

## Reações Catalíticas de Acoplamento: Aplicação na Síntese Seletiva do (Z)-Tamoxifeno

Mauro Neves Muniz\*(PQ), Adriano Lisboa Monteiro(PQ), Carolina Menezes Nunes(PG), Filipe Hahn(IC).

muniz@libertysurf.fr

Grupo de Catálise Molecular - Instituto de Química - UFRGS - Av. Bento Gonçalves 9500, Porto Alegre RS - 91501-970.

Palavras Chave: Ariltilenos, Suzuki, Paladaciclo, Tamoxifeno.

### Introdução

Os ariltilenos são muito importantes como precursores na síntese de novos materiais poliméricos, anti-inflamatórios, herbicidas, protetores solares e agentes anti-asma. Além disso, ariltilenos tri e tetra substituídos possuem atividades biológicas diversas. Por exemplo, o (Z)-Tamoxifeno é um medicamento muito usado no tratamento do câncer do seio, tem um alto poder "anti-estrogênico", sendo regulador do hormônio estrogênio, responsável pelo crescimento das células cancerígenas;<sup>1</sup> o Toremifene que também é anticarcinogênico;<sup>2</sup> o Raloxifene que tem ação no tratamento da osteoporose<sup>3</sup> e o Clomifene que atua nos problemas de fertilidade.<sup>4</sup>

Compostos com esse tipo de estrutura têm apresentado grande interesse científico, pelo seu potencial como fármaco. A figura 1 mostra a estrutura do (Z)-Tamoxifeno. Para a maioria dessas moléculas, como é o caso da molécula do Tamoxifeno, apenas um dos isômeros possui atividade biológica. No caso do Tamoxifeno o seu isômero E possui atividade oposta, ou seja, é estrogênico, favorecendo o crescimento das células cancerígenas.

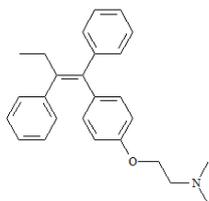


Figura 1: Tamoxifeno

### Resultados e Discussão

A síntese do (Z)-Tamoxifeno apresenta algumas etapas essenciais para a sua realização: para a síntese dos compostos triariltileno, a etapa inicial consistiu na síntese catalítica do nitroestilbeno, via acoplamento do estireno com bromonitrobenzeno catalisada pelo paladaciclo (A), em protocolo de reação de Heck, conforme apresentado na figura 2. O sistema catalítico baseado no paladaciclo (A), desenvolvido por Dupont e colaboradores,<sup>5</sup> permitiu a síntese regioseletiva do nitroestilbeno. A etapa subsequente para esta síntese é a bromação/deidroalogenação do nitroestilbeno, seguido de acoplamento Suzuki entre o nitroestilbeno e o ácido borônico correspondente.

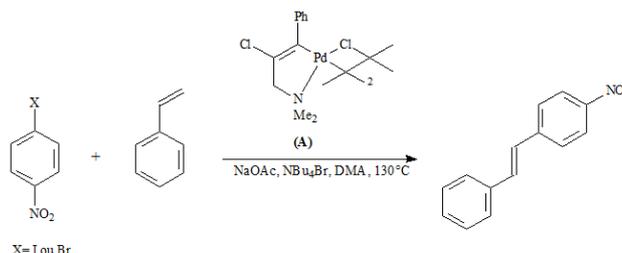


Figura 2: Obtenção do Nitroestilbeno

Para a formação da molécula do (Z)-Tamoxifeno além do acoplamento dos grupamentos fenilas substituídos realizado através de acoplamento Suzuki como mostrado anteriormente, realizamos o acoplamento da etila à molécula. Para tanto, realizamos um acoplamento Negishi catalisado por paládio. E, por fim, a redução do grupamento nitro à amino, seguido de transformação em haleto e substituição pelo grupo dimetilamino correspondente leva a obtenção do (Z)-Tamoxifeno.

### Conclusões

O presente trabalho mostra uma metodologia eficaz para a síntese de compostos com estrutura tri e tetraariltilenos. As etapas de síntese do (Z)-Tamoxifeno possuem ótimos rendimentos e regioseletividade alta, utilizando condições brandas de reação. O material de partida é o estireno, composto industrial e barato. É importante ressaltar a utilização de uma olefina como ponto de partida, visto que a maioria das sínteses de ariltilenos descritas apresentam alcinos como material de partida.

### Agradecimentos

Ao CNPq pelo apoio financeiro, a FAPERGS, a UFRGS, e aos colegas de laboratório.

1 Yu, D.; Forman, B. M. Journal Organic of Chemistry, 2003. 68, 9489.

2 Guatheir, Sylvian; Mailhot, Josée; Labrie, Fernand. Journal Organic of Chemistry. 1996, 61, 3890.

3 Rubin, Valeria N.; Ruenitz, Peter C.; Boudinot, F. Douglas; Boyd, Jason L. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2001, 9, 1579.

4 Tessier, P. E.; Penwell, A. J.; Souza, F. E. S.; Fallis, A. G. Organic Letters. 2003, 17, 2989.

5 C. S. Consorti, M. L. Zanini, S. Leal, G. Ebeling, J. Dupont Org. Lett. 2003, 5, 983.