

Síntese e relação estrutura atividade antioxidante de 1,3-diidroxi-acridonas

Luis Octávio Regasini (PQ), Vanderlan da Silva Bolzani (PQ)

*nubbe_regasini@iq.unesp.br

NuBBE - Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais, Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, CP 355, 14801-970, Araraquara-SP, Brasil.

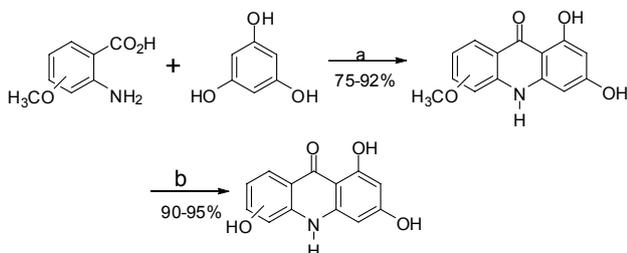
Palavras Chave: acridonas, antioxidante, alcalóides, radicais livres.

Introdução

As células humanas estão constantemente expostas a inúmeros radicais livres, que atuam como oxidantes potentes sobre macromoléculas, tais como ácidos nucleicos, fosfolípidos de membrana e lipoproteínas.¹ A ação redox excessiva destas espécies reativas vem sendo correlacionada à gênese de inúmeras patologias, incluindo arteriosclerose, diabetes, artrite reumatóide, diabetes, câncer e isquemias miocárdica e cerebral.² Assim, a busca por substâncias antioxidantes tem aumentado nos últimos anos, conduzindo ao desenvolvimento de novos agentes quimiopreventivos.³ O presente trabalho descreve a síntese de oito acridonas 1,3-di-hidroxi-ladas, bem como a avaliação de sua capacidade sequestradora do radical hidrato de 1,1-difenil-2-picrilidrazila (DPPH).

Resultados e Discussão

O planejamento retrosintético direcionou o preparo de 1,3-diidroxi-acridonas com diferentes padrões de oxidação no anel B, conduzindo a obtenção de dados de relação estrutura atividade-antioxidante. Primeiramente, diferentes derivados de ácidos antranílicos foram condensados com floroglucinol, produzindo uma série de acridonas polimetoxiladas, as quais foram submetidas a reações de O-desmetilação. Dessa forma, as condições reacionais: **a-** PTSA, *n*-hexanol, refluxo e **b-** HBr 48%, refluxo mostraram-se eficazes para as conversões planejadas, exibindo rendimentos moderados a altos.



Esquema 1. Rota sintética para obtenção de acridonas 1,3-di-hidroxi-ladas.

Tabela 1. Atividade sequestradora do radical livre DPPH das 1,3-diidroxi-acridonas 1–8

Substância	R ₁	R ₂	R ₃	Cl ₅₀ (µM)
1	H	H	OCH ₃	65,0±8,0
2	OCH ₃	H	H	72,0±7,0
3	OCH ₃	OCH ₃	H	62,5±6,0
4	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	70,8±5,0
5	H	H	OH	12,3±1,0
6	OH	H	H	15,7±2,0
7	OH	OH	H	0,65±0,1
8	OH	OH	OH	2,31±0,9
quercetina*	—	—	—	0,63±0,2

*controle positivo

As acridonas metoxiladas 1–4 apresentaram potência antioxidante inferior aos seus congêneres 5–8, sugerindo a importância de hidroxilas livres no anel B para uma ação potente. As acridonas 7 e 8 mostraram maior potência do que seus análogos monoidroxilados, inferindo a importância do número de hidroxilas para um maior seqüestro do radical DPPH. Contudo, a acridona 7 com padrão catecólico no anel B demonstrou maior ação antioxidante da série, implicando a grande importância desse grupo para um maior seqüestro de radicais livres.

Conclusões

O presente estudo conduziu a síntese de oito 1,3-diidroxi-acridonas inéditas, caracterizando dados preliminares de relação estrutura atividade antioxidante, bem como configura-se como o primeiro relato das propriedades sequestradoras de radicais livres desta classe de compostos.

Agradecimentos

À FAPESP, BIOTA-FAPESP & CNPQ.

¹ Ferguson, L. R.; Philpott, M.; Karunasinghe N. *Toxicology* **2004**, *198*, 147-159.

² Coyle, J. T.; Puttfarcken, P. *Science* **1993**, *262*, 689-695.

³ Zhu, C.; Deng, X.; Shi, F. *Afr. J. Biotechnol.* **2008**, *7*, 2169-2173.