



## SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE DERIVADOS DA NARINGENINA COM POTENCIAL TERAPÊUTICO NA ATEROSCLEROSE

Fátima de Campos Buzzi, Valdir Cechinel Filho, Maria Eduarda Signorini Pereira  
Química - Química Orgânica

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica multifatorial caracterizada pelo acúmulo de lipídios, células inflamatórias e matriz extracelular nas paredes arteriais, levando à formação de placas ateromatosas e à disfunção endotelial. Esse processo é a principal causa de eventos cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, representando uma das principais causas de mortalidade global (JIA et al., 2025; DU et al., 2020). O desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para a prevenção e o tratamento da aterosclerose tem se tornado uma prioridade em saúde pública. Nesse contexto, compostos bioativos de origem natural, especialmente os flavonoides, vêm ganhando destaque pela sua capacidade de modular mecanismos celulares envolvidos na progressão da doença, como a inflamação, o estresse oxidativo, a disfunção endotelial e o metabolismo lipídico (BARRECA et al., 2017; WANG et al., 2023). A naringenina, uma flavanona amplamente encontrada em frutas cítricas como toranjas, laranjas e limões, tem sido extensivamente investigada por suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, hipolipemiantes e antiateroscleróticas (ZHANG et al., 2022). Estudos demonstram que essa molécula é capaz de regular positivamente transportadores de efluxo de colesterol, como ABCA1, além de ativar vias associadas à autofagia e à longevidade celular, como a deacetilase SIRT1, reduzindo a senescência vascular (WANG et al., 2023). Entre as possíveis abordagens sintéticas, a substituição das hidroxilas fenólicas da naringenina por grupos benzílicos vem sendo explorada como forma de aumentar sua lipofilicidade, favorecer o transporte transmembrana e ampliar seu tempo de meia-vida no organismo (CECHINEL FILHO, YUNES, 1998). A escolha da benzilação como estratégia para a modificação da naringenina foi fundamentada em sua simplicidade, eficiência e capacidade de introduzir grupos lipofílicos sem comprometer excessivamente a solubilidade aquosa, aspectos fundamentais para o desenvolvimento de derivados com melhor absorção e perfil farmacocinético. Estudos prévios com naringenina e flavonoides relacionados descrevem diferentes abordagens sintéticas, como acilações com ácidos graxos, O-alquilação e preparação de derivados estruturais diversos, que visam melhorar a atividade biológica e a biodisponibilidade (Xue et al., 2015; KHDERA et al., 2022). Comparado a essas metodologias, a benzilação apresenta vantagens específicas, incluindo controle estérico sobre a mono- ou dissustituição, tempos de reação relativamente curtos e condições menos rigorosas, enquanto as rotas com acilação podem demandar múltiplas etapas e comprometer a solubilidade, e a O-alquilação pode afetar a hidrofobicidade do composto. Neste cenário, o presente trabalho tem como objetivo a síntese de derivados benzílicos da naringenina, bem como a avaliação de suas propriedades *in silico*, físico-químicas e farmacocinéticas, visando selecionar os compostos mais promissores para futuras etapas de avaliação biológica no contexto da aterosclerose. Para alcançar esse objetivo, a metodologia deste trabalho envolveu o planejamento, a análise *in silico*, a síntese e a caracterização de derivados benzílicos da naringenina, visando avaliar suas propriedades físico-químicas e farmacocinéticas. O planejamento das moléculas foi realizado a partir da análise da molécula da naringenina e uma avaliação no scifinder dos derivados já obtidos a partir da naringenina. A avaliação *in silico* foi conduzida utilizando as plataformas **SwissADME** (<http://www.swissadme.ch/>) e **OSIRIS Property Explorer** (<http://www.organic-chemistry.org/prog/peo>). Foram analisados parâmetros físico-químicos fundamentais, como peso molecular, número de aceptores e doadores de hidrogênio, número de ligações rotativas, área de superfície polar topológica (TPSA), valores de lipofilicidade (Log P) e solubilidade em água (Log S). Além disso, foram avaliados filtros de drug-likeness, incluindo as regras de Lipinski, Ghose, Veber, Egan e Muegge, o radar de biodisponibilidade e o modelo preditivo boiled-egg, que permitem estimar absorção gastrointestinal e permeabilidade na barreira hematoencefálica. Para a síntese experimental dos derivados foram utilizadas 1,0 g de naringenina (0,0036 mol) dissolvida em 5 mL de dimetilformamida (DMF), na presença de 0,504 g de carbonato de potássio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0,00364 mol) como base. Diferentes brometos aromáticos foram empregados como agentes alquilantes em proporção molar de 1:4 em relação à naringenina, incluindo brometo de benzila, brometo de 4-clorobenzil brometo, brometo de 3,4-diclorobenzil brometo e 4-metilbenzil brometo. As reações foram conduzidas sob agitação à temperatura ambiente, com tempo de reação variando entre 24 e 120 horas, dependendo do substituinte utilizado, sendo o progresso monitorado por cromatografia em camada



## 24º SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

13ª Mostra Científica de Integração  
entre Pós-Graduação e Graduação  
3ª Jornada de Tecnologia e Inovação

delgada (CCD), utilizando como fase móvel a mistura hexano:acetato de etila (60:40). Após completa conversão do reagente de partida (naringenina), a reação foi vertida em água e gelo para promover a precipitação dos produtos. A caracterização estrutural dos compostos obtidos foi realizada por meio de espectroscopia de infravermelho (FTIR), ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono ( $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN) e ponto de fusão. Nesse contexto, analisar a estrutura e as propriedades da naringenina essencial para justificar as modificações propostas neste trabalho. A naringinina é uma flavanona (2,3-diidroflavona) pertencente à classe dos flavonoides, com esqueleto característico C6–C3–C6. Sua estrutura apresenta um anel A do tipo resorcinol com hidroxilas nas posições 5 e 7, um anel B p-hidroxifenil contendo a hidroxila em 4' e um anel C do tipo cromanon-4-ona, que possui uma carbonila em C-4 e um centro quiral em C-2, originando os enantiômeros 2R e 2S. Do ponto de vista físico-químico, a molécula possui três grupos doadores e cinco aceptores de hidrogênio (incluindo a carbonila), logP na faixa de 2 a 3, baixa solubilidade em água e elevada suscetibilidade a processos de conjugação metabólica, como O-metilação, sulfatação e glicuronidação nas hidroxilas fenólicas. Analisando esta estrutura e considerando os derivados já descritos na literatura, optou-se por substituir o hidrogênio das hidroxilas por grupos benzila, de modo a diminuir o processo de conjugação, e aumentar o tempo de meia vida das moléculas planejadas. Os derivados mono- e dissustituídos com o grupo benzila já estão descritos na literatura, porém o mono por metodologia sintética diferente da proposta neste trabalho e os demais derivados propostos são todos inéditos não sendo encontrada nenhuma referência de estudo com estas moléculas. A modificação proposta pode gerar derivados mono- e dissustituídos, que são mais acessíveis sinteticamente e permitem avaliar o papel de cada hidroxila na modulação da atividade biológica. O derivado trissustituído tende a apresentar maior dificuldade de síntese, sobretudo devido às fortes interações intramoleculares entre as hidroxilas em C-5 e C-7 com a carbonila em C-4, que estabilizam a conformação da molécula e reduzem a reatividade desses grupos, tornando a substituição completa menos favorável. Embora a modificação dissustituída fosse teoricamente a mais favorável considerando o uso de excesso do reagente bromado na prática o monossustituído foi mais facilmente obtido além de se observar um perfil mais favorável para o desenvolvimento de candidatos terapêuticos. Esses compostos apresentaram valores de Log P consenso variando entre 3,0 e 4,5, considerados ideais para garantir absorção por membranas biológicas sem comprometer a solubilidade em meio aquoso. A análise de solubilidade pelo modelo ESOL os classificou majoritariamente como “moderadamente solúveis”, característica diretamente relacionada à manutenção de uma hidroxila livre, responsável pela formação de interações de hidrogênio com o meio. Do ponto de vista farmacocinético, os monossustituídos demonstraram alta absorção gastrointestinal prevista, permeação favorável da barreira hematoencefálica em alguns casos e pontuação de biodisponibilidade consistente (0,55), sem violações relevantes aos filtros de Lipinski, Veber e Egan. Além disso, exibiram menor peso molecular (360–420 g/mol), menor número de ligações rotativas (4–6) e área de superfície polar adequada (75–100 Å<sup>2</sup>), parâmetros intimamente associados a uma melhor permeabilidade intestinal e biodisponibilidade oral. Esses resultados reforçam que as modificações estruturais pontuais conferem às moléculas características mais equilibradas de solubilidade, estabilidade e absorção, tornando os derivados monossustituídos da naringenina opções promissoras para etapas subsequentes de avaliação biológica no contexto da aterosclerose. Diante dos resultados in silico favoráveis, foi conduzida a síntese experimental dos derivados benzilados da naringenina, que evidenciou a formação de diferentes produtos, sendo em todos os casos possível isolar através de recristalização em clorofórmio um derivado majoritário. A reação da naringenina com brometo de benzila levou à obtenção do produto principal com rendimento de 27,3% após 72 horas de reação. Já a benzilação utilizando p-clorobrometo de benzila apresentou melhor desempenho, resultando em rendimento de 70% em apenas 24 horas. Por sua vez, a reação com p, p'-diclorobrometo de benzila forneceu o produto majoritário em 52,4% após 72 horas, enquanto a reação com o p-metilbrometo de benzila conduziu ao derivado correspondente em 42,2% após 120 horas de reação. O mecanismo proposto para essas reações envolve um processo de substituição nucleofílica bimolecular (SN<sub>2</sub>), no qual as hidroxilas fenólicas desprotonadas da naringenina atuam como nucleófilos atacando o carbono benzílico do haleto, promovendo a saída do íon brometo como grupo abandonador. Esse mecanismo é coerente com as condições reacionais utilizadas, que favorecem o ataque nucleofílico direto e a formação dos derivados O-benzilados. As diferenças de rendimento e tempo observadas entre os reagentes empregados podem ser atribuídas a fatores estéricos e eletrônicos: a presença de substituintes eletronegativos, como o cloro em posição para, estabiliza a transição e acelera a reação, enquanto grupos volumosos ou doadores de elétrons, como o metil, tendem a dificultar o ataque nucleofílico e prolongar o tempo necessário para a conversão. Na sequência, a caracterização dos compostos obtidos foi realizada através dos espectros de Massas e de RMN dos compostos permitiram identificar a obtenção dos derivados monossustituídos, uma vez que foram identificadas as massas moleculares correspondentes



## 24º SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

13ª Mostra Científica de Integração  
entre Pós-Graduação e Graduação  
3ª Jornada de Tecnologia e Inovação

aos 4 derivados monossustituídos, e os sinais característicos de próton e carbono que confirmaram as estruturas obtidas. Contudo, é importante destacar que a obtenção do derivado monossustituído embora não fosse o esperado configurou uma surpresa positiva uma vez que os resultados *in silico* evidenciaram que os monossustituídos apresentam propriedades físico-químicas e farmacocinéticas mais adequadas, reunindo características superiores de solubilidade, equilíbrio lipofílico-hidrofílico, absorção gastrointestinal e conformidade com filtros de drug-likeness. Assim, o fato de ter sido sintetizado apenas o derivado monossustituído não apenas está em consonância com as previsões teóricas, mas também direciona o estudo para o grupo de compostos mais promissor em termos de aplicabilidade terapêutica, reforçando a relevância dos resultados obtidos.

**Palavras-chave:** Naringenina. Aterosclerose. Síntese de derivados.

### Referências

BARRECA, Davide; GATTUSO, Giuseppe et al. Flavanones: Citrus phytochemical with health-promoting properties. *Biofactors*, [S.l.], v.43, n.6, p.549–565, 2017.

CECHINEL FILHO, Valdir; YUNES, Rosendo A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais: conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. *Química Nova*, Campinas, v.21, n.1, p.99–105, fev. 1998.

DU, Yu; LI, Xingxing; SU, Chunyan; XI, Mei; ZHANG, Xiumin; JIANG, Zhibo; WANG, Li; HONG, Bin; et al. Butyrate protects against high-fat diet-induced atherosclerosis via up-regulating ABCA1 expression in apolipoprotein E-deficiency mice. *British Journal of Pharmacology*, [S.l.], v.177, n.8, p.1754–1772, abr. 2020.

JIA, Yuanqiang; ZHOU, Xinjing; LIU, Yanan; LIU, Xiaoyong; REN, Feiyue; LIU, Hongzhi et al. Novel insights into naringenin: A multifaceted exploration of production, synthesis, health effects, nanodelivery systems, and molecular simulation. *Molecular Nutrition & Food Research*, [S.l.], Apr. 14, 2025.

KHDERA, Hadi Aqel; SAAD, Sawsan Youseff; MOUSTAPHA, Aoula; KANDIL, Farouk. Synthesis of novel flavonoid derivatives based on 3-hydroxy-4'-dimethylamino flavone and study of some of them as antifungal agents. *Heliyon*, v. 8, n. 12, e12062, 2022.

WANG, Jie; WU, Ruoman; YIQIAOHUA; LING, Shijia; XU, Xiaole. Naringenin improves vascular senescence and atherosclerosis involving SIRT1 activation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 75, n. 8, p. 1021–1033, ago. 2023.

XUE, Min; ZHU, Yu-feng; DUAN, Yu. Preparation of naringenin fatty acid esters by regioselective acylation. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, v. 7, n. 8, p. 661-669, 2015.

ZHANG, Xiaomin; DU, Yu; et al. Beneficial effects of citrus flavanones naringin and naringenin and interplay with gut microbiota. *BioFactors*, [S.l.], 2022.

**Apoio:** Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (Fapesc); Universidade do Vale do Itajaí (Univali)