

Experimento 06: Síntese da Flavona

1. Introdução

Os Flavonóides constituem um grupo de derivados fenólicos hidrossolúveis amplamente distribuídos no Reino Vegetal (vide figura 1), sendo que vários desses apresentam coloração intensa, variando de púrpura a amarelo. Nessa classe de produtos naturais, já foram isoladas mais de 2000 estruturas diferentes, podendo ser encontrados tanto na forma livre (agliconas) como conjugada com açúcares (glicosídeos). Estes compostos geralmente são encontrados nos vacúolos embora, em alguns casos, estejam presentes em cromoplastos e cloroplastos.

O esqueleto básico desta classe de compostos é um esqueleto carbônico C₆-C₃-C₆, com um anel cromano possuindo um segundo anel aromático na posição 2, 3 ou 4. As agliconas são classificadas de acordo com o estado de oxidação da unidade C₃ na molécula (Fig. 1).

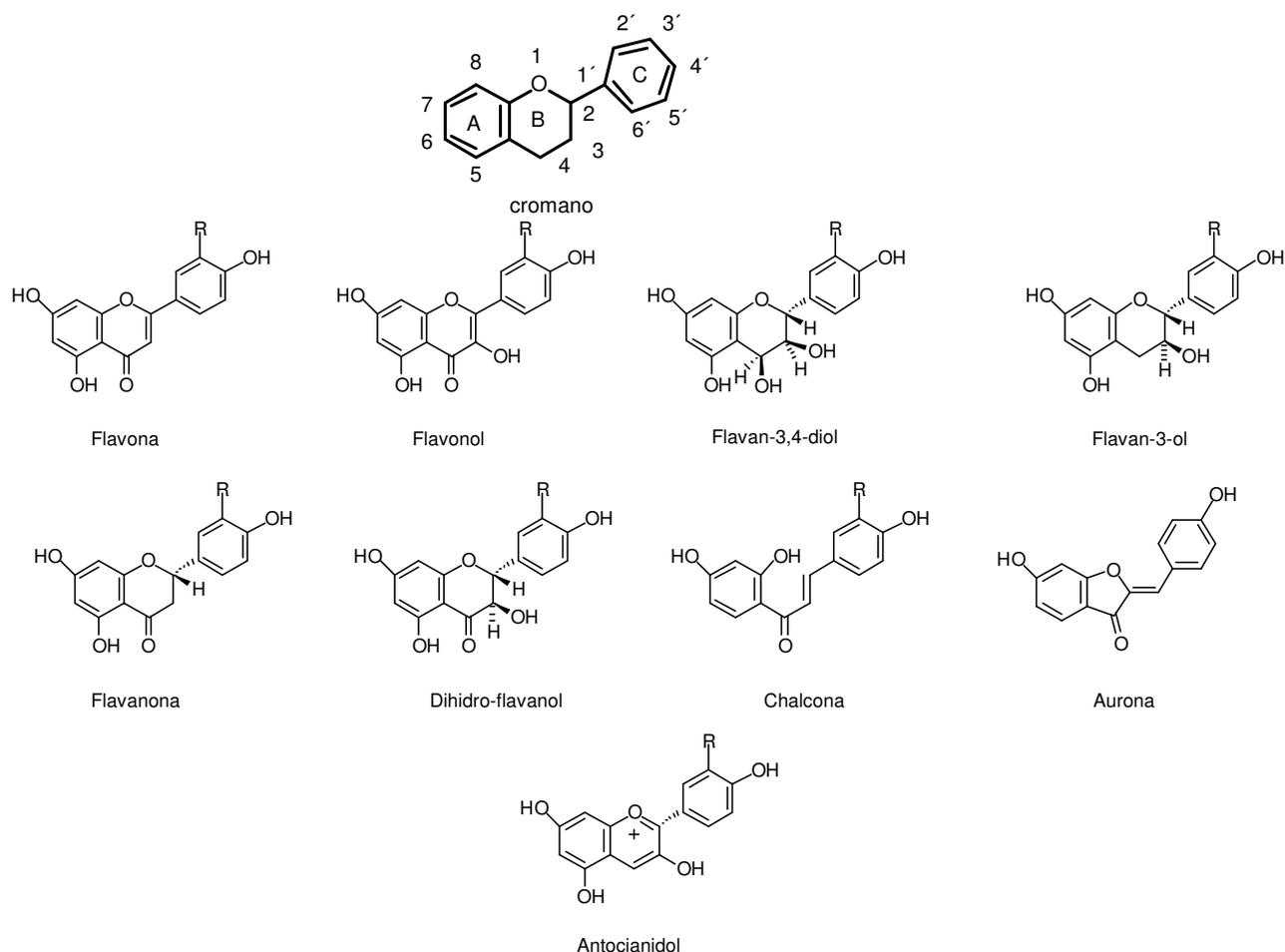


Figura 1. Diferentes Classes de Flavonóides

A rota biossintética dos flavonóides apresenta a singularidade de seus anéis aromáticos serem formados de rotas metabólicas distintas. Sua porção fenil-propanoídica (anéis B e C) é derivada do ácido *p*-cumárico formado pela via do chiquimato. Por outro lado, o anel A é formado basicamente pela condensação de unidades de acetato, um caso especial da via dos policetídeos. A biossíntese geral dos flavonóides tem como intermediário central o tio-éster *p*-cumaroil-CoA, que será alongado pela condensação de três unidades de malonil-CoA. A ciclização resultando na formação do anel **A** produz a chalcona, que em condições fisiológicas, tende espontaneamente à flavona racêmica. Contudo, sabe-se que a ciclização da chalcona é catalisada por uma enzima, chalcona isomerase, que induz o fechamento estereoespecífico do anel (adição *syn* sobre a dupla ligação *E*) formando exclusivamente a (2-*S*)-flavanona. Os outros tipos de flavonóides são formados por subseqüentes etapas de óxi-redução deste intermediário comum (Fig.2).

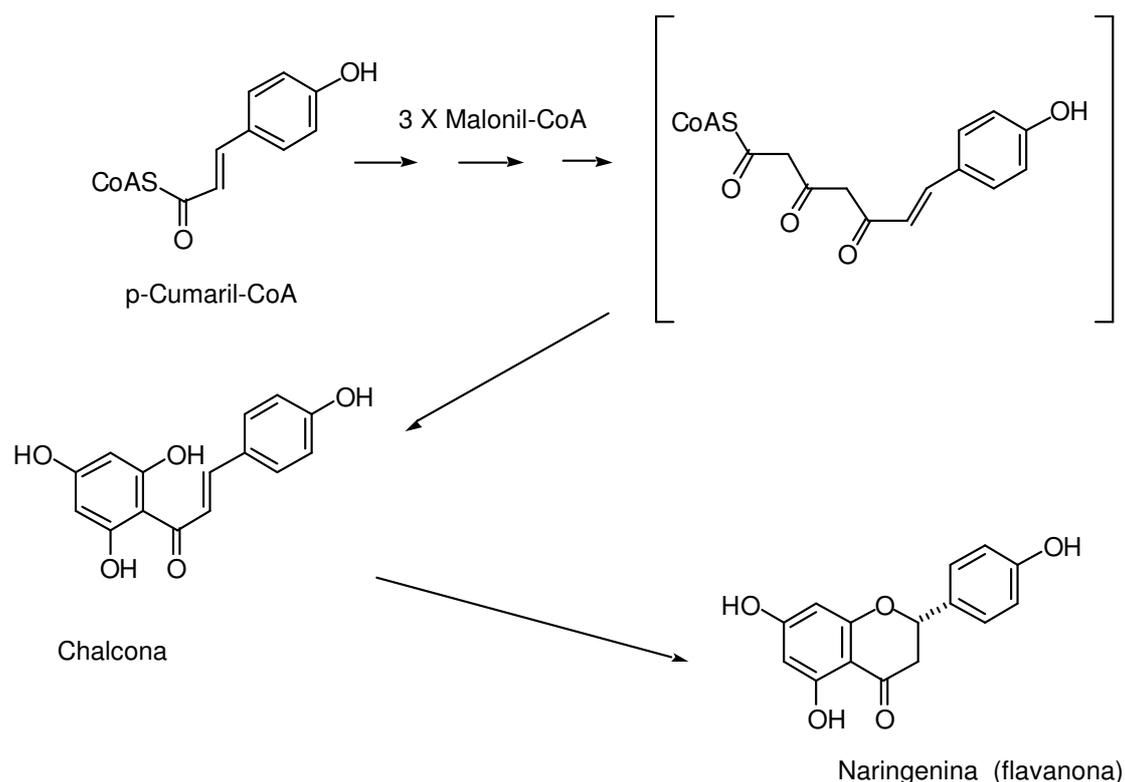


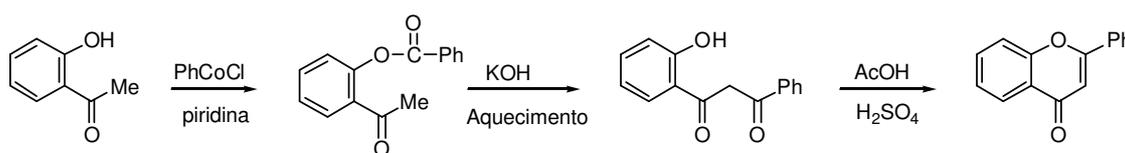
Figura 2- Rota Biossintética Geral para Flavonóides

A principal atividade biológica atribuída aos flavonóides seria potencialmente sobre o sistema vascular. Essas substâncias diminuem a permeabilidade dos capilares sanguíneos e aumentam a sua resistência.

Atualmente, essa classe de compostos vem sendo reconhecida por suas propriedades antioxidantes, funcionando como agentes seqüestrantes de radicais livres formados em diferentes circunstâncias: anoxia, processos inflamatórios, auto-oxidação lipídica, etc.

Neste experimento, vamos sintetizar em três etapas o núcleo flavona, a partir da 2—hidróxi-acetofenona, comercialmente disponível. A primeira etapa é a benzoilação do grupamento OH fenólico com cloreto de benzoila em piridina formando 2—benzoil—acetofenona a qual, sob aquecimento em presença de hidróxido de potássio, sofre um rearranjo de Baker-Venkataraman produzindo o—hidróxi—dibenzoil—metano, na segunda etapa do processo. O passo final desta síntese envolve a ciclização do o—hidróxi—dibenzoil—metano a flavona, na presença dos ácidos acético e sulfúrico. Após recristalização, a flavona é obtida como agulhas incolores.

2. Procedimento



2.1 Preparação de 2-bezoil-acetofenona.

Dissolva a 2-hidróxi-acetofenona (20 mmol) em 5 mL de piridina em um balão de fundo redondo de 25 mL. Adicione o cloreto de benzoila (30 mmol), feche o frasco com um tubo de secante contendo cloreto de cálcio e agite o frasco para garantir a mistura dos reagentes. A temperatura da mistura reacional aumenta espontaneamente. Deixe reagir por cerca de 20 minutos ou até que não seja mais notada a liberação de calor. Ao final da reação, verta a solução em um béquer de 250 mL contendo 120 mL de ácido clorídrico (3%) e 40 g de gelo picado, com boa agitação. Colete o produto formado por filtração à vácuo, lave-o com 4 mL de metanol gelado e, então, 5 mL de água. Seque o produto por sucção, durante 20 min, e recristalize o produto de 5mL de metanol. Registre o rendimento, o ponto de fusão e separe uma amostra para o registro de espectros de infra-vermelho e RMN.

2.2 Preparação de 2-hidróxi-dibenzoil-metano

Dissolva 10 mmol de 2-benzoil-acetofenona em 8 mL de piridina em um béquer de 50 mL e aqueça a solução até 50°C em um banho de água. Adicione hidróxido de potássio (0,85 g) finamente pulverizado e agite a mistura por 15 minutos, usando um bastão de vidro. Durante este período, será formado um precipitado amarelo correspondente ao sais de potássio dos produtos formados. Resfrie a mistura até temperatura ambiente e adicione 15 mL de uma solução 10% de ácido acético. Colete os produtos formados por filtração à vácuo e deixe secar por sucção, por alguns minutos. Registre o rendimento e o ponto de fusão do produto formado, o qual possui pureza suficiente para ser utilizado na próxima etapa.

2.3. Preparação da Flavona.

Dissolva 5 mmol de 2-hidróxi-dibenzoil-metano em 7 mL de ácido acético glacial, em um balão de fundo redondo de 25 mL. Homogeneíze a solução e adicione 0,25 mL de ácido sulfúrico concentrado. Adapte um condensador de refluxo ao frasco e aqueça em banho de água por 1 h, com agitação ocasional. Verta a mistura reacional sobre 40 g de gelo picado, em um béquer de 100 mL, sob agitação rápida com bastão de vidro. Quando todo o gelo fundir, recolha o produto por filtração à vácuo, lave-o até eliminar todo o ácido (cerca de 80 mL de água, em pequenas porções). Seque o produto por sucção, e em seguida, em estufa a 50°C. Recristalize a flavona bruta de 40 mL de éter de petróleo. Registre o rendimento, o ponto de fusão e os espectros do produto obtido após uma recristalização.

3. Ensaio Cromáticos.

3.1 Reação com H_2SO_4 conc.

Os compostos flavônicos formam sais de oxônio com ácido sulfúrico concentrado que podem ser precipitados pela adição de água. As flavonas e flavonóis formam soluções fortemente amareladas, as flavanonas, laranja a vermelho e as chalconas e auronas coloração vermelho a carmim.

3.2 Reação de Marini-Bettolo

O pentacloro de antimônio em tetracloreto de carbono reage de forma análoga ao ácido sulfúrico. As chalconas formam precipitados vermelho escuro ou violáceo e, as flavonas, precipitado amarelo ou laranja.

3.3 Reação Citro-Bórica ou Reativo de Wilson

As soluções cetônicas de flavonas, flavonóis e chalconas adquirem tons amarelados e fluorescência amarelo-esverdeada quando os ácidos cítrico e bórico são dissolvidos em acetona, ou soluções vermelho-alaranjadas quando esses mesmos ácidos são dissolvidos em anidrido acético (Reativo de Dimroth). O ensaio é negativo com as flavanonas e isoflavonas. Quando se utiliza o ácido oxálico, somente os flavonóis com hidroxila livre em C-3 originam compostos corados de amarelo-esverdeados solúveis em éter, os quais apresentam emissão de fluorescência verde-amarelada, perceptível em grandes diluições.

4. Bibliografia

1. Bruneton, J. (1993) *Pharmacognosie-Phytochimie Plantes Médicinales*. 2 ed. Technique et Documentation-Lavoisier, Paris.
2. Zuanazzi, J.A. S (2000) Flavonóides . In: Simões, C.M.O et al. Eds. *Farmacognosia_ da Planta ao Medicamento*. 2a. ed. Ed Universidade/UFRGS Ed. Da UFSC. Porto Alegre/ Florianópolis, p. 489-516.
3. Dewick, P.M (1997) *Medicinal Natural Products_ A Biosynthetic Approach*. John Wiley & Sons, Chichester, p. 135-138.
4. Harwood, L.M.; Moody, C. J & Percy J.M. (1999) *Experimental Organic Chemistry- Standard and Microscale*. 2a. ed, Blackwell Science, Oxford, p.624-627.