J., PINTO A. S. Flavonóides: farmacologia de flavonóides no controle hiperlipidêmico em animais experimentais. **Biotecnologia Cien Desenvolv.**, v.3, p. 18-22, 2000.

KOES, R. E.; QUATTROCCHIO, F.; Mol, J. N. M. The flavonoid biosynthetic pathway in plants: function and evolution. **Bioessays**, v.16, p.123-13, 1994.

PETERSON, J & Dwyer J. Flavonoids: Dietary occurrence and biochemical activity. **Nutrition Research**, v.18, p.1995-2018, 1998..

SILVA, Luis Felipe Costa. **Desenvolvimento de Microesferas Lipídicas Contendo Quercetina para a Administração Pulmonar Visando o Tratamento de Asma**. Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina para obtenção do Grau de Mestre em Farmácia, 2011.

TAZZINI, Nicola, **Flavonols: Definition. Structure, Food Sources**, <http://www.tuscany-diet.net/2014/03/04/flavonols-definition-structure-foods/>,