

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

YORRANA CRISTINA SANTOS VIEIRA¹; RAQUEL GUIMARÃES JACOB²;
DANIELA HARTWIG³, GELSON PERIN⁴, JOSÉ EDMILSON RIBEIRO DO
NASCIMENTO⁵

¹Universidade Federal de Pelotas – yorrana-c@live.com

²Universidade Federal de Pelotas – raquelgjacob@yahoo.com.br

³Universidade Federal de Pelotas – dani.hartwig@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – gelsonperin@yahoo.com.br

⁵Universidade Federal de Pelotas – 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 σ -ácidos e β -ácidos. Os α -ácidos são os compostos do lúpulo mais estudados são os encontrados na fração da resina mole. Esses α -ácidos compreendem três congêneres principais, a Humulona (A), Cohumulona e Adhumulona (C), que diferem em suas cadeias laterais do grupo acila (Figura 1). Da mesma forma, os β -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.

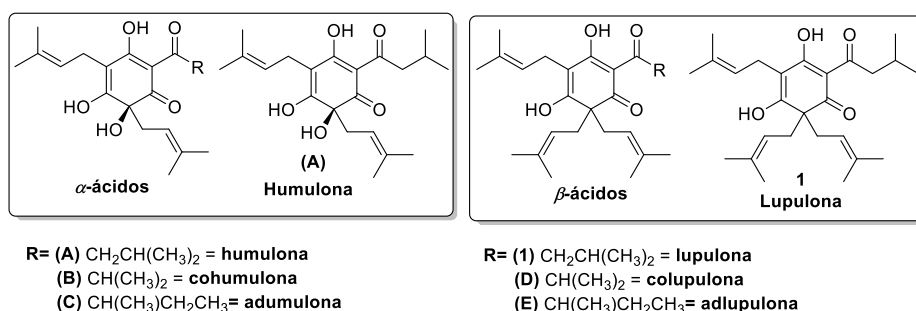


Figura 1 – Estruturas químicas dos σ -ácidos, β -ácidos, humulona A e lupulona 1.

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).

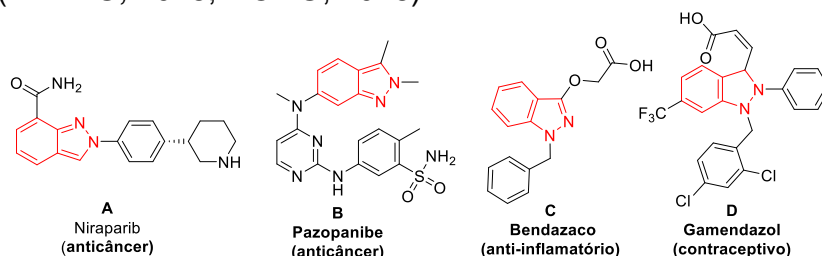
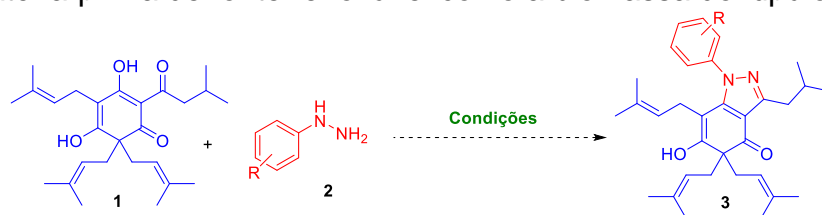


Figura 2: Exemplos de indazóis com atividade biológica.

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

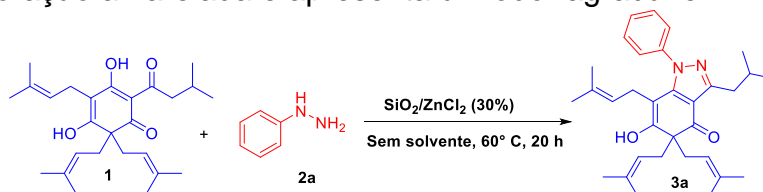
2.1. Metodologia para a obtenção da Lupulona.

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-indazonas

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-indazonas **3a**.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

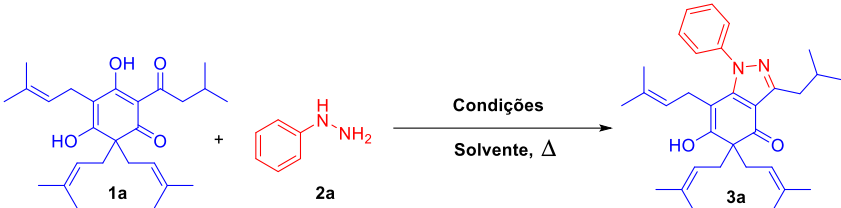
Inicialmente, foi realizada, a partir dos pellets do lúpulo, a obtenção do substrato de partida, a lupulona **1** por meio do uso de uma metodologia já descrita na literatura por TANIGUCHI *et al.*, (2014). Em seguida, em um tubo de ensaio, foram adicionados a lupulona **1** (0,5 mmol) e a fenilidrazina **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 ^1H), carbono-13 (RMN ^{13}C), HMQC, COSY e nitrogênio-15 (RMN ^{15}N).

Tabela 1. Otimização das condições reacionais.



Linha	1 (mmol)	2 (mmol)	Catalisador (mol %)	Solvente (mL)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
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 ₂ /ZnCl ₂ (30)	--	25	24	20
6	0,50	0,50	SiO ₂ /ZnCl ₂ (30)	--	60	20	51
7	0,50	0,50	SiO ₂ /ZnCl ₂ (30)	--	100	20	31
8	0,50	0,60	SiO ₂ /ZnCl ₂ (30)	--	60	20	75

^a Reação realizada utilizando a lupulona **1**, fenilidrazina **2a** em 0,5 mL de solvente e catalisador (mol%). ^b 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-4*H*-indazolonas. O SiO₂/ZnCl₂ 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.