

Estudos visando à síntese de análogos quirais do endoxifeno

**Evandro de A. Rocha (IC), Amanda A. Barboza (IC), Alessandro Rodrigues (PQ),
Diogo Oliveira-Silva (PQ)***

*evandro.azevedo@unifesp.br , dosilva@unifesp.br

Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas (ICAQF), UNIFESP - Campus Diadema

Palavras Chave: neoplasias mamárias, tamoxifeno, aminoácidos

Abstract

Studies toward the synthesis of chiral analogues of the endoxifen. Endoxifen is the most active metabolite of tamoxifen. Our work shows a new strategy to prepare chiral analogues using amino acids.

Introdução

O tamoxifeno é um dos principais antineoplásicos utilizado como adjuvante no tratamento do câncer de mama. Embora seja bem tolerado, o desconforto causado pelos efeitos adversos do tamoxifeno compromete a adesão ao tratamento. O endoxifeno é o seu principal metabólito, e se destaca pela afinidade pelo receptor de estrogênio ser maior que o próprio precursor.¹

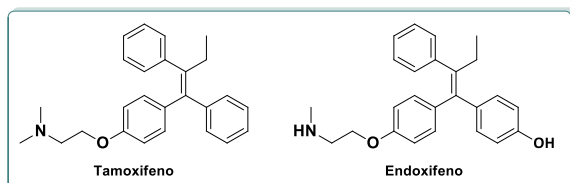


Figura 1. Estrutura do tamoxifeno e do endoxifeno

O objetivo deste estudo é a preparação de análogos quirais do endoxifeno usando aminoácidos em uma nova estratégia sintética, a fim de se obter um protocolo antitumoral alternativo, mais eficaz e menos nocivo.

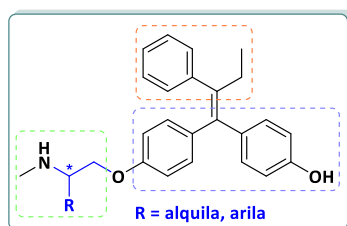
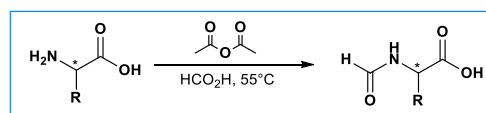


Figura 2. Estrutura geral dos análogos propostos

Resultados e Discussão

O planejamento sintético envolve três blocos de construção: propiofenona, diidróxibenzofenona e aminoetoxila, onde este último é derivado de aminoácidos enantiomericamente puros que passaram por *N*-formilação na presença de ácido fórmico e anidrido acético (Esquema 1).

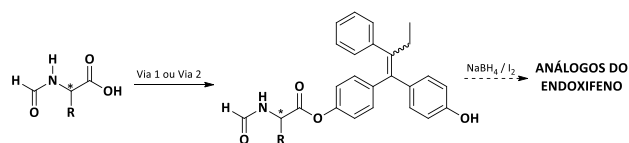


Esquema 1. Formilação de aminoácidos

Tabela 1. Obtenção dos aminoácidos formilados

Aminoácido	Rendimento	P.F.(°C)	CAS
Glicina	78%	145,2-148,8	2491-15-8
L-Fenilalanina	68%	166,7-168,3	4278-95-6
L-Prolina	>99%	óleo	13200-83-4
L-Valina	70%	150,3-153,7	2812-32-0
D-Valina	74%	149,8-153,4	44898-49-9

Duas combinações de união dos blocos foram consideradas: vias 1 e 2 (Esquema 2).



Via 1: (a) diidróxibenzofenona, EDC/DMAP (b) Zn/TiCl₄, propiofenona
Via 2: (a) Zn/TiCl₄, propiofenona (b) diidróxibenzofenona, EDC/DMAP

Esquema 2. Vias sintéticas do endoxifeno^{2,3}

As reações com *N*-formil-glicina pela via 1 obtiveram rendimentos em torno de 50%, enquanto pela via 2 em torno de 75%. O acoplamento com os demais aminoácidos está em andamento, e as análises por HPLC mostraram a presença dos produtos desejados. Pretende-se também observar a influência dos grupos quirais na configuração da ligação dupla após a reação de McMurry.

Conclusões

Esta nova metodologia é uma alternativa para a obtenção de análogos quirais do endoxifeno empregando aminoácidos. As reações de formilação obtiveram seus rendimentos condizentes com a literatura, e os resultados preliminares confirmam que a metodologia é promissora.

Agradecimentos

FAPESP (Processo 2015/20588-8)

¹Goetz, M. P.; Loprinzi, C. L., *J. Natl. Cancer Inst.* **2003**, *95* (23), 1734-1735. ²Han, S. Y.; Kim, Y. A., *Tetrahedron* **2004**, *60* (11), 2447-2467. ³Yu, D. D.; Forman, B. M., *J Org Chem* **2003**, *68* (24), 9489-9491.