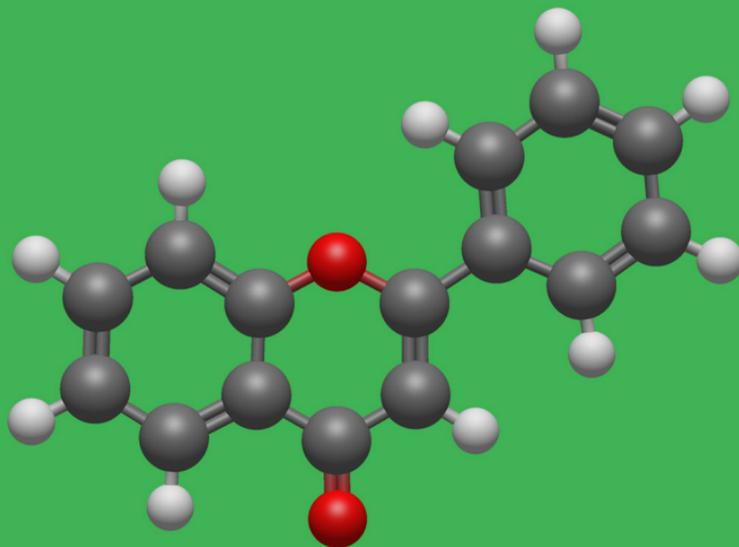


Giuseppe Buzzanca

FLAVONOIDI



Giuseppe Buzzanca

FLAVONOIDI

QUADERNI DI CHIMICA

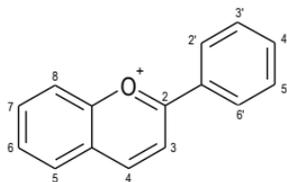
© 2023 GiBuzz' handbooks
In copertina: *Struttura 3D di un flavone*

INDICE

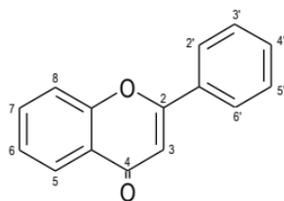
<u>Flavoni e flavonoidi</u>	4
<u>Flavoni</u>	6
<u>Antocianine</u>	11
<u>Isoflavoni</u>	17
<u>Flavanoni e flavonoli</u>	19

FLAVONI E FLAVONOIDI

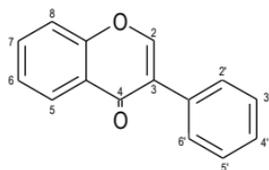
Alcune sostanze disciolte nel succo cellulare danno alle piante la colorazione dei loro fiori, delle bacche, dei frutti e delle foglie in autunno. In particolare le colorazioni blu e rossa sono dovute alle *antocianine*, sali di *flavilio*, mentre quelle gialle sono da attribuire alla presenza dei *flavoni*. *Flavoni* e *antocianine*, insieme agli *isoflavoni*, ai *flavonoli* (3-idrossiflavoni) ai *flavanoni* (2,3-diidro flavoni), e ai *calconi* (1,3-difenil-2-propen-1-one), che si trovano anch'essi nelle piante, costituiscono la famiglia dei *flavonoidi*.



catione flavilio



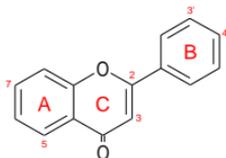
flavone



iso-flavone

I flavonoidi sono la classe più numerosa di sostanze naturali aventi l'ossigeno eterociclico.

La struttura chimica è basata su uno scheletro C₁₅ di atomi di carbonio composto da due anelli aromatici ed uno eterociclico. Un anello aromatico (A) risulta condensato con l'eterociclico (C) ed il terzo anello aromatico (B) collegato all'anello C in posizione 2. Essi hanno spesso dei gruppi ossidrilici, generalmente in posizione 3, 5; 7, 3', 4', e posseggono anche dei residui glicosidici.



I *calconi* non hanno l'anello eterociclico, ma sono composti carbonilici α - β insaturi e vengono definiti *flavonoidi a catena aperta*. Hanno, infatti, due anelli fenilici uniti ad una molecola di 2-propen-1-one.

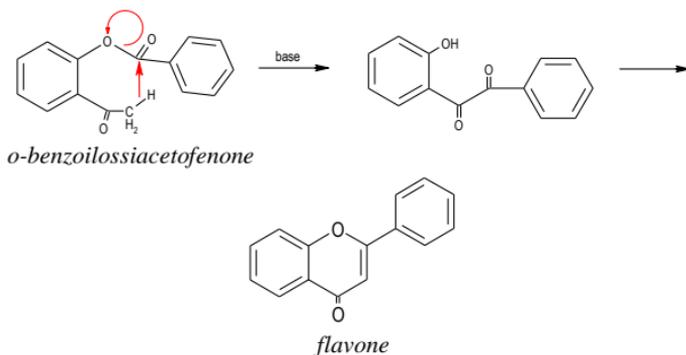


formule di risonanza del calcone

FLAVONI

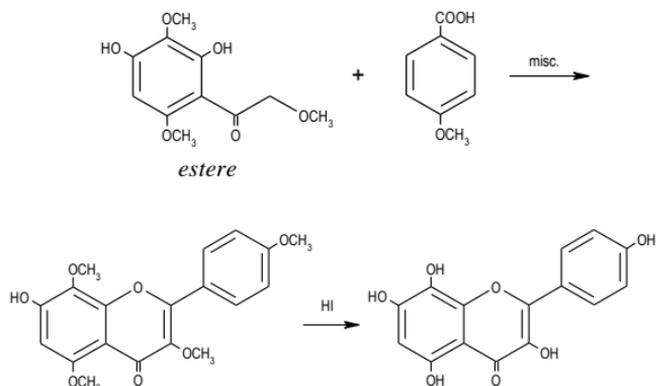
Sono molto diffusi nel regno vegetale come pigmenti gialli le cui molecole sono riconducibili a quella del *flavone* (2-fenilcromene-4-one).

La sintesi di numerosi flavoni è stata realizzata a partire da un o-ossibenzoilacetofenone, che ciclizza spontaneamente o per acidificazione. Un'altra possibilità è data dal riarrangiamento intramolecolare degli o-benzoilossiacetofenoni:



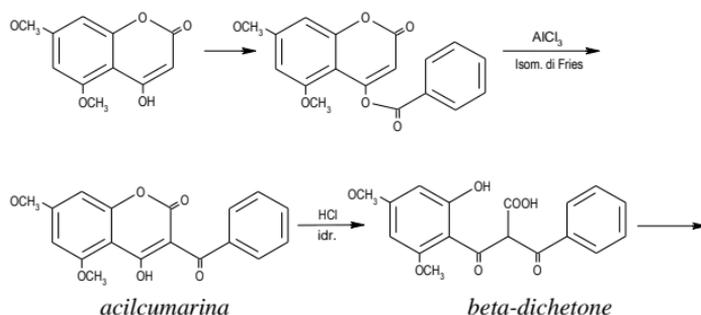
I gruppi ossidrilici vengono generalmente protetti trasformandoli in metileteri, benzileteri o metossi-metileteri. Una modificazione di questo metodo costituisce la sintesi di Kostanecki-Robinson, nella quale un beta-dichetone viene preparato e ciclizzato in un solo passaggio, per acilazione di un aceto-

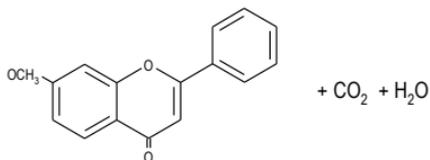
fenone, con anidride benzoica in presenza di benzoato sodico, possibilmente mediante il riarrangiamento dell'estere:



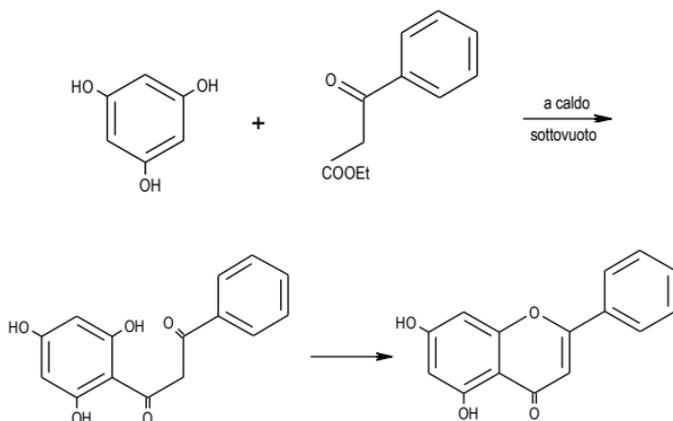
(*) misc. = anidride benzoica + benzoato sodico

Un'altra strada per preparare il beta-dichetone, consiste nell'idrolisi e nella decarbossilazione di una *acilcumarina*:



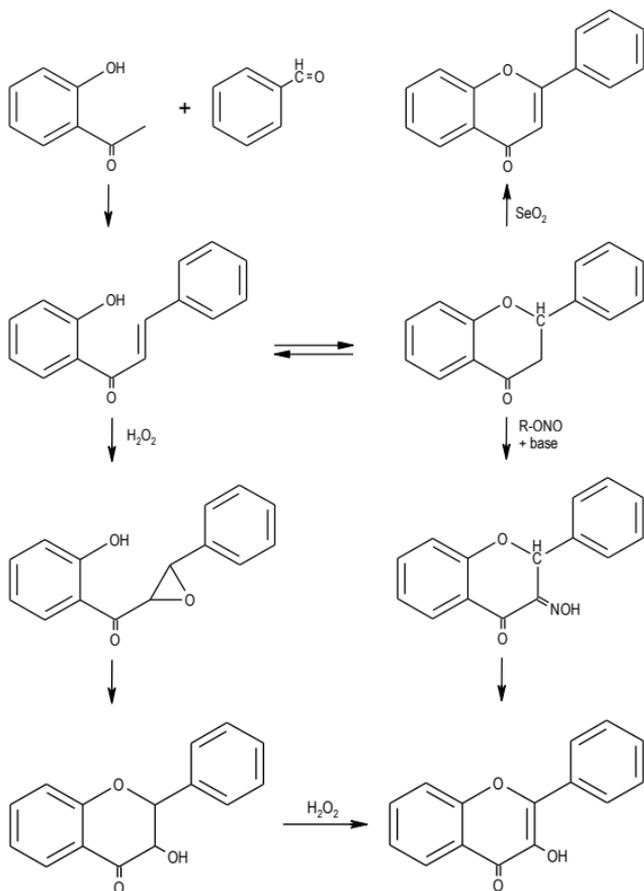


Flavoni semplici si preparano per via diretta:



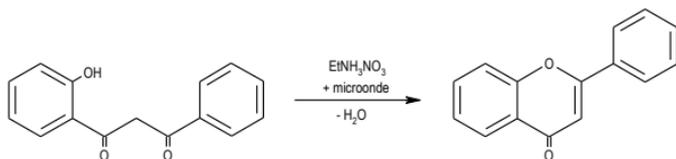
Infine si possono ottenere *flavoni* per ossidazione di *idrossicalconi*. I *calconi* (cinnamoilbenzeni) si preparano mediante condensazioni aldoliche; essi isomerizzano facilmente a *flavanoni*, che possono essere deidrogenati o nitrosati per dare *flavoni* o *flavonoli*. Lo schema di questa sintesi è il seguente: l'orto-idrossiacetofenone si fa condensare con un'aldeide aromatica e si ottiene l'idrossicalcone; questo ciclizza a *flavanone* che per ossidazione dà il *flavone*. Trattando il *flavanone* con R-ONO in

presenza di base, ed acidificando, si ottiene il *flavonolo*, che può essere anche preparato aggiungendo dell'acqua ossigenata all'*idrossicalcone*:



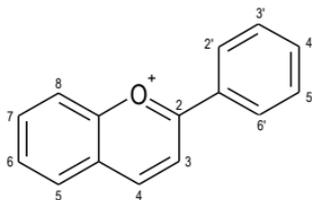
Un altro metodo consiste nella ciclizzazione di certi substrati 1,3-diaril-dichetoni; la particolarità del-

lo studio risiede nel fatto che si usino liquidi ionici come solventi ed esposizione a microonde per innescare la reazione. Dopo 50 secondi di esposizione, il composto iniziale si trasforma in *flavone*, con una resa dell'81%.



ANTOCIANINE

Nel 1913 Willstätter dimostrò che un'altra famiglia di composti era legata ai flavoni: le *antocianine*. Esse si possono considerare come glicosidi dei sali di *flavilio*. Queste molecole sono costituite da una molecola di benzene fusa con una di pirano, collegata a sua volta con un gruppo fenilico che può essere a sua volta legato a diversi sostituenti. Questa molecola complessa prende il nome di *catione flavilio* che è la struttura di base di tutte le *antocianine*. Le *antocianine* derivano dai rispettivi *agliconi* (*antocianidine*), da cui si differenziano per l'aggiunta di un gruppo glicosidico, di norma in posizione 5' e/o 3'.

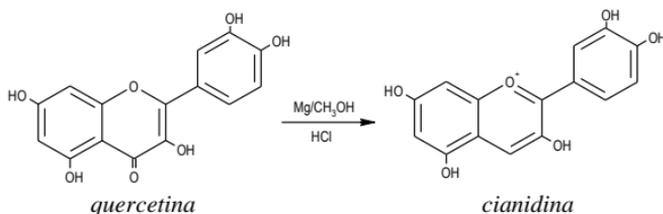


Le più frequenti in natura sono: la *delfinidina*, la *petunidina*, la *cianidina*, la *malvidina*, la *peonidina* e la *pelargonidina*, i cui nomi derivano dalle piante

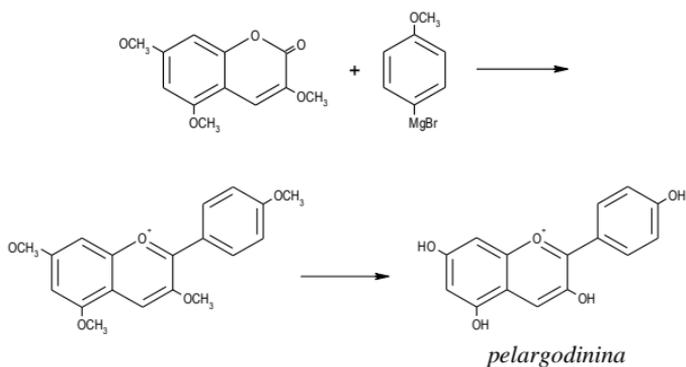
che ne sono ricche. Le più importanti sono riassunte nella seguente tabella:

Antocianidina	3'	4'	5'	3	5	6	7
Aurantidinina	-H	-OH	-H	-OH	-OH	-OH	-OH
6-idrossi-Cianidina	-OH	-OH	-H	-OH	-OH	-OH	-OH
Cianidina	-OH	-OH	-H	-OH	-OH	-H	-OH
6-idrossi-Delfinidina	-OH	-OH	-OH	-OH	-OH	-OH	-OH
Delfinidina	-OH	-OH	-OH	-OH	-OH	-H	-OH
Europinidina	-OCH ₃	-OH	-OH	-OH	-OCH ₃	-H	-OH
Tricetinidina	-OH	-OH	-OH	-H	-OH	-H	-OH
Luteolinidina	-OH	-OH	-H	-H	-OH	-H	-OH
Apigeninidina	-H	-OH	-H	-H	-OH	-H	-OH
Pelargonidinina	-H	-OH	-H	-OH	-OH	-H	-OH
Malvidina	-OCH ₃	-OH	-OCH ₃	-OH	-OH	-H	-OH
Peonidina	-OCH ₃	-OH	-H	-OH	-OH	-H	-OH
Petunidina	-OH	-OH	-OCH ₃	-OH	-OH	-H	-OH
Rosinidina	-OCH ₃	-OH	-H	-OH	-OH	-H	-OCH ₃

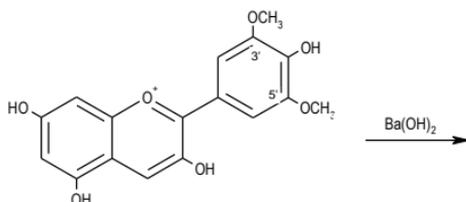
Per idrolisi acida delle antocianine finora isolate, si ottengono zuccheri e sali di poli-idrossi-2-fenilbenzopirilio che sono chiamati *antocianidine*; esse hanno intelaiatura che fu riconosciuta da Willstätter che mostrò come esse erano strutturalmente legate ai flavoni per riduzione della *querce-tina* a *cianidina*:

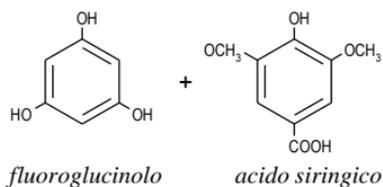


Inoltre egli dimostrò la struttura della *pelargonidinina* con la seguente sintesi (1914):

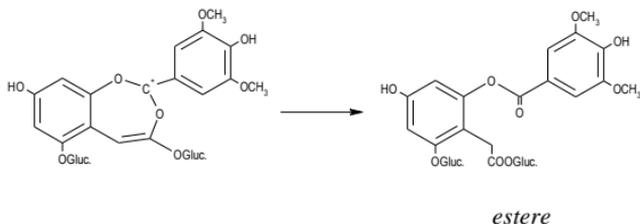
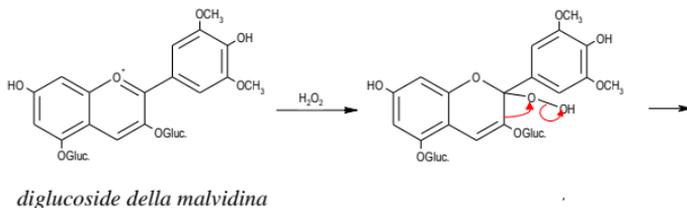


Il problema di individuare i gruppi glicosidici e metossilici nelle antocianine naturali fu risolto da Karrer (1927) che riuscì ad idrolizzare i pigmenti con idrossido di bario diluito e caldo. In queste condizioni i gruppi glicosidici e metossilici non venivano idrolizzati. Infatti la *malvina* diede *fluroglucinolo* (1,3,5-triidrossibenzene) ed acido siringico dimostrando che nella intelaiatura della *malvidina* i gruppi metossilici si trovavano in posizione 3' e 5'.

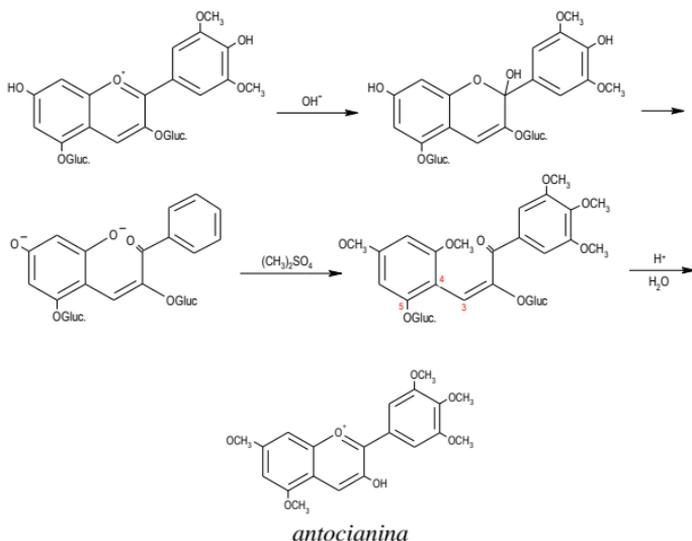




Il diglucoside della *malvidina* diede per ossidazione con perossido di idrogeno un diestere incolore: il *malvone*. Questo per idrolisi con alcali diluito e caldo diede acido siringico ed una mole di glucosio. Dato che il glucosile non era attaccato, in queste condizioni, il *malvone* doveva essere un estere del glucosio; quindi un gruppo glucosidico si doveva trovare sull'anello eterociclico, che si apriva nell'ossidazione formando poi l'*estere*:

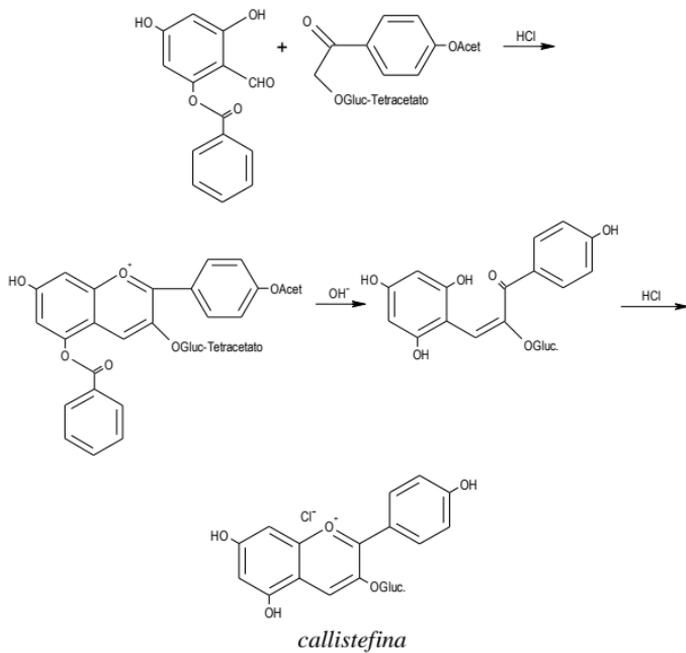


La metilazione della *malvina* in presenza di base seguita da idrolisi acida per rimuovere il glucosio, portò ad una *antocianina*:



Robinson nei 1934 vide che l'ossigeno piranico originale si metilava in questo processo, e fu chiaro che il gruppo ossidrilico in 5 diventava l'ossigeno del pirano nel prodotto finale, e quindi doveva portare il glucosio nel diglucoside della *malvidina*. In questo modo venne attribuita la struttura completa di questo diglucoside.

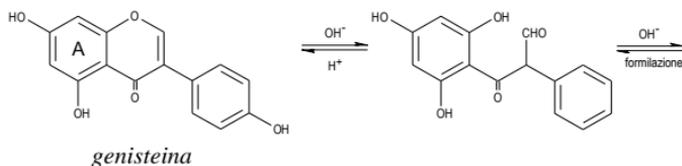
La sintesi di *antocianine* fu brillantemente studiata da Robinson alla fine del 1920. Il metodo principale usato è illustrato nella sintesi della *callistefina*, la prima antocianina che fu sintetizzata.

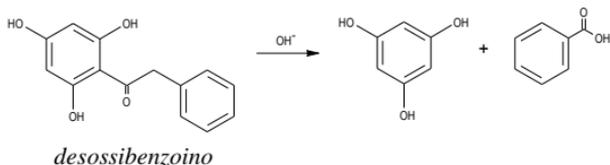


ISOFLAVONI

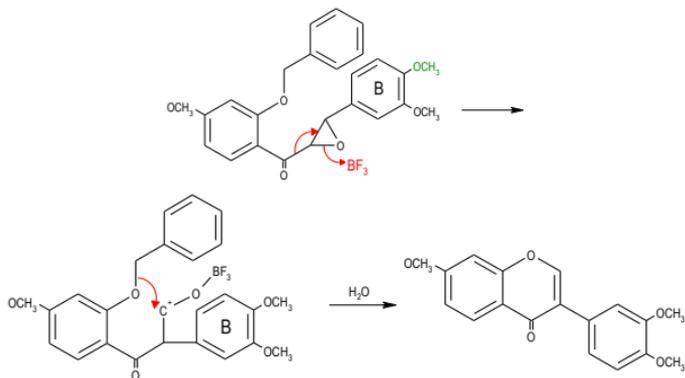
Molto simili ai flavoni nella struttura, nel comportamento chimico e spettrometrico, nonché nella biosintesi, vi sono gli *isoflavoni*. La struttura del primo composto riconosciuto appartenente a questa serie, la *genisteina*, fu dedotta nel 1910, in quanto per fusione con alcali si produsse fluoroglucinolo ed acido p-idrossifenilacetico.

Gli *isoflavoni* sono molto sensibili all'idrolisi alcalina, dando acido formico e un desossibenzoino. Se l'anello A è 5,7-diossidrilato, si ha una ulteriore scissione a *fluoroglucinolo* e acido arilacetico. L'inverso di questa scissione fornisce un metodo sintetico di preparazione dell'*isoflavone*; infatti il desossibenzoino può essere formilato ed il prodotto ciclizza, appunto, ad *isoflavone*:





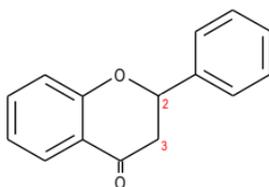
Un differente metodo di sintesi implica il riarrangiamento, catalizzato dagli acidi di Lewis, di certi *calconi* contenenti la funzione epossidica. Studi con molecole marcate hanno mostrato che il riarrangiamento implica la migrazione del gruppo acilico piuttosto che il gruppo arilico. Questo schema di apertura dell'eossido avviene solo quando nell'anello B c'è un gruppo p-metossilico:



Diversamente i *3-idrossiflavanoni* si formano come indicato a pag. 8.

FLAVANONI E FLAVONOLI

Basati sulla struttura dello scheletro di atomi di carbonio del capostipite *flavone*, dal punto di vista strutturale viene a mancare, rispetto a quest'ultimo, il doppio legame tra il carbonio 2 ed il carbonio 3, ottenendo un composto in forma ridotta.

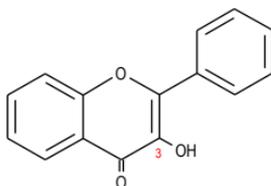


struttura del flavanone

Tipici esempi sono i composti amari e solubili presenti nell'epicarpo dei frutti del genere *Citrus* sotto forma di glicosidi. Sono state riconosciute proprietà antitumorali a molti *flavanoni* ma il loro utilizzo medico risulta limitato dalla costosa estrazione dai tessuti vegetali che li contengono. Per questo la possibilità dello sviluppo di farmaci a base di *flavanoni*, così come per molti altri composti naturali, è affidata alla scoperta di sintesi di laboratorio alternative all'estrazione naturale. Riguardo ai *flavanoni* si citano sintesi interessanti che impiegano catalizzatori chirali in grado di riprodurre trami-

te sintesi asimmetrica la stessa conformazione del prodotto naturale.

Anche i *flavonoli* sono composti di origine vegetale appartenenti alla classe dei *flavonoidi*, aventi come base il *3-idrossiflavone*. Sono distribuiti molto ampiamente nel regno vegetale, generalmente in angiosperme lignificate.



3-idrossiflavone

I *flavonoli* rispetto ai *flavoni* presentano un gruppo ossidrilico in posizione 3 dell'anello C, gruppo ossidrilico che può essere anche glicosilato. Di nuovo, al pari dei *flavoni*, anche i *flavonoli* sono molto vari per quello che riguarda l'idrossilazione e la metilazione, e, considerando i vari schemi di glicosilazione, i sono forse il sottogruppo più comune e ampio di *flavonoidi* nella frutta e verdura. Ad esempio, la *quercetina* è presente in moltissimi alimenti vegetali.

Tra i *flavonoli* più diffusi vi sono, infatti, la *quercetina* e il *quercitolo* che sono presenti nella *Ruta graveolens*, nel *Fagopyrum esculentum*, nel *Sambucus nigra* e moltissime altre piante; il *canferolo*

che si trova in *Sambucus nigra*, *Cassia senna*, *Equisetum arvense*, *Lamium album*, *Polygonum bistorta*.

In laboratorio, oltre a questi metodi di preparazione dei *flavonoidi*, ne esistono altri, più o meno complessi, che sfruttano:

- la reazione di Allan-Robinson
- la reazione di Algar-Flynn-Oyamada
- la sintesi di Auwers
- il riarrangiamento di Baker-Venkataraman
- il riarrangiamento di Wessely-Moser (1930).

Quest'ultimo è stato un importante strumento per decifrare la struttura di molti *flavonoidi*. Esso coinvolge la conversione del 5,7,8-trimetossiflavone in 5,6,7-triidrossiflavone con idrolisi dei gruppi metossilici in gruppi fenolici.