



## SÍNTESE VERDE DE 1-FENIL-1,5-DIHIDRO-4H-INDAZOLONAS A PARTIR DA LUPULONA OBTIDA DO PELLETS DO LÚPULO

YORRANA CRISTINA SANTOS VIEIRA<sup>1</sup>; RAQUEL GUIMARÃES JACOB<sup>2</sup>;  
DANIELA HARTWIG<sup>3</sup>, GELSON PERIN<sup>4</sup>, JOSÉ EDMILSON RIBEIRO DO  
NASCIMENTO<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – [yorrana-c@live.com](mailto:yorrana-c@live.com)

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – [raquelgjacob@yahoo.com.br](mailto:raquelgjacob@yahoo.com.br)

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – [dani.hartwig@gmail.com](mailto:dani.hartwig@gmail.com)

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – [gelsonperin@yahoo.com.br](mailto:gelsonperin@yahoo.com.br)

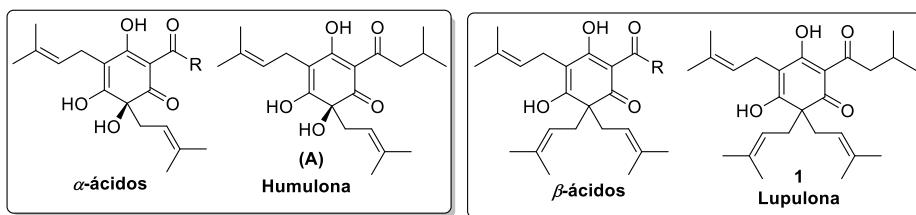
<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas – [jedmilsonrn@gmail.com](mailto:jedmilsonrn@gmail.com)

### 1. INTRODUÇÃO

O lúpulo (*Humulus lupulus L.*) é uma espécie pertencente à ordem das Rosales e à família Cannabaceae, o gênero *Humulus* apresenta três espécies, o *H. lupulus*, *H. japonicus* e o *H. yunnanensis*. No entanto, destas três espécies apenas o *H. Lupulus* é explorado comercialmente. O lúpulo é um ingrediente essencial na fabricação de cerveja e é o responsável por adicionar o sabor amargo e o aroma distinto da cerveja (DURELLO, 2019).

O sabor amargo e o aroma da cerveja são originados das resinas e dos óleos essenciais que são acumulados nas glândulas de lupulina das inflorescências femininas do lúpulo (TANIGUCHI, 2014). As resinas do lúpulo são compostas por muitas substâncias diferentes e podem ser divididas em duas subfrações principais: a primeira é a “resina macia” (fração solúvel em hidrocarbonetos de baixo ponto de ebulição, como hexano), a outra é a “resina dura” (fração insolúvel em hexano, mas solúvel em éter e MeOH frio) (TANIGUCHI, 2014).

Ambas as subfrações são constituídas por grupos de compostos chamados de  $\alpha$ -ácidos e  $\beta$ -ácidos. Os  $\alpha$ -ácidos são os compostos do lúpulo mais estudados são os encontrados na fração da resina mole. Esses  $\alpha$ -ácidos compreendem três congêneres principais, a Humulona (**A**), (**B**) Cohumulona e Adhumulona (**C**), que diferem em suas cadeias laterais do grupo acila (Figura 1). Da mesma forma, os  $\beta$ -ácidos, também consistem em três congêneres principais, são eles a Lupulona 1, Colupulona (**D**) e Adlupulona (**E**) (Figura 1), também são encontradas na fração da resina mole (TANIGUCHI et al., 2014). Entretanto, esses compostos ainda são pouco explorados como substrato em síntese orgânica.



R= (A)  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  = humulona  
(B)  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  = cohumulona  
(C)  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$  = adumulona

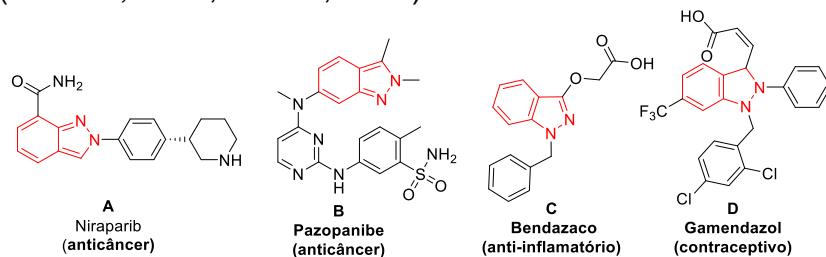
R= (1)  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  = lupulona  
(D)  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  = colupulona  
(E)  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$  = adlupulona

Figura 1 – Estruturas químicas dos  $\alpha$ -ácidos,  $\beta$ -ácidos, humulona **A** e lupulona 1.



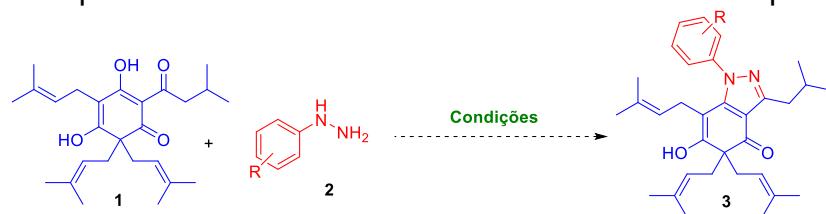
Outra classe de compostos que tem sido bastante estudada nos últimos anos são os compostos heterocíclicos nitrogenados e, os indazóis destacam-se como um dos seus principais representantes. Os indazóis são heterociclos nitrogenados fundidos com ampla aplicabilidade na área médica, pois estão presentes em muitas moléculas biologicamente, farmacologicamente ativas e em produtos naturais (ALI, 2013). Os indazóis são compostos caracterizados por apresentarem em sua estrutura química um biciclo que consiste na junção de um anel benzênico a um anel pirazínico (5 membros) que possui dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2.

Esse núcleo tem despertado interesse de muitos pesquisadores, pois são compostos amplamente usados na indústria farmacêutica e, estão presentes nas moléculas de diversos medicamentos comerciais (Figura 2) como, por exemplo, o Niraparib **A** que é um anticâncer e utilizado no tratamento do câncer de ovário, mama e próstata, Pazopanibe **B** usado como inibidor da tirosina quinase no tratamento de carcinoma celular renal, Bendazaco apresenta propriedades anti-inflamatórias e Gamendazol, que é um potente candidato a contraceptivo masculino. (ZHANG, 2018; DONG, 2018).



**Figura 2:** Exemplos de indazóis com atividade biológica.

Deste modo, o objetivo deste trabalho é realizar a síntese de 1-fenil-1,5-dihidro-4*H*-indazolonas **3** através da reação entre a lupulona **1** e a fenilidrazina **2**, utilizando condições reacionais verdes (Esquema 1), com o intuito de sintetizar novos indazóis funcionalizados que podem apresentar atividades biológicas promissoras. Desta forma, obter novos produtos com maior valor agregado a partir de matéria-prima de fonte renovável como a biomassa do lúpulo.



**Esquema 1:** Objetivo de síntese de 1-fenil-1,5-dihidro-4*H*-indazolonas **3**.

## 2. METODOLOGIA

### 2.1. Metodologia para a obtenção da Lupulona.

Obtenção da lupulona. A resina macia foi preparada de acordo com um método relatado anteriormente por TANIGUCHI *et al.* (2014) a partir dos pellets de lúpulo T-90 Amarillo da empresa BarthHaas®. Após a obtenção da resina macia, a mistura contendo a lupulona foi purificada por coluna cromatográfica de

sílica gel usando hexano/acetato de etila como eluente (98:2), a lupulona foi obtida com 3% de rendimento (m/m).

## 2.2. Metodologia para a síntese de 1-fenil-1,5-dihidro-4H-indazolonas

Em um balão tubo de ensaio, foram adicionados a lupulona **1** (0,5 mmol), enilidrazina **2a** (0,5 mmol) e  $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$  (30 mol%) como suporte catalítico em meio livre de solvente. Então, a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura de 60 °C por 20 horas (Esquema 2). A formação do produto **3a** foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), o tempo reacional foi determinado quando foi verificado o consumo total do substrato **1**. Após a reação, o produto foi diretamente purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, sem a necessidade de prévia extração, usando hexano/acetato de etila como eluente (94:4). Assim, o produto puro obtido é líquido de coloração amarelada e apresenta um odor agradável.



**Esquema 2:** Síntese de 1-fenil-1,5-dihidro-4H-indazolonas **3a**.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

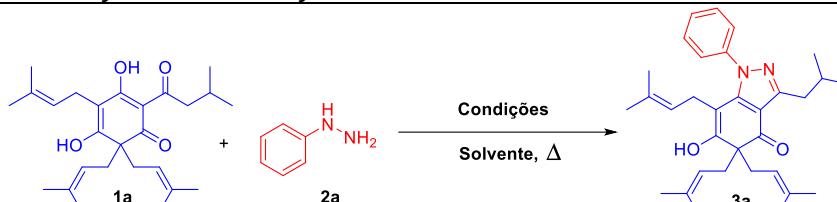
Inicialmente, foi realizada, a partir dos pellets do lúpulo, a obtenção do substrato de partida, a lupulona **1** por meio do uso de uma metodologia já descrita na literatura por TANIGUCHI *et al.*, (2014). Em seguida, em um tubo de ensaio, foram adicionados a lupulona **1** (0,5 mmol) e a fenilidrazina **2a** (0,5 mmol) sem a adição de solvente e de catalisador. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura de 25 °C por 24 horas. Nessas condições reacionais não foi verificado a formação do produto desejado **3a** (Tabela 1, Linha 1). Na sequência, foi testada a influência do uso de diferentes solventes na reação, onde foram usados solventes como o glicerol, PEG-400 e DMSO, essas reações levam à decomposição do material da lupulona **1**, provavelmente devido a reações de isomerização, não permitindo a formação do produto desejado **3a**, (Tabela 1, linhas 2-4).

Dando sequência ao estudo de otimização das condições reacionais, foi estudada a influência do suporte catalítico  $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ (30 mol%) na reação. Inicialmente, utilizou-se  $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ (30 mol%) (0,02g), na ausência de solvente à temperatura de 25 °C, durante 24 horas. Após a purificação por coluna cromatográfica, obteve-se 20% de rendimento do produto **3a** (Tabela 1, Linha 5). Com o intuito de melhorar o rendimento desta reação, foi aumentada a temperatura para 60 °C, mantendo as outras condições reacionais. Para nossa satisfação houve um aumento significativo no rendimento para 51% em 20h de reação (Tabela 1, Linha 6). No entanto, quando a reação foi realizada a 100 °C, o rendimento da reação diminuiu para somente 31%.

Para concluir, foi estudada a influência da estequiometria entre os reagentes, onde foi realizada uma reação usando excesso de 20 mol% de fenilidrazina **2a** (0,6 mmol). Nessas condições reacionais o produto desejado foi obtido em 75% de rendimento. O composto sintetizado foi caracterizado por análises de espectrometria de massas (MS), espectroscopia de ressonância

magnética nuclear de hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H), carbono-13 (RMN <sup>13</sup>C), HMQC, HMQC, COSY e nitrogênio-15 (RMN <sup>15</sup>N).

**Tabela 1.** Otimização das condições reacionais.



Linha	1 (mmol)	2 (mmol)	Catalisador (mol %)	Solvente (mL)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	0,50	0,5	--	--	25	24	--
2	0,50	0,50	--	Glicerol	50	24	--
3	0,50	0,50	--	PEG-400	50	24	--
4	0,50	0,50	--	DMSO	25	24	--
5	0,50	0,50	SiO <sub>2</sub> /ZnCl <sub>2</sub> (30)	--	25	24	20
6	0,50	0,50	SiO <sub>2</sub> /ZnCl <sub>2</sub> (30)	--	60	20	51
7	0,50	0,50	SiO <sub>2</sub> /ZnCl <sub>2</sub> (30)	--	100	20	31
<b>8</b>	<b>0,50</b>	<b>0,60</b>	SiO <sub>2</sub> /ZnCl <sub>2</sub> (30)	--	<b>60</b>	<b>20</b>	<b>75</b>

<sup>a</sup> Reação realizada utilizando a lupulona 1, fenilidrazina 2a em 0,5 mL de solvente e catalisador (mol%). <sup>b</sup> Rendimento do produto isolado.

#### 4. CONCLUSÕES

Considerando o objetivo proposto e analisando os resultados obtidos, podemos concluir que foi possível desenvolver uma metodologia simples, eficiente e ambientalmente verde para a síntese das 1-fenil-1,5-dihidro-4H-indazolonas. O SiO<sub>2</sub>/ZnCl<sub>2</sub> provou ser um suporte catalítico eficaz proporcionando um bom rendimento do produto 3a. Cabe-se destacar que descrevemos pela primeira vez uma metodologia para preparação dos indazóis derivados da lupulona. Além disso, a reação ocorre na ausência de solventes e se procede com condições brandas de reação, seguindo os princípios da química verde. Nesse sentido, ainda estão sendo desenvolvidos estudos de otimização para melhorar o rendimento, para posteriormente realizar o estudo da variação do escopo reacional. Além disso, estes o composto sintetizado pode apresentar atividades biológicas.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALI, N. A. S.; DAR, B. A; PRADHAN, V.; FAROOQUI, M. Chemistry and Biology of Indoles and Indazoles: A Mini-Review. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v.13, p.1792-1800, 2013.
- DONG, J.; ZHANG, Q.; WANG, Z.; HUANG, G.; LI, S. Recent advances in the development of indazole-based anticancer agents. **ChemMedChem**, v.13, n.15, p.1490-1507, 2018.
- DURELLO, R. S.; SILVA, L. M.; BOGUSZ, S. Química do lúpulo. **Química Nova**, v.42, n.8, p.900-919, 2019.
- TANIGUCHI, Y.; TANIGUCHI, H.; YAMADA, M.; MATSUKURA, Y.; KOIZUMI, H.; FURIHATA, K.; SHINDO, K. Analysis of the components of hard resin in hops (*Humulus lupulus L.*) and structural elucidation of their transformation products formed during the brewing process. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.62, n.47, p.11602–11612, 2014.
- ZHANG, S. G.; LIANG, C. G.; ZHANG, W. H. Recent advances in indazole-containing derivatives: synthesis and biological perspectives. **Molecules**, v. 23, n. 11, p. 2783-2823, 2018.