

## Nova estratégia para a síntese total do endoxifeno

**Amanda A. Barboza (IC), Diogo Oliveira-Silva (PQ)\***

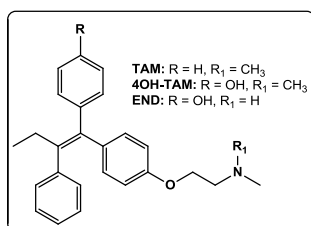
e-mail: amanda.aline@unifesp.br

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

Palavras Chave: tamoxifeno, síntese total, endoxifeno

### Introdução

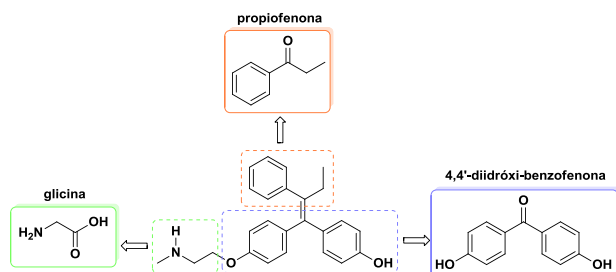
O tamoxifeno (TAM, CAS: 10540-29-1) é um fármaco de ação antiestrogênica, amplamente utilizado no tratamento e prevenção de câncer de mama. Seus metabólitos (4-hidroxi-tamoxifeno – 4OH-TAM e endoxifeno - END) também são ativos, com destaque para o END que apresenta afinidade pelos receptores de estrogênio 8 vezes maior que o precursor (TAM).<sup>1</sup> Recomenda-se o monitoramento dos níveis plasmáticos destes metabólitos durante o tratamento, entretanto alguns destes compostos não estão disponíveis comercialmente.<sup>2</sup> Embora algumas rotas de preparação estejam descritas na literatura, os rendimentos são baixos e envolvem incoerências experimentais.<sup>3-4</sup>



O objetivo deste trabalho é apresentar uma nova estratégia sintética para o endoxifeno, como alternativa eficiente e exequível para a obtenção dos metabólitos ativos do tamoxifeno.

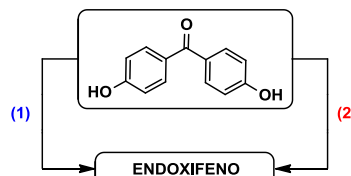
### Resultados e Discussão

Todas as rotas sintéticas descritas na literatura abordam o uso de derivados do etileno (etano 1,2-dialogenado e derivados da etanolamina). A nova abordagem aqui apresentada usa a glicina como material de partida para um dos blocos de construção, como apresentado na **Figura 1**.



**Figura 1:** Esquema retrossintético do endoxifeno

Dentre as diferentes combinações de união dos blocos de construção possíveis para a obtenção do endoxifeno por esta estratégia, foram selecionadas duas sequências (**Figura 2**).



1: a) TiCl<sub>4</sub>/Zn/propiofenona, b) N-Formil-GLY/cloreto de pivaloíla, c) NaBH<sub>4</sub>/I<sub>2</sub>  
 2: a) N-Formil-GLY/cloreto de pivaloíla, b) TiCl<sub>4</sub>/Zn/propiofenona, c) NaBH<sub>4</sub>/I<sub>2</sub>

**Figura 2:** Vias sintéticas do endoxifeno

O andamento das reações foi acompanhado por CCD e a confirmação dos produtos formados, pureza e caracterização foram feitas utilizando as seguintes técnicas: LC-PDA-MS, RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, e ponto de fusão.

O acoplamento entre os blocos de construção aromáticos (reação de McMurry, etapa a – via 1) foi realizado com rendimento semelhante à literatura (70%). A metodologia mais eficiente para acoplar a N-formil-GLY à hidroxila fenólica foi empregando cloreto de pivaloíla em piridina sob aquecimento. Este protocolo foi utilizado em ambas as vias de síntese (etapa b, via 1 e etapa a, via 2) com sucesso. As análises de LC e RMN confirmaram a obtenção do produto da etapa b (via 1) na proporção de 1:1 (E:Z). Após a etapa de redução (c, via 1), a formação do endoxifeno foi confirmada por LC-MS.

### Conclusões

A obtenção do endoxifeno (E:Z, 1:1) comprovou a eficiência da rota sintética alternativa apresentada. As etapas finais de redução e purificação da via sintética 1 ainda estão sendo otimizadas. Os experimentos relacionados à via 2 permitirão avaliar a formação preferencial dos isômeros E/Z após a reação de McMurry. Os compostos sintetizados serão utilizados em estudos de farmacocinética, biodisponibilidade e metabolismo.

### Agradecimentos

Shimadzu do Brasil e FINEP.

<sup>1</sup>(a) Stearns, V. et al. *J. Natl. Cancer Inst.* **2003**, *95*, 1758. (b) Yu, Donna D.; Forman, Barry M.. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9489.

<sup>2</sup>Lee, K. H. et al. *J. Chromatog. B* **2003**, *791*, 245.

<sup>3</sup>Johnson, M. D. et al. *Breast Cancer Res. Treat.* **2004**, *85*, 151.

<sup>4</sup>Ogawa, K. et al. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 911.