

Síntese em fase sólida de derivados do limoneno.

Cedric S. Graebin¹ (PG), Jones Limberger² (PG), Rômulo do Canto¹ (IC), Ricardo G. da Rosa² (PQ), Vera L. Eifler-Lima^{*1} (PQ).

¹Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal/LaSOM, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, RS; ² Lab. de Catálise por Metais de Transição, Instituto de Química/UFRGS, Porto Alegre, RS (e-mail: eifler@farmacia.ufrgs.br).

Palavras Chave: Limoneno, síntese em fase sólida, resina Merrifield.

Introdução

O limoneno **1** é um monoterpeneo presente nos óleos essenciais, particularmente abundante nas frutas cítricas. Algumas propriedades farmacológicas deste composto têm sido investigadas, revelando-o como um interessante candidato a protótipo de fármacos devido, sobretudo, às propriedades farmacológicas relatadas (ex: antitumoral, antimicrobiano, antiparasitário)¹. Testes *in vitro* realizados anteriormente revelaram inibição a microorganismos Gram-negativos e Gram-positivos². Em continuação a estes estudos, objetivamos nesse trabalho a criação de diversidade com a síntese em fase sólida de derivados inéditos do limoneno. Vários protocolos foram utilizados para a otimização das reações, bem como o monitoramento (IV), uma vez que grande parte das reações em fase sólida não são monitoradas.

Resultados e Discussão

O limoneno **1** (figura 1) foi seletivamente hidroformilado na porção isopreno com excelente rendimento, usando $RhHCO(PPh_3)_3$ como catalisador. O aldeído **2** foi submetido à aminação reductiva com a amina-acoplada à resina Merrifield **3** (RM) gerando o éster-acoplado **4**. O éster **4** foi epoxidado a **5** com *m*-CPBA e posteriormente submetido à ação de diferentes nucleófilos (aminas e/ou azida) para a formação de **7** e liberação da resina do produto **8**. Paralelamente, o epóxido **5** foi clivado da resina em meio básico para gerar o éster **6**. Tendo realizado essas reações com sucesso, foi testado o protocolo com o óxido de limoneno hidroformilado **10**, para formar o intermediário **5**.

O éster **13** foi gerado a partir do acoplamento da RM **11** ao éster bromoacético **12** sob irradiação de microondas em apenas 10 minutos (figura 2), contrariamente à literatura que preconiza tempos superiores (16 h). O éster-acoplado **12** foi N-alquilado com diferentes aminas em forno de microondas. Todas as reações em fase sólida foram monitoradas e tiveram seus tempos reacionais determinados através do uso do infravermelho.

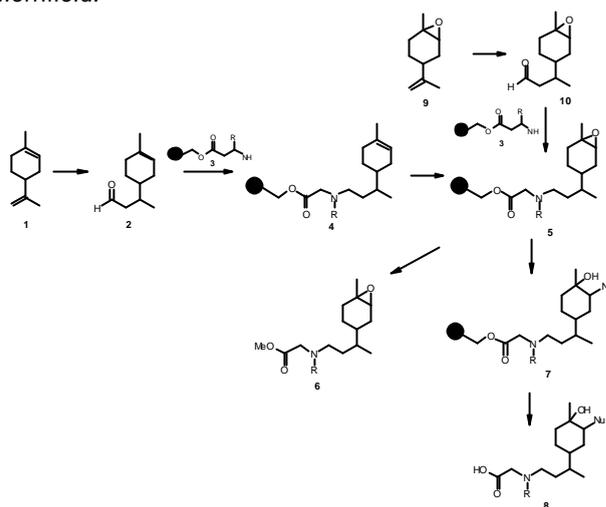


Figura 1. SOFS de derivados do limoneno.

Figura 2. Funcionalização da resina Merrifield.

Conclusões

O limoneno demonstrou ser um excelente *scaffold* para a geração de uma quimioteca por síntese em fase sólida. O uso de microondas acelera ainda mais estas reações conforme monitoramento realizado por IV.

Agradecimentos

CAPES pelas bolsas de mestrado e doutorado.

¹ Mônica O. Duarte. Trabalho de Conclusão, Faculdade de Farmácia/UFRGS, Porto Alegre, RS, **2004**, e referências citadas.

² Graebin, C. S.; Limberger, J.; Rosa, R. G.; Eifler-Lima, V. L.; The use of Limonene and Limonene Oxide as building-block for Solid-Phase Combinatorial Synthesis (SPCS). The 2nd Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry, Rio de Janeiro, **2004**.

³ Foca, C. M.; Barros, H. J. V.; dos Santos, E. N.; Gusevkaya, E. V.; Bayón, J. C.; *New J. Chem.* **2003**, 27, 533.

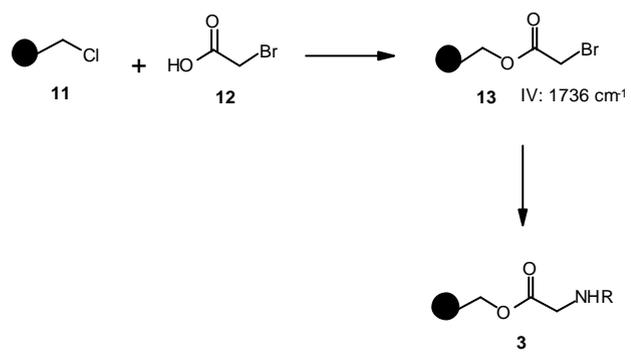


Figura 2. Funcionalização da resina Merrifield.