

Oxidação da Apigenina-7-O-Glicosídeo, catalisada pelos sistemas bioinspirados no citocromo P-450.

Lucas B. Bolzon*¹ (PQ), Denise B. Silva² (PQ), Norberto P. Lopes² (PQ), Marilda D. Assis³ (PQ).
*lucas.bolzon@gmail.com

¹Grupo de Pesquisa de Ciência em Materiais (GPCMat), CECE-UNIOESTE, Rua da Faculdade 2550, 85903-000, Toledo-PR

²Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais e Sintéticos (NPPNS), Departamento de Física e Química, FCFRP-USP, Av. Bandeirantes 3900, 14040-901 Ribeirão Preto-SP.

³Laboratório de Bioinorgânica e Catálise (BCat), Departamento de Química, FFCLRP-USP, Av. Bandeirantes 3900, 14040-901 Ribeirão Preto-SP.

Palavras Chave: Apigenina-7-O-Glicosídeo, metaloporfirinas, catalisadores Jacobsen, oxidação.

Introdução

A apigenina-7-O-glicosídeo (A7G) é o flavonoide majoritário da *Bidens Sulphurea*, planta oriunda de regiões tropicais e subtropicais do Brasil. Esta planta é bastante utilizada na medicina popular, porém os seus efeitos biológicos no organismo ainda não foram completamente estudados.¹

Os citocromos P-450 são uma classe de enzimas monoxigenases, caracterizadas pela presença do sítio ativo, ferro(III)protoporfirina IX, que metaboliza este flavonoide nos sistemas biológicos.² Tentando imitar a eficiência do P-450, diversos pesquisadores utilizam modelos sintéticos, ditos 'bioinspirados', para reproduzir as reações catalisadas por estas enzimas.³⁻⁵

Neste trabalho foram utilizadas porfirinas Fe(TFPP)Cl e Mn(TFPP)Cl e os catalisadores de Jacobsen com diferentes doadores de oxigênio (PhIO, H₂O₂, *m*-CPBA e *t*-BuOOH), para avaliar a utilização dos modelos biomiméticos do P-450, bem como estudar o perfil oxidativo da A7G.

Resultados e Discussão

As catálises da A7G foram realizadas usando 500 µL de MeOH como solvente. A razão molar (catalisador/oxidante/substrato) foi 1:40:20. Nas reações envolvendo (*R,R*)-Jacobsen e Fe(TFPP)Cl com os oxidantes H₂O₂ e *t*-BuOOH, adotou-se a proporção de 1:100:20, e nas reações envolvendo Mn(TFPP)Cl com os mesmos oxidantes, utilizou-se NH₄Ac como co-catalisador na razão de 1:2:40:20. As reações foram mantidas sob agitação mecânica, presença de ar atmosférico e temperatura ambiente.

Foram observados até 9 produtos de reação diferentes nas análises por HPLC/UV-Vis; dentre estes os padrões autênticos dos metabólitos Apigenina (API) e Narigenina (NAR). Considerando todos os oxidantes testados, o catalisador Fe(TFPP)Cl favoreceu as maiores conversões do substrato A7G (de 79 a 93% com todos os oxidantes testados), uma vez que as FePs são os sistemas-modelo mais fiéis do citocromo P450.

Os sistemas mais seletivos foram aqueles com PhIO como oxidante, uma vez que o mesmo permite a formação dos intermediários de alta valência, mais reativos a partir da doação direta de oxigênio.^{3,4} As reações com peróxidos possibilitam dois mecanismos, resultado da cisão heterolítica ou

homolítica da ligação O-O, esta última gerando radicais, o que resulta em menor seletividade.³⁻⁵

As análises por UPLC-MS das catálises da A7G com FeP e os diferentes oxidantes detectaram até 12 compostos. Dentre eles, 6 foram produtos de oxidação: apigenina-2,3-epóxi (APIO), 3-hidróxi-floretina-2,3-epóxi (3HF), 3-hidróxi-floretina (3HF), floretina-3-hidróxi-7-O-glicosídeo (F3H7G), floretina-3-hidróxi (F3H) e luteonina-3-metóxi-7-O-glicosídeo (L3MO7G). Outros três compostos apresentaram a relação massa/carga (*m/z*) coincidentes com os metabólitos luteolina (LUT), ácido 3-(3-hidróxifenil)-propiónico (AHF3) e ácido 3-(4-hidróxifenil)-propiónico (AHF4), mostrando que estes sistemas atuam também via rota biomimética.

A formação dos compostos APIO e LUT podem estar fortemente associada à espécie ativa Fe^{IV}(O)P^{*+}, devido à transferência direta do oxigênio pelo oxidante ou pela clivagem heterolítica da ligação Fe^{III}(OOH)P. Já o produto F3H7G, detectado somente com *m*-CPBA, H₂O₂ e *t*-BuOOH, provavelmente é formado via intermediário Fe^{III}(OOH)P, espécie também ativa no mecanismo do citocromo P450.³⁻⁵

Conclusões

As MePs, e os complexos de Jacobsen foram capazes de atuar como catalisadores biomiméticos na oxidação da A7G. Cabe um destaque especial à Fe(TFPP)Cl, que apresentou as maiores conversões do flavonoide.

Tais resultados abrem as portas para a compreensão da rota metabólica de fitoterápicos.

Agradecimentos

CNPq, CAPES e FAPESP

¹ Rodrigues, E. D.; Silva, D. B.; Oliveira, D. C. R.; Silva, G. V. J. *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 1095.

² Hanske, L.; Loh, G.; Sczesny, S.; Blaut, M.; Braune, A. *J. Nutr.* **2009**, *139*, 1095.

³ Visser, S. P.; Nam, W. in: Kadish, K.M.; Smith, K.M.; Guillard, R. (Ed.), *Handbook of Porphyrin Science*, v.10 Part 1, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Singapore, **2010**, p. 85.

⁴ Meunier, B.; Bernadou, J. In: Meunier, B. (Ed.), *Metal-Oxo and Metal-Peroxo Species in Catalytic Oxidations, Structure and Bonding*, Vol. 97, Springer, Berlin, **2000** pp. 1.

⁵ MacLeod, T. C. O.; Palaretti, V.; Barros, V. P.; Faria, A. L.; Silva, T.A.; Assis, M.D. *Appl. Catal. A.* **2009**, *361*, 152.