

## Estudo do Complexo Fisetina com $\beta$ -CD por RMN de $^1\text{H}$

Mariana R. Guzzo\*<sup>1</sup> (PG), Miriam Uemi<sup>2</sup> (PG), Sofia Nikolaou<sup>3</sup> (PQ), Antonio Eduardo H. Machado<sup>4</sup> (PQ) e Laura T. Okano (PQ)<sup>1</sup> (\*[marianaguzzo@pg.ffclrp.usp.br](mailto:marianaguzzo@pg.ffclrp.usp.br))

1. Dep. de Química, FFCLRP-USP – Av. Bandeirantes, 3900. Ribeirão Preto – SP. CEP: 14040-901

2. Dep. de Bioquímica, IQ-USP. São Paulo – SP – Caixa Postal: 26077. CEP: 05513-970

3. Dep. de Física e Química, FCFRP-USP, Av. do Café s/n°. Ribeirão Preto – SP. CEP: 14040-903

4. Instituto de Química – UFU. Caixa Postal: 593, Uberlândia – MG. CEP 38408-100

Palavras Chave: fisetina, ciclodextrina, RMN.

### Introdução

A Fisetina (3,3',4',7-tetrahidroxiflavona) (Figura 1) (Fis) possui propriedades interessantes, como seu comportamento de emissão dual de fluorescência e sua atividade antioxidante. Porém, seu uso fica limitado em função de sua baixa solubilidade em água. Portanto, estudou-se a interação da Fis com  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD) por RMN, com o objetivo de comparar os dados da Fis nas formas livre e complexada, sendo que a atribuição da estrutura da Fis é reportada pela primeira vez em meio aquoso básico.

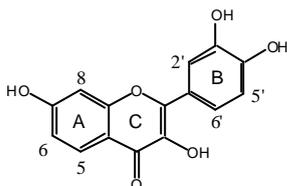


Figura 1. Estrutura da Fisetina

### Resultados e Discussão

Em meio aquoso neutro, a solubilidade da Fis não é significativa para obtenção de espectros de RMN. Portanto, as medidas foram realizadas em meio básico, utilizando-se duas formas de preparação de solução. O primeiro procedimento adotado consistiu numa mistura de  $\text{D}_2\text{O}$  e NaOD a 30%. Observou-se um drástico alargamento dos sinais da  $\beta$ -CD, impedindo a atribuição do espectro. O segundo método consistiu no borbulhamento de amônia gasosa para obtenção de soluções básicas de Fis. Para efeito de comparação, também foram obtidos o espectro da Fis em meio orgânico ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) e os deslocamentos químicos de seus prótons por simulação teórica do espectro de  $^1\text{H}$  RMN pelo método DFT, baseado no funcional MPW1PW91, com emprego de conjunto de funções de base 6 311G.<sup>1</sup> Em  $\text{D}_2\text{O}$  alcalinizado com  $\text{NH}_3(\text{g})$ , o perfil do espectro de  $^1\text{H}$  RMN da Fis é consistente com um sistema de spin ABX, mostrando dois conjuntos de sinais correspondentes aos anéis A e B. O próton H5 – 7,8 ppm (H5' - 6,8 ppm) aparece como um dubleto desdobrado pelo acoplamento com H6 - 6,7 ppm (H6' - 7,6 ppm) que, por sua vez, aparece como um duplo

dubleto, desdobrado pelo acoplamento forte mencionado acima e um acoplamento de longa distância com H8 - 6,6 ppm (H2' - 7,6 ppm). A discrepância dos valores de  $\delta$  observados para  $\text{D}_2\text{O}/\text{NH}_3(\text{g})$  e modelagem molecular (calculados no vácuo) é devida aos efeitos do meio. Observou-se ainda que, com o tempo, ocorre variação no perfil espectral da Fis, que pode ser explicada pela oxidação dos grupos hidroxilas em meio básico: soluções recém diluídas são constituídas preferencialmente da espécie desprotonada, enquanto as demais mostram um espectro consistente com uma mistura das formas semi-quinona e quinona do flavonóide. Por fim, observaram-se modificações espectrais (variação no valor de integração do sinal dos prótons H8, H6' e H2' e mudança nos padrões de acoplamento de tais núcleos), que sugerem a deuteração parcial da Fis.

Foram feitas tentativas para sondar a presença do composto de inclusão de Fis e  $\beta$ -CD em solução de  $\text{D}_2\text{O}/\text{NH}_3(\text{g})$ . Porém, a comparação dos espectros da mistura com os espectros dos fragmentos isolados apresenta valores de  $\Delta\delta$  na faixa de 0,02 a 0,04 ppm e não houve mudanças significativas no perfil dos sinais observados.

### Conclusões

Foi possível realizar a atribuição da estrutura da Fis e observar a evolução da amostra com tempo em meio aquoso básico. Em pD ~ 11,5, considerando os valores de pKa da Fis<sup>2</sup>, no mínimo dois grupos hidroxilas estão desprotonados, resultando em uma molécula carregada negativamente. Neste caso, a inclusão dentro da cavidade da CD é desfavorável e coerente com a constante de equilíbrio<sup>3</sup> determinada de  $241 \pm 85 \text{ M}^{-1}$ , mais baixa do que aquela observada em meio neutro/ácido,  $903 \pm 100 \text{ M}^{-1}$ .

### Agradecimentos

PIBIC/CNPq/USP, FAPESP, CNPq, FAPEMIG e Capes

<sup>1</sup> Wiberg, R. K. B.; Hammer, J. D.; Zilm, K. W.; Cheeseman, J. R. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6394. <sup>2</sup> Jovanovic, S. V.; Steenken, S.; Tosic, M.; Marjanovic, B.; Simic, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4846. <sup>3</sup> Guzzo, M.R. *et al.* resultados não publicados, 2005