

**XX ENCONTRO  
LUSO-GALEGO  
DE QUÍMICA**

**26 A 28 NOVEMBRO 2014**

**PORTO - PORTUGAL**

**PATROCINADORES INSTITUCIONAIS**



**SOCIEDADE  
PORTUGUESA  
DE QUÍMICA**



**ASOCIACIÓN DE  
QUÍMICOS DE GALICIA**



**Colegio Oficial de  
Químicos de Galicia**

**TÍTULO**

Livro de Resumos do XX Encontro Luso-Galego de Química

**COORDENADORES**

Marcela A. Segundo, Susana Casal, Paula B. Andrade, José L. F. C. Lima

**EDIÇÃO**

Sociedade Portuguesa de Química  
Av. Da República, 45 – 3º Esq  
1050-187 Lisboa – Portugal

**DATA**

Novembro de 2014

**TIRAGEM**

400 Exemplares

**ISBN**

978-989-98541-7-8

**EXECUÇÃO GRÁFICA**

FFUP . Joana Macedo (design)  
Sersilito – Maia (impressão)

**CATALOGAÇÃO RECOMENDADA**

Livro de Resumos do XX Encontro Luso-Galego de Química  
Faculdade de Farmácia, U. Porto, 2014 – 460 p.  
ISBN 978-989-98541-7-8  
Química – Congressos

Reservados todos os direitos. Esta publicação não pode ser reproduzida ou transmitida, no todo ou em parte, por qualquer processo, eletrónico, mecânico, fotocópia, gravação ou outros, sem prévia autorização do Editor.

Os Coordenadores declaram que o conteúdo dos resumos científicos é da inteira responsabilidade dos respetivos autores.

## Síntese de novas cromonas e xantonas com atividade captadora de espécies reativas de oxigénio

Carina Proença<sup>1</sup>, Hélio M. T. Albuquerque<sup>2</sup>, Clementina M. M. Santos<sup>1-3</sup>, Artur M. S. Silva<sup>2</sup>, José A. S. Cavaleiro<sup>2</sup>, Eduarda Fernandes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>REQUIMTE, Departamento de Ciências Químicas, Laboratório de Química Aplicada, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira, 228, 4050-313 Porto, Portugal

<sup>2</sup>Departamento de Química & QOPNA, Universidade de Aveiro, 3810-193 Aveiro, Portugal

<sup>3</sup>Departamento de Produção e Tecnologia Vegetal, Escola Superior Agrária, Instituto Politécnico de Bragança, 5301-855 Bragança, Portugal

\*carina.proenca.tas@gmail.com

As cromonas são compostos heterocíclicos oxigenados resultantes da fusão de um anel benzénico com um anel  $\gamma$ -pirona. Vários derivados de cromonas têm sido testados em diferentes sistemas biológicos, apresentando diferentes atividades com potencial aplicação terapêutica. Estes compostos demonstraram atividade anti-inflamatória, antitumoral, antimicrobiana, atividade protetora do sistema nervoso central e preventiva de doenças cardiovasculares, assim como atividade antioxidante [1]. As xantonas são igualmente compostos heterocíclicos oxigenados e cuja estrutura de base é a dibenzo- $\gamma$ -pirona. Esta classe de compostos também tem despertado um grande interesse devido às diversas atividades biológicas que apresenta, nomeadamente atividade antimicrobiana, antitrombótica, anti-inflamatória, antialérgica, antitumoral e ainda reconhecida atividade antioxidante [2]. Entre as atividades biológicas que estas duas classes de compostos apresentam, destaca-se a elevada atividade antioxidante quer em sistemas *in vitro* quer em sistemas *in vivo*. Por este motivo, é importante o aprofundamento dos estudos de atividade antioxidante deste tipo de compostos. Assim, nesta comunicação apresentar-se-á a síntese de novo de 1-arilxantonas hidroxiladas e dos seus precursores (*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas, obtidos por condensação de 2-metilcromonas, apropriadamente substituídas com o 3,4-dimetoxicinamaldeído. Após clivagem dos grupos protectores, as xantonas e cromonas hidroxiladas resultantes foram purificadas e submetidas a ensaios *in vitro* para avaliar a capacidade de captação de espécies reativas de oxigénio (ERO), nomeadamente do radical anião superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) e do peróxido de hidrogénio ( $H_2O_2$ ). Relativamente à capacidade captadora de  $O_2^{\cdot-}$ , as cromonas estudadas apresentaram maior atividade que as xantonas, não demonstrando, no entanto, serem compostos muito ativos. Em relação à capacidade de captação de  $H_2O_2$ , as xantonas revelaram-se mais ativas que as cromonas, apresentando um efeito dependente da concentração. Os resultados obtidos permitem aprofundar os conhecimentos sobre a relação estrutura/atividade captadora de ERO, contribuindo assim para o desenvolvimento de novos derivados de cromonas e xantonas com potencial antioxidante.

Agradecimentos: Agradecemos à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, à Universidade de Aveiro, ao Instituto Politécnico de Bragança, à Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT), União Europeia, QREN, FEDER e COMPETE pelo financiamento da Unidade de Investigação REQUIMTE e QOPNA (projeto PEst-C/QUI/UI0062/2013), da Rede Portuguesa de RMN e da bolsa de doutoramento do Hélio M.T. Albuquerque (SFRH/BD/86277/2012).

### REFERÊNCIAS

- [1] Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriate, E.; Borges, F. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4960-4992.
- [2] Pinto, M. M. M.; Sousa, M. E.; Nascimento, M. S. J. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2517-2538.

Carina Proença<sup>1\*</sup>, Hélio M. T. Albuquerque<sup>2</sup>, Clementina M. M. Santos<sup>1-3</sup>, Artur M. S. Silva<sup>2</sup>, José A. S. Cavaleiro<sup>2</sup>, Eduarda Fernandes<sup>1</sup>

<sup>1</sup>REQUIMTE, Departamento de Ciências Químicas, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Rua de Jorge Viterbo Ferreira, 228, 4050-313 Porto, Portugal

<sup>2</sup>Departamento de Química & QOPNA, Universidade de Aveiro, 3810-193 Aveiro, Portugal

<sup>3</sup>Departamento de Produção e Tecnologia Vegetal, Escola Superior Agrária, Instituto Politécnico de Bragança, 5301-855 Bragança, Portugal

\*carina.proenca.tas@gmail.com

## INTRODUÇÃO

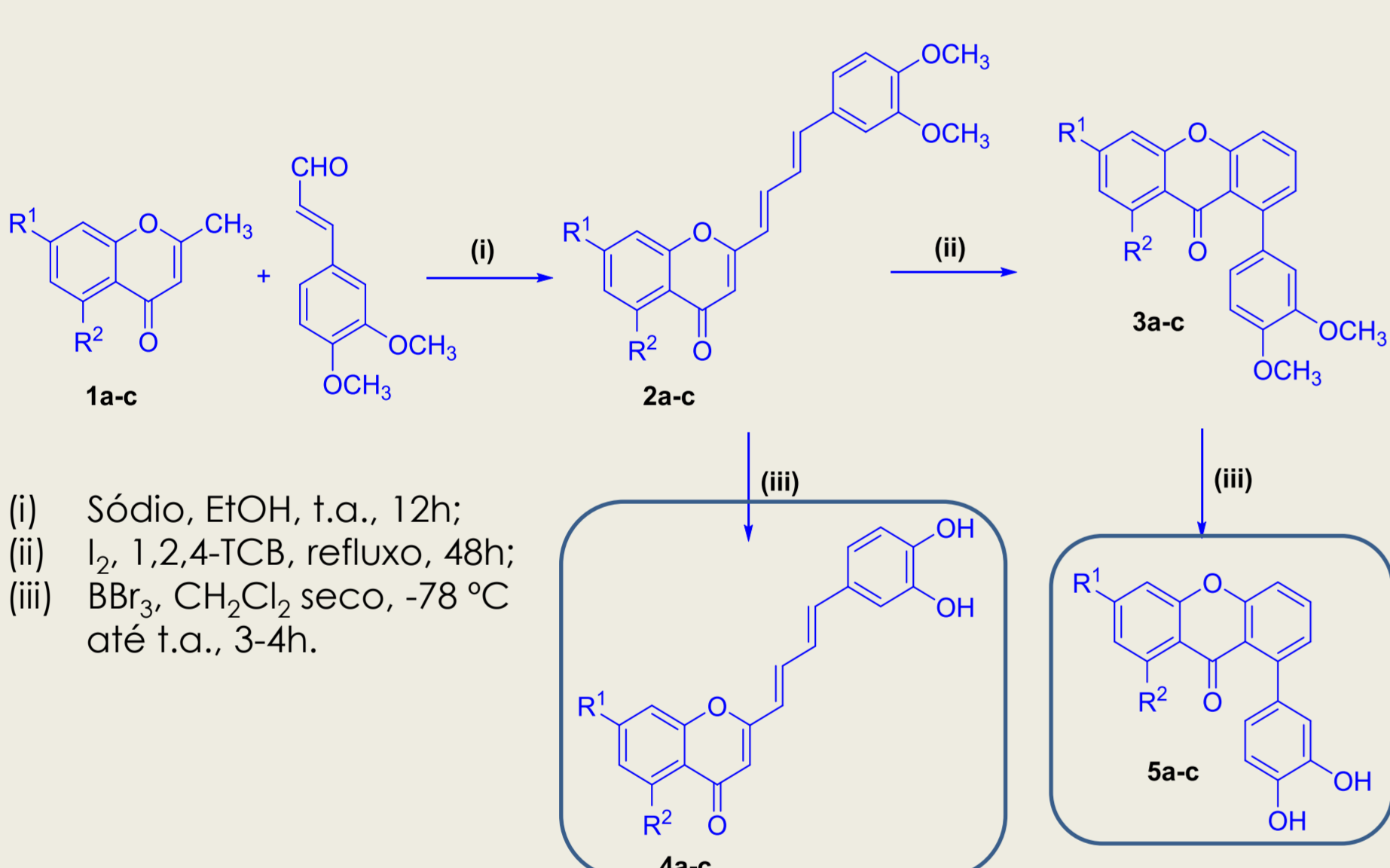
As cromonas são compostos heterocíclicos oxigenados resultantes da fusão de um anel benzénico com um anel  $\gamma$ -pirona. Estes compostos apresentam atividade anti-inflamatória, antitumoral, antimicrobiana, antioxidante, protetora do sistema nervoso central, assim como preventiva de doenças cardiovasculares [1]. As xantonas são igualmente compostos heterocíclicos oxigenados e cuja estrutura de base é a dibenzo- $\gamma$ -pirona. Esta classe de compostos também tem despertado um grande interesse devido às diversas atividades biológicas que apresenta, nomeadamente atividade antimicrobiana, antitrombótica, anti-inflamatória, antialérgica, antitumoral e antioxidante [2]. Entre as atividades biológicas que estas duas classes de compostos apresentam, destaca-se a elevada atividade antioxidante quer em sistemas *in vitro* quer em sistemas *in vivo*.

O objetivo deste estudo é o de avaliar a atividade antioxidante de várias cromonas e xantonas obtidas por síntese, através de ensaios *in vitro* que permitem avaliar a capacidade de captação de espécies reativas de oxigénio (ERO), nomeadamente do radical anião superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) e do peróxido de hidrogénio ( $H_2O_2$ ).

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Síntese

As cromonas e xantonas estudadas foram sintetizadas a partir da condensação aldólica de metilcromonas (**1a-c**) com o (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)propenal (Esquema 1). A posterior eletrociclicação dos derivados de cromona em 1,2,4-triclorobenzeno (1,2,4-TCB) (**2a-c**) deu origem às xantonas (**3a-c**) [3]. Os derivados hidroxilados foram obtidos a partir da desmetilação dos derivados metoxilados com  $BBr_3$ . De salientar que a síntese dos derivados **2c** e **3c** foi feita utilizando como grupo protetor o metoxietoximetilo (MEM) devido à grande dificuldade em desmetilar a posição 7 dos derivados de cromona e xantona.



Esquema 1: Síntese dos derivados de cromona (**4a-c**) e xantona (**5a-c**) usados nos ensaios de captação de ERO.

### Ensaio de captação de ERO

Os ensaios de captação de ERO realizados baseiam-se na micro-análise em leitor de placas de 96 poços (Synergy HT, BIO-TEK). Cada estudo correspondeu no mínimo a quatro ensaios independentes e efetuados em triplicado.

### Radical Anião Superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ )

Este ensaio foi realizado através de uma técnica de espectrofotometria de UV/vis, monitorizando-se o efeito dos compostos testados na redução do cloreto de azul de nitrotetrazólio (NBT) pelo  $O_2^{\cdot-}$  a 560 nm, durante 5 minutos a 25°C. Os radicais  $O_2^{\cdot-}$  foram gerados através do sistema químico seguinte:  $\beta$ -nicotinamida adenina dinucleótido (NADH)/metassulfato de fenazina (PMS)/oxigénio ( $O_2$ ) [4]. A mistura reacional continha, num volume final de 300  $\mu$ L, os seguintes reagentes nas concentrações finais indicadas: NADH (166  $\mu$ M), NBT (43  $\mu$ M), composto a testar (0-200  $\mu$ M) e PMS (2,7  $\mu$ M).

A quercetina foi utilizada como controlo positivo. Os resultados foram expressos em percentagem da atividade captadora de  $O_2^{\cdot-}$  (Figura 1 e Tabela 2).

### Peróxido de Hidrogénio ( $H_2O_2$ )

Este ensaio foi realizado através de uma técnica de quimioluminescência, monitorizando-se o efeito dos compostos testados na oxidação da lucigenina por  $H_2O_2$  a 37°C [4]. A mistura reacional continha, num volume final de 250  $\mu$ L, os seguintes reagentes nas concentrações finais indicadas: lucigenina (800  $\mu$ M), composto a testar (0-1 mM) e  $H_2O_2$  (1%).

A quercetina foi utilizada como controlo positivo. Os resultados foram expressos em percentagem da atividade captadora de  $H_2O_2$  (Figura 2 e Tabela 2).

### AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, à Universidade de Aveiro, ao Instituto Politécnico de Bragança, à Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT), União Europeia, QREN, FEDER e COMPETE pelo financiamento da Unidade de Investigação REQUIMTE e QOPNA (projeto PEst-C/QUI/UI0062/2013), da Rede Portuguesa de RMN e da bolsa de doutoramento do Hélio M.T. Albuquerque (SFRH/BD/86277/2012).

### REFERÊNCIAS

- [1] Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriate, E.; Borges, F. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 4960-4992.
- [2] Pinto, M. M. M.; Sousa, M. E.; Nascimento, M. S. J. *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 2517-2538.
- [3] Esteves, C. I. C.; Santos, C. M. M.; Brito, C. M.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Synlett*, **2011**, 1403-1406.
- [4] Gomes, A.; Fernandes, E.; Silva, A. M. S.; Santos, C. M. M.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; Lima, J. L. F. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 17, 6027-6036.

## RESULTADOS

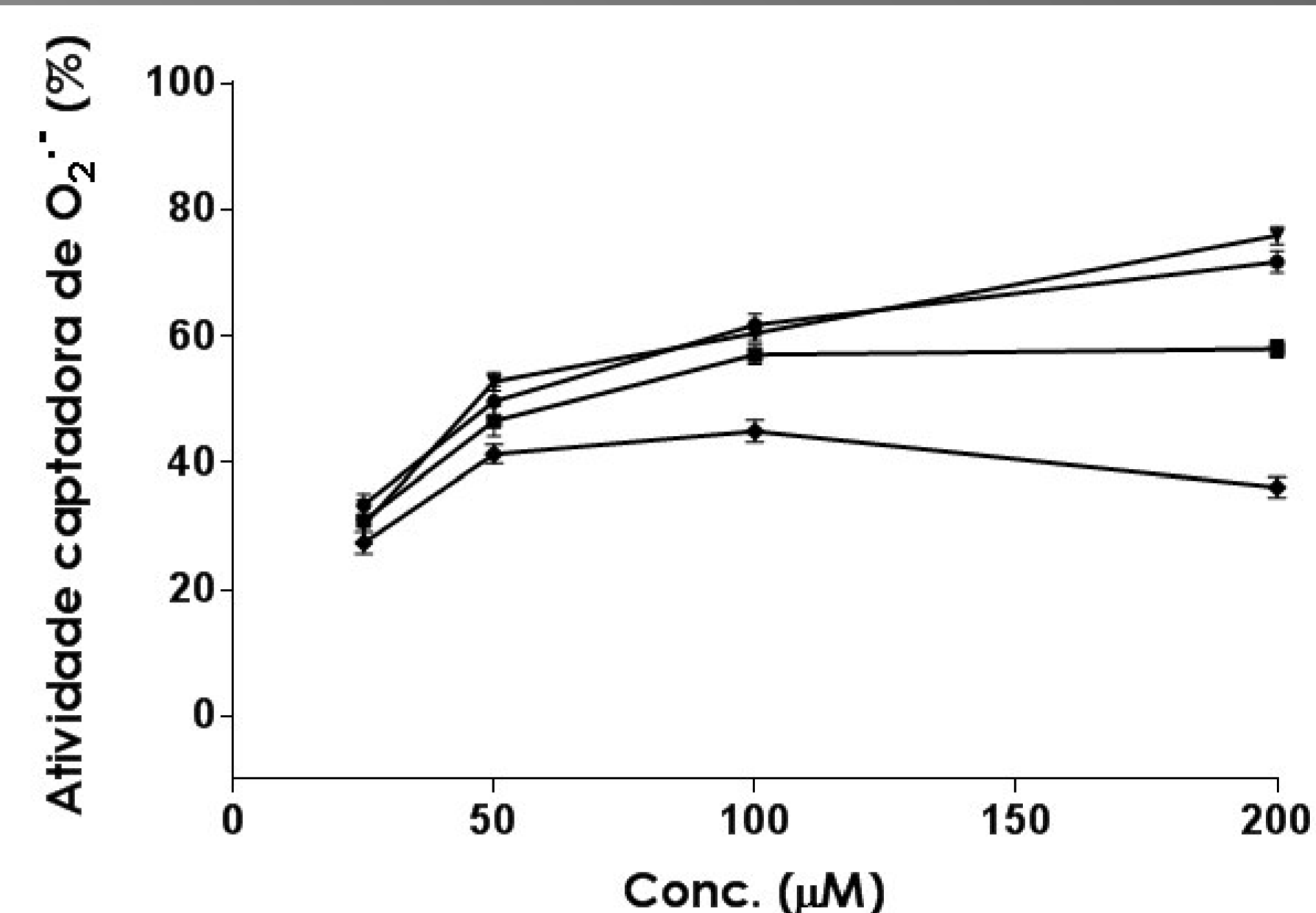


Figura 1: Atividade captadora de  $O_2^{\cdot-}$  dos compostos testados, expressa sob a forma de % de inibição da redução do NBT induzida pelo  $O_2^{\cdot-}$ . Cada ponto representa valores obtidos em quatro ensaios, efetuados em triplicado (média  $\pm$  erro-padrão).

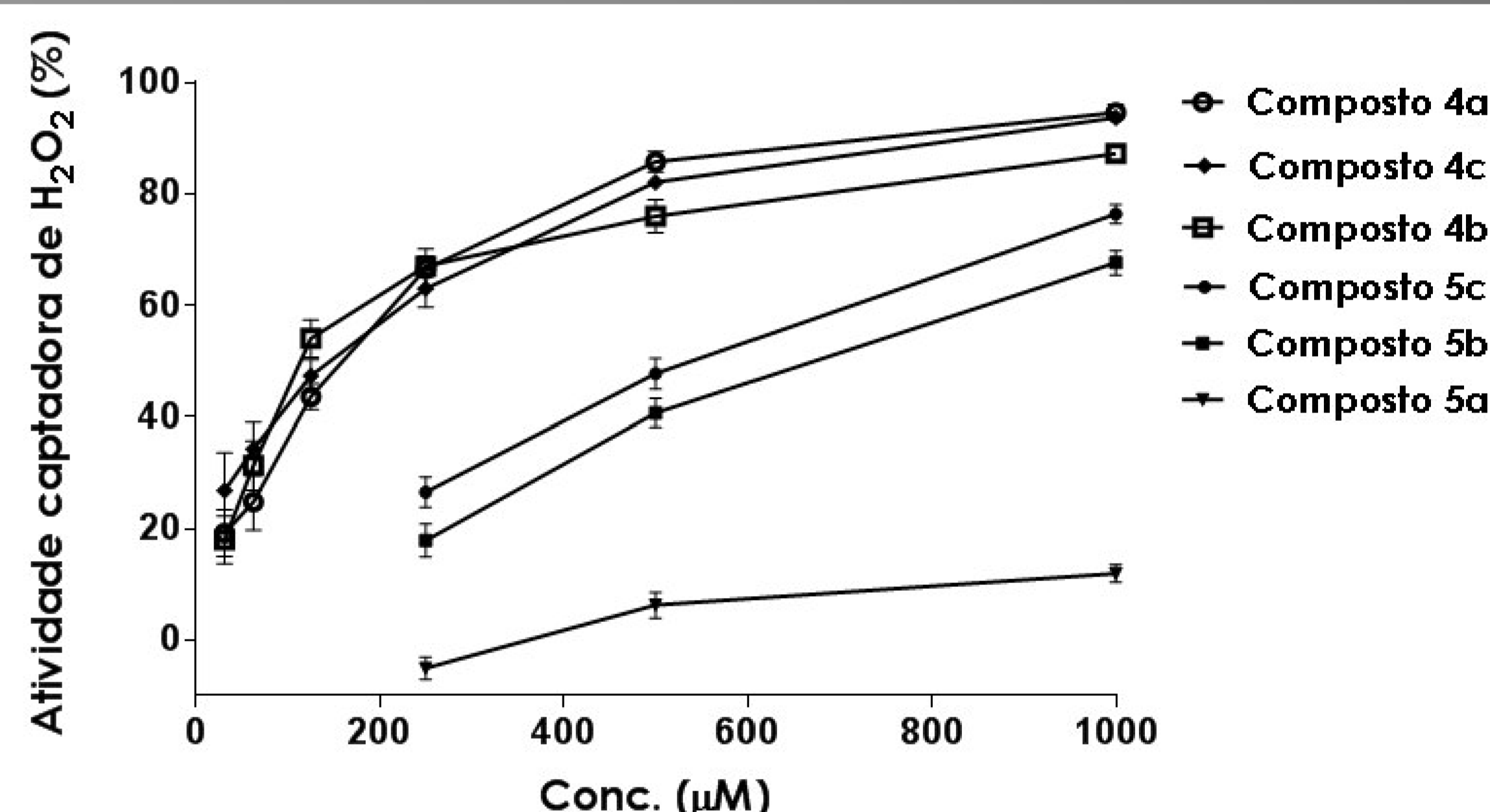


Figura 2: Atividade captadora de  $H_2O_2$  dos compostos testados, expressa sob a forma de % de inibição da oxidação da lucigenina induzida pelo  $H_2O_2$ . Cada ponto representa valores obtidos em seis ensaios, efetuados em triplicado (média  $\pm$  erro-padrão).

Tabela 2: Atividade captadora de  $O_2^{\cdot-}$  e  $H_2O_2$  ( $IC_{50}$ , média  $\pm$  erro-padrão) dos compostos testados.

Compostos	$IC_{50}$ ( $\mu$ M) $\pm$ erro-padrão	
	$O_2^{\cdot-}$	$H_2O_2$
<b>4a</b>	- A	143 $\pm$ 8
<b>4b</b>	- A	125 $\pm$ 13
<b>4c</b>	36% 400 $\mu$ M B	121 $\pm$ 9
<b>5a</b>	55 $\pm$ 4	12% 1000 $\mu$ M B
<b>5b</b>	80 $\pm$ 11	658 $\pm$ 23
<b>5c</b>	61 $\pm$ 2	518 $\pm$ 26
<b>Quercetina</b>	60 $\pm$ 7	1338 $\pm$ 42

A - Não foi possível determinar devido à sua precipitação na mistura reacional.  
B - Atividade captadora na concentração máxima testada (superior à linha).

## CONCLUSÃO

Uma nova rota de síntese de derivados de cromona e xantona foi estabelecida utilizando como reagentes de partida 2-metilcromonas adequadamente substituídas e o (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)propenal. A clivagem dos grupos protetores com  $BBr_3$  deu origem aos correspondentes derivados hidroxilados **4a-c** e **5a-c**, em bons rendimentos.

As técnicas de micro-análise têm como vantagens a utilização de pequenas quantidades de reagentes bem como o facto de possibilitarem a leitura de um elevado número de amostras em simultâneo reduzindo, assim, o tempo de ensaio e as interferências resultantes da variabilidade das condições de ensaio.

Os compostos que apresentaram maior capacidade captadora de  $O_2^{\cdot-}$  foram os compostos **5a** e **5c**, concluindo-se que os derivados do tipo xantona são mais ativos que os derivados do tipo cromona.

Os compostos que apresentaram maior capacidade captadora de  $H_2O_2$  foram os compostos **4a**, **4b** e **4c**, ou seja, as cromonas revelaram-se mais ativas que as xantonas e apresentaram um efeito dependente da concentração.