

Proteções de aminas por reações em fluxo na síntese de metabólitos ativos do tamoxifeno

Flávia R. de Aquino* (IC), Amanda A. Barboza (IC), Diogo Oliveira-Silva (PQ)

*fraquino@unifesp.br

Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas; Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema

Palavras Chave: proteção, aminas, reações em fluxo, tamoxifeno, endoxifeno

Introdução

O tamoxifeno (TAM, CAS: 10540-29-1) é um fármaco de ação antiestrogênica amplamente utilizado no tratamento e prevenção do câncer de mama. Seus metabólitos também são ativos, com destaque para o 4-hidroxi tamoxifeno (4-HO-TAM) e o 4-hidroxi-N-desmetil tamoxifeno (endoxifeno)¹ e se recomenda monitorar seus níveis plasmáticos durante o tratamento. Alguns destes compostos não são disponíveis comercialmente² e embora descritas na literatura, suas sínteses apresentam baixos rendimentos e incoerências experimentais.³⁻⁴

Neste trabalho apresentamos os resultados do uso de reações em fluxo⁵ como alternativa na preparação de um dos blocos de construção do 4-HO-TAM e do endoxifeno em rotas sintéticas convergentes (Figura 1).

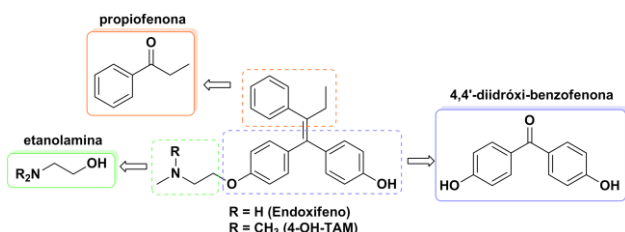


Figura 1. Blocos de construção para a síntese do 4-HO-TAM e do endoxifeno.

Resultados e Discussão

Um passo chave da estratégia de síntese abordada é a proteção dos derivados de etanolamina com Boc₂O em DCM/TEA (Figura 2).

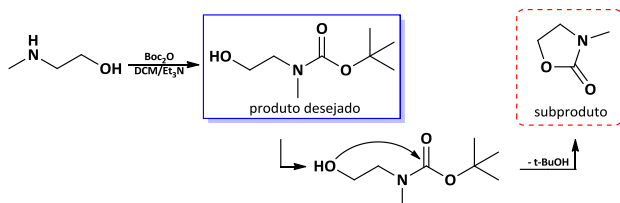


Figura 2. Preparação do carbamato derivado da etanolamina e proposta de degradação.

O rendimento da proteção dos derivados de etanolamina foi comprometido pela formação do carbamato cíclico (subproduto), o que foi

comprovado pela degradação do produto (N-Boc-N-metil-aminoetanol) em DCM/KOH.

Com a intenção de reduzir a taxa de formação do subproduto, elegeu-se a metodologia de reações em fluxo como processo alternativo.

Foram preparados leitos de reação em colunas cromatográficas abertas e a partir de colunas de CLAE (250 x 4,6 mm) preenchidas com K₂CO₃.

Após a evaporação do solvente, constatou-se que a formação do produto foi praticamente quantitativa e não havia indicativos do carbamato cíclico.

Para estudar extensão e eficiência do procedimento proposto, realizamos ensaios de proteção de diferentes aminas (Figura 3).

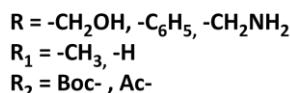
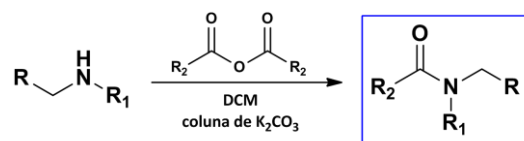


Figura 3. Proteção de aminas por reação em fluxo.

O andamento das reações foi acompanhado por CCD e em todos os casos foi observada a formação do produto de acilação como única substância em quantidade significativa. A conversão e a caracterização dos produtos brutos foram realizadas por CLAE-UV/Vis, LC-MS, GC-MS e RMN.

Conclusões

O uso da metodologia em fluxo diminuiu o tempo de reação e aumentou o rendimento final. O estudo continua em andamento e o uso de reações em fluxo será explorado como alternativa nas demais etapas de síntese dos metabólitos do tamoxifeno.

Agradecimentos

Shimadzu do Brasil e Grupo Fleury.

¹ Stearns, V. et al. *J. Natl. Cancer Inst.* **2003**, 95, 1758. ² Lee, K. H. et al. *J. Chromatog. B* **2003**, 791, 245. ³ Johnson, M. D. et al. *Breast Cancer Res. Treat.* **2004**, 85, 151. ⁴ Ogawa, K. et al. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 911. ⁵ Webb, D. et al. *Chem. Science* **2010**, 1, 675.