



## Synthesis of Chrysin Derivatives with Anti-Inflammatory Property, a Naturally Occurring Flavone

N.M. LIMA<sup>1</sup>\*, Larissa A. O. MENDES<sup>1</sup>, Sandra B.R. CASTRO<sup>2</sup>, Teresinha de Jesus A.S. ANDRADE<sup>3</sup>,  
Alessandra P. CARLI<sup>4</sup>, Caio Cesar S. ALVES<sup>4</sup> & M.V. ALMEIDA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora,  
6036-330, Juiz de Fora, MG, Brazil

<sup>2</sup> Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora,  
35010-177 Governador Valadares - MG, Brazil

<sup>3</sup> Núcleo de Investigação Aplicado às Ciências (NIAC),  
Instituto Federal do Maranhão, Maranhão, Brasil

<sup>4</sup> Instituto de Ciência, Engenharia e Tecnologia, Universidade Federal  
dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, 39803-371 Teófilo Otoni - MG, Brazil

**SUMMARY.** The use of flavonoids to treat inflammatory diseases has received special attention, especially due to its low toxicity and its strong antioxidant and anti-inflammatory effects. Thus, the aim of this study was to carry out structural modification and evaluate the anti-inflammatory potential of flavone chrysin analogues in order to develop more effective and less toxic molecules. A series of chrysin derivatives including 7-O-alkyl ether and aromatic esters were synthesized and tested *in vitro* against RAW264.7 cells line murine macrophages and for inhibition of inflammatory mediators. We assessed the cell viability and anti-inflammatory activity of four flavonoids, and found that chrysin showed high cytotoxicity for RAW 264.7 cells at all concentrations evaluated, the compound 7-(4-hydroxy-benzoyl)-5-dihydroxyflavone showed cell viability around 80% and the other compounds showed almost 100% cell viability. Concerning the inhibition of NO production, 5,7-dihydroxyflavone (1) reduced the concentration of this inflammatory mediator to 20% when compared to the control, while the 7-(3,5-dinitro-benzoyl)-5-dihydroxyflavone (2) reduced about 50% of NO production and the 7-(hexyloxy)-5-dihydroxyflavone (3) and 7-(4-hydroxy-benzoyl)-5-dihydroxyflavone (4) did not show significant effect in this assay. We propose that chrysin-derivatives may be a potential therapeutic agent for inflammation.

**RESUMEN.** El uso de flavonoides para tratar enfermedades inflamatorias ha recibido especial atención, especialmente por su baja toxicidad y sus fuertes efectos antioxidantes y antiinflamatorios. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue realizar modificaciones estructurales y evaluar el potencial antiinflamatorio de los análogos de flavona crisina para desarrollar moléculas más efectivas y menos tóxicas. Se sintetizó y probó *in vitro* una serie de derivados de crisina, incluidos 7-O-alquil éter y ésteres aromáticos, frente a macrófagos murinos de la línea celular RAW264.7 y para la inhibición de mediadores inflamatorios. Evaluamos la viabilidad celular y las actividades antiinflamatorias de cuatro flavonoides, y encontramos que la crisina mostró una alta citotoxicidad para las células RAW 264.7 en todas las concentraciones evaluadas, el compuesto 7-(4-hidroxi-benzoil)-5-dihidroxiflavona mostró viabilidad celular alrededor de 80 % y los otros compuestos mostraron casi 100% de viabilidad celular. En cuanto a la inhibición de la producción de NO, la 5,7-dihidroxiflavona (1) redujo la concentración de este mediador inflamatorio a un 20% en comparación con el control, mientras que la 7-(3,5-dinitro-benzoil)-5-dihidroxiflavona (2) redujo alrededor del 50 % de la producción de NO y la 7-(hexiloxi)-5-dihidroxiflavona (3) y la 7-(4-hidroxi-benzoil)-5-dihidroxiflavona (4) no mostraron un efecto significativo en este ensayo. Proponemos que los derivados de crisina pueden ser un potencial agente terapéutico para la inflamación.

**KEY WORDS:** anti-inflammatory, cell viability, chrysin, flavonoid, medicinal chemistry, natural products-

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: nerilsonmarques@gmail.com