

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ  
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE QUÍMICA  
CURSO SUPERIOR DE QUÍMICA**

**ÉDER GOMES**

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E SEPARAÇÃO  
CROMATOGRÁFICA DAS QUERCETINAS ACETILADAS  
REGIOSSELETIVAMENTE**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**PATO BRANCO  
2023**

**ÉDER GOMES**

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E SEPARAÇÃO  
CROMATOGRÁFICA DAS QUERCETINAS ACETILADAS  
REGIOSSELETIVAMENTE**

**SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND CHROMATOGRAPHIC  
SEPARATION OF REGIOSELECTIVELY ACETYLATED  
QUERCETINS**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado à Comissão de Diplomação do Curso de Bacharelado em Química da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), Campus Pato Branco, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Davi Costa Silva

PATO BRANCO  
2023



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Esta licença permite download e compartilhamento do trabalho desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es), sem a possibilidade de alterá-lo ou utilizá-lo para fins comerciais. Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.



Ministério da Educação  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Pato Branco  
Departamento de Química  
Curso de Bacharelado em Química



---

## TERMO DE APROVAÇÃO

### SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E SEPARAÇÃO CROMATOGRÁFICA DAS QUERCETINAS ACETILADAS REGIOSSELETIVAMENTE

por  
Éder Gomes

Este Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) foi apresentado em 15 de março de 2023 às 16:00 horas como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Química. O candidato foi arguido pela Banca Examinadora composta pelos professores abaixo assinados. Após deliberação, a Banca Examinadora considerou o trabalho Aprovado.

---

Davi Costa Silva  
Prof. Orientador

---

Sirlei Dias Teixeira  
Membro titular

---

Vanderlei Aparecido de Lima  
Membro titular

Nota: O Documento original e assinado pela Banca Examinadora encontra-se no SEI processo 23064.011837/2023-30 e documento 3324341.

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os que acreditaram em mim, em especial àqueles que partiram esperando que eu alcançasse essa vitória, em especial meus saudosos familiares Luiz Carlos Gomes, Meire Silvia Silva Machado, Maria de Lourdes Sena, Valdivino Silva, Johnny Freire Silva e Wagner Luis.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que me deu oportunidade, coragem e força de vontade para superar cada desafio e obstáculo tanto nessa jornada a qual se encerra a partir deste trabalho quanto em toda a minha vida desde o meu nascimento até o findar dos meus dias.

A minha mãe, Maria Dolores Gomes, que sempre me apoiou, que esteve ao meu lado nos momentos mais difíceis e que nos momentos de alegria demonstrou a maior felicidade do mundo ao compartilhar minhas vitórias.

Aos meus irmãos Kelly Cristina dos Santos Gomes Lopes, Edson Clayton Gomes, Bruno Lafaiete Gomes e Gabriel Gomes que sempre foram uma das minhas maiores alegrias.

Aos meus familiares, amigos e colegas que foram fundamentais nessa fase da minha vida, em especial minha sobrinha Miriã Gabriely Arruda Gomes.

Ao professor Dr. Davi Costa Silva, meu orientador, por sua persistente assistência e orientação neste trabalho, bem como sua contribuição crucial para minha formação.

A todos os professores do departamento de química, pois foram imprescindíveis em minha trajetória, em especial àqueles que em algum momento foram meus orientadores, sendo em iniciação científica, projeto de extensão e monitoria. Aos professores, Elídia Aparecida Vetter Ferri, Leandro Zatta, Marcio Barreto Rodrigues e Sirlei Dias Teixeira, agradeço grandemente a tudo o que foi me ensinado em cada reunião com os senhores.

Ao NUAPE a qual sempre que necessitei estiveram acessíveis e dispostos a me ajudar, dentre eles uma ênfase maior à Giliane Schmitz.

Aos amigos e colegas a qual fiz no decorrer do curso e me ajudaram em cada momento a qual foi necessário, em especial Ellen Diane Maria, Luana Bach, Luis Felipe Pilonetto e Nathalia Torres pois entraram comigo e permaneceram ao meu lado até o fim, não tenho palavras para agradecer a Deus por eles fazerem parte da minha vida.

Por fim, gostaria de agradecer a todos que contribuíram, direta ou indiretamente, de alguma forma para esse processo de transformação acadêmica.

## EPÍGRAFE

*“A energia atômica mata e cura câncer  
a mão que derrama sangue pode escrever romance.”*

**Eduardo Taddeo**

## RESUMO

Tendo em vista a pior fase da saúde humana desde a gripe espanhola ou até AIDS, pode ser observado que ainda há limites e tabus para a ciência quebrar, pois com o desenvolvimento das vacinas e aprimoramento de moléculas, muitos conseguiram uma melhor qualidade de vida por essa evolução. Visando que, não pode ser descartadas as sínteses orgânicas que são derivadas e/ou proporcionam outras moléculas. Fato é que a ciência está para ajudar a humanidade e uma das moléculas a qual foi observada um grande e crescente foco é uma variante do grupo flavonoide, grupo esse que fornece várias moléculas similares em alguns aspectos, mas diferem em suas propriedades específicas. Um derivado desse grupo passou a ser conhecido como quercetina, essa molécula tem a capacidade de interagir com o organismo humano atribuindo uma melhor qualidade de vida. Com o objetivo de melhoria no que diz respeito à saúde humana, as sínteses orgânicas auxiliam em grandes escalas o desenvolvimento de novos compostos, tornando assim uma vertente irrevogável à ciência e à evolução humana. Uma dessas síntese se chama acetilação, um processo que permite, nesse caso, uma troca regioseletiva, ou seja, acrescentar uma etila no lugar do hidrogênio de uma hidroxila presente na molécula de origem de uma forma mais simples, direta e com custos menores. Para que isso ocorra é necessário meios específicos e reagentes característicos ao meio reacional, permitindo que realmente seja assim executada. A princípio foi adicionado à QU o  $\text{Ac}_2\text{O}$  e Py, permanecendo em agitação magnética. Após essa etapa a solução foi lavada com HCl, NaOH e água, separada através de funil de separação e filtrada. Após todo o processo de síntese, o composto acetilado foi analisado através da avaliação de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas, podendo observar assim que a técnica atingiu o esperado, sendo uma técnica simples e de baixo custo.

**Palavras-chave:** Quercetina, acetilação, flavonoide, cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas.

## ABSTRACT

In view of the worst phase of human health since the Spanish flu or even AIDS, it can be observed that there are still limits and taboos for science to break, because with the development of vaccines and improvement of molecules, many people have been able to keep a better life quality because of this evolution. Considering that, the organic synthesis that are derivatives and/or provide other molecules cannot be discarded. The fact is that science has been helping mankind and one of the molecules that has been observed a great and growing focus is a variant of the flavonoid group, a group that provides several molecules similar in some aspects but differ in their specific properties. A derivative of this group has come to be known as quercetin, this molecule can interact with the human organism attributing a better quality of life. To improve human health, organic syntheses help the development of new compounds in large scales, thus becoming an irrevocable aspect of science and human evolution. One of these syntheses is called acetylation, a process which allows, in this case, a regioselective exchange, i.e., adding an ethyl in place of the hydrogen of a hydroxyl present in the molecule of origin in a simpler, direct way and with lower costs than there are in several ways already occurred. For this to occur, specific means and reagents characteristic of the reaction medium are necessary, allowing it to be carried out in this way. At first the QU the  $\text{Ac}_2\text{O}$  and Py were added to the quercetin, remaining in magnetic stirring. After this step the solution was washed with HCl, NaOH and water, separated through a separating funnel and filtered. After all the synthesis process, the acetylated compound was analysed through the evaluation of gas chromatography coupled to mass spectrometry, thus being able to observe that the technique reached the expected, being a simple and low-cost technique.

**Keywords:** Quercetin, acetylation, flavonoid, gas chromatography coupled to mass spectrometry.



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Ácido fênico .....	17
<b>Figura 2.</b> Ácido Siríngico.....	17
<b>Figura 3.</b> Ácido Cumárico .....	18
<b>Figura 4.</b> Estrutura molecular do núcleo flavano.....	18
<b>Figura 5.</b> Representação esquemática simplificada da biossíntese dos flavonoides .....	19
<b>Figura 6.</b> Estrutura molecular da quercetina .....	20
<b>Figura 7.</b> Proteção quimiosseletiva de uma cetona na forma de acetal, durante a redução de um éster.....	22
<b>Figura 8.</b> Proteção regioseletiva de hidroxilas .....	23
<b>Figura 9.</b> Reagentes para silição .....	31
<b>Figura 10.</b> Cromatógrafo gasoso Varian 431/CP-3800 acoplado a um detector de massa Varian 210 íon trap MS .....	32
<b>Figura 11.</b> Acetilação da quercetina .....	33
<b>Figura 12.</b> Regio acetilação da quercetina H – quelados .....	34
<b>Figura 13.</b> Funil de separação com quercetina acetilada .....	35
<b>Figura 14.</b> Primeiro ataque nucleofílico da reação de acetilação.....	36
<b>Figura 15.</b> Segundo ataque nucleofílico .....	36
<b>Figura 16.</b> Terceiro ataque nucleofílico e estabilidade de todas as moléculas	36
<b>Figura 17.</b> Reações de obtenção da quercetina protegida .....	37
<b>Figura 18.</b> Cromatograma obtido de uma análise cromatográfica .....	38
<b>Figura 19.</b> Espectrograma obtido de uma análise espectrométrica do sinal em 15,48 min e 14,20 min .....	38
<b>Figura 20.</b> Quercetina triacetilada: a) Cromatograma. b) Espectro de massas .....	39
<b>Figura 21.</b> Quercetina tetracetilada: a) Cromatograma. b) Espectro de massas .....	39
<b>Figura 22.</b> Quercetinas protegidas: fórmulas moleculares.....	40

## LISTA DE ACRÔNIMOS

<b>Ac<sub>2</sub>O</b>	Anidrido acético
<b>CG-EM</b>	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	Diclorometano
<b>HCl</b>	Ácido clorídrico
<b>HDMS</b>	Bis-trimetilsilil-amina
<b>Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b>	Sulfato de sódio
<b>NaOH</b>	Hidróxido de sódio
<b>Py</b>	Piridina
<b>QU</b>	Quercetina
<b>RPM</b>	Rotações por minuto
<b>TMCS</b>	Cloro-trimetilsilil

## Sumário

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>13</b>
	2.1 OBJETIVO GERAL.....	13
	2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>14</b>
	3.1 A MOLÉCULA.....	14
	3.1.1 Tratamentos medicinais .....	14
	3.1.2 Fitoquímicos.....	15
	3.1.3 Flavonóides.....	16
	3.1.4 Quercetina.....	20
	3.2 DERIVATIZAÇÕES ou GRUPOS PROTETORES.....	21
	3.2.1 A reação de derivatização .....	21
	3.2.2 Grupos protetores comuns para hidroxilas.....	24
	3.2.3 A proteção de álcoois.....	24
	3.2.4 Reações de derivatizações para Cromatografia Gasosa .....	25
	3.2.5 Acilação.....	26
	3.2.6 Siliação.....	26
	3.3 CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS.....	28
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>29</b>
	4.2 INFRAESTRUTURA DISPONÍVEL.....	29
	4.3 ACETILAÇÃO .....	30
	4.3.1 Síntese da quercetina penta-acetato.....	30
	4.3.2 Síntese da quercetina 3,3',4',7-tetra-acetato.....	30
	4.4 SILILAÇÃO .....	30
	4.5 CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA A ESPECTROMETRIA DE MASSAS.....	31
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	<b>33</b>
	5.1 VIA RESUMIDA PARA OBTENÇÃO DA QUERCETINA ACETILADA ...	33
	5.2 MECANISMO DE ACETILAÇÃO .....	35
	5.3 ANÁLISE CROMATOGRÁFICA .....	37
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>42</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>43</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Em meados do século XX, a ciência se desenvolveu de tal forma que tornou possível analisar as funções de vários produtos naturais, melhorar a eficácia de moléculas presentes em certas plantas e até mesmo isolar moléculas para explorar suas vantagens (GRANDE et al., 2015).

Desde a década de 1980, estudos mais detalhados foram realizados sobre grupos de moléculas em plantas verdes, algumas frutas e vinho. Os grupos descritos são chamados de polifenóis e desempenham um papel essencial na vida humana (AFZAL et al., 2015a).

Pesquisadores sintetizam várias moléculas pertencentes ao grupo dos polifenóis focando, majoritariamente, em uma família específica dos polifenóis, denominada como flavonoides. Família essa que possui uma substância fenólica de baixa massa molecular (MENDOZA-WILSON e GLOSSMAN-MITNIK, 2004). Neste mesmo âmbito, a quercetina é um membro da família de moléculas contida no grupo dos flavonóides que possui propriedades antioxidantes e é altamente eficaz frente à doenças cardiovasculares, neurológicas e câncer.

A quercetina é um membro da família de moléculas flavonóides, que possui propriedades antioxidantes e é altamente eficaz contra doenças neurológicas e cardíacas, além de câncer, tendo assim suas propriedades analisadas cada vez mais (MATTAREI et al., 2010).

Como a acetilação é apenas uma técnica de síntese orgânica, ela pode criar um padrão de quercetina acetilada com grande benefício para a pesquisa, pois minimiza o valor monetário e aumenta as chances de obtenção de novas moléculas (MATTAREI et al., 2010).

A detecção da quercetina acetilada pode ser avaliada de diferentes técnicas para demonstrar a eficácia da síntese regioseletiva. Uma dessas técnicas é a cromatografia gasosa acoplada a detectores de espectrometria de massas (MATTAREI et al., 2010).

Os resultados obtidos no presente trabalho confirmaram que a reação de acetilação da quercetina deu bons resultados com picos de tri e tetra acetilação

e suas respectivas massas moleculares específicas via espectrometria de baixa resolução acoplada ao cromatógrafo gasoso.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar síntese regiosseletiva “criando” uma proteção molecular no flavonoide quercetina e executar detecção para a caracterização das reações atinentes à proteção por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar padrões de quercetina a partir da proteção regiosseletiva das hidroxilas.
- Derivações da quercetina protegida regiosseletivamente a partir das seguintes sínteses:
  - Acetilação;
  - Sililação.
- Identificação e caracterização dos compostos derivados via cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 A MOLÉCULA

##### 3.1.1 Tratamentos medicinais

O homem sempre teve a capacidade de se adaptar e desenvolver técnicas que são utilizadas em diversas áreas, entre elas, o combate às doenças não seria diferente. Essa evolução na ciência partiu, majoritariamente, após a descoberta do tratamento para o vírus da varíola (GALLARDO-ROMERO et al., 2020). O tratamento denominado vacina, que vem do latim *vaccinum*, foi uma evolução para a época, pois não curava as pessoas contaminadas com o vírus, mas sim as prevenia de ser infectadas utilizando a varíola bovina que era um vírus similar, porém com menor agressividade aos humanos (DE e TOLEDO, 2005).

Existe também vírus que sofrem mutações e se espalham periodicamente pelo mundo, causando danos e efeitos irreversíveis à sociedade, tal como o hRSV (GUIMARÃES et al., 2018). A letalidade desse vírus pode chegar de 2% a quase 6,5% das 30 milhões de crianças, com até 5 anos de vida, que são infectadas anualmente (TEIXEIRA et al., 2017) sendo que além do hRSV existem vários outros tipos de enfermidades respiratórias, neurológicas e tumores que se destacam em meio à humanidade (HEŘMÁNKOVÁ et al., 2019).

Uma forma de exemplificar tipos medicinais de tratamentos é a quimioterapia, que pode ser um tratamento curativo, adjuvante, neoadjuvante ou paliativo, sendo essa uma forma que o homem conseguiu desenvolver à luta contra o câncer (CHEMOTHERAPY, [S.d.]). Entretanto, os tratamentos não são apenas desenvolvidos, mas também observados em relação à natureza, tais como os nativos utilizavam determinadas plantas, frutas, leguminosas, entre outros, sendo catalogadas mais de 50 mil espécies a qual é utilizada não somente para tratamentos e cura de enfermidades, mas também em prevenção e estética (JAMSHIDI-KIA et al., 2018).

Essa biodiversidade, principalmente a flora, é conhecida como “plantas medicinais” e desde os primórdios foi utilizada por apresentarem características bioativas, sendo utilizadas como potenciais fármacos nos

tratamentos de doenças. Conhecendo as propriedades medicinais das plantas, pode-se perceber a rica biodiversidade apresentada em todo o território brasileiro, das quais apresentam atividades biológicas de grande valia para tratamentos, que nada mais é do que a diversidade de organismos vivos (ERNEST MAGNUSSON et al., 2016). Essas plantas contêm muitos compostos, principalmente moleculares, mas também iônicos, que podem ser obtidos isolando-as através de técnicas cromatográficas ou sintetizadas em bancada para serem aplicadas como potenciais fármacos no organismo receptor (JAMSHIDI-KIA et al., 2018).

### 3.1.2 Fitoquímicos

Os primeiros textos referentes à história farmacêutica foram encontrados no início do século XIX com escritas alemãs e, o primeiro trabalho sobre esse tema foi escrito por espanhóis em meados do mesmo século. A partir dessa época iniciou uma série de estudos em diversas áreas e segmentos (FERNANDES e ORGANIZADOR, [S.d.]) tal como a utilização de medicamentos com o propósito de aliviar sintomas como “frio” ou “constipação” que tem impacto direto e majoritariamente às crianças (COLOM GORDILLO et al., 2022).

Segundo estimativas, as reações adversas à medicamentos são responsáveis por 3% a 6% de todas as hospitalizações e ocorrem em 10% a 15% dos pacientes, resultando em morbidade, hospitalização prolongada e aumento do risco de mortalidade (ALAMON-REIG et al., 2021). Opiáceos e benzodiazepinas eram frequentemente prescritos para pacientes com dor e psiquiátricos ou pacientes alterados; no entanto, isso aumentava o risco de depressão respiratória grave e morte (XU et al., 2020).

Com inúmeras tribos indígenas e um vasto território, o Brasil possui um bioma e etnias diversificados, com muitas plantas medicinais crescendo no país e sendo utilizadas no tratamento de doenças (MACEDO e FERREIRA, 2004) e, conseqüentemente, um amplo local de estudos de compostos moleculares



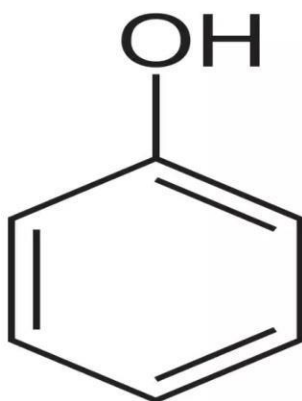
sendo que a ciência de estudos de constituintes moleculares em vegetais denomina-se Fitoquímica (FINÊNCIO e MININEL, 2019).

Um aspecto importante da compreensão de um fitoquímico experimental na descoberta de drogas é sua estabilidade em solução. Compostos degradados podem ter efeitos significativos por meio de produtos de degradação, por isso é importante entender a estabilidade das soluções de compostos no início do processo de descoberta de medicamentos (GOMEZ-SANCHEZ et al., 2020), sendo de grande utilidade e amplamente estudado, um grupo molecular fitoquímico que vem apresentando resultados significativos é o flavonóide (MALEKI et al., 2019).

### 3.1.3 Flavonoides

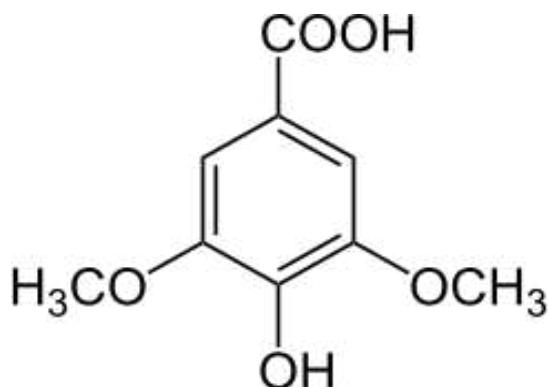
Os compostos fenólicos são moléculas produzidas como produtos metabólicos secundários em plantas e, muitos dessas moléculas fenólicas, possuem propriedades químicas e biológicas, como a capacidade de eliminar espécies de oxigênio ativo e atividade antioxidante (SHAHIDI 2005; WENZEL, 2013). A característica intrínseca dos compostos fenólicos é a presença de um anel aromático sendo eles os fenóis simples, fenóis ácidos e fenilpropanóis, enquanto que se apresentar mais de um anel passa a ser caracterizado como polifenólico/policíclicos, entretanto é imprescindível a presença de ao menos uma hidroxila ligada ao anel aromático (WENZEL, 2013).

A estrutura molecular do fenol simples, também denominado ácido fênico, é caracterizada pela presença de um único anel aromático ligado a uma ou mais hidroxilas como demonstrado pela figura 1 (WENZEL, 2013)

**Figura 1.** Ácido fênico

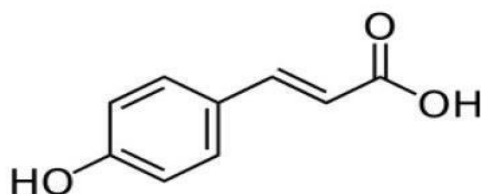
Fonte: Autoria própria

Define-se como ácido fenólico todos os anéis aromáticos ligados direta ou indiretamente a um grupo carboxílico e uma ou mais oxidrila fenólica, representado na figura 2 (WENZEL, 2013)

**Figura 2.** Ácido Siríngico

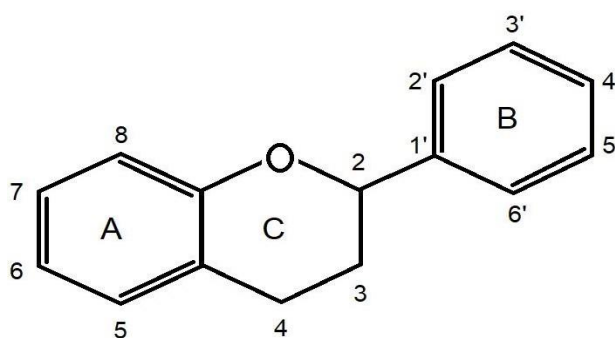
Fonte: Autoria própria

Semelhante aos fenóis simples e ácidos, o fenilpropanol é composto por um fenol monocíclico, porém, difere-se de ambos devido à presença de três carbonos (propano) em sua estrutura. A cadeia pode ou não terminar com um grupo carboxílico e ser saturada ou insaturada como é apresentada na figura 3 (WENZEL, 2013).

**Figura 3.** Ácido Cumárico

Fonte: Autoria própria

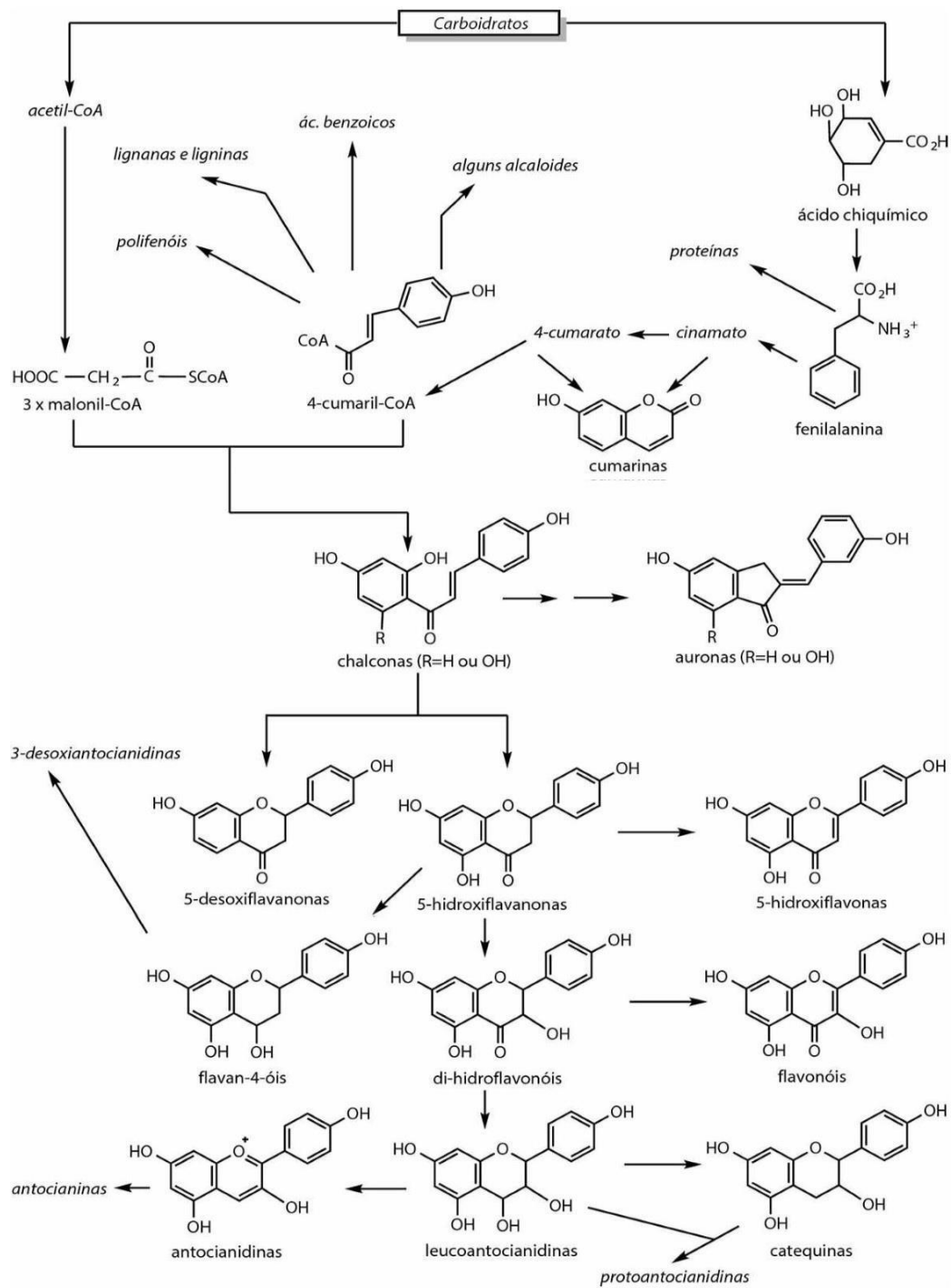
Os polifenóis, grupos orgânicos com múltiplos anéis aromáticos em sua estrutura, são os fitoquímicos mais comumente encontrados na natureza e são divididos em várias classes (MILENKOVIC e al., 2013a). A estrutura dos flavonóides possui um esqueleto básico composto por 15 átomos de carbono fazendo ligações entre si, hidrogênio e oxigênio identificados como A, B e C, sendo que os núcleos A e C são identificados por números ordinários, diferente do núcleo B que possui uma singularidade pois além dos números ordinários a o acompanhamento de uma linha ('), esta estrutura básica de todos os flavonóides é denominada núcleo flavano (LI et al., 2019) figura 4.

**Figura 4.** Estrutura molecular do núcleo flavano

Fonte: Simões 2017

O grupo principal são os flavonoides, e dentro dessa família estão os subgrupos de flavonóis, flavonas, isoflavonas, flavanonas, flavonoides e antocianidinas (MALEKI et al., 2019). Através da figura 5 é possível ver uma representação esquemática do processo de biossíntese dos flavonóides.

**Figura 5.** Representação esquemática simplificada da biossíntese dos flavonoides



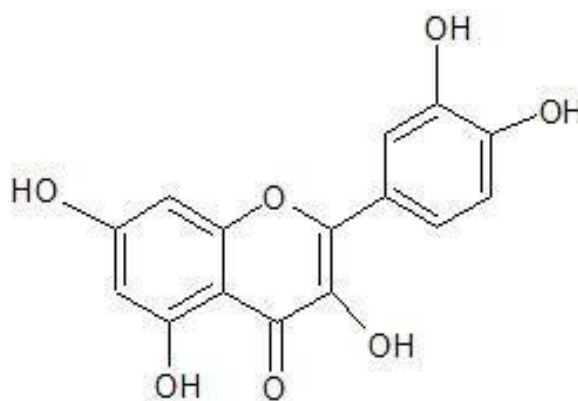
Fonte: Adaptado de Simões 2017

### 3.1.4 Quercetina

Através da síntese de plantas via fenilpropanóides e de origem natural (ONTIVEROS et al., 2019), a atribuição dos nomes dos flavonóides está relacionada diretamente às plantas a qual foram isolados a primeira vez, tal como robinetina, que foi isolada da planta Robinia sp. ticina, isolada de Triticum sp. e quercetina, isolada a partir da planta Quercus sp. (MARIA OLIVEIRA SIMÕES et al., [S.d.]).

A principal fonte de polifenóis se encontra em plantas verdes (AFZAL et al., 2015) e a quercetina figura 6 (3,3',4',5,7-pentahidroxi-flavona) (MICLAUS et al., 2016) é uma das moléculas pertencente a esse grupo e pode ser encontrada em frutas, vinhos e chás (KIM et al., 2019).

**Figura 6.** Estrutura molecular da quercetina



Fonte: Autoria própria

Este flavonóide tem um ponto de fusão de 314,85 °C, é pouco solúvel em água e etanol, altamente solúvel em ácido acético, e pode existir em três formas diferentes: anidro, monohidratado e dihidratado. Sua estrutura molecular possui 48 conformações representativas, 24 das quais são não planares e têm a aparência física de um pó amarelo (SAMOILOV et al., 2019).

Devido às suas propriedades antioxidantes, a quercetina tem sido uma fonte de pesquisa para o tratamento de osteoporose, câncer, diabetes, doença de Alzheimer, asma e outras doenças (RAHIMI et al., 2019), além dessa aplicabilidade, ocorre a transformação dessa molécula em metabólitos, e por

meio desses metabólitos é possível explicar os benefícios da quercetina no contexto da ingestão alimentar (LESJAK et al., 2018).

Como um dos flavonóides mais potentes, a quercetina possui duas propriedades que nos permitem continuar as pesquisas relacionadas a ela, sendo que a primeira dessas propriedades é o fato de ser um excelente eliminador de radicais livres e a segunda o fato de ser um quelante de metais. (TEIXEIRA et al., 2017). Outra propriedade interessante é o fato dela conseguir ser doadora de prótons devido à sua estrutura molecular e à posição dos grupos hidroxila. Tais propriedades facilitam a modificação sintética através da adição de grupos acetil à hidroxilas, comumente denominado por acetilação (BARROS, 2012). Segundo (RICHTER e OESTREICH, 2019) a sililação é outro método de proteção regioseletiva da quercetina, e existem três categorias de tais sínteses sendo sililação intramolecular com silano, sililação intermolecular amarrada com grupos de direção e sililação intermolecular indireta.

## 3.2 DERIVATIZAÇÕES ou GRUPOS PROTETORES

### 3.2.1 A reação de derivatização

Idealmente, em uma análise química ou extração de produtos naturais, se busca avaliar os analitos em sua estrutura original, porém, muitas vezes estes não se encontram em uma forma adequada para a técnica analítica a ser utilizada. A derivatização é um processo químico que modifica a estrutura do analito gerando novos produtos com a finalidade de melhorar o perfil cromatográfico (SCHUMMER et al., 2009).

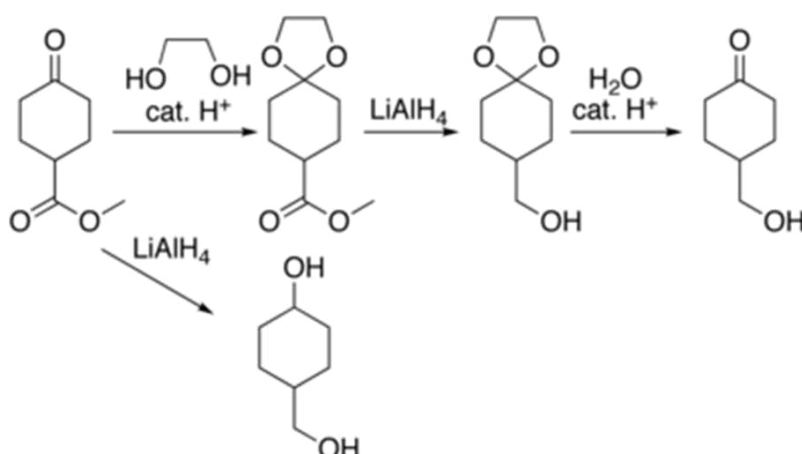
Compostos com baixa volatilidade, elevada polaridade e baixa estabilidade térmica são difíceis de serem analisados por cromatografia a gás (GC), logo, precisam passar pelo processo de derivatização, ou seja, a transformação do analito de interesse em um derivado possível de ser analisado (COLLINS et al., 2006).

Compostos que contêm grupos funcionais que conferem alta polaridade para a estrutura, tais quais carboxila (-COOH), hidroxila (-OH), tiol (-SH), amino

(-NH<sub>2</sub>) e imino (=NH) são de difícil análise por GC, pois não apresentam volatilidade suficiente além da possibilidade de interações com os grupos silanóis remanescentes da fase estacionária ou até mesmo com as impurezas do sistema cromatográfico, resultando em pior resolução bem como menor detecção (SCHUMMER et al., 2009). Essa interação irreversível faz com que haja dispersão da amostra na coluna, gerando picos não gaussianos (com cauda), de tal forma que concentrações muito baixas dos analitos na amostra ocasionam a perda do mesmo (LIN et al., 2008).

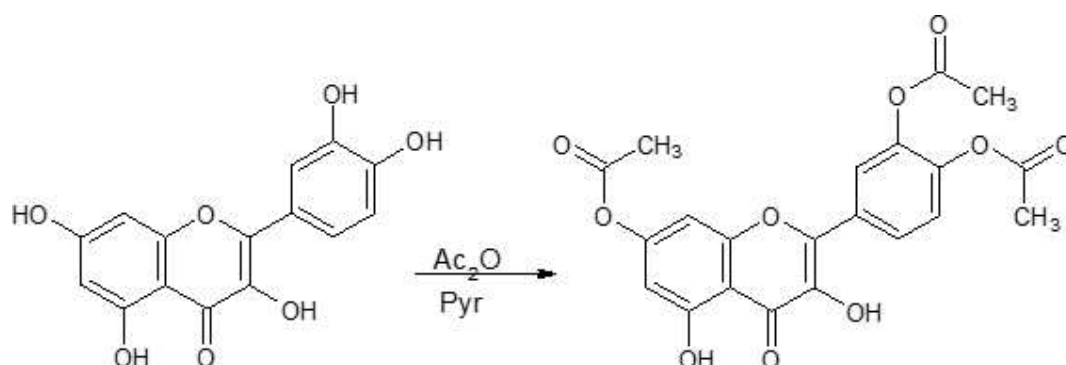
Derivatização é a substituição dos hidrogênios livres ativos das funções químicas citadas (funções polares) por grupamentos menos polares e que não apresentem a característica de formação de ligações de hidrogênio. Essa substituição resulta em modificações da estrutura química do analito e, também, do perfil de fragmentação do mesmo, possibilitando assim a análise por GC e GC-MS (cromatografia a gás acoplada a um espectrômetro de massas). Com isso, a introdução de grupos através de derivatização química resulta em uma melhor resposta do detector ou gerar espectros de massa para a elucidação estrutural dos analitos e melhorar a detecção dos analitos em matrizes complexas (SEGURA et al., 1998). A figura 7 representa um exemplo de derivatização quimiosseletiva do grupo carbonila.

**Figura 7.** Proteção quimiosseletiva de uma cetona na forma de acetal, durante a redução de um éster



Fonte: Autoria própria

A figura 8 elucida uma proteção seletiva da quercetina, conhecida como proteção regioseletiva das hidroxilas.

**Figura 8.** Proteção regioseletiva de hidroxilas

Fonte: Autoria própria

Embora propicie excelentes vantagens para análises químicas, as reações de derivatização possuem alguns aspectos a serem considerados, como por exemplo, a possibilidade de gerar múltiplos derivados, que são formados a partir de reações de derivatização incompletas de compostos multifuncionais (SEGURA et al., 1998), adição de custos a análise, possibilidade de introduzir impurezas, incerteza sobre a integridade da conversão dos analitos (LIN et al., 2008), além de aumentar a possibilidade de erros devido adição de etapas no procedimento analítico porém, mesmo tendo algumas implicações, essas reações melhoram a especificidade, a precisão, a sensibilidade, a reprodutibilidade e a linearidade do método (KARCH, 1998) fazendo com que tal técnica seja largamente utilizada em análises de compostos por GC ou GC-MS.

Para que a reação de derivatização tenha sucesso e seja eficiente, deve-se obter um único derivado para cada composto a ser analisado; a reação deve ser rápida e simples dentro de condições estabelecidas; deve apresentar alto rendimento, ter boa reprodutibilidade; ser estável no meio reacional e a curva de calibração deve ser linear (SEGURA et al., 1998). Além disso, a eficiência do processo depende do tipo de amostra, da estrutura química dos analitos, do tempo e da temperatura de reação, da natureza dos reagentes e solventes, das características do meio reacional e do sistema de detecção utilizado (SHAREIF et al., 2006). Outro fator determinante é a escolha do reagente de derivatização a ser utilizado, esta escolha deve ser baseada na estrutura (grupos funcionais) do analito e em suas propriedades químicas.



Os flavanoides, geralmente, apresentam em sua estrutura hidrogênios ativos os quais prejudicam as propriedades desses compostos para análise por GC-MS. Dentre os diferentes processos de derivatização utilizados para análise de flavonoides em amostras de produtos naturais, a acetilação e silylação é um dos processos mais utilizados (GREENE et al., 1999).

Os grupos protetores (GREENE et al., 1999) são usados mais comumente no trabalho de laboratório em pequena escala e em desenvolvimentos iniciais, mais que em processos de produção industrial, porque seu uso agrega passos adicionais e custo de materiais ao processo. Entretanto, a disponibilidade de um bloqueio de construção quiral pode superar estes custos adicionais (como no caso do ácido xiquímico para o oseltamivir). Ainda que se requeiram passos adicionais de síntese para a proteção e desproteção, as reações podem ser mais limpas, procedem com maiores rendimentos, e requerem menos otimização com os grupos protetores que sem eles.

### 3.2.2 Grupos protetores comuns para hidroxilas

- Acetilo (Ac) - Eliminado por ácido ou base. (ver grupo acetoxi)
- $\beta$ -Metoxietoximetil éter (MEM) - Eliminado por ácido.
- Metoximetiléter (MOM) - Eliminado por ácido.
- *p*-Metoxibenziléter (PMB)- Eliminado por ácido, hidrogenólise, ou oxidação.
- Metiltiometiléter - Eliminado por ácido.
- Pivaloil (Piv) - Eliminado por ácido, base ou agentes redutores. É mais forte que outros grupos acilo protetores.
- Trimetil silil (TMS) – Eliminado por ácido.

### 3.2.3 A proteção de álcoois

É frequentemente necessária para evitar que:

- os pares de elétrons do {O-H} ajam com nucleófilos;

- o próton seja removido do {O-H} ácido por bases (ex: Grignard, NaH);
- o {O-H} seja oxidado por vários reagentes;
- diminuir a interação intermolecular (polaridade), melhorando a volatilidade do derivado;
- utilizada em derivatizações (padrões) de compostos utilizados em CG e CG/EM.

### 3.2.4 Reações de derivatizações para Cromatografia Gasosa

A cromatografia gasosa não é aplicada frequentemente na quantificação de grupos fenólicos (quercetina/alcaloides) devido ao seu carácter intensamente polar (Önal, 2007). Essa característica, associada ao fato de a maioria deste tipo de compostos apresentar reduzida volatilidade, torna a sua análise direta extremamente difícil, de realizar.

Fenômenos de adsorção e decomposição dos compostos no interior do sistema cromatográfico, com perda, por vezes, da totalidade da substância injetada, e o aparecimento de picos cromatográficos mal definidos e com problemas de "tailing" são frequentes nesse tipo de análise. O problema é resolvido pelo recurso da derivatização dos compostos com um reagente apropriado, capaz não só de diminuir a polaridade das amins, como também de aumentar a sua volatilidade e de proporcionar a sua deteção numa forma mais sensível e com maior seletividade.

No entanto, as reações de derivatização são muitas vezes demoradas e bastante exigentes no que respeita as condições reacionais requeridas (por exemplo, ausência de água), o que serve de atenuante à pouca utilização desta técnica na análise de amins em matrizes alimentares (Fernandes, 2001). A maioria das reações de derivatização de fenólicos vulgarmente aplicadas em cromatografia gasosa é classificada em dois tipos: acilação e sililação (Fluka e SUPELCO, 2012).

### 3.2.5 Acilação

A acilação é um dos processos mais conhecidos para a derivatização de álcoois e fenóis, e posterior análise por GC (Kataoka, 2005). Esta reação consiste na substituição de hidrogênio ácido por um grupo acilo. Uma das vantagens da acilação como técnica de derivatização de fenóis é o fato de a reação ocorrer facilmente em condições brandas (Farajzadeh et al., 2014).

A acilação apresenta benefícios na análise por GC como o aumento da estabilidade do analito e o fornecimento de volatilidade em substâncias com vários grupos polares que são normalmente não voláteis e se decompõem com o calor. Além disso, os derivados acilados tendem a produzir padrões de fragmentação de compostos em aplicações por espectrometria de massa, de fácil interpretação e que fornecem informações úteis sobre a estrutura dos compostos (Orata, 2012). A acilação é uma alternativa à sililação, sendo preferível nos casos em que os derivados acilados são mais estáveis do que os sililados, como é caso das aminas primárias (Blau e Halket, 1993).

Os reagentes de acilação dividem-se em três tipos: anidridos ácidos, haletos de acilo e acilimidazóis (Farajzadeh et al., 2014). A escolha de anidridos (como anidrido trifluoroacético e anidrido heptafluorobutírico) para o processo de derivatização baseia-se no fato de serem muito reativos e possuírem maior volatilidade, facilitando a sua remoção no final do processo reativo (Fernandes e Ferreira, 2000). Os haletos de acilo são muito reativos, sendo os escolhidos no caso de moléculas difíceis de acilar por impedimentos estéricos. No entanto, o excesso de derivatizante deve ser removido, o que implica um processo extrativo no final da derivatização (Kataoka, 1996). O acetilimidazol e outros reagentes acilantes com grupos doadores de natureza básica são os escolhidos quando se trata de moléculas que se degradam em meio ácido (Kataoka, 1996).

### 3.2.6 Sililação

A sililação é o método mais comumente utilizado na derivatização de compostos orgânicos que possuem hidrogênio ativo, sendo que compostos de

trimetilsilil (TMS) são os mais utilizados (HALKET et al., 2003). Essas reações caracterizam-se por serem simples, rápidas, reprodutíveis, em única etapa e por apresentarem alto rendimento sobre condições brandas. Ao realizar uma sililação, bloqueia-se sítios próticos, havendo uma redução de interações do tipo dipolo-dipolo, elevando a volatilidade dos compostos, resultando em picos estreitos e simétricos (HALKET et al., 2003).

Os produtos têm sua polaridade reduzida, o que significa um decréscimo na força das interações intermoleculares dipolo-dipolo, há um acréscimo na volatilidade do composto, na estabilidade térmica do mesmo, além de aumentar a sensibilidade e seletividade em análises traços por monitoramento de íons (SIM) (Shereif et al., 2006 e HALKET et al., 2003).

O mecanismo de reação é via substituição nucleofílica de segunda ordem ( $S_N2$ ), onde o par de elétrons livres do heteroátomo mais eletronegativo, oxigênio, nitrogênio ou enxofre, ataca o silício contido no grupo silil pela região de menor impedimento estéreo, produzindo um estado de transição bimolecular. O grupo de saída (X) deve possuir baixa basicidade - habilidade de estabilizar uma carga negativa no estado de transição - e pouca, ou nenhuma, tendência para retro-ligação  $\pi(p-d)$  com o átomo de silício. Além disso, o grupo de saída ideal deve ser tal que rapidamente saia do estado de transição durante a reação, além de possuir estabilidade química suficiente para permitir o armazenamento do derivatizante em longo prazo para o uso quando necessário. Como a formação do estado de transição é reversível, a substituição somente irá ocorrer se a basicidade do grupo de saída X for maior que a do grupamento da amostra (HALKET et al., 2003).

A facilidade de derivatização de diferentes grupos funcionais com um agente sililante segue a ordem: alcoóis > fenóis > ácidos carboxílicos > aminas > amidas. Dentro dessa sequência de reatividade, também pode haver influência de impedimentos estéreos da estrutura do analito; portanto, grupos primários reagem mais rapidamente que grupos secundários, os quais reagem mais rápido que grupos terciários (Blair et al., 1993 e HALKET et al., 2003).

Quanto às condições práticas, deve-se ter atenção ao fato de que todos reagentes sililantes e seus respectivos derivados são sensíveis ao efeito hidrolítico. Conseqüentemente, as reações devem ser realizadas em frascos

selados e com derivatizante em excesso. A escolha do solvente da reação também é um fator importante a ser estudado.

Como a silição ocorre em hidrogênios ativos, deve-se evitar solventes próticos, tais como: álcool, aminas, etc. Em alguns casos, o próprio agente sililante pode ser empregado como solvente. Os solventes mais empregados, destacam-se: piridina, hexano, isoctano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano.

### 3.3 CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS

A CG-EM é amplamente utilizada para a detecção e classificação de compostos orgânicos, ganhando destaque devido à sua facilidade na identificação desses compostos. Sendo uma técnica focada em compostos orgânicos, sua seletividade é de alta eficiência e velocidade de análise (COLLINS et al., 2006; GRÖGER et al., 2020).

A cromatografia consiste em fragmentar uma molécula e realizar a leitura dos íons gerados por essa fragmentação, propondo uma correlação estrutural e de massa molecular relativa aos íons gerados (COLLINS et al., 2016; ZHANG e WU, 2020) enquanto que a espectrometria é o uso de íons fragmentados para determinar sua massa molecular, sendo o primeiro fragmento denominado íon molecular, permitindo assim analisar moléculas com base em suas respectivas massas (SILVERSTEIN et al., 2007).

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 MATERIAIS

O objetivo deste trabalho foi utilizar a QU que estava em desuso na Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR) campus Pato Branco e fazer uma proteção regioseletiva, ou seja, fazer uma síntese de substituição nucleofílica entre o hidrogênio que está formando a hidroxila e um agente derivatizante sendo o Ac<sub>2</sub>O utilizado para a acetilação e o TMCS e HDMS para a sililação. Os solventes para as reações foram Py e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Para lavagem utilizou-se HCl e NaOH.

A secagem foi efetuada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e todas as reações foram executadas à temperatura ambiente sendo todos os reagentes utilizados da *Sigma-Aldrich*. De forma geral, as vidrarias utilizadas nos métodos foram Erlenmeyers de 125 mL, balão de fundo chato de 250 mL, béqueres de 50 mL e funil de separação de 20 mL. Os equipamentos aplicados para as análises foram o agitador magnético e cromatógrafo a gás acoplado ao espectrômetro de massas.

### 4.2 INFRAESTRUTURA DISPONÍVEL

Conduziu-se o presente trabalho junto aos laboratórios de química da UTFPR (N002, N004 e N005), Laboratório de Análise Instrumental do POLITEC/LACTEC com apoio da estrutura da Central de Análises da UTFPR. O laboratório da Central de Análises conta com um Cromatógrafo Gasoso *Varian* 431/CP-3800 acoplado a um detector de massas *Varian* 210 *ion trap MS*, faixa de aquisição: 50-250 u; energia de ionização: 70 eV; modo de aquisição normal (impacto de elétrons; *transferline* coluna/MS a 200 °C; ion trap à 170 °C; Espectrofotômetro de Infravermelho (IV) por Transformada de *Fourier*, modelo *FRONTIER Mid Infrared*.

### 4.3 ACETILAÇÃO

#### 4.3.1 Síntese da quercetina penta-acetato

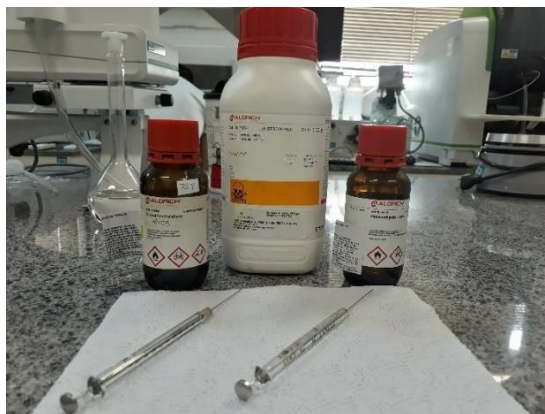
A mistura contendo QU (300 mg, 1 eq.), Ac<sub>2</sub>O (0.80 mL, 20 eq.) e Py (7.5 mL) foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente. Ao fim de 3 horas, adicionou-se 250 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à mistura reacional. Em seguida, a solução orgânica foi extraída com HCl a 10% (3×100 mL) NaOH diluído (3×50 mL) e água (3×100 mL), em sequência secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida.

#### 4.3.2 Síntese da quercetina 3,3',4',7-tetra-acetato

A QU (300,0 mg) foi dissolvida em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,0 mL) e Py (1.5 mL), adicionou-se gota-a-gota o Ac<sub>2</sub>O (0.42 mL, 15.0 mmol, 5.0 eq.). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética e à temperatura ambiente durante 3 horas. Em seguida esta mistura foi extraída pelo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL), lavado com HCl (3 x 50 mL), seca pelo NaSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada à secura a pressão reduzida.

### 4.4 SILILAÇÃO

Para a sililação utilizou-se 50mg de QU e os reagentes para a reação foram Py, TMCS e HDMS, como pode ser observado na figura 9, nas proporções 10:1:0,5 por 30 minutos. O processo de sililação não necessita de lavagem, podendo ir direto para a análise via cromatografia.

**Figura 9.** Reagentes para sililação

Fonte: Autoria própria

#### 4.5 CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA A ESPECTROMETRIA DE MASSAS

O sistema cromatográfico empregado para a análise e obtenção do fragmentograma do composto extraído do resíduo da síntese (derivados da QU) foi um Cromatógrafo Gasoso (CG) Varian 431, com coluna HP-5ms (30 m x 0,25 mm D.I x 0,25  $\mu$ m de filme) acoplado a um detector de massas de baixa resolução. Cromatógrafo Gasoso Varian 431/CP-3800 acoplado a um detector de massa Varian 210 íon trap MS, apresentado na figura 10, faixa de aquisição: 50-650 u; energia de ionização: 70 eV; modo de aquisição normal (impacto de elétrons; transferline coluna/MS a 200 °C; íon trap à 170 °C).

Empregou-se a programação de temperatura em que a análise se iniciou com 100 °C mantidos por 2 min, com taxa de variação de 15 °C.min<sup>-1</sup> até 30 °C, mantidos nesta temperatura por 35 min. O detector e o injetor permaneceram durante toda a análise com temperatura de 250 °C. O composto extraído do resíduo da síntese (derivados da quercetina) foi diluído em etanol para a obtenção de uma solução de concentração de cerca de 10 mg.L<sup>-1</sup> e injetado cerca de 5  $\mu$ L desta solução para a realização da análise.



**Figura 10.** Cromatógrafo gasoso Varian 431/CP-3800 acoplado a um detector de massa Varian 210 íon trap MS



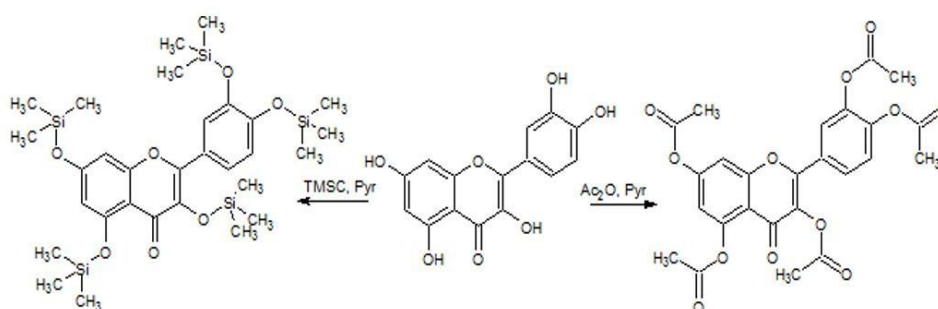
Fonte: Autoria própria

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 VIA RESUMIDA PARA OBTENÇÃO DA QUERCETINA ACETILADA

A acetilação da quercetina pode ser feita a partir de quercetina, piridina e anidrido acético por meio de uma reação ácido-base de Lewis. O processo de síntese utiliza a Py como base e a QU como ácido de Lewis, Ac<sub>2</sub>O como protetor de hidroxilas, a reação foi feita à temperatura ambiente, como apresenta a figura 11, a seguir:

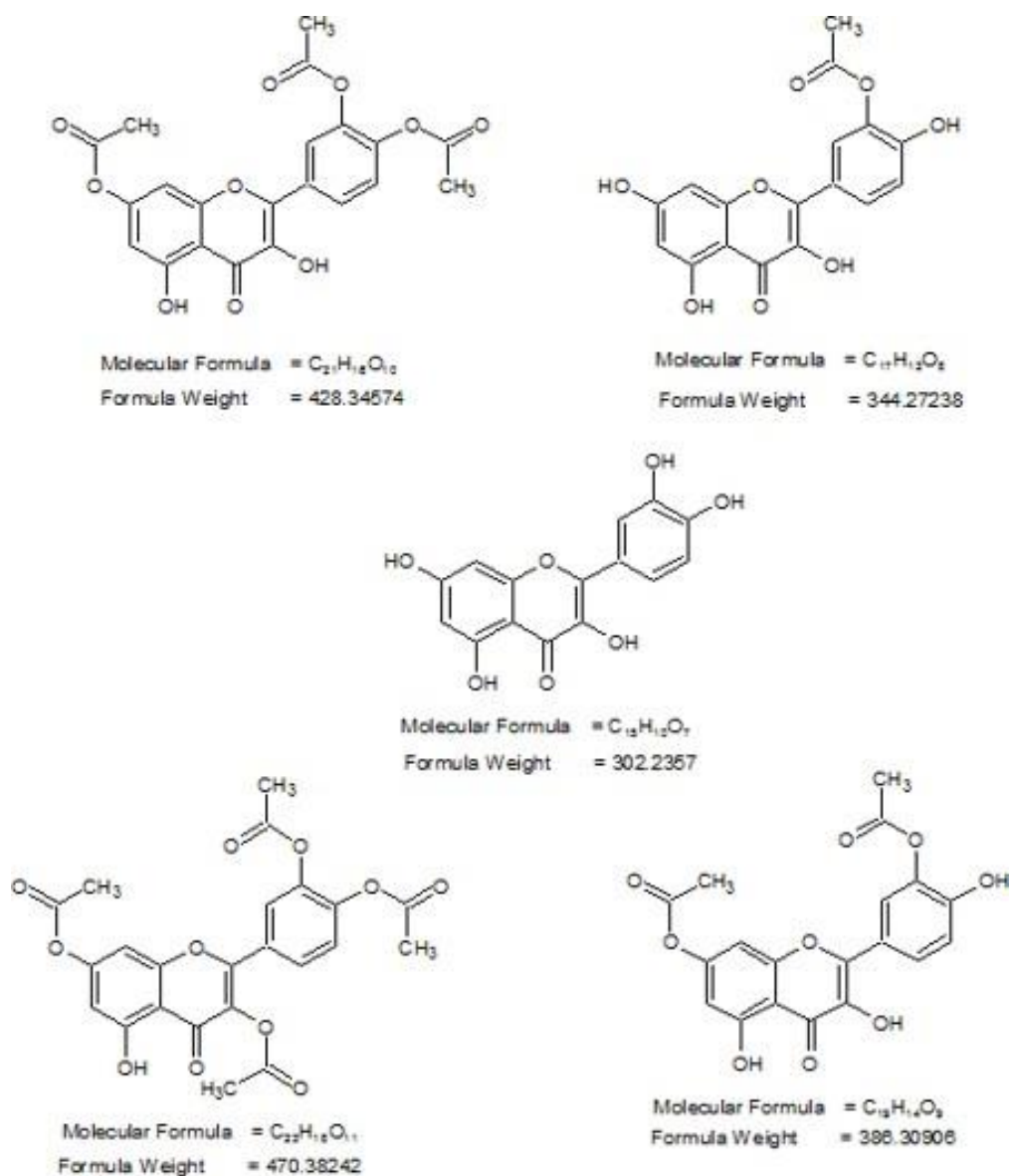
**Figura 11.** Acetilação da quercetina



Fonte: Autoria própria

Esta reação é caracterizada pela formação de mais de um produto, devido a quercetina ser pentahidroxilada, inicialmente ocorre a formação da regioacetilação, que é apresentada na figura 12.

**Figura 12.** Regio acetilação da quercetina H – quelados



Fonte: Autoria própria

Após a reação de acetilação, fez-se a extração via funil de separação figura 13, observou-se a formação de duas fases coloridas, a fase superior orgânica amarelada e a fase aquosa inferior levemente rosa.

**Figura 13.** Funil de separação com quercetina acetilada

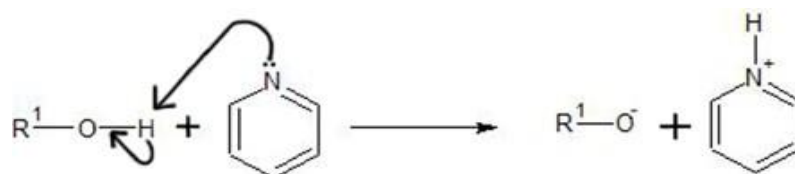


Fonte: Autoria própria

Após a extração da quercetina acetilada, retirou-se o solvente por rota-  
evaporação, obtendo-se um sólido branco, diferente do material inicial (QU)  
amarelo.

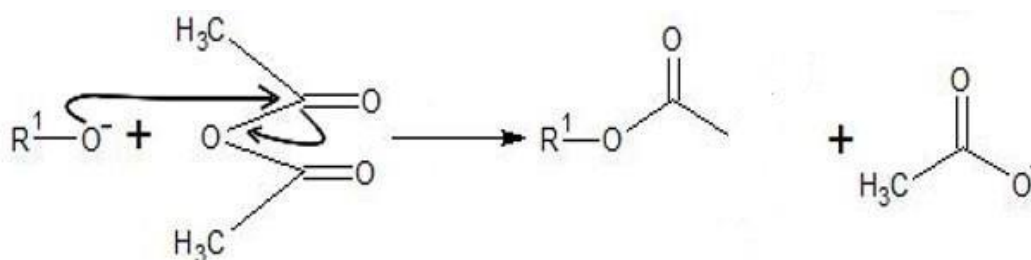
## 5.2 MECANISMO DE ACETILAÇÃO

Analisando os compostos presente na síntese de acetilação, é possível  
propor um mecanismo para a ocorrência de tal reação. Ao entrar em contato com  
a Py, o nitrogênio faz um ataque nucleofílico aos hidrogênios presentes nas  
hidroxilas da QU como podemos observar na figura 14, observando que, na  
química orgânica, R representa a cadeia carbônica a qual o grupo substituinte  
está inserido.

**Figura 14.** Primeiro ataque nucleofílico da reação de acetilação

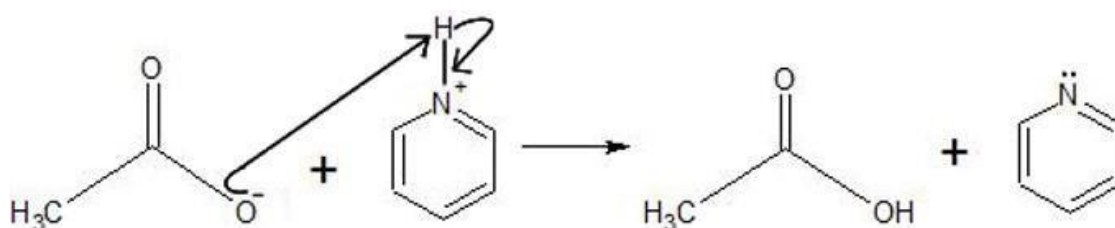
Fonte: Autoria própria

Ficando com carga negativa, o oxigênio busca uma forma de se estabilizar fazendo assim um ataque nucleofílico em um dos carbonos do  $\text{Ac}_2\text{O}$ , concluindo assim o processo de acetilação com representado na figura 15.

**Figura 15.** Segundo ataque nucleofílico

Fonte: Autoria própria

Ao concluir a acetilação, o nitrogênio da Py ainda permanece com carga positiva devido ao hidrogênio ligado a ele e como o  $\text{Ac}_2\text{O}$  teve uma quebra molecular, passou a ter carga negativa, logo o oxigênio com carga negativa fará um terceiro ataque nucleofílico abstraindo o hidrogênio e formando uma molécula de ácido etanóico, este final de reação está representado na figura 16.

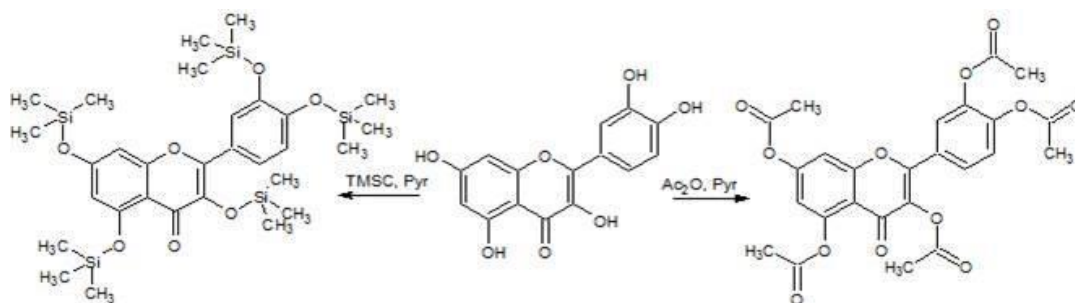
**Figura 16.** Terceiro ataque nucleofílico e estabilidade de todas as moléculas

Fonte: Autoria própria

### 5.3 ANÁLISE CROMATOGRÁFICA

Após pesquisas avaliativas para distinguir qual melhor método de proteção da quercetina, via acetilação e sililação, obteve-se técnicas de sínteses orgânicas que atenderam as perspectivas e pode-se empregar fazendo as devidas proteções como mostra a figura 17.

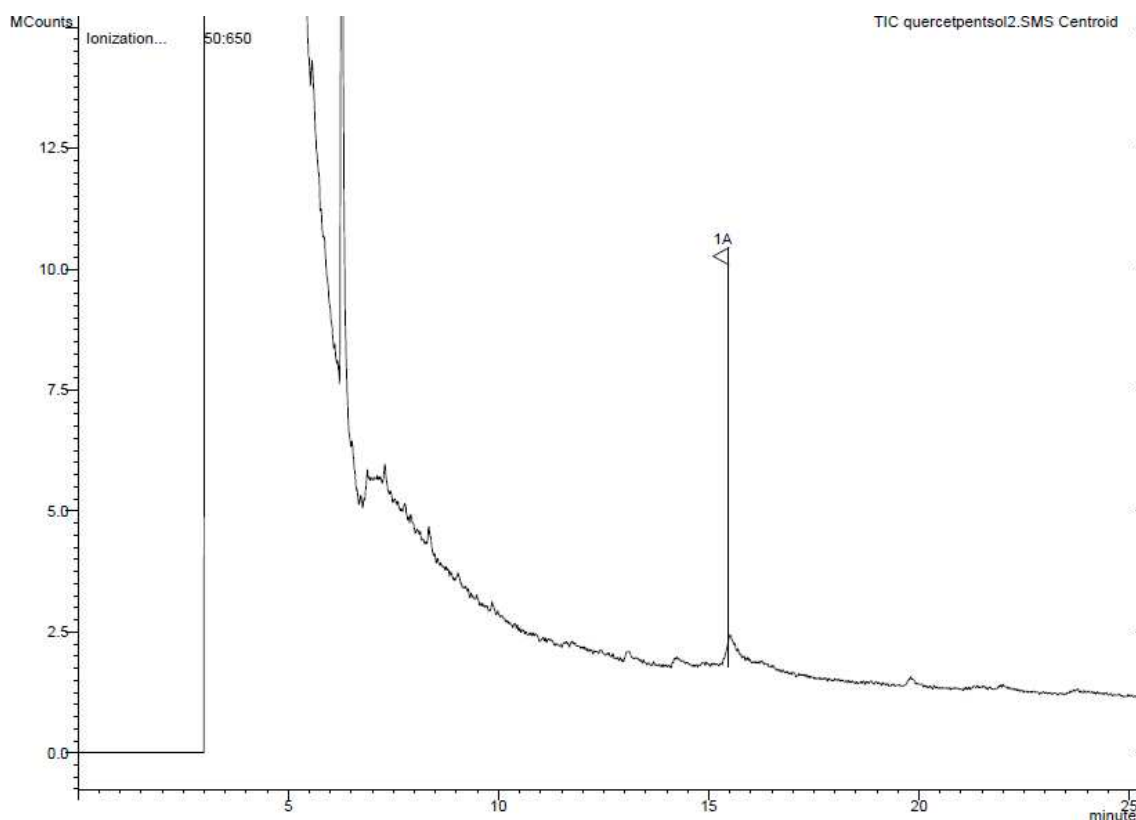
**Figura 17.** Reações de obtenção da quercetina protegida



Fonte: Autoria Própria

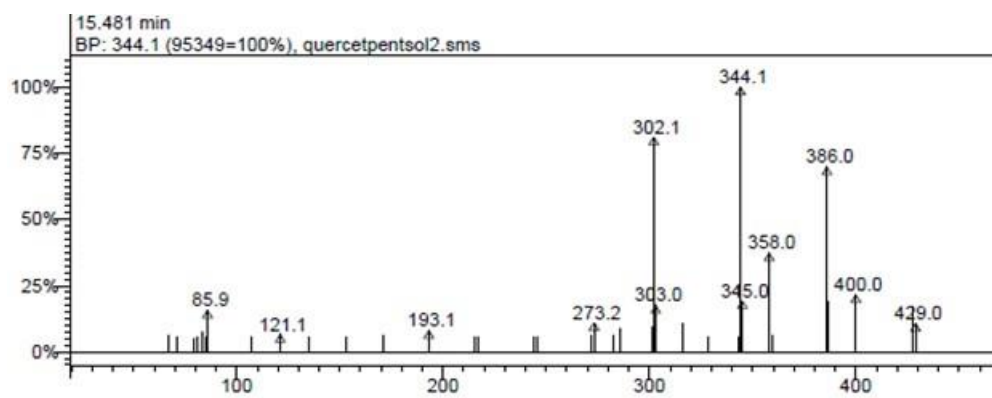
A partir da aplicação da técnica de análise cromatográfica acoplada ao espectro de massas, obteve-se o respectivo cromatograma e espectros derivados da injeção de quercetina acetilada. Foram detectados dois picos com tempo de retenção em 14,207 e 15,481 minutos, referentes às quercetinas tetracetiladas e triacetiladas, respectivamente, figuras 18 e 19.

**Figura 18.** Cromatograma obtido de uma análise cromatográfica



Fonte: Aatoria própria

**Figura 19.** Espectrograma obtido de uma análise espectrométrica do sinal em 15,48 min e 14,20 min

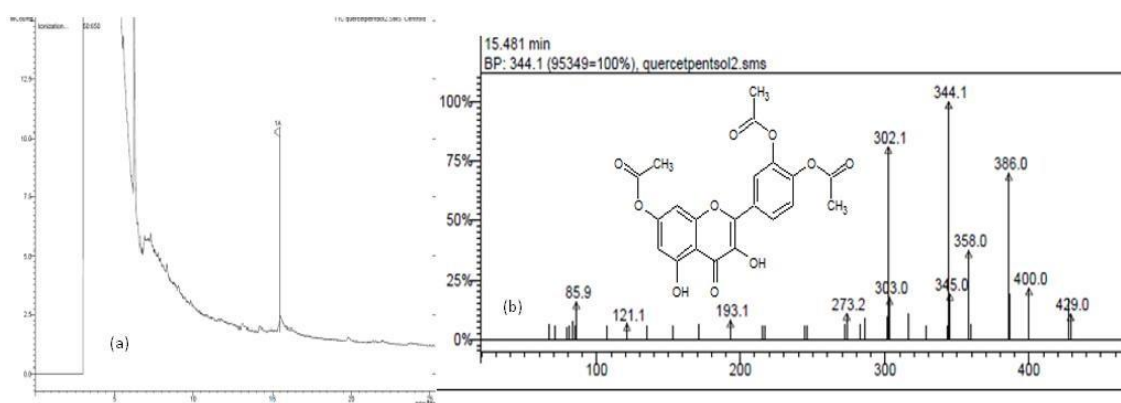


Fonte: AUTORIA PRÓPRIA

Os dois espectros mostrados na figura mostram fragmentações características da quercetina acetilada:  $m/z$  302 [M+]; 344 [M+]; 358 [M+]; 386 [M+]. Os espectros de massas foram comparados com a biblioteca NIST do

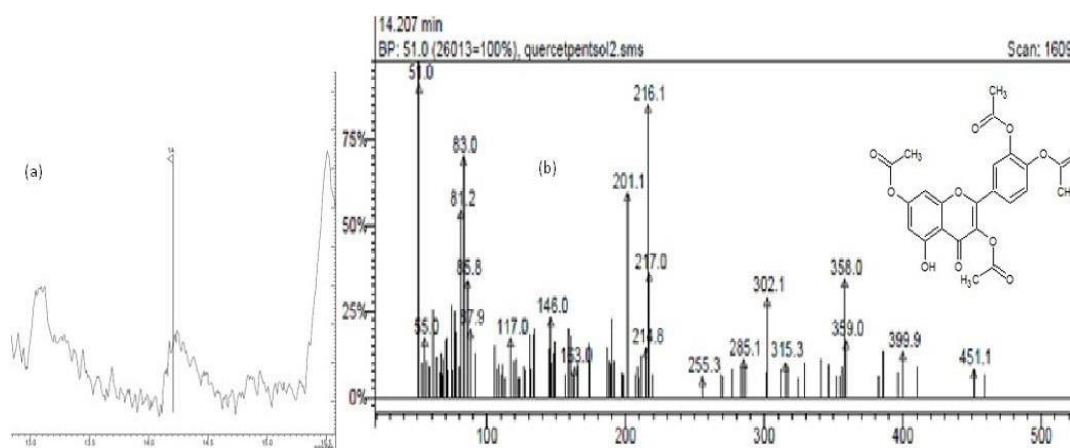
equipamento e comparado com a literatura, principalmente em relação a polaridade da coluna (apolar) do equipamento, ou seja, após a acetilação da quercetina (polar), houve alteração na polaridade da molécula e conseqüentemente alterando as suas propriedades intermoleculares (solubilidade, ponto de ebulição e massa molar), quanto mais acetilada, mais apolar, mais volátil e mais pesada, como podemos ver nas figuras 20 e 21 abaixo.

**Figura 20.** Quercetina triacetilada: a) Cromatograma. b) Espectro de massas



Fonte: Autoria própria

**Figura 21.** Quercetina tetracetilada: a) Cromatograma. b) Espectro de massas



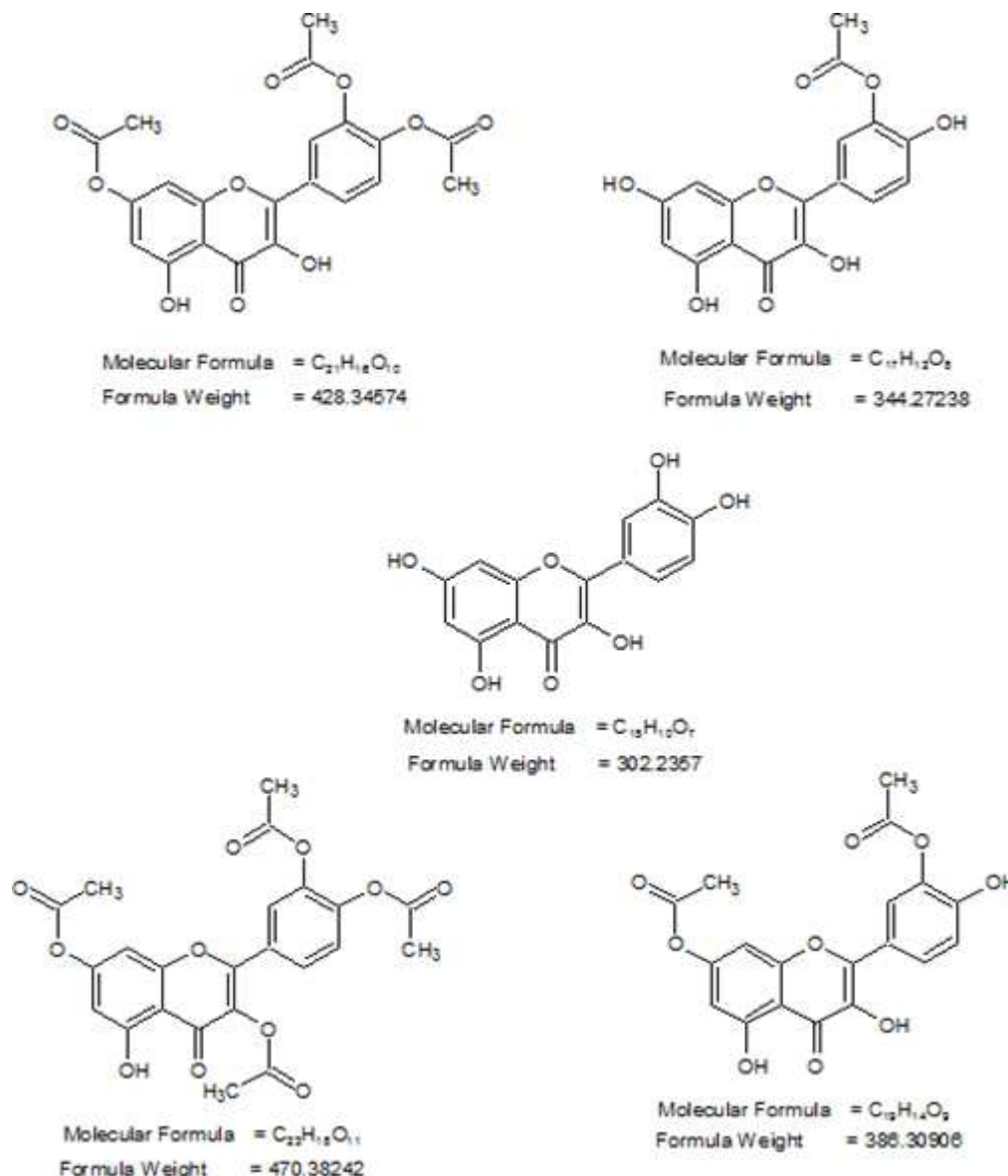
Fonte: Autoria própria

Os espectros de massas da quercetina acetilada mostraram picos intensos e correspondentes aos íons moleculares: quercetina ( $m/z$  302 [ $M^+$ ]), monoacetilada ( $m/z$  344 [ $M^+$ ]), diacetilada ( $m/z$  386 [ $M^+$ ]), triacetilada ( $m/z$  428



[M<sup>+</sup>]) e tetracetilada (m/z 470 [M<sup>+</sup>]) e acetil (m/z 44 [M<sup>+</sup>]). Com base no pico correspondente ao íon molecular pôde-se deduzir o número de hidroxilas presentes como substituintes, figura 22.

**Figura 22.** Quercetinas protegidas: fórmulas moleculares



Fonte: Autoria própria

O processo de sililação apresentou todas as propriedades visíveis a qual poderia distinguir a quercetina de sua forma natural para a forma protegida. Ao ser injetado no CG/EM, pode-se observar vários fragmentos e, conseqüentemente, detectar que a sililação ocorreu em formas diferentes da esperada, acarretando em um experimento ainda não conclusivo. Conseqüentemente testes específicos serão executados com o intuito de

proteger por completo a nossa molécula de pesquisa, tais como: alteração de temperatura e solventes.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síntese de acetilação demonstrou-se eficaz sendo que, através do auxílio da análise cromatográfica, pode-se observar um aumento na massa molecular da quercetina. Entretanto, o processo de sililação não teve o mesmo êxito, uma vez que não foi possível fazer a sua detecção.

A análise dos compostos em cromatografia foi eficaz na determinação das bandas de interesse.

Por mais que o processo de sililação não se comprovou eficaz, a ocorrência desse fenômeno pode estar associada tanto à impureza de algum reagente como também a reação do silício para com a coluna cromatográfica em função de suas polaridades.

A quercetina não foi tratada (retirada de água: anidra), e esta reação tem que ser em sistema anidro (sem água).

## REFERÊNCIAS

- AFZAL, M. e SAFER, A. M. e MENON, M. **Green tea polyphenols and their potential role in health and disease**. Inflammopharmacology. [S.l.]: Birkhauser Verlag AG., 27 Ago 2015a
- AFZAL, M. e SAFER, A. M. e MENON, M. **Green tea polyphenols and their potential role in health and disease**. Inflammopharmacology. [S.l.]: Birkhauser Verlag AG., 27 Ago 2015b
- ALAMON-REIG, F. e BOIS, M. C. e MORGADO-CARRASCO, D. **RF - New Drugs for Managing Acne**. Actas Dermo-Sifiliograficas, 2021.
- BARROS, Maria Conceição Tavares Costa. **Preparação de novos derivados flavonóides com potencial atividade biológica**. p. 78, 2012. Disponível em: <<https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/26132?mode=full>>.
- CHEMOTHERAPY, You. **Support for People with Cancer**. [S.l: s.n.], [S.d.]. Disponível em: <[www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)>.
- COLOM GORDILLO, Anna e colab. **Unintentional poisoning by cough and cold medications: Drugs with little usefulness and potential toxicity**. Anales de Pediatría, v. 97, n. 5, p. 326–332, 1 Nov 2022.
- DE, Antonio Carlos e TOLEDO, Castro. **HISTÓRIA DA VARÍOLA SMALLPOX HISTORY**. Rev Med Minas Gerais. [S.l: s.n.], 2005.
- ERNEST MAGNUSSON, William e colab. • **Brasília-DF • v. 21 • n. 42 • p.** [S.l: s.n.], 2016.
- FERNANDES, Ricardo e ORGANIZADOR, De Menezes. **DA HISTÓRIA DA FARMÁCIA E DOS MEDICAMENTOS**. [S.l: s.n.], [S.d.].
- FINÊNCIO, B. M. e MININEL, F. J. **ABORDAGEM FITOQUÍMICA E ANÁLISE CROMATOGRÁFICA DAS FOLHAS DE BAUHINIA VARIEGATA L.** Fernandópolis: [s.n.], Mar 2019. Disponível em: <[https://uniesp.edu.br/sites/\\_biblioteca/revistas/20190312105026.pdf](https://uniesp.edu.br/sites/_biblioteca/revistas/20190312105026.pdf)>. Acesso em: 2 nov 2022.
- GALLARDO-ROMERO, Nadia F. e colab. **Use of live Variola virus to determine whether CAST/EiJ mice are a suitable surrogate animal model for human smallpox**. Virus Research, v. 275, 2 Jan 2020.
- GOMEZ-SANCHEZ, Ruben e colab. **Method Development and Application of an Accelerated Solution Stability Screen for Drug Discovery**. SLAS Discovery, v. 25, n. 10, p. 1191–1196, 1 Dez 2020.

GRANDE, Fedora e colab. **Quercetin derivatives as novel antihypertensive agents: Synthesis and physiological characterization.** *Europeans Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 82, p. 161–170, 2 Dez 2015.

GRÖGER, Thomas M. e KÄFER, Uwe e ZIMMERMANN, Ralf. **Gas chromatography in combination with fast high-resolution time-of-flight mass spectrometry: Technical overview and perspectives for data visualization.** *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*. [S.l.]: Elsevier B.V., 1 Jan 2020

GUIMARÃES, Giovana C. e colab. **Binding investigation between M2-1protein from hRSV and acetylated quercetin derivatives: 1H NMR, fluorescence spectroscopy, and molecular docking.** *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 111, p. 33–38, 1 Maio 2018.

HEŘMÁNKOVÁ, Eva e colab. **Redox properties of individual quercetin moieties.** *Free Radical Biology and Medicine*, v. 143, p. 240–251, 1 Nov 2019.

JAMSHIDI-KIA, Fatemeh e LORIGOOINI, Zahra e AMINI-KHOEI, Hossein. **Medicinal plants: Past history and future perspective.** *Journal of HerbMed Pharmacology*. [S.l.]: Nickan Research Institute. 2018

KIM, Sung Hyun e colab. **Antitumor and apoptotic effects of quercetin on human melanoma cells involving JNK/P38 MAPK signaling activation.** *European Journal of Pharmacology*, v. 860, 5 Out 2019.

LESJAK, Marija e colab. **Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives.** *Journal of Functional Foods*, v. 40, p. 68–75, 1 Jan 2018.

LI, Wei e colab. **Regioselective synthesis of C-prenylated flavonoids via intramolecular [1,3] or [1,5] shift reaction catalyzed by acidic clays.** *Tetrahedron Letters*, v. 60, n. 41, 10 Out 2019.

MACEDO, M e FERREIRA. **Plantas medicinais usadas para tratamentos dermatológicos, em comunidades da Bacia do Alto Paraguai, Mato Grosso.** *Rev. Bras. Farmacogn.*, v. [S.l: s.n.], 2004.

MALEKI, Soheila J. e CRESPO, Jesus F. e CABANILLAS, Beatriz. **Anti-inflammatory effects of flavonoids.** *Food Chemistry*. [S.l.]: Elsevier Ltd., 30 Nov 2019

MARIA OLIVEIRA SIMÕES, Cláudia e colab. **Farmacognosia: Do Produto Natural ao Medicamento.** [S.l: s.n.], [S.d.].

MATTAREI, Andrea e colab. **Regioselective O-derivatization of quercetin via ester intermediates. An improved synthesis of rhamnetin and development**

**of a new mitochondriotropic derivative.** *Molecules*, v. 15, n. 7, p. 4722–4736, Jul 2010.

MENDOZA-WILSON, Ana María e GLOSSMAN-MITNIK, Daniel. **CHIH-DFT determination of the molecular structure, infrared and ultraviolet spectra of the flavonoid quercetin.** *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, v. 681, n. 1–3, p. 71–76, 26 Jul 2004.

MICLAUS, Maria O. e colab. **Highly sensitive solid forms discrimination on the whole tablet of the active ingredients in quercetin dietary supplements by NMR crystallography approaches.** *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 124, p. 274–280, 30 Maio 2016.

MILENKOVIC, Dragan e JUDE, Baptiste e MORAND, Christine. **miRNA as molecular target of polyphenols underlying their biological effects.** *Free Radical Biology and Medicine*, v. 64, p. 40–51, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.046>>.

ONTIVEROS, M. e colab. **Natural flavonoids inhibit the plasma membrane Ca<sup>2+</sup>-ATPase.** *Biochemical Pharmacology*, v. 166, p. 1–11, 1 Ago 2019.

RAHIMI, Marzieh e colab. **Determination of quercetin using a molecularly imprinted polymer as solid-phase microextraction sorbent and high-performance liquid chromatography.** *Microchemical Journal*, v. 148, p. 433–441, 1 Jul 2019.

RICHTER, Sven C. e OESTREICH, Martin. **Emerging Strategies for C–H Silylation.** *Trends in Chemistry*, p. 1–15, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.trechm.2019.07.003>>.

SAMOILOV, A. N. e colab. **Optical and calorimetric studies of quercetin-doped liquid crystals: Effects of molecular aggregation.** *Journal of Molecular Liquids*, v. 295, 1 Dez 2019.

TEIXEIRA, Thiago Salem Pançonato e colab. **Biophysical characterization of the interaction between M2-1 protein of hRSV and quercetin.** *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 95, p. 63–71, 1 Fev 2017a.

TEIXEIRA, Thiago Salem Pançonato e colab. **Biophysical characterization of the interaction between M2-1 protein of hRSV and quercetin.** *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 95, p. 63–71, 1 Fev 2017b.

XU, Lin e colab. **Developing an animal model to detect drug–drug interactions impacting drug-induced respiratory depression.** *Toxicology Reports*, v. 7, p. 188–197, 1 Jan 2020.

ZHANG, Lihong e WU, Shihua. **Hydrophobic and hydrophilic interactions in countercurrent chromatography**. Journal of Chromatography A, v. 1611, 25 Jan 2020.