

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Instituto de Química

Departamento de Química Orgânica

Dissertação de Mestrado



*Síntese Estereosseletiva do Tamoxifeno, um Agente
Antiestrogênico na Terapia do Câncer de Mama*

Luís Gustavo Robello

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli

Julho de 2002

UNIDADE	<u>ICQ</u>
Nº CHAMADA	<u>T/UNICAMP</u>
	<u>R54s</u>
V	<u>EX</u>
TOMBO BCI	<u>53336</u>
PROC.	<u>124103</u>
C	☐
D	☒
PREÇO	<u>R\$ 11,00</u>
DATA	<u>23/04/03</u>
Nº CPD	

CM00184080-9

b13 10 293986

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP**

R54s Robello, Luís Gustavo
Síntese estereosseletiva do tamoxifeno, um agente antiestrogênico na terapia do câncer de mama / Luís Gustavo Robello. – Campinas, SP: [s.n], 2002.

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Tamoxifeno. 2. Síntese estereosseletiva.
3. Duplo acoplamento de dibrometos vinílicos.
4. Organometálicos. I. Pilli, Ronaldo Aloise.
- II. Universidade Estadual de Campinas.
- III. Título.

“Um dia você aprende que...

...não importa em quantos pedaços seu coração foi partido,
o mundo não pára para que você conserte.

Aprende que o tempo não é algo que possa voltar para trás
Portanto, plante seu jardim e decore sua alma,
ao invés de esperar que lhe traga flores

E você aprende que realmente pode suportar,
que realmente é forte e que pode ir
muito mais longe depois de pensar que não se pode mais

E que realmente a vida tem valor e
Que você tem valor diante da vida

Nossas vidas são tão traidoras e
nos fazem perder o bem que poderíamos conquistar
se não fosse o medo de tentar.”

William Shakespeare

Agradecimentos

Após esses anos de trabalho, gostaria de aproveitar esta oportunidade para agradecer àqueles que me ajudaram, de forma direta ou indireta, para que a realização do projeto se tornasse possível:

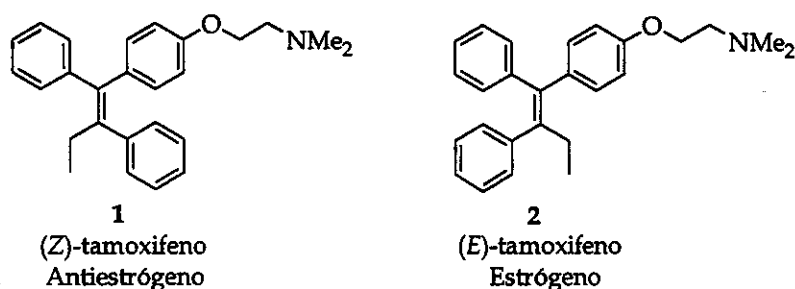
- Ao professor Pilli por ter depositado em mim a confiança necessária para que eu pudesse fazer parte de seu grupo de pesquisa. Dono de uma incrível capacidade e dedicação, sabe como ninguém conduzir seu conhecimento sobre a química. Não menos importante é o seu grande caráter. Trata-se de um exemplo de profissional e de pessoa.
- À minha namorada, Gabriela, por todo carinho e compreensão durante todos esses anos. Com muito amor...
- À minha família, pai, mãe e irmãos, por toda a ajuda dada para que eu pudesse alcançar meus objetivos. O meu muito obrigado.
- Aos integrantes da família Bevilacqua, Léo, Lourdes e Carolina por me "adotarem" durante os finais de semana em Campinas. Sou muito grato a vocês.
- Aos amigos que passaram ou que ainda fazem parte do laboratório: Adão, Andréa, Ângelo, Betinho, Conceição, Fernando, Giovanni, Ivan, Lápis, Leila, Leonardo, Luís, Mayra, Nilton, Patrícia, Paulo Zanotto, Ramon, Rodrigo e Valéria. Obrigado pelas discussões sobre química, pela ajuda na bancada e por nossas conversas durante o "café". Juntos, pudemos compartilhar conquistas e frustrações.
- Ao "povo da L3", Carlinhos, Evandro, Maurício e Robson, pela convivência tranquila e amigável durante minha estadia em Campinas.

- Ao técnico do laboratório, Rinaldo, pelo seu incansável empenho dentro do laboratório.
- Aos amigos do laboratório vizinho, Ângelo Machado e Ítalo, pelas conversas durante o trabalho no laboratório.
- Aos funcionários do Instituto de Química pela atenção e serviços prestados.
- Ao CNPq e Far-Manguinhos pelo apoio financeiro.

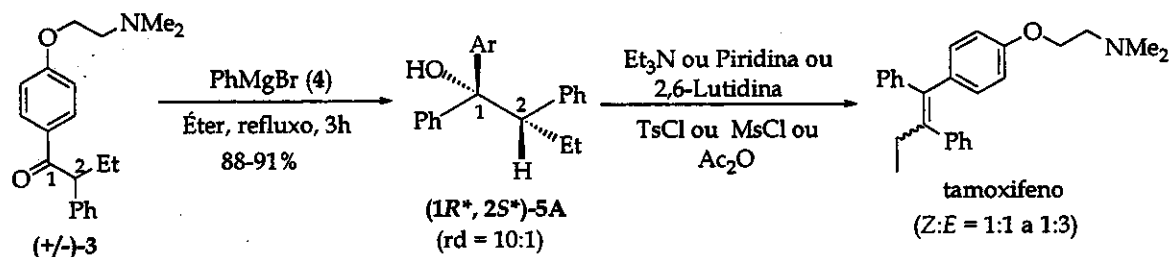
Resumo

O tamoxifeno é um agente antiestrogênico não-esteroidal extensamente utilizado na terapia do câncer de mama, particularmente, em pacientes que apresentam grande risco de desenvolver a doença após remoção do tumor inicial.

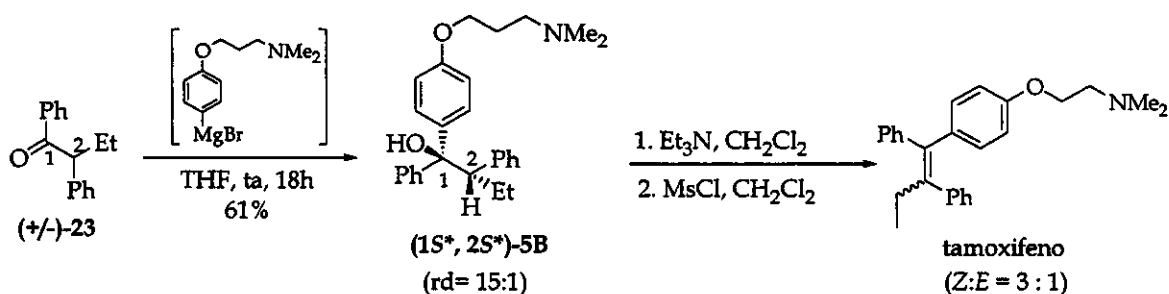
Sua estrutura é relativamente simples, podendo ser resumida a uma olefina tetrassubstituída. O isômero de geometria Z (1) apresenta atividade antiestrogênica; já o seu isômero E (2) comporta-se como estrógeno., estimulando a proliferação de células mamárias cancerígenas. Devido a essa importante relação entre a geometria da dupla ligação e atividade antitumoral, a síntese estereosseletiva do (Z)-tamoxifeno é alvo de muitos estudos.



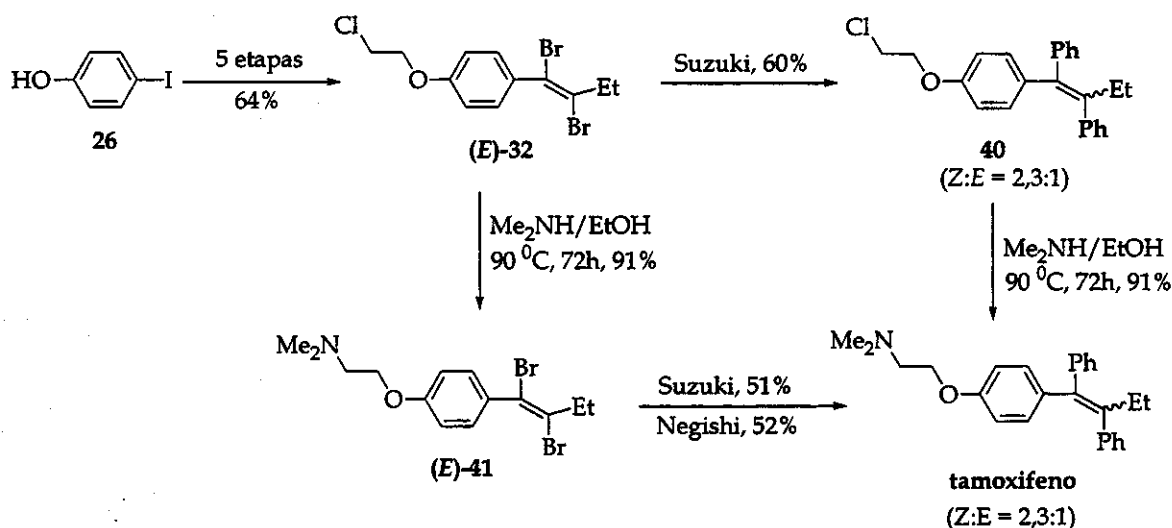
A primeira parte do trabalho envolveu o estudo de eliminação em meio básico de derivados do álcool (1R*,2S*)-5A, obtido a partir da reação de Grignard entre a cetona (+/-)-3 e brometo de fenilmagnésio (4). Foram realizados diversos testes convertendo o álcool ao seu respectivo tosilato, mesilato e acetato na presença de uma base visando privilegiar um mecanismo de eliminação bimolecular.



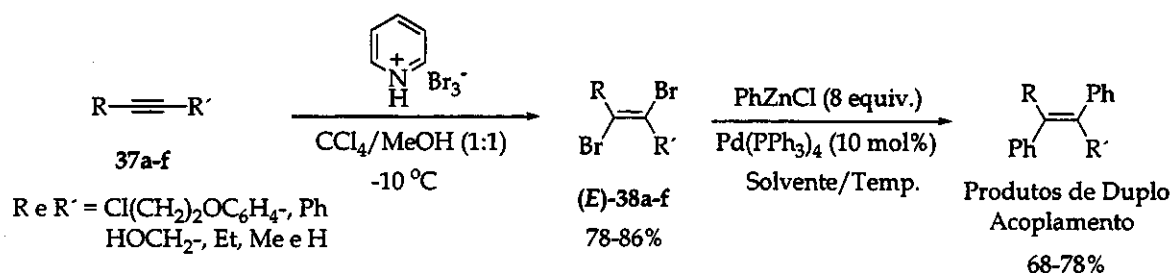
A relação isomérica do tamoxifeno ($Z:E = 1:3$) obtida com a eliminação do mesilato do álcool ($1R^*,2S^*$)-5A na presença de trietilamina, nos levou à preparação do álcool ($1S^*,2S^*$)-5B, que quando submetido às mesmas condições reacionais acima, forneceu a mistura 3:1 dos isômeros Z e E do tamoxifeno.



A segunda abordagem para a preparação estereosseletiva do tamoxifeno envolveu o duplo acoplamento entre compostos organometálicos e dibrometos vinílicos mediado por $\text{Pd}(0)$. Com um plano original, o tamoxifeno foi obtido utilizando as reações de Suzuki ou Negishi como etapa chave. Porém, perda da geometria da dupla ligação foi observado nestas etapas, prejudicando a estereosseletividade da rota desenvolvida.



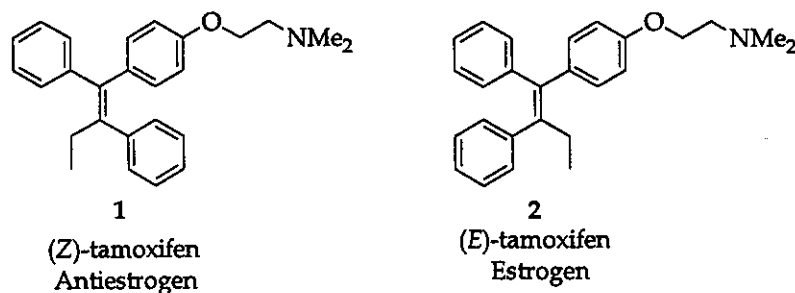
Durante nossos estudos, estendemos a metodologia de bromação de compostos acetilênicos utilizando tribrometo de piridínio em mistura de tetracloreto de carbono e metanol. Foram utilizados diversos alcinos (**37a-g**) obtendo-se as respectivas olefinas dibromadas (**38a-g**) de maneira estereosseletiva. Os dibrometos vinílicos foram então submetidos ao duplo acoplamento com cloreto de fenilzinco segundo protocolo de Negishi, fornecendo as olefinas tri e tetrassubstituídas em bons rendimentos.



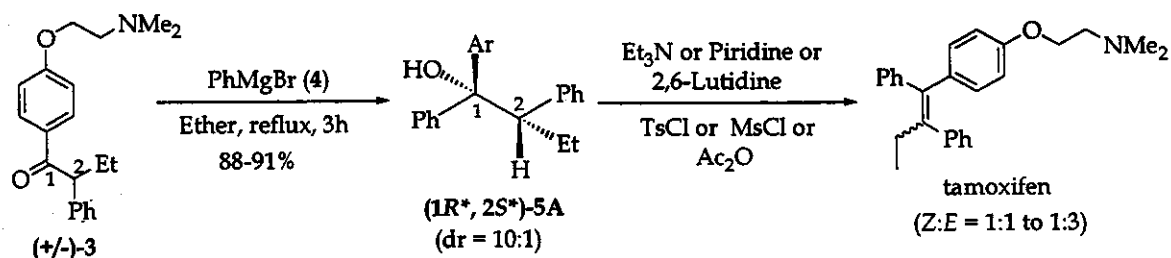
Abstract

Tamoxifen is a non-steroidal antiestrogenic agent largely used in breast cancer therapy, particularly, in patients with high risk to develop the disease after removal of the primary tumor.

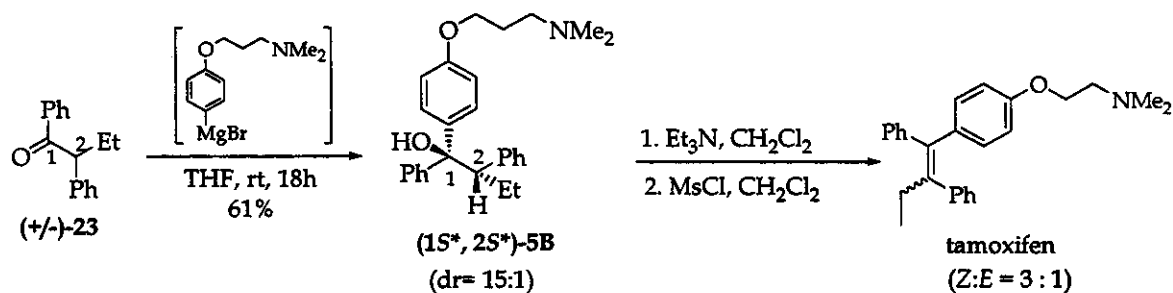
The structure of tamoxifen is relatively simple and could be reduced for synthetic purpose to a tetrasubstituted olefin. The (*Z*)-isomer (1) has antiestrogenic activity, while the (*E*)-isomer (2) acts like estrogen, stimulating the proliferation of breast cancer cells. The relationships between double bond geometry and antitumoural activity makes the development of stereoselective synthesis of (*Z*)-tamoxifen an interesting and important subject.



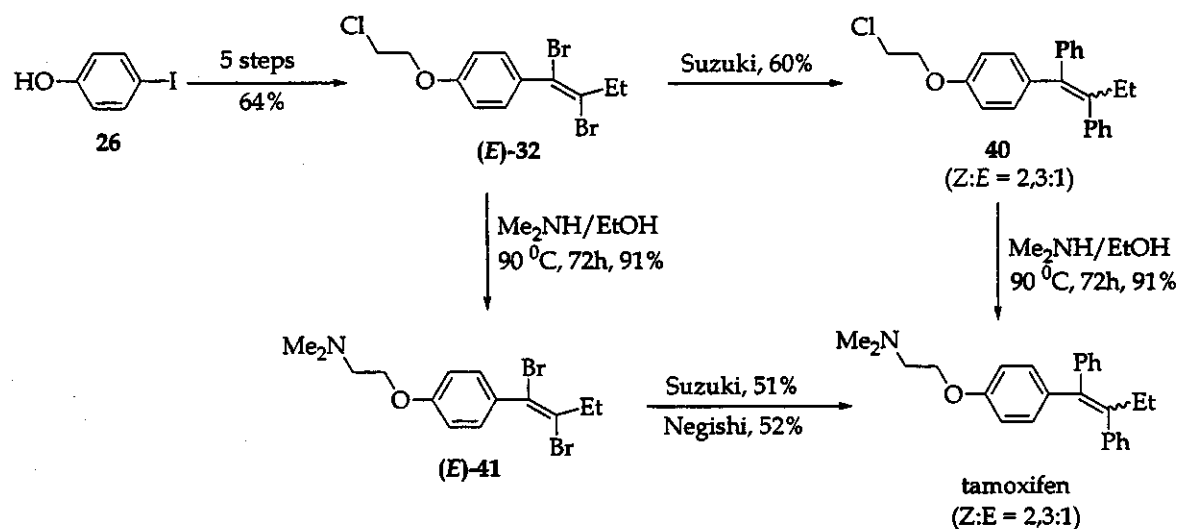
The first part of this work involved the of elimination in basic media of derivated of alcohol ($1R^*,2S^*$)-5A, prepared via the Grignard reaction between ketone (+/-)-3 and phenylmagnesium bromide (4).



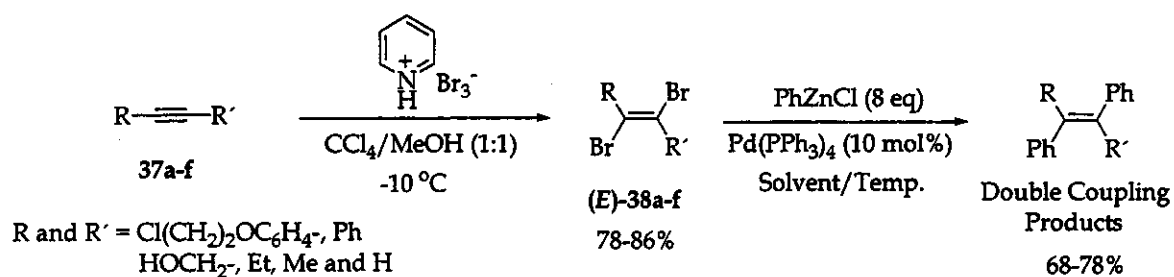
The best isomeric ratio achieved in these studies ($Z:E = 1:3$ with the corresponding mesylated) led us to investigate the behaviour of the derivatives of alcohol (1*S**,2*S**)-5B under the same reaction conditions, which afforded a 3:1 mixture of the *Z* and *E* isomers of tamoxifen.



The second approach for the stereoselective preparation of (*Z*)-tamoxifen involved Pd(0)-catalysed double cross-coupling between organometallic compounds and vinylic dibromides. Tamoxifen was obtained as a 2,3:1 mixture of the *Z* and *E* isomers through the Suzuki or Negishi coupling reactions.



During our study, we stereoselectively prepared *E*-substituted vinylic dibromides **38a-f** through the bromination of acetylenes **37a-f** with pyridinium bromide perbromide in carbon tetrachloride and methanol as the solvent mixture. The vinylic dibromides were subjected to double cross-coupling reaction with phenylzinc chloride according to Negishi's protocol, to afford the corresponding tri- and tetrasubstituted olefins in good yields.



Curriculum vitae

LUÍS GUSTAVO ROBELLO

Nacionalidade: Brasileira

Naturalidade: Catanduva/SP

e-mail: robello@iqm.unicam.br

- Formação Acadêmica:

Nível Superior - Bacharelado em Química - Instituto de Química - UNICAMP

Conclusão: Dezembro de 1999

- Atividades Acadêmicas:

Iniciação Científica:

Instituto de Química - UNICAMP

Síntese de Lactonas Arilnaftalênicas

Orientador: Prof. Dr. Sebastião F. Fonseca

Período: Março de 1998 a Março de 2000

- Cursos extracurriculares:

"Chemical Synthesis of Bioactive Natural Products" - Instituto de Química - UNICAMP - Prof. Kenji Mori

Período: Agosto de 2000

"Introdução à Química Computacional" - CENAPAD - Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho em São Paulo - UNICAMP

Período: Março de 2001

- Participações em Congressos:

- 9th BMOS - Brazilian Meeting on Organic Synthesis - Curitiba/PR

Agosto de 2001

- Trabalhos em Congressos:

- XXV Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - Poços de Caldas/MG

Mai de 2002

Reações de duplo acoplamento de organometálicos a dibrometos vinílicos: Síntese do tamoxifeno

Lista de símbolos e abreviaturas

Ac = acetil

acac = acetilacetato

Ac₂O = anidrido acético

aq = aquoso

Ar = aril

CC = coluna cromatográfica

CCD = cromatografia em camada delgada

CG = cromatografia gasosa

CG-MS = cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas

dba = dibenzilidenoacetona

DMAp = 4-(*N,N'*-dimetilamino)piridina

DMF = dimetilformamida

DMPU = (*N,N'*-dimetil)propiluréia

DMSO = dimetilssulfóxido

EM = espectrometria de massas

EMAR = espectrometria de massas de alta resolução

E₁ = eliminação unimolecular

E_{1cb} = eliminação unimolecular via base conjugada

E₂ = eliminação bimolecular

eq = equivalentes

ERE = elemento responsivo de estrógeno

Et = etil

HMPA = hexametilfosforamida

HOMO = orbital molecular ocupado de mais alta energia

I.V. = infravermelho

J = constante de acoplamento em Hertz

LDA = diisopropilamido de lítio

LUMO = orbital molecular desocupado de mais baixa energia

Ms = mesil

MsCl = cloreto de metanossulfonila

NMP = *N*-metilpirrolidona

Nu = nucleófilo

OAc = acetato

P.F. = ponto de fusão

Ph = fenil

ppm = partes por milhão

PTSA = ácido *p*-toluenossulfônico

PyHBr₃ = tribrometo de piridínio

rd = razão diastereoisomérica

RE = receptores de estrógenos

RMN = ressonância magnética nuclear

SERMs = moduladores seletivos de receptor de estrógenos

S_N2 = substituição nucleofílica bimolecular

ta = temperatura ambiente

TFs = fatores de transcrição

THF = tetraidrofurano

Ts = tosil

TsCl = cloreto de *p*-toluenossulfonila

TMS = tetrametilsilano

TMSA = trimetilsililacetileno

-TMS = trimetilsilil

δ = deslocamento químico

ν = comprimento de onda

Sumário

1- Introdução.....	1
1.1- O câncer.....	1
1.2- Agentes quimioterápicos.....	3
1.3- Câncer de mama e os estrógenos.....	10
1.4- Receptores de estrógenos.....	12
1.5- Antiestrógenos: Mecanismo de ação.....	12
1.6- Tamoxifeno.....	15
1.6.1- Farmacologia do tamoxifeno.....	17
1.6.2- Classificação de antiestrógenos a partir do tamoxifeno.....	18
1.6.3- Sínteses estereosseletivas do tamoxifeno.....	21
1.6.3.1- Desidratação ácida de álcoois.....	22
1.6.3.2- Acoplamento de McMurry.....	23
1.6.3.3- Carbometalação de alcinos.....	25
2- Objetivos.....	28
2.1- Eliminação em meio básico.....	28
2.2- Acoplamento entre compostos organometálicos e dibrometos vinílicos mediado por Pd(0).....	29
3- Resultados e Discussão.....	30
3.1- Obtenção de uma amostra do (Z)-tamoxifeno (1).....	30
3.2- Estudo de eliminação de álcoois e derivados.....	32
3.2.1- Preparação do álcool (1R*,2S*)-5A.....	32
3.2.1.1- Preparação do éter 20.....	32
3.2.1.2- Preparação da cetona (+/-)-22.....	33

3.2.1.3- Preparação da cetona (+/-)-3.....	36
3.2.1.4- Reação de Grignard entre 3 e 4: Formação de (1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *)-5A.....	37
3.2.2- Desidratação ácida do álcool (1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *)-5A.....	43
3.2.3- Eliminação em meio básico de derivados do álcool (1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *)-5A.....	48
3.2.4- Preparação do álcool (1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *)-5B.....	51
3.2.4.1- Preparação da cetona (+/-)-23.....	52
3.2.4.2- Preparação do iodeto 27.....	53
3.2.4.3- Preparação do iodeto 24.....	54
3.2.4.4- Reação de Grignard entre 23 e 24: Formação de (1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *)-5B.....	54
3.2.5- Desidratação em meio ácido do álcool (1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *)-5B.....	57
3.2.6- Eliminação em meio básico de derivados do álcool (1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *)-5B.....	59
3.2.7- Eliminação em meio básico do álcool 5B: Versão intramolecular.....	60
3.3- Acoplamento entre compostos organometálicos e dibrometos vinílicos mediado por Pd(0).....	62
3.3.1- Estudo modelo de acoplamento.....	63
3.3.1.1- Preparação do dibrometo vinílico (E)-17.....	63
3.3.1.2- Testes de acoplamento de (E)-17.....	64
3.3.2- Síntese do tamoxifeno utilizando abordagem do duplo acoplamento.....	68
3.3.2.1- Preparação de (E)-32.....	69
3.3.2.1.1- Acoplamento de Sonogashira: Preparação de 35.....	69
3.3.2.1.2- Preparação de 36.....	71
3.3.2.1.3- Preparação de 33.....	72
3.3.2.1.4- Bromação de alcinos: Preparação de (E)-32.....	73
3.2.2.2- Duplo acoplamento do dibrometo vinílico (E)-32: Síntese do tamoxifeno.....	78

4- Conclusões.....	87
4.1- Estudo de eliminação de álcoois e derivados.....	87
4.2-Acoplamento entre compostos organometálicos e dibrometos vinílicos mediado por Pd(0).....	89
5. Parte experimental.....	91
5.1- Métodos cromatográficos.....	91
5.2- Métodos espectrométricos.....	91
5.3- Preparação dos reagentes.....	92
5.4- Preparação dos produtos.....	92
6- Espectros.....	127

1- Introdução

1.1- O câncer

A regulação de transcrição genética se apresenta como um processo altamente complexo onde qualquer modificação dos inúmeros genes reguladores acaba por resultar em alteração celular¹.

Células ocasionalmente perdem seu controle de desenvolvimento e iniciam uma proliferação excessiva (fase G_0 no ciclo celular¹) culminando no aparecimento de tumores benignos ou malignos² (Figura 1).

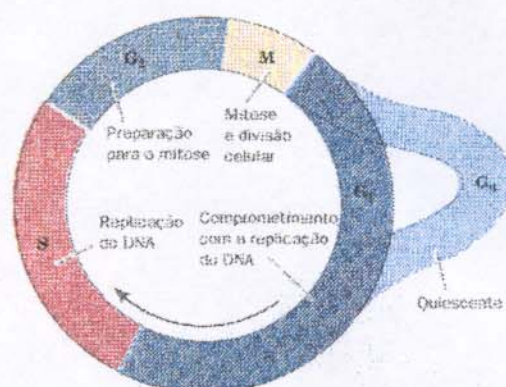


Figura 1: Representação simplificada do ciclo celular: células podem entrar em uma fase quiescente (G_0) em vez de continuarem o ciclo.

Tumor maligno ou câncer (do grego: *carcinos*) é caracterizado pelo crescimento invasivo de células que acumuladas formam tumores e podem comprimir, invadir ou destruir tecidos normais. Células cancerígenas podem, ainda, colonizar novos sítios do corpo e posteriormente continuar seu crescimento em um processo denominado de *metástase*².

Com relação aos casos relatados, são mais de 100 diferentes tipos de cânceres (todos porém caracterizados pelo crescimento descontrolado de

¹ Voet, V.; Voet, J. G.; Pratt, C. W. *Fundamentos de Bioquímica*, ArtMed Ed., p. 915, (2000).

² De Vita, V. D.; Hellam, S.; Rosenberg, S. A. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, J. B. Lippincott Company, Vol. 1, (1993).

células), classificados de acordo com a parte do corpo onde se inicia o tumor, e vários os tratamentos disponíveis: cirurgia, terapia hormonal, terapia biológica, radiação, quimioterapia e outros. Além do tipo do tumor, outro fator essencial para a escolha do tratamento é o estágio onde a doença se encontra.

Durante os últimos 40 anos esforços não foram poupados na tentativa de se obter tratamentos mais específicos e eficientes na tentativa de frear o avanço da doença³, já que esta é responsável por uma a cada quatro mortes no mundo⁴.

O quadro sanitário no Brasil é preocupante já que o país combina doenças ligadas à pobreza, típica de países em desenvolvimento, e doenças crônico-degenerativas, características de países mais afluentes. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), para o ano de 2002 foram estimados cerca de 337.000 novos casos e mais de 126.000 óbitos por câncer. Atualmente, o câncer se apresenta como a segunda causa de morte no país⁵. Um cenário mais amplo da situação do Brasil frente aos casos de câncer é fornecido abaixo (Figura 2):

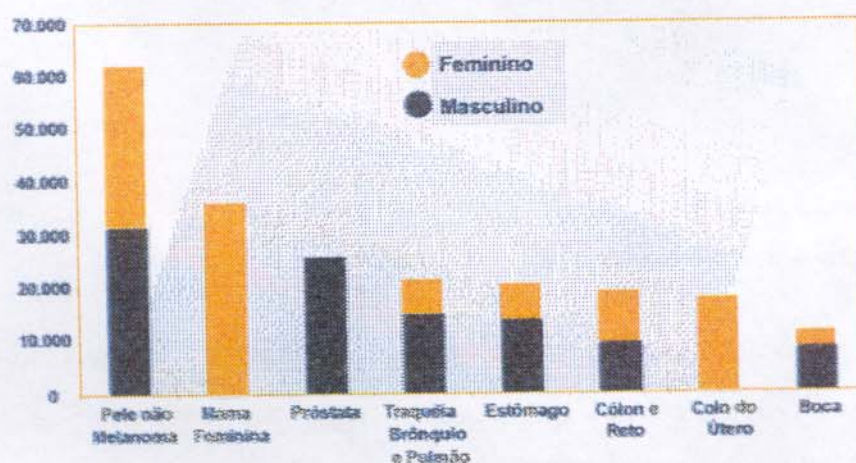


Figura 2: Tipos de câncer mais incidentes, estimados para 2002, na população brasileira - Fonte: INCA/MS.

³ Alberts, D. S. et al *Cancer Research* 1999, 59, 4743-4758.

⁴ <http://www.cancer.gov>

⁵ Instituto Nacional de Câncer (INCA) - <http://www.inca.org.br>

Apesar do câncer de pele não-melanoma mostrar-se como a neoplasia maligna de maior incidência entre a população brasileira, atenção especial é dada ao **câncer de mama** por apresentar-se como principal tipo de tumor observado em mulheres (embora um pequeno número de casos seja detectado em homens). Ainda, segundo o INCA, este continua apresentando-se como a primeira causa de mortalidade por câncer entre as mulheres brasileiras (cerca de 10.000 óbitos para o ano de 2002), afirmando seu considerável aumento na taxa de mortalidade entre as mulheres no decorrer dos anos (Figura 3):

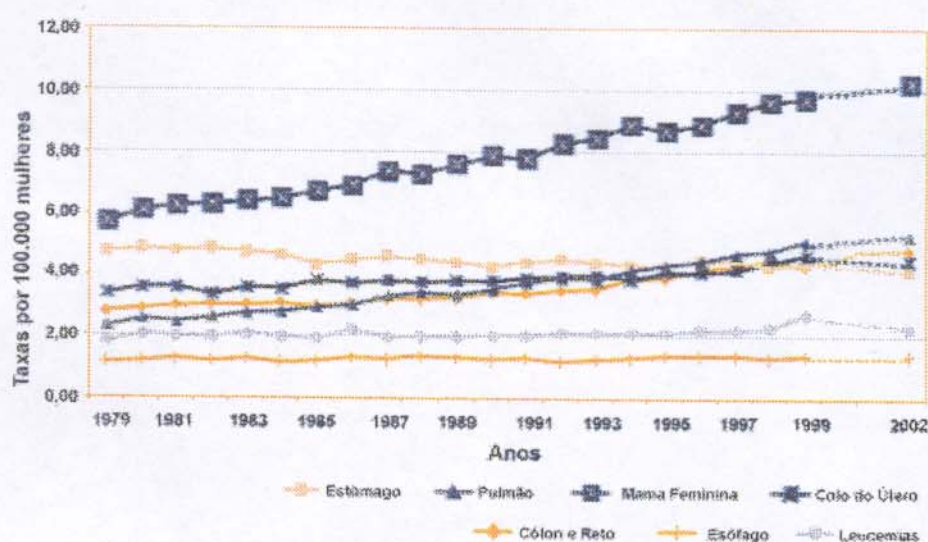


Figura 3: Taxa bruta de mortalidade para o período de 1979 a 1998 e estimativas para o ano 2002, em mulheres (Brasil) - Fontes: SIM (Sistema de Informação sobre Mortalidade/MS); INCA/MS.

O desenvolvimento de agentes quimioterápicos, em meados de 1960, é visto como marco inicial no combate ao câncer e torna-se interessante conhecer algo sua história.

1.2-Agentes quimioterápicos

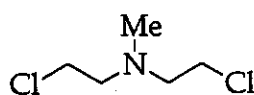
A casualidade é um fator bastante presente na descoberta e desenvolvimento de substâncias que apresentam atividade terapêutica contra o

Introdução

câncer. Porém, esta não é uma característica particular da oncologia, mas sim, abrange toda a extensa área farmacêutica.

A utilização de drogas no tratamento de tumores apresenta traços já na era da antiguidade, porém foi a partir da Segunda Guerra Mundial que este campo ganhou importância com ensaios envolvendo toxicidade de alguns agentes alquilantes e antimetabólitos.

No caso de agentes alquilantes, observações do efeito tóxico do gás mostarda no sangue e na medula óssea foram reportadas logo após a Primeira Guerra Mundial^{6,7}, mas a correlação de que agentes nitrogenados e derivados poderiam ser utilizados para fins terapêuticos não foi estendida e, aparentemente, ficou esquecida no período entre as duas grandes guerras, ressurgindo com grande força na década de 50^{8,9}. A partir destes estudos desenvolveu-se a mecloretamina¹⁰, o primeiro agente quimioterápico clinicamente utilizado.



mecloretamina

Nesta época o estudo de toxicidade de certas substâncias apresentou-se como o caminho mais curto para a descoberta de novos agentes efetivos no tratamento de tumores. Estreptozotocina (estreptozocina) é um composto antitumoral descoberto originalmente pelo *National Cancer Institute* (NCI). Classificado como uma "descoberta empírica", este derivado da 2-desoxiglicose, isolado a partir de microorganismos da espécie *Streptomyces streptozoticus*,

⁶ Krumbhaar, E. B.; Krumbhaar, H. D. *J. Med. Reson.* 1919, 40, 497-507.

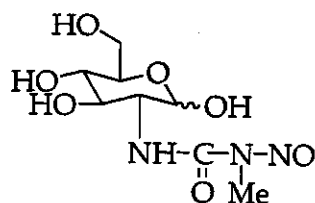
⁷ Pappenheimer, A. M.; Vance, M. *J. Exp. Med.* 1920, 31, 71-94.

⁸ Gilman, A.; Philips, F. S. *Science* 1946, 103, 409-415.

⁹ Philips, F. S. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1950, 99, 281-323.

¹⁰ Montgomery, J. A. *Methods Cancer Res.* 1979, 16, 3-41.

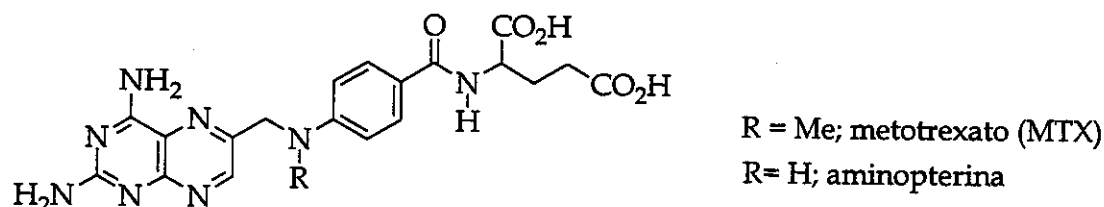
apresentou atividade no tratamento de câncer do pâncreas durante estudos pré-clínicos de toxicidade¹¹.



estreptozocina

A utilização de antimetabólitos no tratamento de tumores é marcada pelos estudos na área de antagonistas do ácido fólico e purinas-pirimidinas.

A era dos antifolatos inicia-se com Farber¹² descrevendo um “fenômeno de aceleração” no processo de leucemia em crianças durante tratamento com conjugados do ácido fólico. Estas observações levaram à possibilidade de que antagonistas do ácido fólico poderiam ser utilizados para fins terapêuticos e, eventualmente, a estudos clínicos de aminopterinas¹³. Foi dessa maneira que surgiu o primeiro agente antimetabólito: metotrexato (MTX).



O conceito de que a interferência no metabolismo de ácidos nucleicos poderia resultar em atividade terapêutica proporcionou o desenvolvimento de análogos de purinas e pirimidinas, tornando possível um maior entendimento deste processo. O exemplo mais representativo é a 6-mercaptopurina (MP). A

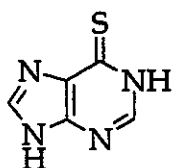
¹¹ Rakieten, N.; Rakieten, M. L.; Nadkarni, M. V. *Cancer Chemother. Rep.* 1963, 29, 91-98.

¹² Farber, S.; Hawkins, J. W.; Peirce, E. C.; Lenz, G. C. *Science* 1947, 106, 619-621.

¹³ Farber, S.; Diamond, L. K.; Mercer, R. D.; Sylvester, R. F., Jr; Wolff, J. A. N. *Engl. J. Med.* 1948, 238, 787-793

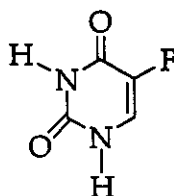
Introdução

história desta droga foi reportada por Hitchings e Elion¹⁴, os quais realizaram testes clínicos de um grande número de análogos desta classe de compostos. A base bioquímica e farmacológica com estudos sobre estrutura-atividade realizados, resultaram em um grande número de drogas efetivas no tratamento de diversos tipos de cânceres, em casos de doenças protozoárias e virais, imunossupressão, transplante, gota e hiperuricemia.



6-mercaptopurina (6-MP)

Um dos melhores exemplos no desenvolvimento de desenhos de drogas é 5-fluorouracila (5-FU) estudo por Heidelberger e colaboradores¹⁵. Trabalhando com purinas e pirimidinas substituídas, estes autores demonstraram que a simples troca de um átomo de hidrogênio por flúor, proporciona um aumento significativo do efeito antitumoral em diversos tipos de cânceres.



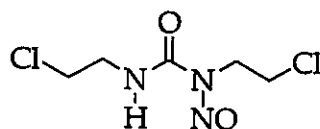
5-fluoracila (5-FU)

Outro excelente exemplo de desenho de quimioterápicos é o caso de *N,N'*-bis(2-cloroetil)-*N*-nitrosouréia (BCNU) e algumas nitrosouréias relacionadas. A atividade de 1-metil-3-nitro-nitrosaguanidina em casos de leucemia L1210 em ratos levou ao grupo de *Southern Research Institute* (SRI) a investigar a atividade

¹⁴ Hitchings, G. H.; Elion, G. B. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1954**, *60*, 195-199.

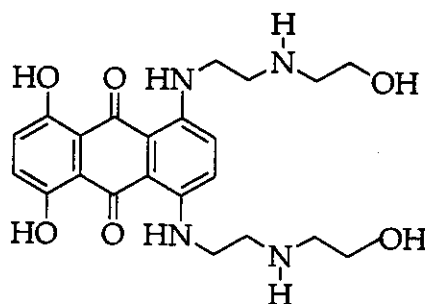
¹⁵ Heidelberger, C.; Chaudhuri, N. K.; Danneberg, P.; Mooren, D.; Griesbach, L.; Duchinsky, R.; Schintzer, R. J.; Plevin, E.; Scheiner, J. *Nature (London)* **1957**, *179*, 663-666.

desta classe de compostos. Um amplo programa de desenvolvimento de análogos resultou na síntese do BCNU e outros compostos com alta eficácia antitumoral e diversas utilidades clínicas¹⁶.



N,N'-bis-(2-cloroetil)-*N*-nitrosouréia
(BCNU)

Antrapirazóis também foram explorados com sucesso na descoberta de novos agentes quimioterápicos. Estudos realizados pelo *National Cancer Institute* em conjunto com Allied Chemical¹⁷, culminaram na síntese da mitoxantrona (DHAQ)¹⁸ e de uma série de análogos potencialmente ativos.



mitoxantrona (DHAQ)

A área de produtos naturais também teve papel importante no desenvolvimento de drogas utilizadas no tratamento de tumores. Plantas são consideradas fontes em potencial de possíveis fármacos utilizados em uma série de doenças e, não seria diferente no caso de agentes quimioterápicos.

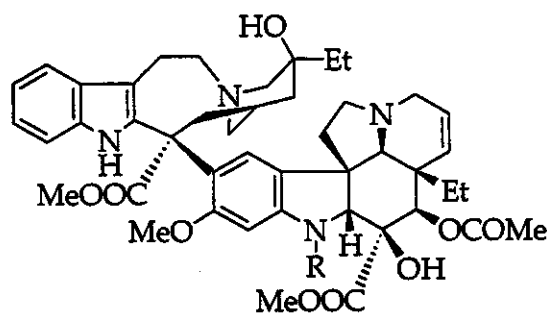
¹⁶ Johnston, T. P.; McCaleb, G. S.; Montgomery, J. A. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 669-681.

¹⁷ Hoare; R. C. *US Patent* 4 051 155 (1977).

¹⁸ Cheng, C. C.; Zee-Cheng, R. K. Y.; Narayanan, V. L.; Ing, R. B.; Paull, K. D. *Trends Pharmacol. Sci.* **1981**, *2*, 223-224.

Introdução

Noble e colaboradores¹⁹, interessados em relatos de que um chá feito de folhas de *Vinca rosea* estava sendo efetivo no tratamento de diabetes, obtiveram uma amostra do material e submeteram a testes clínicos semelhantes. Entretanto, observaram que este material quando injetado em ratos causou severas depressões nos componentes do sangue. A descoberta acidental levou a purificação, isolamento e identificação da vinblastina. Pouco tempo depois, uma grande companhia, Eli Lilly, isolou e identificou a vinblastina como responsável pela atividade contra leucemia P-1534. Logo após, foi a vez de Svoboda²⁰ isolar um outro metabólito a partir da mesma espécie com atividade antitumoral: a vincristina.



R = Me; vinblastina (VLB)
R = CHO; vincristina (VCR)

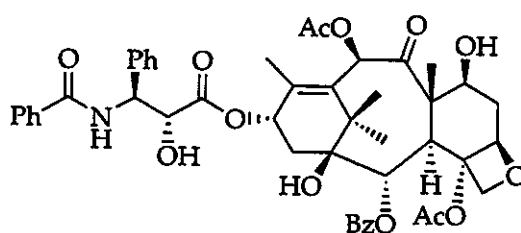
Os sucessos destes casos levaram a NCI a promover um extenso programa sistemático de procura de agentes quimioterápicos encontrados em plantas que culminou na descoberta do agente de maior importância comercial nesta área. O paclitaxel (taxol) foi aprovado para a venda por U.S. Food and Drug Administration em 1992 devido a sua significativa atividade em pacientes que apresentavam o câncer de ovário. Mais tarde sua utilização foi estendida aos casos de neoplasias de mama, pulmão e outras^{21,22}.

¹⁹ Noble, R. L.; Beer, C. T.; Cutts, J. H. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1958, 76, 882-894.

²⁰ Svoboda, G. H. *Lloydia* 1961, 24, 173-178.

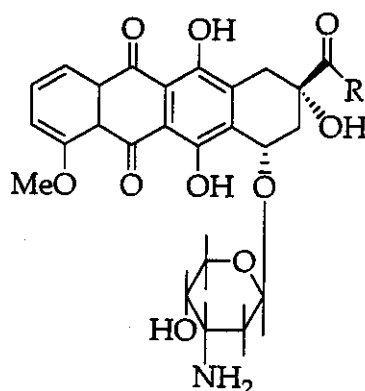
²¹ Rowinsky, E. K.; Cazenave, L. A.; Donehower, R. C. *J. Natl. Cancer Inst.* 1990, 82, 1247-1259.

²² Holmes, F. A.; Walters, R. S.; Theirault, R. L.; Forman, A. D.; Newton, L. K.; Raber, M. N.; Buzdar, A. U.; Frye, D. K.; Hortobagyi, G. N. *J. Natl. Cancer Inst.* 1991, 83, 1797-1805.



taxol

Produtos de fermentação também tiveram sua importância no desenvolvimento de agentes antitumorais. Os exemplos mais representativos são a daunorubicina²³ (daunomicina) e a doxorubicina²⁴ (adriamicina), ambos derivados de culturas da *Streptomyces peucetius*. Apesar de apresentarem estruturas muito parecidas, suas aplicações clínicas são bem diferentes: o primeiro apresenta-se efetivo contra a leucemia; o segundo é utilizado em casos de cânceres de mama, pulmão, tireóide e ovário.



R = Me; daunorubicina

R = CH₂OH; doxorubicina

O entendimento de como certos tumores se desenvolvem a nível molecular representa um grande avanço na descoberta de agentes quimioterápicos para certos tipos de cânceres. Especificamente, a ação de hormônios é fator determinante no desenvolvimento de cânceres de mama e próstata. No caso do câncer de mama, os **estrógenos** são considerados "os grandes vilões" no desenvolvimento do tumor e as primeiras substâncias com

²³ DiMarco, A.; Gaetani, M.; Dorigotti, L.; Soldati, M.; Bellini, O. *Tumori* 1963, 49, 203-220.

²⁴ DiMarco, A.; Gaetani, M.; Scarpinato, B. *Cancer Chemother. Rep. Part 1* 1969, 53, 33-57.

fins terapêuticos a serem utilizadas surgiram a partir da compreensão da ação destes hormônios sobre determinados tecidos-alvo²⁵.

1.3- Câncer de mama e os estrógenos

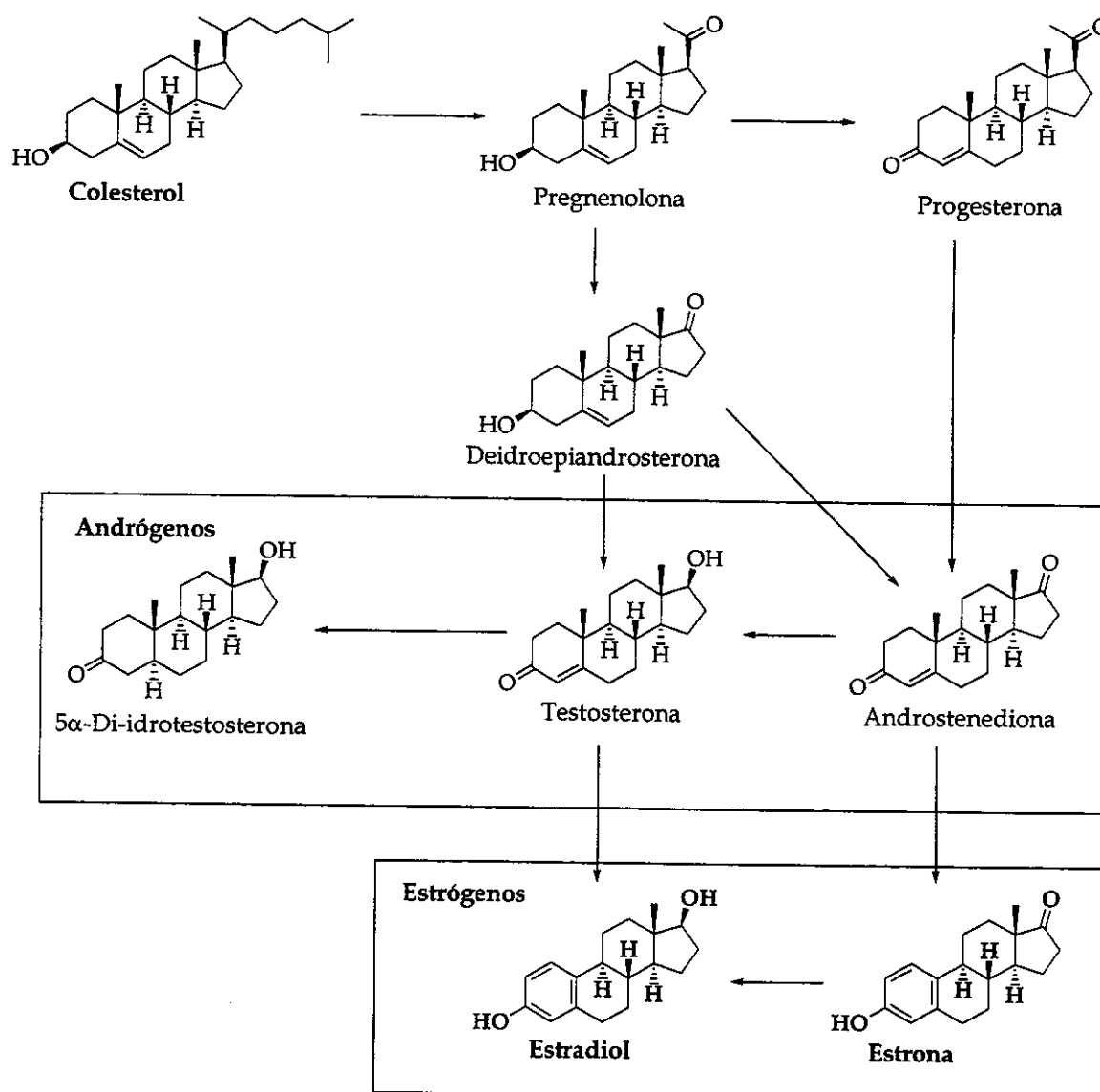
Como dito anteriormente, inúmeros genes são responsáveis pelo seqüenciamento de transcrição genética. Neste contexto, a comunicação extracelular através de mensageiros químicos torna-se essencial para o bom funcionamento de nosso organismo como um todo.

Os hormônios são, sem dúvida, os exemplos mais representativos de mensageiros químicos, coordenando atividades de diferentes células em organismos multicelulares. São moléculas sintetizadas por tecidos específicos (glândulas) e podem ser secretadas diretamente na corrente sanguínea que os transporta aos seus locais de ação (órgãos-alvo ou tecidos-alvo).

Os esteróides compõem um grupo de hormônios produzidos no organismo a partir do colesterol. São vitais para numerosos processos fisiológicos incluindo: crescimento celular, desenvolvimento sexual, metabolismo de açúcares e manutenção de balanço de sais. De uma maneira simplificada a biossíntese de hormônios esteroidais a partir do colesterol é representada abaixo²⁶ (Esquema 1):

²⁵ Kendrick-Parker, C.; Jordan, V. C. In *Cancer Chemotherapeutic Agents*, American Chemical Society, p. 389-417, (1995).

²⁶ Wilman, D. E. V. *The Chemistry of Antitumors Agents*, Blackie & Sons, p. 234-240, (1990).



Esquema 1: Biossíntese de esteróides a partir do colesterol.

Os **estrógenos** são os responsáveis pelas características secundárias sexuais femininas²⁷. São vitais no aumento de gordura da mama e para a constituição do esqueleto, ainda que de uma forma pouco conhecida. São também os principais determinantes no desenvolvimento e proliferação de células mamárias cancerígenas²⁵. Devido a esse indesejável papel dos estrógenos,

²⁷ Gradishar, W. J.; Jordan, V. C. *J. Clin. Oncol.* 1997, 15, 840-852.

torna-se importante a busca de compostos que inibam sua biossíntese e/ou ação; estas substâncias são denominados de anti-hormônios²⁵.

1.4- Receptores de estrógenos

Hormônios esteroidais exercem suas funções primárias sobre moléculas de proteínas receptoras intracelulares específicas em determinados tecidos-alvo. A especificidade dos esteróides em tecidos-alvo do útero e da vagina foi demonstrada com o [³H]-estradiol em 1960²⁸, o que levou a busca das moléculas que se ligam especificamente ao receptor do estradiol dentro da célula, denominadas de **receptores de estrógenos (RE)**²⁹.

A descoberta de RE em tecidos-alvo despertou a proposta de que compostos específicos poderiam competir com o estradiol na ligação com RE e inibir a proliferação de células dependente de estrógenos. Tais compostos receberam o nome de **antiestrógenos** ou **agentes antiestrogênicos**.

1.5 Antiestrógenos: Mecanismo de ação

Antiestrógenos são fármacos que competem com os estrógenos a nível de seus receptores sem ativar a transcrição dos genes sensíveis aos estrógenos. É indispensável, portanto, apresentarem uma afinidade com o RE comparável a do estradiol.

A relação estrógenos/câncer de mama é conhecida desde o ano de 1900 com observações clínicas independentes de Beatson³⁰ e Boyd³¹. Porém, apenas na década de 60 surgiram as primeiras propostas de como ocorre essa relação e, conseqüentemente, a ação dos agentes antiestrogênicos na inibição da proliferação de células mamárias.

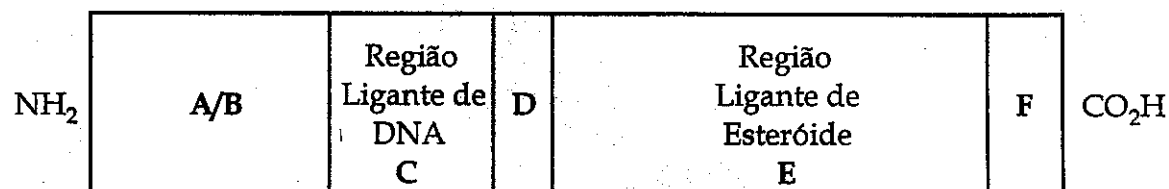
²⁸ Jensen, E. V.; Jacobson, H. I. *Recent Prog. Horm. Res.* 1962, 18, 387-414.

²⁹ Wolf, D. M.; Fuqua, S. A. W. *Cancer Treat. Res.* 1995, 21, 247-271.

³⁰ Beatson, G. T. *Lancet*. 1896, 2, 104.

³¹ Boyd, S. *Br. Med. J.* 1900, 2, 1161-1167.

O seqüenciamento completo do RE humano³² é indiscutivelmente o avanço mais importante nesta área. Trata-se de uma proteína que apresenta uma seqüência de 593 aminoácidos e reconhecida como um sítio *ligante-receptor-efeito tripartido*³³ (Figura 4):



A/B Ativação da transcrição e determinação da seqüência específica

C Determinação da seqüência específica e dimerização do receptor

D Ativação da transcrição

E Dimerização

F ?

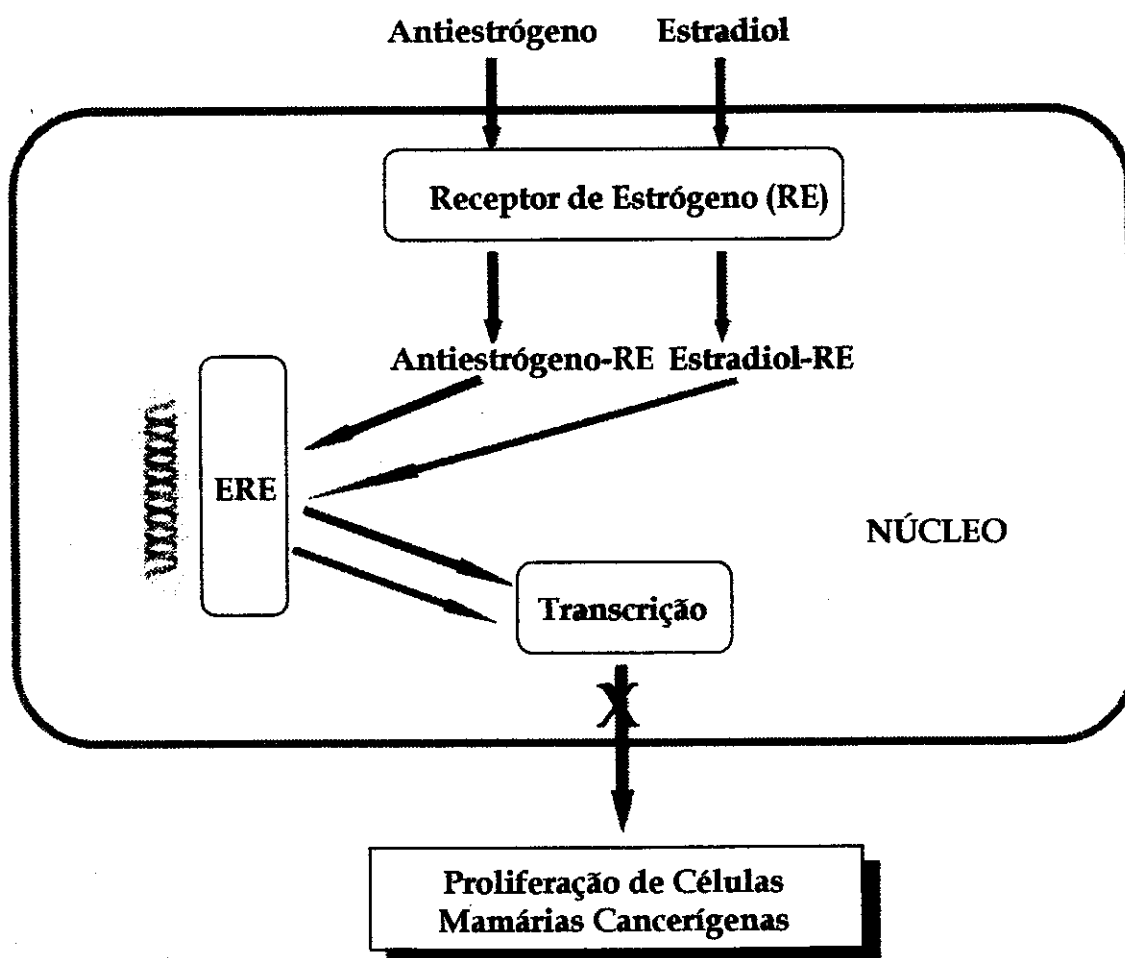
Figura 4: Representação esquemática do RE.

Atualmente, o modelo da relação estrógeno/RE, assim como o efeito antagonista de agentes antiestrógenos, pode ser representado da seguinte maneira^{33,34} (Esquema 2):

³² Green, S.; Walter, P.; Kumar, V.; Krust, A.; Bornet, J.; Argos, P.; Chambon, P. *Nature* 1986, 320, 134-136.

³³ Hendry, L. B.; Bransome, E. D.; Mahesh, V. B. J. *Steroid Biochem. Molec. Biol.* 1998, 65, 75-89.

³⁴ Jauoen G. *Chemistry in Britain* 2001, 36-38.



Esquema 2: Ação de estrógenos e antiestrógenos no desenvolvimento do câncer de mama.

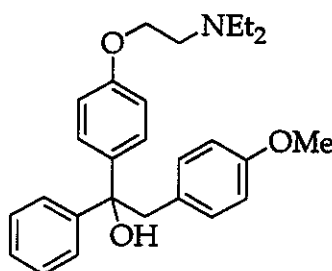
Neste modelo simplificado, o estradiol ocupa a região ligante de esteróide (região E) do RE, formando um homodímero mantido firmemente por interações iônicas com a região ligante de DNA (região C) (ver figura 4). Desta maneira, o complexo estradiol-RE adota uma conformação tal que pode reconhecer e se ligar ao **elemento responsivo de estrógeno (ERE)**²⁹, ativando uma série de fatores de transcrição (TFs), induzindo a proliferação de células mamárias cancerígenas.

De maneira análoga, os agentes antiestrogênicos podem ocupar a região ligante de esteróide do RE formando um homodímero, agora antiestrógenos-RE, também mantido por interações iônicas. Este pode se ligar ao ERE sem ativar a

transcrição de células mamárias cancerígenas, apresentando-se como um antagonista no desenvolvimento do câncer de mama.

1.6- Tamoxifeno

Cinco anos após a descoberta de RE, Lerner e colaboradores³⁵ descreveram o primeiro agente antiestrogênico: etamoxitrifetol (MER-25). Esta substância inibia fortemente o efeito do estradiol no crescimento de células mamárias. A descoberta de propriedades antiestrogênicas levou a utilização deste composto como agente no tratamento do câncer de mama. Infelizmente, testes clínicos do MER-25 tiveram que ser interrompidos devido à sua baixa potência e alta toxicidade.



Etamoxitrifetol (MER-25)

O **tamoxifeno** (ICI 46,474) (1) foi o primeiro antiestrógeno não-esteroidal extensamente utilizado na terapia do câncer de mama, marcando o início do uso de agentes quimioterápicos no tratamento efetivo de células mamárias cancerígenas. A droga, disponível a partir de 1978 nos EUA e inicialmente utilizada em casos avançados do tumor, é produzida na forma de seu respectivo citrato (Nolvadex[®]) e apresenta efetiva prevenção ao desenvolvimento de câncer mama, particularmente para pacientes que apresentam alto risco de desenvolvimento da doença após remoção cirúrgica do tumor inicial. Atualmente, encontra-se sob avaliação clínica como agente quimiopreventivo em

³⁵ Lerner, L. J.; Hilf, R.; Turkheimer, A. R.; Michel, I.; Engel, S. L. *Endocrinology* 1966, 78, 111-124.

mulheres que apresentam alto risco de desenvolver o câncer de mama. A grande importância do tamoxifeno neste cenário fica evidente quando é relatado que mais de 7,5 milhões de pacientes utilizaram o fármaco em 2001 (no mundo), quer como quimioterápico ou quimiopreventivo.

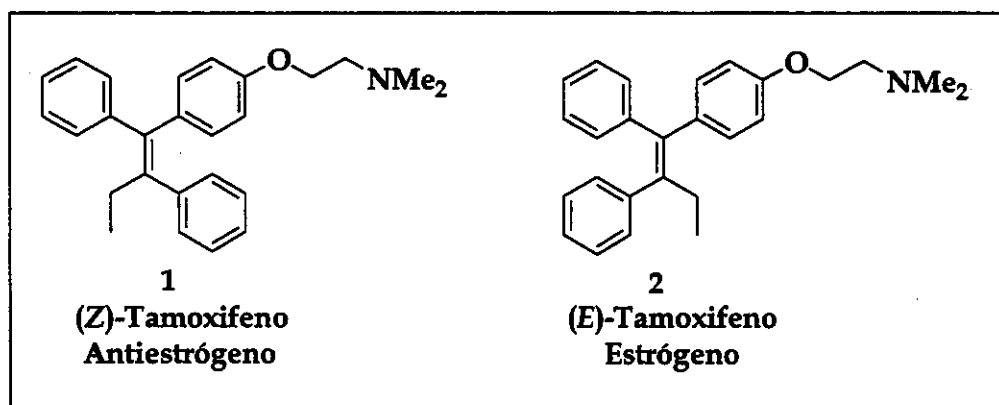


Figura 5: Isômeros Z e E do tamoxifeno.

A estrutura do **tamoxifeno*** é relativamente simples, podendo ser resumida a uma olefina tetrassubstituída, apresentando três grupos arila. A particularidade do tamoxifeno é sua relação geometria da dupla ligação/atividade biológica. O isômero de configuração Z (1) possui atividade antiestrogênica; o isômero E (2) por sua vez, apresenta-se como estrógeno, estimulando a transcrição de genes associados ao crescimento de células mamárias cancerígenas.

* Nota importante: Por conveniência e seguindo a literatura, quando utilizarmos o termo **tamoxifeno** estaremos nos referindo ao isômero de geometria Z, o qual se comporta como antiestrógeno.

1.6.1- Farmacologia do tamoxifeno

O tamoxifeno é facilmente adsorvido por administração oral com doses de 10 a 20 mg/dia, dependendo da fase em que o tumor se apresenta. O fármaco é totalmente eliminado do organismo após 7 dias³⁶.

O metabolismo do tamoxifeno é considerado complexo³⁶ (resumido no Esquema 3). Seu metabólito mais abundante é o *N*-desmetiltamoxifeno que apresenta pequeno poder antiestrogênico. Por sua vez, o tamoxifeno e seus metabólitos podem ser isomerizados aos compostos de geometria *E*, possuindo efeito agonista de estrógeno.

(*Z*)-4-hidroxitamoxifeno merece grande destaque. Sua afinidade ao RE é cerca de 25 a 100 vezes maior que o tamoxifeno e aproximadamente igual quando comparada ao estradiol. Essa grande atividade antiestrogênica é explicada pela possibilidade uma forte interação com o RE, já que em meio biológico, este metabólito se encontra na forma iônica:

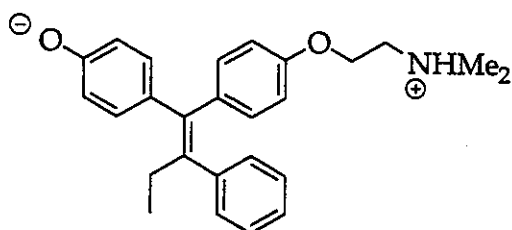
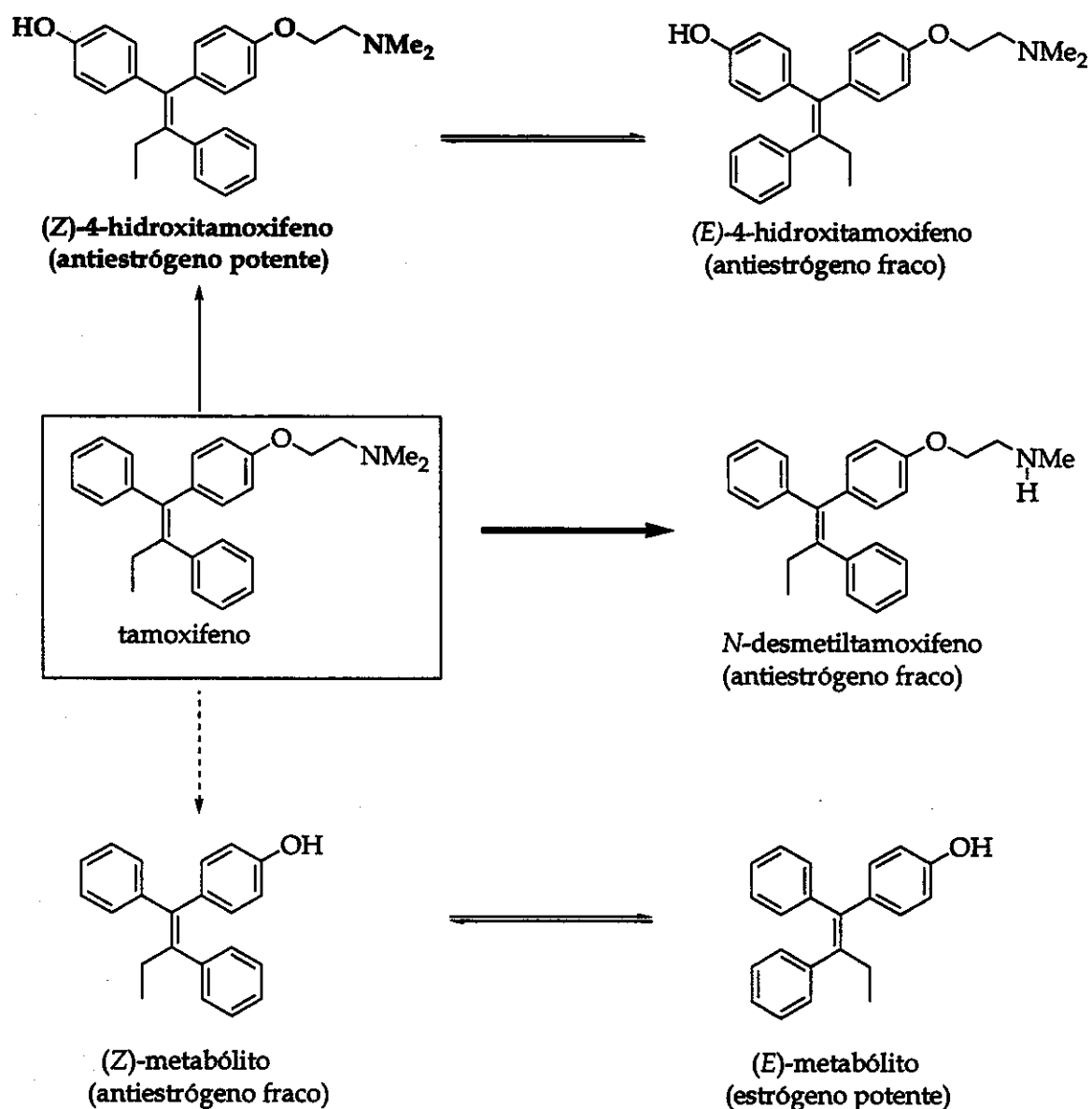


Figura 6: Forma iônica do (*Z*)-4-hidroxitamoxifeno que confere alta afinidade pelo RE.

Outro ponto importante a ser observado é o fato de que apenas os metabólitos do tamoxifeno que possuem a cadeia lateral $-O(CH_2)_2NMe_2$ comportam-se como antiestrógenos, confirmando sua grande importância em estudos iniciais sobre o mecanismo de ação do tamoxifeno²⁹ em RE.

³⁶ Favoni, R. E.; Cupis, A, *Trends Pharmacol. Col. Sci.* 1998, 19, 406-415.



Esquema 3: Metabolismo do tamoxifeno; a abundância dos metabólitos é representada pelo desenho das setas. A seta mais forte representa uma grande abundância; já a tracejada, uma pequena abundância.

1.6.2- Classificação de antiestrógenos a partir do tamoxifeno

O tamoxifeno foi sem dúvida o marco para que um grande número de compostos fosse desenvolvido e testado visando obter fármacos cada vez mais eficientes e específicos na terapia e prevenção do câncer de mama. Foi necessário,

portanto, a elaboração de uma classificação dos compostos que surgiam rapidamente, de modo a organizá-los de acordo com seu esqueleto básico e/ou especificidade biológica. Os antiestrógenos (esteroidais e não-esteroidais) podem ser divididos em 3 classes³⁷:

A- Trifeniletilênicos:

Pertencem à classe de antiestrógenos não-esteroidais sendo também conhecidos como análogos do tamoxifeno.

Um número muito grande destes agentes foi estudado no final da década de 1970 visando um amplo estudo de estrutura/atividade de derivados do tamoxifeno. Algumas destas modificações estruturais são observadas durante o próprio metabolismo do fármaco. Em geral, apresentam menor atividade que o tamoxifeno, necessitando maiores dosagens³⁷.

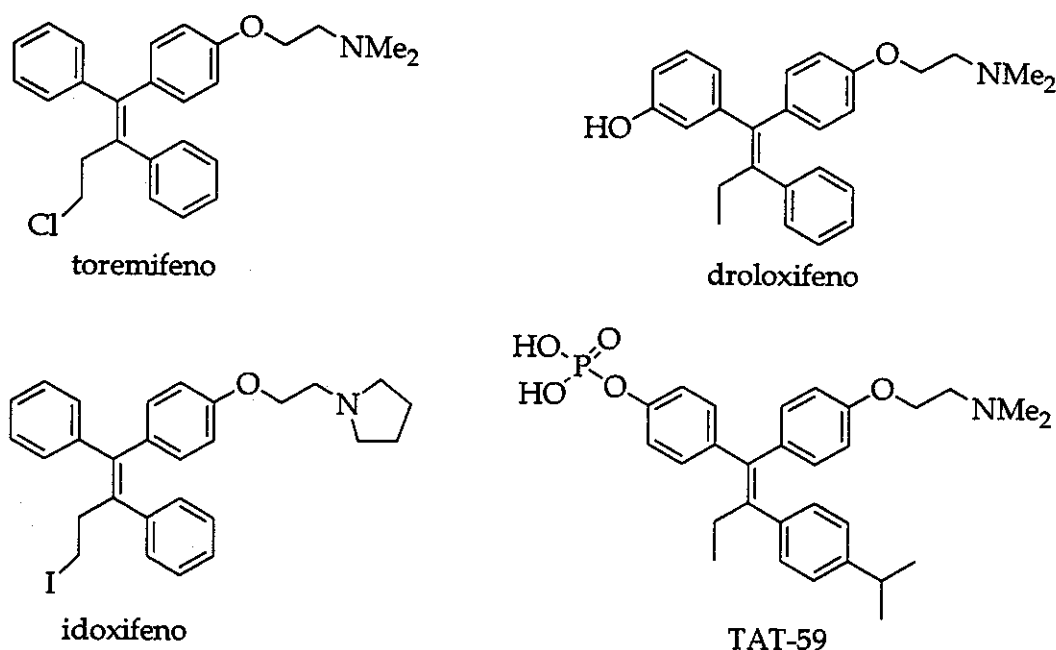
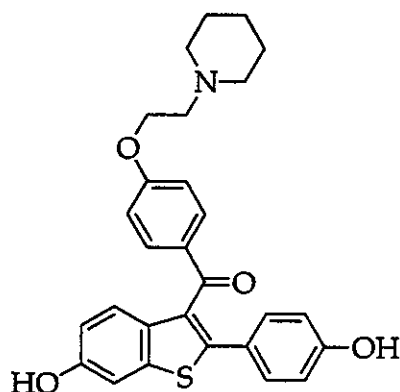


Figura 7: Antiestrógenos trifeniletilênicos (análogos do tamoxifeno).

³⁷ Gradishar, W. J.; Jordan, V. C. *J. Clin. Oncol.* 1997, 15, 840-852.

também são chamados de moduladores seletivos de receptor de estrógeno (SERMs)³⁹.

O raloxifeno (inicialmente chamado de keoxifeno) é o composto mais promissor desta classe. Encorajado pelos excelentes resultados obtidos no tratamento de osteoporose, o fármaco desenvolvido no Laboratório Eli Lilly e comercializado na forma de seu respectivo cloreto (EVISTA®) apresentou excelente inibição de células mamárias cancerígenas em cultura. Esta alta atividade é atribuída à grande afinidade do raloxifeno pelo RE, que é comparada a que o estradiol apresenta. Porém, efeito do uso prolongado da droga em doenças cardiovasculares é motivo de estudos.



raloxifeno

Figura 9: Antiestrógenos alvos: raloxifeno.

1.6.3- Sínteses estereosseletivas do tamoxifeno

O controle na geometria da dupla ligação⁴⁰ durante a formação de compostos olefínicos apresenta-se como um desafio para químicos orgânicos sintéticos. Quando se trata da formação de alcenos 1,2-dissubstituídos é possível encontrar uma série de metodologias descritas na literatura que oferecem alta estereosseletividade. O problema

³⁹ Jordan, V.C. *Scientific American* 1998, 36-43.

⁴⁰ Para leitura sobre preparação estereosseletiva de compostos olefínicos, ver: Williams, J. M., J. *The Practical Approach in Chemistry Series*, Oxford University Press, (1996).

torna-se maior à medida que o grau de substituição destes compostos aumenta. No caso de olefinas trissubstituídas, são poucos os métodos estereosseletivos existentes na literatura e, menor ainda, quando se trata de alcenos tetrassubstituídos.

Em geral, essa grande dificuldade no controle da geometria da dupla ligação durante a preparação de olefinas tri e tetrassubstituídas é atribuída à pequena diferença termodinâmica apresentada pelos isômeros *Z* e *E*, o que não ocorre no caso de alcenos dissustituídos, onde essa diferença é bastante significativa.

Como dito anteriormente, o tamoxifeno apresenta uma particularidade na relação geometria da dupla ligação/atividade biológica. Apenas o isômero de configuração *Z* possui atividade antiestrogênica, enquanto o isômero *E* comporta-se como estrógeno, estimulando a proliferação de células mamárias cancerígenas. Devido a essa relação estrutura/atividade, sínteses do tamoxifeno capazes de controlar a geometria da dupla ligação durante sua formação se tornam muito importante.

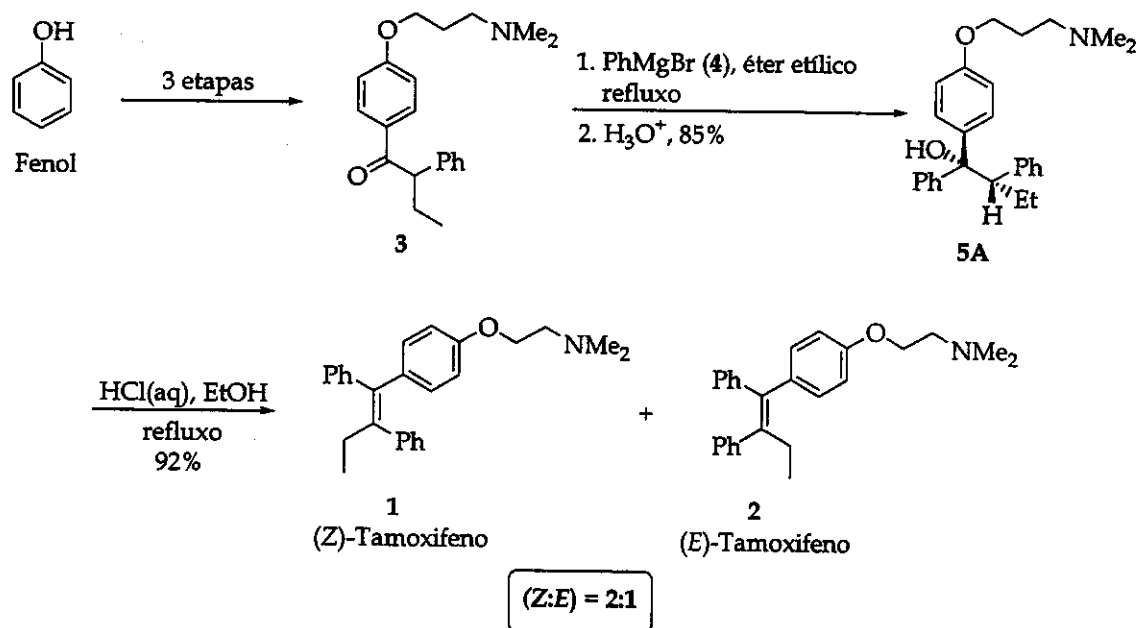
Neste contexto, vários trabalhos científicos e patentes tratam da preparação estereosseletiva do fármaco, porém apenas 3 abordagens são encontradas.

1.6.3.1- Desidratação ácida de álcoois

Esta se apresenta como a primeira abordagem utilizada na síntese estereosseletiva do tamoxifeno. A reação de Grignard entre a cetona 3 e brometo de fenilmagnésio (4) fornece o álcool 5A, que é posteriormente desidratado em condições ácidas, resultando em uma mistura dos isômeros 1 e 2 de proporção 2:1 em favor ao isômero *Z* ^{41,42} (Esquema 4).

⁴¹ Haper, M. J. K. *ICI 4,536,510* (1985).

⁴² McCague, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1987, 1011-1015.



Esquema 4: Síntese do tamoxifeno: Desidratação ácida de álcoois.

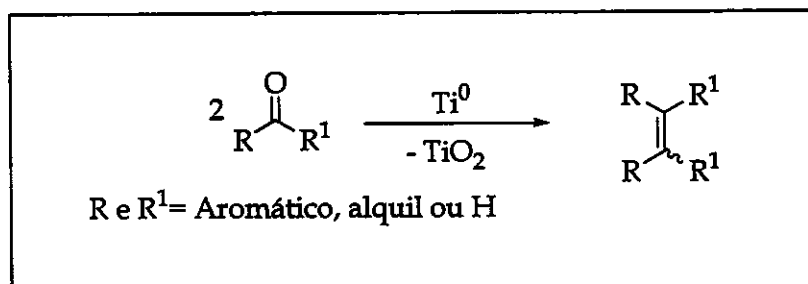
Grande versatilidade do método é observada, visto que análogos do tamoxifeno podem ser facilmente sintetizados através da rota apresentada.

Outra vantagem evidente desta abordagem é o seu baixo custo, fazendo com que esta seja utilizada na preparação do tamoxifeno em escala industrial. O isômero *E* pode ser separado e, logo em seguida, reciclado ao processo, minimizando o problema da baixa estereosseletividade do método.

1.6.3.2- Acoplamento de McMurry

O acoplamento de McMurry⁴³ consiste na dimerização redutiva de compostos carbonílicos (aldeídos e/ou cetonas) na presença de titânio em baixo estado de oxidação (Ti⁰) (Esquema 5).

⁴³ McMurry J. E.; *Chem. Rev.* 1989, 89, 1513-1524.



Esquema 5: Acoplamento de McMurry.

Reportada na década de 70, por 3 grupos de forma independente e simultânea, a reação apresenta diferentes sistemas para a obtenção da espécie metálica ativa: TiCl₃/LiAlH₄ (McMurry)⁴⁴, TiCl₄/Zn (Mukaiyama)⁴⁵ e TiCl₃/Mg (Tyrlik)⁴⁶. As metodologias de Mukaiyama e Tyrlik apresentam uma grande limitação, pois permitem apenas o acoplamento entre cetonas e aldeídos aromáticos; já no caso de McMurry, o uso de compostos carbonílicos tanto aromáticos como alifáticos é possível. Trabalhos posteriores⁴⁷, demonstraram que o sistema TiCl₃/Zn-Cu é ideal para promover reações de acoplamento em excelentes rendimentos. Apesar dos diferentes métodos de formação de Ti⁰, o mecanismo já é bem estabelecido na literatura⁴³.

O emprego da reação de McMurry na síntese do tamoxifeno é observado quando são utilizados os compostos carbonílicos 6 e 7⁴⁸. O grupo *N,N'*-dimetilamina é facilmente introduzido posteriormente⁴⁹ (Esquema 6).

⁴⁴ McMurry, J. E.; Fleming, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708-4709.

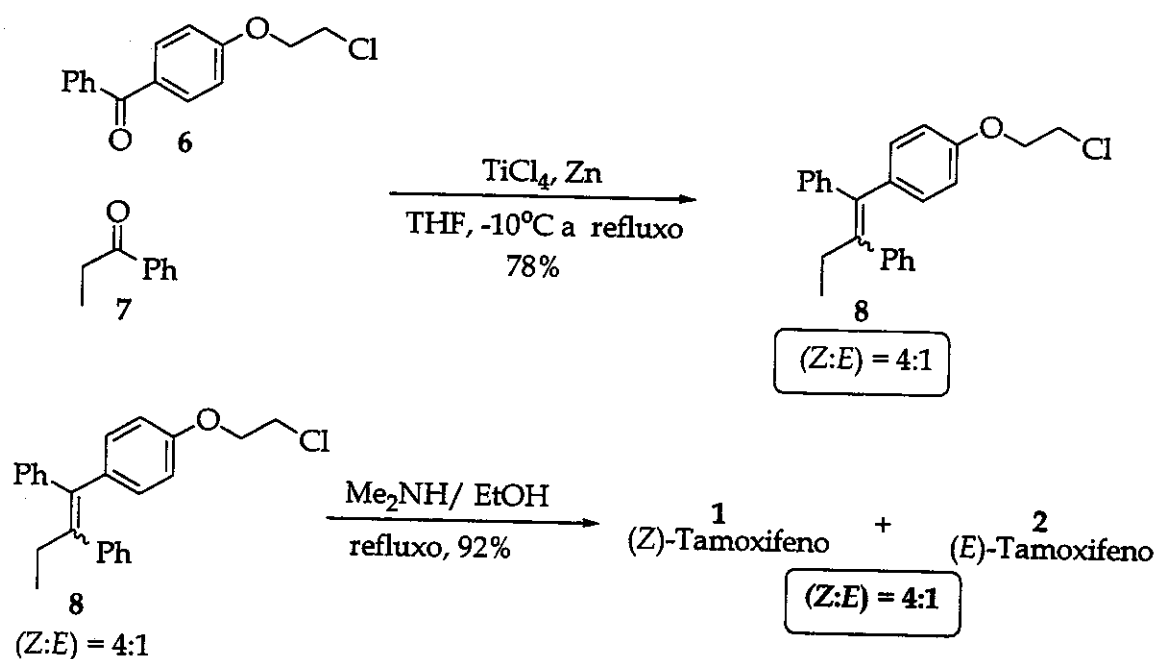
⁴⁵ Mukaiyama, T.; Sato, T.; Hanna, J. *J. Chem. Lett.* **1973**, 1041-1044.

⁴⁶ Tyrlik, S.; Wolochowicz, I. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2147-2148.

⁴⁷ McMurry, J. E.; Fleming, M. P.; Kees, K. L.; Krepski, L. R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3255-3266.

⁴⁸ (a) Coe, P. L.; Scriven, C. E. *J. Chem. Perkin Trans. I* **1986**, 475-477. (b) Gauthier, S.; Mailhot, J.; Labrie, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3890-3891.

⁴⁹ Coe, P. L. *EP 168,175* (1985).

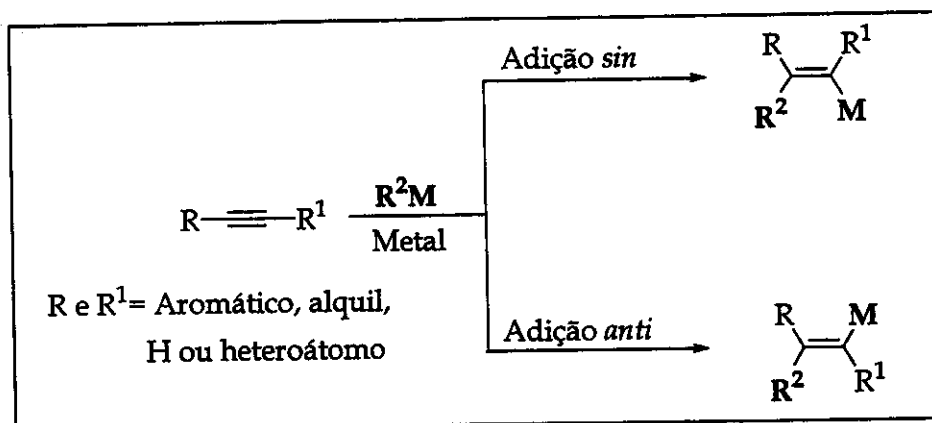


Esquema 6: Síntese do tamoxifeno: Acoplamento de McMurry.

Apesar de se apresentar como uma abordagem um pouco mais elaborada que a anterior, esta não evita a formação de mistura de isômeros.

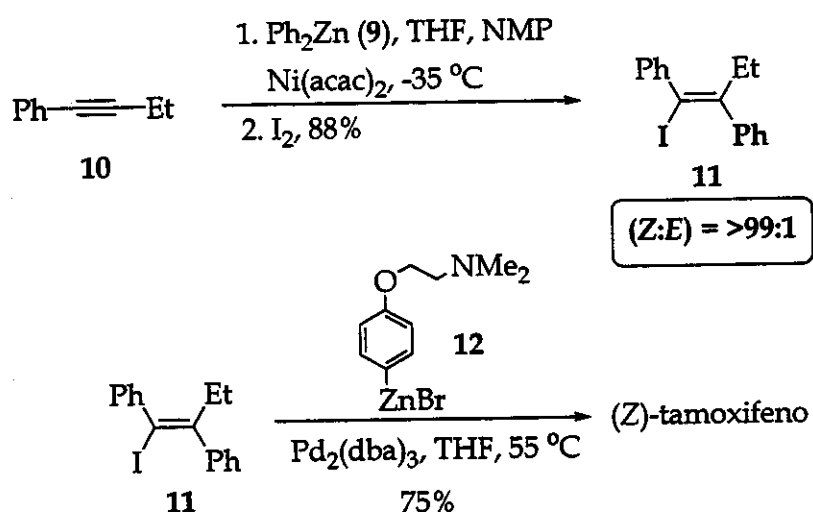
1.6.3.3- Carbometalação de alcinos

Alcinos podem sofrer adição de compostos organometálicos na presença de uma espécie metálica ativa atuando como um catalisador. A carbometalação permite a obtenção de organometálicos vinílicos com total controle na formação da dupla ligação, além de excelente regiosseletividade⁴⁰. Dependendo das condições empregadas (organometálico e/ou metal), o mecanismo envolvido pode resultar em produtos de adição *sin* ou *anti* (Esquema 7):



Esquema 7: Adição de organometálicos a compostos acetilênicos: produtos de adição *sin* ou *anti*.

A carbometalação de derivados acetilênicos representa a abordagem mais recente na preparação estereosseletiva do tamoxifeno. Em especial, a carbozincação⁵⁰ compreende a adição *sin* do composto organometálico 9 sobre o alcino 10 catalisada por níquel (seguido de interceptação com iodo molecular) na formação do iodeto vinílico 11 de geometria *Z* como único isômero. A cadeia arílica 12 é acoplada posteriormente, seguindo protocolo de Negishi⁵¹, fornecendo 1 de maneira totalmente estereosseletiva (Esquema 8):

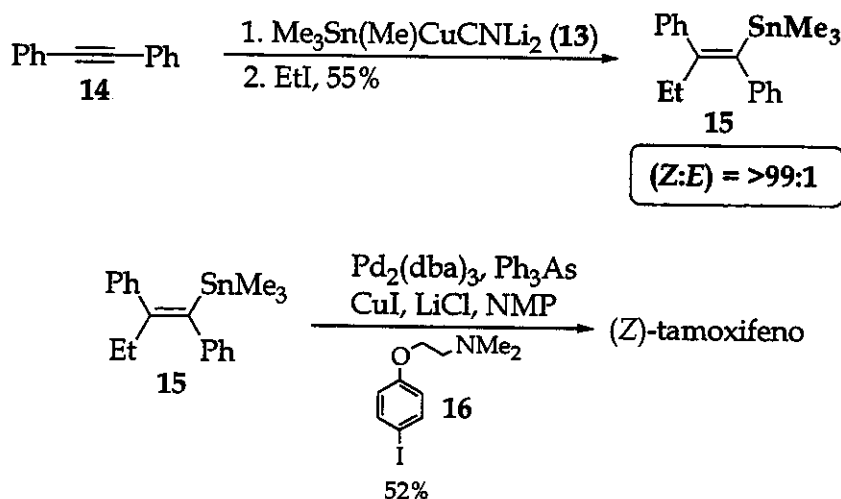


Esquema 8: Síntese do tamoxifeno: Carbozincação.

⁵⁰ Knochel, P.; Stüdemann, T.; Ibrahim-Ouali, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1299-1316.

⁵¹ Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-348.

Outra alternativa à carbometalação empregada na síntese do tamoxifeno é a estanilcupração⁵². A adição *anti* do organometálico **13** ao difenilacetileno (**14**) seguido de interceptação do intermediário cuprato com iodeto de etila, fornece exclusivamente a estanana vinílica **15** de geometria *Z*, à qual é acoplada ao iodeto arílico **16** sob condições de Stille⁵³ (Esquema 9).



Esquema 9: Síntese do tamoxifeno: Estanilcupração.

Embora altamente estereosseletiva, esta abordagem apresenta como limitação o elevado custo, o que torna inviável na preparação do tamoxifeno em maior escala, tornando-a puramente de valor acadêmico.

⁵² Cummins, C. H. *Synth. Commun.* 1995, 25, 4071-4073

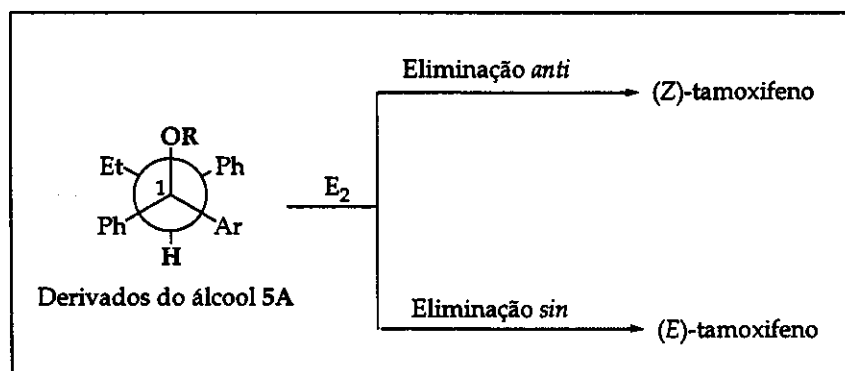
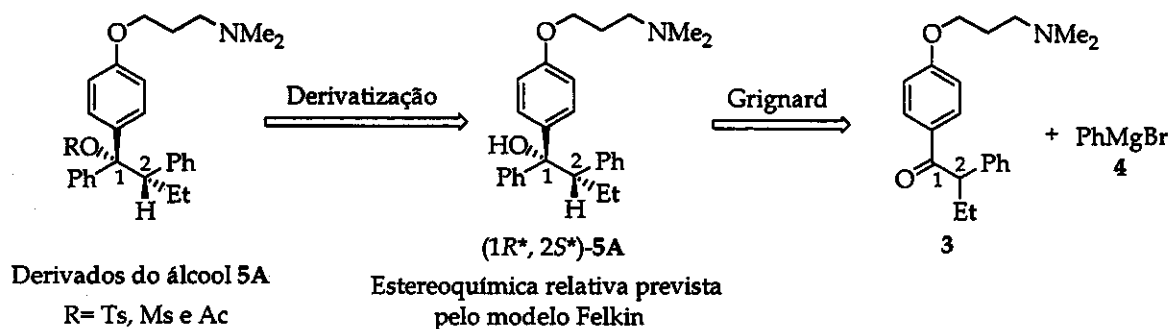
⁵³ Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508-524.

2- Objetivos

Nosso trabalho visando a síntese estereosseletiva do (Z)-tamoxifeno pode ser dividido em duas abordagens:

2.1- Eliminação em meio básico

A pequena estereosseletividade observada na desidratação em meio ácido empregada na síntese do tamoxifeno (Z:E = 2:1) aliada à falta de exemplos de eliminação em meio básico de derivados do álcool 5A (precursor do tamoxifeno), levou-nos estudar o efeito do grupo de saída na presença de diversas base visando privilegiar um mecanismo de eliminação bimolecular E₂, onde a configuração relativa dos centros estereogênicos poderia ser transferida para a geometria da dupla ligação a ser formada (Esquema 10).

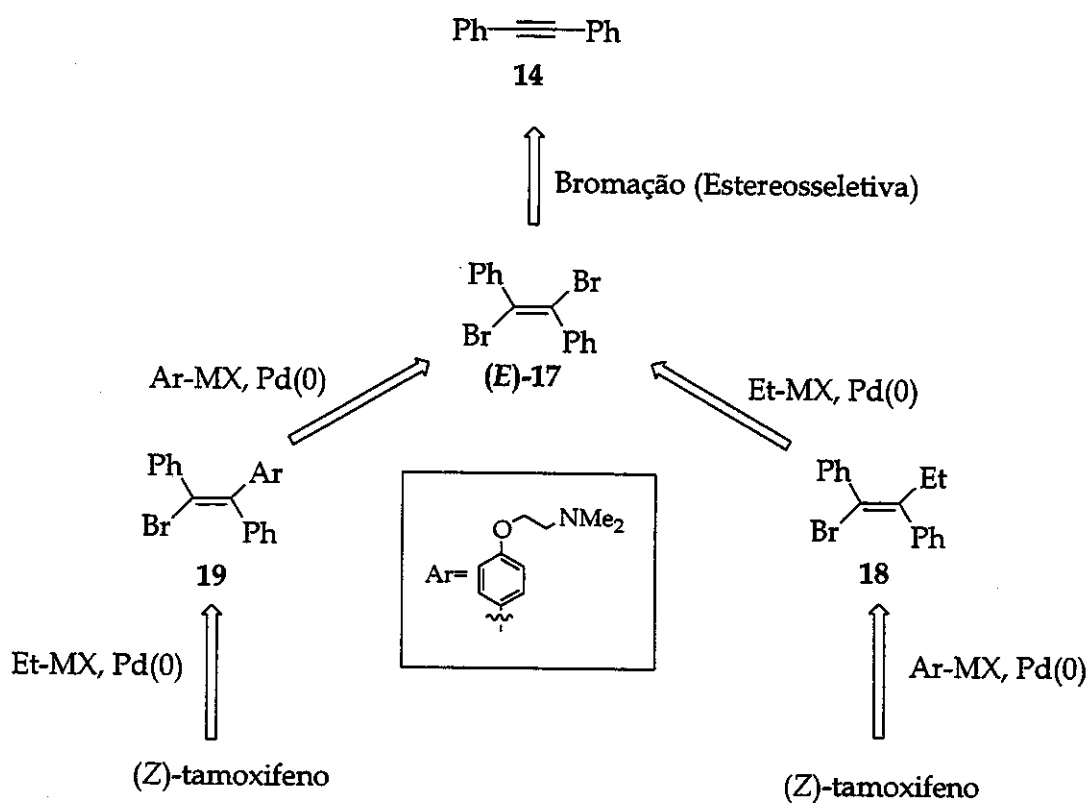


Esquema 10: Estudo de eliminação em meio básico de derivados do álcool 5A.

2.2- Acoplamento entre compostos organometálicos e dibrometos vinílicos mediado por Pd(0)

O pequeno número de exemplos de reações de duplo acoplamento entre compostos organometálicos e dibrometos vinílicos levou-nos a investigar uma abordagem alternativa para a síntese do (Z)-tamoxifeno (Esquema 11).

A rota descrita abaixo deve permitir também o estudo de metodologias de bromação de compostos acetilênicos, cuja etapa será responsável pelo controle da dupla ligação da olefina 1,2-dibromada (E)-17.



Esquema 11: Acoplamento entre compostos organometálicos e o dibrometo vinílico (E)-17 na presença de paládio.

3- Resultados e Discussão

3.1 - Obtenção de uma amostra do (Z)-tamoxifeno (1)

Tendo como objetivo ter em mãos uma amostra do (Z)-tamoxifeno (1), realizou-se a extração deste a partir de cápsulas do medicamento NOLVADEX®. Duas cápsulas do medicamento, contendo 10 mg do princípio ativo em cada uma delas, foram dissolvidas com a menor quantidade de água e então foi adicionada uma solução de hidróxido de amônio 10% até pH levemente básico (pH 9). Esse procedimento é necessário uma vez que 1 se apresenta na forma do seu respectivo citrato. Extraíu-se a fase orgânica com éter etílico com bastante dificuldades devido à formação de emulsão. Após o processo de secagem da fase orgânica e evaporação do solvente, foi obtido um sólido branco (18 mg), que apresentou dois sinais em cromatografia gasosa, embora a técnica de cromatografia em camada delgada indicasse apenas um produto ($R_f=0,52$; $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10%) O sólido foi submetido a recristalização em $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 5%, fornecendo 8 mg de um material puro (sólido branco) que apresentou ponto de fusão na faixa de 95,8-96,3 °C, um valor próximo ao ponto de fusão do (Z)-tamoxifeno reportado em literatura (lit.⁵⁴ 95-96 °C). Comparação entre os dados do espectro de RMN de ^1H obtido com os da literatura indicam a obtenção do (Z)-tamoxifeno (Tabela 1) que foi, ainda, identificado por análise de I.V., espectrometria de massas, RMN de ^1H e ^{13}C (devido a pequena massa de material puro obtido, os espectros de RMN foram adquiridos através da utilização de nanossonda).

⁵⁴ Miller, R. B.; Al-Hassan, M. I. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2121-2123.

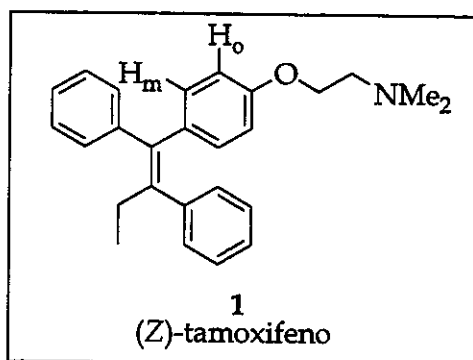


Tabela 1: Comparação entre os valores de deslocamento químico (δ) em ppm entre o espectro de RMN de ^1H do (Z)-tamoxifeno extraído do medicamento Nolvadex[®] e o reportado em literatura⁵⁴.

Hidrogênios	(Z)-tamoxifeno (Nolvadex [®]) (a)(b)	(Z)-tamoxifeno (Literatura) (b)(c)
Aromáticos	7,28 - 7,08 (m, 10H)	7,30 - 7,15 (m, 10H)
H_m	6,78 (d, $J = 9,5$; 2H)	6,75 (d, $J = 10$; 2H)
H_o	6,68 (d, $J = 9,7$; 2H)	6,60 (d, $J = 10$; 2H)
-OCH₂-	3,93 (t, $J = 5,8$; 2H)	3,90 (t, $J = 6$; 2H)
-CH₂N-	2,65 (t, $J = 5,8$; 2H)	2,3-2,8 (m, 2H)
-CH₂-	2,45 (q, $J = 7,3$; 2H)	2,3-2,8 (m, 2H)
-N(CH₃)₂	2,29 (s, 6H)	2,25 (s, 6H)
-CH₃	0,92 (t, $J = 7,3$; 3H)	0,90 (t, $J = 7$; 3H)

(a) RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz)

(b) Atribuição: δ (multiplicidade, constante de acoplamento (Hz), integração)

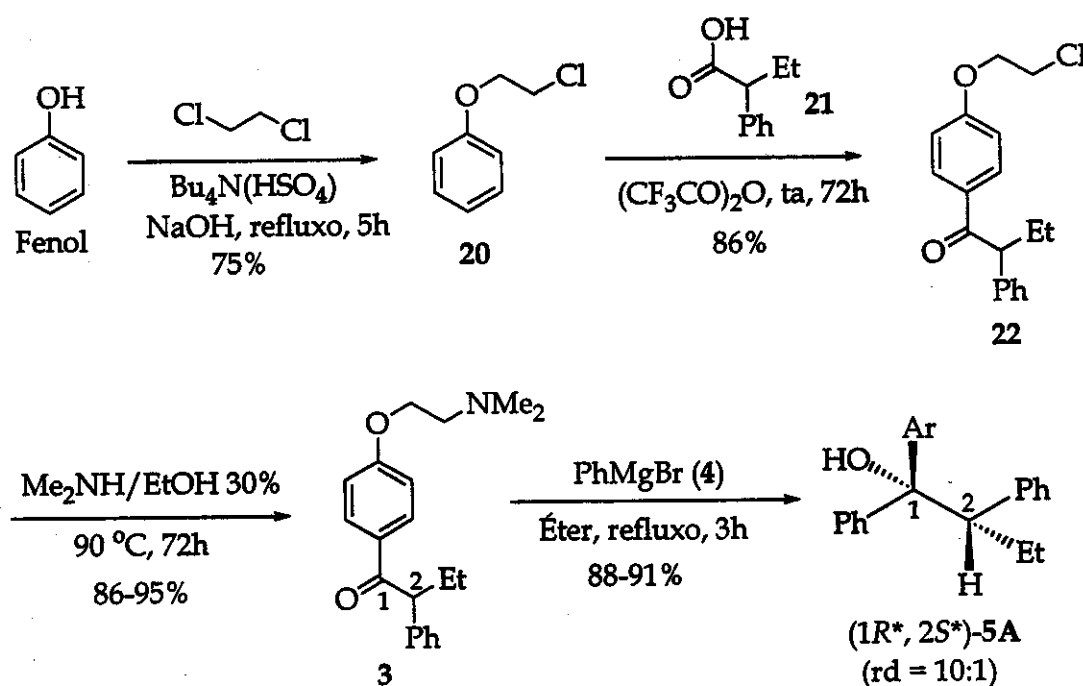
(c) RMN de ^1H (CDCl_3 , 80MHz)

A obtenção de uma amostra de **1** foi importante pois permitiu sua utilização como padrão durante todo o trabalho.

3.2 - Estudo de reações de eliminação de álcoois e derivados

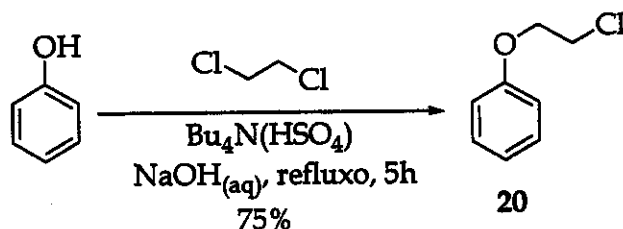
3.2.1 - Preparação do álcool (1R*, 2S*)-5A

A preparação do álcool (1R*,2S*)-5A, precursor do (Z)-tamoxifeno, foi realizada segundo metodologia descrita em literatura^{41,55} (Esquema 12):



Esquema 12: Preparação do álcool (1R*, 2S*)-5A utilizando metodologia descrita em literatura.

3.2.1.1 - Preparação do éter 20



Esquema 13: Preparação do éter 20.

⁵⁵ McCague, R. J. *Chem. Res. (S)* 1986, 58-59.

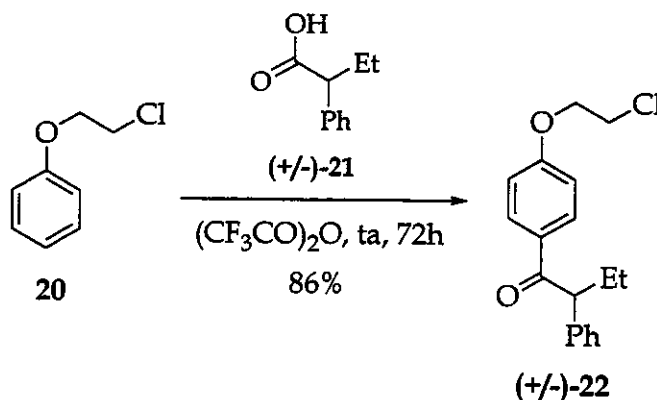
A abstração do próton ácido do fenol foi realizada utilizando-se uma base ($\text{NaOH}_{(\text{aq})}$), promovendo a formação do íon fenóxido e favorecendo o ataque nucleofílico deste íon ao carbono eletrofílico do 1,2-dicloroetano, que atua também como solvente.

A presença de um sal quaternário de amônio é essencial já que este realiza o papel de catalisador de transferência de fase.

As condições utilizadas são características da síntese de Williamson, a qual fornece éteres derivados do fenol.

A ausência da banda de estiramento em 3355 cm^{-1} referente à ligação -OH no espectro de I.V. do material de partida, assim como os tripletos em 4,24 e 3,86 ppm no espectro de RMN de ^1H referentes aos grupos OCH_2 e CH_2Cl , respectivamente, evidenciam a formação do éter desejado 20, que foi caracterizado pelas técnicas de I.V., RMN de ^1H e ^{13}C .

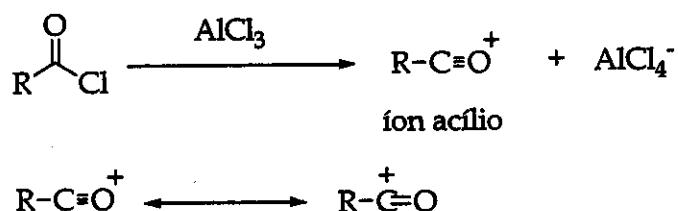
3.2.1.2 - Preparação da cetona (+/-)-22



Esquema 14: Preparação da cetona (+/-)-22.

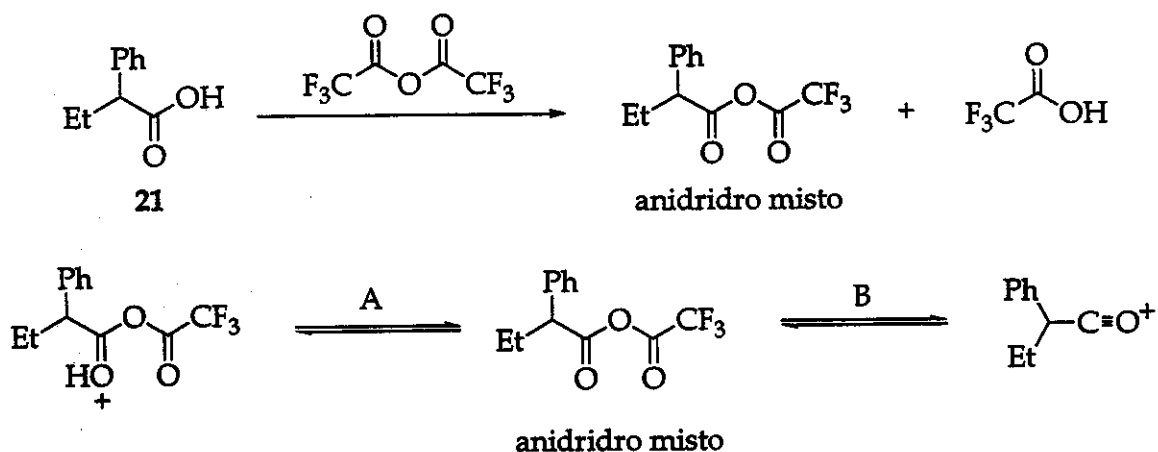
A preparação da cetona 22 ocorreu com a reação de substituição eletrofílica aromática do anidrido misto correspondente ao ácido 21 sobre o derivado fenólico 20, que apresenta o substituinte -OR *para* diretor.

A formação da espécie eletrofílica nas reações de acilação de Friedel-Crafts pode ser efetuada de diversas maneiras. A mais comum é a utilização de cloreto de acila na presença de um ácido de Lewis para fornecer o íon acílio. O ácido de Lewis mais utilizado é AlCl_3 , porém outros podem ser usados⁵⁶ (SbF_5 , BF_3 , TiCl_4):



Esquema 15: Formação do íon acílio a partir de um cloreto de acila na presença de ácido de Lewis.

Uma outra metodologia para a obtenção do íon acílio é a partir de anidridos mistos⁵⁷. Em nosso caso, a formação do anidrido misto se deu com o ácido 2-fenilbutírico (21) na presença de anidrido trifluoroacético (Esquema 16):



Esquema 16: Formação do íon acílio a partir do anidrido misto.

⁵⁶ Olah, G. A.; Kobayashi; Tashiro, M. J. *Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 7448.

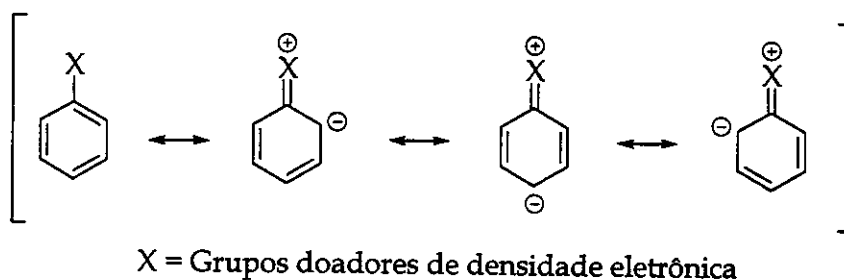
⁵⁷ Roberts, R. M. G.; Sardi, A. R. *Tetrahedron* 1983, 39, 137.

A formação do eletrófilo ocorre *in situ* e pode envolver dois caminhos distintos:

Caminho A- A partir da protonação do anidrido misto no oxigênio carbonílico mais rico em elétrons; ou

Caminho B- A partir da dissociação do íon acílio mais estável e ácido trifluoroacético.

A regiosseletividade da reação é reconhecidamente governada por fatores eletrônicos do(s) substituinte(s) do anel aromático, onde grupos doadores de elétrons (por efeito indutivo e/ou ressonância) orientam o ataque do eletrófilo aos carbonos nas posições *orto* e *para* (Esquema 17):



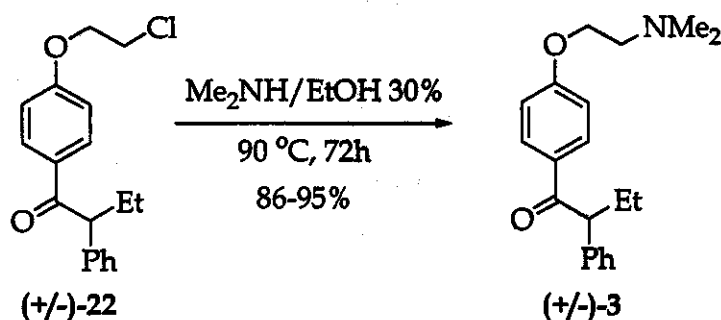
Esquema 17: Explicação da regiosseletividade em reações de substituição eletrofílica aromática governada por fatores eletrônicos.

Fatores estéricos e eletrônicos permitiram que a reação apresentasse excelentes níveis de regiosseletividade, já que apenas foi observado produto de acilação na posição *para* -OR (não foi observado a acilação na posição *orto*, a qual poderia ser facilmente detectado por RMN de ^1H pelos sinais referentes aos hidrogênios do grupo arila).

A cetona **22** foi caracterizada por medida de ponto de fusão 68,9-69,5 °C (lit.⁵⁵ 69-70 °C). Além disso, o sinal em 1672 cm^{-1} no espectro de I.V., característico

de cetonas arílicas e a presença do sinal em 196,5 ppm relativo ao grupo carbonílico, evidenciam a formação do produto desejado.

3.2.1.3 - Preparação da cetona (+/-)-3



Esquema 18: Preparação da cetona (+/-)-3.

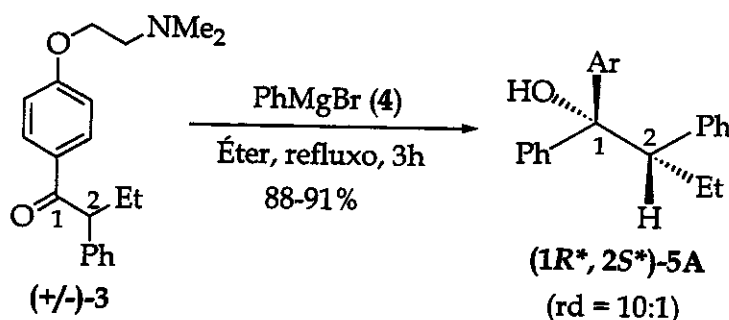
A substituição do grupo $-\text{Cl}$ por $-\text{NMe}_2$ ocorreu com o aquecimento da cetona 22 em uma solução etanólica de dimetilamina em ampola fechada. O uso da ampola é devido ao baixo ponto de ebulição da dimetilamina (7°C).

Comercialmente, a dimetilamina pode ser encontrada na forma protonada em solução aquosa 40%. Esta solução quando adicionada sobre hidróxido de sódio, faz com seja liberada a amina na sua forma livre que é coletada à -78°C . Trata-se de um procedimento bastante utilizado, mas que necessita de muitos cuidados, principalmente no fechamento da ampola.

Após liberação da amina livre, esta atua como nucleófilo, em um típico exemplo de substituição nucleofílica bimolecular ($\text{S}_\text{N}2$).

A formação da cetona 3 foi confirmada pelas presenças do tripleto em 2,69 ppm e do singlete em 2,29 ppm no espectro de RMN de ^1H referentes aos grupos CH_2N e NMe_2 , respectivamente. A mesma foi caracterizada por análise de espectros de I.V., RMN de ^1H e ^{13}C .

3.2.1.4 – Reação de Grignard entre 3 e 4: Formação do álcool (1R*,2S*)-5A



Esquema 19: Preparação do álcool (1R*,2S*)-5A.

A próxima etapa foi a preparação do álcool 5A através da reação de Grignard da cetona 3 e brometo de fenilmagnésio (4) em éter etílico sob refluxo.

Desde a descoberta da possibilidade de se preparar compostos organomagnésio em solução etérea⁵⁸, a reação de Grignard se constituiu como uma ferramenta importante na formação de ligações C-C.

A formação de 4 ocorreu a partir da reação entre bromobenzeno e magnésio metálico. A reação mostrou-se altamente exotérmica, onde a própria energia liberada apresenta-se como força motriz. Estudos demonstram que o mecanismo para a formação de compostos organomagnésio envolve espécies radiculares⁵⁹.

A constituição dos compostos organometálicos não é tão simples e está relacionada intimamente com o equilíbrio de Schlenk^{59,60}. Estes podem se apresentar como monômeros e/ou dímeros de acordo com o haleto de alquila e o solvente a ser utilizado. No caso específico, o composto 4 preparado em éter etílico, apresenta-se na forma de dímero em sua grande maioria⁶¹. Quando

⁵⁸ Grignard, V. *Ann. Chim.* 1901, 24, 433.

⁵⁹ Rickey, H. G. *Grignard Reagents: New Developments*, John Wiley and Sons, (2000).

⁶⁰ Silverman, G. S.; Rakita, P. E. *Handbook of Grignard Reagents*, Marcel Dekker, (1996).

⁶¹ Wakefield, B. J. *Organomagnesium Methods in Organic Synthesis*, Academic Press, (1995).

utilizado um solvente mais coordenante (THF), monômeros são predominantes (Figura 10).

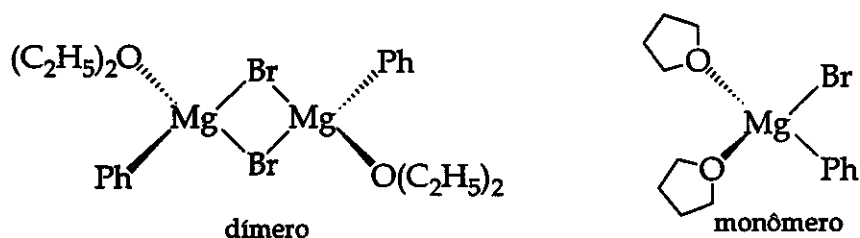
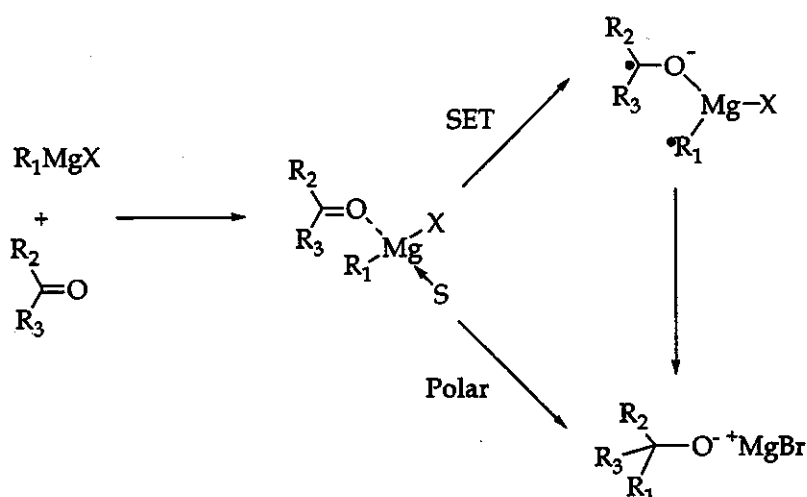


Figura 10: Possibilidade de formação de dímeros e monômeros do brometo de fenilmagnésio na presença de éter etílico e THF.

Os compostos organometálicos são reconhecidamente ânions em potencial, capazes se comportarem como nucleófilos frente a carbonos carbonílicos. A entalpia da reação de adição nucleofílica de organomagnésio a cetonas é extremamente negativa⁵⁹, onde a formação das ligações C-C e Mg-O são favorecidas frente a quebras das ligações C-Mg e π C=O.

O mecanismo desta classe de reações é bastante complicados, porém modelos simplificados envolvendo transferência de elétrons (SET) e intermediários com carga parcial (Esquema 20) são encontrados em literatura⁶¹.



Esquema 20: Mecanismo na adição de um organomagnésio a um composto carbonílico; espécies oligoméricas, assim como a possibilidade de equilíbrio de Schlenk, são omitidas.

Na reação de Grignard entre brometo de fenilmagnésio (4) e a cetona 3 foi possível observar a formação de um novo centro estereogênico do álcool 5A obtido em um típico caso de indução-1,2.

O primeiro modelo de indução-1,2 em reações de adição nucleofílica em substratos carbonílicos acíclicos com centro estereogênico residente no carbono α foi proposto por Cram^{62,63}. Neste modelo, o substituinte de maior volume adota uma posição *anti* em relação ao oxigênio da carbonila, minimizando efeitos estéricos e restringindo de certa forma sua conformação. Os outros dois substituintes ficam em posição de blindagem. Desta forma, o ataque do nucleófilo ocorre preferencialmente pela face menos impedida da carbonila (caso A), conferindo seletividade da adição (Figura 11).

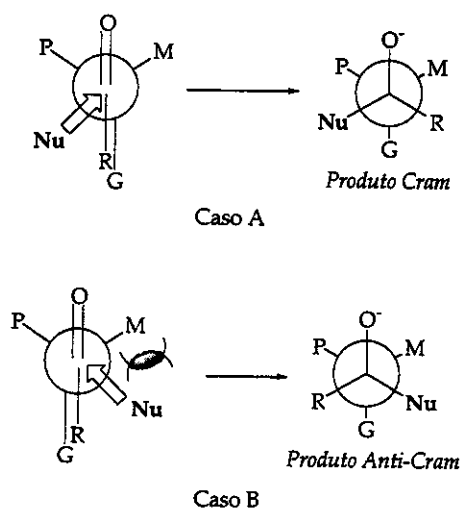


Figura 11: Modelo Cram: o grupo G adota uma posição *anti* em relação à carbonila dirigindo o ataque do nucleófilo por uma das faces da carbonila. G= grande, M= médio, P= pequeno.

Embora pioneiro, o modelo não conseguia explicar os altos excessos diastereoisoméricos obtidos em casos em que o substituinte da carbonila (R)

⁶² Para leitura sobre modelos de indução e suas aplicações em sínteses diastereosseletivas, ver: Reiser, O.; Mengel, A *Chem. Rev.* 1999, 99(5), 1191-1223.

⁶³ (a)Cram, D. J.; Elhafez, F. A, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 5828-2835. (b)Cram, D. J.; Wilson, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 1245-1249.

e/ou o substituinte G do carbono α à carbonila apresentam-se mais volumosos. Segundo o modelo de Cram, ocorreria uma repulsão de natureza estérica entre esses grupos R e G prejudicando o eclipsamento entre estes e, conseqüentemente, comprometendo a seleção de uma das faces da carbonila durante o ataque do nucleófilo, resultando em baixa razão diastereoisomérica. (Figura 12):

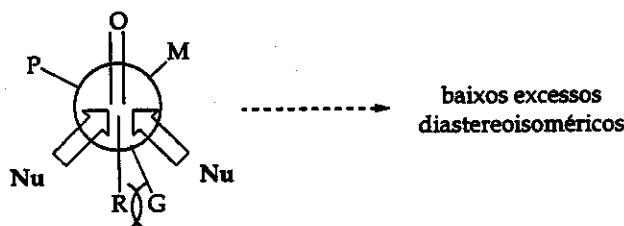


Figura 12: Impedimento estérico entre os grupos R e G que levaria a baixos excessos diastereoisoméricos segundo o modelo de Cram.

Um modelo de indução assimétrica mais completo foi proposto por Felkin⁶⁴. Neste estudo, efeitos eletrônicos são os grandes responsáveis por resultados obtidos experimentalmente.

A proposta de Felkin (fundamentada posteriormente por cálculos realizados por Ahn/Eisentein⁶⁵) coloca o grupo L com o orbital σ^*_{C-L} de menor energia de maneira ortogonal a ligação C=O, apresentando um alinhamento favorável de orbitais que resultaria em uma diminuição da energia do LUMO do composto carbonílico devido à interação dos orbitais σ^*_{C-L} e $\pi^*_{C=O}$ (Figura 13). Posteriormente, cálculos realizados por Bürgi/Dunitz⁶⁶ mostraram que o ataque do nucleófilo ocorre com um ângulo de aproximadamente $105 \pm 5^\circ$ sobre o plano da carbonila.

⁶⁴ Felkin, H.; Chérest, M.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* 1968, 18, 2199-2204.

⁶⁵ (a) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* 1980, 88, 145-162. (b) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Tetrahedron Lett.* 1976, 3, 155-158.

⁶⁶ (a) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. J. *Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 5065-5067. (b) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D. *Acc. Chem. Res.* 1983, 16, 153-161.

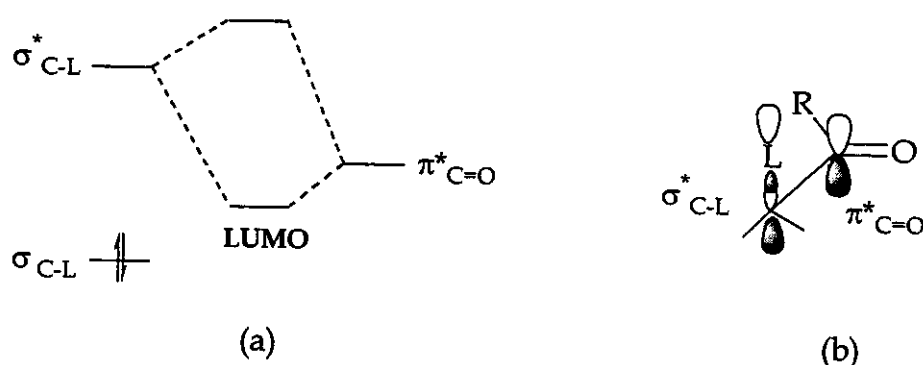


Figura 13: (a) Diminuição da energia do LUMO da carbonila. (b) Alinhamento adequado dos orbitais envolvidos.

O modelo de Felkin (assim como o de Cram) pode explicar a estereoquímica relativa obtida do álcool $(1R^*, 2S^*)$ -5A. O substituinte fenila (com orbital σ^* de menor energia quando comparado com -Et e -H) adota uma posição perpendicular em relação à ligação C=O, possibilitando uma diminuição da energia do orbital LUMO da carbonila. Desta maneira, o ataque nucleofílico do composto organomagnésio ocorre pela face do substituinte de menor impedimento estérico, fornecendo excelente razão diastereoisomérica (rd = 10:1) em favor do produto Felkin (Figura 14).

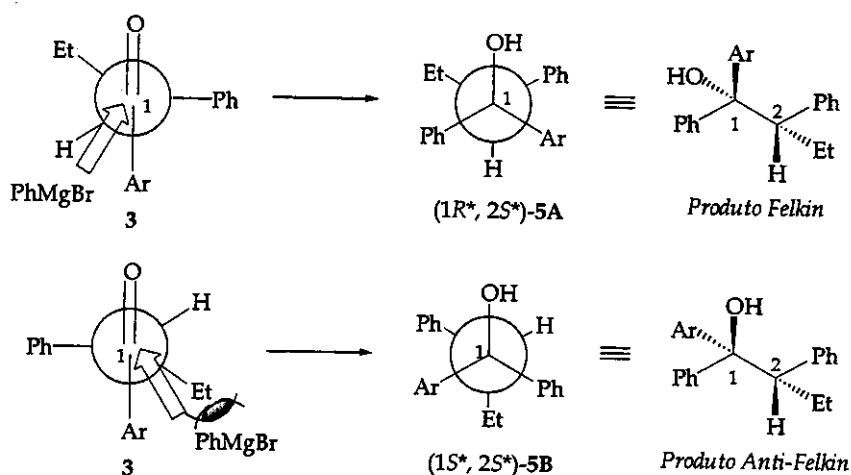


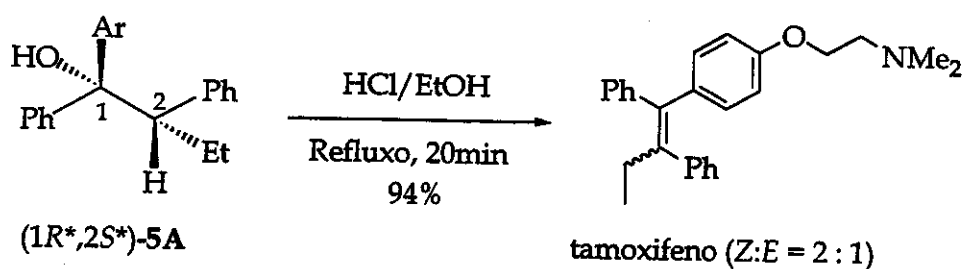
Figura 14: Utilização do modelo de Felkin para a explicação da estereoquímica relativa obtida do álcool $(1R^*, 2S^*)$ -5A.

Um problema que poderia surgir seria a caracterização do diastereoisômero **A** formado majoritariamente. Muitas técnicas comumente empregadas para inferir sobre a configuração do centro estereogênico de álcoois secundários, não são aplicáveis no caso de álcoois terciários. A caracterização do isômero majoritário **5A** só foi possível através da comparação com os dados espectroscópicos referentes ao álcool **5A** descritos na literatura^{41,42,55}.

A formação de **5A**, após seu enriquecimento através de recristalização em metanol⁴¹, foi evidenciada por medida de ponto de fusão 118,9–119,9 °C (lit.⁴¹ 120 °C), ausência do sinal em 198,6 ppm referente à carbonila no espectro de RMN de ¹³C e presença do singlete em 2,39 ppm referente ao hidrogênio OH no espectro de RMN de ¹H. O álcool foi submetido à análise de I.V., RMN de ¹H e ¹³C.

Com o álcool **5A** em mãos, foi possível dar início aos testes de eliminação visando a síntese estereosseletiva do (*Z*)-tamoxifeno (**1**).

3.2.2 - Desidratação ácida do álcool (1R*,2S*)-5A



Esquema 21: Desidratação ácida do álcool (1R*,2S*)- 5A.

Com o objetivo de se obter uma amostra da mistura dos isômeros do tamoxifeno, foi realizada a desidratação em meio ácido do álcool 5A de acordo com o procedimento descrito em literatura, o qual utiliza refluxo em condições ácidas⁴¹ (HCl/EtOH).

A determinação da razão isomérica do tamoxifeno obtida por esta metodologia foi possível através de uma rápida comparação entre o cromatograma da mistura e o da amostra do (Z)-tamoxifeno extraído do medicamento Nolvadex[®]. Ambos os cromatogramas são apresentados a seguir (Figura 15):

Resultados e Discussão

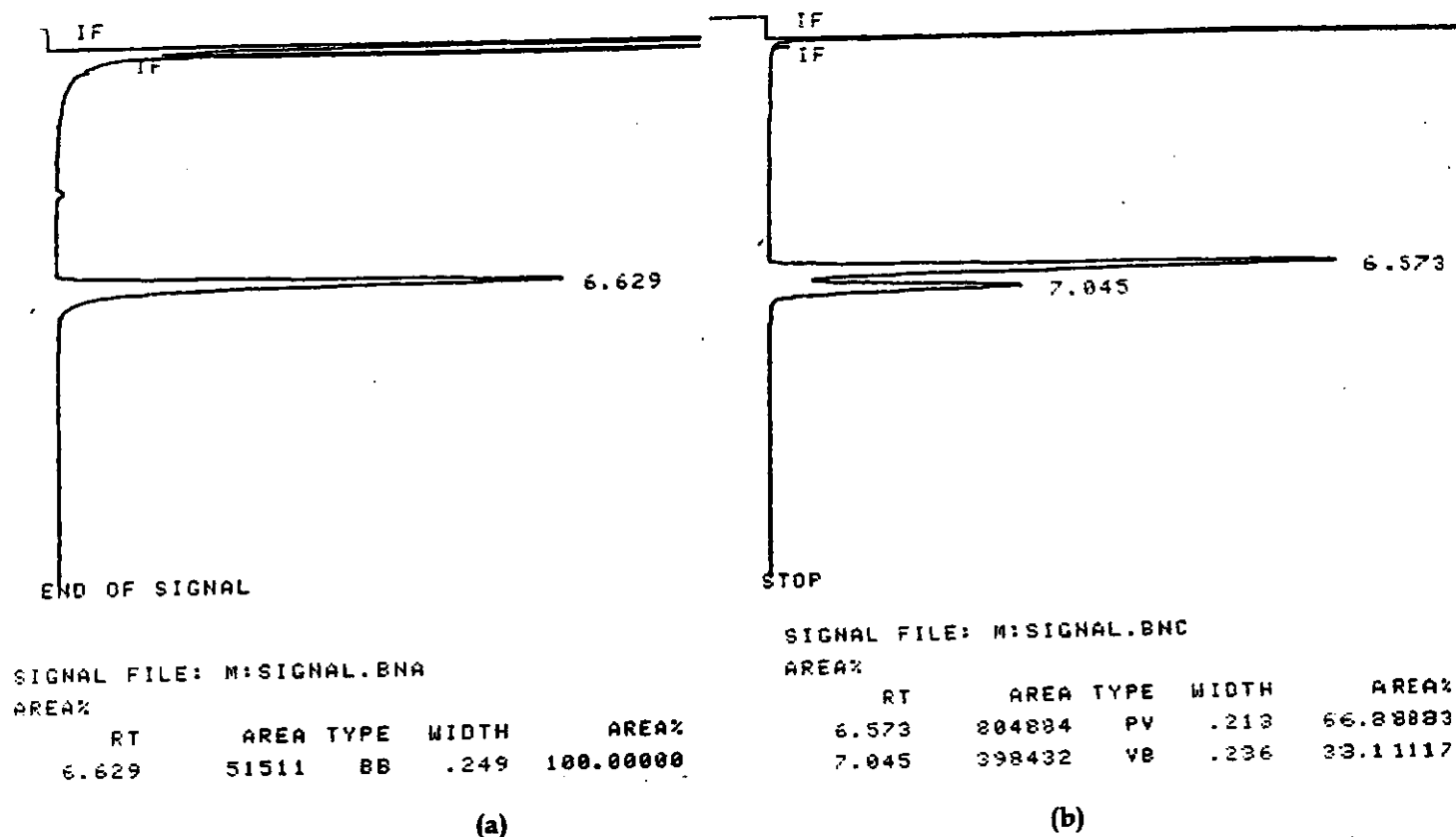
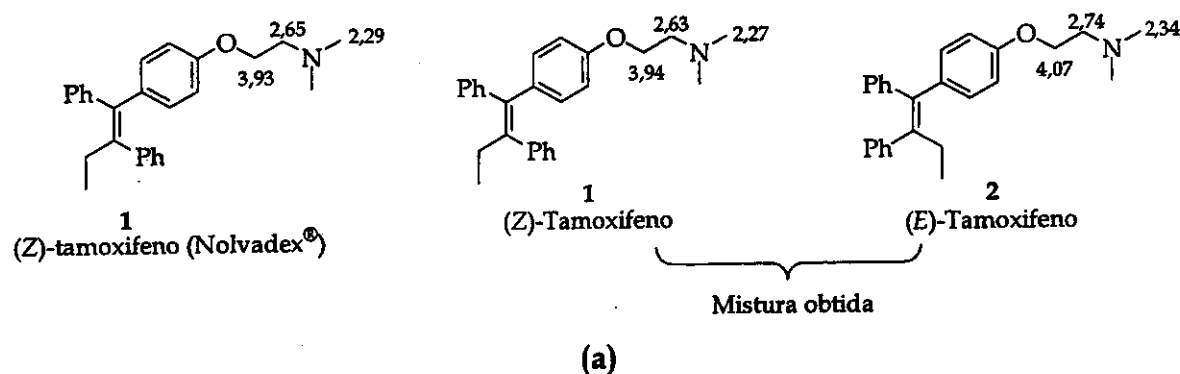
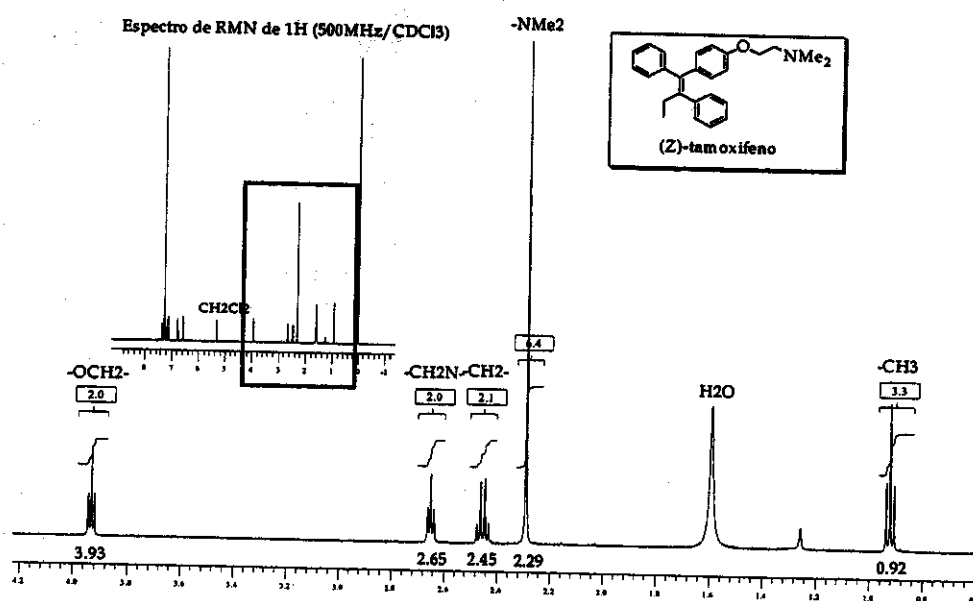


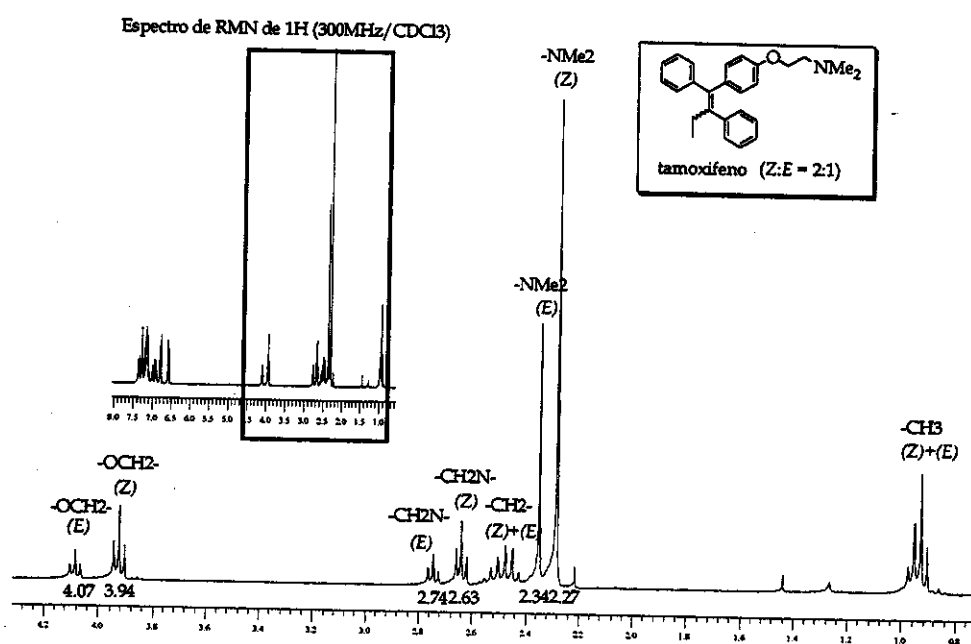
Figura 15: Cromatogramas obtidos por CG (Isoterma 250 °C): (a) (Z)-tamoxifeno extraído do medicamento Nolvadex®, $t_r = 6,629$. (b) Mistura dos isômeros Z e E do tamoxifeno; $t_r = 6,573$ é referente ao isômero Z, enquanto que $t_r = 7,045$ refere-se ao E.

Ainda, a proporção isomérica da mistura obtida foi confirmada pela técnica de RMN de ^1H quando comparado os espectros da mistura e do (Z)-tamoxifeno extraído do medicamento. As principais diferenças de δ dos hidrogênios dos isômeros Z e E são relativos aos grupos da cadeia lateral etoxiamina, como mostrado abaixo (Figura 16):





(b)

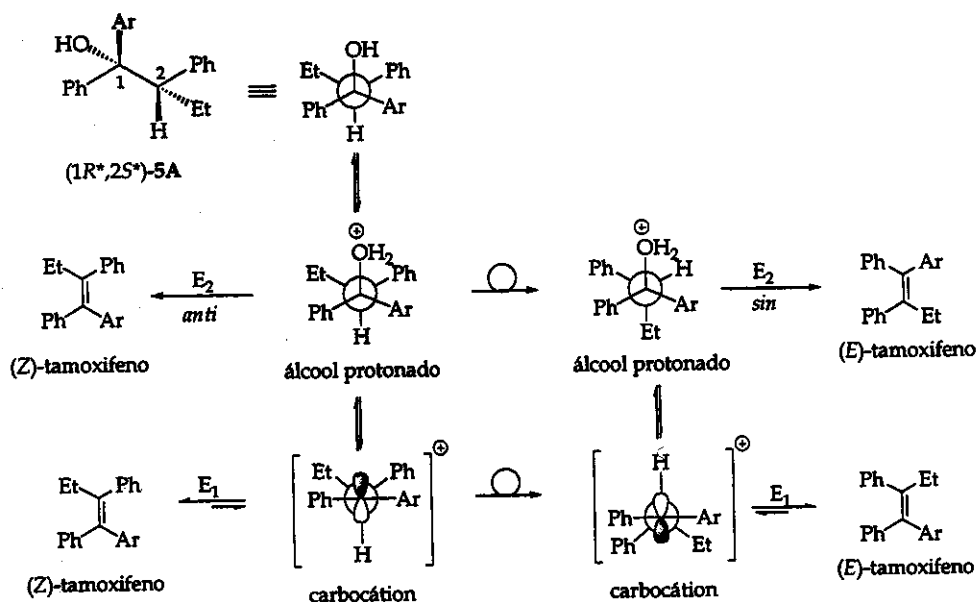


(c)

Figura 16: (a) Principais diferenças de δ (ppm) dos hidrogênios $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}-$ e $-\text{NMe}_2$ do (Z)-tamoxifeno (Nolvadex[®]) e dos isômeros obtidos pela metodologia de desidratação ácida do álcool 5A. (b) Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do (Z)-tamoxifeno (Nolvadex[®]). (c) Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz) da mistura dos isômeros Z e E do tamoxifeno.

Diferentemente do relatado na literatura⁴¹ onde a separação entre os isômeros do tamoxifeno é possível através de recristalização em MeOH/H₂O, esta se mostrou dificultada devido à pequena escala trabalhada (< 100mg). Então, tentou-se utilizar a separação pela metodologia de sílica dopada com nitrato de prata, a qual é bastante utilizada para olefinas que apresentam diferentes graus de substituição⁶⁷. Mesmo tendo testado uma série de eluentes, não se observou uma separação razoável entre os isômeros que justificasse a percolação da mistura isomérica em coluna cromatográfica.

A razão de 2:1 em favor do isômero Z pode ser interpretada através da participação concomitante dos mecanismos E₂ e E₁ representada no Esquema 22. O mecanismo bimolecular sincronizado envolveria a saída do íon hidroxônio e a abstração do próton α levando a formação dos isômeros Z e E do tamoxifeno. Esta eliminação poderia ocorrer segundo um mecanismo *sin* ou *anti*. Por outro lado, a facilidade de formação de um carbocátion terciário e bisbenzílico favorece o mecanismo de eliminação unimolecular.

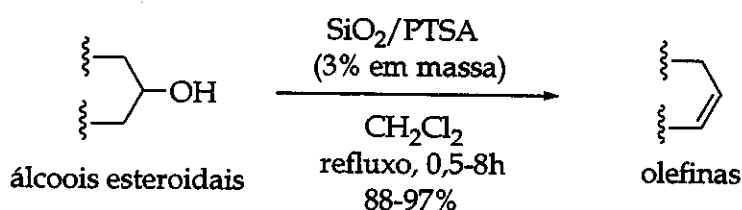


Esquema 22: Possíveis mecanismos envolvidos na reação de desidratação em meio ácido do álcool 5A.

⁶⁷ Para revisão sobre utilização de cromatografia com nitrato de prata, ver: Mander, L. N.; Willians, C. M. *Tetrahedron* 2001, 57, 425-447.

A baixa estereosseletividade do método indica a pequena diferença de energia dos isômeros *Z* e *E* do tamoxifeno e que pode ser confirmada pelos resultados de cálculos semi-empírico (PM3) e *ab initio* (6-31G) realizados, os quais mostraram uma menor energia de formação para o isômero do tamoxifeno de geometria *E* { $\Delta E_{(Z-E)} = 0,98 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ (PM3); $\Delta E_{(Z-E)} = 1,12 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ (6-31G)}.

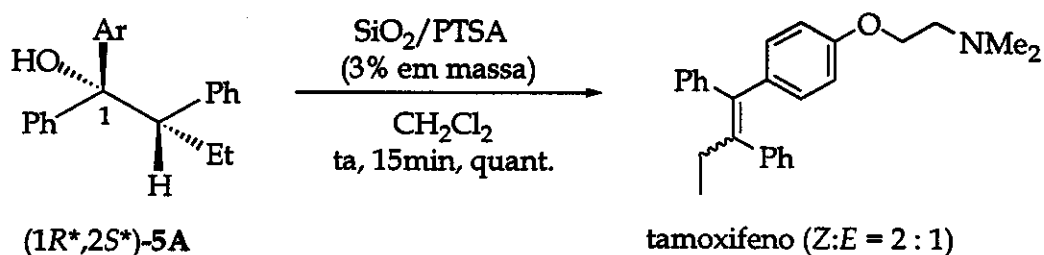
Um processo prático para a desidratação ácida de **5A** foi alcançado com a utilização de sílica dopada com ácido *p*-toluenossulfônico (3% em massa). Esta é uma metodologia adotada por D'Onofrio e Scettri⁶⁸ na obtenção de olefinas a partir de álcoois esteroidais (Esquema 23).



Esquema 23: Metodologia utilizada por D'Onofrio e Scettri na obtenção de olefinas a partir de álcoois esteroidais.

Na presença do material suportado, o álcool **5A** forneceu o tamoxifeno com a mesma razão isomérica (*Z*:*E* = 2:1) obtida quando se utilizou EtOH/HCl. Resultado semelhante foi observado com a percolação de **5A** por uma coluna cromatográfica empacotada com sílica dopada com ácido *p*-toluenossulfônico. Embora apresentasse baixa estereosseletividade, o método de fase heterogênea proporcionou uma série de vantagens como: rapidez, simplicidade e grande estabilidade do material dopado, uma vez que este pode ser estocado e utilizado após vários meses sem interferir sobre o resultado final.

⁶⁸ D'Onofrio, F.; Scettri, A. *Synthesis* 1985, 1159-1161.

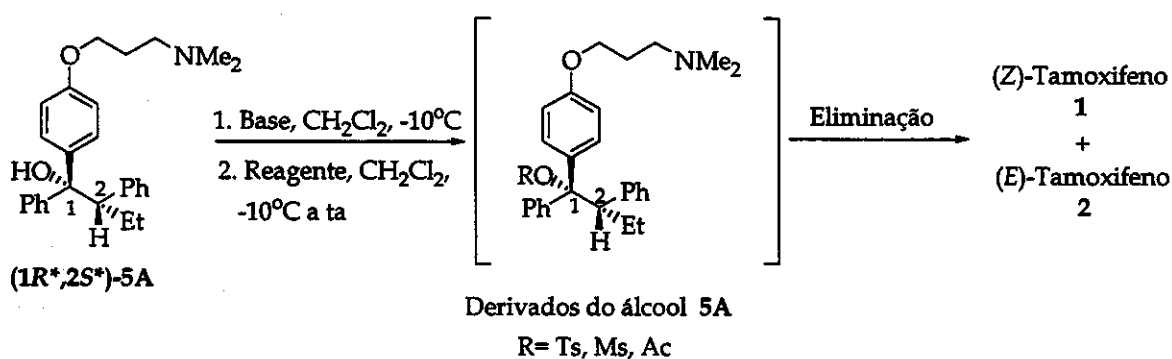


Esquema 24: Metodologia de desidratação do álcool 5A utilizando SiO₂/PTSA.

3.2.3 - Eliminação em meio básico de derivados do álcool (1R*,2S*)-5A

A idéia para o estudo da abordagem de desidratação de 5A em meio básico foi sua conversão aos respectivos tosilato, mesilato e acetato, que apresentam-se como bons grupos de saída. Desta maneira, nossa intenção era que a informação estereoquímica entre os centros C₁ e C₂ influenciasse a geometria da dupla ligação do produto final, em um eventual mecanismo de eliminação bimolecular (*sin* ou *anti*). Além dos grupos de saída, outra variável estudada foi o efeito da base no resultado final.

Todas as tentativas de se isolar o tosilato, mesilato e acetato correspondente ao álcool 5A resultaram em eliminação direta e formação dos alcenos desejados (Esquema 25 e Tabela 2).



Esquema 25: Eliminação em meio básico de derivados do álcool 5A.

Tabela 2: Testes de eliminação em meio básico de derivados do álcool 5A. (TsCl: cloreto de toсила; Ms: cloreto de mesila; Ac₂O: anidrido acético)

	5A (eq)	Base (eq)	Reagente (eq) ^(a)	Tempo (h)	1:2 ^(b) (Rend.,%)	14 (Rec.,%)
1	(1)	Et ₃ N (1,1)	TsCl (1,2)	24	1:1,5 (85)	-
2	(1)	Piridina (1,1)	TsCl (1,2)	48	1:1,1 (40)	(45)
3	(1)	Lutidina (1,1)	TsCl (1,2)	48	1:1,1 (45)	(30)
4	(1)	Et ₃ N (10)	TsCl (1,2)	3	1:1,1 (80)	-
5	(1)	Piridina (10)	TsCl (1,2)	12	1:1,1 (45)	(38)
6	(1)	Lutidina (10)	TsCl (1,2)	12	1:1,2 (50)	(35)
7	(1)	Et ₃ N (1)	MsCl (1,2)	15	1:3 (50)	(45)
8	(1)	Et ₃ N (1)	MsCl (5)	15	1:3 (80)	(10)
9	(1)	Et ₃ N (10)	MsCl (5)	1,5	1:3 (88)	-
10	(1)	Et ₃ N (1)	Ac ₂ O (5) ^(c)	10	1,5:1 (45)	(35)

^(a) Ordem de adição: álcool 5A, diclorometano, base à 0 °C. Após adição do reagente, a temperatura é elevada até ta.

^(b) Proporção determinada por CG.

^(c) Utilização de DMAP catalítico⁶⁹ (10 mol%).

⁶⁹ Vorbrüggen, H.; Höfle, G.; Stelglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1978, 17, 569-583.

Resultados e Discussão

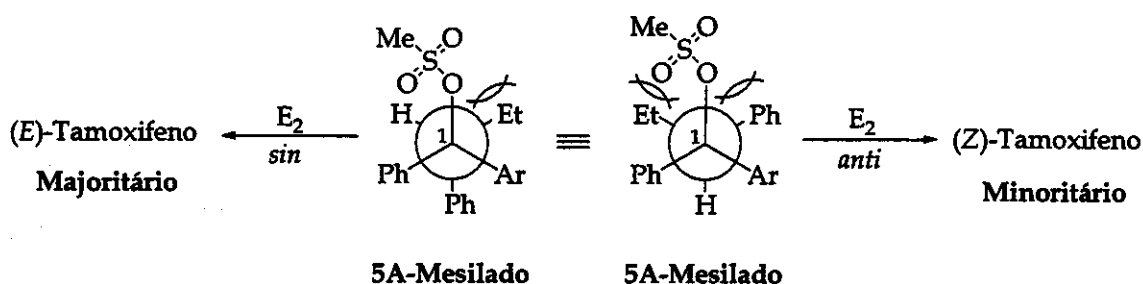
A utilização de Et_3N como base e eliminação *in situ* do tosilato formado forneceu mistura do tamoxifeno na proporção de 1:1,5 em favor do isômero *E* (entrada 1).

A mudança para uma base mais fraca (piridina) apenas diminuiu a velocidade da reação de eliminação sem alterar a razão estereoisomérica *Z/E* do produto (entrada 2). Resultados similares foram obtidos quando utilizada a base de maior impedimento estérico da série: 2,6-lutidina (entrada 3).

Um aumento de velocidade de eliminação foi observado com o emprego de excesso da base (entradas 1 *vs* 4, 2 *vs* 5, 3 *vs* 6), novamente sem alterar a proporção do produto de eliminação.

Os melhores resultados foram obtidos quando foi promovida a formação do mesilato correspondente do álcool 5A (entradas 8 e 9). A eliminação direta do grupo MsO^- , que apresenta menor impedimento estérico e capacidade semelhante de acomodar a carga negativa quando comparado com TsO^- , forneceu a maior razão isomérica (1:3), porém a favor do isômero de geometria *E*, contrária à desejada.

Este resultado, pode refletir a contribuição de um processo de eliminação bimolecular *sin* que estaria prevalecendo sobre o *anti* por questões estéricas, ainda que de uma maneira pouco significativa (Esquema 26):



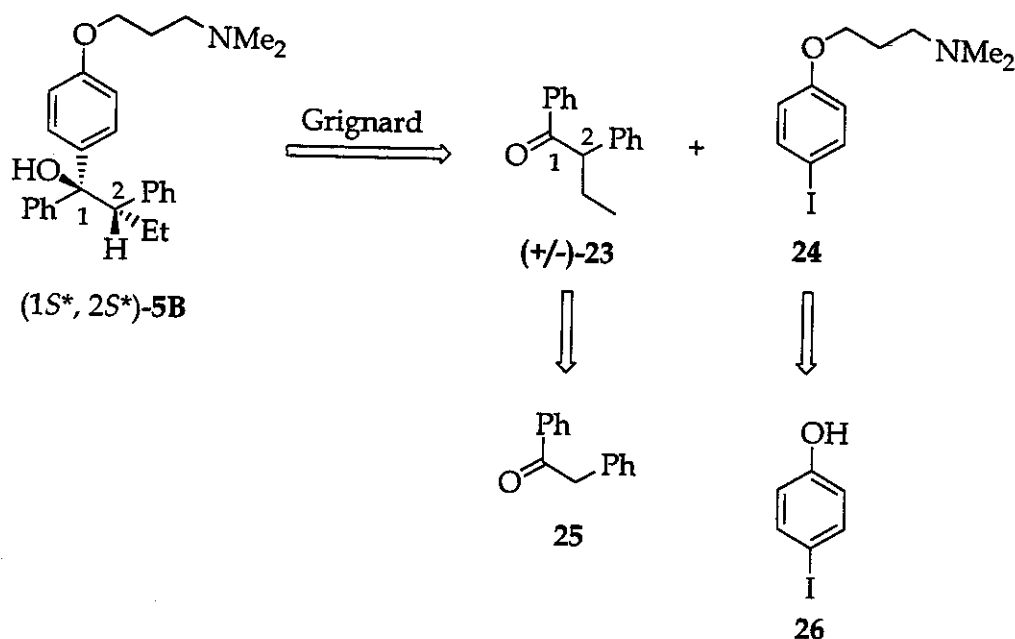
Esquema 26: Eliminação bimolecular do derivado mesilado do álcool 5A segundo mecanismo bimolecular *sin* ou *anti*.

A partir da melhor razão diastereoisomérica obtida nesses estudos ($E:Z = 3:1$), utilizando-se o derivado mesilato do álcool **5A** e trietilamina, postulamos que, nestas condições, a participação de um mecanismo de eliminação *syn* poderia estar contribuindo para a predominância do isômero *E*. Nesse caso, a utilização do diastereoisômero do álcool $(1R^*,2S^*)$ -**5A**, nas mesmas condições acima, deveria fornecer o isômero *Z* preferencialmente.

A partir deste momento trabalhamos na síntese de $(1S^*,2S^*)$ -**5B**, a qual é discutida a seguir.

3.2.4- Preparação do álcool $(1S^*,2S^*)$ -**5B**

Da mesma forma que para **5A**, a preparação do álcool **5B** envolveria uma reação de Grignard, agora entre a cetona **23** e o iodeto arílico **24** (Esquema 27):

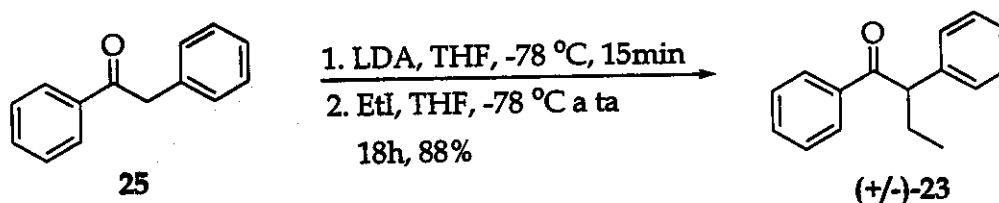


Esquema 27: Plano sintético para a preparação do álcool $(1S^*,2S^*)$ -**5B**.

A obtenção dos dois substratos para a reação de Grignard seria realizada da seguinte forma: alquilação da cetona comercial desoxibenzoína (**25**) para

fornecer a cetona **23**, enquanto o iodeto **24** seria preparado a partir do *p*-iodofenol (**26**) pela metodologia já descrita no Esquema 12 (página 32).

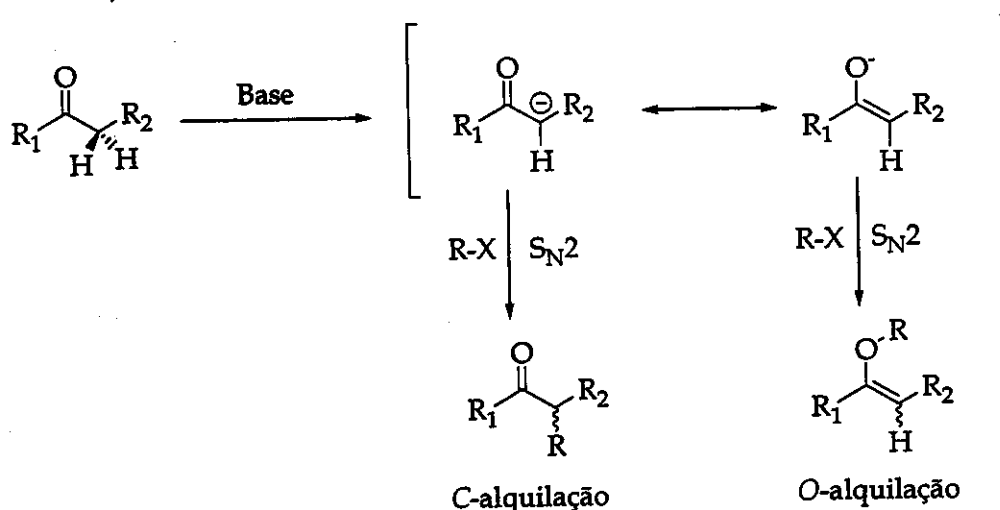
3.2.4.1- Preparação da cetona (+/-)-**23**



Esquema 28: Preparação da cetona (+/-)-**23**.

O hidrogênio α à carbonila é ácido suficiente ($\text{pK}_a = 17,6$; em DMSO) para que seja abstraído pela base de lítio ($\text{pK}_a (\text{iPr}_2\text{NH}) = 38$; em DMSO)⁷⁰. O enolato formado é então suscetível ao ataque eletrofílico do iodeto de etila levando a formação da cetona alquilada.

Enolatos são reconhecidamente nucleófilos bidentados, ou seja, possuem dois sítios nucleofílicos: carbono e oxigênio. Esta característica torna possível a obtenção de dois isômeros funcionais quando utilizadas condições adequadas (Esquema 29):



Esquema 29: Possibilidade de formação dos produtos de C e O-alkilação.

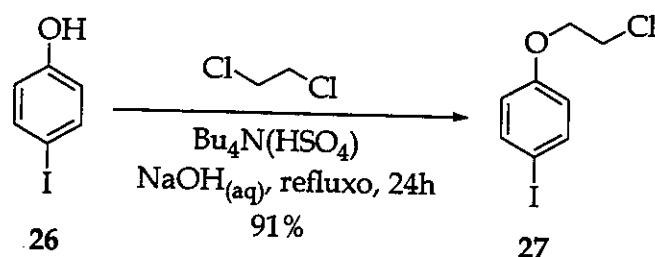
⁷⁰ Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* 1988, 21, 456-463.

O fato do oxigênio acomodar melhor a carga negativa, faz com que o produto de O-alkilação seja predominante sobre a C-alkilação. Existem, porém outros fatores muito utilizados por químicos sintéticos para que a razão C/O-alkilação seja aumentada, objetivando a formação de ligações C-C. Isto é possível, principalmente, devido ao conceito de duro/mole: oxigênio é o sítio duro; carbono é mole. As condições mais utilizadas para a obtenção de C e O-alkilação são:

- C-alkilação: favorecido quando ocorre formação do par iônico íntimo: solventes de baixa polaridade (THF, Et₂O); bons grupos de saída do eletrófilo (-I, -OTs, -OTf); metal menos polarizável (Li) da base.
- O-alkilação: favorecido quando ocorre par iônico dissociado: solventes ionizantes (DMSO, DMPU, HMPA); grupos de saída ruins (-Cl, -Br), metal mais polarizável (K e Na).

A utilização do sistema THF/EtI/LDA para a alkilação da cetona 25 forneceu apenas o produto de C-alkilação revelada, entre outros, pela presença de um tripleto em 4,44 ppm no espectro de RMN de ¹H referente ao grupo CH α à carbonila. A caracterização completa da cetona 23 foi alcançada por análise dos espectros de I.V., RMN de ¹H e ¹³C.

3.2.4.2- Preparação do iodeto 27

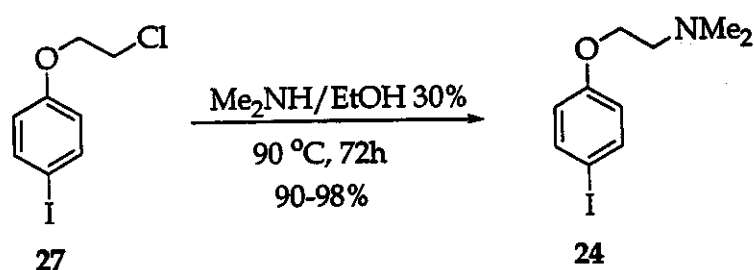


Esquema 30: Preparação do iodeto 27.

O iodeto foi obtido sem maiores problemas a partir do *p*-iodofenol de acordo com a metodologia descrita anteriormente para a formação do éter 20 (página 32).

A presença dos tripletos em 4,20 e 3,78 ppm no espectro de RMN de ^1H referentes aos grupos OCH_2 e CH_2Cl , respectivamente, confirmaram a obtenção de 27, o qual foi caracterizado por análise de I.V., RMN de ^1H e ^{13}C .

3.2.4.3- Preparação do iodeto 24

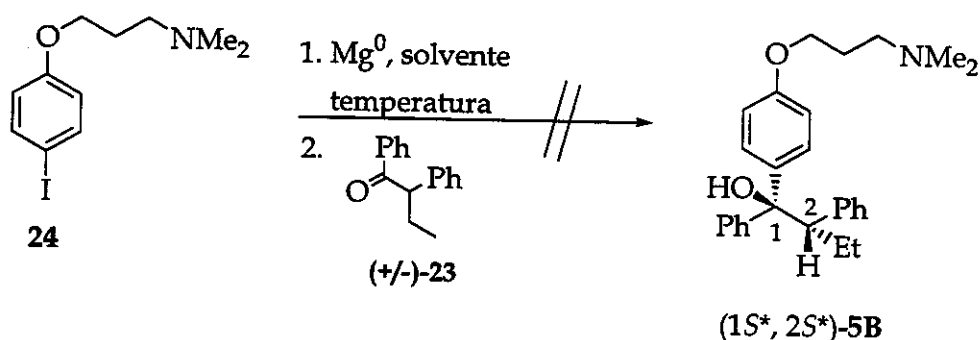


Esquema 31: Preparação do iodeto arílico 24.

A substituição do grupo Cl por NMe_2 ocorreu segundo condições descritas na preparação de 3 (página 32). A formação do iodeto arílico 24 foi indicada pelos sinais no espectro de RMN de ^1H referentes aos grupos CH_2N e NMe_2 em 2,70 e 2,32 ppm, respectivamente. A caracterização espectroscópica de 24 foi alcançada por análise de I.V., RMN de ^1H e ^{13}C .

3.2.4.4- Reação de Grignard entre 23 e 24: Formação do álcool (1S*,2S*)-5B

A próxima etapa envolveu a reação de Grignard entre o iodeto 24 e a cetona 23. Porém, as primeiras tentativas na formação do álcool 5B não forneceram bons resultados.

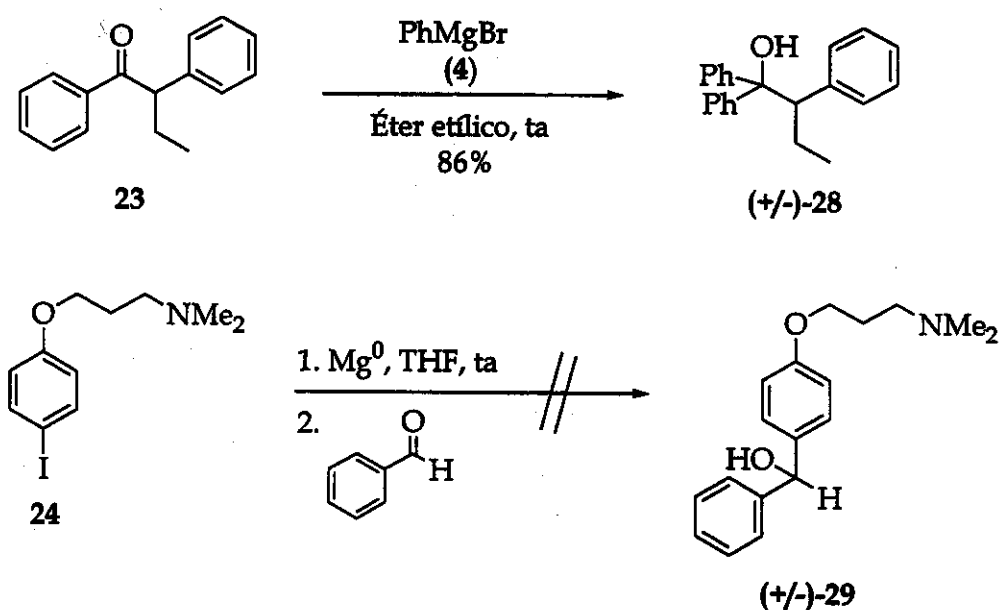


Esquema 32: Reação de Grignard entre o iodeto 24 e a cetona 23 sob diversas condições experimentais.

Inicialmente, tentou-se a formação do reagente de Grignard através da reação entre 24 e magnésio metálico em éter etílico a ta (condições semelhantes as utilizada na formação de brometo de fenilmagnésio). Mas, desta vez pouco consumo de Mg^0 foi observado. A troca de solvente para THF fez com que o magnésio fosse consumido quase que totalmente, formando-se um sólido amarelo. Tentativas de aumento da temperatura e utilização de microondas foram realizadas, porém sem sucesso significativo.

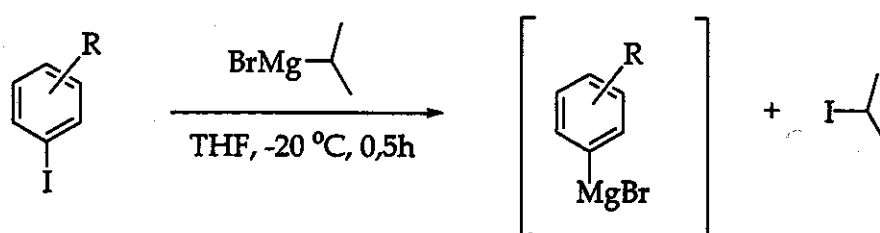
Mesmo com dificuldades na formação do reagente de Grignard, resolveu-se promover a adição da cetona 23 obtendo-se pequeno rendimento (14%) do álcool 5B, recuperação de 23 e formação de uma mistura de materiais polares. Tentativas de realizar a reação utilizando-se condições de Barbier (geração do reagente de Grignard na presença de 23), não levaram a melhores resultados.

Verificou-se que a reação da cetona 23 com brometo de fenilmagnésio (4) ocorreu sem nenhum problema fornecendo o álcool 28 em ótimo rendimento, enquanto que não foi observada a reação quando se adicionou benzaldeído ao reagente formado pela adição de 24 a magnésio metálico em THF, embora tenha sido observado o consumo completo do iodeto 24 (Esquema 33):



Esquema 33: Teste de reatividade da cetona **23** e do iodeto arílico **24**.

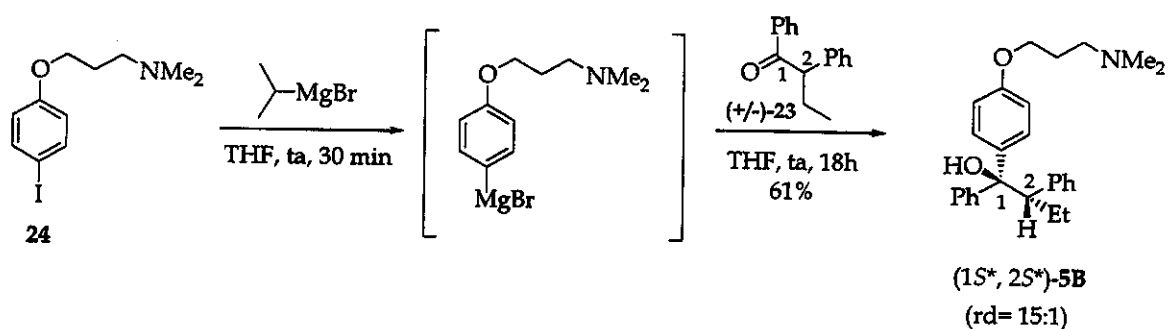
Reagentes de Grignard provenientes de iodetos arílicos⁵⁹ mostram-se muito reativos e, após sua formação, produtos de homoacoplamentos podem ser observados. Em trabalho recente, Knochel⁷¹ descreveu a formação de brometos de arilmagnésio a partir de iodetos arílicos em uma reação de troca de halogênio-metal⁶¹.



Esquema 34: Reação de troca halogênio-metal para obtenção de brometos de arilmagnésio.

A metodologia acima foi empregada (com modificação da temperatura) em nossos substratos e desta vez, foi observada a formação do álcool **5B**, agora em bom rendimento (Esquema 35).

⁷¹ Knochel, P.; Dohle, W.; Lindsay, D. M. *Org. Lett.* 2001, 3, 2871-2873.



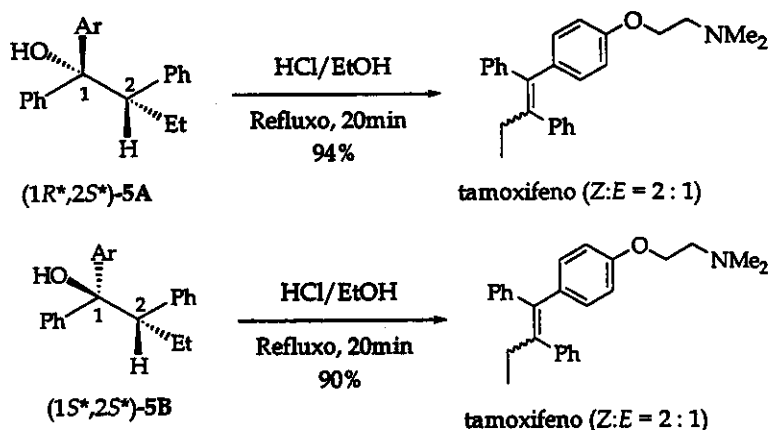
Esquema 35: Formação do álcool (1S*,2S*)-5B.

Da mesma forma que na obtenção de 5A, a estereoquímica do centro C₁ formado foi inferida através do modelo de Felkin de indução assimétrica em reações de adição sobre compostos carbonílicos acíclicos.

A formação de 5B foi indicada pela ausência do sinal em 200,1 ppm referente à carbonila no espectro de RMN de ¹³C e presença do singlete em 2,42 ppm referente ao hidrogênio OH no espectro de RMN de ¹H. O álcool 5B foi submetido à análise de I.V., espectrometria de massas, RMN de ¹H e ¹³C.

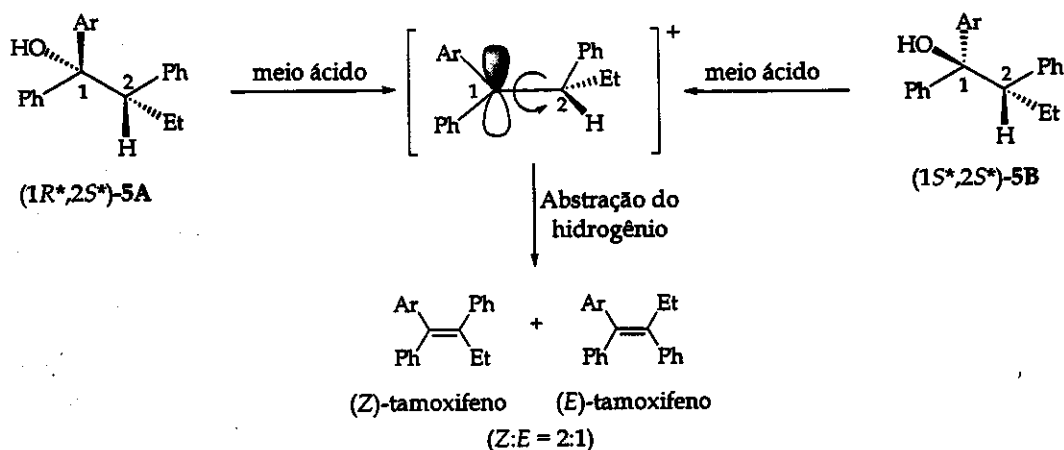
3.2.5- Desidratação em meio ácido do álcool (1S*,2S*)-5B

Na reação de desidratação em meio ácido do álcool (1R*,2S*)-5A foi observada a formação do tamoxifeno na forma de mistura dos isômeros Z e E na proporção de (2:1). Os possíveis mecanismos envolvidos nesta etapa foram demonstrados no Esquema 22 (página 46) e envolvia mecanismo de eliminação E₂ e E₁. Com o objetivo de obter maiores informações sobre qual mecanismo estava sendo operante, submetemos o álcool 5B sob as mesmas condições de desidratação em meio ácido (Esquema 36):



Esquema 36: Desidratação ácida dos álcoois 5A e 5B.

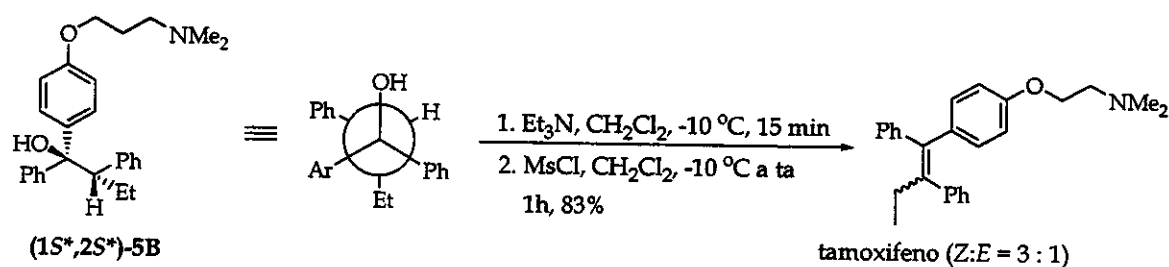
No caso de desidratação do álcool 5B, novamente, observou-se a proporção de 2:1 em favor do isômero Z do tamoxifeno. Se o mecanismo da reação envolvesse uma eliminação bimolecular, a configuração relativa dos centros estereogênicos C_1 e C_2 seria de fundamental importância e proporcionaria uma razão diastereoisomérica da mesma magnitude, porém em favor do isômero E. Como a metodologia de desidratação em meio ácido para os álcoois 5A e 5B forneceu a mesma razão isomérica do tamoxifeno (Z:E = 2:1), é possível afirmar que reação envolve um mecanismo unimolecular com formação de um carbocátion altamente estável (terciário e bisbenzílico) com livre rotação sobre o eixo da ligação $C_1\text{-}C_2$:



Esquema 37: Envolvimento do mecanismo E1 na metodologia de desidratação em meio ácido dos álcoois 5A e 5B resultando na mistura do tamoxifeno (Z:E = 2:1).

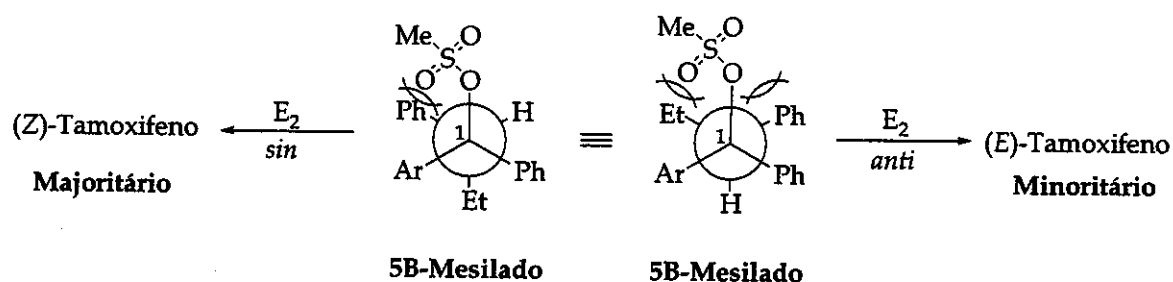
3.2.6- Eliminação em meio básico do mesilato do álcool (1S*,2S*)-5B

O álcool **5B** foi submetido ao teste de eliminação em meio básico utilizando as mesmas condições da entrada 9 (Tabela 2, página 49), cujas condições empregadas para eliminação do derivado mesilato do álcool **5A** proporcionou a maior razão isomérica do tamoxifeno (Z:E = 1:3).



Esquema 38: Eliminação em meio básico do mesilato do álcool (1S*,2S*)-5B.

Na presença de trietilamina e cloreto de mesila, o álcool **5B** forneceu o tamoxifeno na forma de mistura, agora com razão estereoisomérica de 3:1 em favor do isômero Z, indicando contribuição de mecanismo de eliminação bimolecular com uma maior preferência de mecanismo de eliminação *sin* quando comparado ao *anti*.

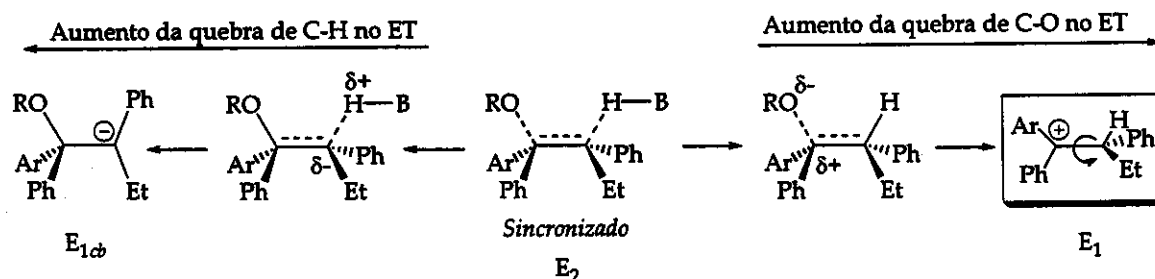


Esquema 39: Eliminação em meio básico do mesilato do álcool (1S*,2S*)-5B.

Reações de eliminação porém, podem ocorrer através de outros mecanismos intermediários aos mecanismos E₂ e E₁, de acordo com as velocidades relativas de quebra das ligações C-grupo de saída e da ligação C-H

Resultados e Discussão

no estado de transição, sendo que o mecanismo que prevalece é função de fatores como natureza do substrato, do grupo de saída, da base e do solvente empregado (Esquema 40).

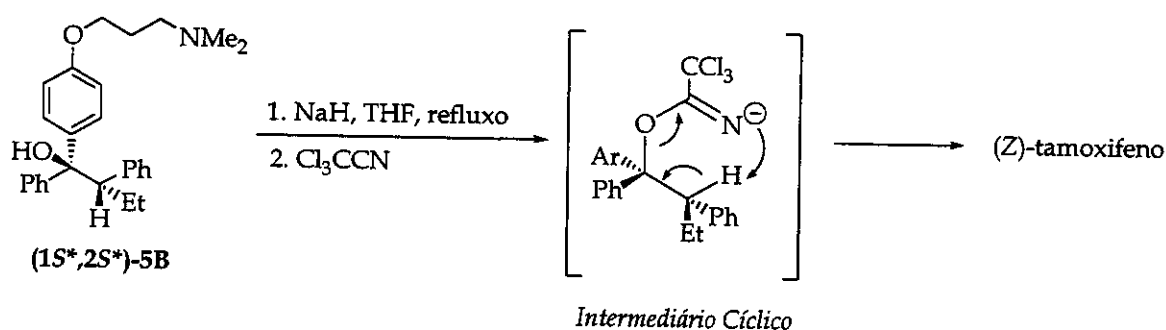


Esquema 40: Possíveis estados de transição em uma reação de eliminação.

A pequena razão isomérica obtida na síntese do tamoxifeno pode ser em função de uma competição entre os mecanismos E_2 e E_1 . Possivelmente, mecanismos intermediários entre esses dois devem estar operando.

3.2.7- Eliminação em meio básico do álcool 5B: versão intramolecular

Tendo em vista a grande dificuldade de se obter alta estereosseletividade com os testes realizados de eliminação em meio básico de derivados dos álcoois 5A e 5B, resolvemos explorar a química de formação de tricloroacetimidatos a partir de 5B. Desta maneira, poderia ocorrer a abstração intramolecular do hidrogênio α carbinólico pelo nitrogênio, uma vez que este apresenta caráter suficientemente básico para isso. Esse processo envolveria a formação de um intermediário cíclico de 6 membros, favorecendo uma eliminação *sin*, e conseqüentemente, levando a uma maior proporção do isômero Z do tamoxifeno (Esquema 41). Esta metodologia assemelha-se bastante da química de eliminação de álcoois utilizando xantatos⁴² como intermediários.



Esquema 41: Possibilidade de estereosseletividade elevada utilizando uma abordagem de eliminação na versão intramolecular.

Porém, muitas dificuldades foram observadas. Primeiramente a conversão do álcool era pequena (20-60% dependendo da temperatura empregada; temperaturas maiores, maiores conversões). Além disso, pequena estereosseletividade foi observada, já que mistura dos isômeros do tamoxifeno na ordem de 1,5:1 em favor da geometria Z da dupla ligação foi obtido.

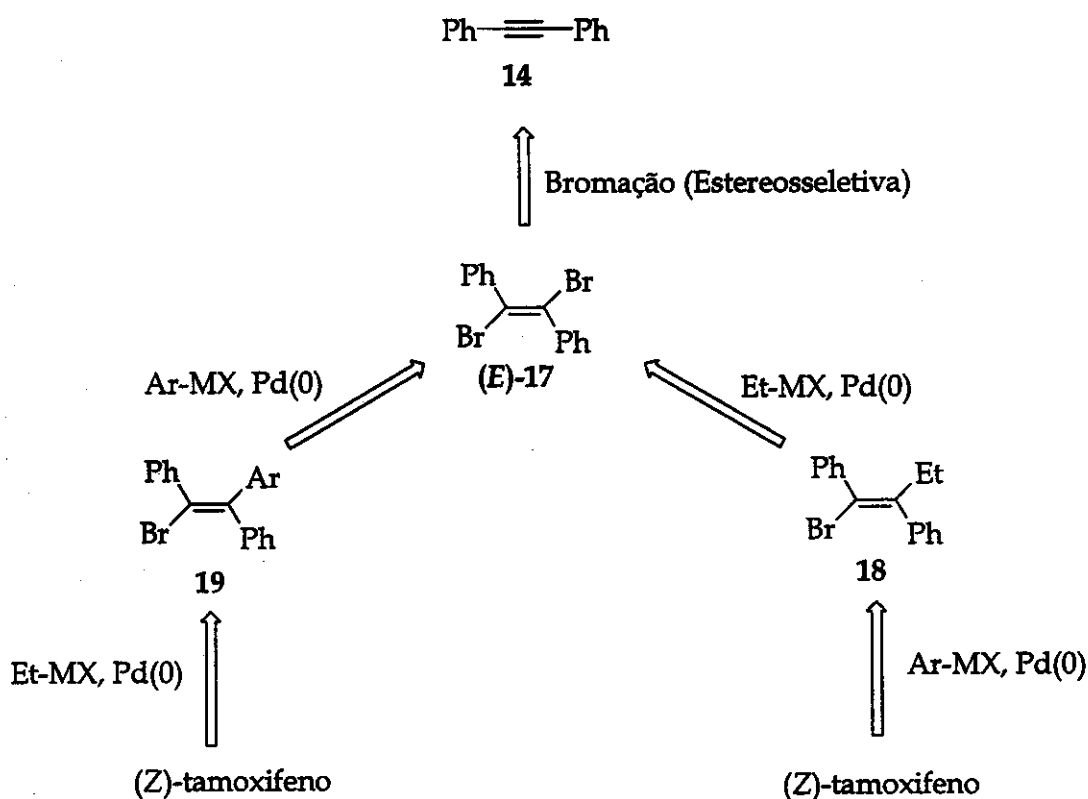
Foram utilizadas condições reacionais de alta diluição (10^{-2} e 10^{-3} mol.L $^{-1}$) de modo a minimizar uma possível competição intra e intermolecular durante a abstração do próton, mas pouco sucesso foi obtido, uma vez que estes procedimentos nos forneceram mistura de 1,5:1 em favor do (Z)-tamoxifeno em ambas diluições empregadas. Possivelmente, a formação de carbocátion a partir do intermediário cíclico deve estar ocorrendo.

Neste momento, resolvemos dar término ao estudo de eliminação de álcoois e investir na segunda abordagem do trabalho: o acoplamento envolvendo compostos organometálicos e 1,2-dibromo-olefinas na presença de paládio.

3.3- Acoplamento entre compostos organometálicos e dibrometos vinílicos mediado por Pd(0)

Buscando-se em uma rota alternativa para a síntese estereosseletiva do (Z)-tamoxifeno, decidiu-se estudar o comportamento de compostos 1,2-dibromo-olefínicos frente a organometálicos na presença de Pd(0) em quantidades catalíticas. A escolha deste metal é decorrente de sua reconhecida utilidade na formação de ligações $C_{sp^2}-C_{sp^2}$, além de sua acessibilidade em nosso laboratório

O plano de trabalho para tal estudo está mostrado abaixo:

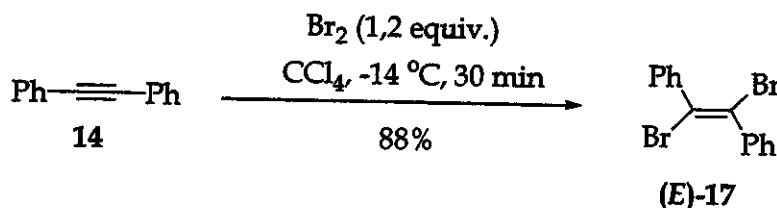


Esquema 42: Acoplamento de organometálicos ao dibrometo vinílico (E)-17 mediado por Pd(0).

Além disso, a rota deve permitir também o estudo de metodologias de bromação de compostos acetilênicos, uma vez que poucos exemplos encontram-se descritos na literatura.

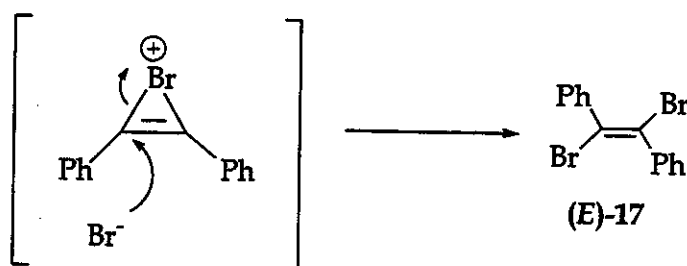
3.3.1- Estudo modelo de reações de acoplamento

3.3.1.1- Preparação do dibrometo vinílico (E)-17



Esquema 43: Preparação de (E)-17.

A preparação da olefina (E)-17 ocorreu sem maiores problemas seguindo metodologia descrita por Al-Hassan⁷², o qual utiliza o mesmo substrato acetilênico. Na presença de bromo molecular e sob baixa temperatura, o difenilacetileno foi convertido à respectiva olefina dibromada em bom rendimento e excelente estereosseletividade, uma vez que apenas o isômero de geometria E foi obtido (P.F 209,5 °C; lit⁷². 209-210 °C). O mecanismo que leva a esse resultado envolve a formação do íon bromônio⁷² (Esquema 44):



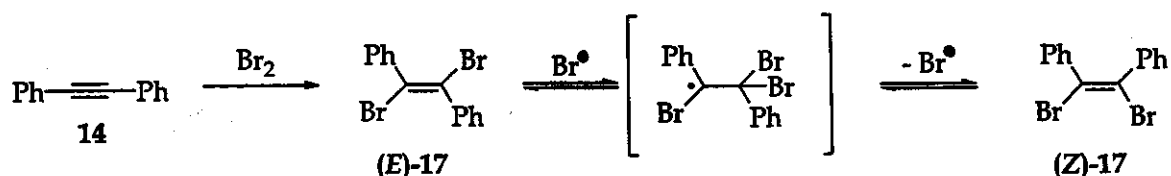
Esquema 44: Estereosseletividade da reação de bromação envolvendo a formação do íon bromônio.

O controle sobre as condições experimentais utilizadas é muito importante nesta reação. O uso de excesso de bromo molecular (2 equivalentes), juntamente com o aumento da temperatura (ta) e do tempo de reação, favorecem a formação

⁷² Al-Hassan, M. I. J. *Organomet. Chem.* 1989, 372, 183-186.

Resultados e Discussão

de mistura dos isômeros Z e E na razão de 1:1. A explicação para a perda da estereosseletividade da reação é a possibilidade de um mecanismo radicalar, como mostrado abaixo⁷³:



Esquema 45: Formação de (Z) e (E)-17.

A separação entre os isômeros ocorreu através de recristalização em etanol, e os isômeros foram caracterizados por medida de ponto de fusão, I.V., espectros de RMN de ¹H e ¹³C.

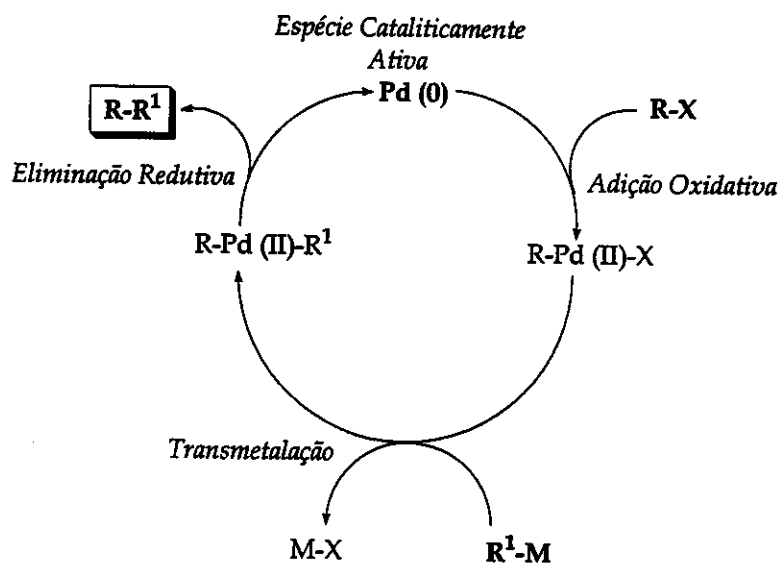
3.3.1.2- Testes de acoplamentos de (E)-17

Reações de acoplamento de compostos organometálicos catalisadas por Pd(0)^{74,75} para a formação de ligações C-C, envolve, de uma maneira geral, o ciclo catalítico abaixo (Esquema 46):

⁷³ Kodomari, M.; Sakamoto, T.; Yoshitomi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1989, 62, 4053-4054.

⁷⁴ Para leitura sobre a química do paládio, ver: (a) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, (1995). (b) Schlosser, M. *Organometallics in Synthesis*, John Wiley & Sons, (1994).

⁷⁵ Sobre o ciclo catalítico, ver: Amatore, C.; Jutand, A. J. *Organomet. Chem.* 1999, 576, 254-278.



Esquema 46: Ciclo catalítico em reações de acoplamento envolvendo $\text{Pd}(0)$. R-X : haletos ou triflatos de arila ou vinila. $\text{R}^1\text{-M}$: compostos organometálicos.

No ciclo catalítico apresentado, observamos a espécie de paládio em dois estados de oxidação: Pd(II) e Pd(0) . Estes dois estados de oxidação podem ser facilmente alternados, o que torna a química do paládio interessante do ponto de vista sintético. Paládio no estado de oxidação 2 comporta-se como eletrofílo frente a compostos ricos em densidade eletrônica, já Pd(0) é reconhecidamente um nucleófilo.

Catalisadores de Pd(II) são bastante estáveis e disponíveis comercialmente a preços acessíveis. Os exemplos mais representativos são: Pd(OAc)_2 , $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, PdCl_2 entre outros.

Já os reagentes de Pd(0) são extremamente instáveis e caros, como é o caso de $\text{Pd(PPh}_3)_4$. Alternativamente, estes podem ser gerados *in situ* a partir de Pd(II) na presença de ligantes (especialmente fosfinas) e/ou solvente adequado (DMF e aquecimento).

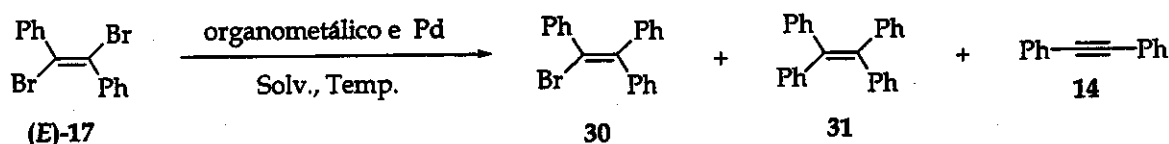
Desta maneira, uma vez formado a espécie de Pd(0) , esta torna-se suscetível ao ataque eletrofílico de R-X , gerando o metal no estado de oxidação

(II) em um processo denominado de adição oxidativa. A ordem de reatividade de X é bem conhecida: $I^- > ^-OTf \cong Br^- \gg Cl^-$.

A próxima etapa do ciclo catalítico envolve a transmetalização. Esta etapa não envolve mudança no estado de oxidação do paládio, mas a transferência do grupo R^1 do organometálico (R^1-M) à esfera de coordenação do paládio em troca do haleto ou triflato (X), gerando a espécie de dialquenilpaládio. Essa troca de metais é possível devido a diferença de eletronegatividade entre ele. Uma série de metais pode ser transmetalados por paládio (Li, Mg, Zn, Zr, B, Al, Sn, Si, Cu, Ni e outros) sendo **B, Zn e Sn** os mais utilizados.

Uma vez formado a espécie de dialquenilpaládio(II), a eliminação redutiva ocorre inevitavelmente, regenerando a espécie de Pd(0) ao ciclo catalítico e fornecendo o produto de acoplamento (R-R¹).

O dibrometo vinílico (*E*)-17 foi submetido a condições de acoplamento com vários reagentes organometálicos (Esquema 47 e Tabela 3).



Esquema 47: Acoplamento entre reagentes organometálicos e (E)-17 envolvendo Pd(0) catalítico.

Em todas as metodologias utilizadas (entradas 1-7) fica evidente a grande dificuldade de se obter produto de monoacoplamento **30**, uma vez que o substrato dibromado não apresenta possibilidade de regioseletividade. Também foi observada a necessidade de temperaturas elevadas para promover o duplo acoplamento.

Um resultado obtido que nos surpreendeu bastante, foi o fato de isolar em grande quantidade o material acetilênico 14 em alguns testes (entradas 1-4).

Tabela 3: Acoplamento entre reagentes organometálicos e (E)-17 envolvendo Pd(0) catalítico. 30= material monoacoplado; 31 = material diacoplado; 14 = difenilacetileno; MP = material de partida (E)-17.

	Organometálico (eq) ^(a)	Catalisador (mol%)(^a)	Solv.	Temp. (°C)	Tempo (h)	30:31:14:MP ^(b)
1	PhMgBr (1,1)	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	THF	50	18	0:0:1:1
2	Et ₂ Zn (1,1)	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	THF	50	12	0:1:1:2
3	PhZnBr (1,1)	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	Tolueno	70	10	0:1:1:8
4	PhZnBr (5)	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	Tolueno	70	8	0:1:1:1
5	PhB(OH) ₂ (2,2), Ag ₂ CO ₃ (12)	Pd(PPh ₃) ₄ (10) PPh ₃ (20)	THF:H ₂ O (5:1)	50	24	0:4:1:4
6	PhB(OH) ₂ (1,2), Ag ₂ CO ₃ (12)	Pd ₂ (dba) ₃ (10), PPh ₃ (20)	DMF:H ₂ O (5:1)	80	12	0:1:1:3
7	PhB(OH) ₂ (5), Ag ₂ CO ₃ (12)	Pd(OAc) ₂ (10), PPh ₃ (20)	DMF:H ₂ O (5:1)	80	3	0:4,5:0:1 ^(c)

^(a) Equivalentes em relação ao substrato dibromado (E)-17.

^(b) Proporções determinadas por CG e produtos identificados por CG-Massa.

^(c) Rendimento de 76% referente ao produto de duplo acoplamento isolado.

Os resultados mais promissores foram aqueles em que se utilizou **condições de Suzuki**⁷⁶ (entradas 5-7), fornecendo o produto de duplo acoplamento 31 em bons rendimentos. Nesta metodologia a presença de base é fundamental para a formação do ânion boronato, que apresenta alta nucleofilicidade e atua na etapa de transmetalção. Ainda, a formação da espécie cataliticamente ativa Pd(0) ocorre *in situ*, já que o reagente inicial apresenta-se na forma de Pd(II) (entradas 6 e 7).

A grande dificuldade encontrada na busca de otimização das condições experimentais já era esperada, uma vez que, embora extensamente reportadas na

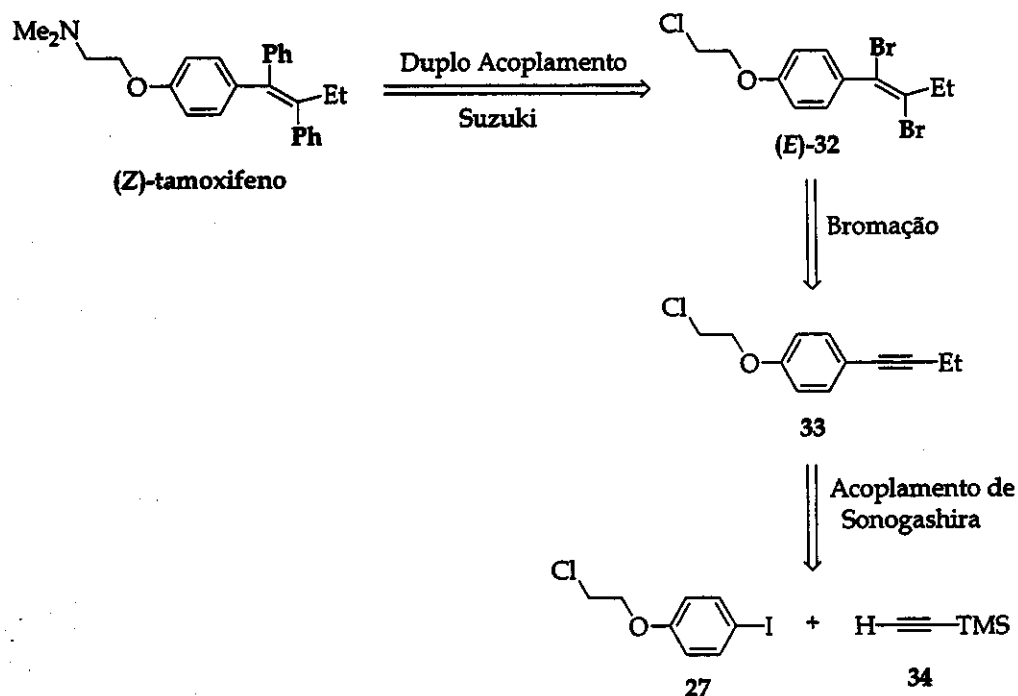
⁷⁶ (a)Fu, G. C.; Litke, A. F.; Dai, C. J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028. (b)Suzuki, A. J. *Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168.

literatura, reações de acoplamento apresentam particularidades reacionais para cada tipo de substrato.

Porém, neste momento, um novo plano de trabalho foi elaborado, o qual envolveria a viabilidade de se obter compostos olefinicos tetrassubstituídos de geometria definida a partir de substratos dibromados utilizando a metodologia de duplo acoplamento de Suzuki.

3.3.2- Síntese do (Z)-tamoxifeno utilizando abordagem de duplo acoplamento

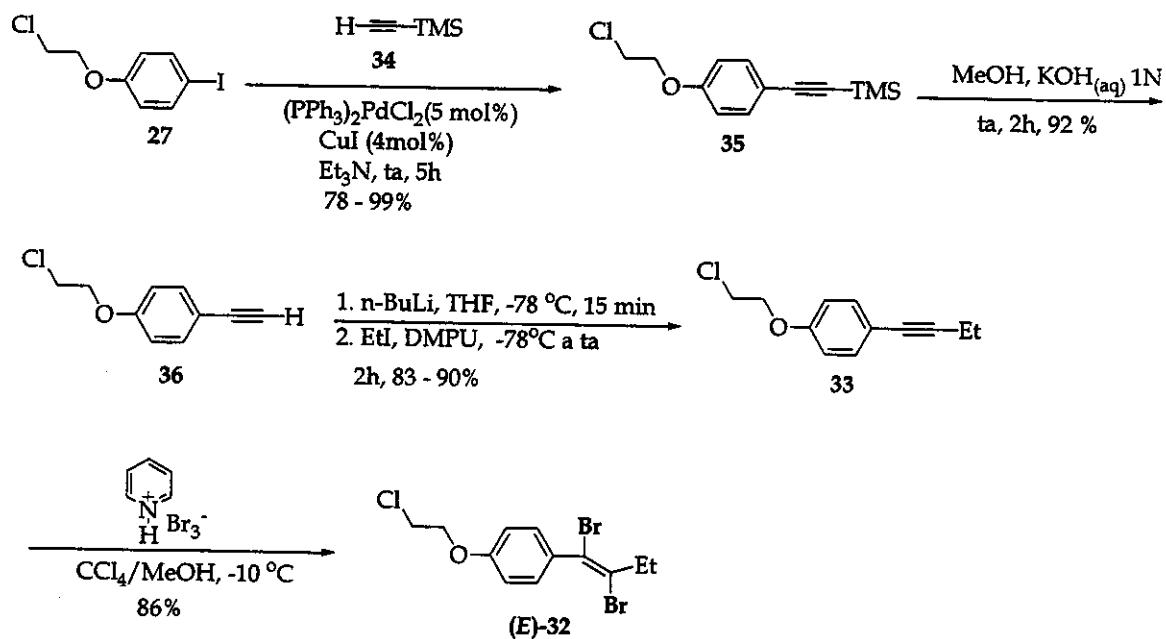
O novo plano de trabalho (Esquema 48) envolve o duplo acoplamento seguindo condições de Suzuki de um outro composto olefínico 1,2-dibromado, (E)-32. Este poderia ser obtido através uma reação de bromação estereosseletiva do material acetilênico 33 que, por sua vez, pode ser preparado a partir do acoplamento de Sonogashira entre o iodeto arílico 27 (página 53) e trimetilsilacetileno (34).



Esquema 48: Novo plano de trabalho na síntese do (Z)-tamoxifeno envolvendo o duplo acoplamento de Suzuki.

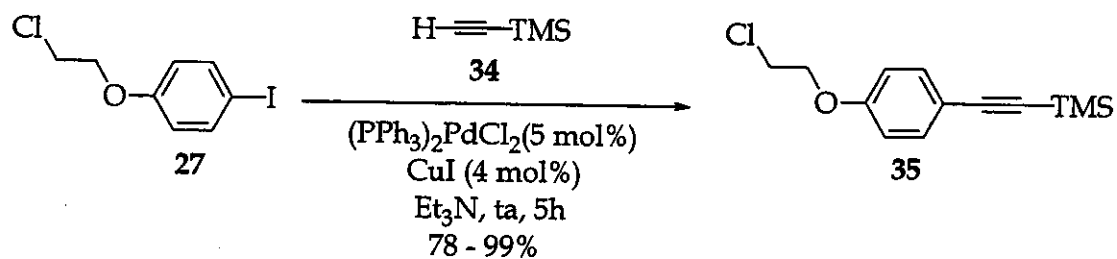
3.3.2.1- Preparação de (E)-32

A preparação de (E)-32 foi realizada segundo o esquema abaixo (Esquema 49):



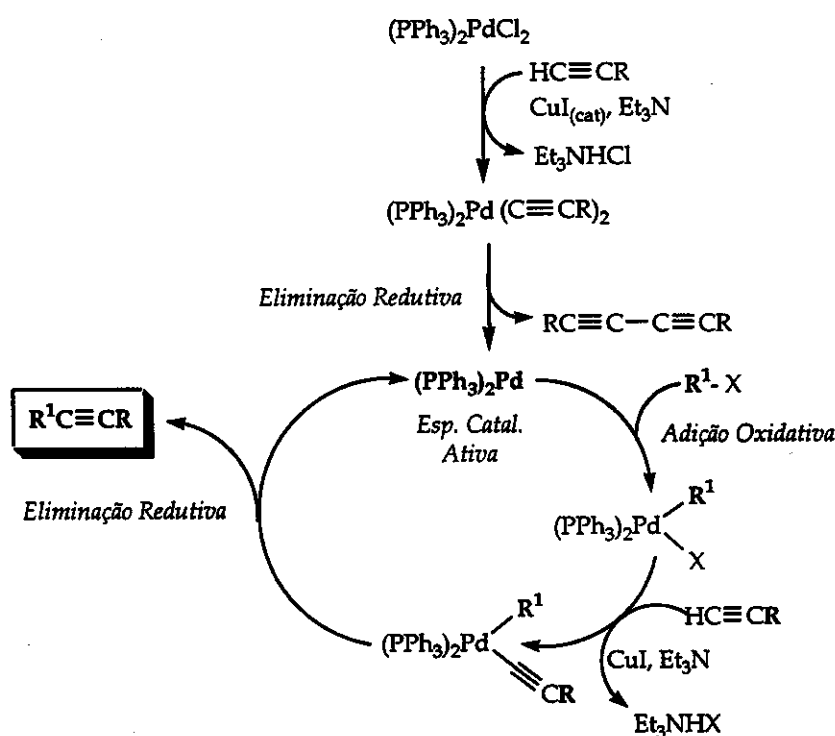
Esquema 49: Rota para a preparação de (E)-32, precursor do tamoxifeno.

3.3.2.1.1- Acoplamento de Sonogashira: Preparação de 35



Esquema 50: Preparação do alcino 35.

A reação de Sonogashira⁷⁷ envolve o acoplamento entre um alcino terminal e um haleto de arila ou vinila mediado por Pd(0) para fornecer derivados acetilênicos internos. Diferente do método de Stephen-Castro⁷⁸, o acoplamento de Sonogashira não necessita de altas temperaturas. Presença de uma base e iodeto de cobre (I) são essenciais para que a reação ocorra, cujo ciclo catalítico é mostrado abaixo (Esquema 51):



Esquema 51: Ciclo catalítico - Acoplamento de Sonogashira.

O pequeno excesso do alcino terminal⁷⁹ é importante já que este é responsável pela formação *in situ* da espécie de Pd(0) após dissociação do dialquinilpaládio (II)^{77c}.

⁷⁷(a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* 1975, 50, 4467-4470. (b) Sonogashira, K.; Takahashi, S.; Kuroyama, Y.; Hagihara, N. *Synthesis* 1980, 627-630. (c) Sousa Jr., P. T. *Química Nova* 1996, 19(4), 377-381.

⁷⁸ Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 3313-3315.

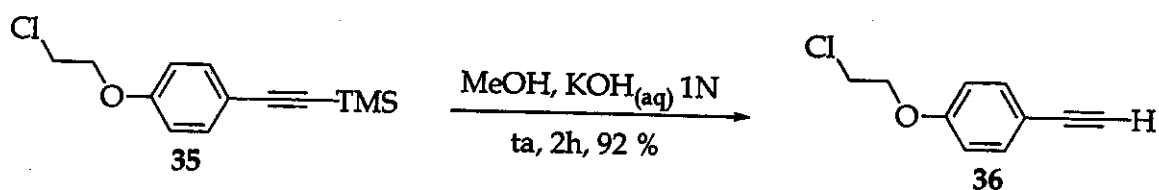
⁷⁹ Para a preparação do trimetilsililacetileno, ver: Brandsma, L.; Verkruijsse, H. D. *Synthesis* 1999, 10, 1727-1728.

O papel de CuI ainda é bastante discutido^{77,78}, porém acredita-se na formação do acetileto de cobre *in situ*, espécie que participa em dois momentos do ciclo catalítico: formação da espécie de Pd(0) e na etapa de transmetalção.

Já o grupo trimetilsilano presente em **34**, é um grupo de proteção bastante utilizado em reações de Sonogashira para promover o acoplamento em apenas um dos carbonos *sp* do acetileno.

A presença dos sinais em 104,8 e 92,8 ppm no espectro de RMN de ¹³C referentes aos carbonos da tripla ligação indica a formação de **35**, o qual foi caracterizado por I.V., espectrometria de massas, RMN de ¹H e ¹³C.

3.3.2.1.2- Preparação de 36

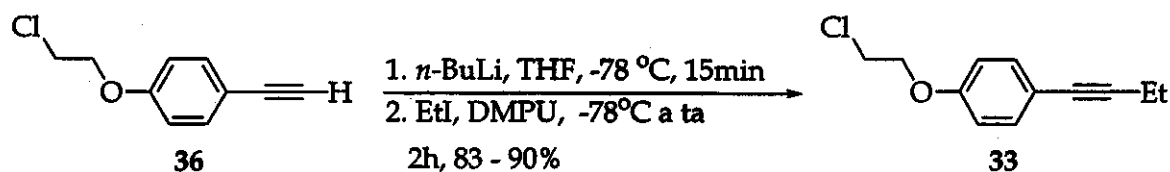


Esquema 52: Preparação do alcino 36.

A etapa seguinte envolve a simples remoção do grupo -TMS. Essa desproteção ocorreu sem nenhum problema, uma vez que o grupo trimetilsililóxi apresenta-se bastante lábil em condições básicas⁷⁷.

A formação do alcino terminal **36** foi evidenciada pela presença de uma banda em 3286 cm⁻¹ no espectro de I.V. referente ao estiramento da ligação C_{sp}-H e o singlete em 3,02 ppm no espectro de RMN de ¹H do hidrogênio acetilênico, que foi devidamente caracterizado pelas técnicas de I.V., espectrometria de massas, RMN de ¹H e ¹³C.

3.3.2.1.3- Preparação de 33



Esquema 53: Preparação do alcino 33.

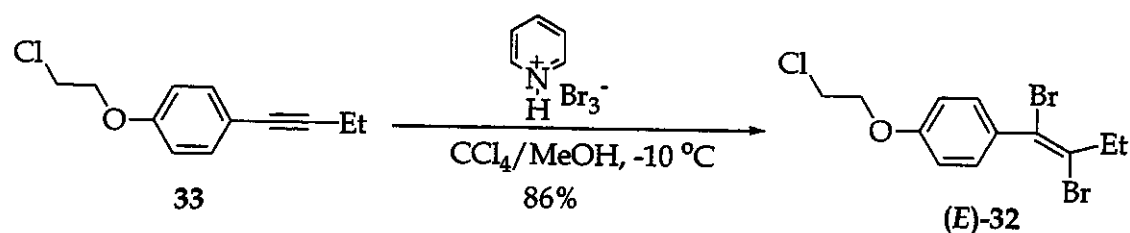
A alta acidez do hidrogênio acetilênico devido à hibridização sp do carbono (quando comparada aos correspondentes hidrocarbonetos de hibridização sp^3 e sp^2), permite que o acetileto de lítio seja facilmente formado na presença de uma base. Uma vez obtido, este se apresenta bastante suscetível ao ataque eletrofílico do iodeto de etila gerando a ligação $C_{sp}-C_{sp^3}$.

A escolha de DMPU como co-solvente⁸⁰ tem como objetivo solvatar o cátion Li^+ , aumentando a nucleofilicidade do acetileto. A utilização de solventes polares não-próticos é recomendada em processos que envolvem separação de carga. Resultado similar seria esperado com a utilização de HMPA, porém sua toxicidade é reconhecidamente alta.

A alquilação foi confirmada pela ausência da banda de estiramento da ligação $C_{sp}-H$ no I.V., assim como a presença dos sinais em 2,40 e 1,22 ppm no espectro de RMN de ^1H referentes aos grupos CH_2 e CH_3 , respectivamente. A formação de 33, foi evidenciada por análise de I.V., espectrometria de massas, RMN de ^1H e ^{13}C .

⁸⁰ Xu, Z.; Byun, H.; Bittman, R. J. *Org. Chem.* 1991, 56, 7183-7186.

3.3.2.1.4- Bromação de alcinos: Preparação de (E)-32



Esquema 54: Preparação da olefina dibromada (E)-32.

Ao contrário de compostos olefínicos, são poucos os estudos que tratam da reação de bromação de alcinos^{72,81}, refletindo em um pequeno número de metodologias para tal. Muito da química de bromação de acetilenos é apresentada como análoga aos respectivos alcenos, a qual foi extensamente reportada na literatura nas décadas de 60 e 70.

Apesar de possuir maior densidade eletrônica devido à tripla ligação, os alcinos mostram uma menor reatividade frente adição de bromo molecular quando comparados aos alcenos. Isto ocorre devido a maior dificuldade, por razões estéricas, na formação de íons bromônios provenientes de compostos acetilênicos (Figura 17):

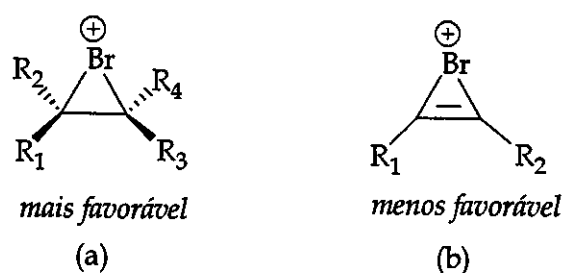


Figura 17: Formação de íons bromônios: (a) a partir de compostos olefínicos. (b) a partir de compostos acetilênicos.

⁸¹ (a) Reações de bromação de alcinos com Br₂ na presença de grafite: Kodomari, M.; Sakamoto, T.; Yoshitomi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 4053-4054. (b) Reações de bromação de alcinos com Br₂ na presença de LiBr: König, J.; Wolf, V. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *19*, 1629-1931. (c) Reações de bromação de alcinos com haletos cúpricos: Castro, C. E.; Gaughan, E. J.; Owsley, D. C. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 587-592. (d) Reações de bromação de alcinos com HBr/H₂O₂: Bedekar, A. V.; Wakharkar, R. D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11127-11142.

Além das condições reacionais a serem utilizadas, a natureza do substrato é, sem dúvida, um ponto importante para explicar a estereosseletividade nas reações de adição eletrofílica de halogênios a duplas e triplas ligações. O tipo de adição (*sin* ou *anti*) está relacionado com a natureza dos intermediários I-III⁸². Quando I é majoritário, adição *anti* é amplamente favorecida por questões estéricas e estereoeletrônicas; agora, à medida que R apresenta capacidade de estabilizar a formação do carbocátion III, perda da estereosseletividade pode ser observada devido a possibilidade de um ataque *anti* ou *sin* do íon brometo de maneira indiscriminada:

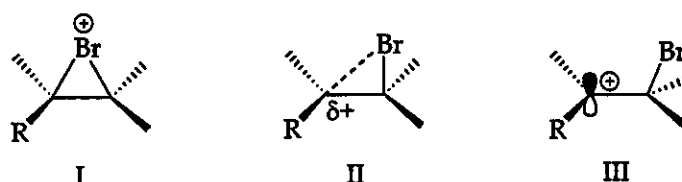
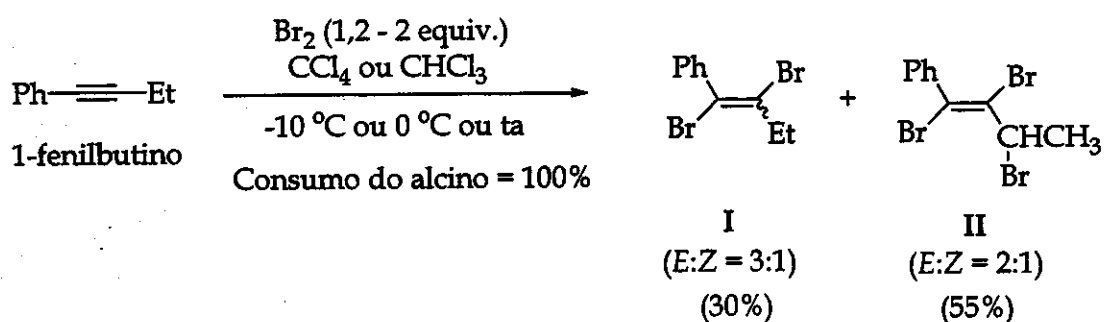


Figura 18: Possíveis intermediários que regem a estereosseletividade nas reações de adição eletrofílica à duplas ligações.

A falta de estereosseletividade foi observada quando realizamos a bromação de um alcino não simétrico (fenilbutino) utilizando bromo molecular e diferentes condições reacionais (temperaturas, solventes, forma de adição). Mistura das respectivas olefinas dibromadas *E* e *Z*, além de compostos tribromados, foram isolados:



Esquema 55: Bromação de 1-fenilbutino utilizando bromo molecular.

⁸² Bellucci, G.; Barili, P. B.; Marioni, F.; Morelli, I.; Scartoni, V.; *J. Org. Chem.* 1978, 38, 3472-3477.

Reagentes tribromados orgânicos representam um grande avanço nesta área. Na presença de solventes próticos (metanol, etanol ou ácido acético), estes sais levam ao desproporcionamento de Br_3^- à íons brometo e bromo molecular⁸³. Dessa maneira, tornam-se interessantes pois favorecem um mecanismo concertado na formação de íon bromônio e sua abertura por Br^- , conferindo elevados níveis de estereosseletividades.

Tribrometo de piridínio (PyHBr_3) é um reagente muito empregados em reações de bromação de alcenos^{84a,b}, dienos^{84c}, cetonas^{84d} e aminas^{84e}. Porém seu uso tem sido pouco explorado em reações com compostos acetilênicos⁸⁵. PyHBr_3 apresenta muitas vantagens em relação ao bromo molecular quanto à sua manipulação (já que este apresenta-se como um sólido), além de ser disponível comercialmente ou poder ser facilmente preparado⁸⁶.

Neste contexto, foi decidido testar esse agente de bromação sobre o alcino 33 (Esquema 54, página 73). Observou-se um bom rendimento e excelente estereosseletividade já que apenas a olefina 32 de geometria *E* foi obtida (geometria da dupla ligação inferida). A caracterização de (*E*)-32 foi realizada através análise de I.V., espectrometria de massas, RMN de ^1H e ^{13}C .

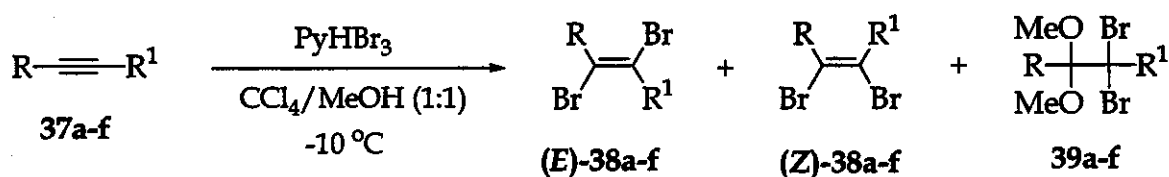
Encorajados por esse resultado, decidimos investir nesta metodologia para uma série de alcinos visando a obtenção dos respectivos compostos 1,2-dibromo olefínicos (Esquema 56 e Tabela 4):

⁸³ (a) Bellucci, G.; Berti, G.; Bianchini, R.; Ingrosso, G. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2315-2323. (b) Bellucci, G.; Bianchini, R.; Ambrosetti, R.; Ingrosso, G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3313-3318.

⁸⁴ (a) Fieser, L. F. *J. Chem. Ed.* **1954**, *31*, 291-293. (b) Arcus, C. L.; Strauss, H. E. *J. Chem. Soc.* **1952**, 2669-2670. (c) Meyer, W. L.; Clemans, G. H.; Manning, R. A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3686-3690. (d) Djerassi, C.; Scholz, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 417-419. (e) Reeves, W. P.; King, R. M. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 855-859.

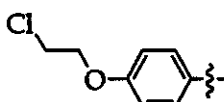
⁸⁵ Rossi, R.; Bellina, F.; Carpita, A.; Mazzarella, F. *Tetrahedron* **1995**, *52*, 4095-4110.

⁸⁶ Preparação de PyHBr_3 : Fieser, L. F.; Fieser, M. *Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, **1967**, 967-968.



Esquema 56: Estudo de reações de bromação de alcinos utilizando PyHBr₃.

Tabela 4: Resultados obtidos no estudo da metodologia de bromação de alcinos utilizando PyHBr₃.

37	R	R ¹	(E)-38 (a)	39
a	Ph	H	83 (b)	traço
b (e)	Ph	Et	81 (b)	traço
c	Ph	Ph	86 (c)	-
d	HOCH ₂ -	H	86 (b)	-
e	HOCH ₂ -	Me	78 (b)	-
f		H	85 (d)	10

(a) Rendimentos após purificação em coluna cromatográfica/Em nenhum caso foi detectado a formação de (Z)-38.

(b) Dados de RMN de ¹H disponíveis em literatura⁸⁷.

(c) Dados de RMN de ¹H e ponto de fusão disponíveis em literatura⁷².

(d) Geometria da dupla ligação atribuída por comparação dos dados de RMN de ¹H dos produtos 37a-e.

(e) Preparado a partir de fenilacetileno (ver parte experimental)

Em todas os casos investigados, bons rendimentos e formação de um único estereoisômero de geometria E foram observados, o que atesta a generalidade do método. Os cetais (39), produtos laterais formados em grande quantidade nas reações de bromação em que utilizam apenas metanol⁸⁸ como

⁸⁷ Uemura, S.; Okazaki, H.; Okano, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1978, 1278-1282.

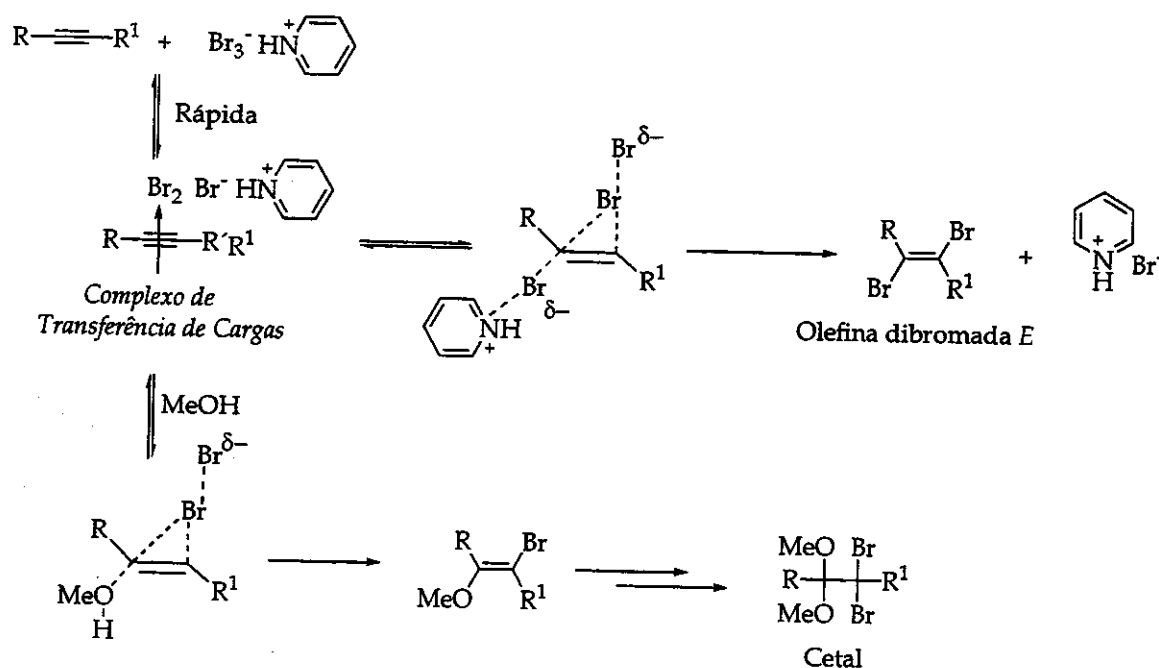
⁸⁸ Berthelot, J.; Benammar, Y.; Demazières, B.; *Synth. Commun.* 1997, 27, 2865-2876.

solvente, foram obtidos em baixa quantidade e, na maioria dos casos, foram detectados apenas pela técnica de CG-Massa.

O sistema reacional empregado em nosso trabalho, que utiliza a mistura de solventes apolar/polar prótico, é essencial para a obtenção de bons rendimentos dos respectivos dibrometos vinílicos. Em um teste com o alcino **37f** e MeOH como solvente observou-se, no mesmo tempo reacional e na mesma temperatura, um aumento significativo na quantidade do respectivo cetel (30%). A manutenção da mistura de solvente (CCl₄/MeOH) e aumento da temperatura da reação (-10 °C → ta), forneceu resultado semelhante ao assinalado acima.

A utilização de CH₂Cl₂ e CHCl₃ forneceu resultados idênticos aos apresentados na tabela 3. Essa troca de solventes foi importante, tendo em vista a crescente dificuldade de se obter CCl₄.

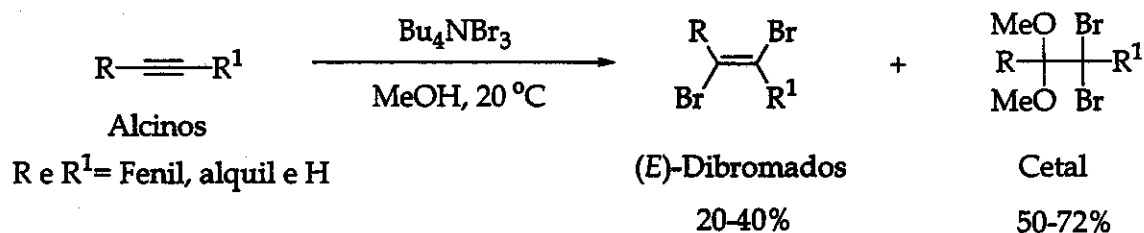
A proposta^{83,88} para explicar a estereosseletividade da reação pode ser representado abaixo (Esquema 57) e envolve intermediários sem carga formal em um mecanismo concertado:



Esquema 57: Estereosseletividade na reação de bromação de alcinos utilizando PyHBr_3 e possível formação de cetais.

Resultados e Discussão

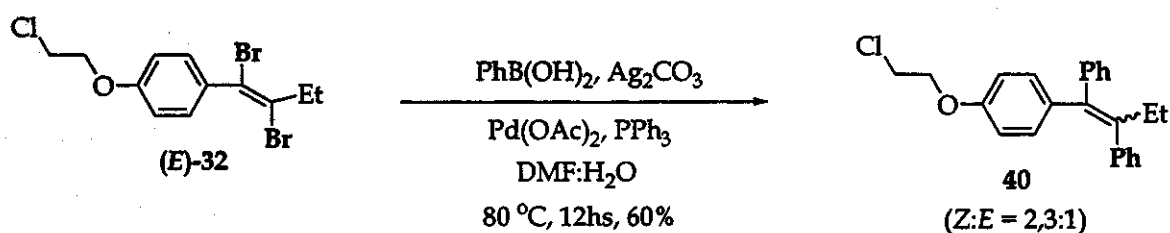
A metodologia empregada ganha destaque quando comparada com a descrita por Berthelot⁸⁸. Utilizando tribrometo de tetrabutilamônio, MeOH e temperatura ambiente, os cetais são os produtos majoritários obtidos na reação de bromação de alguns alcinos:



Esquema 58: Resultados obtidos por Berthelot em reações de bromação de alcinos.

Neste ponto encerramos o estudo da metodologia de bromação de alcinos, o qual rendeu excelentes resultados, e prosseguimos com a síntese do tamoxifeno.

3.3.2.2- Duplo acoplamento da olefina dibromada (E)-32: Síntese do tamoxifeno



Esquema 59: Duplo acoplamento de (E)-32 utilizando condições de Suzuki.

Uma vez tendo em mãos a olefina dibromada (E)-32, obtida de maneira totalmente estereosseletiva a partir da reação de bromação utilizando tribrometo de piridínio, esta foi submetida às condições de acoplamento de Suzuki, que rendeu o melhor resultado nos testes iniciais de acoplamento na presença de paládio (tabela 3, entrada 7, página 67).

Embora a reação de duplo acoplamento tenha ocorrido, a olefina **40** apresentou-se como uma mistura de isômeros em uma proporção de 2,3:1 em favor da geometria Z. O produto resultante do monoacoplamento não foi detectado e ocorreu a formação do respectivo material acetilênico **33**, que foi detectado por CG e isolado em 30% de rendimento.

A proporção da mistura dos isômeros do alceno **40** foi determinada por CG e identificada por comparação entre o espectro de RMN de ^1H (Figura 19) da mistura e valores de deslocamentos químicos reportados em literatura (Tabela 5).

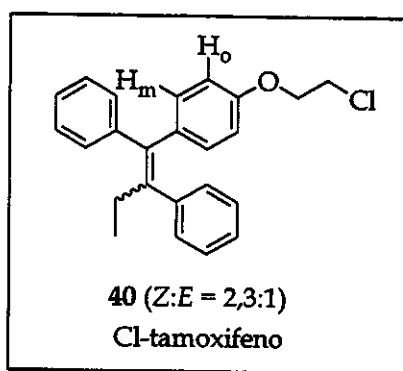


Tabela 5: Comparação entre os valores de deslocamento químico (δ) em ppm do espectro de RMN de ^1H de **40** obtido através da metodologia de duplo acoplamento de Suzuki e (Z)-Cl-tamoxifeno reportado em literatura⁵⁴.

Hidrogênios	40 (Z:E) ^{(a)(c)}		(Z)-Cl-tamoxifeno
	(Z)	(E)	(Literatura) ^{(b)(c)}
Aromáticos	7,28-7,00 (m, 10H)	7,28-7,00 (m, 10H)	7,21 - 7,07 (m, 10H)
H _m	6,72 (d, J = 9,6 ; 2H)	6,92 (d, J = 9,6 ; 2H)	6,85 (d, J = 10 ; 2H)
H _o	6,42 (d, J = 9,6 ; 2H)	6,79 (d, J = 9,6 ; 2H)	6,34 (d, J = 10 ; 2H)
-OCH ₂ -	4,00 (t, J = 5,9 ; 2H)	4,18 (t, J = 5,9 ; 2H)	4,06 (t, J = 6 ; 2H)
-CH ₂ Cl-	3,62 (t, J = 5,9 ; 2H)	3,72 (t, J = 5,9 ; 2H)	3,65 (t, J = 6 ; 2H)
-CH ₂ -	2,38 (q, J = 7,6 ; 2H)	2,40 (q, J = 7,6 ; 2H)	2,34 (q, J = 7 ; 2H)
-CH ₃	0,86 (t, J = 7,5 ; 3H)	0,84 (t, J = 7,5 ; 3H)	0,83 (t, J = 7 ; 3H)

^(a) RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz)

^(b) RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz)

^(c) Atribuição: δ (multiplicidade, constante de acoplamento (Hz), integração)

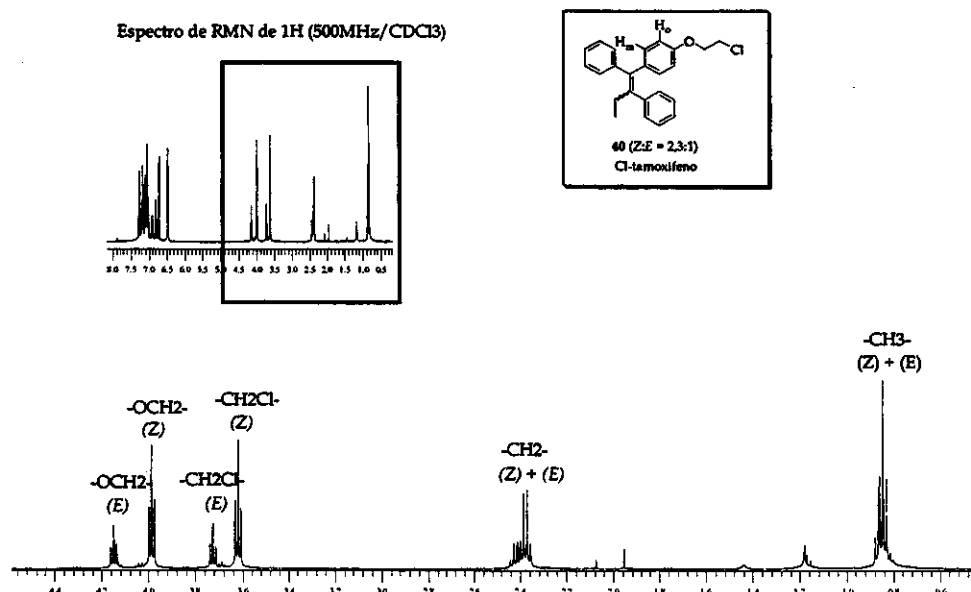
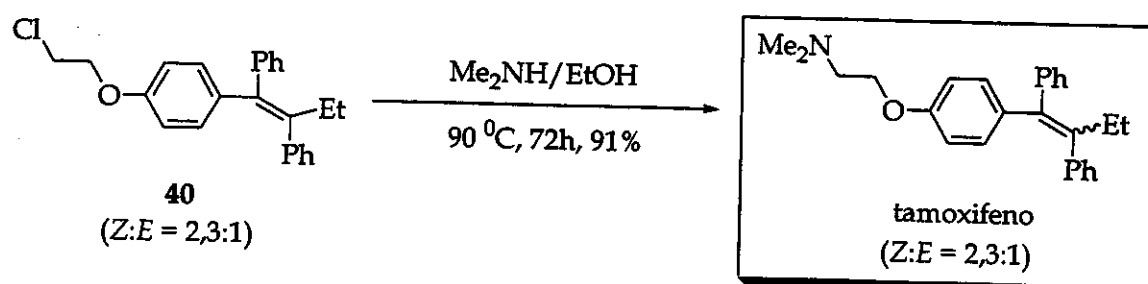


Figura 19: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) da mistura dos isômeros Z e E de 40 através metodologia de duplo acoplamento de Suzuki (Esquema 59).

Uma série de variações na metodologia de acoplamento foi empregada com objetivo de melhorar a estereosseletividade da reação de acoplamento, mas todas as tentativas mostraram resultados semelhantes. As principais variações foram: mudanças de temperatura (ta e refluxo), solventes ($\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$, tolueno: H_2O), catalisadores ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), ligantes⁸⁹ (PPh_3 , AsPh_3) e bases (NaOH , KOH , K_3PO_4).

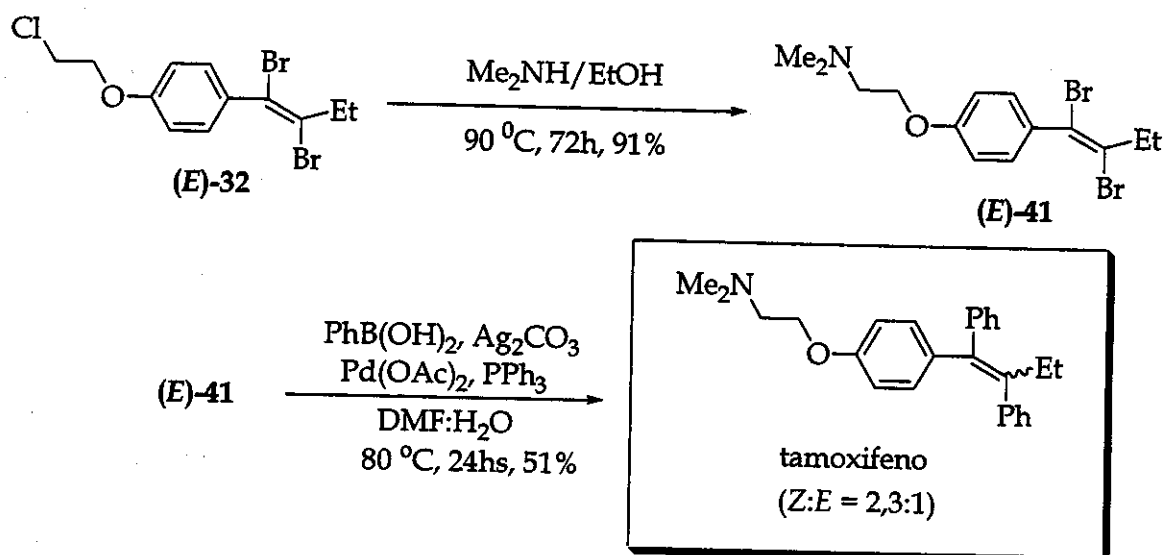
Mesmo com a formação da mistura de isômeros de 40 na etapa de duplo acoplamento de Suzuki, submetemos este material às condições de aminação utilizando as condições reacionais e os cuidados experimentais já descritos na página 36 envolvendo a coleta de dimetilamina a partir de uma solução aquosa 40%. A troca do grupo $-\text{Cl}$ por $-\text{NMe}_2$ forneceu o tamoxifeno na forma de uma mistura (Z:E = 2,3:1) que foi identificado por análise de CG.

⁸⁹ Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 9585-9595.



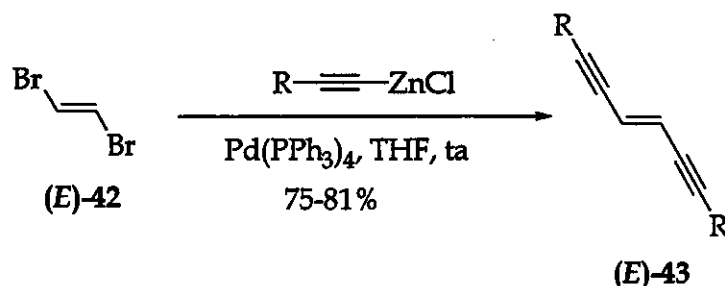
Esquema 60: Síntese do tamoxifeno a partir de 40.

Alteramos a estrutura de (E)-32 com a troca do grupo $-\text{Cl}$ por $-\text{NMe}_2$ utilizando condições já descritas durante o projeto. A formação do produto de aminação foi confirmada pela presença do tripleto em 2,74 ppm e do singlete em 2,34 ppm referentes aos grupos CH_2N e NMe_2 , respectivamente. Ainda, (E)-41 foi identificado pelas técnicas de I.V., espectrometria de massas, RMN de ^1H e ^{13}C . A olefina (E)-41 foi então submetida às mesmas condições de acoplamento de Suzuki, porém, também verificou-se a perda da geometria da dupla ligação do produto final resultando na mistura dos isômeros do tamoxifeno (Z:E = 2,3:1), identificada por análise de CG (Esquema 61):



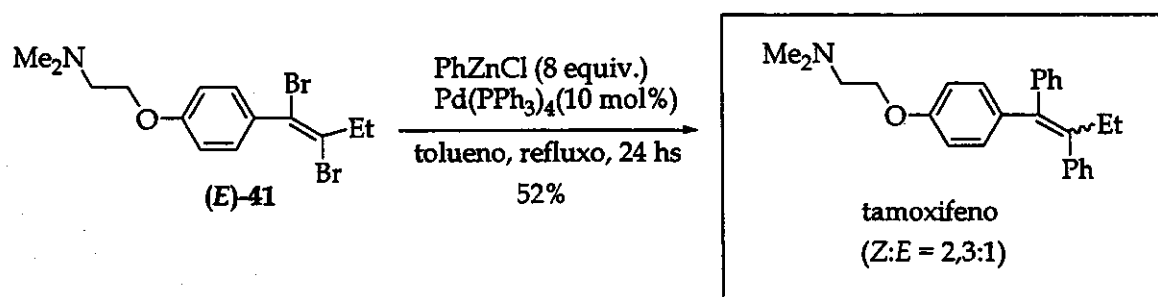
Esquema 61: Formação de (E)-41 seguido da reação de duplo acoplamento de Suzuki para formação de mistura do tamoxifeno (Z:E = 2,3:1).

Neste momento tivemos em mãos um trabalho de Alami⁹⁰ o qual utiliza condições de Negishi em reações de duplo acoplamento entre compostos organozinco e olefinas 1,2-dihalogenadas (Esquema 62) sem a perda da geometria da dupla ligação.



Esquema 62: Metodologia de duplo acoplamento utilizando condições de Negishi.

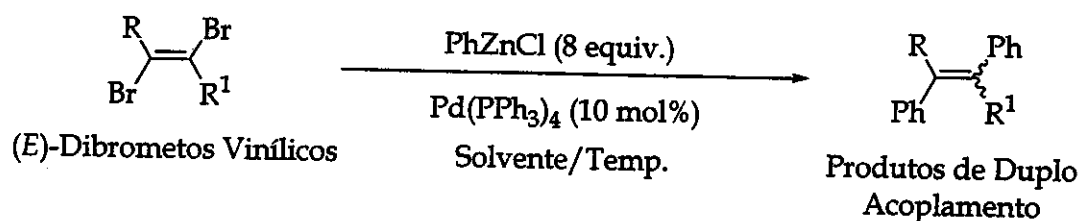
Resolvemos então, empregar a metodologia de Negishi sobre a olefina dibromada (E)-41. Algumas modificações tiveram que ser efetuadas com relação ao trabalho de Alami. Após gerar o cloreto de fenilzinco em THF, foi necessário adicionar um solvente com alto ponto de ebulição para que a reação ocorresse. Mesmo assim, observou-se a perda da geometria do substrato dibromado na mesma magnitude obtida pela metodologia de acoplamento de Suzuki:



Esquema 63: Síntese do tamoxifeno utilizando a metodologia de duplo acoplamento sob condições de Negishi.

⁹⁰ Alami, M.; Peyrat, J.; Brion, F. *Synthesis* 2000, 11, 1499-1518.

Intrigados pelos resultados e visando colher maiores informações sobre as reações de duplo acoplamento entre olefinas 1,2-dibromadas e compostos organometálicos, resolvemos testar a metodologia de Negishi sobre alguns dibrometos vinílicos preparados a partir da reação de bromação de alcinos (página 76). Desta maneira, foi possível obter as respectivas olefinas tri e tetrassubstituídas em bons rendimentos (tabela 6):



Esquema 64: Estudo das reações duplo acoplamento a dibrometos vinílicos sob condições de Negishi.

Tabela 6: Reações de duplo acoplamento entre dibrometos vinílicos e cloreto de fenilzinco sob condições de Negishi.

Dibrometos Vinílicos	R	R ¹	Condições ^(a)	% / E:Z
38a	Ph	H	A	68 / -
38b	Ph	Et	A	70 / -
38c	Ph	Ph	B ^(b)	78 / -
38d	HOCH ₂ -	H	A	78 / >99:1 ^(c)
38e	HOCH ₂ -	Me	A	68 / >99:1 ^(c)

^(a) Condições: A) THF/ta; B)Tolueno/refluxo

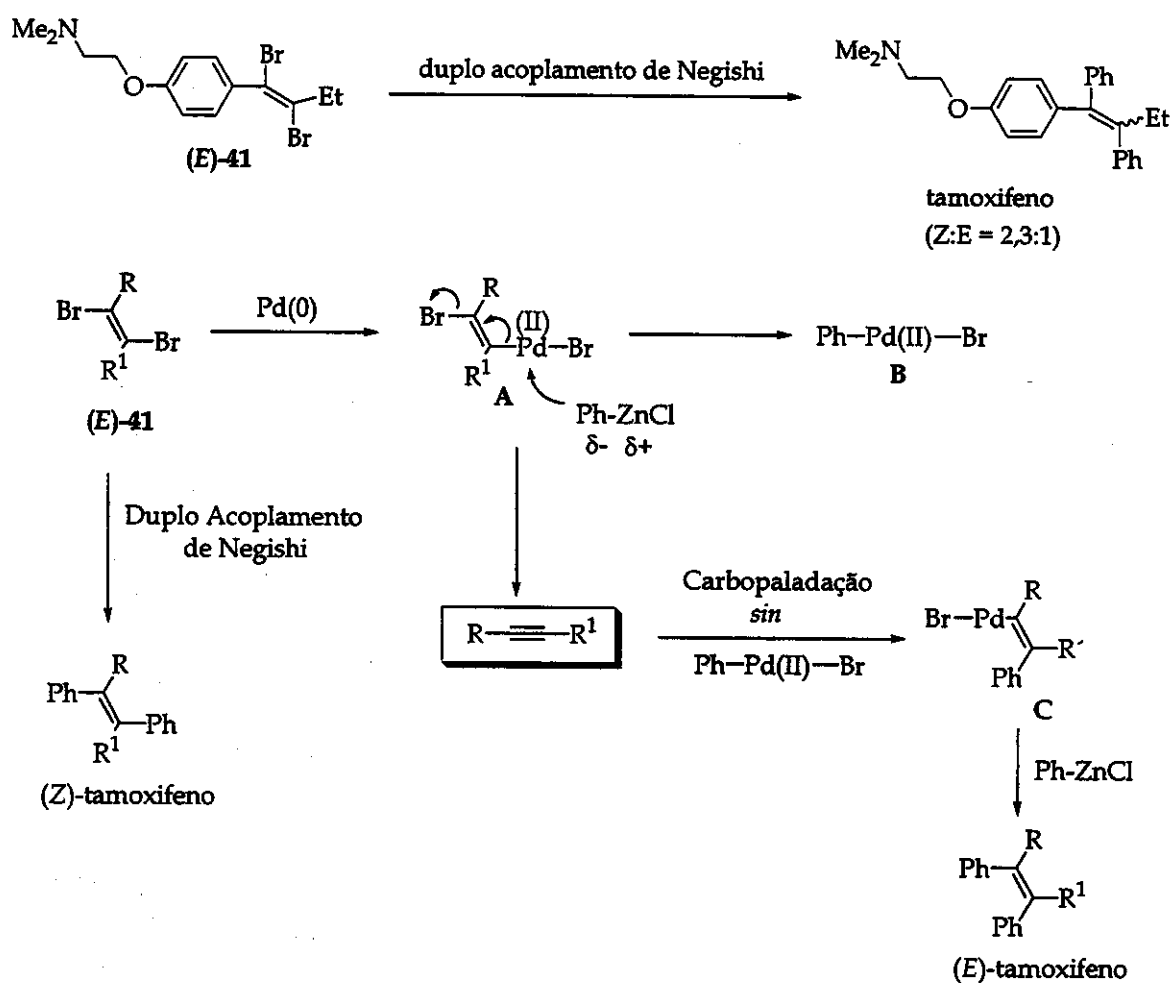
^(b) Nestes casos, cloreto de fenilzinco foi gerado em THF e a reação prosseguiu com a adição de tolueno e aumento da temperatura até refluxo.

^(c) Dados espectroscópicos disponíveis em literatura⁵⁰.

Frente aos resultados obtidos anteriormente na síntese do tamoxifeno envolvendo as metodologias de duplo acoplamento e os dados apresentados na tabela 6, nota-se que a natureza dos substituintes dos substratos olefínicos

dibromados é fundamental; quando estes são aromáticos há perda da geometria da dupla ligação durante as reações de duplo acoplamento. O mesmo não ocorre quando os substituintes são alquílicos ou hidrogênio (38d e 38e). Nas demais entradas (38a-c), não é possível avaliar a estereosseletividade da reação.

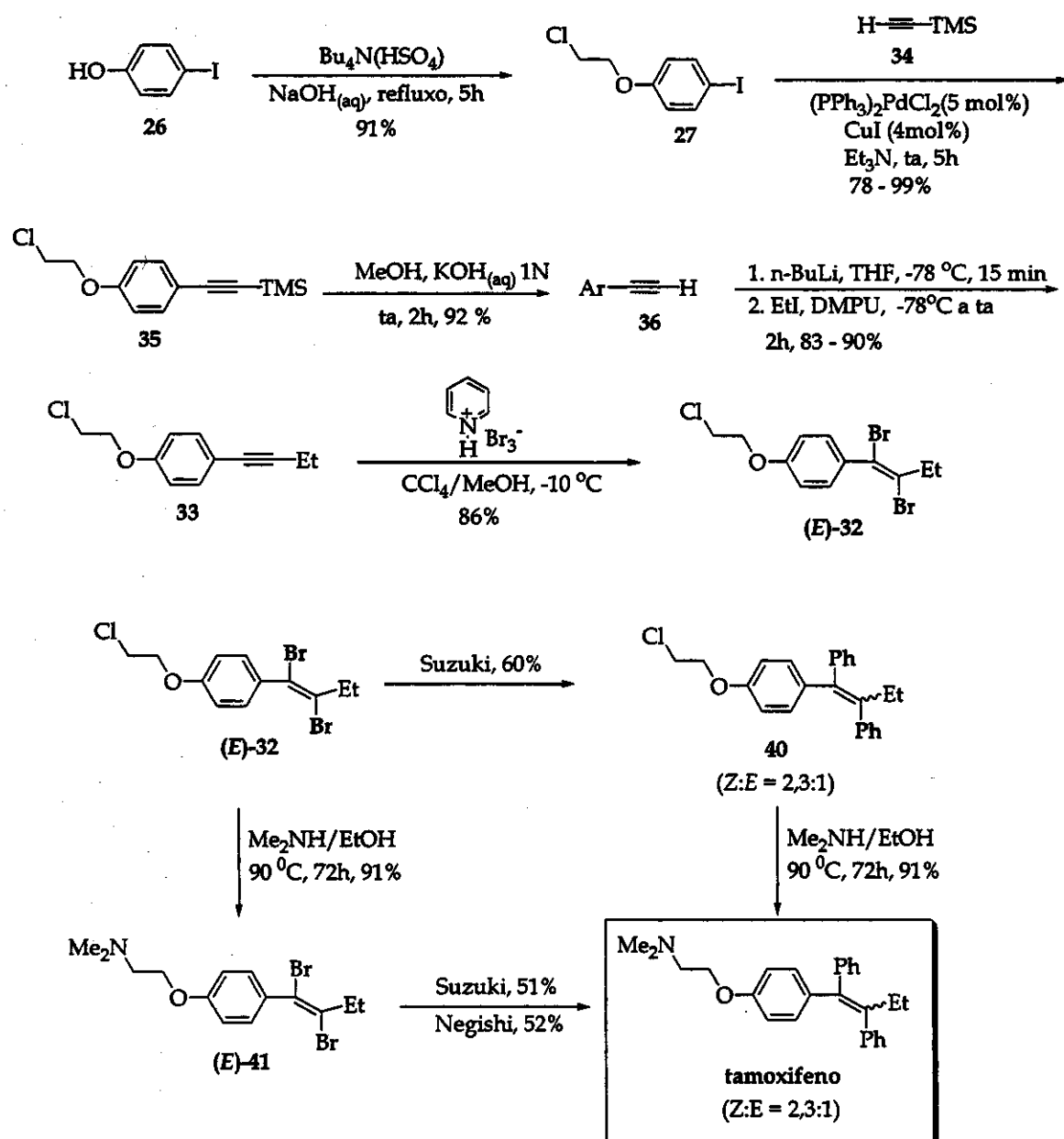
A formação dos isômeros Z e E na síntese do tamoxifeno durante os testes de duplo acoplamento, nos fez propor o seguinte mecanismo na tentativa de explicar a perda da estereosseletividade da metodologia:



Esquema 65: Proposta para explicar a formação da mistura dos isômeros do tamoxifeno obtido nas reações de duplo acoplamento.

Após a adição oxidativa da espécie de Pd(0) sobre a olefina dibromada (E)-**41** ocorre a formação do intermediário A. Na presença de cloreto de fenilzinco pode ocorrer o ataque nucleofílico à espécie de Pd(II) e a regeneração da tripla ligação com a expulsão do íon brometo. Desta maneira, o produto acetilênico pode sofrer uma reação de carbopalação *sin* na presença da espécie Br-Pd(II)-Ph (B), gerando a espécie de alquenilpaládio C, seguido de acoplamento de Negishi para fornecer (E)-tamoxifeno.

Apesar da perda da estereosseletividade observada nesta última etapa, o tamoxifeno foi obtido pela abordagem de duplo acoplamento envolvendo compostos organometálicos e dibrometos vinílicos na presença de paládio em um rendimento global na faixa de 35-30% a partir do *p*-iodofenol (7 etapas). Mesmo sendo utilizadas diferentes metodologias (Suzuki e Negishi) sobre as olefinas 1,2-dibromadas, (E)-**32** e (E)-**41**, em ambos os casos foram observadas perda da geometria da dupla ligação no produto final (Z:E = 2,3:1) (Esquema 66).

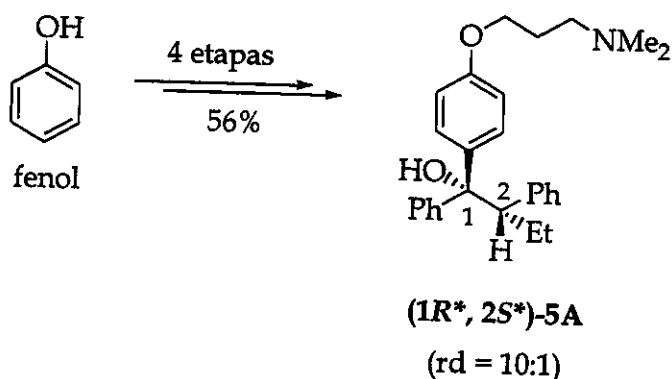


Esquema 66: Síntese do tamoxifeno utilizando a abordagem de duplo acoplamento entre olefinas dibromadas e compostos organometálicos mediado por Pd(0).

4- Conclusões

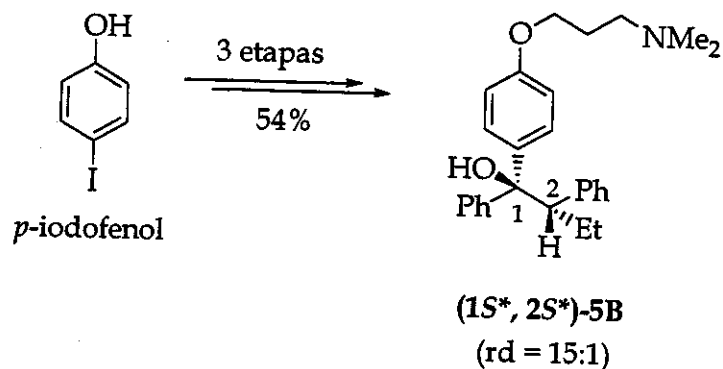
4.1- Estudo de eliminação de álcoois e derivados

- O álcool (1*R**,2*S**)-5A, precursor do tamoxifeno, foi preparado sem dificuldades segundo metodologia descrita em literatura, acompanhado de excelente razão diastereoisomérica (10:1) (4 etapas, 56% de rendimento global).



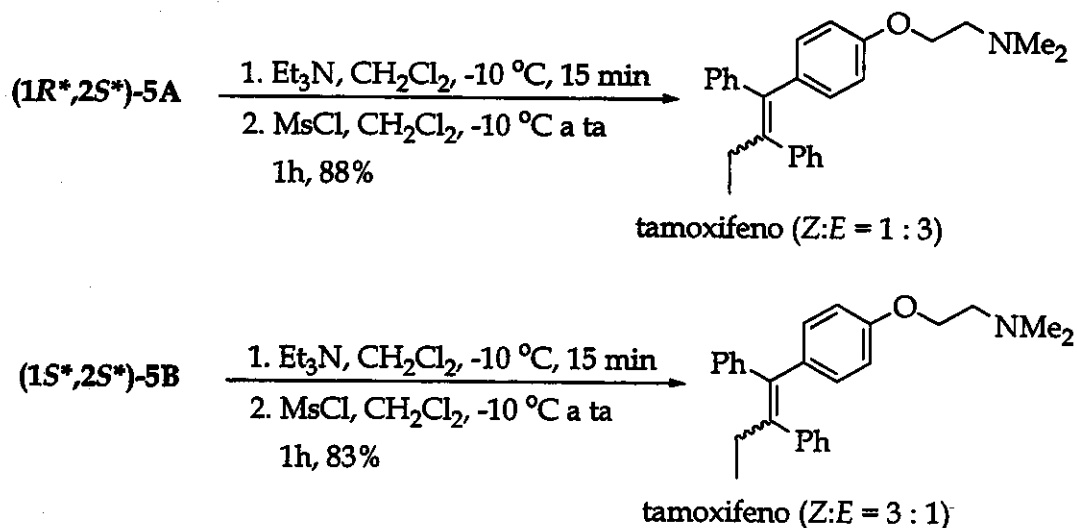
- A desidratação em meio ácido de 5A em fase heterogênea (SiO₂/PTSA) mostrou-se simples, rápida e prática, fornecendo o tamoxifeno na forma de mistura dos isômeros *Z* e *E* (*Z*:*E* = 2:1)

- Da mesma forma que o álcool 5A, (1*S**, 2*S**)-5B foi preparado em excelente razão diastereoisomérica (15:1) (3 etapas, 50% de rendimento global)



Conclusões

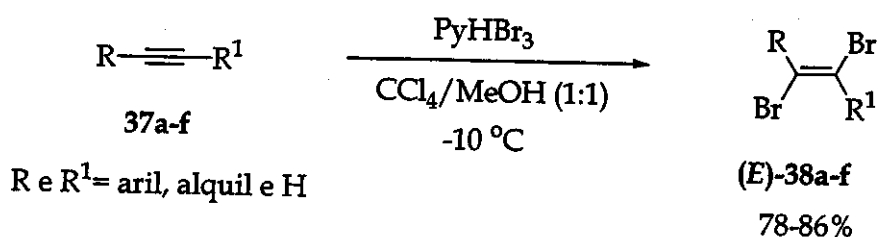
- A reação de eliminação em meio básico do respectivo mesilato do álcool **5A** nos forneceu o tamoxifeno na forma de mistura dos isômeros *Z* e *E* em uma proporção de 1:3. Seu diastereoisômero, **5B**, quando submetido às mesmas condições de eliminação, proporcionou a formação do tamoxifeno na proporção isomérica de 3:1 em favor do isômero de geometria *Z*.



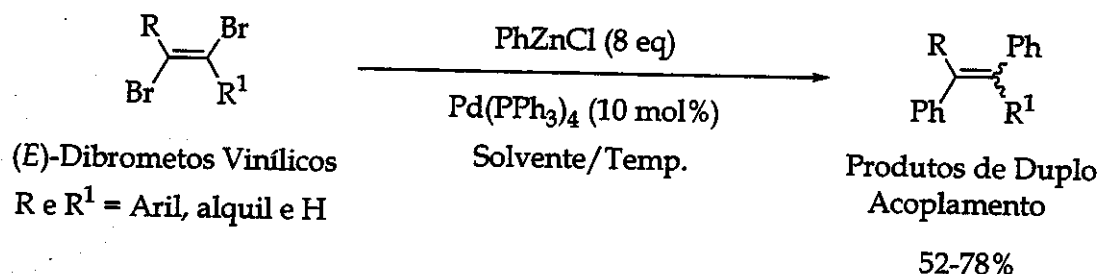
- Um grande número de testes eliminação em meio básico dos derivados do álcool **5A** visando privilegiar o mecanismo E_2 foram realizados, porém, não nos forneceu o grau de estereosseletividade desejado. Isto pode ser explicado pela competição do mecanismo E_1 , favorecido pela formação de um carbocátion altamente estável.

4.1- Acoplamento entre compostos organometálicos e dibrometos vinílicos mediado por Pd(0)

- As reações de organometálicos frente a dibrometos vinílicos utilizando Pd(0) como catalisador mostraram a impossibilidade de se obter compostos monoacoplados; em todos os casos, o produto de duplo acoplamento foi observado.
- Durante o estudo de bromação de alcinos foi possível estender uma metodologia que utiliza tribrometo de piridínio como agente de bromação. Diversos compostos acetilênicos (37a-f) foram testados, resultando em seus respectivos dibrometos vinílicos (38a-f) em bons rendimentos e excelentes graus de estereosseletividade (isômero E).

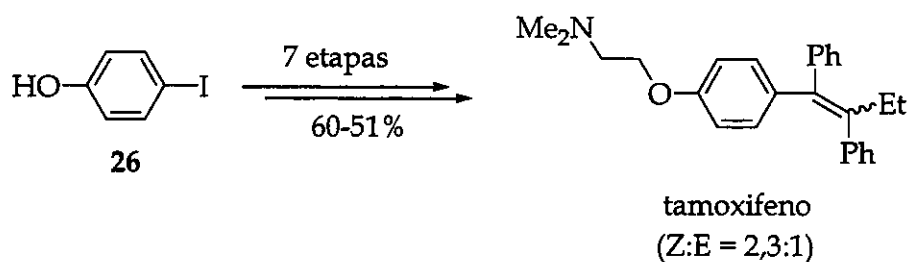


- As olefinas 1,2-dibromadas obtidas foram submetidas ao duplo acoplamento utilizando condições de Negishi, fornecendo os respectivos produtos em bons rendimentos.



Conclusões

- A utilização de uma rota original, envolvendo reação de bromação estereosseletiva de alcinos seguida de acoplamento entre dibrometos vinílicos e compostos organometálicos mediados por Pd(0), proporcionou a obtenção do tamoxifeno na forma de uma mistura de isômeros Z e E (Z:E = 2,3 :1) (Esquema 66, página 86).



5- Parte Experimental

5.1 - Métodos cromatográficos

As cromatografias de adsorção em coluna (CC) foram realizadas utilizando-se sílica gel Aldrich (70-230 mesh e 230-400 mesh). O diâmetro e o comprimento das colunas variaram em função da massa de sílica, a qual foi calculada com base na massa das amostras a serem cromatografadas.

As cromatografias de adsorção em camada delgada (CCD) de sílica e alumina foram reveladas em luz UV_{254nm} e/ou por imersão em solução de permanganato de potássio ou ácido fosfomolibdínico 15% em etanol seguida de aquecimento.

As análises por cromatografia gasosa foram realizadas em aparelho HP 5890 A, tendo nitrogênio como gás de arraste e detector de ionização em chama.

Os cromatogramas de CG/Massa foram obtidos nos aparelhos GC HP 5890, acoplado ao MS HP 5970, e GC/MS 5899 A.

5.2 - Métodos espectrométricos

Os espectros na região de infravermelho (I.V.) foram obtidos em espectrofotômetro Nicolet Impact 400, utilizando-se pastilhas de KBr e janelas de NaCl. As frequências foram expressas em cm⁻¹.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) e de ressonância magnética nuclear de carbono (RMN de ¹³C) foram realizados em aparelhos Bruker AC 300/P, Varian Inova 500 e Varian Gemini 2000. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelos sinais de tetrametilssilano (TMS) ou clorofórmio deuterado nos espectros de RMN de ¹H e, pelo sinal de clorofórmio deuterado nos espectros de RMN de ¹³C. A multiplicidade das bandas de absorção dos

Parte Experimental

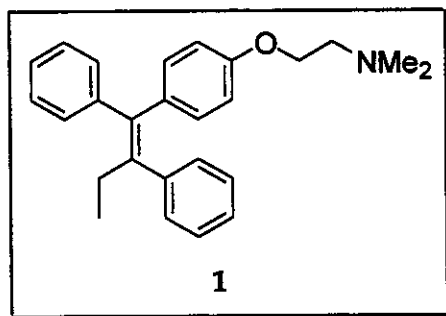
prótons nos espectros de RMN de ^1H foi indicada segundo a convenção: s (singlete), sl (singlete largo) d (dublete), dd (duplo dublete), dqt (duplo quinteto), t (triplete), q (quarteto) e m (multipeto). As constantes de acoplamentos (J) foram expressas em Hertz (Hz).

5.3 - Preparação dos reagentes

As reações envolvendo reagentes sensíveis à umidade foram conduzidas sob atmosfera de argônio em vidraria previamente aquecida com pistola de ar quente e resfriada sob pressão positiva de argônio. Sempre que pertinente, solventes e reagentes utilizados foram utilizados com purificação prévia.

5.4 - Preparação dos produtos

5.4.1 - Obtenção de uma amostra do (Z)-1-[4-(2-N,N'-dimetilaminaetoxi)fenil]-1,2-difenilbut-1-eno [(Z)-tamoxifeno] [1]



Duas cápsulas do medicamento Nolvadex[®], contendo 10 mg do princípio ativo em cada uma delas, foram dissolvidas em 10 mL de água destilada. Foi adicionado uma solução de hidróxido de amônio 10% até pH básico (pH 9). Extraíu-se a fase orgânica com éter etílico (5 x 5 mL) com dificuldades devido à formação de emulsão. As fases orgânicas foram agrupadas, lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (2 X 10 mL) e secas sob sulfato de magnésio anidro.

Evaporação do solvente forneceu um sólido branco, o qual foi recristalizado em metanol/H₂O 5%, fornecendo (Z)-tamoxifeno como cristais brancos (8 mg) (P.F. 95,8 - 96,3 °C, lit.⁵⁴ 95 - 96 °C)

R_f (sílica) = 0,52 (clorofórmio/metanol 10%)

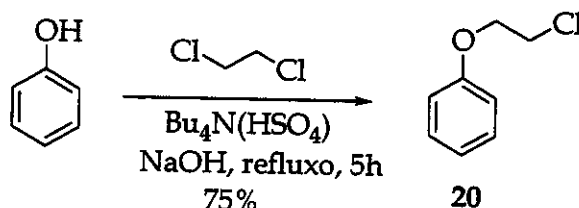
I.V. (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3055, 2979, 2925, 2813, 2769, 1606, 1509, 1240, 1035, 707.

EM (IE) (m/z , intensidade relativa): 371 (M^{+} , 5); 58 (100).

RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, J (Hz), integração): 7,28-7,08 (m, 10H); 6,78 (d, $J=9,5$; 2H); 6,68 (d, $J=9,5$; 2H); 3,93 (t, $J=5,8$; 2H); 2,65 (t, $J=5,8$; 2H); 2,45 (q, $J=7,3$; 2H); 2,29 (s, 6H); 0,92 (t, $J=7,3$; 3H).

RMN de ¹³C (125MHz, CDCl₃) δ : 156,7; 143,8; 142,4; 141,3; 138,2; 135,6; 131,8; 129,7; 129,4; 128,1; 127,8; 126,5; 126,0; 113,4; 65,5; 58,2; 45,8; 29,0; 13,6.

5.4.2 - Preparação de (2-cloroetoxi)benzeno [20] ⁵⁵



A uma solução de fenol (6,02 g, 0,0640 mols) em 1,2-dicloroetano (39,0 mL, 0,160 mol) foi adicionado hidrogeniosulfato de tetra-*n*-butilamônio (450 mg, 1,32 mmols). Foi adicionado, então, 30,0 mL de uma solução 3 mol.L⁻¹ de hidróxido de sódio e elevou-se a temperatura até o refluxo. A agitação deve ser intensa. Após 1h, foi adicionado 7,5 mL de uma solução 6 mol.L⁻¹ de hidróxido de sódio. Após mais 4h de refluxo, abaixou-se a temperatura até atingir ta e as fases foram separadas. A fase orgânica foi eluída com éter de petróleo (30 mL), lavada com solução saturada de cloreto de amônio (3 x 10 mL) e seca sob sulfato de magnésio anidro. Após evaporação do solvente, o produto bruto foi submetido a uma coluna filtrante de sílica gel (70-230 mesh) utilizando diclorometano/éter de

Parte Experimental

petróleo 50% como eluente. Após evaporação do solvente, o material foi submetido à destilação a vácuo (142 °C, 130 mmHg), obtendo-se **20** (7,48 g; 75%) como um líquido incolor.

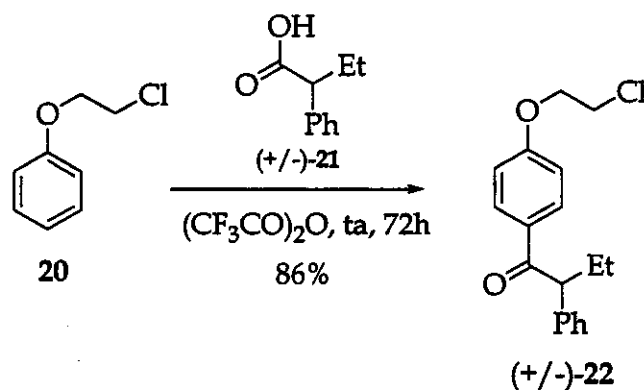
R_f (sílica) = 0,78 (diclorometano/éter de petróleo 50%)

I.V. (filme $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3064, 3038, 2962, 2925, 2872, 1601, 1496, 1244, 1041, 891, 754, 692.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, $J(\text{Hz})$, integração): 7,34-7,29 (m, 2H); 7,02-6,92 (m, 3H); 4,24 (t, $J=5,9$; 2H); 3,86 (t, $J=5,9$; 2H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 158,9; 129,8; 121,9; 115,2; 68,1; 42,3.

5.4.3 -Preparação de (+/-)-1-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-2-fenilbutan-1-ona [(+/-)-22] ⁵⁵



A uma solução de (+/-)-ácido-2-fenilbutírico (**21**) (3,18 g, 1,93 mols) em anidrido trifluoroacético (4,46 mL, 2,13 mols) foi adicionado, gota a gota e a 0°C, o éter **20** (3,39 g, 2,10 mols). Elevou-se a temperatura a ta. Após 72 horas, adicionou-se água destilada gelada (25,0 mL). O sólido formado foi filtrado e recristalizado em éter de petróleo, obtendo-se (+/-)-**22** (519 mg; 86%) como um sólido branco (P.F. 68,9 - 69,3 °C, lit.⁵⁵ 69 °C).

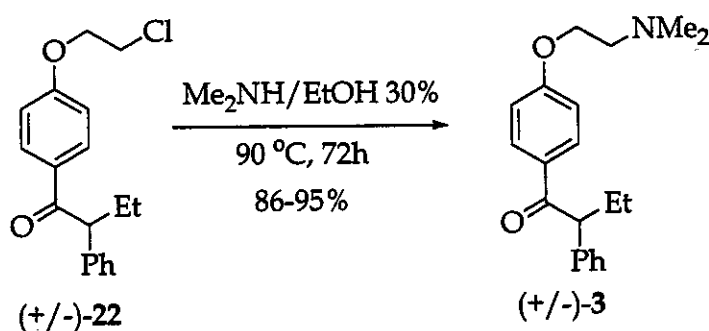
R_f (sílica) = 0,70 (diclorometano/éter de petróleo 50%)

I.V. (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3066, 3030, 2964, 2928, 2877, 1672, 1601, 1453, 1264, 1167, 1034, 909, 825, 743, 707.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, $J(\text{Hz})$, integração): 7,96 (d, $J=6,9$; 2H); 7,30-7,20 (m, 5H); 6,87 (d, $J=6,9$; 2H); 4,40 (t, $J=7,1$; 1H); 4,23 (t, $J=5,9$; 2H); 3,78 (t, $J=5,9$; 2H); 2,19 (dqt, $J=7,3$ e 14,0 ; 1H); 1,84 (dqt, $J=7,3$ e 14,0 ; 1H); 0,90 (t, $J=7,1$; 3H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 198,5; 161,7; 139,9; 131,0; 130,5; 128,8; 128,2; 126,9; 114,2; 67,9; 55,1; 41,5; 27,1; 12,3.

5.4.4 - Preparação de (+/-)-1-[4-(2-*N,N'*-dimetilaminaetoxi)fenil]-2-fenilbutan-1-ona [(+/-)-3]⁵⁵



Para a obtenção da cetona 3 foi necessário coletar dimetilamina a partir de uma solução aquosa 40%. Para isto, foi montado um sistema de destilação refrigerada com água gelada. Foi adicionado, gota a gota, 12,5 mL de uma solução aquosa de dimetilamina 40% em um balão contendo hidróxido de sódio. A dimetilamina foi coletada em um balão resfriado à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Após coletada, a dimetilamina (5 mL) foi transferida para uma ampola contendo a cetona 22 (1,51 g, 5 mmols) e etanol absoluto (2,5 mL). A ampola foi fechada e aquecida a $90\text{ }^\circ\text{C}$. Após 72 horas, a reação foi resfriada a ta e adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio 1 mol.L^{-1} até pH 10. A fase orgânica foi extraída com éter

Parte Experimental

etílico (3 x 25 mL). As fases etéreas foram agrupadas, lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 25 mL) e seca sob sulfato de magnésio anidro. O óleo obtido após evaporação do solvente foi cristalizado em éter de petróleo, obtendo-se 3 (1,52 g, 95%) como um sólido branco (P.F. 50,1 – 50,3 °C, lit.⁵⁵ 48 – 50 °C).

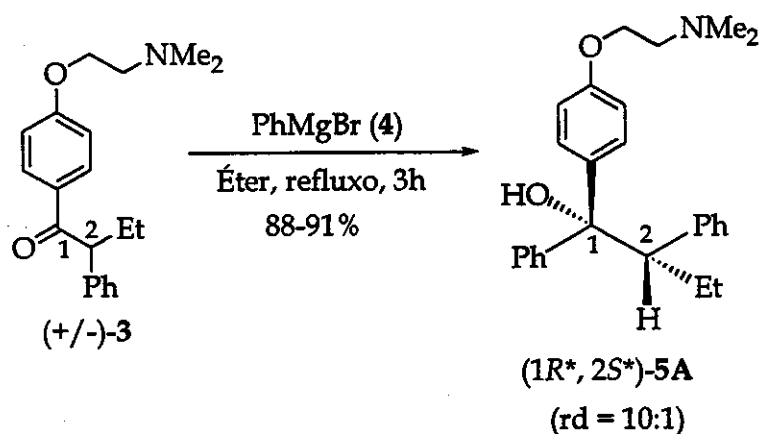
R_f (sílica) = 0,45 (clorofórmio/metanol 10%)

I.V. (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3060, 3028, 2964, 2939, 2771, 1672, 1601, 1456, 1259, 1169, 1032, 700.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, $J(\text{Hz})$, integração): 7,92 (d, $J=9,0$; 2H); 7,30-7,25 (m, 5H); 6,84 (d, $J=9,0$; 2H); 4,37 (t, $J=7,3$; 1H); 4,04 (t, $J=5,7$; 2H); 2,69 (t, $J=5,7$; 2H); 2,29 (s, 6H); 2,21 (dqt, $J=7,3$ e 14,0 ; 1H); 1,86 (dqt, $J=7,3$ e 14,0 ; 1H); 0,88 (t, $J=7,5$; 3H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 198,6; 162,5; 140,1; 130,9; 130,0; 128,8; 128,2; 126,8; 114,2; 66,2; 58,1; 55,0; 45,9; 27,1; 12,3.

5.4.5. Preparação de (1R*,2S*)-1,2-difenil-1-[4-(2-N,N'-dimetilaminaetoxi)fenil] butan-1-ol [(1R*,2S*)-5A]⁵⁴



Em um balão contendo magnésio metálico (97,0 mg, 4,00 mmols) e éter etílico anidro (2,0 mL) foi adicionado bromobenzeno (0,32 mL, 2,90 mmols). A adição foi realizada de forma lenta e sob banho de gelo. Elevou-se a temperatura à ta e após 1 hora, ao reagente de Grignard formado, foi adicionada uma solução da cetona 3 (622 mg, 2,08 mmols) em éter etílico anidro (8,0 mL). Imediatamente foi observada a formação de um sólido branco que persistiu mesmo com o aumento da temperatura até o refluxo. Após 3 horas de refluxo, foi adicionado 5 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi extraída com éter etílico (3 x 25 mL). As fases etéreas foram agrupadas, lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (3 x 20 mL) e seca sob sulfato de magnésio anidro. Após evaporação do solvente obteve-se um óleo amarelo, o qual foi submetido a uma coluna filtrante de sílica gel (70-230 mesh) utilizando clorofórmio/metanol 10% como eluente. Após evaporação do solvente, obteve-se um sólido amarelo, o qual foi recristalizado em metanol, obtendo-se 5A (688 mg; 88%) como um sólido branco (P.F. 118,9 - 119,9 °C, lit.⁵⁴ 120 °C).

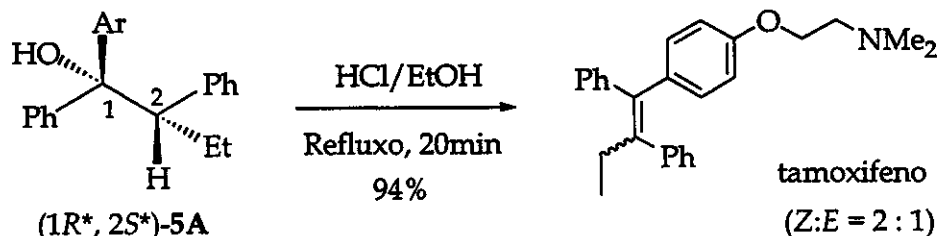
R_f (sílica) = 0,30 (clorofórmio/metanol 10%)

I.V. (filme, ν_{max}/cm^{-1}): 3197, 3055, 2949, 2870, 2829, 2781, 1606, 1517, 1454, 1242, 1176, 1030.

RMN de 1H (300MHz, $CDCl_3$) δ (multiplicidade, J (Hz), integração): 7,54 (d, $J=9,0$; 2H), 7,40-7,10 (m, 10H); 6,67 (d, $J=9,0$; 2H); 3,93 (t, $J=5,7$; 2H); 3,56 (dd, $J=4,8$ e 9,8 , 1H); 2,63 (t, $J=5,7$; 2H); 2,39 (sl, 1H); 2,28 (s, 6H); 1,84-1,75 (m, 2H); 0,73 (t, $J=7,5$; 3H).

RMN de ^{13}C (75MHz, $CDCl_3$) δ : 157,0; 146,2; 139,8; 138,8; 130,2; 128,0; 127,7; 127,0; 126,5; 126,3; 126,2; 113,6; 80,6; 65,8; 58,2; 56,4; 45,8; 23,3; 12,6.

5.4.6. - Desidratação ácida do álcool (1R*,2S*)-5A - Formação da mistura de (Z) e (E)-tamoxifeno⁵⁵



A uma solução do álcool 5A (85,1 mg, 0,223 mmols) em etanol absoluto (4,8 mL) adicionou-se, gota a gota e a 0 °C, ácido clorídrico 36% (0,85 mL). A reação foi submetida a refluxo e após 20 minutos resfriou-se em banho de gelo. Adicionou-se, então, uma solução de hidróxido de sódio 3 mol.L⁻¹ até pH 10. A fase orgânica foi extraída com éter etílico (3 x 10 mL). As fases etéreas foram agrupadas, lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 10 mL) e secas sob sulfato de magnésio anidro. Após evaporação do solvente, obteve-se a mistura dos isômeros Z e E do tamoxifeno (77mg; 94%) na proporção de 2:1 como um sólido branco (proporção indicada por cromatografia gasosa e confirmada por RMN de ¹H quando comparada com a amostra do (Z)-tamoxifeno extraído do medicamento Nolvadex[®]).

R_f (sílica) = 0,52 (clorofórmio/metanol 10%)

I.V. (filme, ν_{max}/cm⁻¹): 3081, 3056, 2974, 2872, 2826, 2770, 1611, 1509, 1238, 1044.

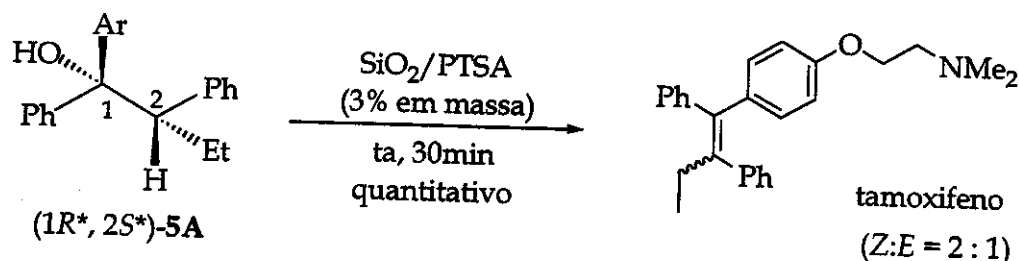
EM (IE) (m/z, intensidade relativa):

(Z)-tamoxifeno: 371 (M⁺, 4); 72 (31); 58 (100).

(E)-tamoxifeno: 371 (M⁺, 4); 72 (31); 58 (100).

RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) δ(multiplicidade, J(Hz), integração): 7,36-6,86 (m, 10H, Z e E); 6,76 (d, J=9,5 ; 2H, Z); 6,68 (d, J=9,7 ; 2H, Z); 4,07 (t, J=5,9 ; 2H, E); 3,94 (t, J=5,9 ; 2H, Z); 2,74 (t, J=5,9 ; 2H, E); 2,63 (t, J=5,9 ; 2H, Z); 2,52-2,42 (m, 4H, Z e E); 2,34 (s, 6H, E); 2,28 (s, 6H, Z); 0,94 (t, J=7,3 ; 3H, E); 0,91 (t, J=7,3 ; 3H, Z).

5.4.7 - Desidratação do álcool (1*R,2*S**)-5A utilizando sílica dopada com ácido *p*-toluenossulfônico (SiO₂/PTSA)**

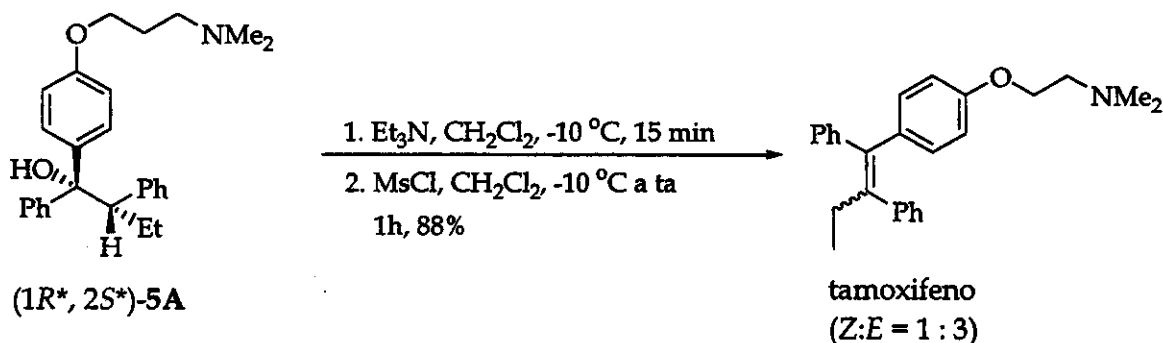


- Adsorção do ácido *p*-toluenossulfônico em sílica gel ⁶⁸: A uma solução de ácido *p*-toluenossulfônico monohidratado (30 mg, 0,16 mmols) em acetona (2,0 mL) foi adicionada 1g de sílica gel (70-230 mesh). O solvente foi evaporado em rotaevaporador sob rotação intensa e mantida em linha de vácuo durante 6 horas. A sílica dopada resultante (3% em massa, teórica) foi estocada protegida da luminosidade.

- Desidratação do álcool (1*R**,2*S**)-5A: Em um balão contendo 100 mg da sílica dopada, foi adicionada uma solução do álcool 5A (10,0 mg, 0,0258 mmols) em diclorometano anidro (1,0 mL). Após 30 minutos de agitação, filtrou-se a reação e o filtrado foi evaporado para fornecer a mistura do tamoxifeno (Z:E = 2:1) como um sólido branco (8,2 mg; quantitativo). A proporção dos isômeros foi fornecida através análise de CG.

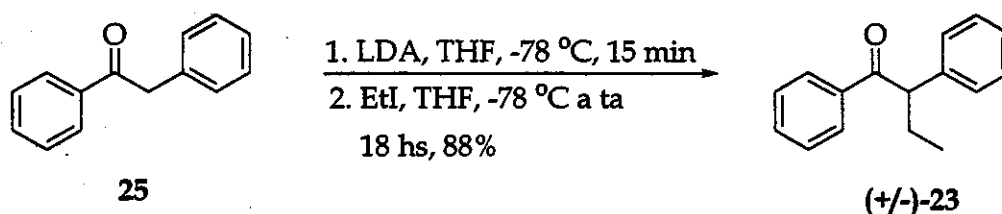
Parte Experimental

5.4.8 - Procedimento geral para os testes de eliminação em meio básico (página 49, tabela 2, entrada 9):



A uma solução do álcool 5A (19,3 mg, 0,0496 mmols) em diclorometano anidro (1 mL) foi adicionado, gota a gota e a 0°C, trietilamina (70 µL, 0,51 mmols). Após 30 minutos, foi adicionada, gota a gota e a -10°C, uma solução de cloreto de mesila (0,25 µL, 0,25 mmols) em diclorometano anidro (1 mL). Elevou-se a temperatura até ta. Após 1 hora de reação, foi adicionado à reação, 15 mL de éter etílico. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3 x 5 mL) e seca em sulfato de magnésio anidro. Após evaporação do solvente e purificação em coluna cromatográfica de sílica gel (70-230 mesh) utilizando clorofórmio/metanol 10% como eluente, obteve-se a mistura do tamoxifeno (Z:E = 1:3) como um sólido branco (16 mg; 88%). Assim como em todas as entradas, a proporção dos isômeros foi determinada por CG.

5.4.9 - Preparação de (+/-)- 1,2-difenilbutan-1-ona [(+/-)- 23]



A uma solução de diisopropilamina (1,40 mL, 9,46 mmols) em THF (5 mL) à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ foi adicionado *n*-BuLi ($1,44\text{ mol.L}^{-1}$ em hexano) (6,60 mL, 9,50 mmols). Após 15 minutos, foi adicionada uma solução de desoxibenzoína 25 (1,86 g, 9,46 mmols) em THF (5 mL), observando a imediata coloração amarelada da reação. Após 15 minutos, transferiu-se uma solução de iodeto de etila (0,96 mL, 12,1 mmols) em THF (5 mL). Elevou-se a temperatura à ta. Após 18 horas de reação, foi adicionado 10 mL de uma solução saturada de cloreto amônio e a fase orgânica foi extraída com éter etílico (3 x 25 mL). As fases etéreas foram agrupadas, lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (3 x 15 mL) e seca sob sulfato de magnésio anidro. O sólido obtido após evaporação do solvente foi submetido à purificação em coluna cromatográfica de sílica gel (70-230 mesh) tendo hexano/acetato de etila 10% como eluente. Após evaporação das frações de interesse, obteve-se a cetona 23 (1,78 g, 88%) como um sólido branco (P.F. $55,5\text{-}55,7\text{ }^{\circ}\text{C}$).

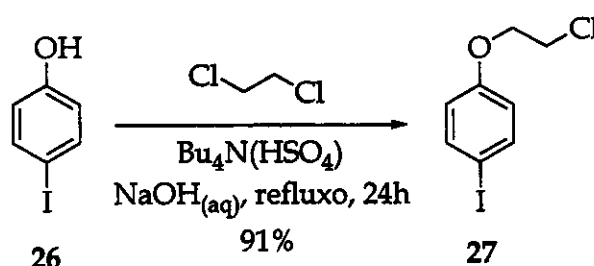
$R_f(\text{sílica}) = 0,63$ (hexano/acetato de etila 10%)

I.V. (filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3060, 3026, 2964, 2931, 2873, 1680, 1597, 1448, 1003, 764, 698.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, $J(\text{Hz})$, integração): 7,95 (d, $J=5,9$; 2H); 7,49-7,17 (m, 8H); 4,44 (t, $J=7,2$; 1H); 2,15 (dqt, $J=7,3$ e 14,0 ; 1H); 1,80 (dqt, $J=7,3$ e 14,0 ; 1H); 0,90 (t, $J=7,4$; 3H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 200,1; 139,6; 136,9; 132,7; 128,6; 128,4; 126,9; 55,4; 27,1; 12,3.

5.4.10 - Preparação de 4-(2-cloroetoxi)iodobenzeno [27]⁵²



A uma solução de *p*-iodofenol (26) (2,09 g, 0,0950 mols) em 1,2-dicloroetano (10,0 mL, 0,90 mols) foi adicionado hidrogeniosulfato de tetra-*n*-butilamônio (160 mg, 0,472 mmols). Adicionou-se, então, 5,5 mL de uma solução 3 mol.L⁻¹ de hidróxido de sódio e elevou-se a temperatura até observar o refluxo. A agitação deve ser intensa. Após 1 hora, foi adicionado 1,0 mL de uma solução 6 mol.L⁻¹ de hidróxido de sódio. Após mais 24 horas de refluxo, abaixou-se a temperatura até atingir ta e as fases foram separadas. A fase orgânica foi eluída com éter de petróleo (30 mL), lavada com solução saturada de cloreto de amônio (3 x 10 mL) e seca sob sulfato de magnésio anidro. Após evaporação do solvente, o produto bruto foi submetido a purificação em coluna cromatográfica de sílica gel (70-230 mesh) utilizando hexano/acetato de etila 10% como eluente. Após evaporação das frações de interesse, obteve-se o iodeto arílico 27 (2,30 g; 91%) como um sólido branco (P.F. 56,8 - 57,2 °C).

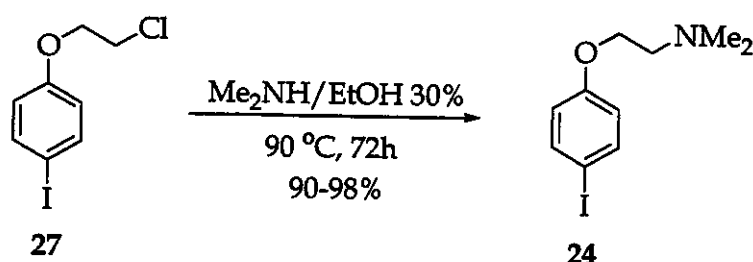
R_f (sílica) = 0,63 (hexano/acetato de etila 10%)

I.V. (filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3082, 2958, 2931, 2870, 1587, 1487, 1454, 1254, 1117, 1036, 829, 814, 669.

RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, *J*(Hz), integração): 7,55 (d, *J*=8,4 ; 2H); 6,68 (d, *J*=8,4 ; 2H); 4,20 (t, *J*=5,9 ; 2H); 3,78 (t, *J*=5,9 ; 2H).

RMN de ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ : 158,1; 136,4; 117,8; 83,6; 68,1; 41,6.

5.4.11 - Preparação de 4-(2-*N,N'*-dimetilaminaetoxi)iodobenzeno [24]⁵²



Para a obtenção do iodeto arílico **24** foi necessário coletar dimetilamina a partir de uma solução aquosa 40%. Para isto, foi montado um sistema de destilação refrigerada com água gelada. Foi adicionado, gota a gota, 5,0 mL de uma solução aquosa de dimetilamina 40% em um balão contendo hidróxido de sódio. A dimetilamina foi coletada em um balão resfriado à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após coletada, a dimetilamina (2,0 mL) foi transferida para uma ampola contendo o iodeto **27** (564 mg, 2,08 mmols) e etanol absoluto (5,0 mL). A ampola foi fechada e aquecida a $90\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após 72 horas, a reação foi resfriada a ta e foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio 1 mol.L^{-1} até pH 10 e a fase orgânica foi extraída com éter etílico ($3 \times 25\text{ mL}$). As fases etéreas foram agrupadas, lavadas com solução saturada de cloreto de sódio ($2 \times 10\text{ mL}$) e seca sob sulfato de magnésio anidro. Após evaporado o solvente, obteve-se um óleo, o qual foi submetido a uma filtrante de sílica gel (70-230 mesh) tendo clorofórmio/metanol 10% como eluente. Após evaporação das frações de interesse, obteve-se **24** (562 mg; 98%) como um óleo amarelo (P.F. $50,1 - 50,3\text{ }^{\circ}\text{C}$, lit.⁵² $48 - 50\text{ }^{\circ}\text{C}$).

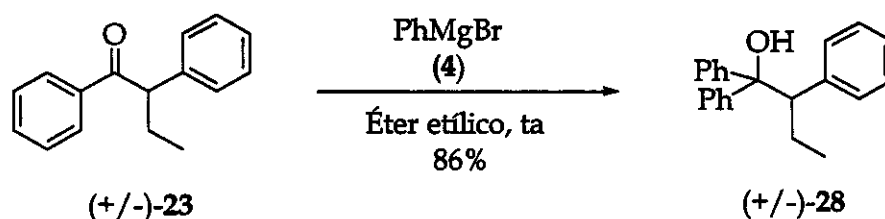
R_f (sílica) = 0,46 (clorofórmio/metanol 10%)

I.V. (filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3054, 2943, 2819, 2771, 1591, 1485, 1282, 1244, 1034, 820, 800.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, $J(\text{Hz})$, integração): 7,52 (d, $J=8,4$; 2H); 6,69 (d, $J=8,4$; 2H); 4,00 (t, $J=5,7$; 2H); 2,70 (t, $J=5,7$; 2H); 2,62 (s, 6H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 158,6; 138,0; 116,9; 82,7; 66,0; 58,1, 45,8.

5.4.12 - Preparação de (+/-)-1,1-difenil-2-fenilbutan-1-ol [(+/-)-28]



Em um balão contendo magnésio metálico (65,3 mg, 2,68 mmols) e éter etílico anidro (1,0 mL) foi adicionado bromobenzeno (0,16 mL, 1,52 mmols). A adição foi realizada de forma lenta e sob banho de gelo. Elevou-se a temperatura à ta e após 1 hora, ao reagente de Grignard formado foi adicionada uma solução da cetona 23 (119 mg, 0,531 mmols) em éter etílico anidro (4,0 mL). Elevou-se a temperatura à ta e após 2 horas de reação, foi adicionado 5 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi extraída com éter etílico (3 x 15 mL). As fases etéreas foram agrupadas, lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 15 mL) e seca sob sulfato de magnésio anidro. Após evaporação do solvente, obteve-se um sólido amarelo, o qual foi submetido a uma coluna cromatográfica de sílica gel (70-230 mesh) utilizando hexano/acetato de etila 10% como eluente, fornecendo o álcool 28 (132 mg; 88%) como um sólido branco (P.F. 92,7 - 93,1 °C).

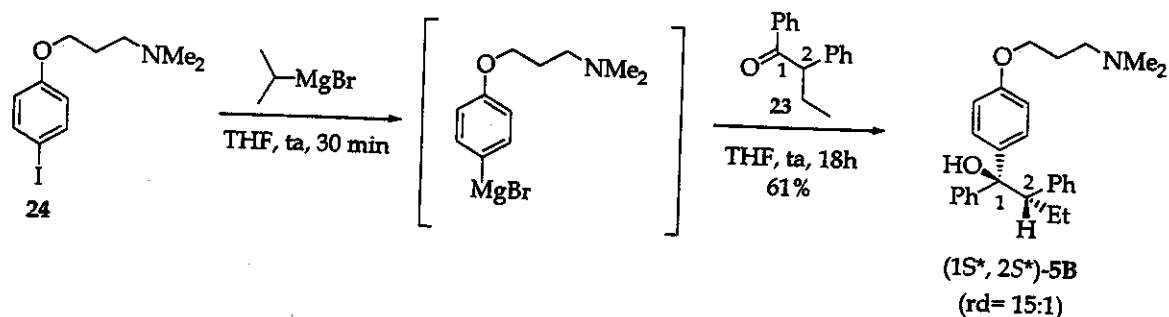
R_f (sílica) = 0,43 (hexano/acetato de etila 20%)

I.V. (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3572, 3086, 3059, 3026, 2964, 2931, 2871, 1601, 1493, 1448, 1157, 1032.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, $J(\text{Hz})$, integração): 7,57 (d, $J=5,9$; 2H); 7,39 - 7,00 (m, 13H); 3,60 (dd, $J=6,6$ e $8,4$; 1H); 2,46 (sl, 1H); 1,85-1,78 (m, 2H); 0,77 (t, $J=7,2$; 3H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 146,2; 145,9; 139,6; 130,0; 128,0; 127,6; 127,4; 126,5; 126,2; 126,1; 126,0; 125,6; 80,9; 56,2; 23,3; 12,7.

5.4.13-Preparação de (1S*,2S*)-1,2-difenil-1-[4-(2-N,N'-dimetilaminaetoxi)fenil] butan-1-ol [(1S*,2S*)-5B] ^{41,71}



Em um balão contendo magnésio metálico (24,2 mg, 1,00 mmol) e THF (1,0 mL) foi adicionado brometo de isopropila (75 μ L, 0,80 mmols) de forma lenta e à ta. Após 30 minutos, adicionou-se uma solução do iodeto arílico **24** (174 mg, 0,600 mmols) em THF (1 mL). Imediatamente, foi observada a formação de uma coloração amarelada e após 2 horas foi adicionada uma solução da cetona **23** (119 mg, 0,501 mmols) em THF (2 mL). Após 18 horas, adicionou-se 1 mL de solução de cloreto de amônio saturada e a fase orgânica foi extraída com éter etílico (3 x 10 mL). As fases etéreas foram agrupadas, lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 10 mL) e seca sob sulfato de magnésio anidro. Após evaporação do solvente obteve-se um óleo amarelo, o qual foi submetido a uma coluna cromatográfica de sílica gel (70-230 mesh) utilizando clorofórmio/metanol 10% como eluente, fornecendo o álcool **5B** (119 mg, 61%) como um sólido amarelo (P.F. 121,5 - 122,2 °C).

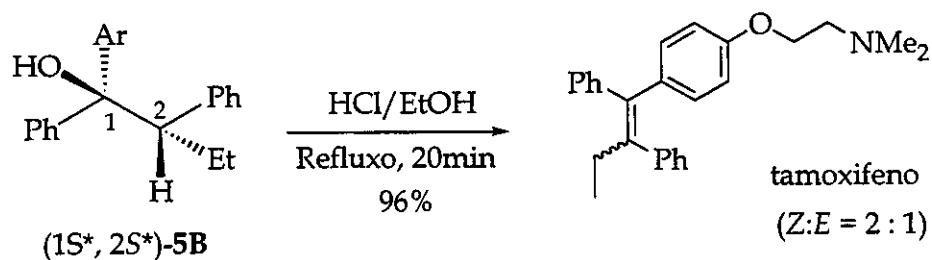
R_f (sílica) = 0,30 (clorofórmio/metanol 10%)

I.V. (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3410, 3059, 3028, 2947, 2876, 2823, 2769, 1601, 1499, 1465, 1246, 1034, 756, 693.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, J (Hz), integração): 7,97 (d, J = 6,9 ; 2H); 7,42-7,15 (m, 8H); 4,05 (t, J =5,9 ; 2H); 3,54 (dd, J = 4,8 e 9,8 ; 1H); 2,72 (t, J =5,9 ; 2H); 2,42 (sl, 1H); 2,33 (s, 6H); 1,86-1,76 (m, 2H); 0,75 (t, J =7,3 ; 3H).

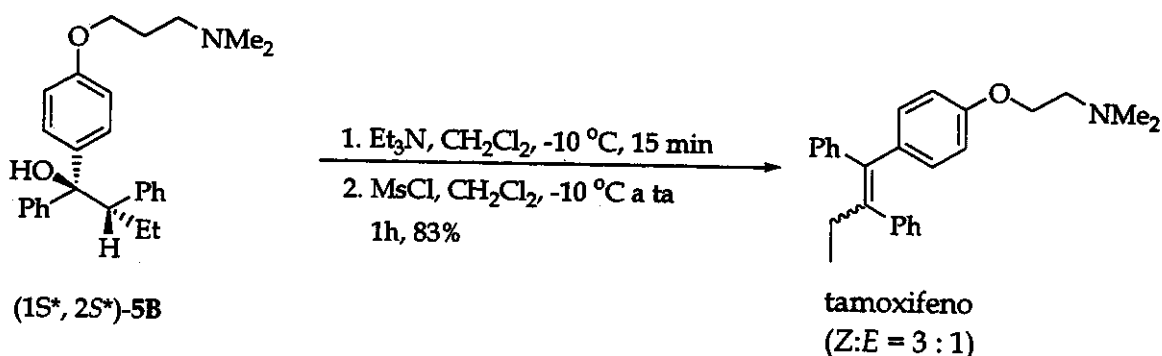
RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 157,3; 146,5; 139,7; 138,2; 130,3; 127,5; 127,4; 126,9; 125,8; 125,6; 116,9; 113,9; 80,6; 65,9; 58,3; 56,4; 45,9; 23,4; 12,7.

5.4.14 - Desidratação ácida do álcool (1S*,2S*)-5B - Formação da mistura de (Z) e (E)-tamoxifeno



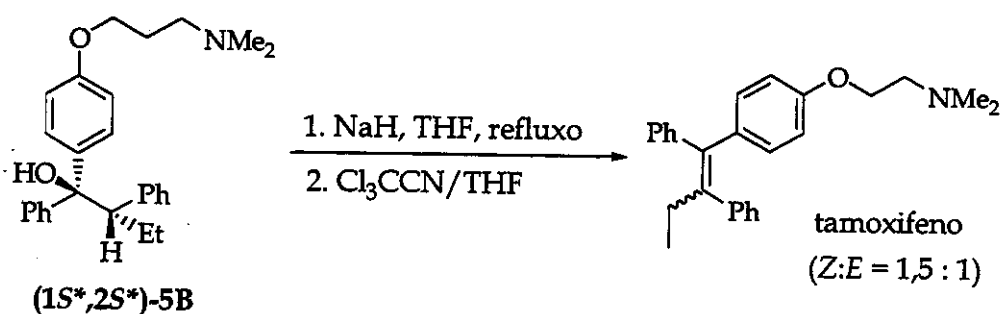
A uma solução do álcool **5B** (83,1 mg, 0,214 mmols) em etanol absoluto (4,8 mL) adicionou-se, gota a gota e a 0 °C, ácido clorídrico 36% (0,85 mL). A reação foi submetida a refluxo e após 20 minutos resfriou-se em banho de gelo. Adicionou-se, então, uma solução de hidróxido de sódio 3 mol.L⁻¹ até pH 10. A fase orgânica foi extraída com éter etílico (3 x 10 mL). As fases etéreas foram agrupadas, lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 10 mL) e secas sob sulfato de magnésio anidro. Após evaporação do solvente, obteve-se a mistura dos isômeros Z e E do tamoxifeno (76 mg; 96%) na proporção de 2:1 como um sólido branco (proporção indicada por CG)

5.4.15 - Eliminação em meio básico do mesilado do álcool (1S*,2S*)-5B



A uma solução do álcool 5B (20,2 mg, 0,0519 mmols) em diclorometano anidro (1 mL) foi adicionado, gota a gota e a 0°C, trietilamina (70 µL, 0,51 mmols). Após 30 minutos, foi adicionada, gota a gota e a -10°C, uma solução de cloreto de mesila (0,25 µL, 0,25 mmols) em diclorometano anidro (1 mL). Elevou-se a temperatura até ta. Após 1 hora de reação, foi adicionado à reação, 15 mL éter etílico. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3 x 5 mL) e seca em sulfato de sódio anidro. Após evaporação do solvente e purificação em coluna cromatográfica de sílica gel (70-230 mesh) utilizando clorofórmio/metanol 10% como eluente, obteve-se a mistura do tamoxifeno (Z:E = 3:1) como um sólido branco (16 mg; 83%), cuja proporção isomérica foi determinada por CG.

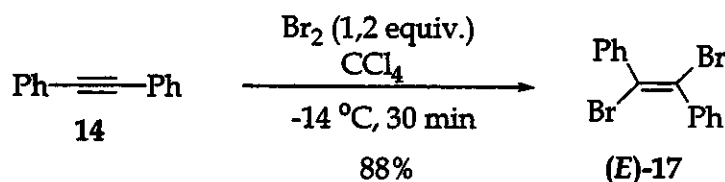
5.4.16 - Eliminação em meio básico do álcool (1S*,2S*)-5B: Versão intramolecular



Parte Experimental

Em um balão contendo 8,8 mg de hidreto de sódio (60% em óleo mineral; 5,3 mg, 0,22 mmols) previamente lavado com hexano seco, foi adicionada uma solução do álcool 5B (78,1 mg, 0,201 mmols) em THF (1 mL). Após 1 hora e meia de refluxo, transferiu-se uma solução 10^{-2} mol.L⁻¹ de tricloroacetoneitrila (25 µL, 0,22 mmols) em THF (22 mL) durante 12 horas e à refluxo. Resfriou-se a reação à 0 °C e adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi extraída com éter etílico (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram agrupadas, lavadas com solução saturada de cloreto de sódio e seca sob sulfato de magnésio anidro. O óleo resultante foi submetido a purificação em coluna cromatográfica de sílica gel (70-230 mesh) tendo como eluente clorofórmio/metanol 10%. Dessa maneira, obteve-se a mistura dos isômeros do tamoxifeno (Z: E = 1,5:1 ; 40% de rendimento), além de recuperação do álcool 5B (22%).

5.4.17 - Preparação de 1,2-dibromo-1,2-difeniletileno [(E)-17]⁷²



A uma solução de difenilacetileno 14 (903 mg, 5,07 mmols) em CCl₄ (10,0 mL) à -14°C, foi adicionada, gota a gota, 6,0 mL de uma solução 1 mol.L⁻¹ de bromo molecular (0,31 mL Br₂, 6,0 mmols Br₂) em CCl₄. Após 30 minutos de reação, adicionou-se 5 mL de uma solução de tiosulfato de sódio 10%. A fase orgânica foi extraída com hexano (3 x 20 mL), lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 20 mL) e seca sob sulfato de sódio anidro. Após evaporação do solvente obteve-se um sólido branco, o qual foi recristalizado em etanol para fornecer a olefina dibromada (E)-17 (1,48 g; 88%) como um sólido branco (P.F. 209,5 °C, lit.⁷² 209-210 °C).

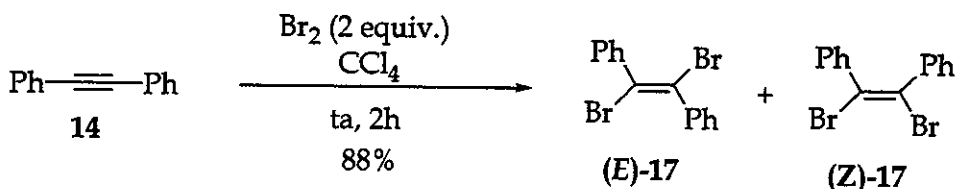
R_f (sílica) = 0,85 (hexano/acetato de etila 5%)

I.V. (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3019, 1596, 1487, 1443, 1190, 1086, 937, 838, 764, 729, 699.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, $J(\text{Hz})$, integração): 7,48-7,28 (m, 10H).

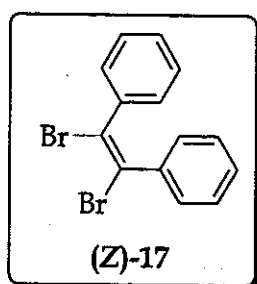
RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 140,7; 129,0; 128,9; 128,4; 118,4.

5.4.18 - Preparação de (E) + (Z)-17 - utilização de 2 equivalentes de bromo molecular⁷²



Idem 5.4.17, variando quantidade de bromo molecular (2 equivalentes), temperatura (ta) e tempo reacional (2 horas). O sólido bruto da reação foi recristalizado em etanol para fornecer (E)-17 (48%) (P.F. 210,1 °C).

Após evaporação do filtrado, obteve-se a olefina (Z)-17 (56 mg; 17%) como um sólido branco (P.F. 67,4-67,8 °C).



R_f (sílica) = 0,85 (hexano/acetato de etila 5%)

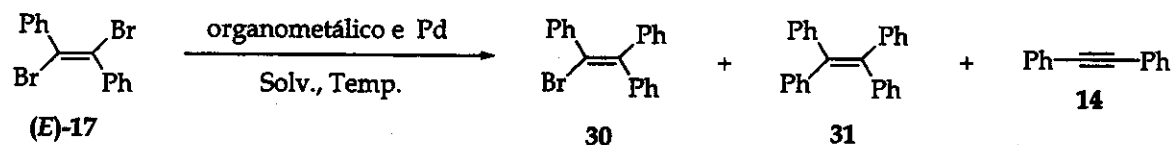
I.V. (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3019, 1596, 1487, 1443, 1190, 1086, 937, 838, 764, 729, 699.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, $J(\text{Hz})$, integração): 7,15 - 7,09 (m, 10H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 139,4; 129,8; 128,3; 128,0; 125,7.

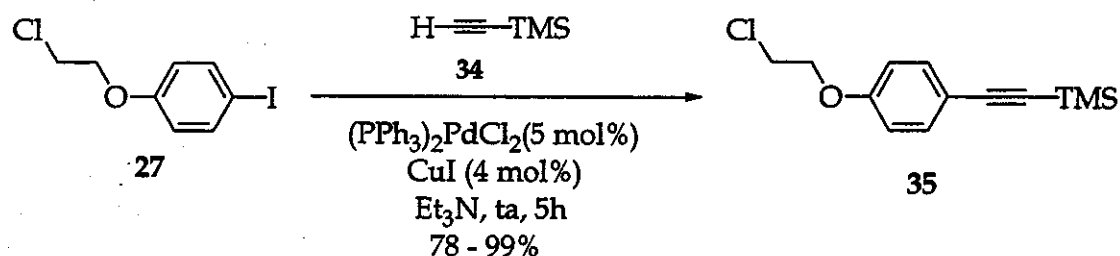
Parte Experimental

5.4.19 - Reações modelo de acoplamento de (E)-17 (página 66, tabela 3, entrada 7):



A uma solução de ácido fenilborônico (27 mg, 0,22 mmols) em DMF degaseificado (4,0 mL) foi adicionado, gota a gota e a 0 °C, uma solução de carbonato de prata (300 mg, 1,2 mmols) em água destilada degaseificada (1,0 mL). Após 10 minutos foi adicionado, gota a gota e a 0 °C, uma solução contendo a olefina (E)-17 (34 mg, 0,10 mmols), trifenilfosfina (52 mg, 0,021 mmols) e Pd(OAc)₂ (2,5 mg, 0,013 mmols) em DMF degaseificado (1,0 mL). Elevou-se a temperatura a 80 °C. Após 3 horas, a reação foi resfriada a ta e à mistura negra foi adicionado éter etílico (15 mL). Após filtração da mistura, foi adicionado 5 mL de água destilada. A fase orgânica foi lavada abundantemente com solução saturada de cloreto de amônio (5 x 5 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (5 x 5 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro e evaporado o solvente fornecendo um óleo avermelhado escuro. Após filtrante em sílica gel (70-230 mesh), obteve-se o material diacoplado 31 (26 mg; 76%) como um óleo amarelo, o qual foi confirmado por EM (M⁺ 332).

5.4.20 - Preparação de 1-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-2-trimetilsililacetileno [35]



Uma solução do iodeto de arila **27** (1,42 g, 5,03 mmols) e trimetilsililacetileno **34** (0,87 mL, 6,01 mmols) em trietilamina (20 mL) foi transferida a um balão contendo dicloreto de bistrifenilfosfina de paládio (II) (187 mg, 5 mol%) e iodeto de cobre (I) (53 mg, 4 mol%). Após 2 horas, o bruto reacional foi evaporado em rotaevaporador. O resíduo verde escuro foi submetido à purificação em coluna cromatográfica de sílica gel (70-230 mesh) tendo hexano/acetato de etila 10% como eluente, obtendo-se **35** (1,26 g, 99%) como um sólido branco (P.F. 44,2 - 44,4 °C).

R_f (sílica) = 0,61 (hexano/acetato de etila 10%)

I.V. (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3043, 2964, 2896, 2158, 1604, 1506, 1250, 1176, 1038, 869, 843, 761.

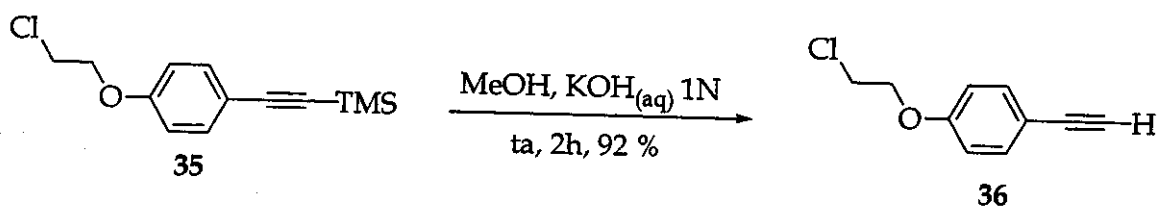
EMAR (IE): m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Si}^+\text{Cl}$ 252,07372; encontrado 252, 07044.

EM (IE) (m/z , intensidade relativa): 254 (M^{*+2} , 12); 252 (M^{*+} , 37); 237 (100).

RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, $J(\text{Hz})$, integração): 7,41 (d, $J=8,7$; 2H); 6,82 (d, $J=8,7$; 2H); 4,21 (t, $J=5,8$; 2H); 3,80 (t, $J=5,8$; 2H); 0,24 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (125MHz, CDCl_3) δ : 158,1; 133,4; 116,0; 114,4; 104,8; 92,8; 68,0; 42,8; 0,18.

5.4.21 - Preparação de 1-[4-(2-cloroetoxi)fenil]acetileno [36]



A uma solução do alcino **35** (1,26 g, 5,00 mmols) em metanol (10 mL) foi adicionado 8 mL de uma solução 1 mol.L⁻¹ de hidróxido de potássio. Após 2 horas, o solvente foi evaporado e adicionado 30 mL de éter de etílico. A fase etérea foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 15 mL) e seca sob sulfato de magnésio anidro. Após evaporação do solvente, o sólido castanho

Parte Experimental

escuro foi submetido à coluna filtrante de sílica gel (70-230 mesh) tendo hexano/acetato de etila 20% como eluente. As frações de interesse foram agrupadas e após evaporação do solvente, obteve-se 36 (840 mg, 92%) como um sólido amarelo (P.F. 53,2 - 53,6 °C).

R_f (sílica) = 0,55 (hexano/acetato de etila 10%)

I.V. (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3290, 3043, 2966, 2925, 2872, 2109, 1604, 1504, 1240, 1035, 829.

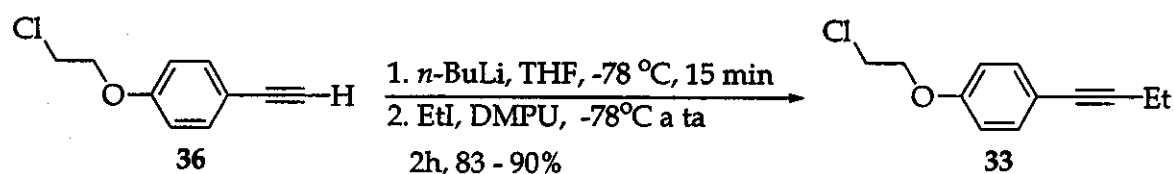
EMAR (IE): m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClO}$ 180,03419; encontrado 180,03876.

EM (IE) (m/z , intensidade relativa): 182 ($\text{M}^{*+}+2$, 32); 180 (M^{*+} , 95); 118 (100).

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, $J(\text{Hz})$, integração): 7,43 (d, $J=8,8$; 2H); 6,85 (d, $J=8,8$; 2H); 4,22 (t, $J=5,9$; 2H); 3,81 (t, $J=5,9$; 2H); 3,02 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 158,3; 133,5; 114,5; 114,5; 83,4; 76,6; 68,0; 41,7.

5.4.22 - Preparação de 1-[4-(2-cloroetoxi)fenil]but-1-ino [33]



A uma solução do alcino 36 (704 mg, 3,91 mmols) em THF (15 mL) e à -78 °C foi adicionado $n\text{-BuLi}$ (1,52 mol.L⁻¹ em hexano) (3,10 mL, 4,71 mmols). Após 20 minutos, foi adicionada uma solução de iodeto de etila (0,38 mL, 4,69 mmols) em DMPU (1 mL). Elevou-se a temperatura à ta. Após 2 horas, foi adicionada uma solução de ácido clorídrico 1%. A fase orgânica foi extraída com éter etílico (3 x 20 mL). As fases etéreas foram agrupadas, lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 20 mL) e secas sob sulfato de magnésio anidro. Após evaporação do solvente foi obtido um sólido amarelo, o qual foi submetido a uma coluna cromatográfica de sílica gel (70-230 mesh) tendo hexano/acetato de

etila 10% como eluente, obtendo-se **33** (732 mg, 90%) como um sólido branco (P.F. 52,4 – 52,6 °C).

R_f (sílica) = 0,69 (hexano/acetato de etila 10%)

I.V. (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3058, 2964, 2920, 2872, 1611, 1514, 1460, 1303, 1255, 1113, 1040, 837, 828, 673.

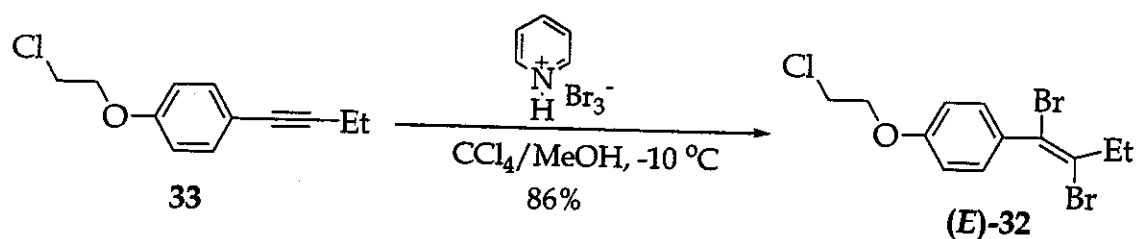
EMAR (IE): m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClO}$ 208,06549; encontrado 208,06642.

EM (IE) (m/z , intensidade relativa): 210 ($\text{M}^{++}+2$, 33); 208 (M^{++} , 100); 131 (50).

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, $J(\text{Hz})$, integração): 7,32 (d, $J=8,8$; 2H); 6,82 (d, $J=8,8$; 2H); 4,21 (t, $J=5,9$; 2H); 3,80 (t, $J=5,9$; 2H); 2,40 (q, $J=7,3$; 2H); 1,22 (t, $J=7,3$; 3H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 157,3; 132,8; 116,9; 114,4; 90,3; 79,3; 67,9; 41,8; 14,1; 13,2.

5.4.23 - Preparação de (E)-1,2-dibromo-1-[4-(2-cloroetoxi)fenil]but-1-eno [(E)-32]



A uma solução do alcino **33** (318 mg, 1,53 mmols) em tetracloreto de carbono (7,5 mL) e à -10 °C, foi adicionado tribrometo de piridínio (575 mg, 1,80 mmols) e metanol (7,5 mL). A reação foi mantida a baixa temperatura e após 45 minutos, foi adicionado 5 mL de uma solução de tiosulfato de sódio 10% e 25 mL de éter etílico. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 10 mL) e seca sob sulfato de magnésio anidro. Após evaporação do solvente foi obtido um sólido amarelo, o qual foi submetido à purificação em filtrante de sílica gel (70-230 mesh) utilizando hexano/acetato de etila 10% como

Parte Experimental

eluente, obtendo-se (*E*)-**32** (502 mg, 86%) como um sólido amarelo claro (P.F. 65,6 - 66,0 °C).

R_f (sílica) = 0,67 (hexano/acetato de etila 10%)

I.V. (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3047, 2979, 2935, 2876, 1604, 1508, 1454, 1246, 1176, 1038, 833, 791.

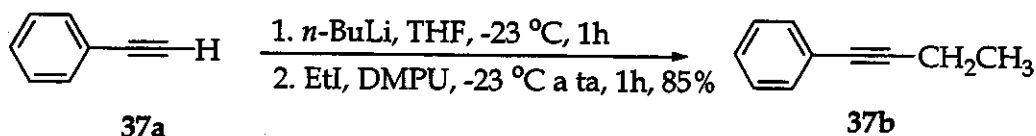
EMAR (IE): m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{ClO}$ 367,90003; encontrado 367,90028

EM (IE) (m/z , intensidade relativa): 372 (M^{*++6} , 8); 370 (M^{*++4}); 368 (M^{*++2} , 61); 366 (M^{*+} , 25); 291 (23); 289 (100); 287 (76); 208 (85); 145 (56); 115 (31).

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, J (Hz), integração): 7,31 (d, $J=8,8$; 2H); 6,86 (d, $J=8,8$; 2H); 4,24 (t, $J=5,9$; 2H); 3,82 (t, $J=5,9$; 2H); 2,84 (q, $J=7,3$; 2H); 1,22 (t, $J=7,3$; 3H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 158,1; 134,0; 130,8; 124,7; 115,5; 114,2; 67,9; 41,8; 35,2; 12,1.

5.4.24 - Preparação de **37b**



A uma solução do fenilacetileno **37a** (0,55 mL; 5,00 mmols) em THF (2,5 mL) à -23 °C foi adicionado *n*-BuLi (Conc. 1,48 mol.L⁻¹ em hexano) (4,05 mL, 6,00 mmols). Após 30 minutos foi adicionada à -23 °C, uma solução de iodeto de etila (0,48 mL, 6,00 mmols) em DMPU (1 mL). Elevou-se a temperatura à ta e após 1 hora adicionou-se uma solução de ácido clorídrico 1%. A fase orgânica foi extraída com hexano (3 x 20 mL), lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 5 mL), solução saturada de cloreto de sódio (2 x 10 mL) e seca sob sulfato de magnésio anidro. O óleo amarelo obtido após evaporação do solvente foi submetido à coluna cromatográfica de sílica gel (70-230 mesh) utilizando

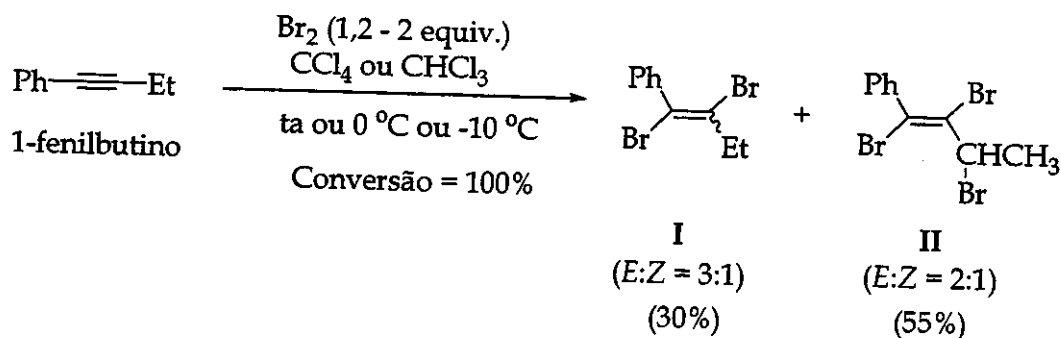
hexano/acetato de etila 5% como eluente. Após evaporação das frações de interesse, obteve-se o alcino **37b** (549 mg, 85%) como um óleo amarelo.

I.V. (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3080, 3057, 2976, 2935, 2873, 2235, 1599, 1498, 1321, 1068, 756, 693.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, $J(\text{Hz})$, integração): 7,42-7,29 (m, 2H); 7,28-7,25 (m, 3H); 2,42 (q, $J=7,4$; 2H); 1,23 (t, $J=7,3$; 3H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ (atribuição): 131,5; 128,1; 127,4; 124,0; 91,6; 79,8; 13,9; 13,0.

5.4.25 - Bromação do alcino **37b** utilizando bromo molecular



A uma solução de **37b** (132 mg, 1 mmol) em CCl_4 (2 mL) à -10°C , foi adicionada, gota a gota, 1,2 mL de uma solução 1 mmol.mL $^{-1}$ de bromo molecular (0,06 mL, 1,2 mmols) em CCl_4 . Após 30 minutos de reação, adicionou-se 5 mL de uma solução de tiosulfato de sódio 10%. A fase orgânica foi extraída com hexano (3 x 10 mL), lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 10 mL) e seca sob sulfato de sódio anidro. Após evaporação do solvente, obteve-se um óleo amarelado que foi submetido à purificação em coluna cromatográfica em sílica gel (70-230 mesh) utilizando hexano/clorofórmio 10% como eluente. Desta maneira duas misturas foram obtidas e identificadas por métodos espectrométricos:

Parte Experimental

(Z)+(E)- I: óleo amarelo (30% de rendimento)

R_f (sílica) = 0,55 (hexano/clorofórmio 10%)

EM (IE) (m/z , intensidade relativa): 292 (M^{*++4} , 4); 290 (M^{*++2} , 9); 288 (M^{*+} , 5); 211 (3); 209 (3); 129 (100).

RMN de 1H (300MHz, $CDCl_3$) δ (multiplicidade, J (Hz), integração): 7,34-7,14 (m, 10H); 2,75 (q, $J = 7,3$; 2H, E); 2,30 (q, $J = 7,3$; 2H, Z); 1,12 (t, $J = 7,3$; 3H, E); 1,00 (t, $J = 7,3$; 3H, Z).

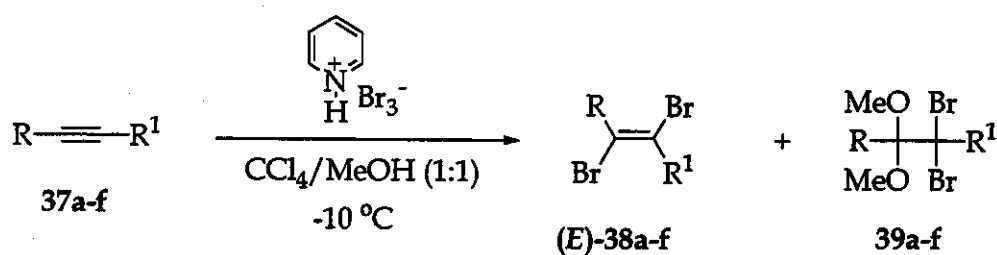
(Z)+(E)- II: óleo amarelo (55% de rendimento)

R_f (sílica) = 0,32 (hexano/clorofórmio 10%)

EM (IE) (m/z , intensidade relativa): 291 ($M^{*++4} - Br$, 19); 289 ($M^{*++2} - Br$, 37); 288 ($M^{*+} - Br$, 18); 209 (34); 207 (35); 129 (100).

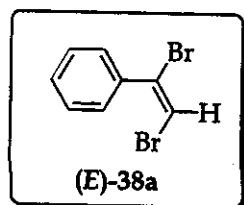
RMN de 1H (300MHz, $CDCl_3$) δ (multiplicidade, J (Hz), integração): 7,36-7,06 (m, 10H); 5,59 (q, $J = 6,6$; 1H, E); 4,78 (q, $J = 6,6$; 1H, Z); 1,81 (d, $J = 6,6$; 3H, E); 1,68 (d, $J = 6,6$; 3H, Z).

5.4.26 - Procedimento geral para reações de bromação de alcinos (página 76, tabela 4):



A uma solução do alcino (1,00 mmol) em tetracloreto de carbono (5,0 mL) e à $-10\text{ }^\circ\text{C}$ é adicionado tribrometo de piridínio (1,20 mmols) e metanol (5,0 mL). A reação é mantida à baixa temperatura e monitorada por CCD e CG. Após término da reação, é adicionado 5 mL de uma solução tiosulfato de sódio 10%. A fase orgânica é extraída com 25 mL de solvente orgânico apropriado, de

acordo com a solubilidade do produto. A fase orgânica é lavada com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 10 mL) e seca sob sulfato de magnésio anidro. Após filtrante de sílica gel (70-230 mesh), obtêm-se o respectivo dibrometo vinílico e, eventualmente, o cetal.



(E)-1,2-dibromo-1-feniletileno [(E)-38a]⁸⁷

Aspecto: sólido branco (P.F. 72,2-73,2 °C)

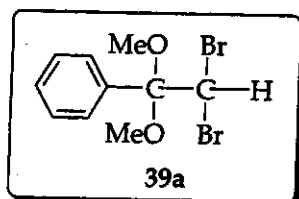
Rendimento = 83%

R_f (sílica) = 0,85 (hexano/acetato de etila 5%)

I.V. (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3082, 2930, 2847, 1592, 1489, 1450, 1167, 874.

RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, J(Hz), integração): 7,52-7,48 (m, 2H); 7,39-7,26 (m, 3H); 6,76 (s, 1H).

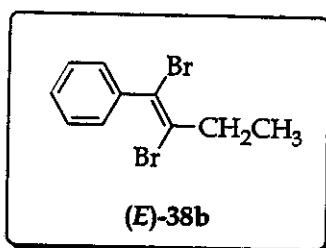
RMN de ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ : 136,9; 129,3; 129,0; 128,2; 121,2; 103,0.



1,1-dimetoxi-2,2-dibromo-1-feniletano [39a]⁸⁸

Traço

EM (IE) (m/z , intensidade relativa): 295-293-291 ($M^{+}-^{\circ}\text{CH}_3$); 214-212 ($M^{+}-^{\circ}\text{CH}_3+\text{Br}$, 30); 151 (90); 105 (100).



(E)-1,2-dibromo-1-fenilbut-1-eno [(E)-38b]⁸⁷

Aspecto: óleo amarelo

Rendimento = 81%

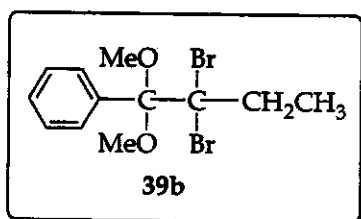
R_f (sílica) = 0,65 (hexano/acetato de etila 5%)

I.V. (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3059, 2974, 2931, 2873, 1489, 1450, 1215, 1111, 868, 795, 756.

RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, J(Hz), integração): 7,36-7,32 (m, 5H); 2,86 (q, J=7,3 ; 2H); 1,23 (t, J=7,3 ; 3H).

RMN de ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ : 140,8; 129,1; 128,5; 128,2; 124,8; 115,5; 35,1; 12,1.

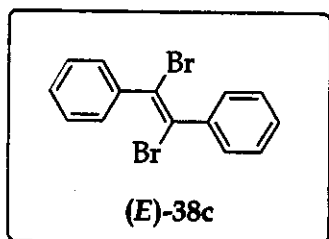
Parte Experimental



1,1-dimetoxi-2,2-dibromo-1-fenilbutano [39b]⁸⁸

Traço

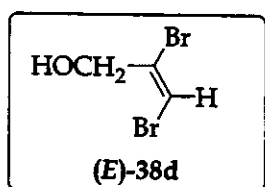
EM (IE) (m/z , intensidade relativa): 323-321-319
($M^{+} - ^{\circ}CH_3$); 240 ($M^{+} - ^{\circ}CH_3 + Br$, 2); 151 (90); 105 (100).



(E)-1,2-dibromo-1,2-difeniletileno [(E)-38c]⁷²

Aspecto: sólido branco (P.F. = 209,5 °C)

Rendimento = 86%



(E)-2,3-dibromo-2-propen-1-ol [(E)-38d]⁸⁷

Aspecto: óleo incolor

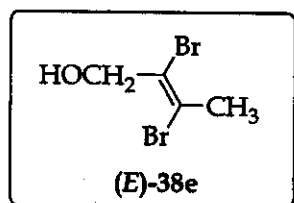
Rendimento = 86%

R_f (sílica) = 0,65 (hexano/acetato de etila 30%)

I.V. (filme, ν_{max}/cm^{-1}): 3348, 3082, 2924, 2866, 1608, 1446, 1227, 1053, 960, 795, 706.

RMN de 1H (300MHz, $CDCl_3$) δ (multiplicidade, J (Hz), integração): 6,57 (s, 1H); 4,47 (d, $J=6,6$; 2H); 2,15 (t, $J=6,7$; 1H).

RMN de ^{13}C (75MHz, $CDCl_3$) δ : 125,2; 104,1; 63,9.



(E)-2,3-dibromo-2-buten-1-ol [(E)-38e]⁸⁷

Aspecto: Sólido branco (P.F. 38,3 - 38,7 °C).

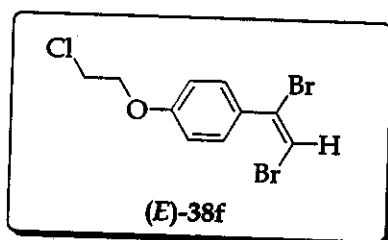
Rendimento = 78%

R_f (sílica) = 0,59 (hexano/acetato de etila 25%)

I.V. (filme, ν_{max}/cm^{-1}): 3356, 2924, 2870, 1639, 1426, 1084, 1022.

RMN de 1H (300MHz, $CDCl_3$) δ (multiplicidade, J (Hz), integração): 4,48 (d, $J=6,6$; 2H); 2,43 (s, 3H); 2,34 (t, $J=6,7$; 1H).

RMN de ^{13}C (75MHz, $CDCl_3$) δ : 120,7; 117,8; 67,4; 28,8.



(E)-1,2-dibromo-1-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-etileno
[(E)-39f]

Aspecto: óleo incolor

Rendimento = 85%

R_f (sílica) = 0,72 (hexano/acetato de etila 10%)

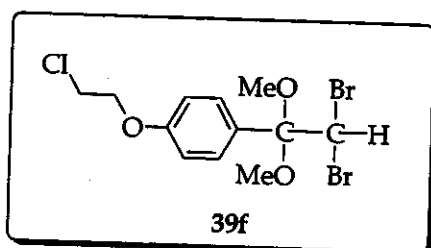
I.V. (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3080, 2960, 2923, 2867, 1603, 1502, 1246, 1036, 831, 688.

EMAR (IE): m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Br}_2\text{ClO}$ 339, 86872; encontrado 339, 86859.

EM (IE) (m/z , intensidade relativa): 344 ($M^{++}+6$, 5); 342 ($M^{++}+4$, 28); 340 ($M^{++}+2$, 44); 338 (M^+ , 17); 263 (25); 261 (100); 259 (84); 180 (69); 118 (94); 89 (66); 63 (84).

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, $J(\text{Hz})$, integração): 7,48 (d, $J=8,8$; 2H); 6,91 (d, $J=8,8$; 2H); 6,74 (s, 1H); 4,26 (t, $J=5,9$; 2H); 3,82 (t, $J=5,9$; 2H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 158,7; 130,9; 129,4; 121,1; 114,2; 102,2; 67,9; 41,7.



1-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-1,1-dimetoxi-2,2-
dibromoetano [39f]

Aspecto: óleo amarelo

Rendimento = 10%

R_f (sílica) = 0,48 (hexano/acetato de etila 10%)

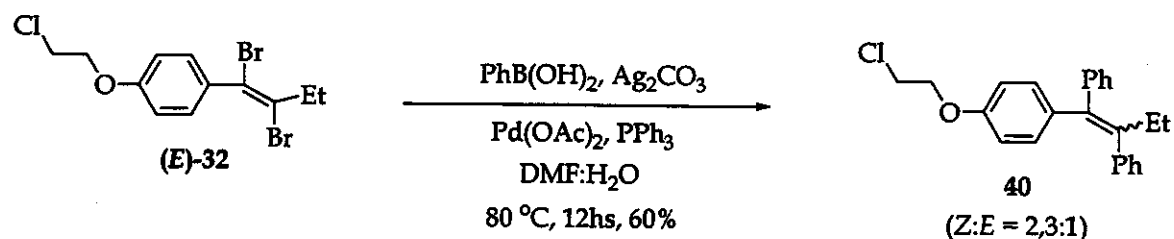
I.V. (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3080, 2945, 2852, 1611, 1514, 1255, 1093, 1069, 1040, 839, 689.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, $J(\text{Hz})$, integração): 7,56 (d, $J=8,8$; 2H); 6,92 (d, $J=8,8$; 2H); 5,94 (s, 1H); 4,26 (t, $J=5,9$; 2H); 3,83 (t, $J=5,9$; 2H), 3,33 (s, 6H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 158,5; 130,9; 127,4; 113,2; 101,7; 67,9; 50,2; 48,5; 41,9.

Parte Experimental

5.4.27- Duplo acoplamento de (E)-32 utilizando condições de Suzuki - Formação da mistura (Z) e (E)-1-[4-(2-cloroetoxi)fenil]-1,2-difenilbut-2-eno [40]⁵⁴



A uma solução de ácido fenilborônico (114 mg, 0,752 mmols) em DMF degaseificado (8,0 mL) foi adicionado, gota a gota e a 0°C , uma solução de carbonato de prata (800 mg, 3,25 mmols) em água destilada degaseificada (2,5 mL). Após 30 minutos foi adicionado, gota a gota e a 0°C , uma solução contendo a olefina (E)-32 (124 mg, 0,342 mmols), trifenilfosfina (175 mg, 0,063 mmols) e Pd(OAc)_2 (9 mg, 0,04 mmols) em DMF degaseificado (3,0 mL). Elevou-se a temperatura a 80°C . Após 12 horas, a reação foi resfriada a ta e à mistura negra foi adicionado éter etílico (25 mL). Após filtração da mistura, foi adicionado 5 mL de água destilada. A fase orgânica foi lavada abundantemente com solução saturada de cloreto de amônio (3×10 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (2×20 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro e evaporado o solvente fornecendo um óleo amarelo. Após coluna em sílica gel (70-230 mesh), tendo hexano/acetato de etila 10% como eluente, obteve-se 40 (Z:E = 2,3:1) (74 mg; 60%) como um sólido branco. A proporção isomérica foi indicada por CG e confirmada por RMN de ^1H .

R_f (sílica) = 0,67 (hexano/acetato de etila 10%)

I.V. (filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3078, 3055, 2962, 2930, 2871, 1606, 1506, 1240, 1025, 802, 702.

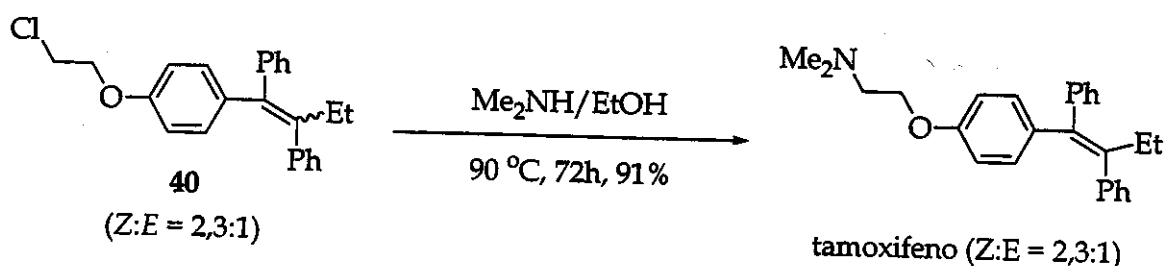
EM (IE) (m/z , intensidade relativa):

(Z)-41: 362 (M^+ , 100); 347 (28); 191 (42); 91 (60); 63 (27).

(E)-41: 362 (M^+ , 100); 347 (28); 191 (42); 91 (60); 63 (27).

RMN de 1H (300MHz, $CDCl_3$) δ (multiplicidade, J (Hz), integração): 7,25-7,10 (m, 10H, Z e E); 6,92 (d, $J=9,6$; 2H, E); 6,79 (d, $J=9,6$; 2H, E); 6,72 (d, $J=9,6$; 2H, Z); 6,42 (d, $J=9,6$; 2H, Z); 4,18 (t, $J=5,9$; 2H, E); 4,00 (t, $J=5,9$; 2H, Z); 3,72 (t, $J=5,9$; 2H, E); 3,62 (t, $J=5,9$; 2H, Z); 2,40 (t, $J=7,6$; 2H, E); 2,38 (t, $J=7,6$; 2H, E); 0,86 (t, $J=7,5$; 3H, E); 0,84 (t, $J=7,5$; 3H, Z).

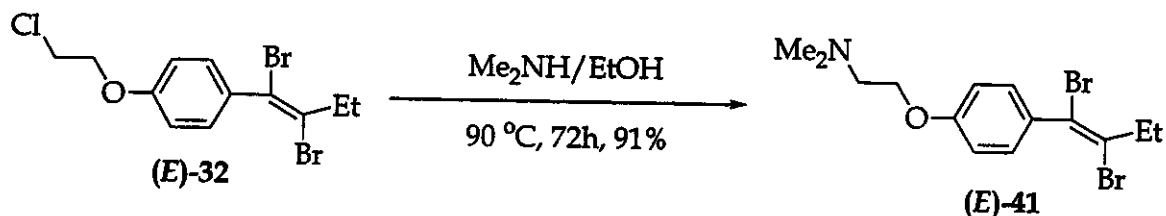
5.4.28- Preparação da mistura dos isômeros do tamoxifeno a partir de 40



A obtenção de dimetilamina a partir de uma solução aquosa 40% foi realizada seguindo o método descrito anteriormente.

Após coletada, a dimetilamina foi transferida para uma ampola contendo a olefina 40 (36,1 mg, 0,100 mmol) e etanol absoluto (1 mL). A ampola foi fechada e aquecida a 90 °C. Após 72 horas, a reação foi resfriada a ta e adicionada uma solução de hidróxido de sódio 1 mol.L⁻¹ até pH 10. A fase orgânica foi extraída com éter etílico (3 x 10 mL). As fases etéreas foram agrupadas, lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 10 mL) e seca sob sulfato de magnésio anidro. Após evaporado o solvente, o óleo resultante foi submetido a uma filtrante de sílica gel (70-230 mesh) tendo clorofórmio/metanol 10% como eluente, fornecendo a mistura dos isômeros do tamoxifeno (34,1 mg, 91%), cuja proporção foi indicada por CG.

5.4.29- Preparação de (E)-1,2-dibromo-1-[4-(2-N,N'-dimetilaminaetoxi)fenil]but-1-eno [(E)-41]



Após coletada, a dimetilamina (0,40 mL) foi transferida para uma ampola contendo a olefina (E)-32 (63 mg, 0,17 mmols) e etanol absoluto (2,0 mL). A ampola foi fechada e aquecida a 90 °C. Após 72 horas, a reação foi resfriada a ta e adicionada uma solução de hidróxido de sódio 1 mol.L⁻¹ até pH 10. A fase orgânica foi extraída com éter etílico (3 x 10 mL). As fases etéreas foram agrupadas, lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 10 mL) e seca sob sulfato de magnésio anidro. Após evaporado o solvente, o óleo resultante foi submetido a uma filtrante de sílica gel (70-230 mesh) tendo hexano/acetato 30% como eluente, fornecendo (E)-41 (58 mg, 91%) como um óleo amarelo.

R_f (alumina) = 0,22 (hexano/acetato de etila 10%)

I.V. (filme, ν_{max} /cm⁻¹): 2970, 2935, 2819, 2769, 1604, 1508, 1246, 1173, 1034, 833, 767.

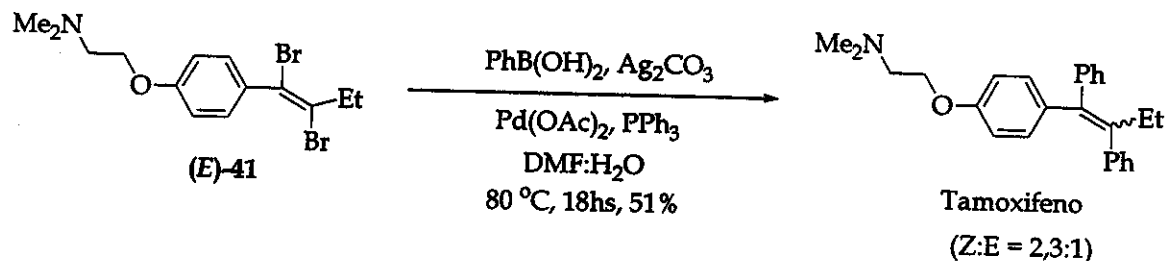
EMAR (IE): m/z calculado para C₁₄H₁₉Br₂NO 376,98135; encontrado 376, 98162.

EM (IE) (m/z , intensidade relativa): 379 (M^{•+}+4, 1); 377 (M^{•+}+2, 2); 375 (M^{•+}, 1); 58 (100).

RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, J(Hz), integração): 7,27 (d, J=8,4 ; 2H); 6,88 (d, J=8,4 ; 2H); 4,08 (t, J=5,9 ; 2H); 2,84 (q, J=7,3 ; 2H); 2,74 (t, J=5,9 ; 2H); 2,34 (s, 6H); 1,22 (t, J=7,3 ; 3H).

RMN de ¹³C (75MHz, CDCl₃) δ : 158,6; 133,1; 130,5; 124,3; 115,7; 114,4; 66,0; 58,2; 45,9; 35,3; 12,2.

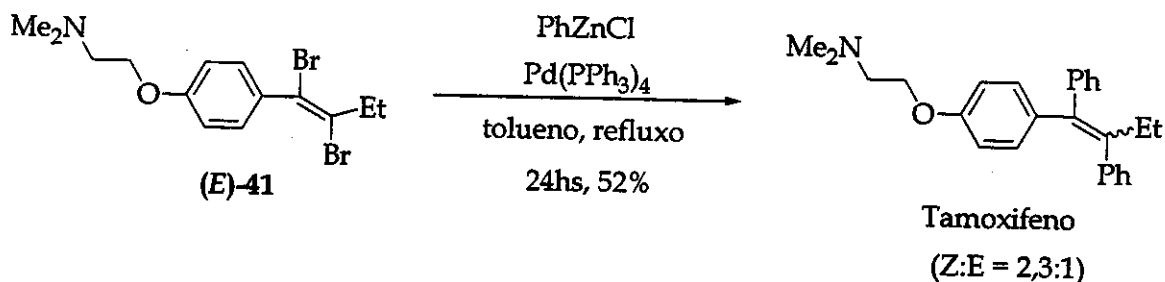
5.4.30- Duplo acoplamento de (E)-41 utilizando condições de Suzuki - Formação da mistura do tamoxifeno



O Procedimento utilizado para a realização do duplo acoplamento de Suzuki da olefina (E)-41 foi o mesmo que descrito anteriormente (5.4.27, página 120).

Da mesma forma, foi obtido o tamoxifeno na forma de mistura de isômeros com a proporção indicada por CG.

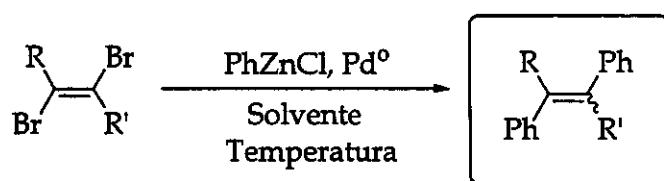
5.4.31- Duplo acoplamento de (E)-41 utilizando condições de Negishi - Formação da mistura do tamoxifeno



A uma solução de bromobenzeno (84 μL , 0,80 mmols) em THF (1 mL) e à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ é adicionado *n*-BuLi (Concentração = $1,73\text{ mol.L}^{-1}$ em hexano) (0,74 mL, 0,82 mmols). Após 15 minutos, é adicionada uma solução de cloreto de zinco (122 mg, 0,90 mmols) em THF (2 mL). A temperatura é elevada a ta. Após 30 minutos, é transferida uma solução do dibrometo vinílico (E)-41 (38 mg, 0,10 mmols) e tetrakis(trifenilfosfina) de paládio (0) (12 mg, 0,010 mmols) em THF (2 mL). Logo em seguida é adicionado tolueno (10 mL) e a reação é levada à refluxo. Após 24

horas, abaixou-se a temperatura à ta e adicionou-se 5 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica foi extraída com éter etílico (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (3 x 10 mL) e seca sob sulfato de magnésio anidro. Após evaporação do solvente, obteve-se um óleo amarelado que foi submetido à purificação em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando clorofórmio/metanol 10% como eluente. Após evaporação das frações de interesse, foi obtida a mistura isomérica do tamoxifeno como um sólido branco (19 mg, 52%) (proporção indicada por CG).

5.4.32- Procedimento geral para as reações de acoplamento de dibrometos vinílicos utilizando condições de Negishi



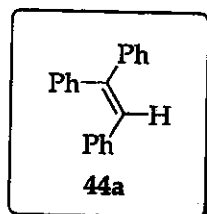
A uma solução de bromobenzeno (8 equiv.) em THF e à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ é adicionado *n*-BuLi (8,2 equiv.). Após 15 minutos, é adicionada uma solução de cloreto de zinco (9 equiv.) em THF. A temperatura é elevada até ta. Após 30 minutos, é transferida uma solução do dibrometo vinílico (1 equiv.) e tetrakis(trifenilfosfina) de paládio (0) (10 mol%) em THF. A reação prossegue segundo as diferentes condições:

Condições A: THF e temperatura ambiente

Condições B: Tolueno e refluxo

A reação é acompanhada através de CCD e por CG. Após término da reação, abaixa-se a temperatura à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e é adicionada uma solução saturada de cloreto de amônio. A fase orgânica é extraída com éter etílico. As fases etéreas são agrupadas, lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas sob

sulfato de magnésio anidro e evaporado o solvente. O material bruto é então submetido à purificação por cromatografia em sílica gel utilizando o sistema de eluente apropriado para cada produto obtido.



1,1,2-trifeniletileno [44a] ⁵⁰

Condições utilizadas: A

Aspecto: sólido branco (71,7-72,5 °C)

Rendimento = 68%

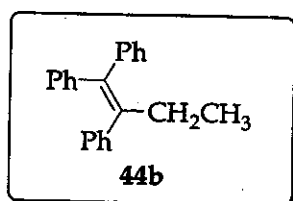
R_f (sílica) = 0,68 (hexano/acetato de etila 5%)

I.V. (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3078, 3057, 3022, 2824, 1592, 1493, 1444, 1076, 1030.

EM (IE) (m/z , intensidade relativa): 257 ($M^{*+}+1$, 72); 256 (M^{*+} , 18); 178 (100)

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, $J(\text{Hz})$, integração): 7,32-6,96 (m, 16H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 143,4; 142,6; 140,4; 137,4; 130,4; 129,5; 128,6; 128,2; 128,2; 128,0; 127,6; 127,5; 127,4; 129,7.



1,1,2-trifenilbut-1-eno [44b] ⁵⁰

Condições utilizadas: A

Aspecto: sólido branco (P.F. 78,9-79,5 °C)

Rendimento = 70%

R_f (sílica) = 0,60 (hexano/acetato de etila 5%)

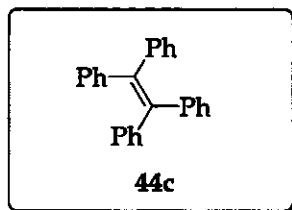
I.V. (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3078, 3055, 3020, 2966, 2927, 2870, 1597, 1493, 1442, 1072, 1030, 775, 698.

EMAR (IE): m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}$ 284,15650; encontrado 284,15414

EM (IE) (m/z , intensidade relativa): 285 ($M^{*+}+1$, 35); 284 (M^{*+} , 1); 191 (100)

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, $J(\text{Hz})$, integração): 7,36-6,85 (m, 15H); 2,48 (q, $J=7,5$; 2H); 0,94 (t, $J=7,6$; 3H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 143,4; 142,8; 142,1; 142,1; 138,7; 130,6; 129,6; 129,3; 128,0; 127,7; 127,2; 126,5; 126,0; 125,6; 29,0; 13,6.

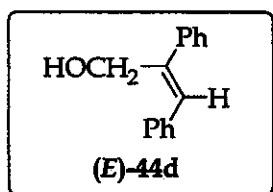


1,1,2,2-tetrafeniletileno [44c]⁵⁰

Condições utilizadas: B

Aspecto: sólido branco (P.F. 224,1 -225,3 °C)

Rendimento = 78%



(E)-2,3-difenil-2-propen-1-ol [(E)-44d]⁵⁰

Condições utilizadas: A

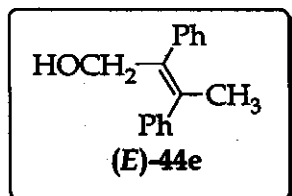
Aspecto: óleo amarelo escuro

Rendimento = 78%

R_f (sílica) = 0,40 (hexano/acetato de etila 25%)

I.V. (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3361, 3053, 3020, 2922, 2852, 1599, 1489, 1024.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, $J(\text{Hz})$, integração): 7,29-7,00 (m, 11H); 4,45 (s, 2H); 1,72 (sl, 1H).



(E)-2,3-dibromo-2-buten-1-ol [(E)-44e]⁵⁰

Condições utilizadas: A

Aspecto: óleo amarelo

Rendimento = 68%

R_f (sílica) = 0,41 (hexano/acetato de etila 25%)

I.V. (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3345, 3057, 3023, 2920, 2862, 1601, 1489, 1020, 991.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, $J(\text{Hz})$, integração): 7,12-6,98 (m, 10H); 4,63 (s, 2H); 2,23 (s, 3H); 1,48 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 143,6; 140,7; 137,2; 136,5; 129,7; 128,8; 127,9; 127,7; 126,3; 126,1; 63,8; 21,0.

6- Espectros

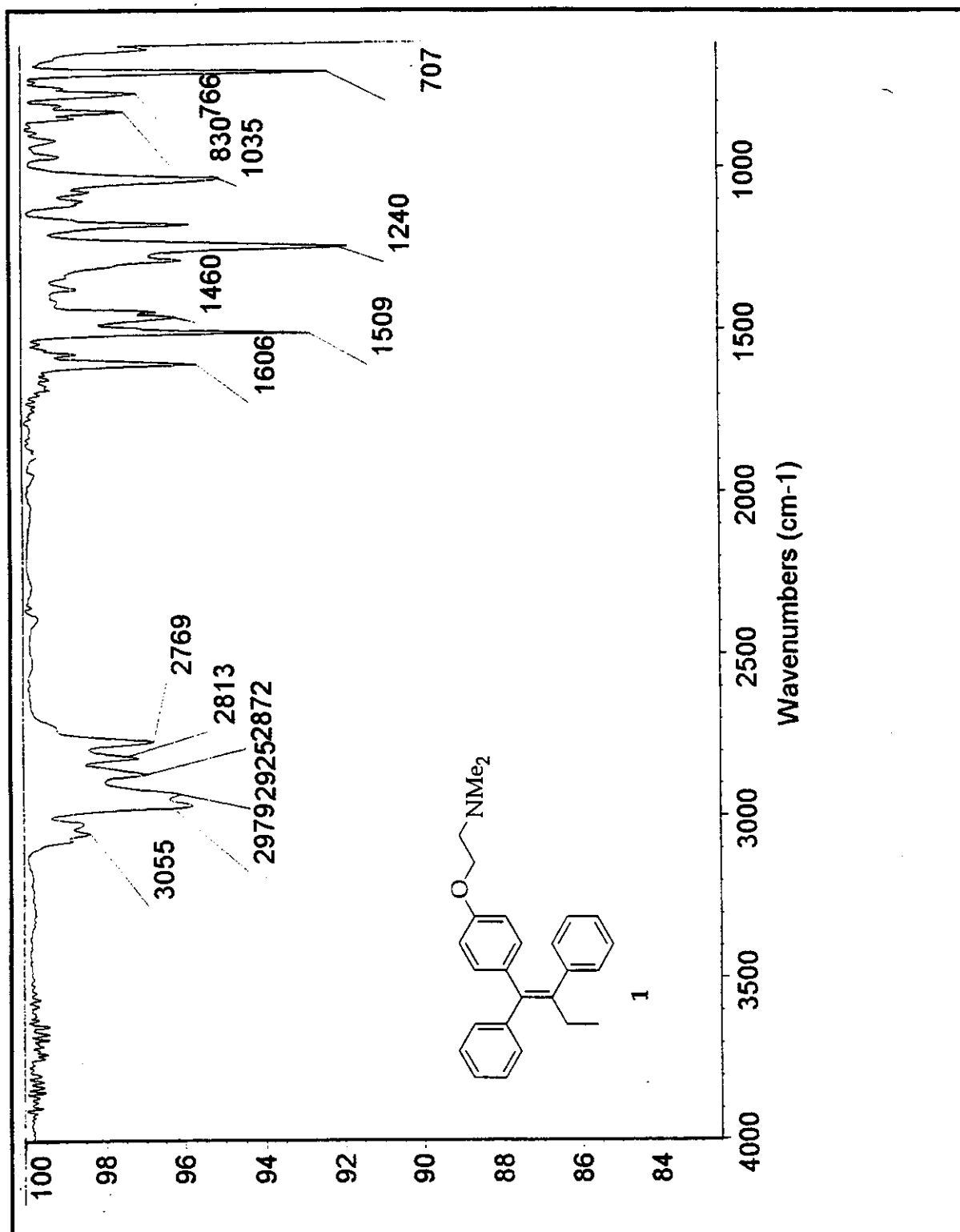


Figura 20: Espectro no I.V. (filme) de (Z)-tamoxifeno (1) extraído do medicamento Nolvadex®.

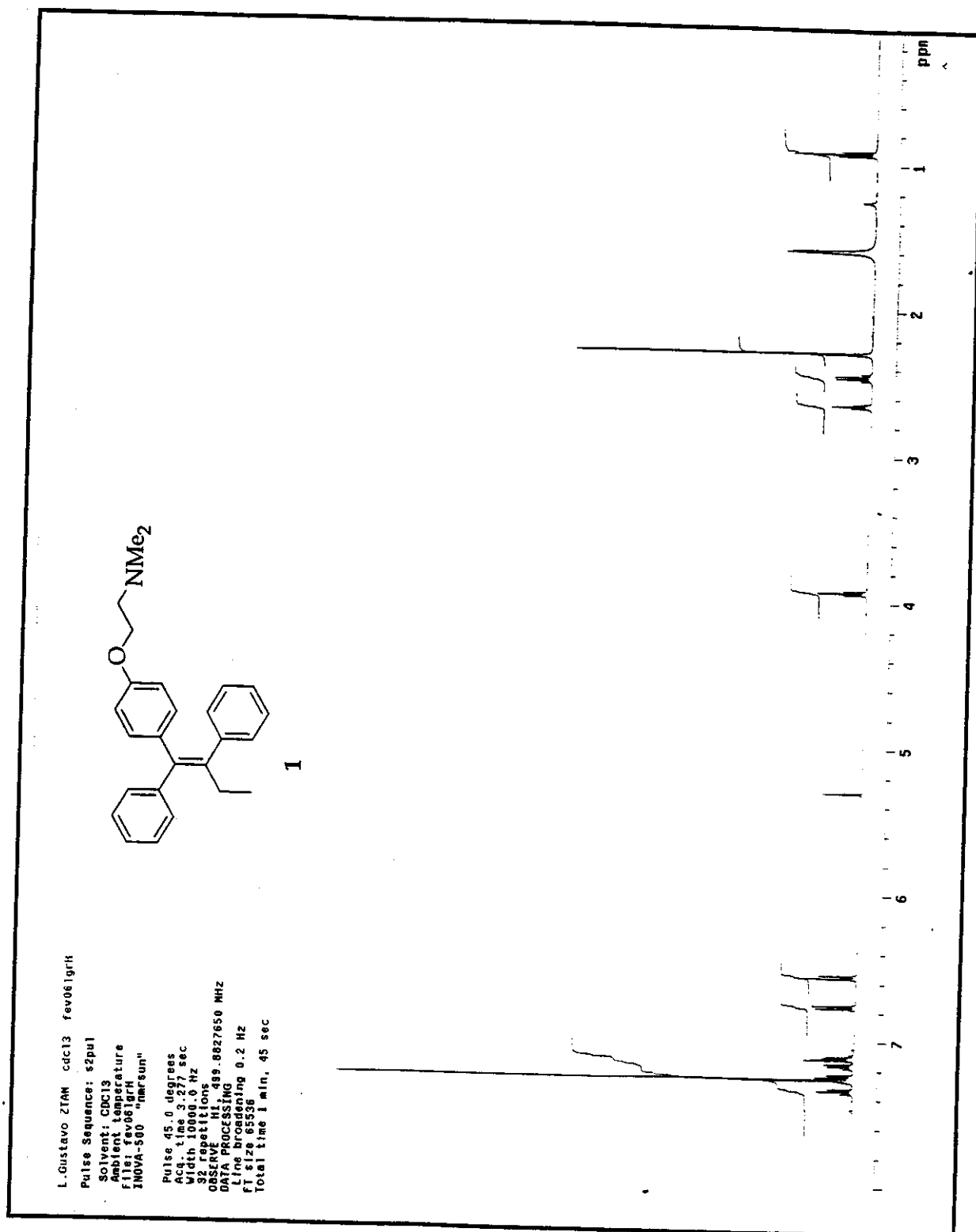


Figura 21: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) de (Z)-tamoxifeno (1) extraído do medicamento Nolvadex®.

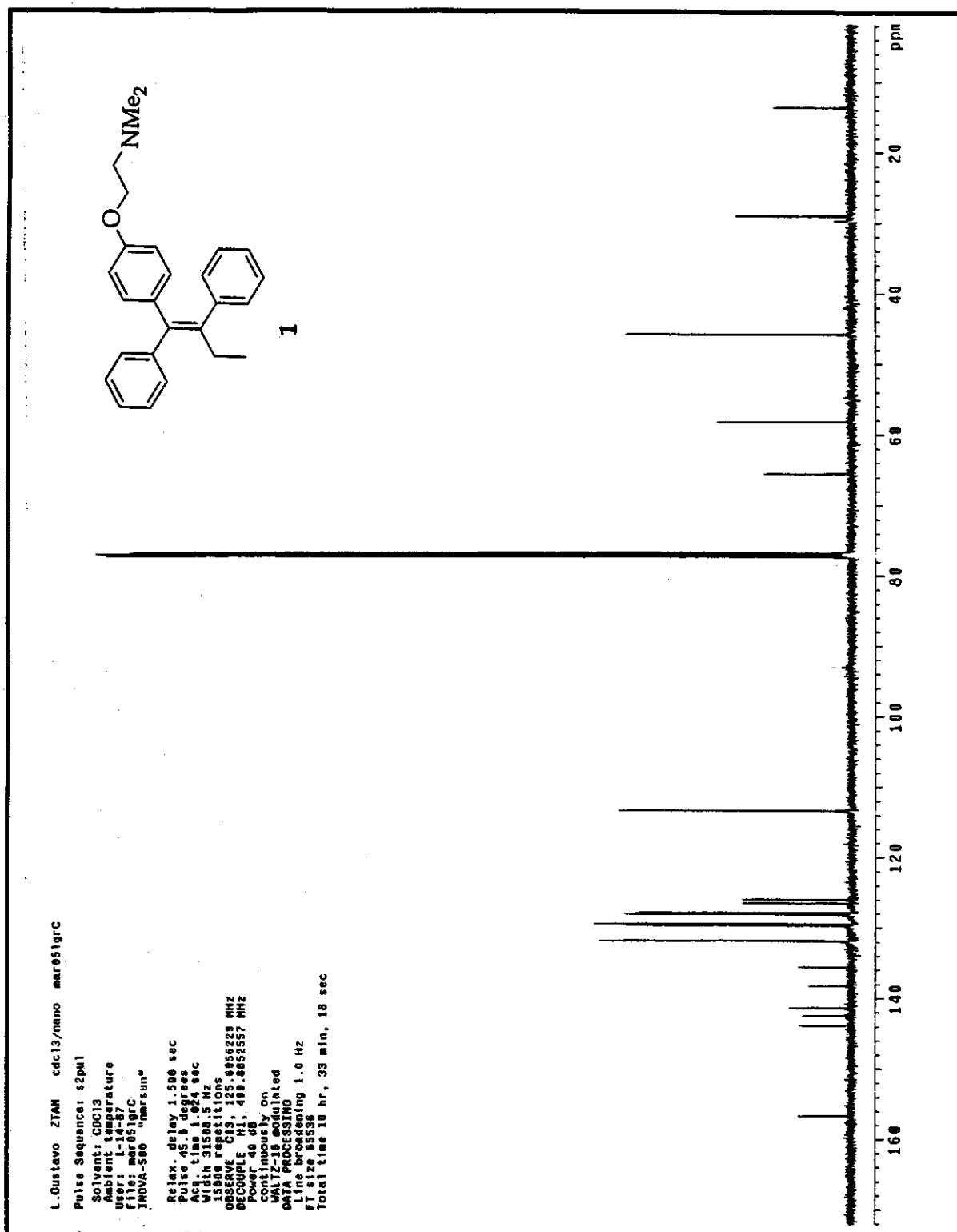


Figura 22: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) de (Z)-tamoxifeno (1) extraído do medicamento Nolvadex®.

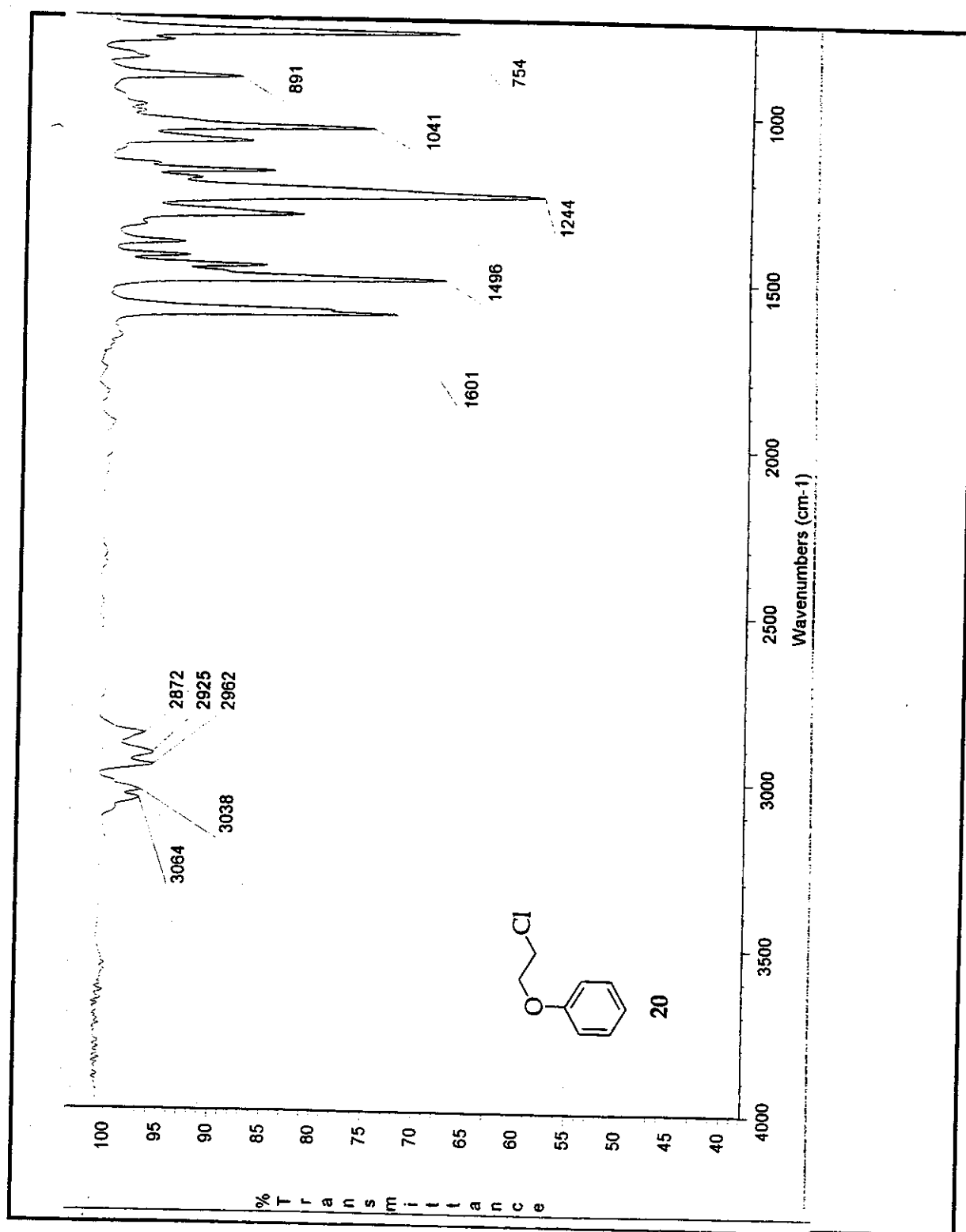


Figura 23: Espectro no I.V. (filme) de 20.

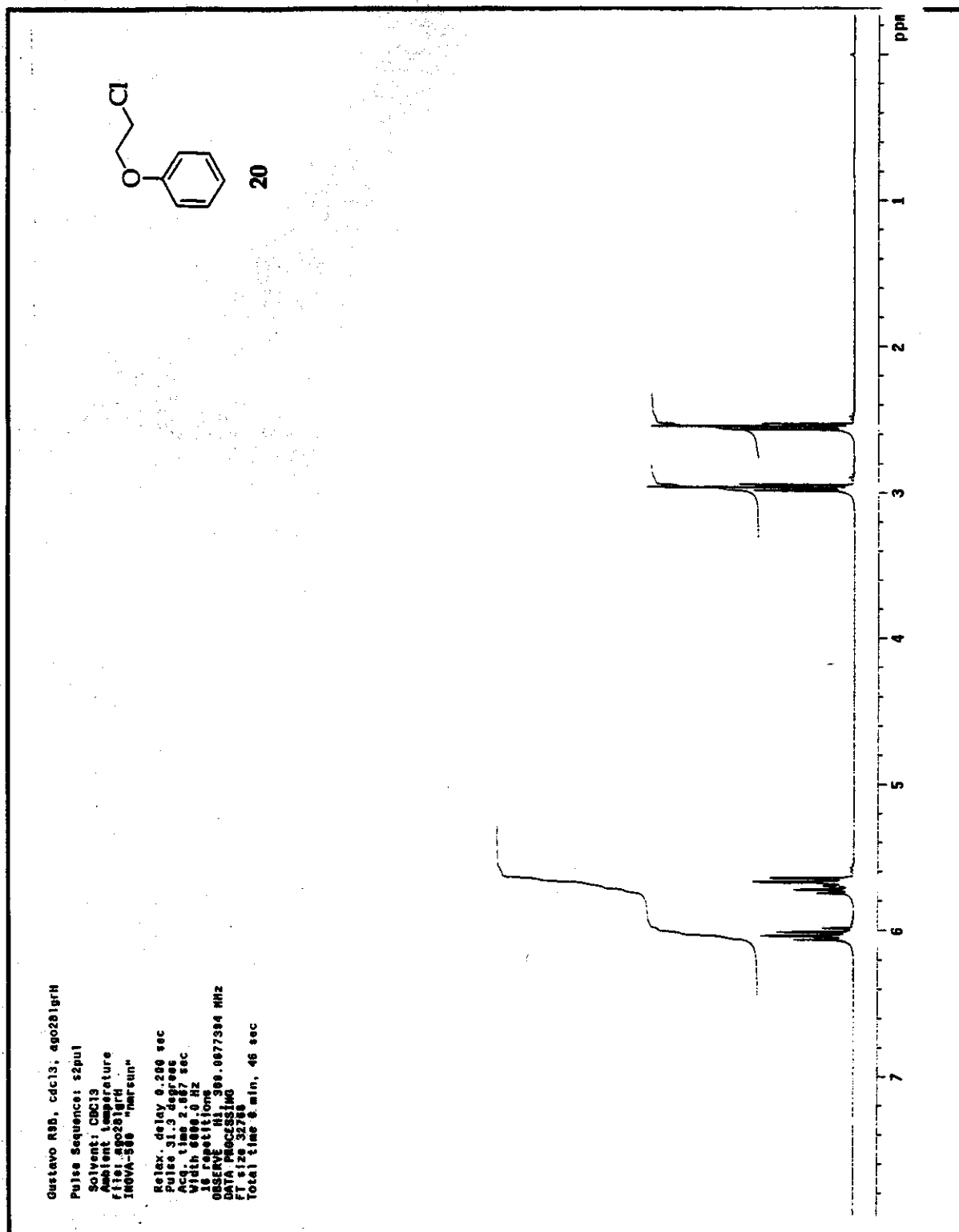


Figura 24: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) de 20.

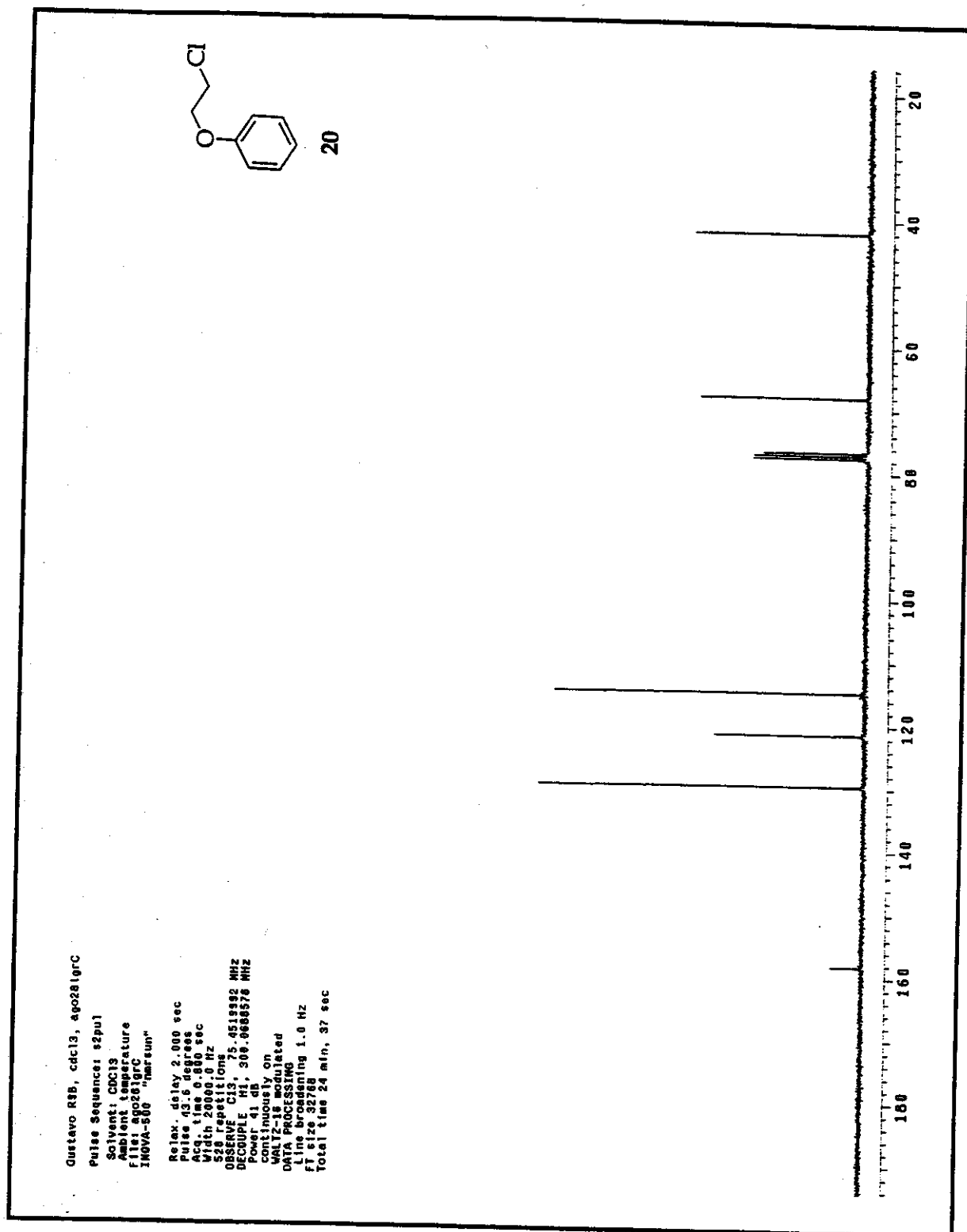


Figura 25: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) de 20.

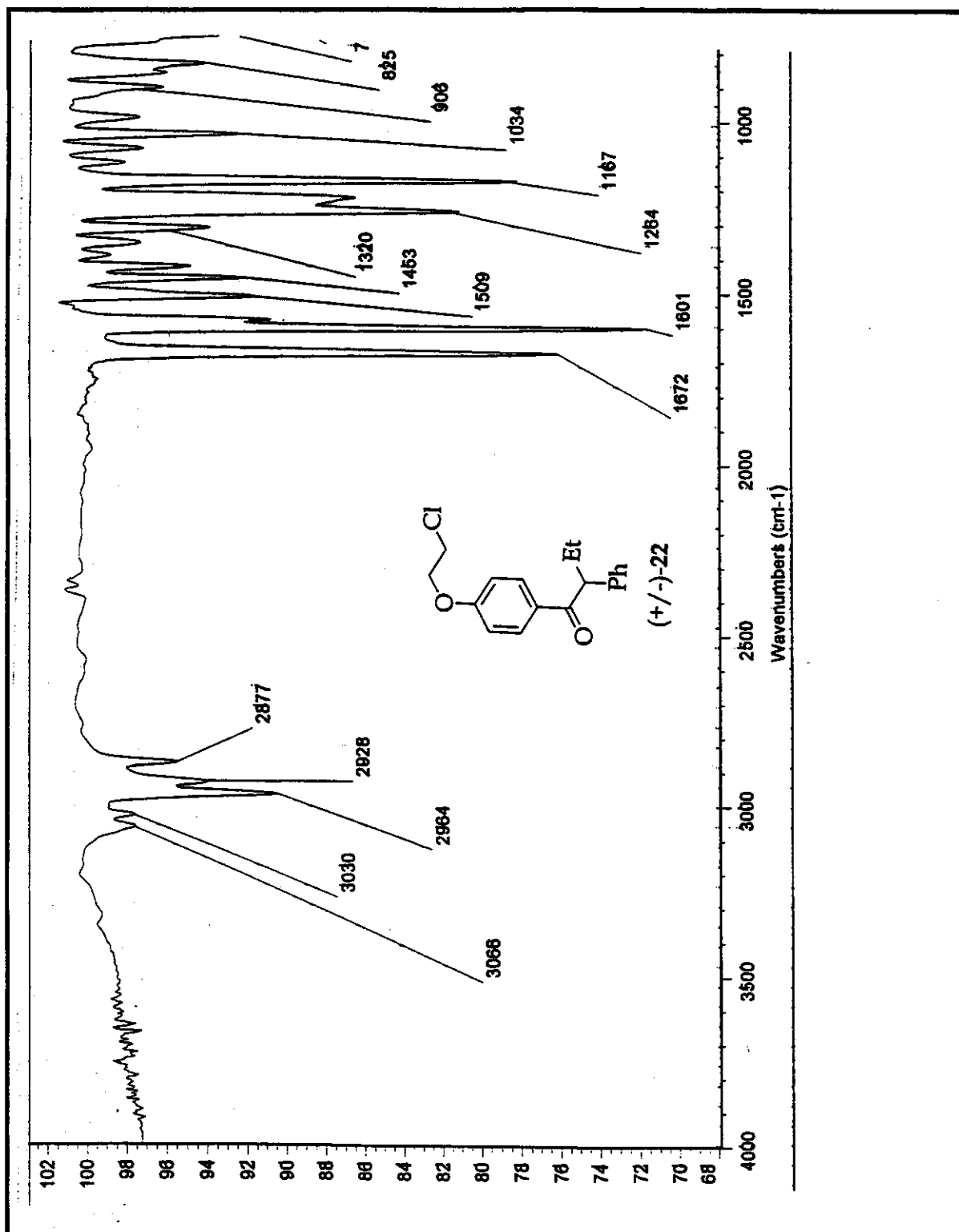


Figura 26: Espectro no I.V. (filme) de (+/-)-22.

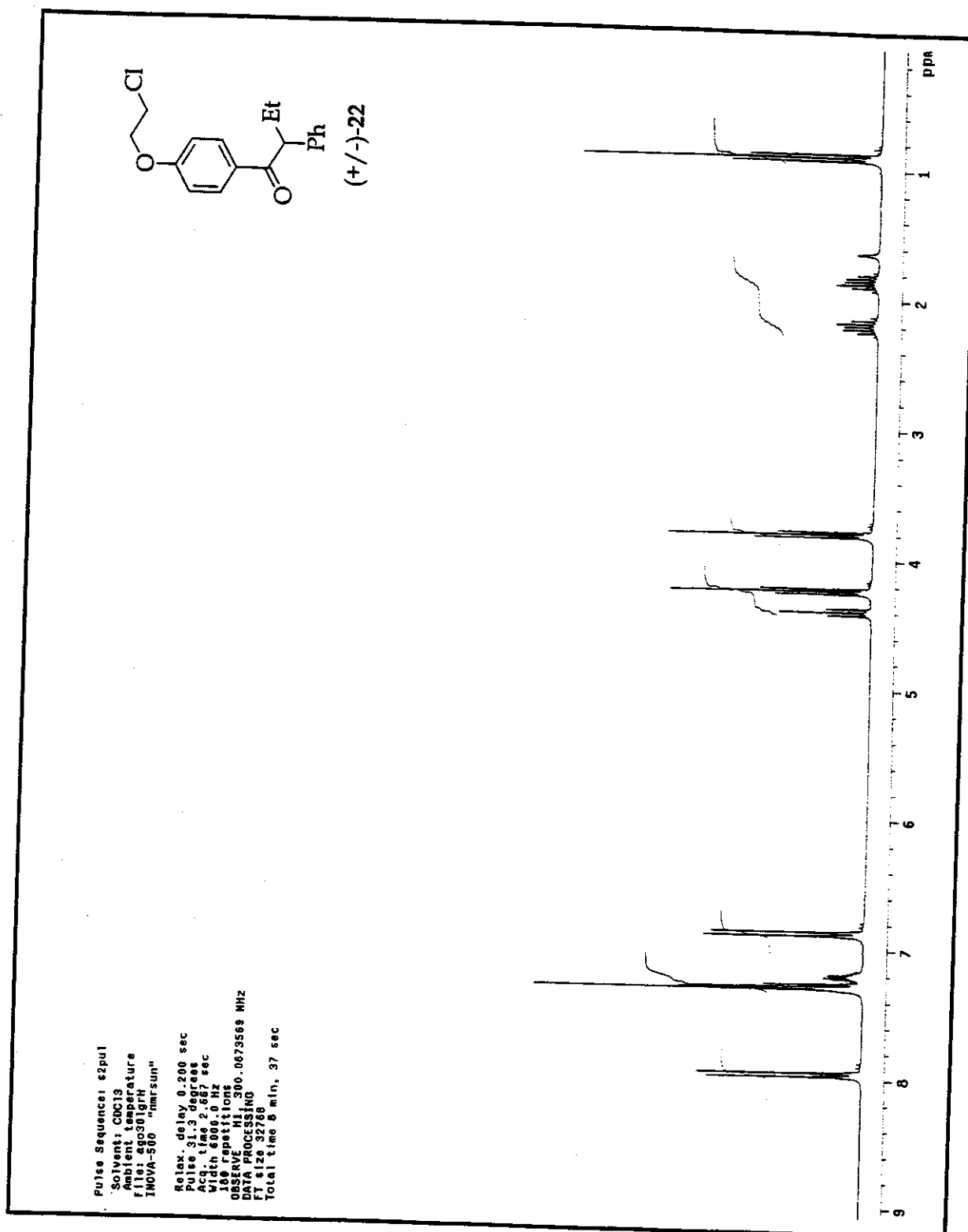


Figura 27: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) de (+/-)-22.

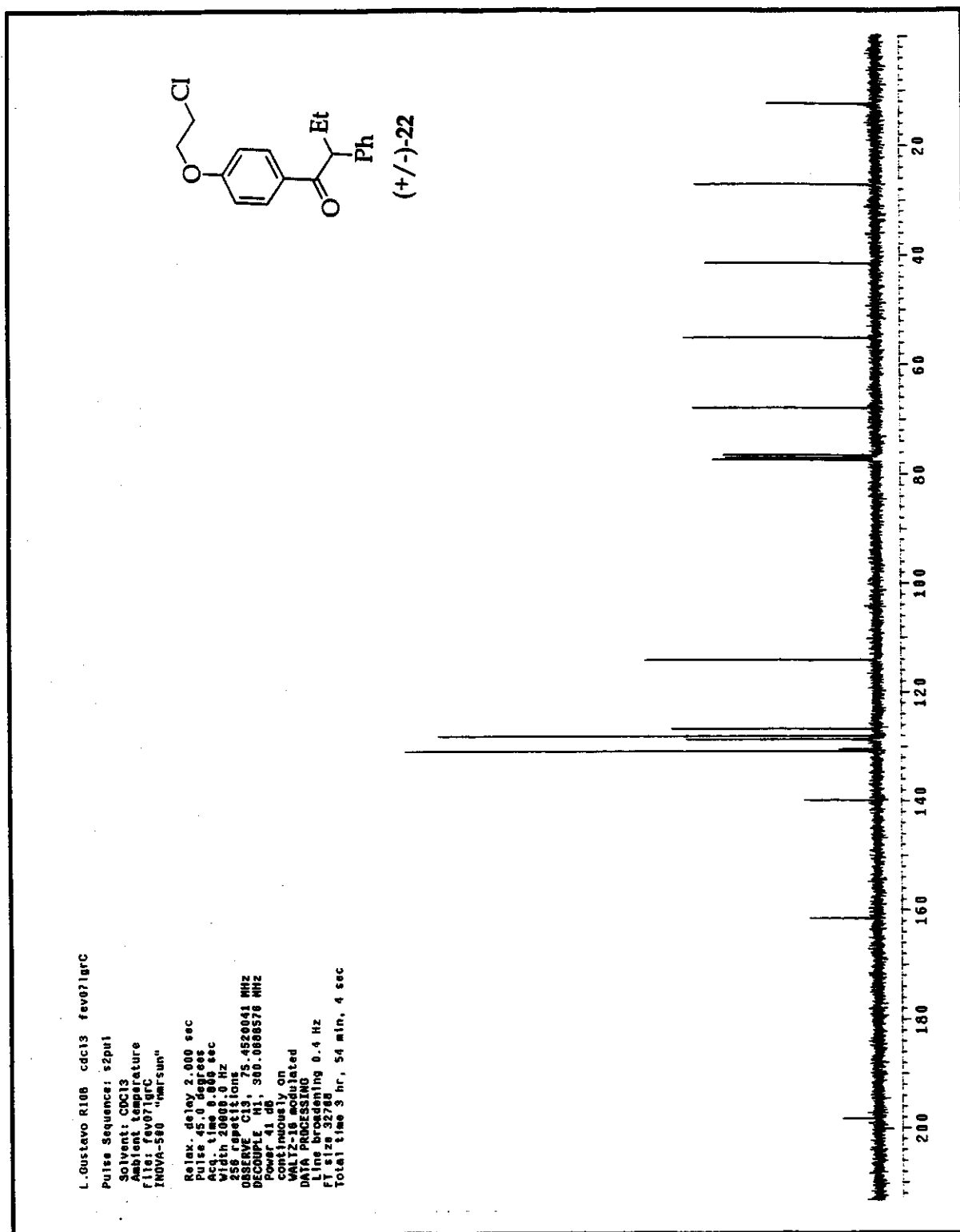


Figura 28: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) de (+/-)-**22**.

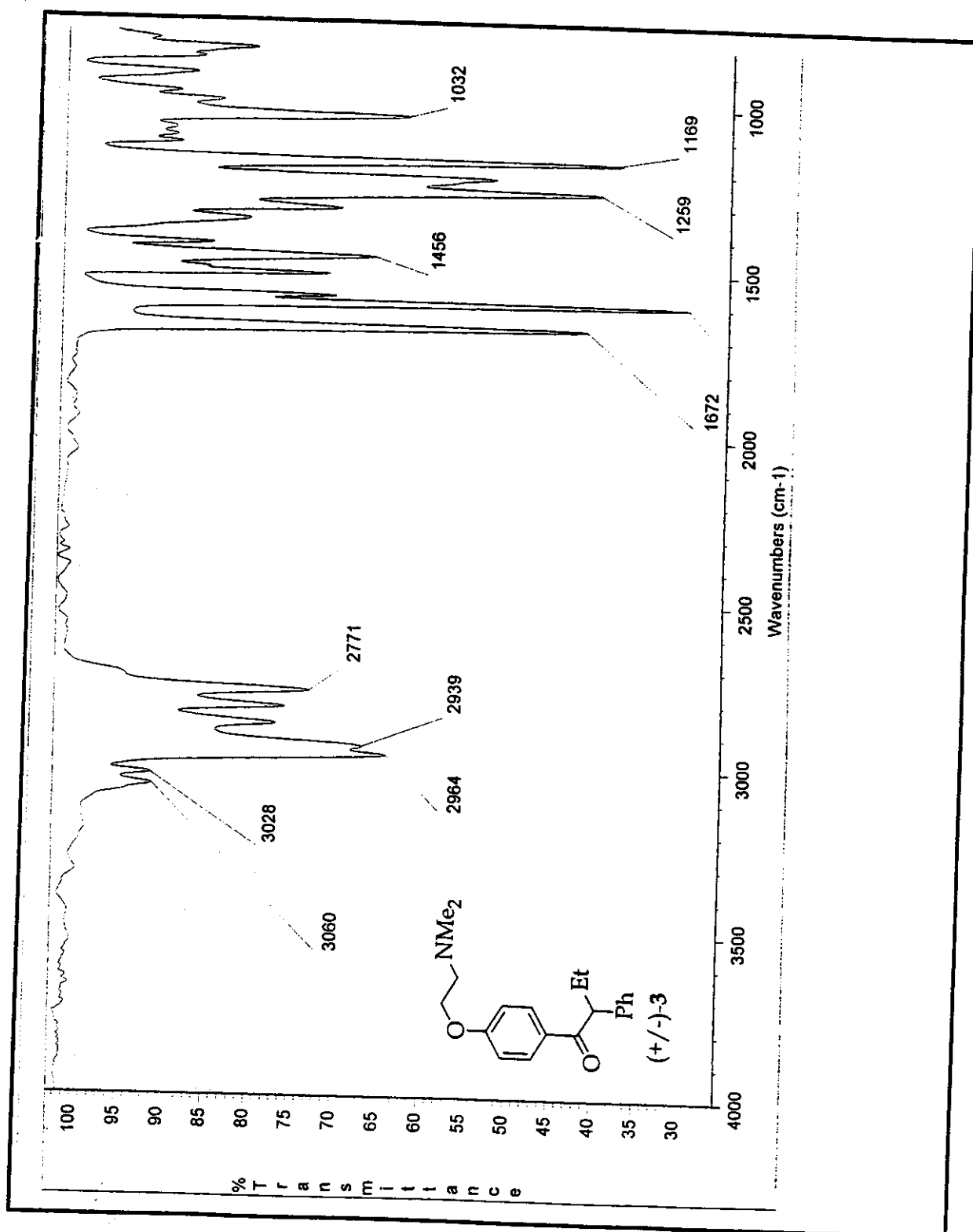


Figura 29: Espectro no I.V. (filme) de (+/-)-3.

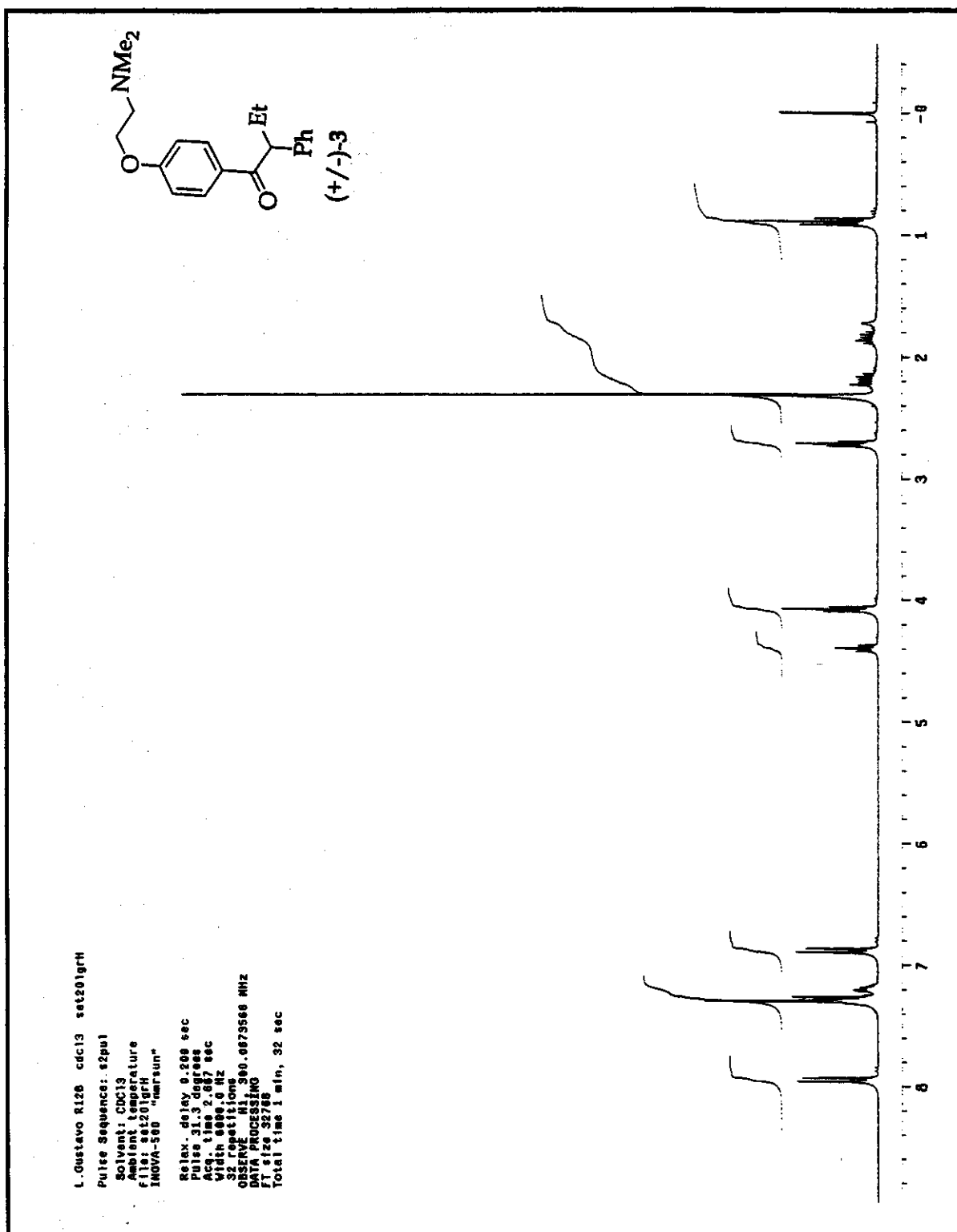


Figura 30: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) de (+/-)-3.

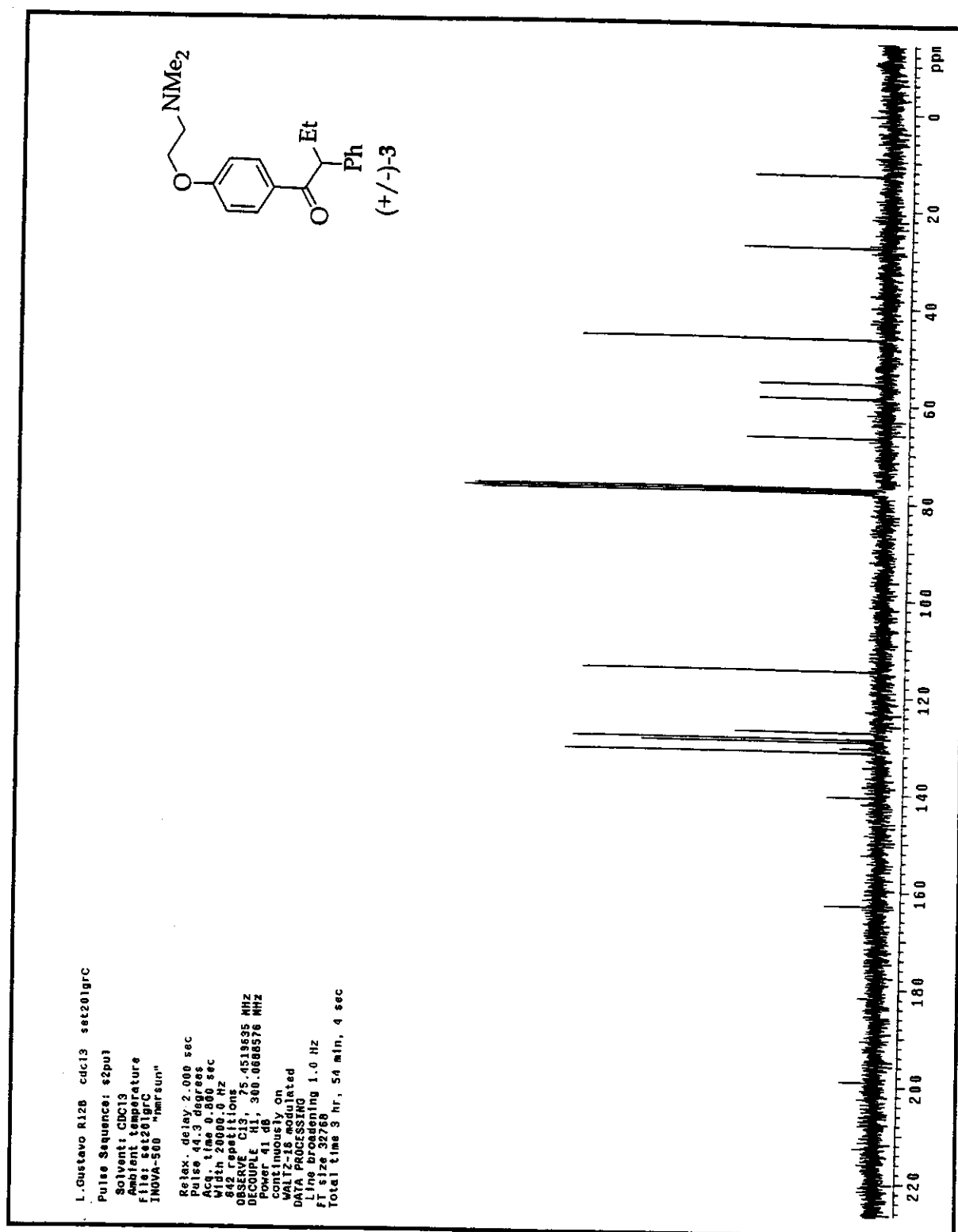


Figura 31: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) de (+/-)-3.

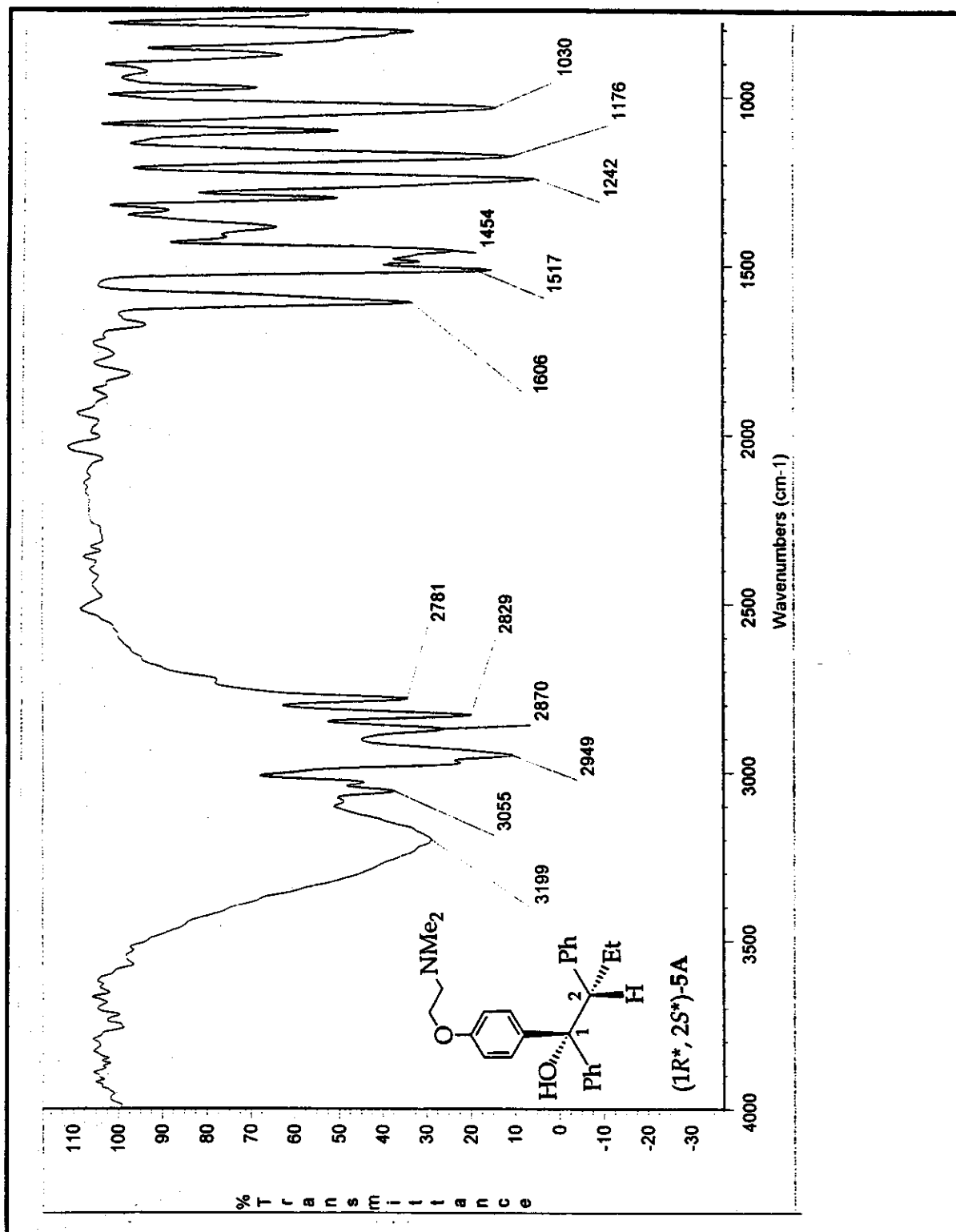


Figura 32: Espectro no I.V. (filme) de (1R*,2S*)-5A.

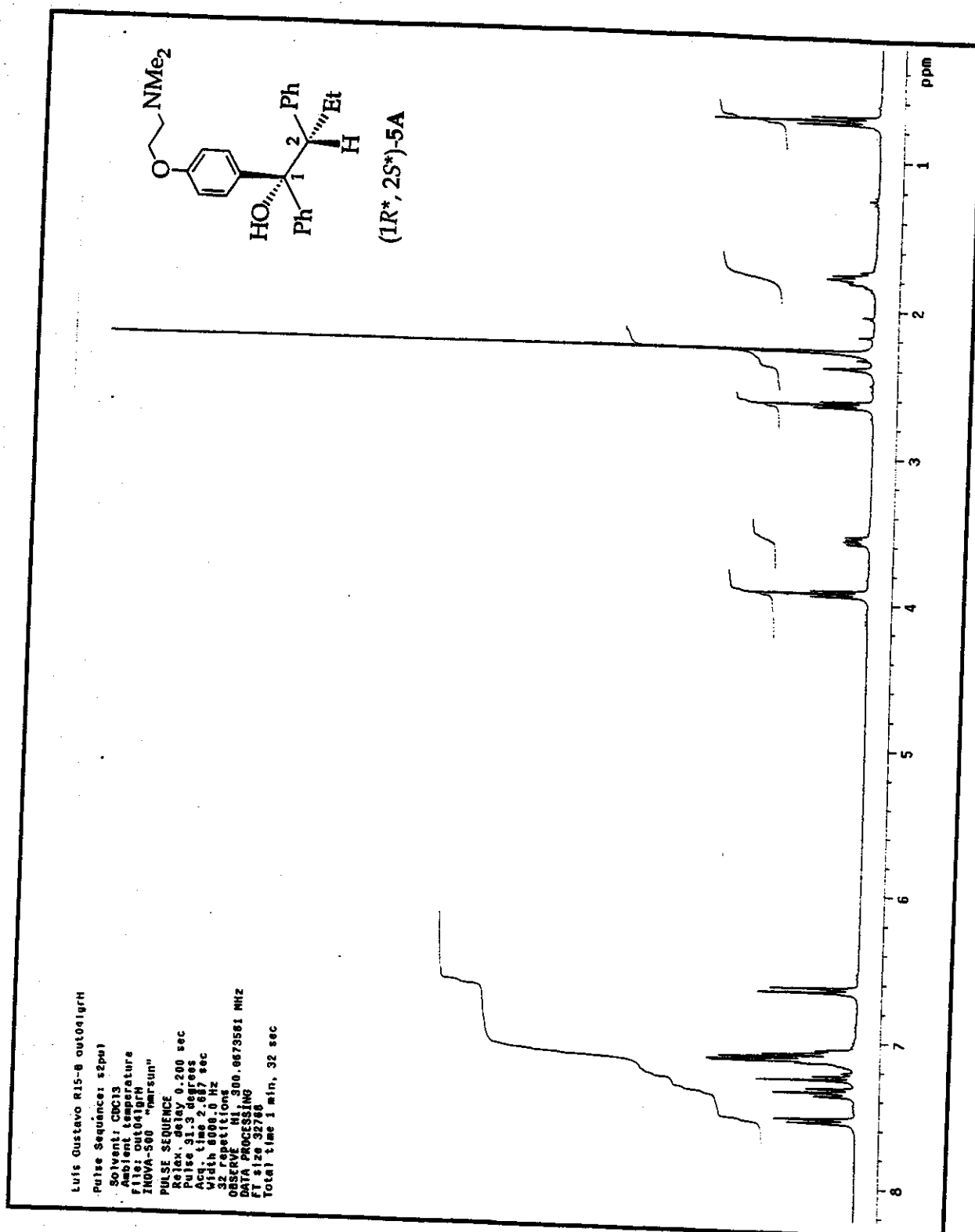
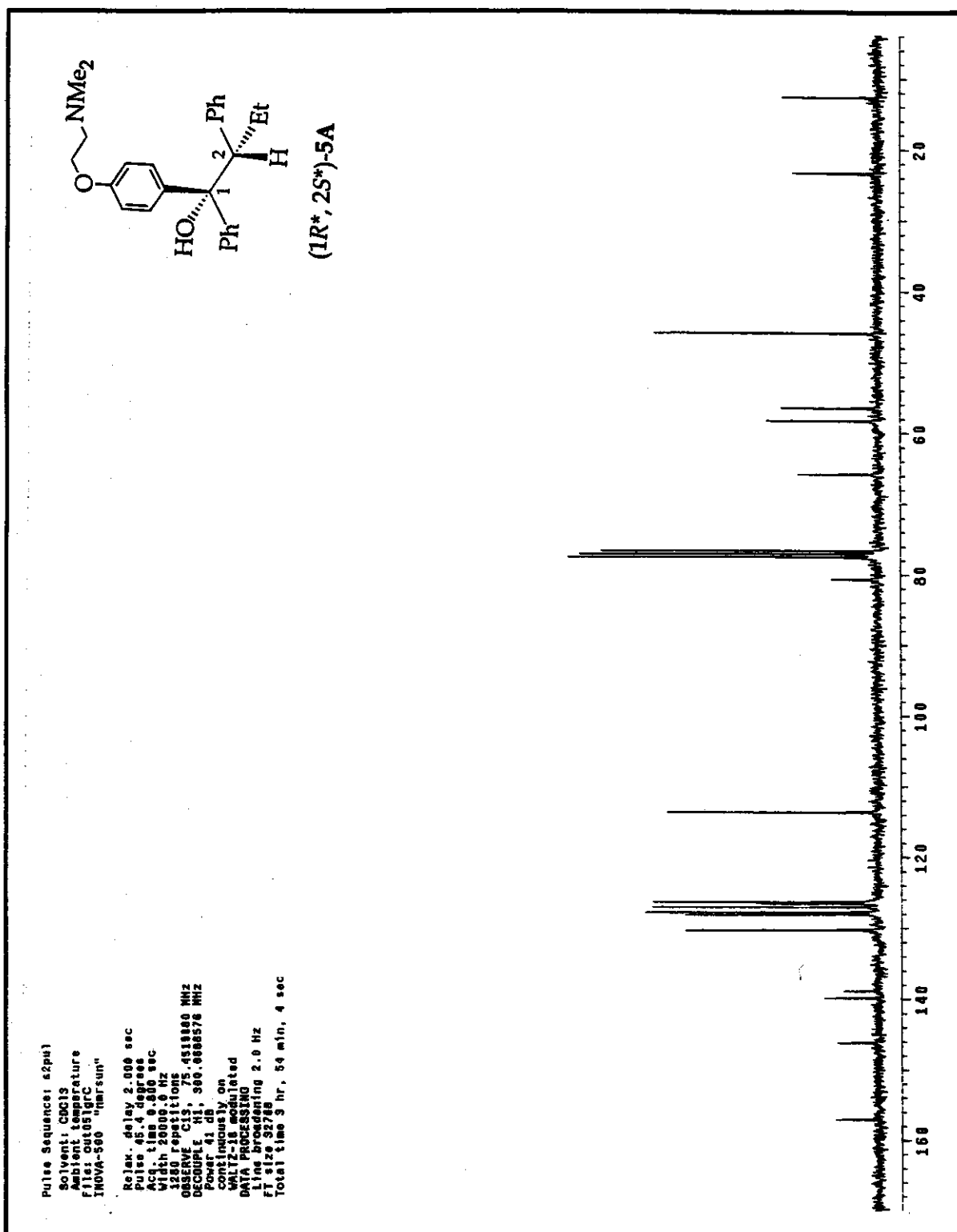


Figura 33: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) de (1R*,2S*)-5A.



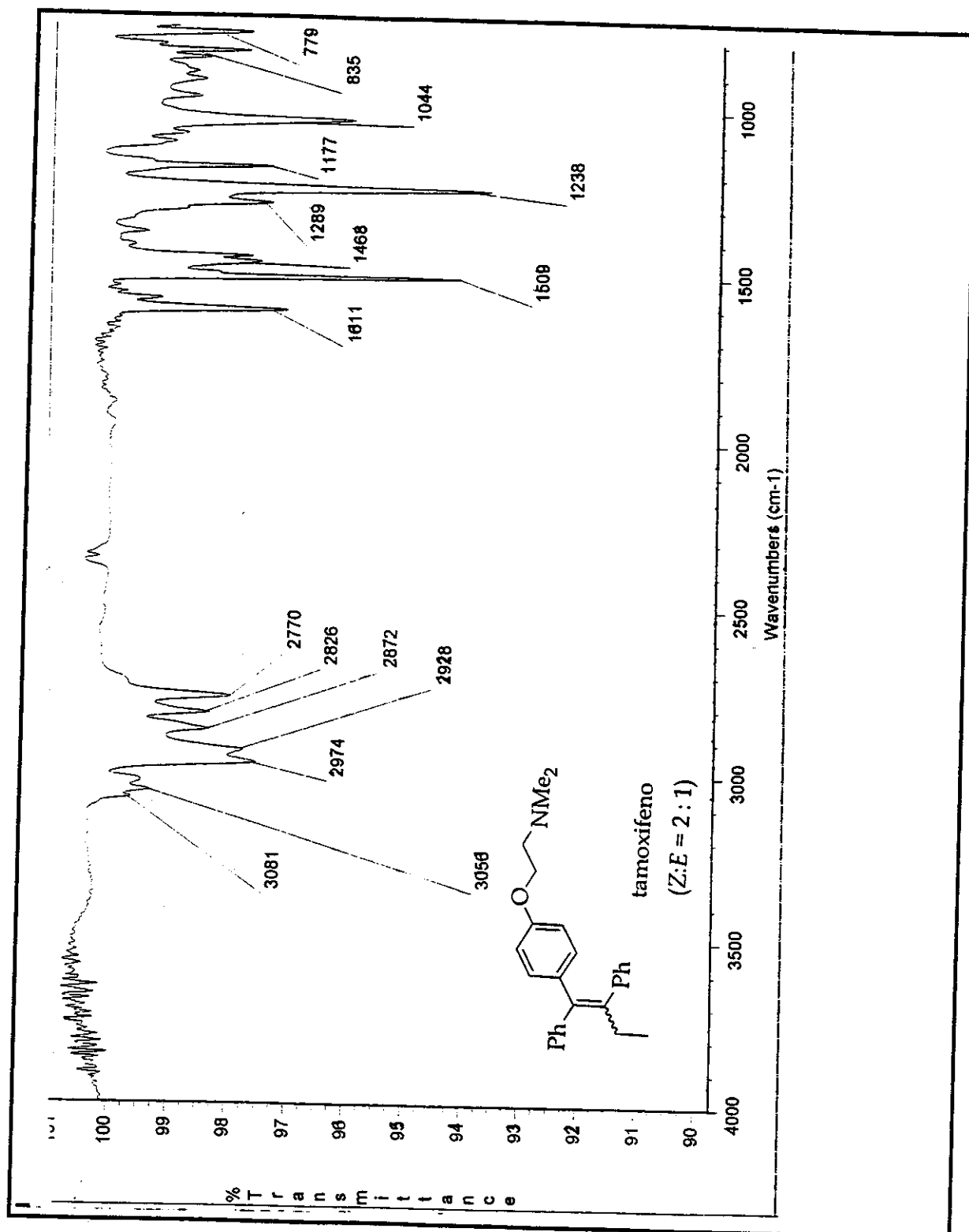


Figura 35: Espectro no I.V. (filme) da mistura dos isômeros do tamoxifeno (Z:E = 2:1) obtido a partir da desidratação em meio ácido do álcool (1R*,2S*)-5A.

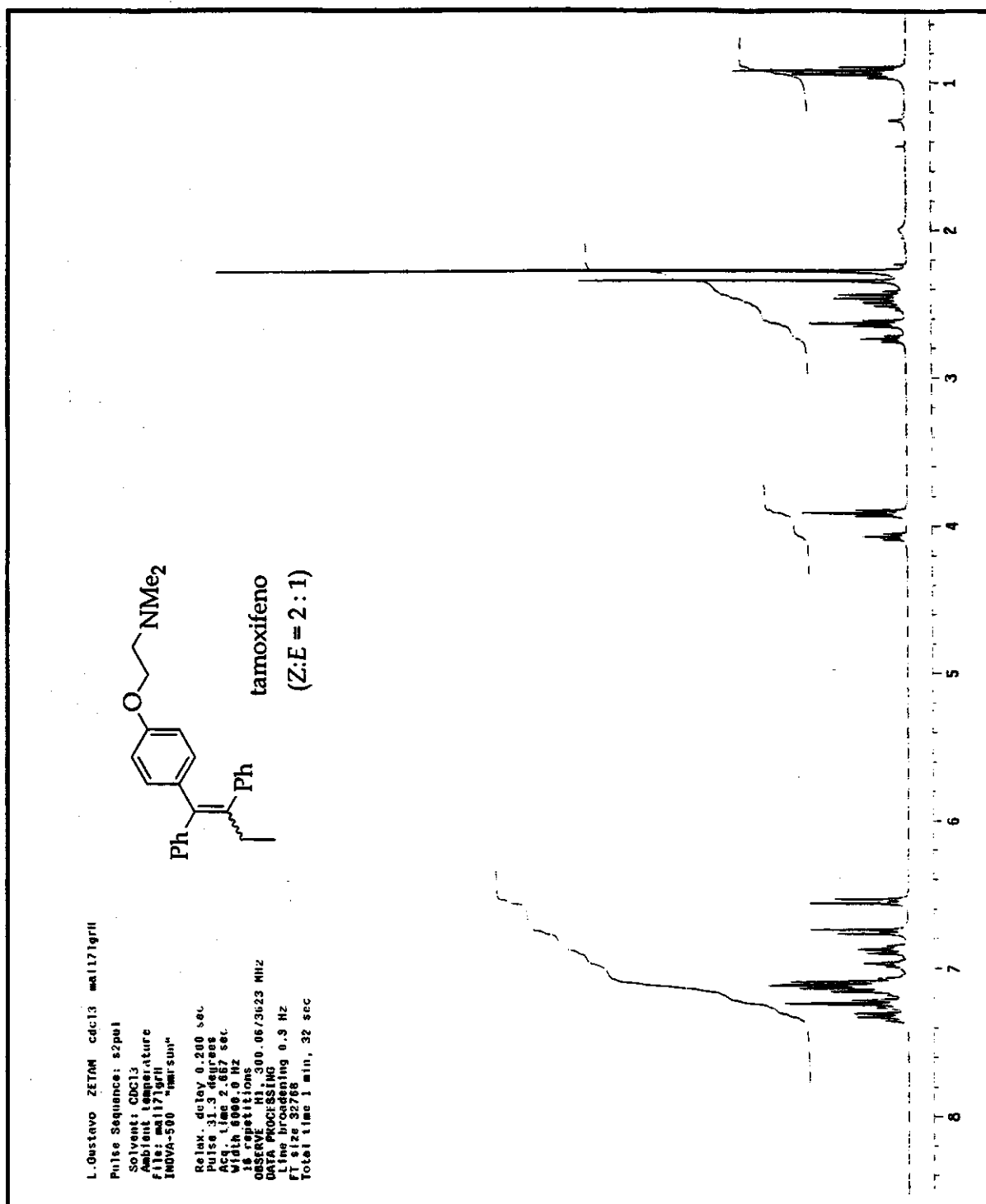


Figura 36: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) da mistura dos isômeros do tamoxifeno (Z:E = 2:1) obtido a partir da desidratação em meio ácido do álcool (1R*,2S*)-5A.

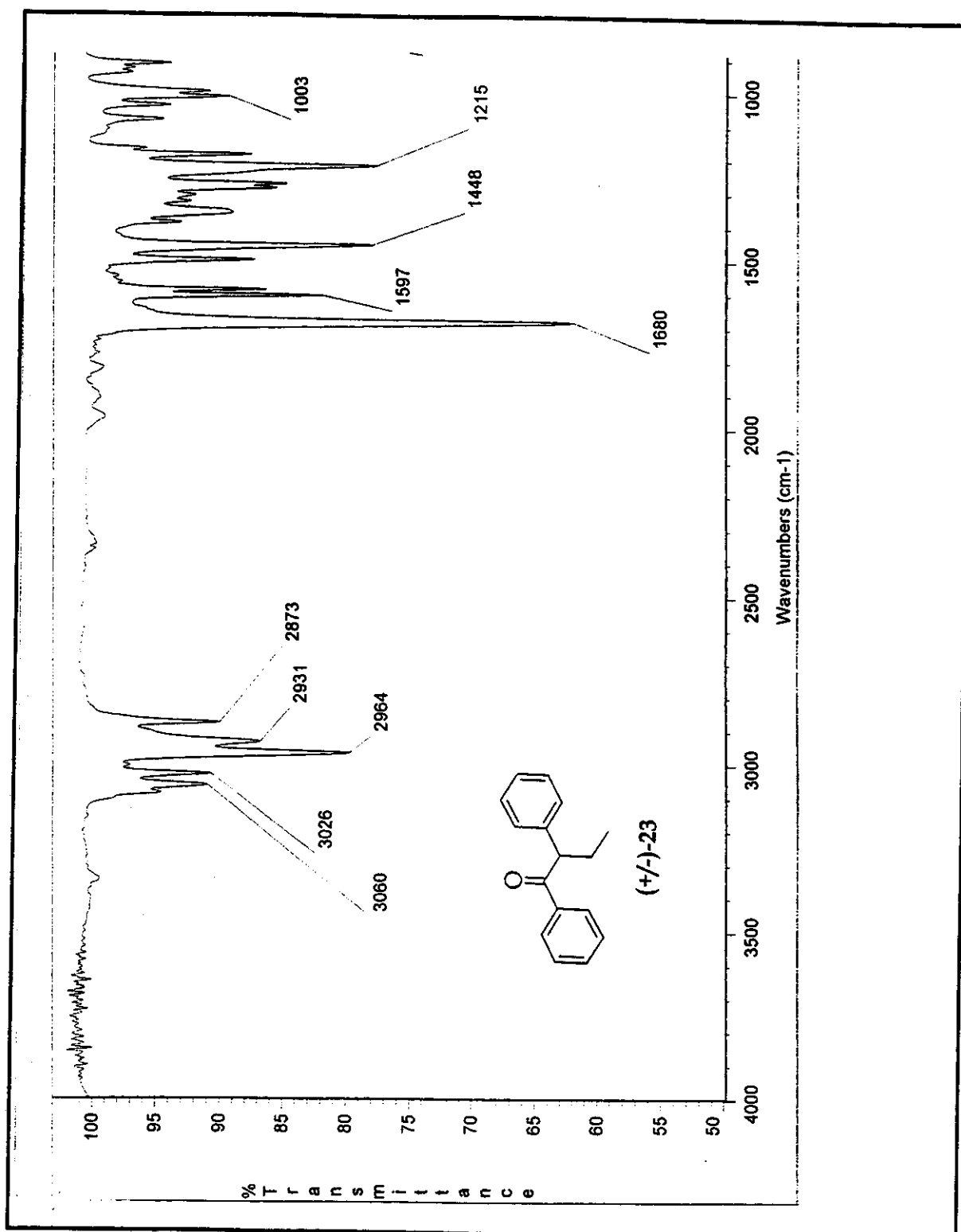


Figura 37: Espectro no I.V. (filme) de (+/-)-23.

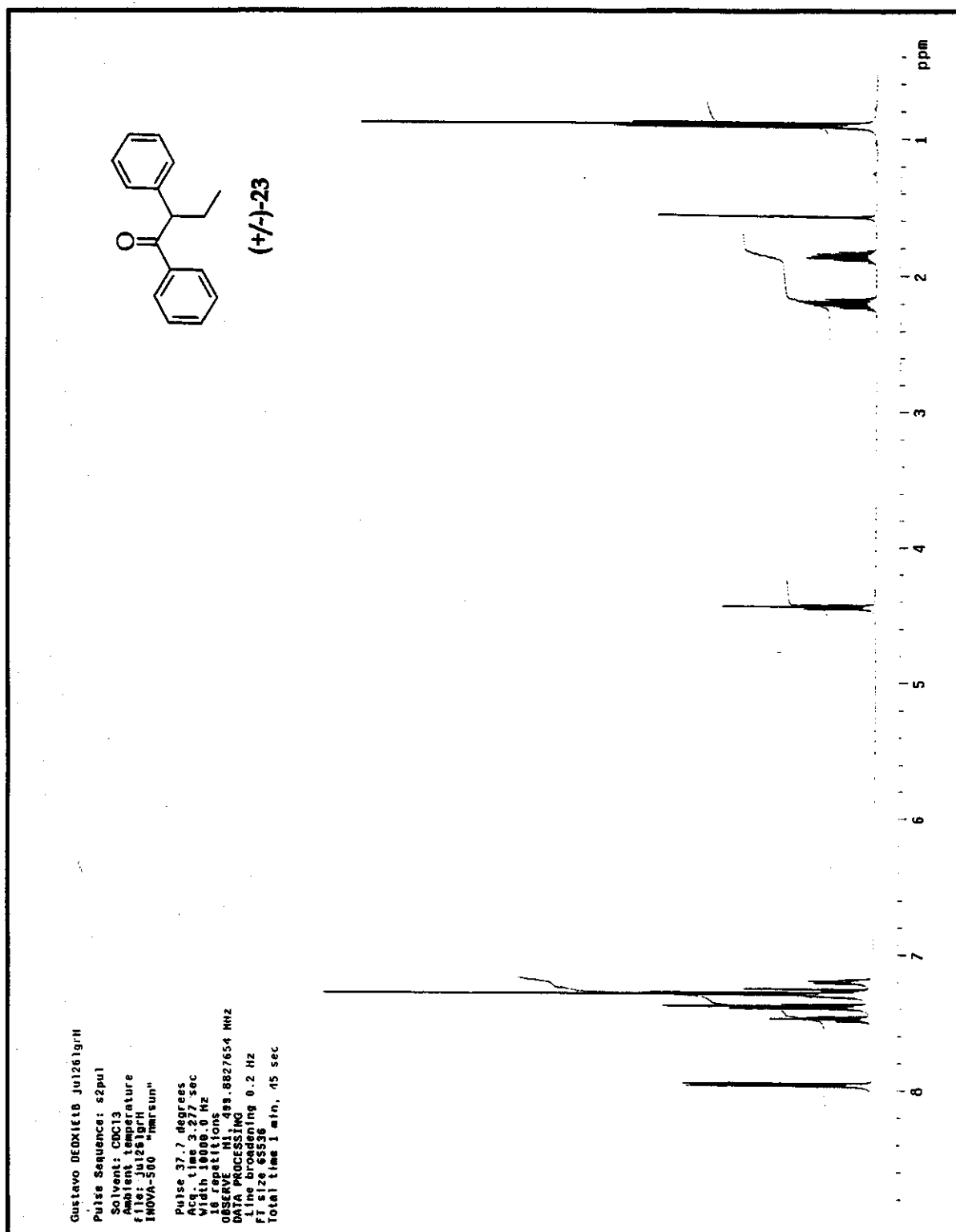


Figura 38: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) de (+/-)-23.

147

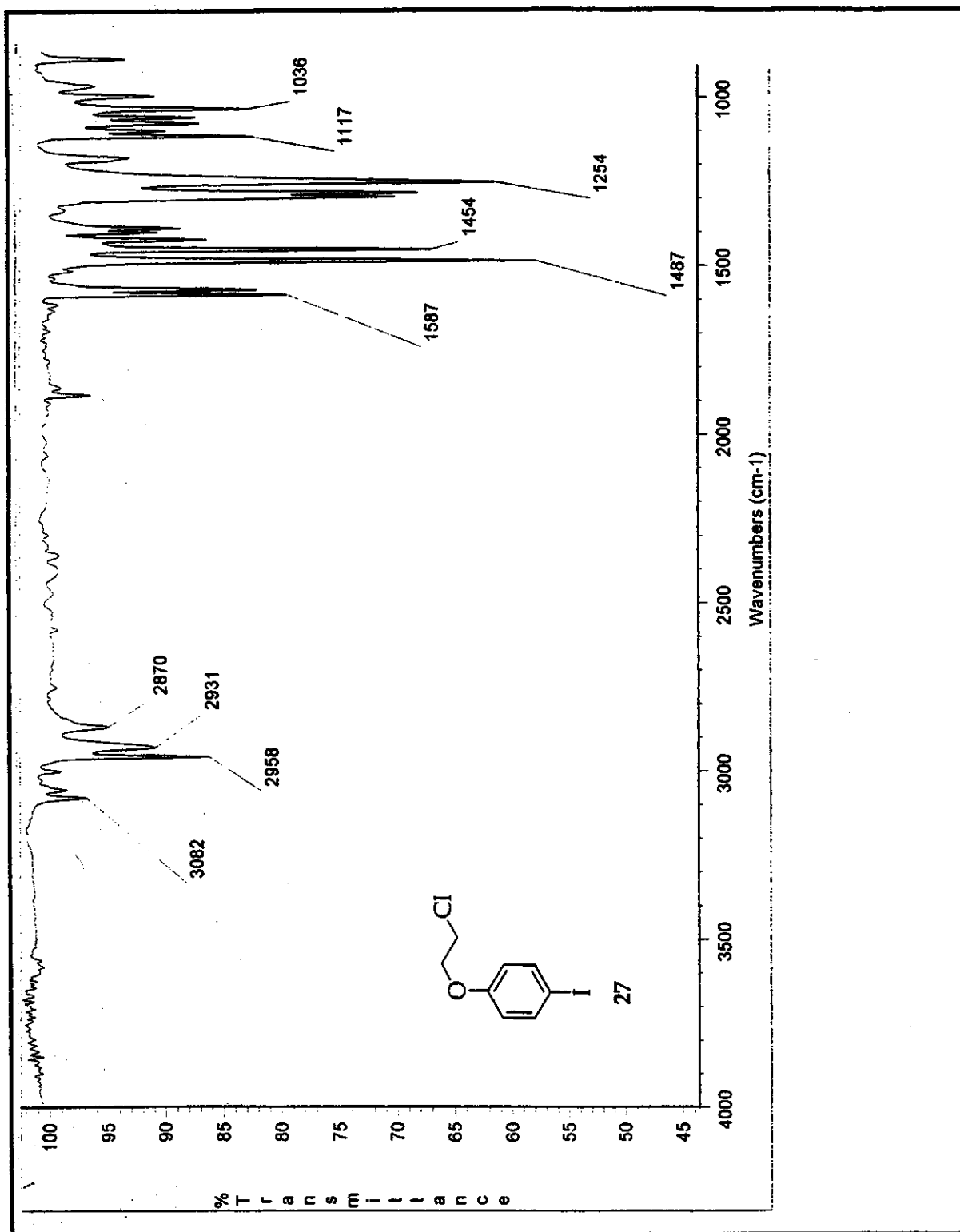


Figura 40: Espectro no I.V. (filme) de 27.

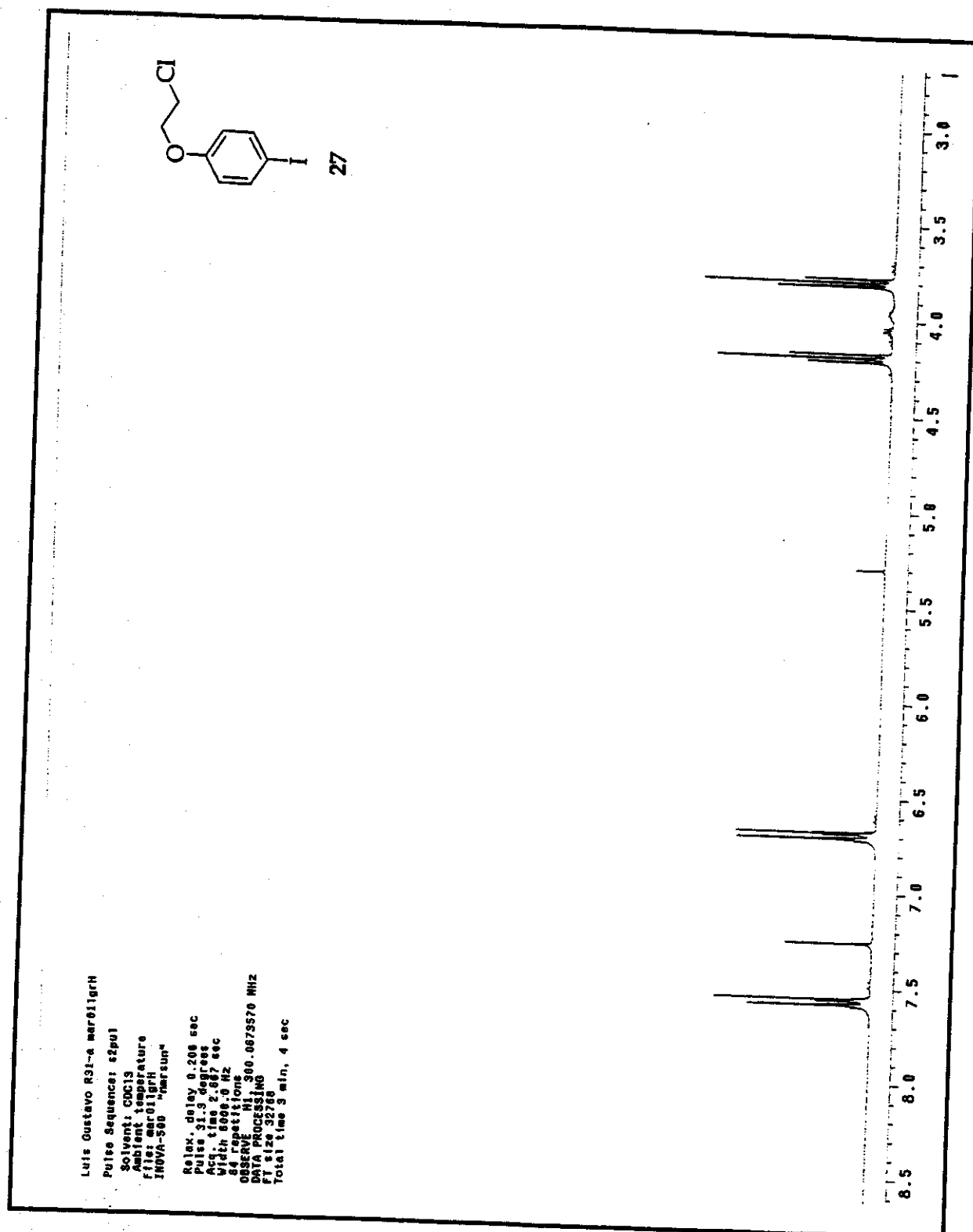


Figura 41: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) de 27.

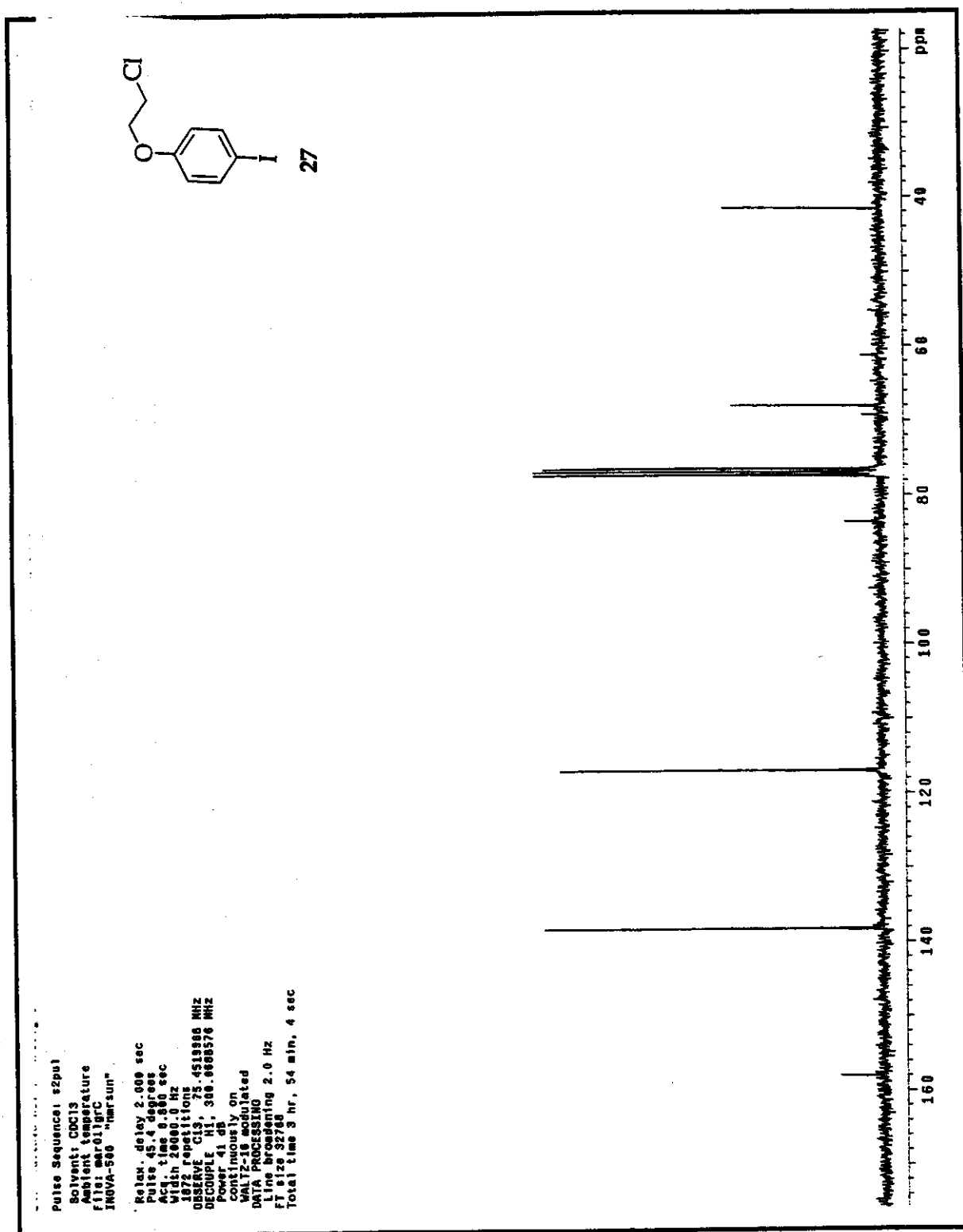


Figura 42: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) de 27.

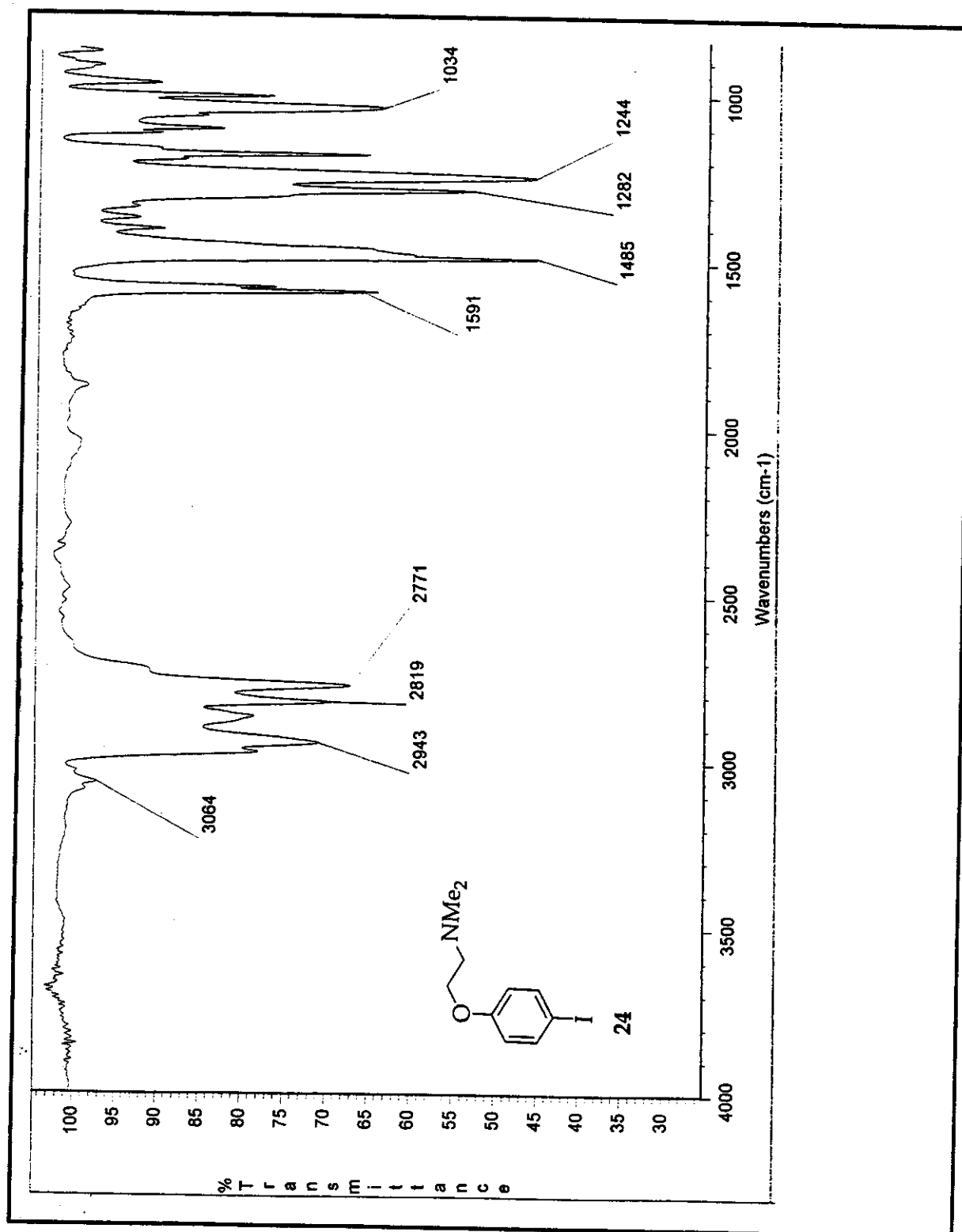


Figura 43: Espectro no I.V. (filme) de 24.

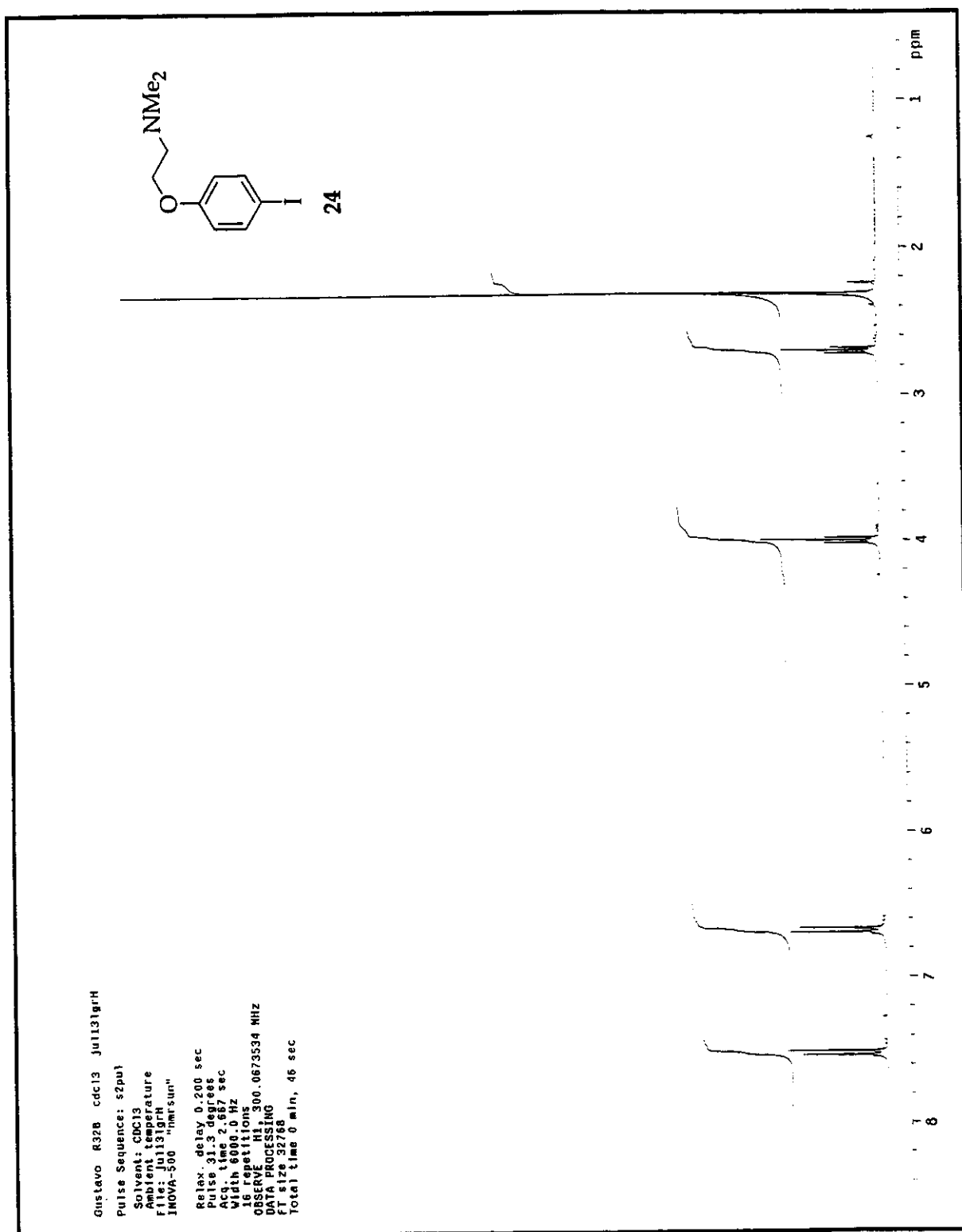


Figura 44: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) de **24**.

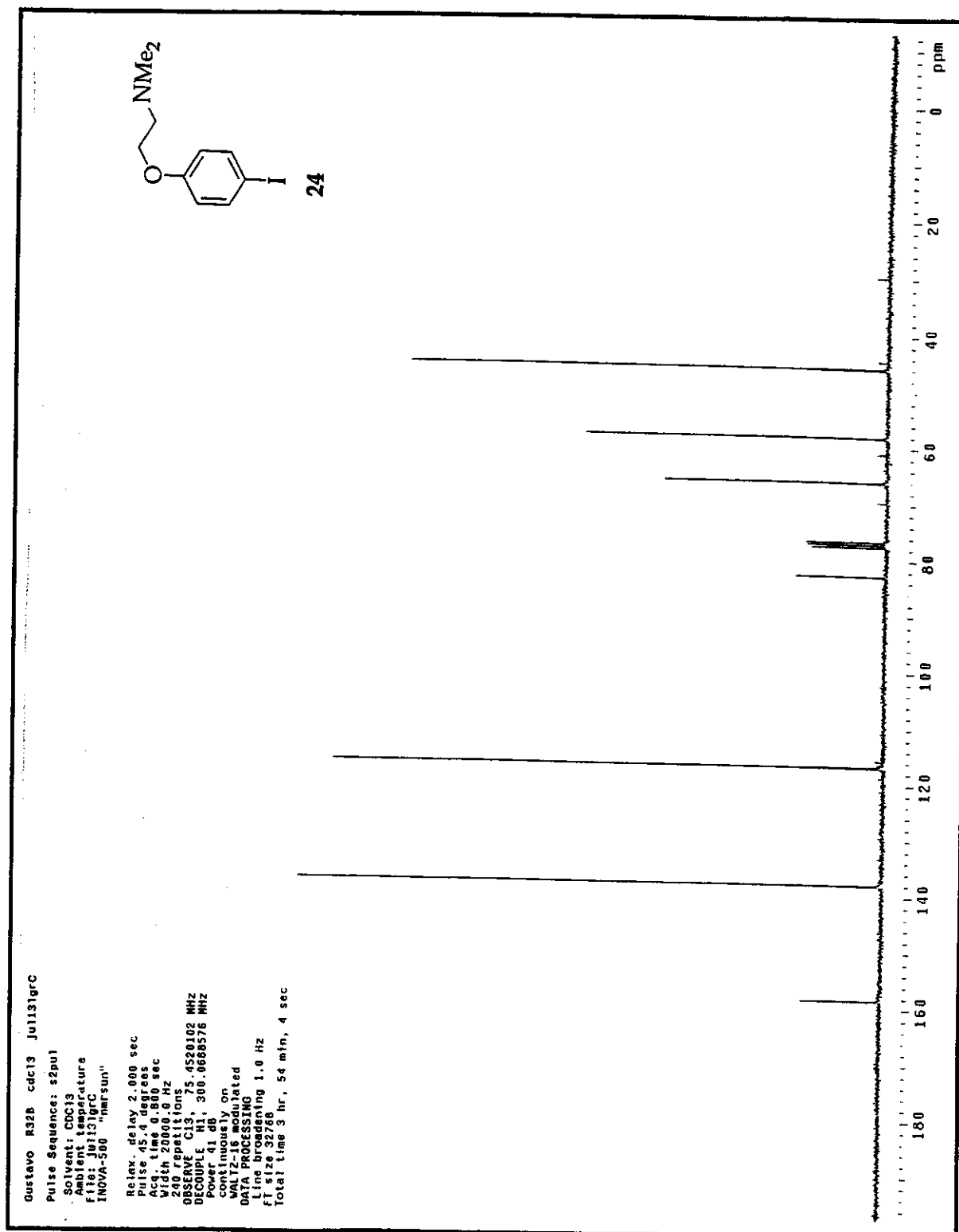


Figura 45: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) de 24.

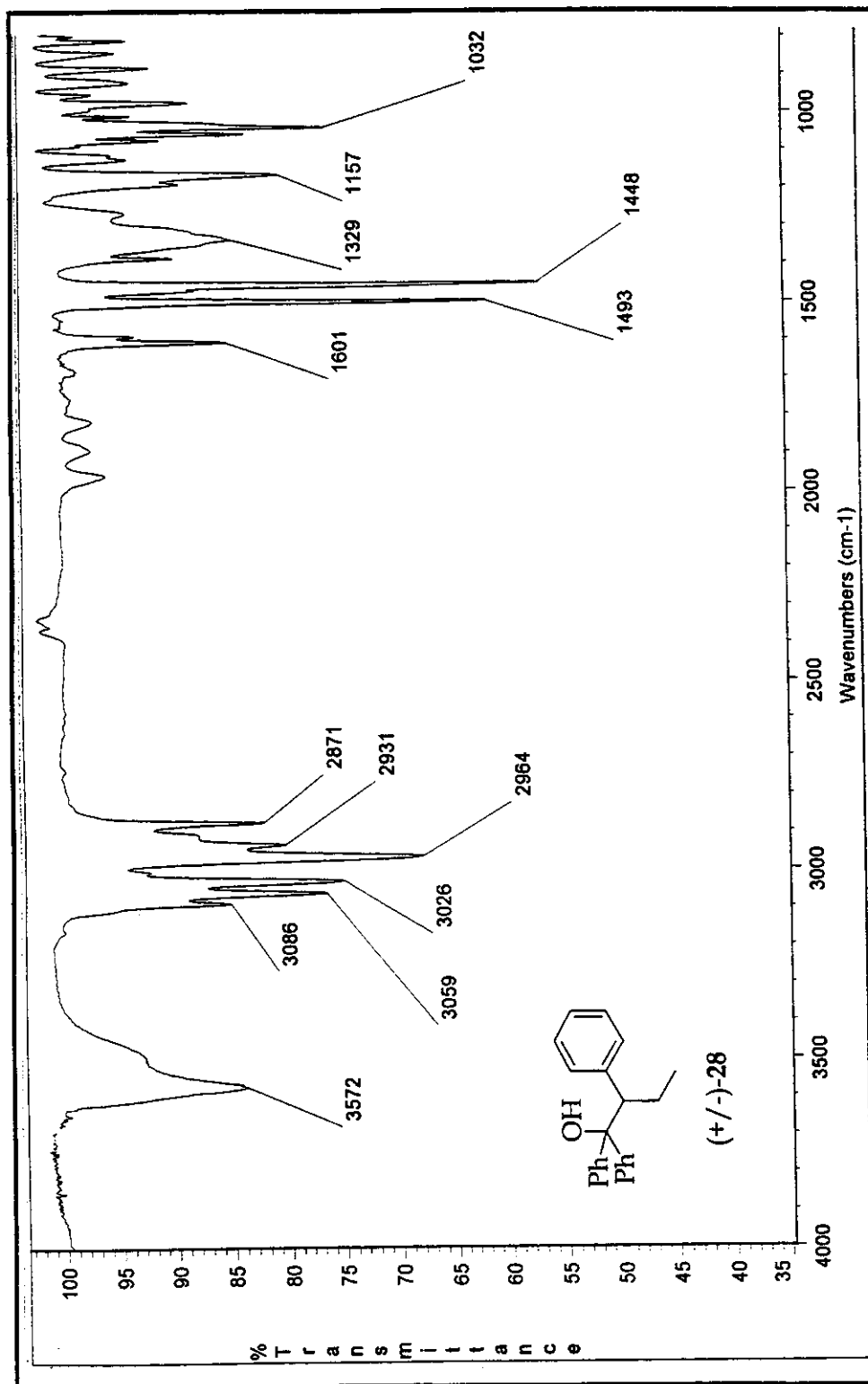


Figura 46: Espectro no I.V. (filme) de (+/-)-28.

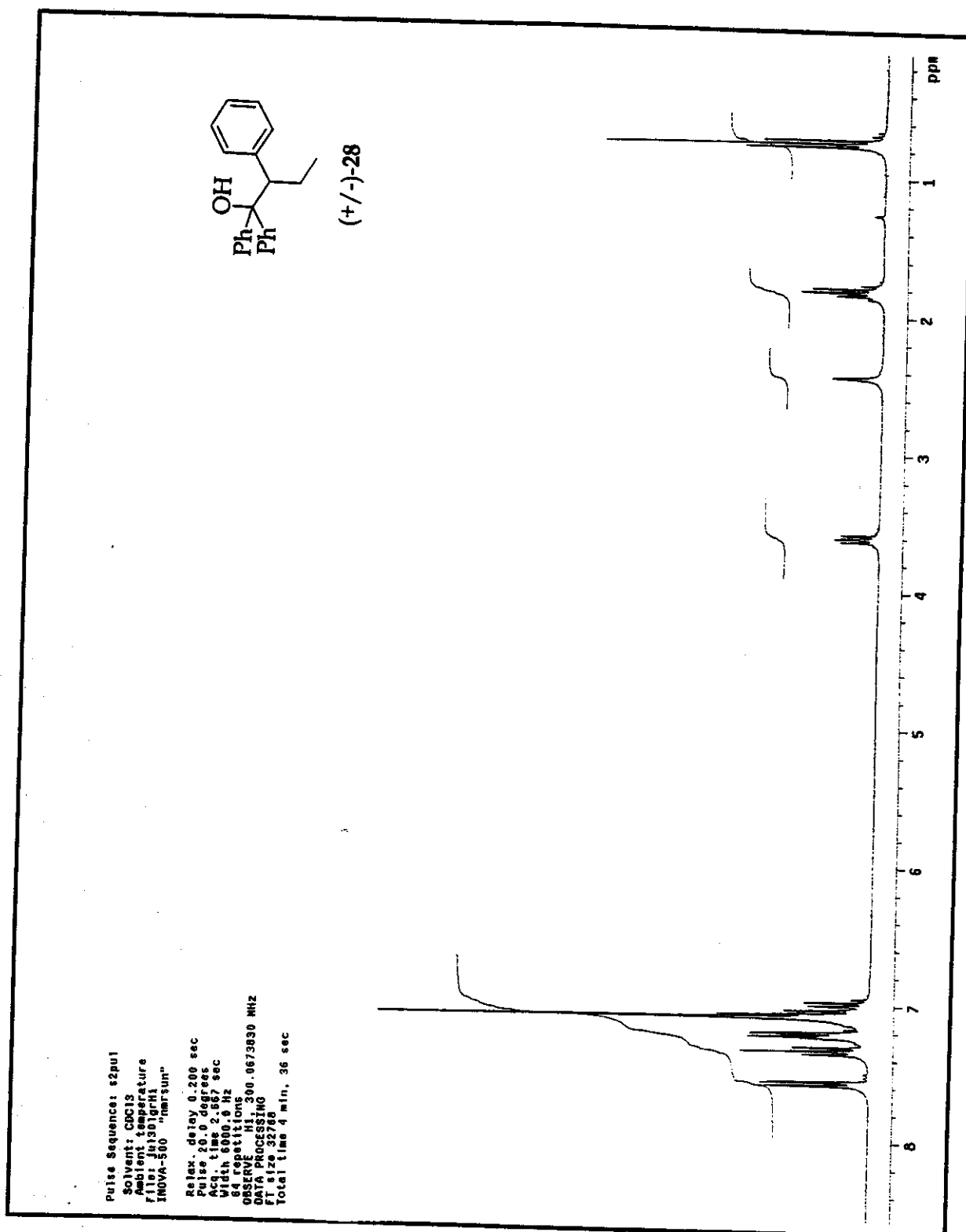


Figura 47: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) de (+/-)-28.

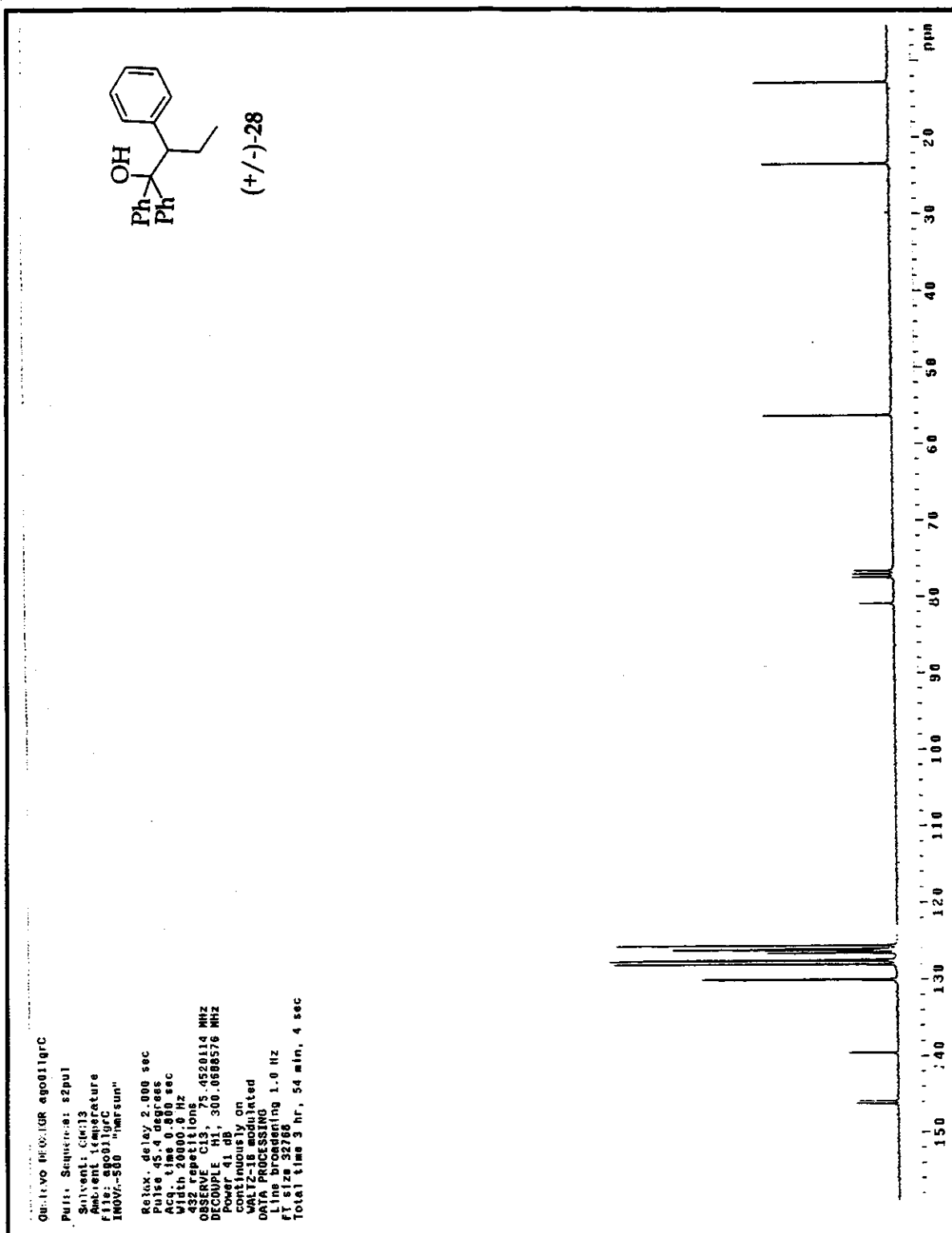


Figura 48: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) de (+/-)-28.

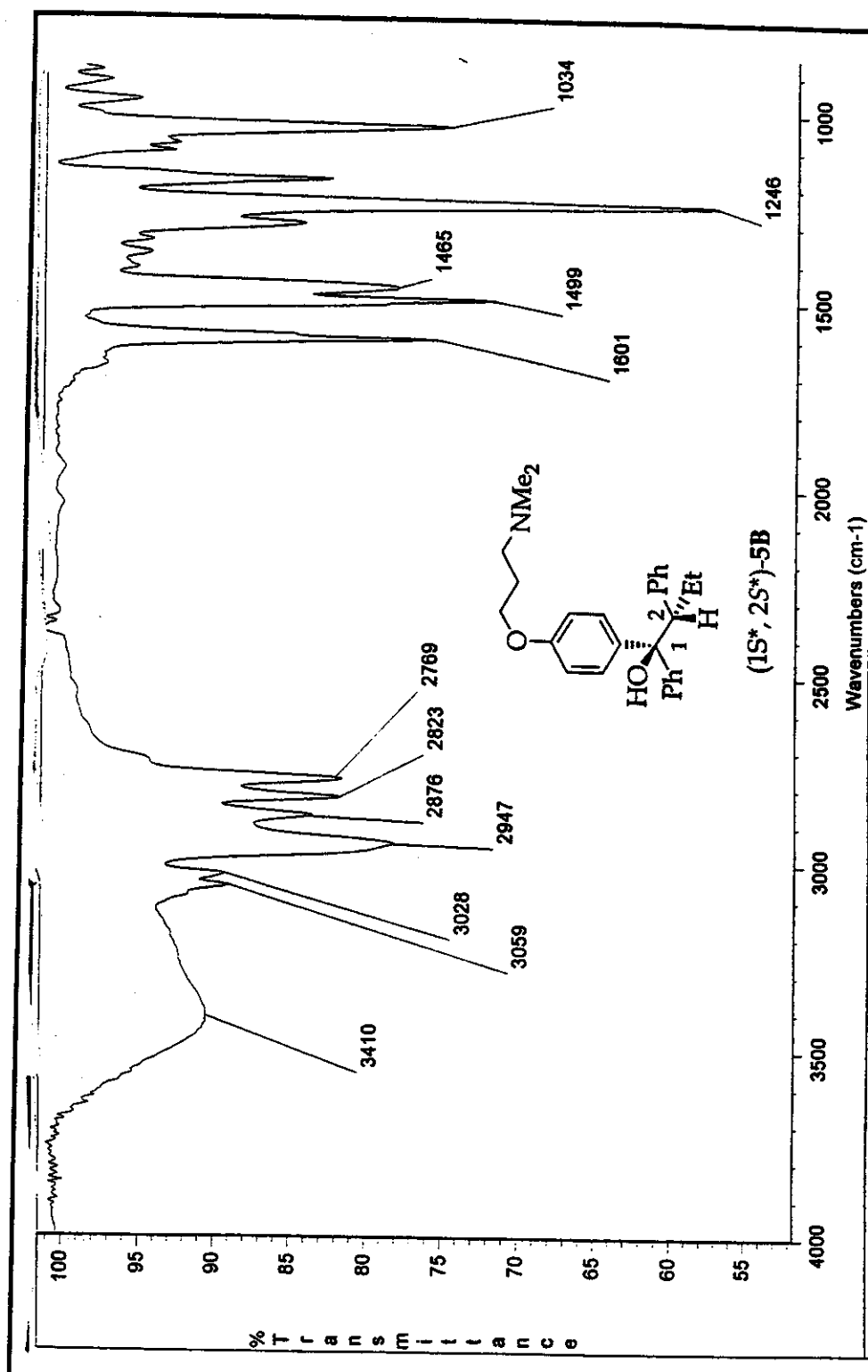


Figura 49: Espectro no I.V. de (1S*, 2S*)-5B.

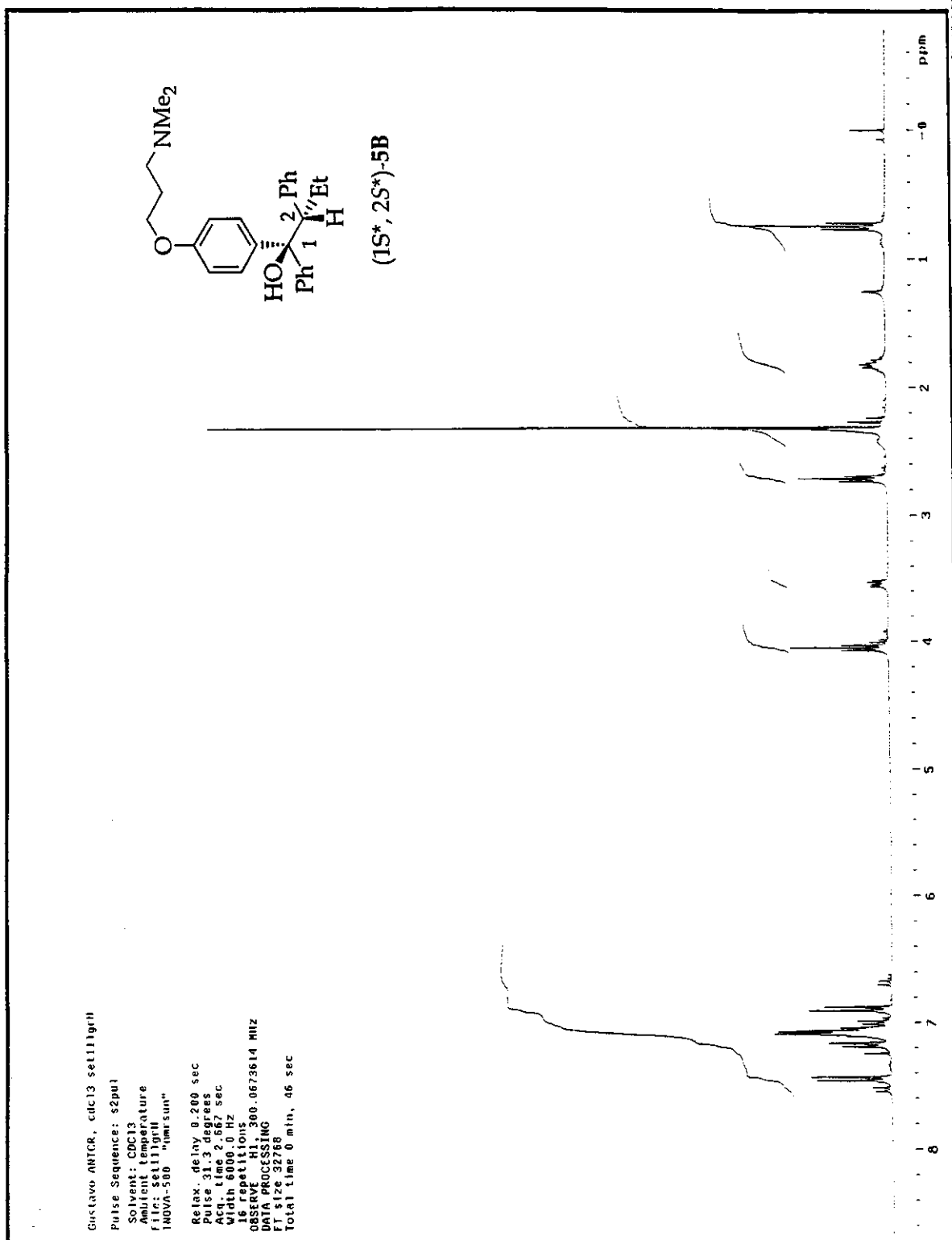


Figura 50: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) de (1*S**, 2*S**)-5B.

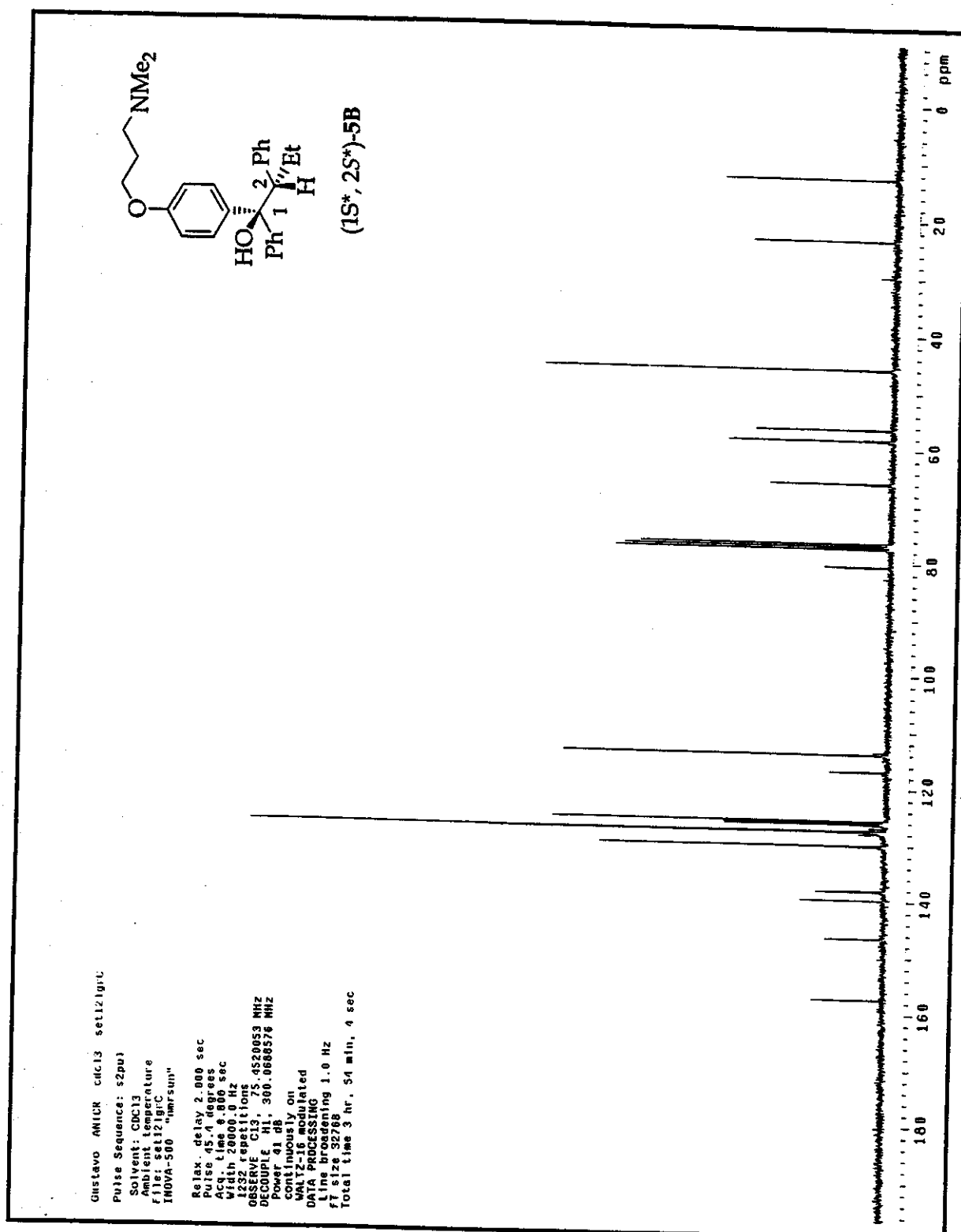


Figura 51: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) de (1S*, 2S*)-5B.

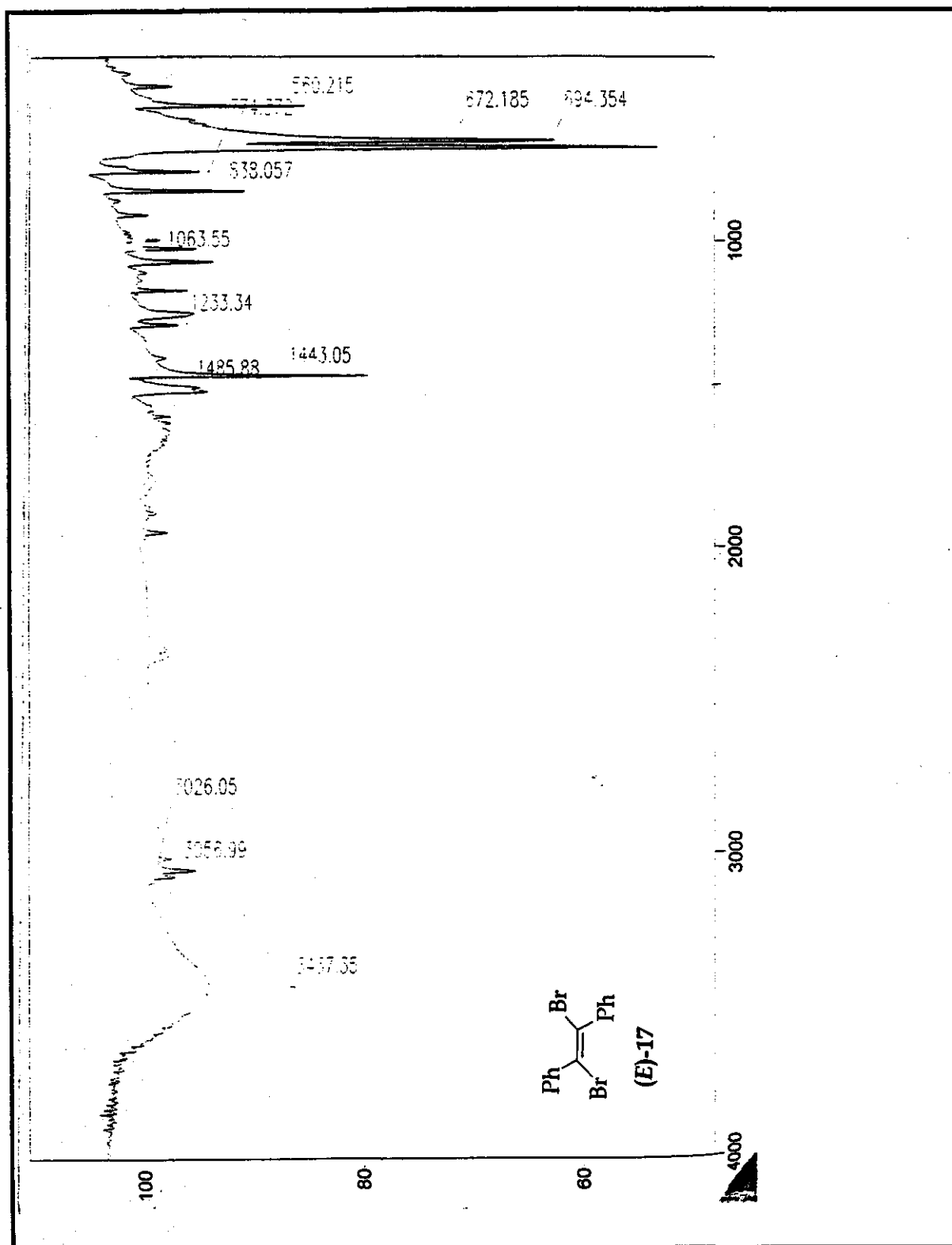


Figura 52: Espectro no I.V. (filme) de (E)-17.

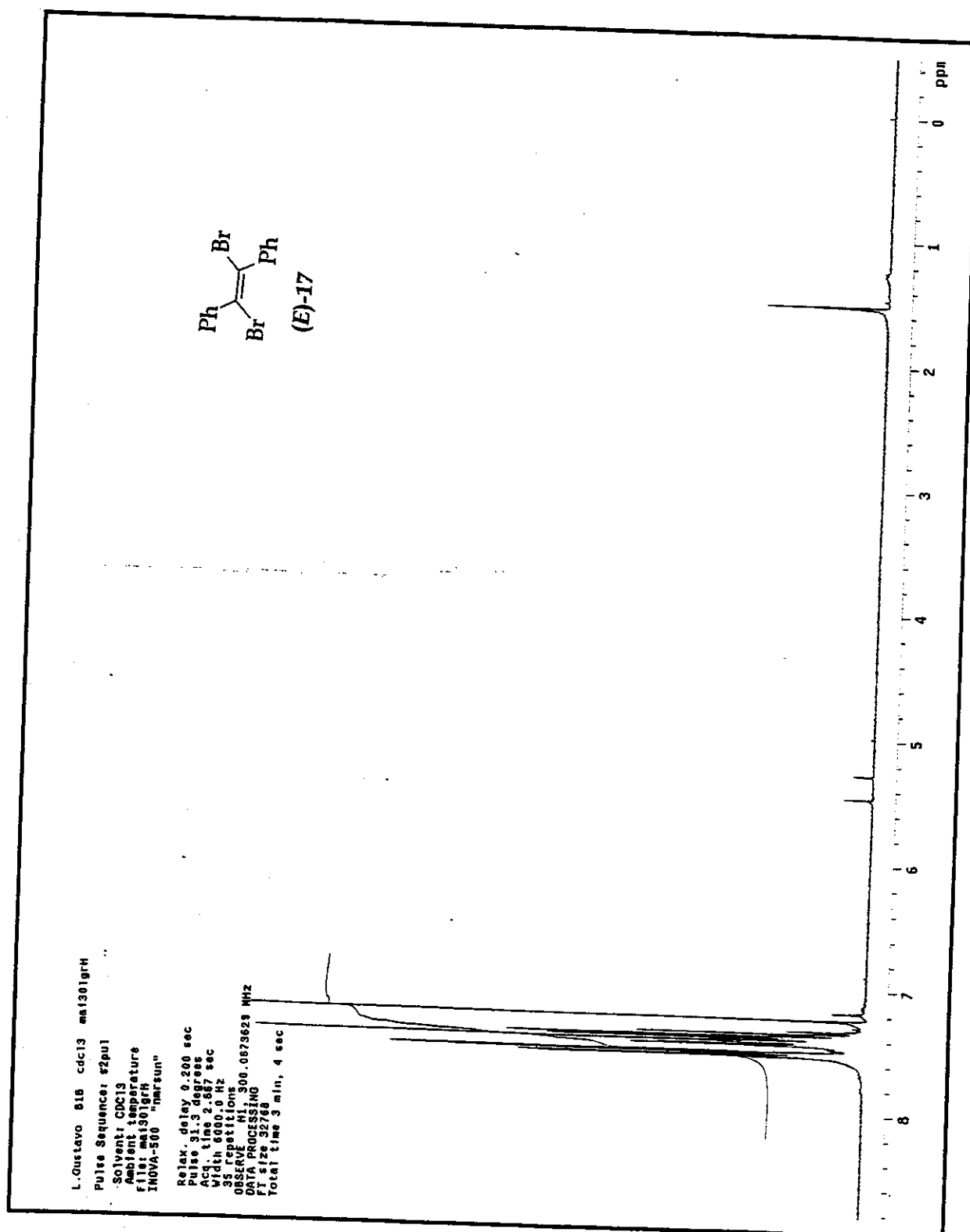
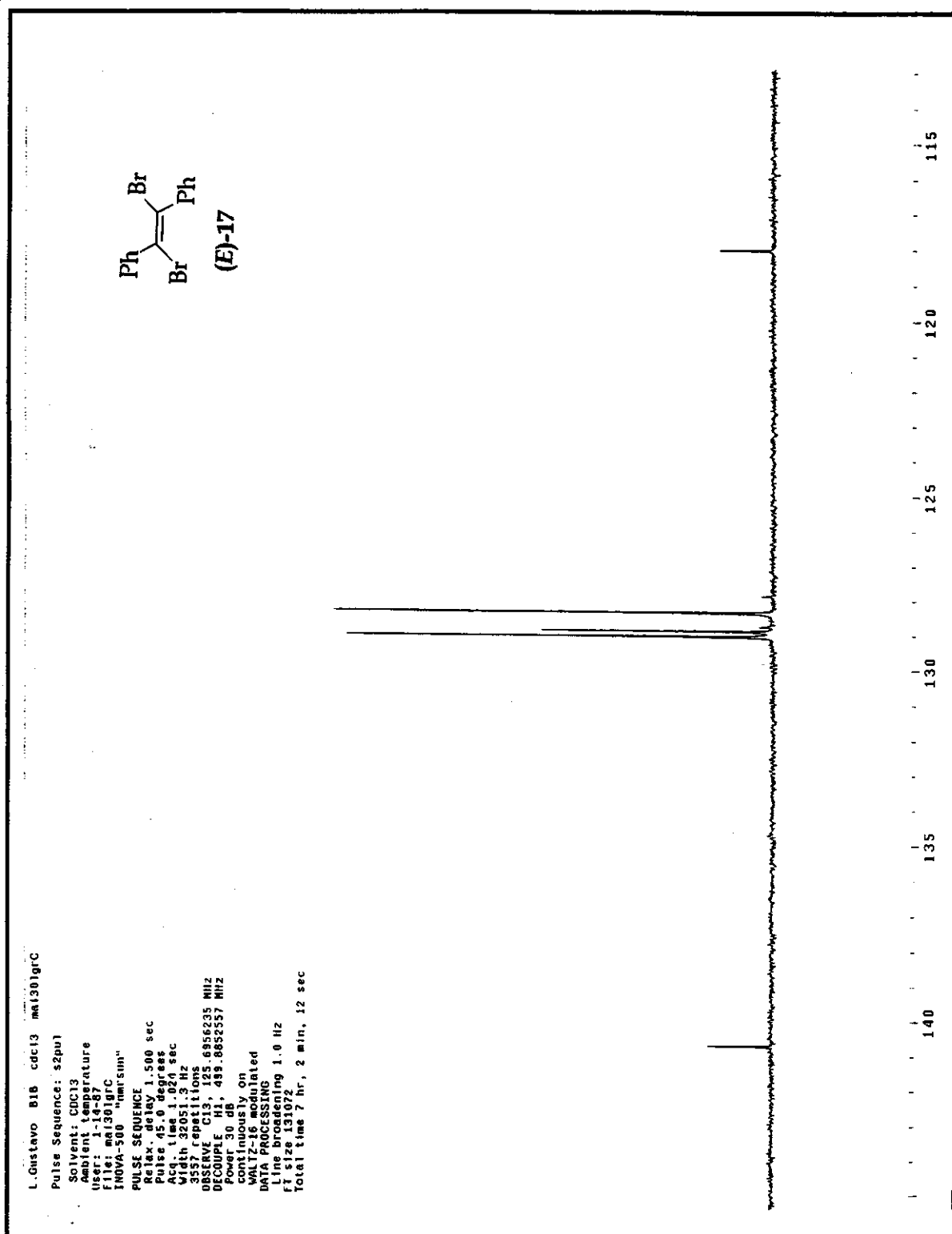


Figura 53: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) de (E)-17.

Figura 54: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) de (E)-17.

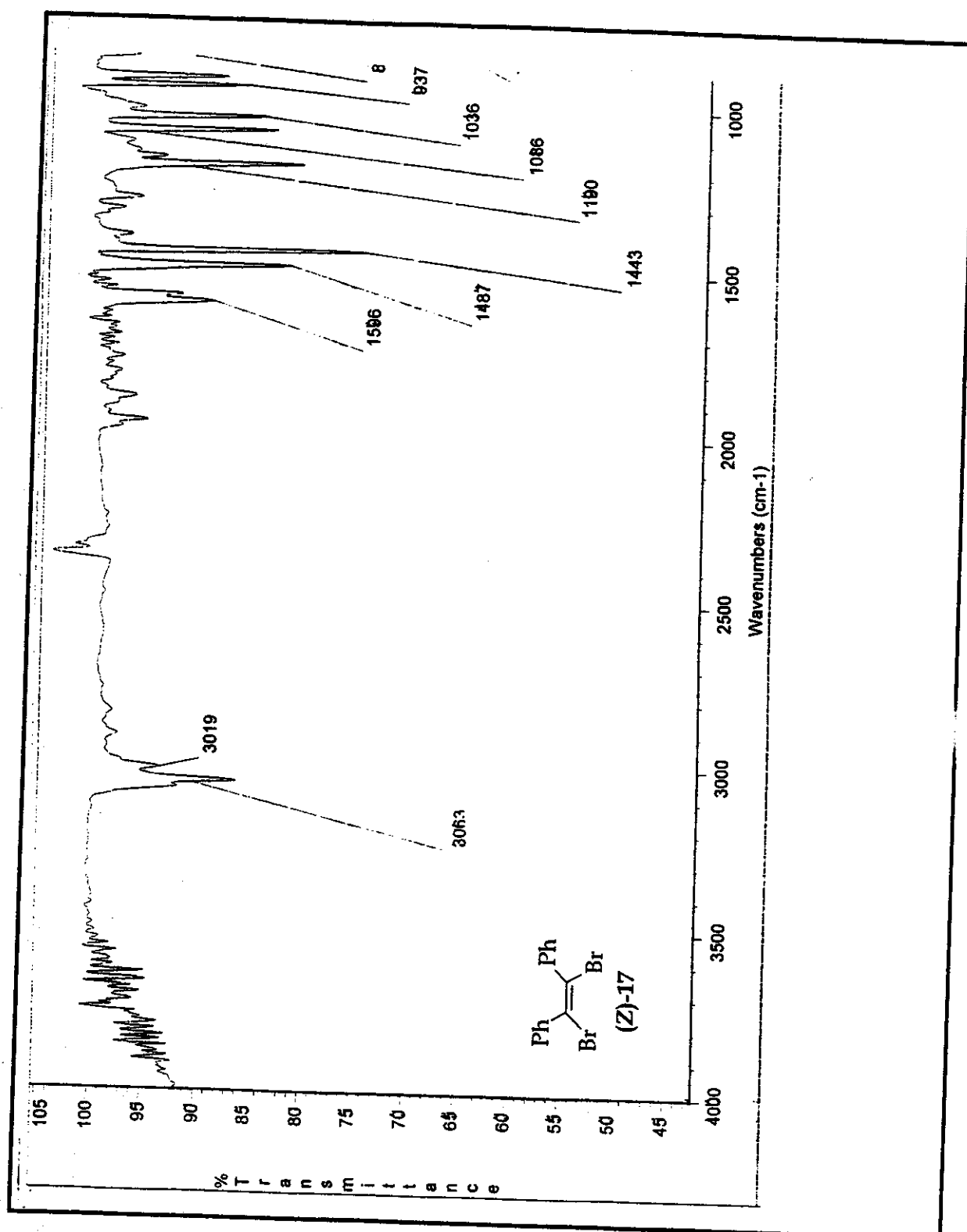


Figura 55: Espectro no I.V. (filme) de (Z)-17.

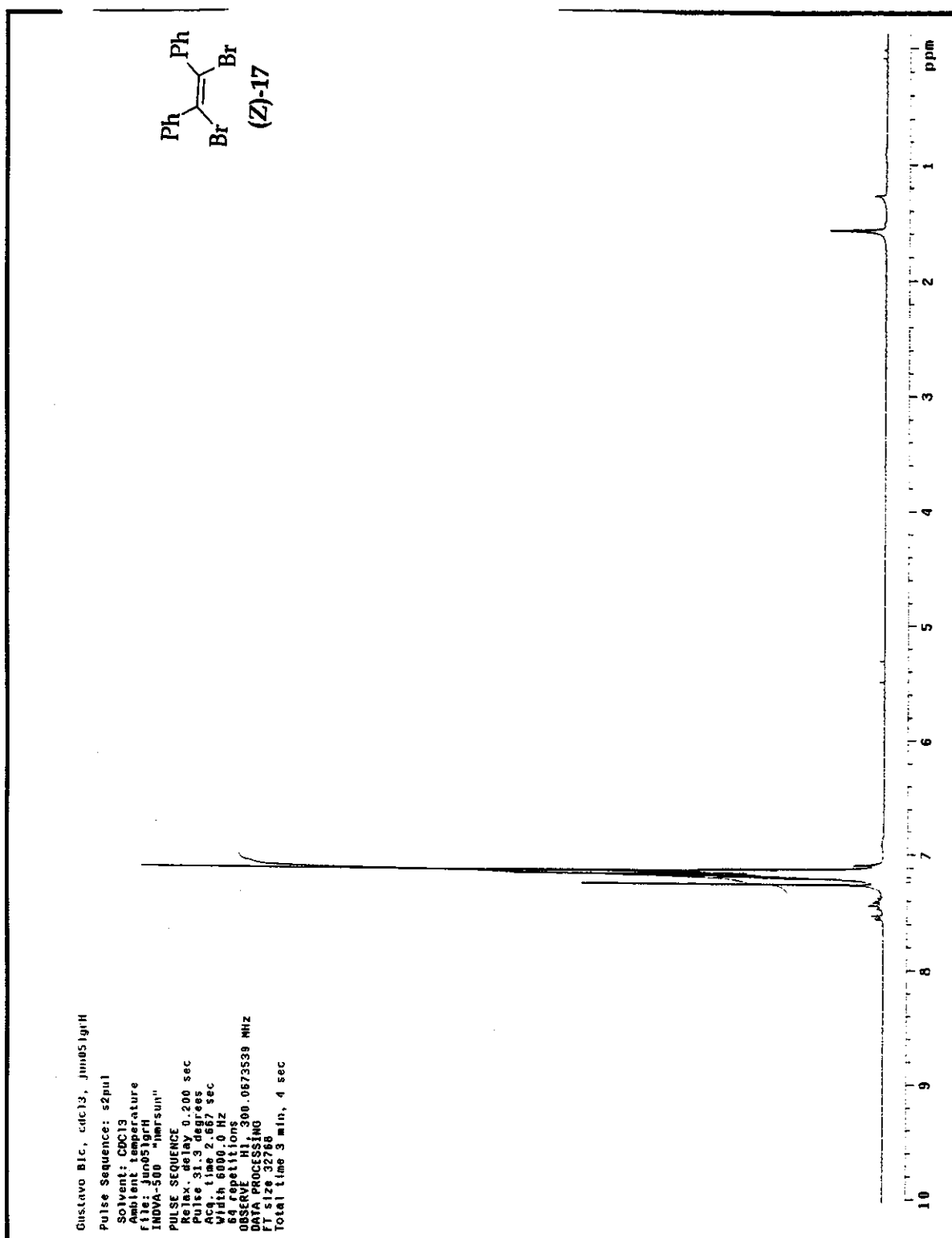


Figura 56: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) de (Z)-17.

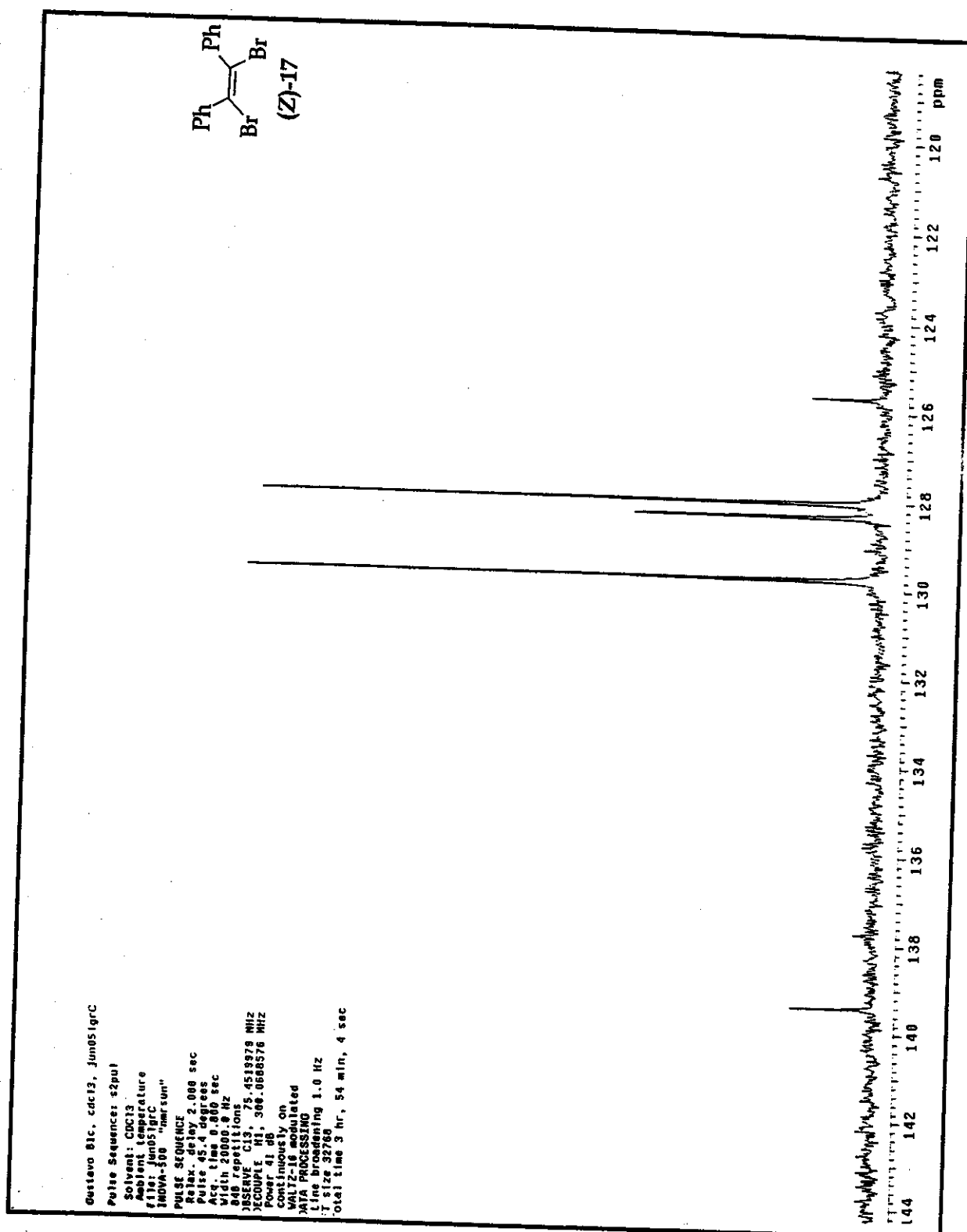


Figura 57: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) de (Z)-17.

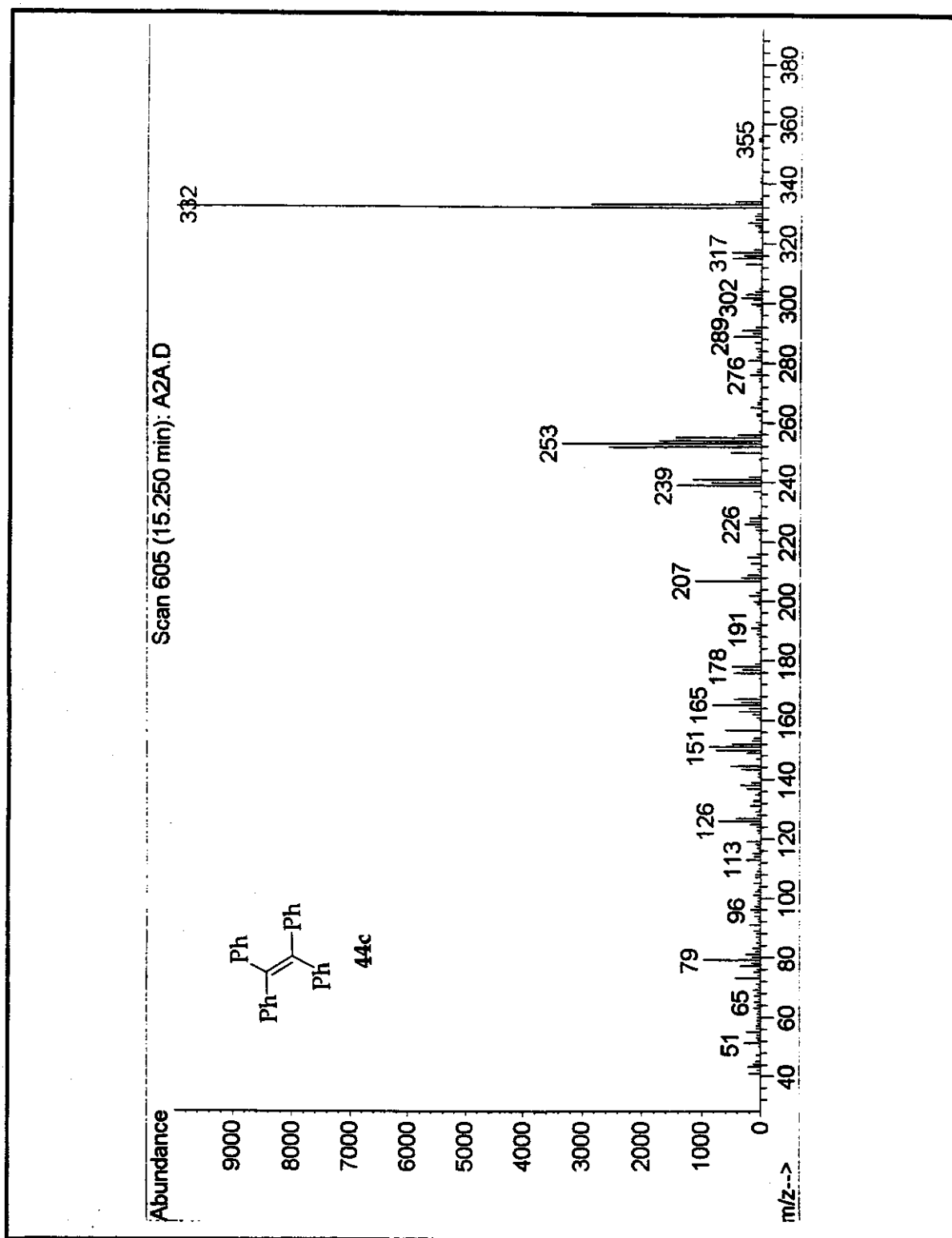


Figura 58: Espectro de EM (IE) de 31.

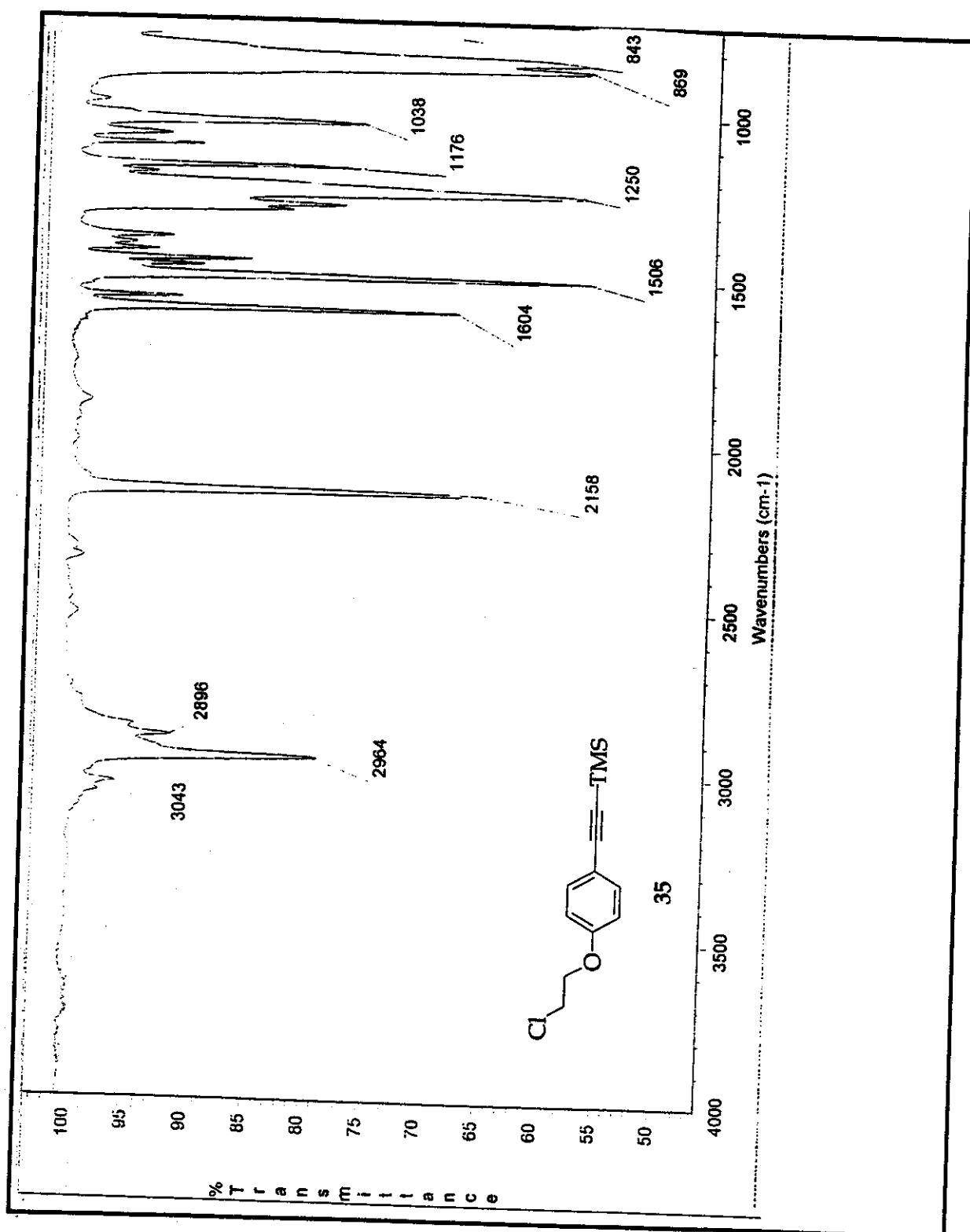


Figura 59: Espectro no I.V. (filme) de 35.

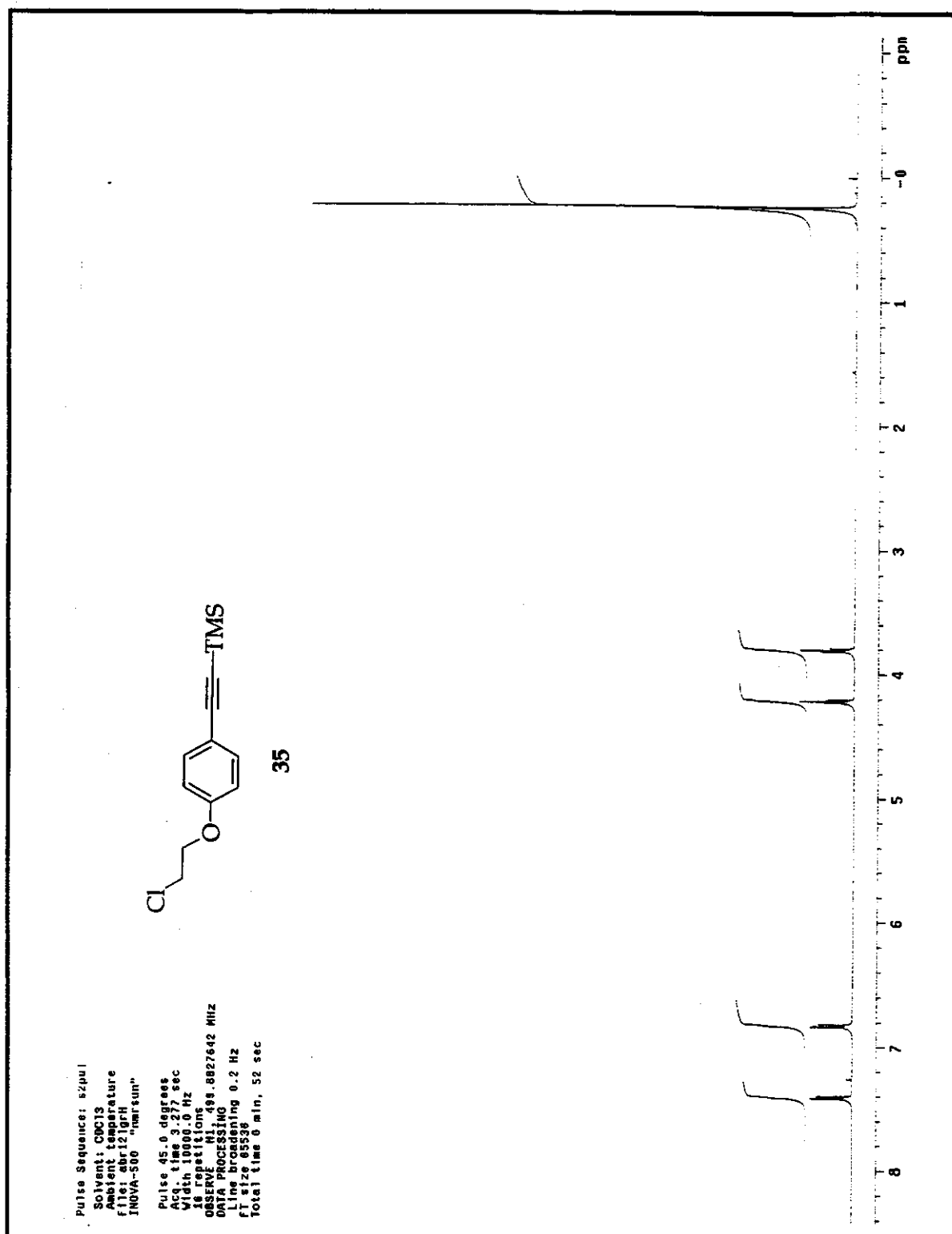


Figura 60: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) de 35.

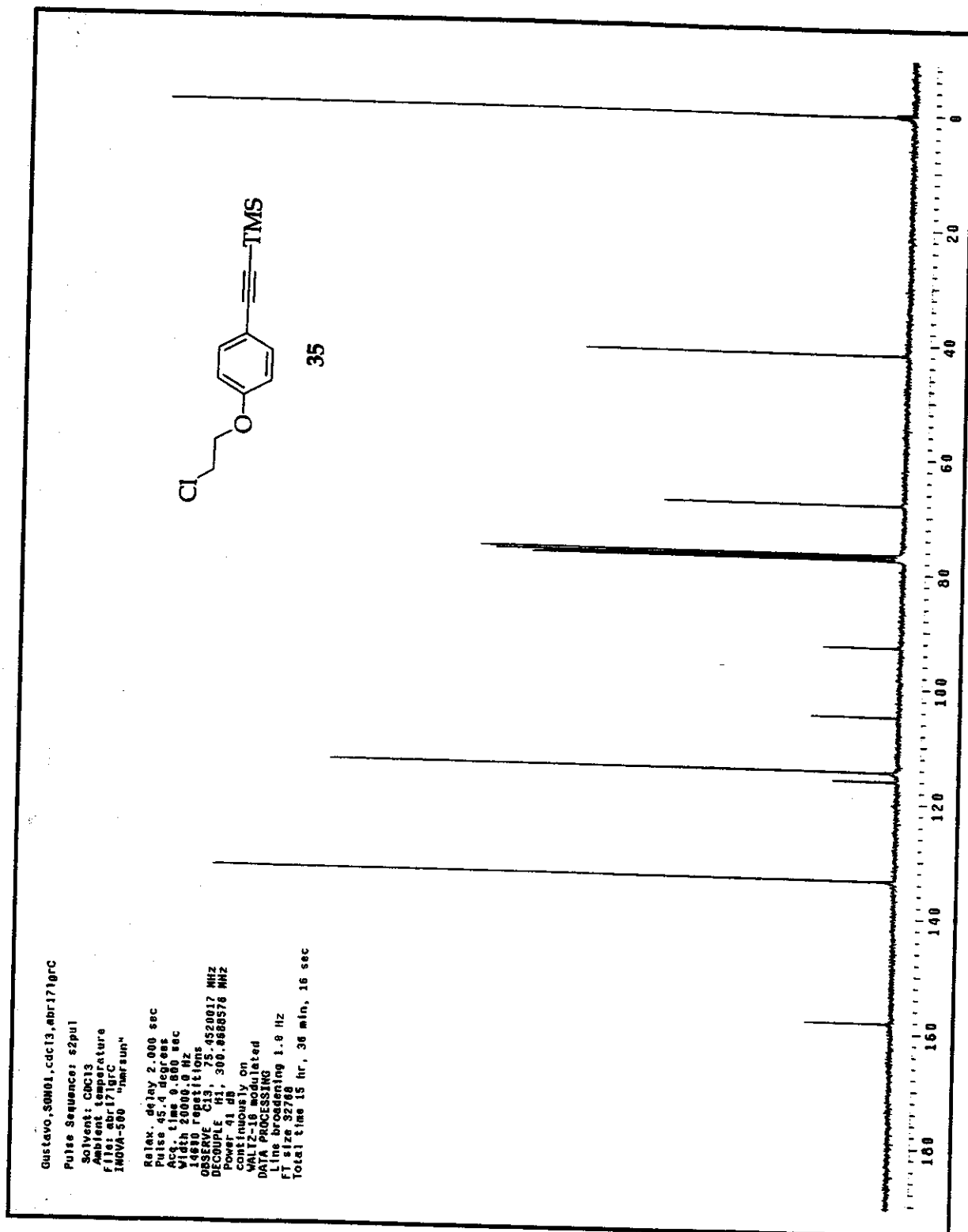


Figura 61: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) de 35.

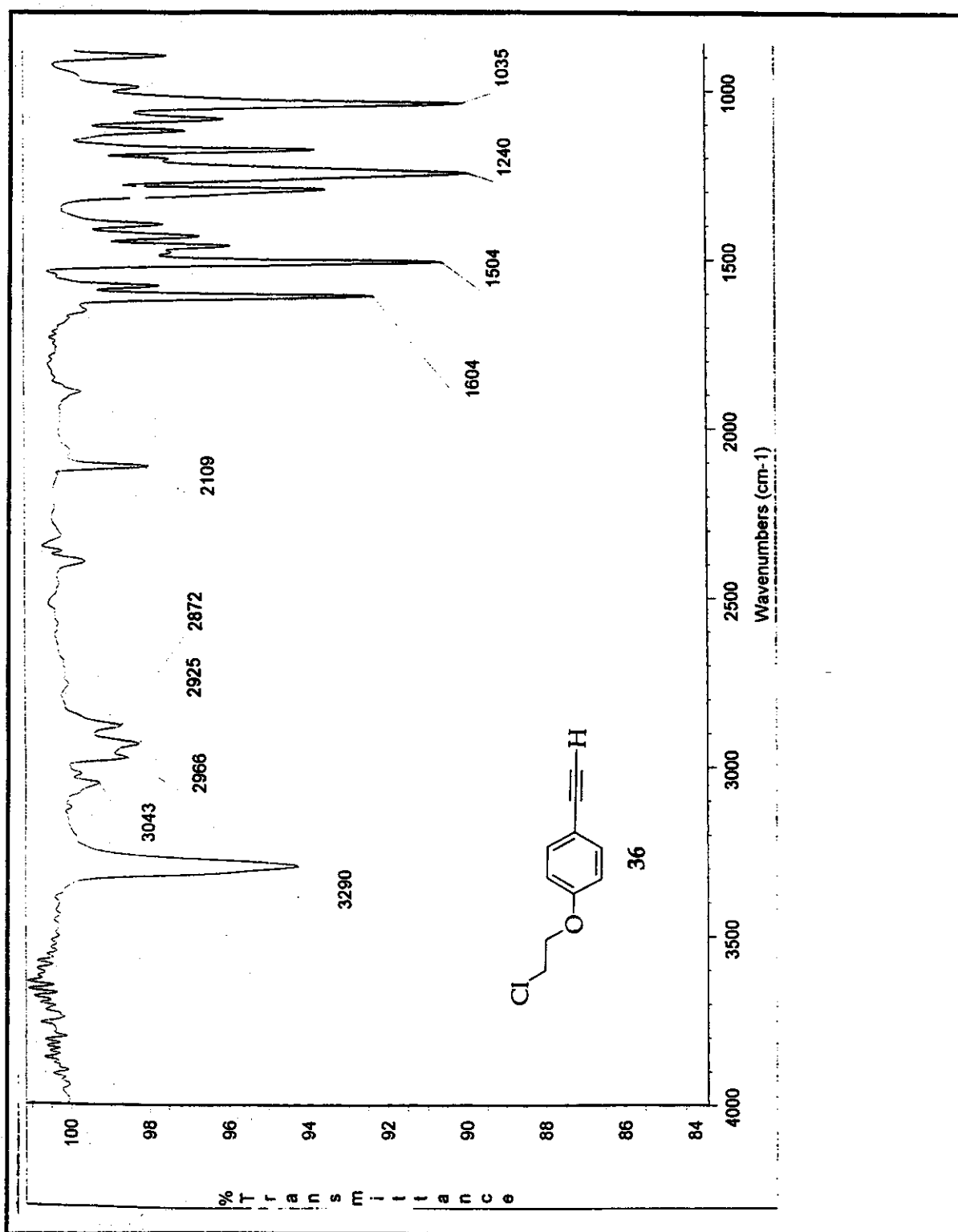


Figura 62: Espectro no I.V. (filme) de 36.

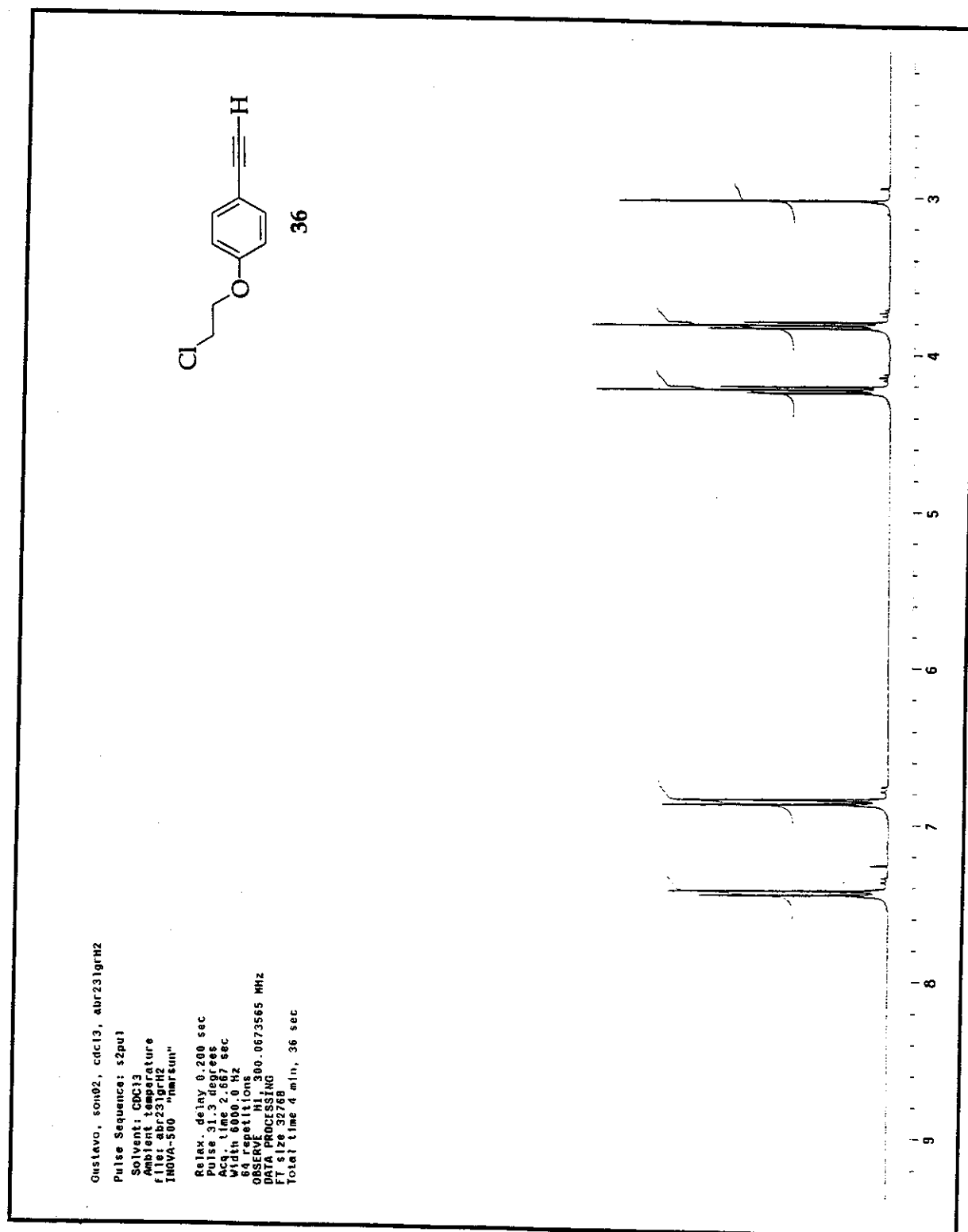


Figura 63: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) de 36.

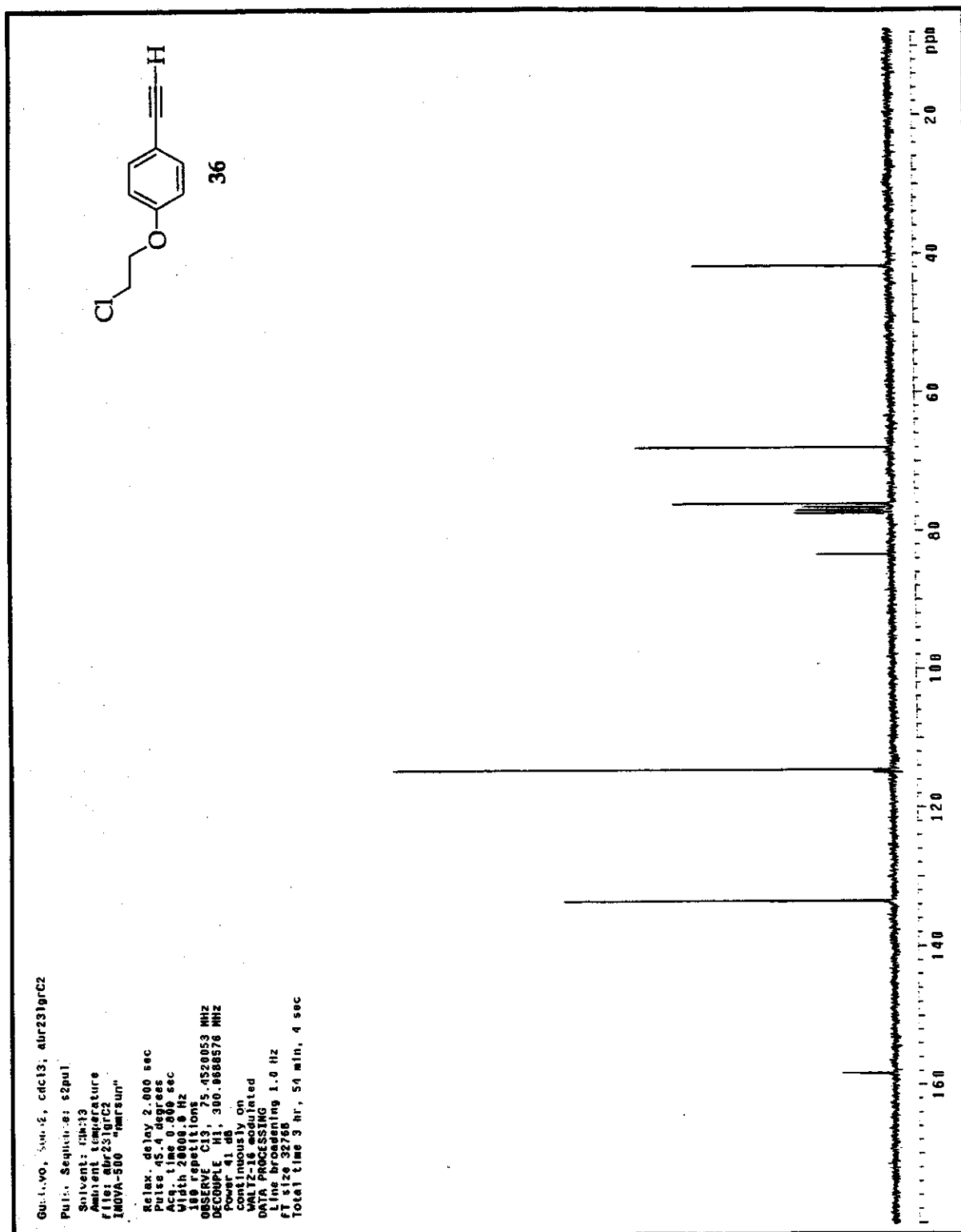


Figura 64: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) de 36.

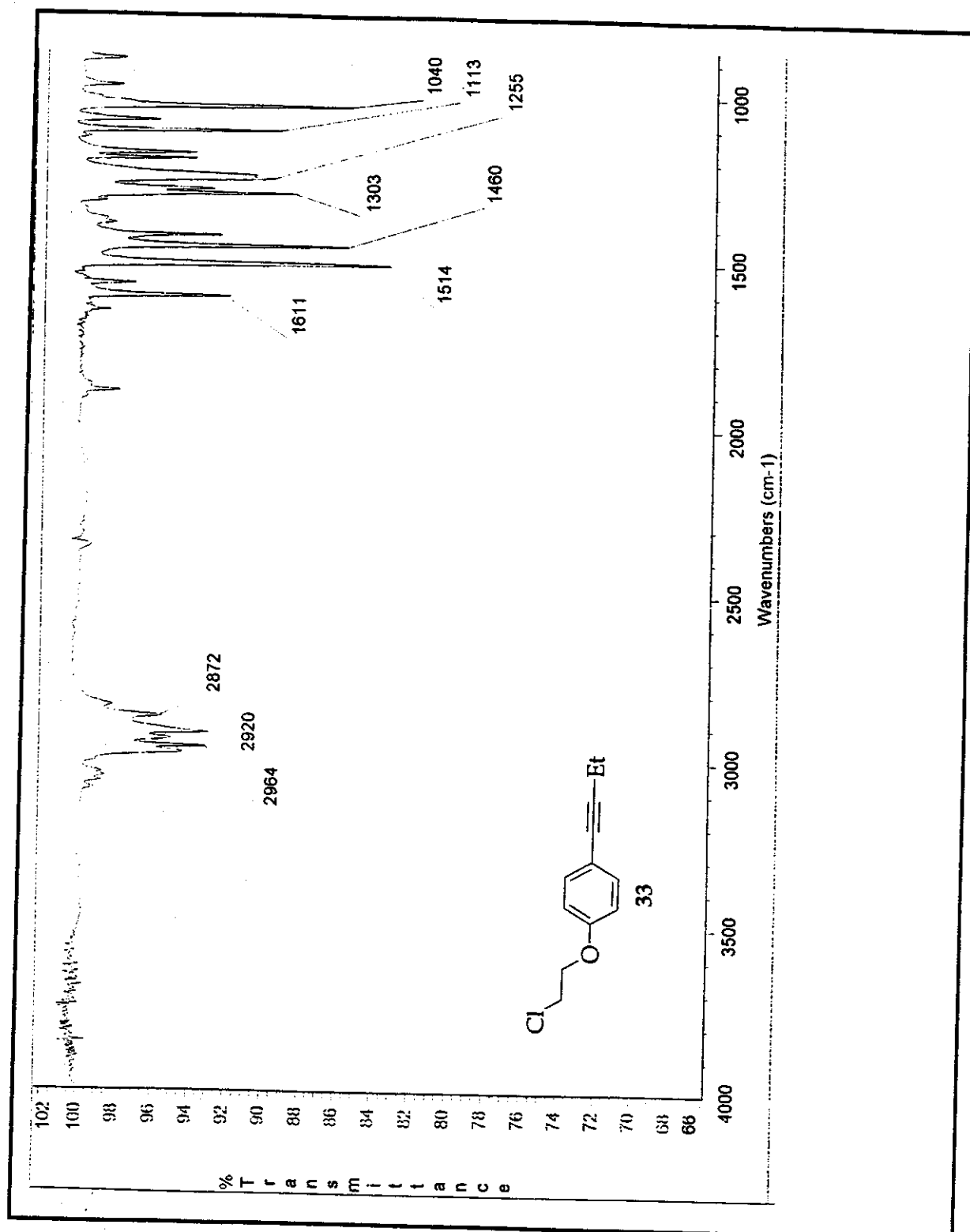


Figura 65: Espectro no I.V. (filme) de 33.

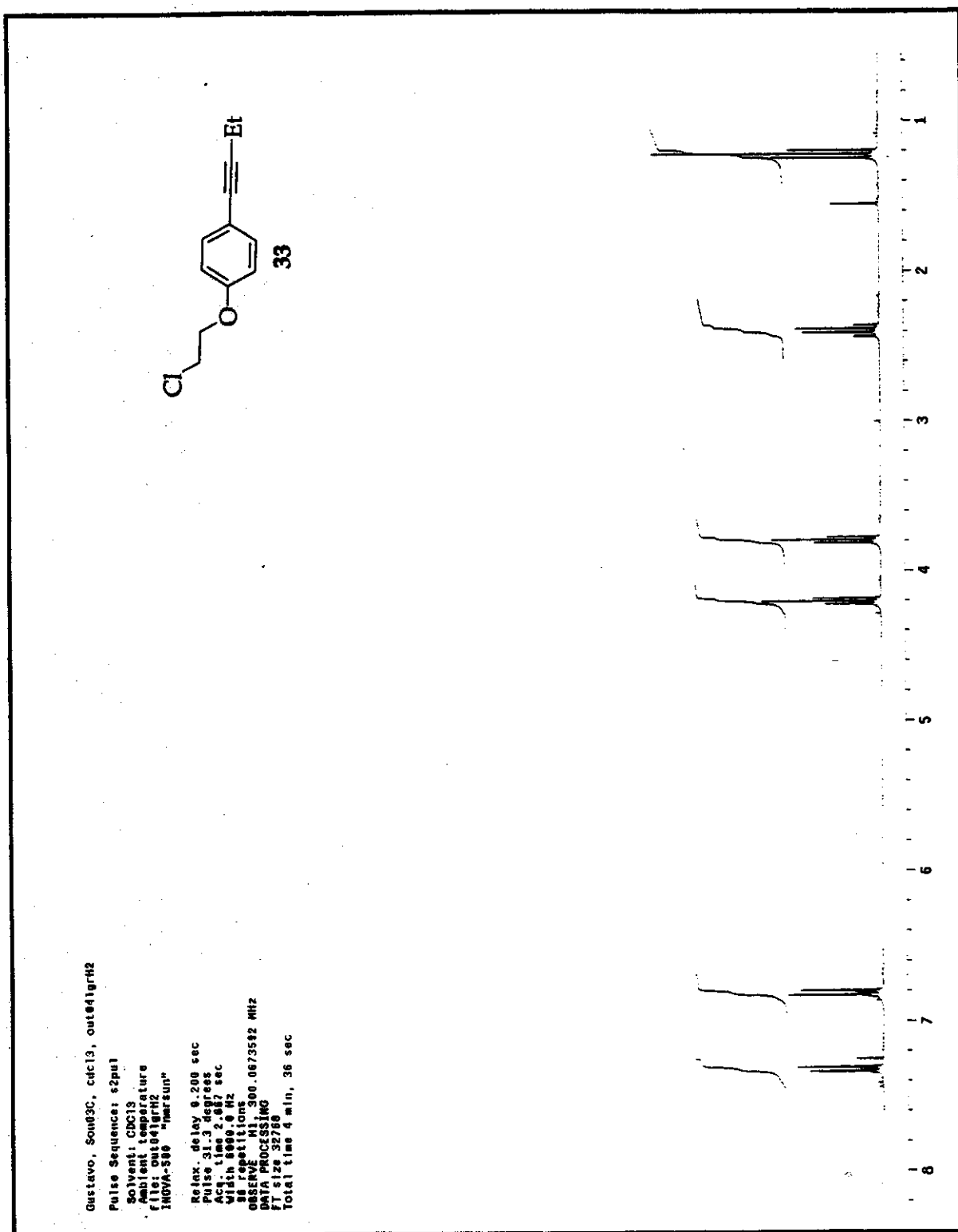


Figura 66: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) de 33.

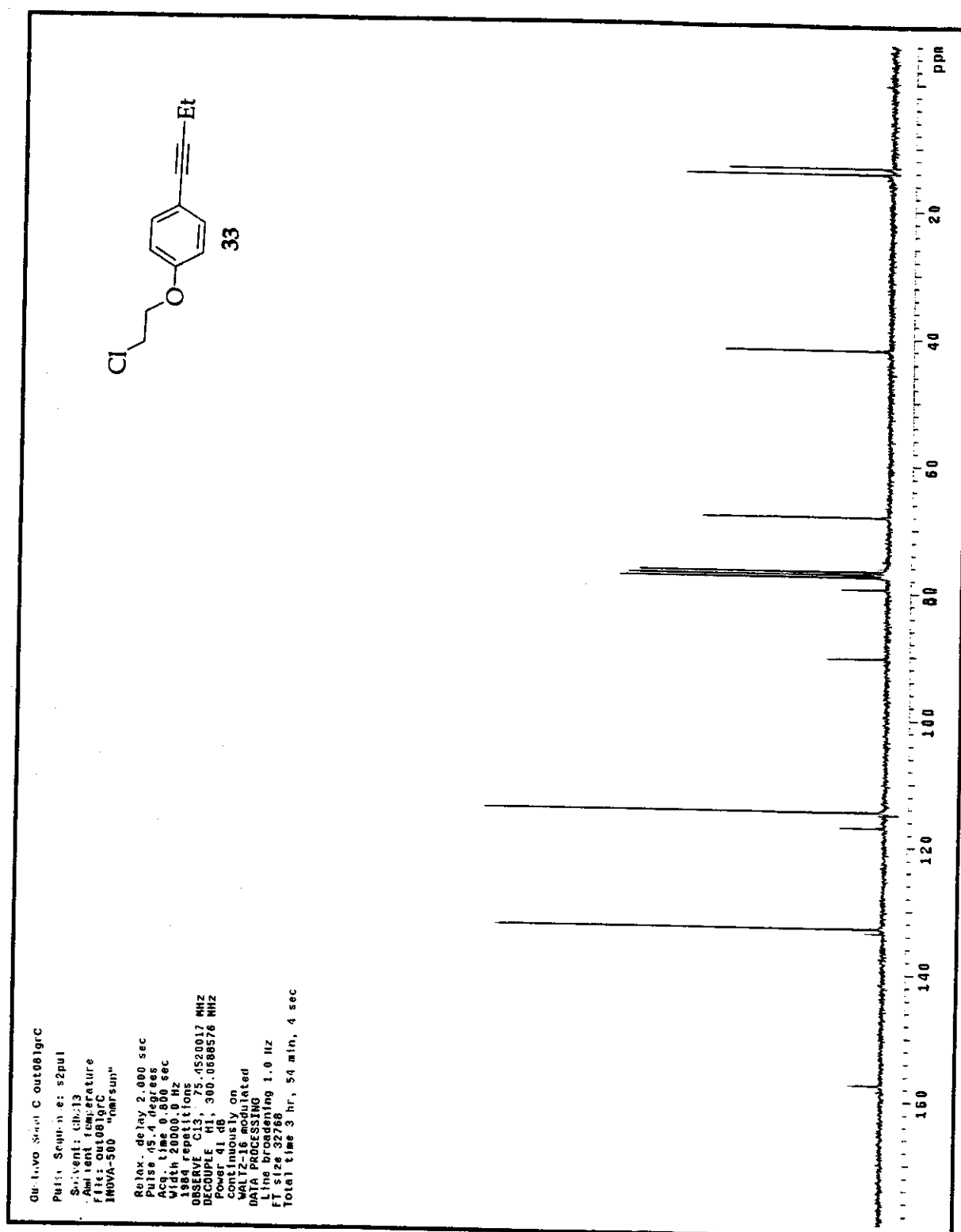


Figura 67: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) de 33.

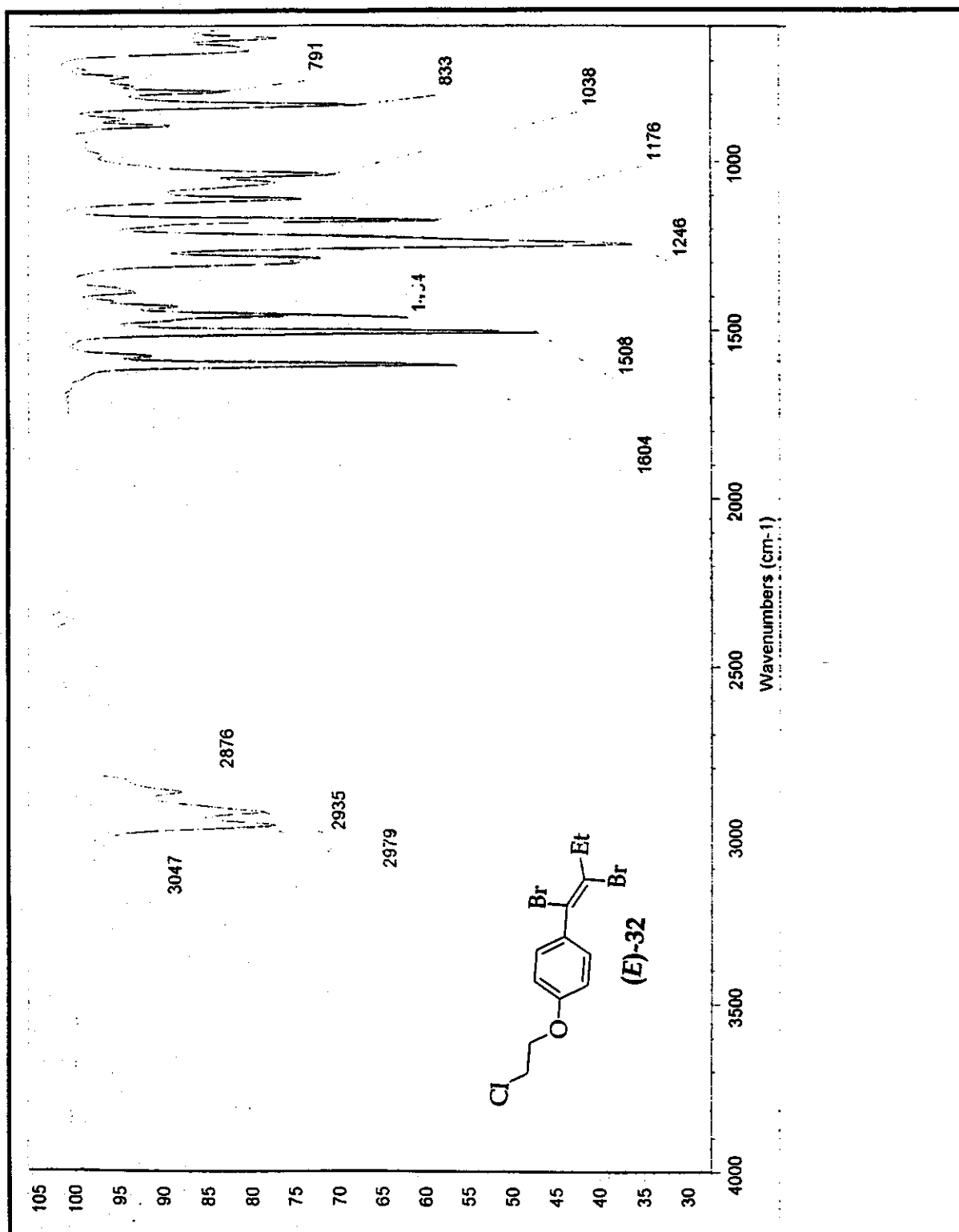


Figura 68: Espectro no I.V. (filme) de (E)-32.

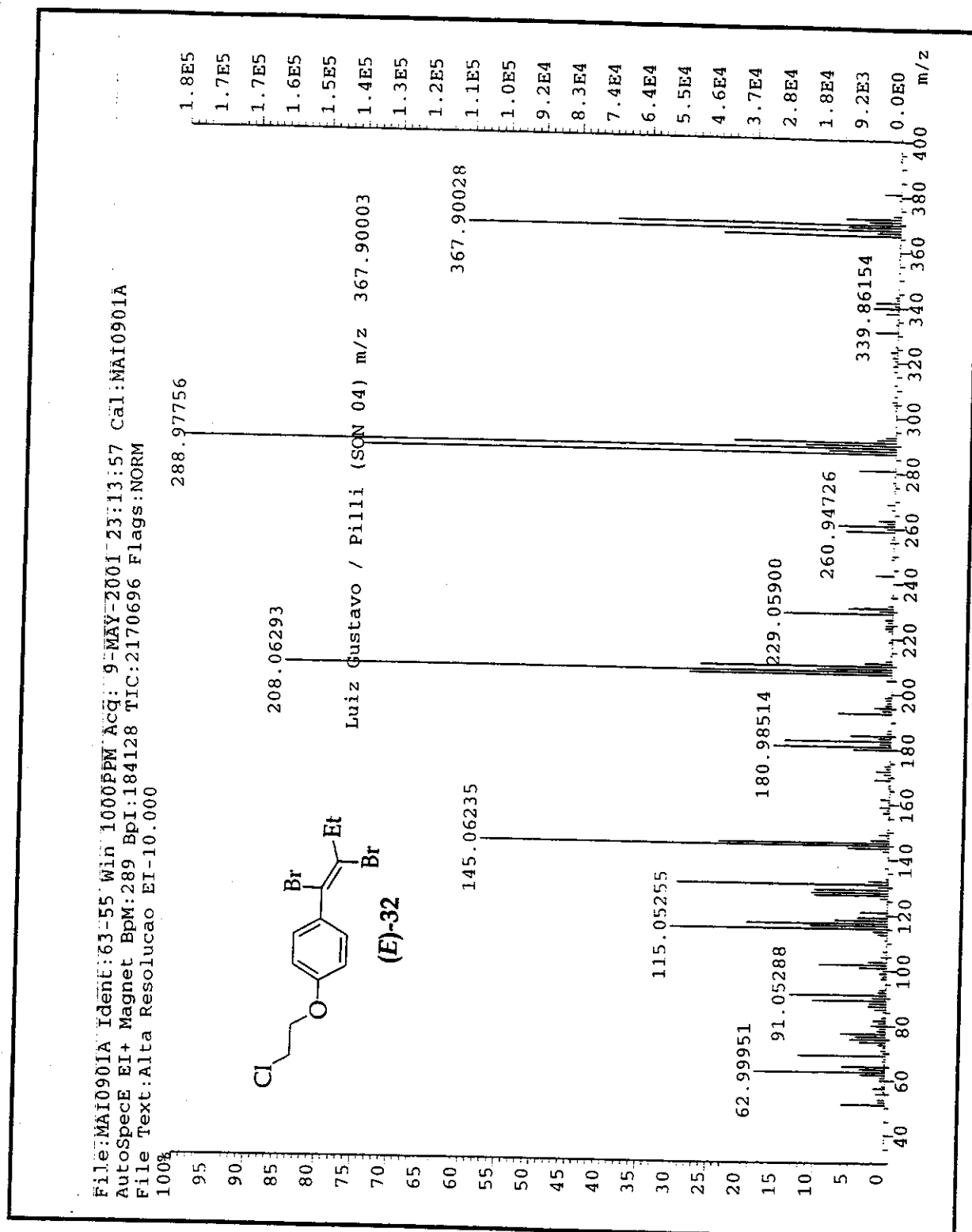


Figura 69: Espectro de EMAR (IE) de (E)-32.

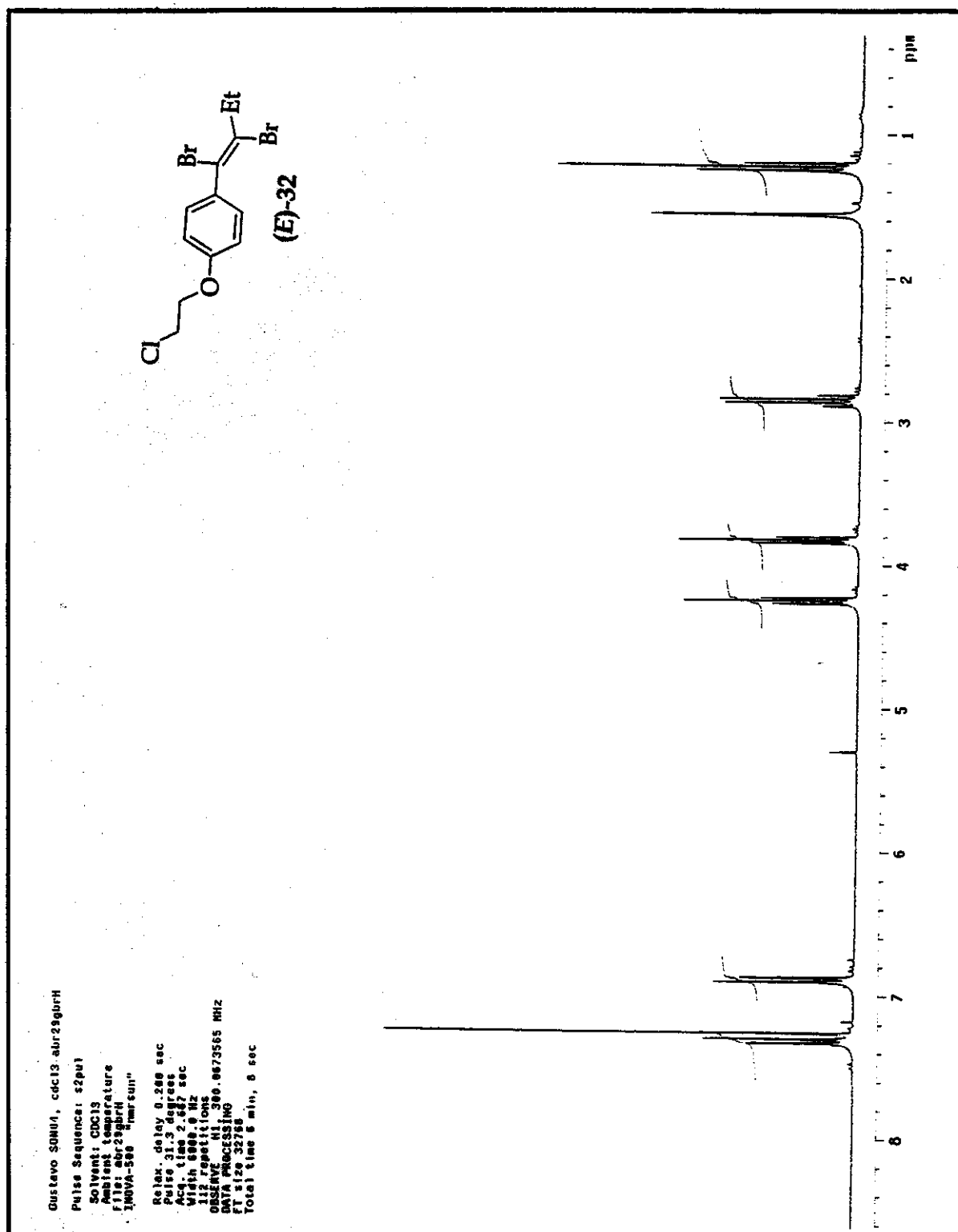


Figura 70: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) de (E)-32.

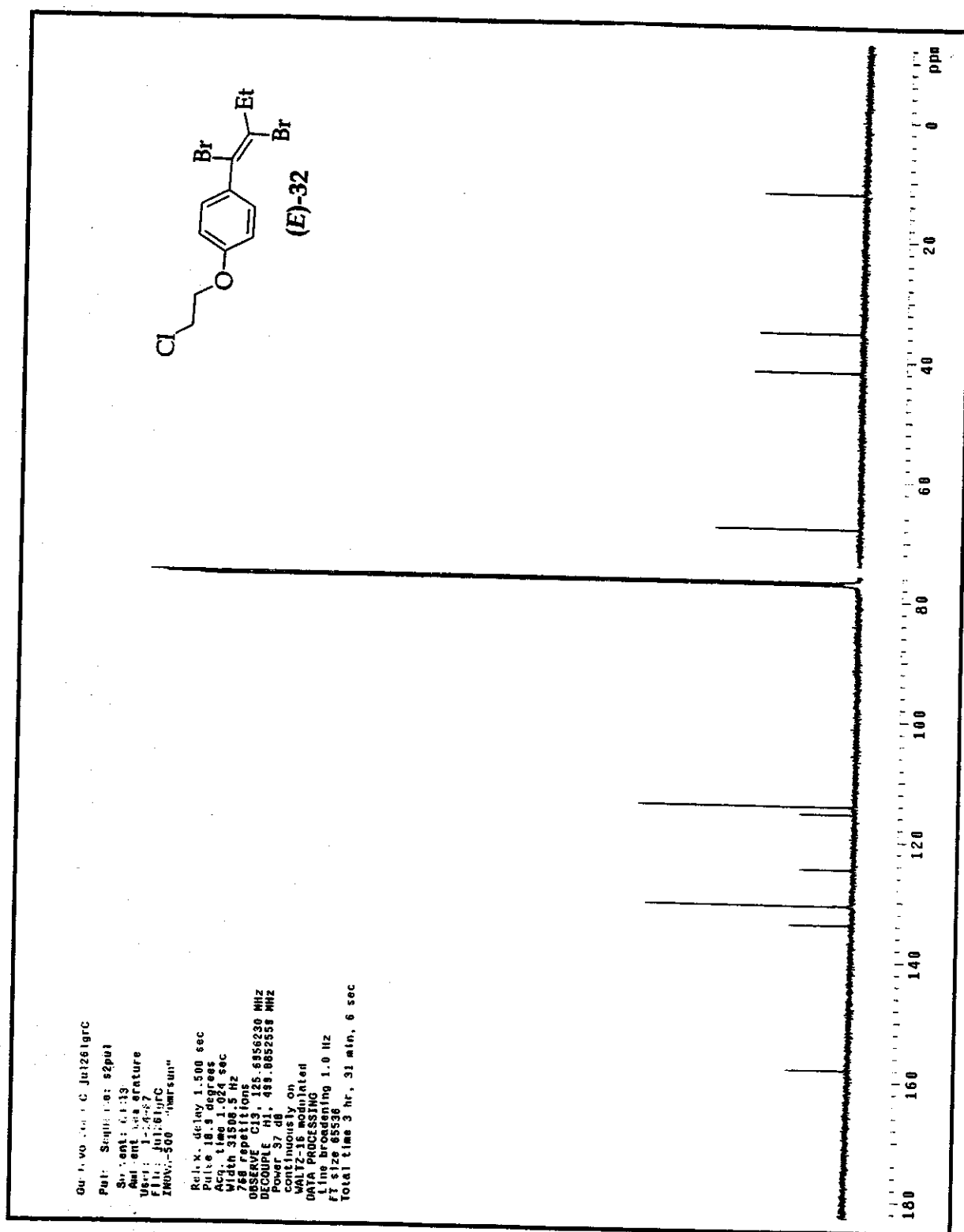


Figura 71: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) de (E)-32.

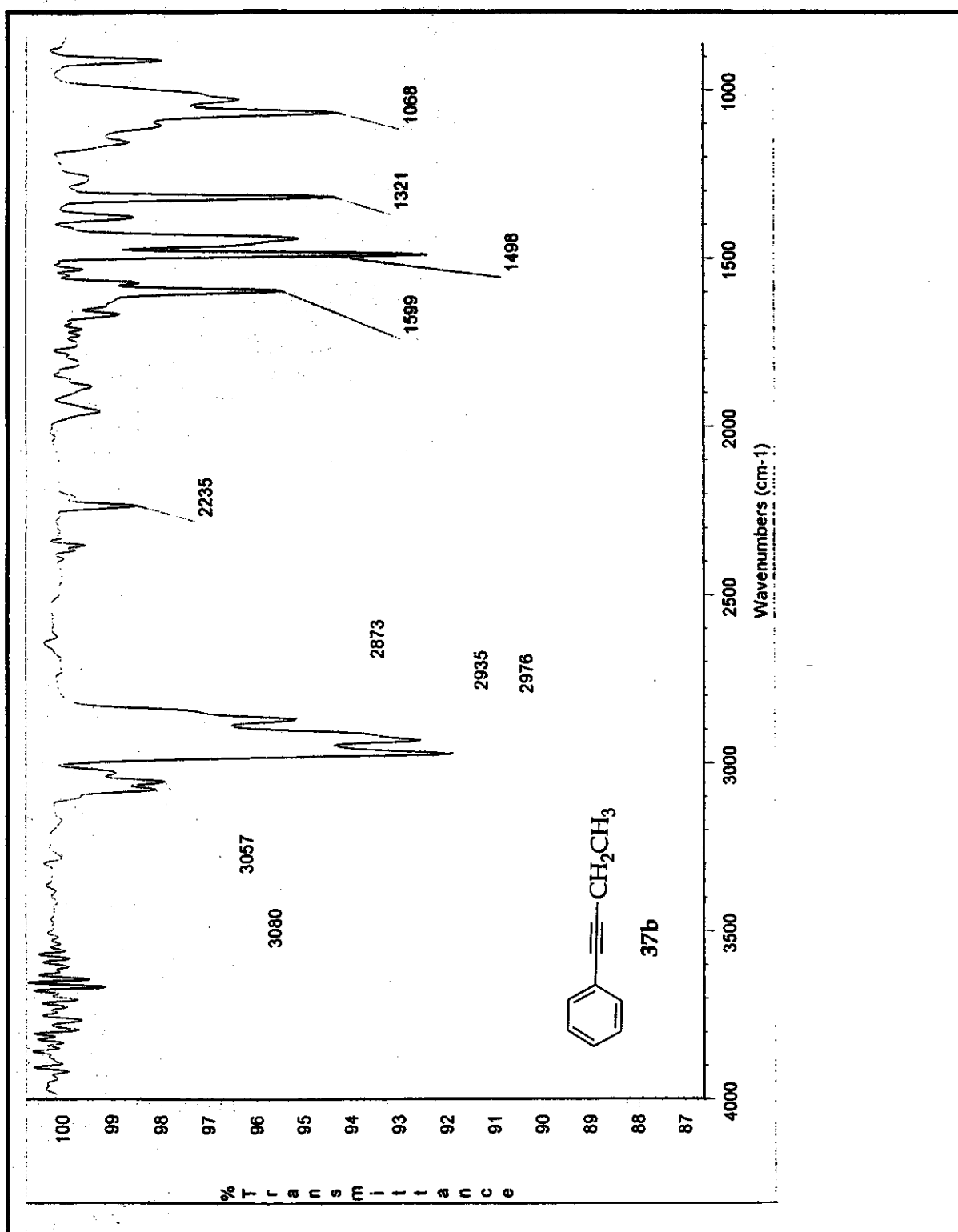


Figura 72: Espectro no I.V. (filme) de 37b.

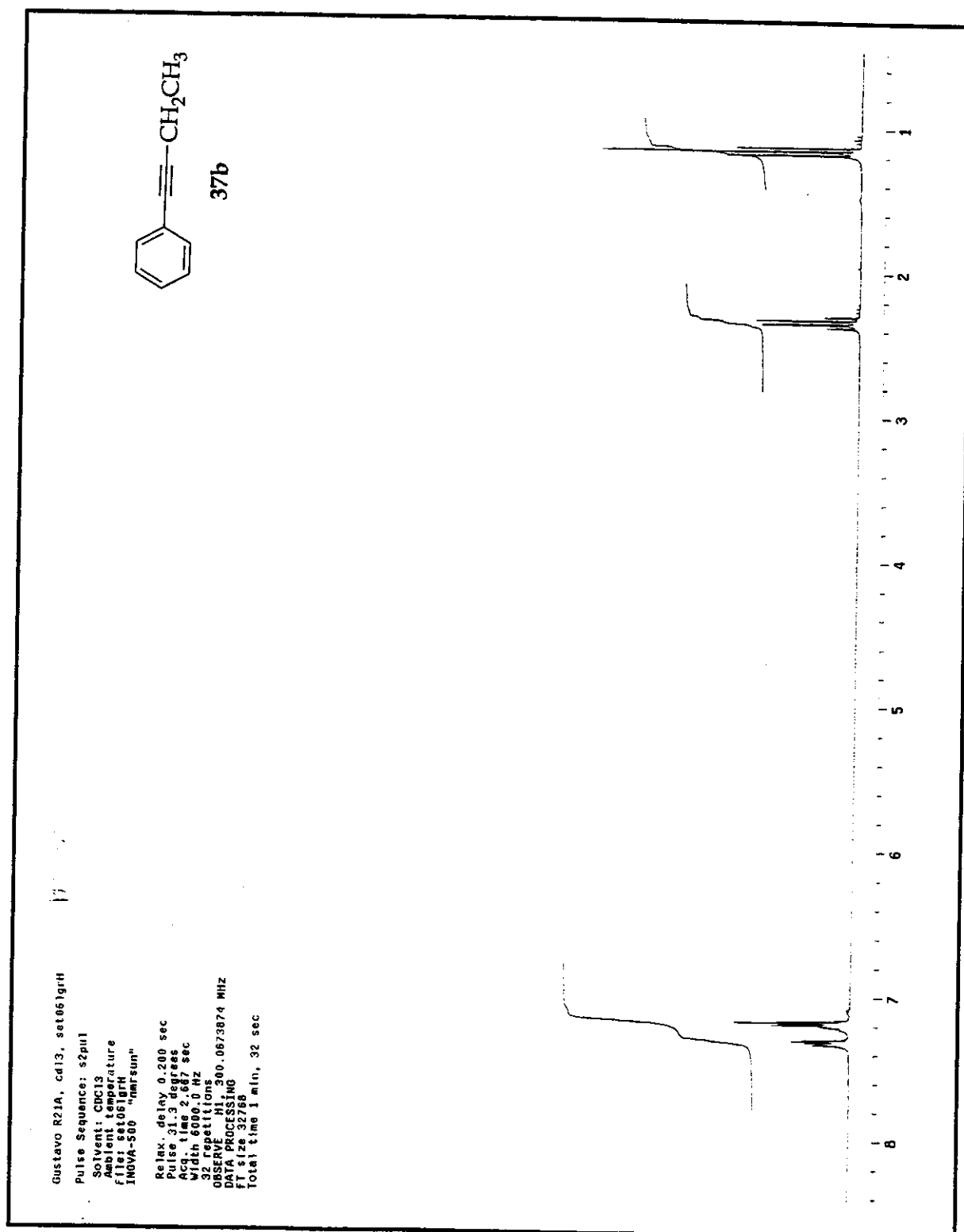


Figura 73: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) de 37b.

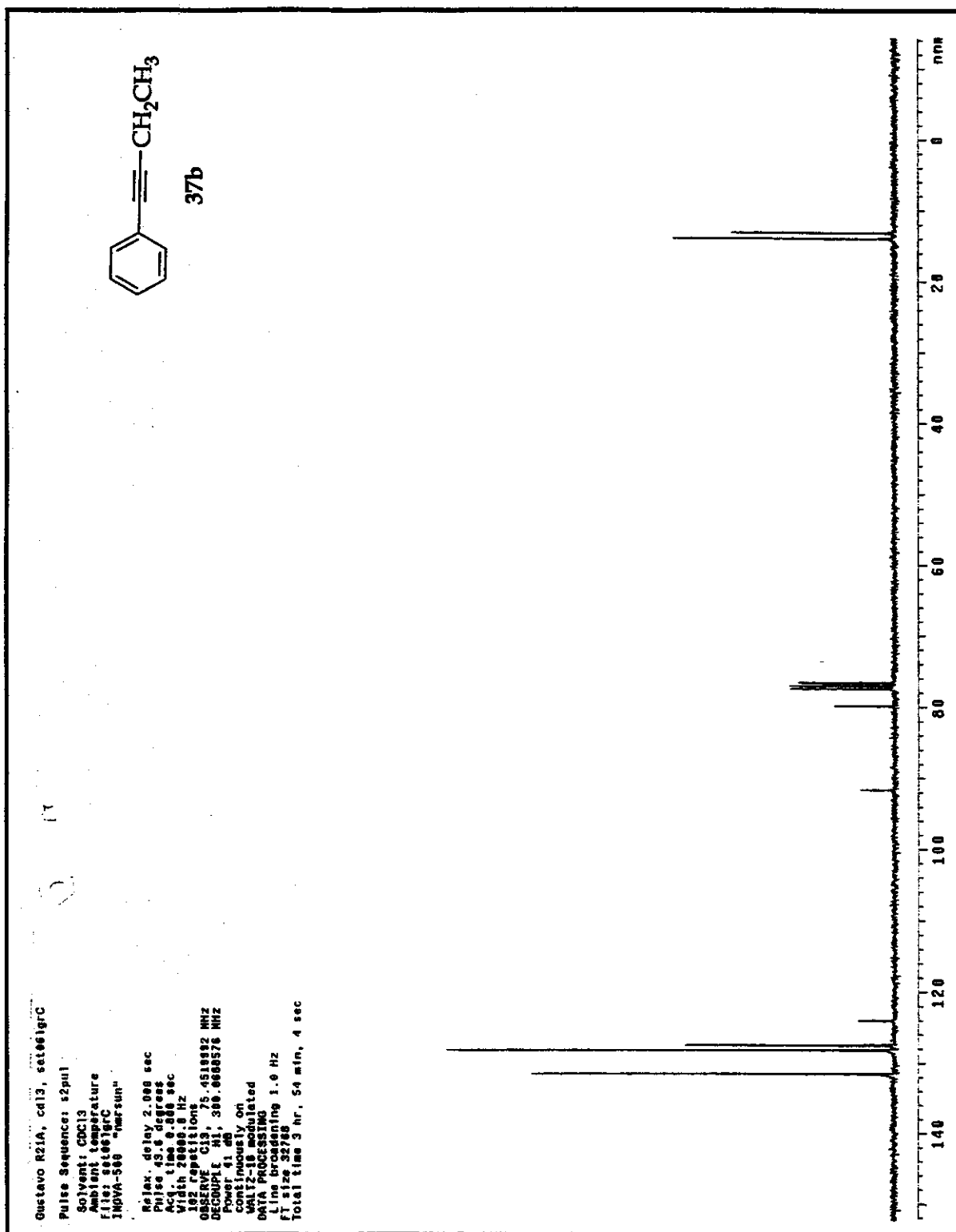


Figura 74: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) de 37b.

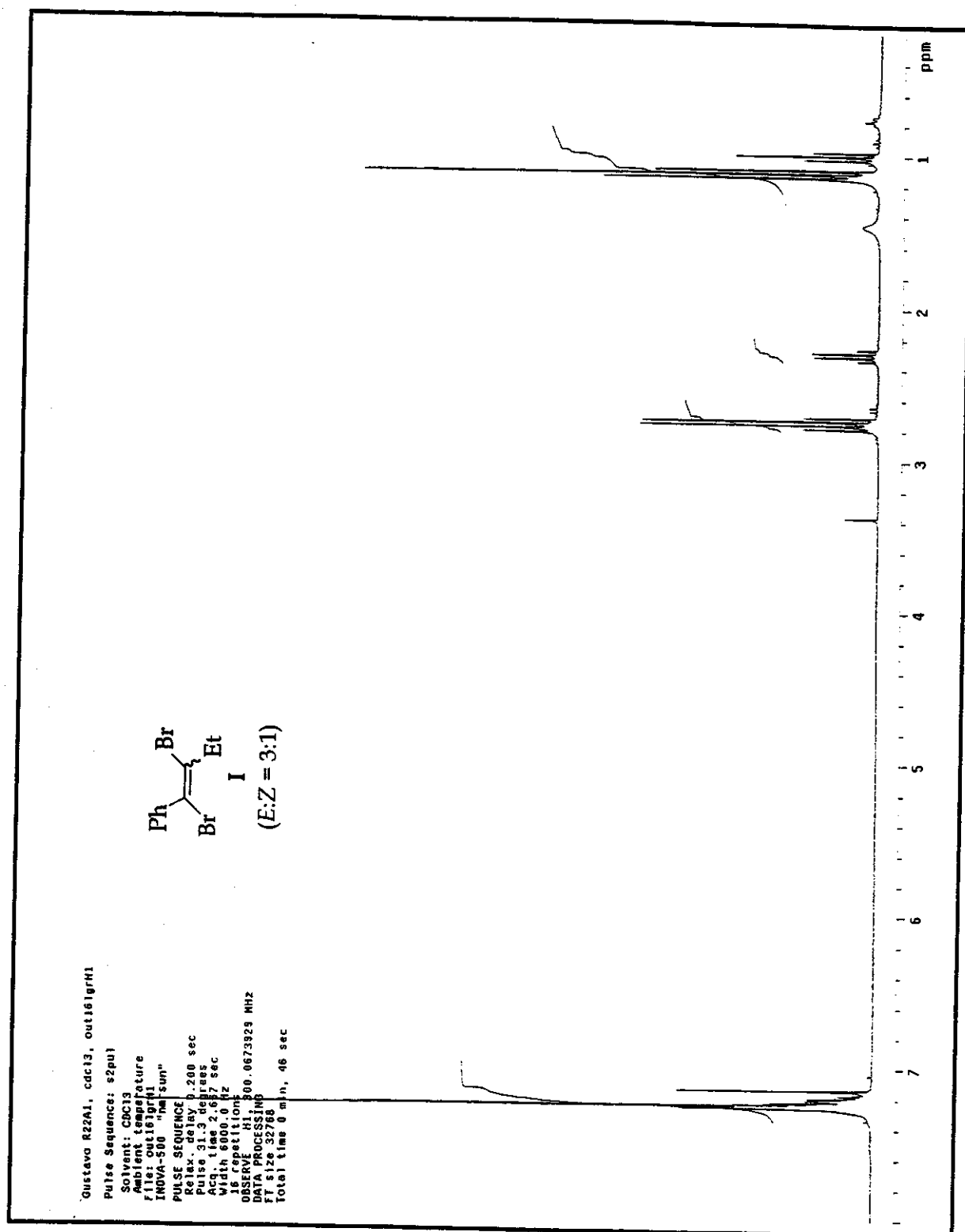


Figura 75: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃; 300 MHz) de (Z) + (E)-I.

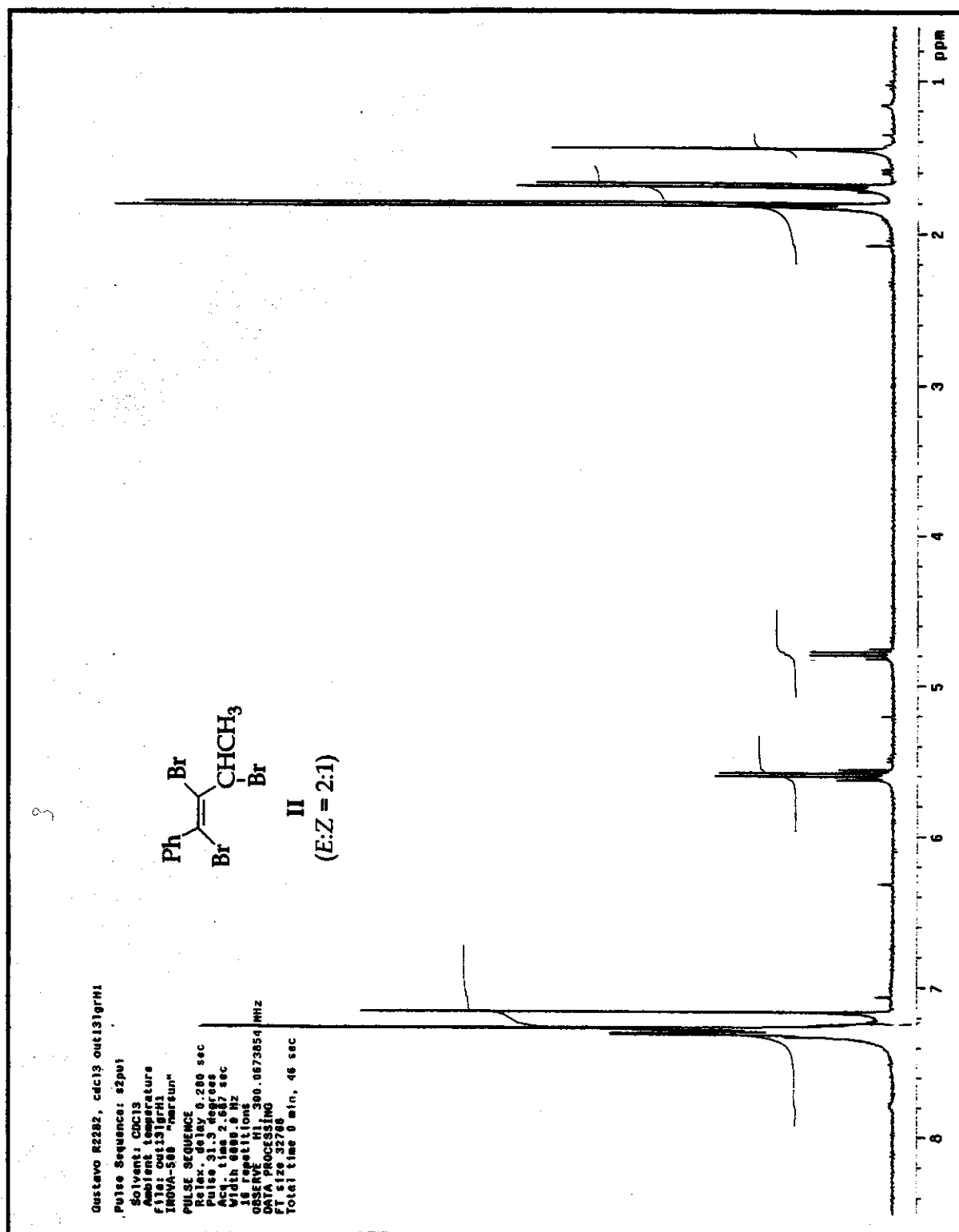


Figura 76: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) de (Z) + (E)-II.

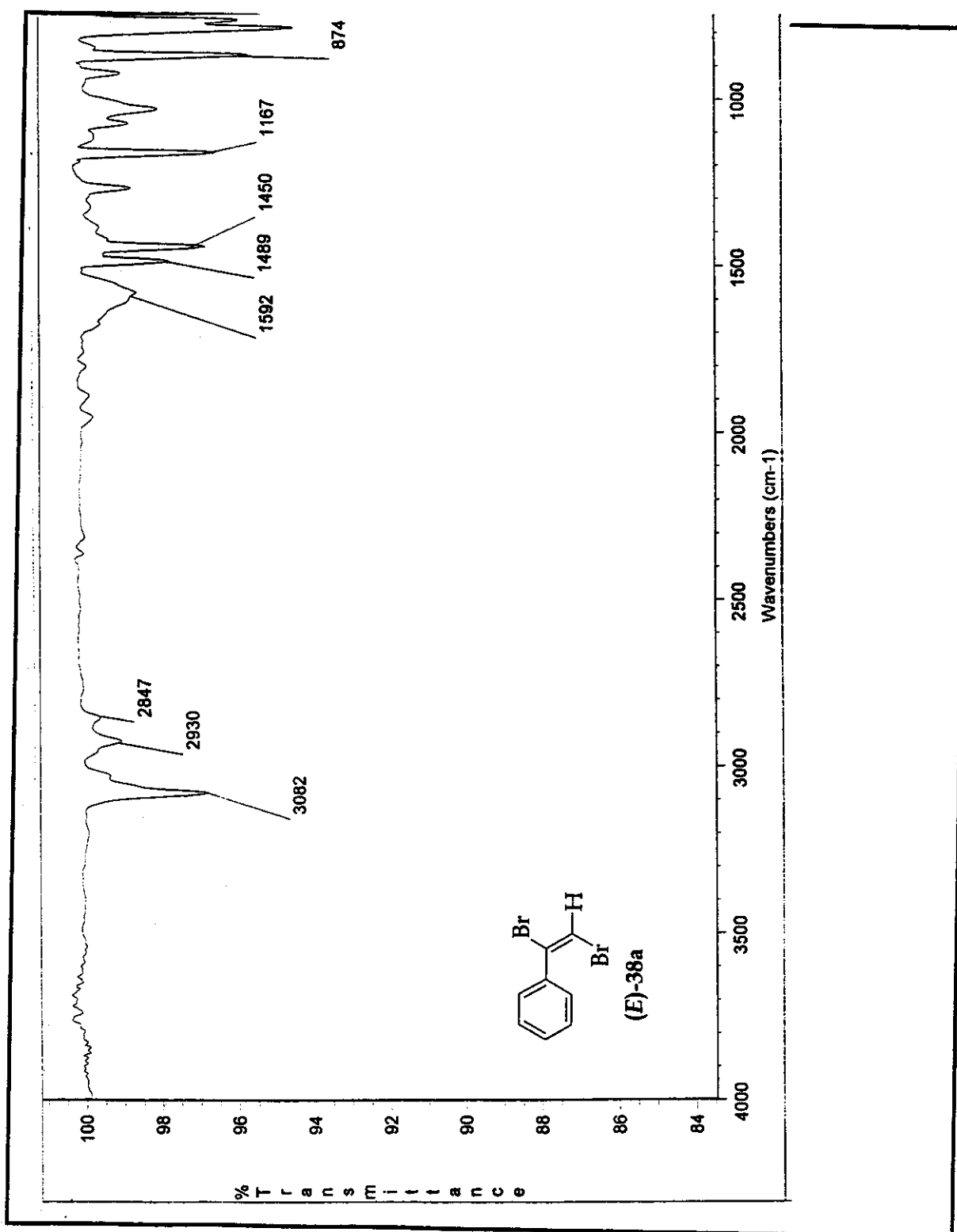


Figura 77: Espectro no I.V. (filme) de (E)-38a.

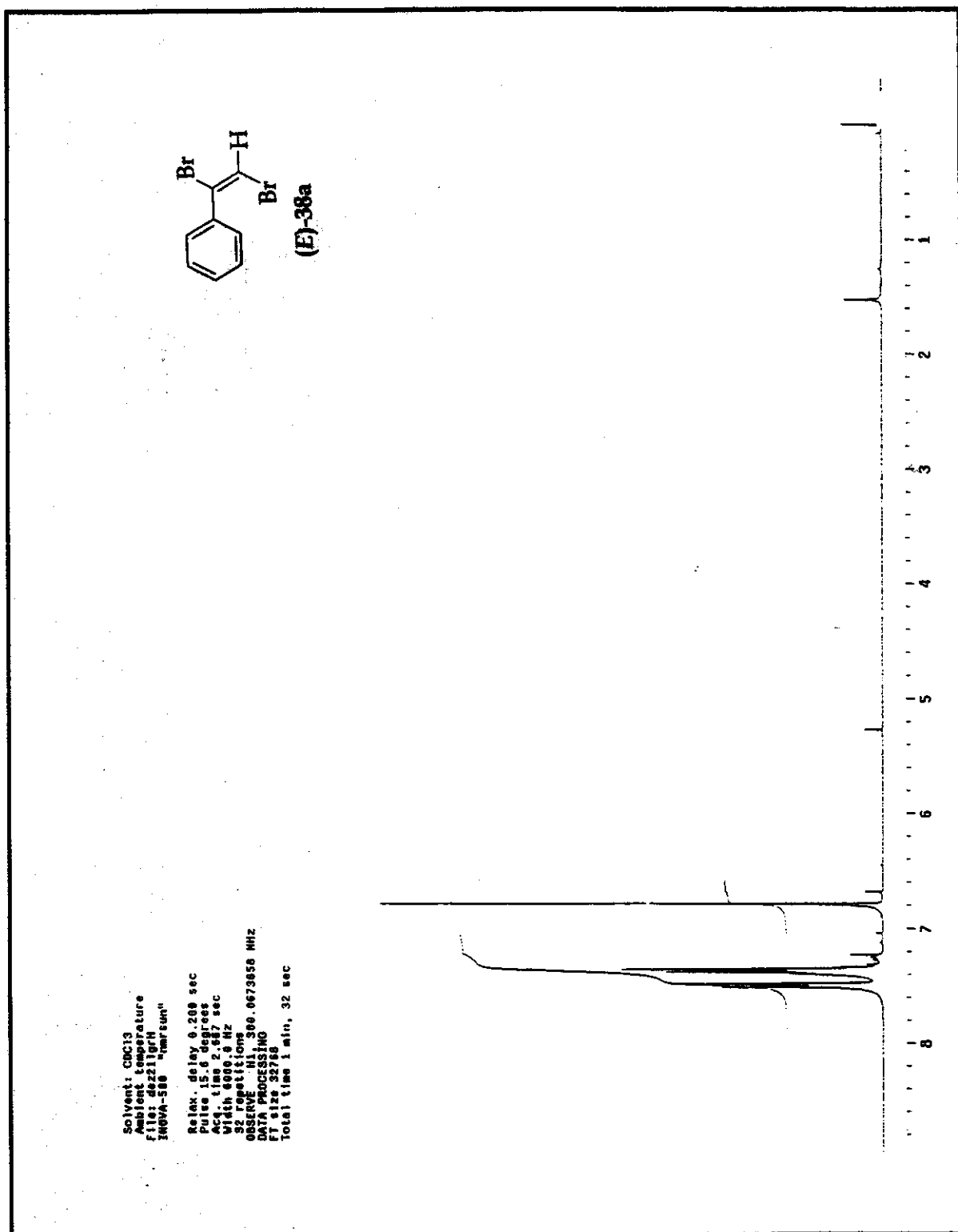


Figura 78: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃; 300 MHz) de (E)-38a.

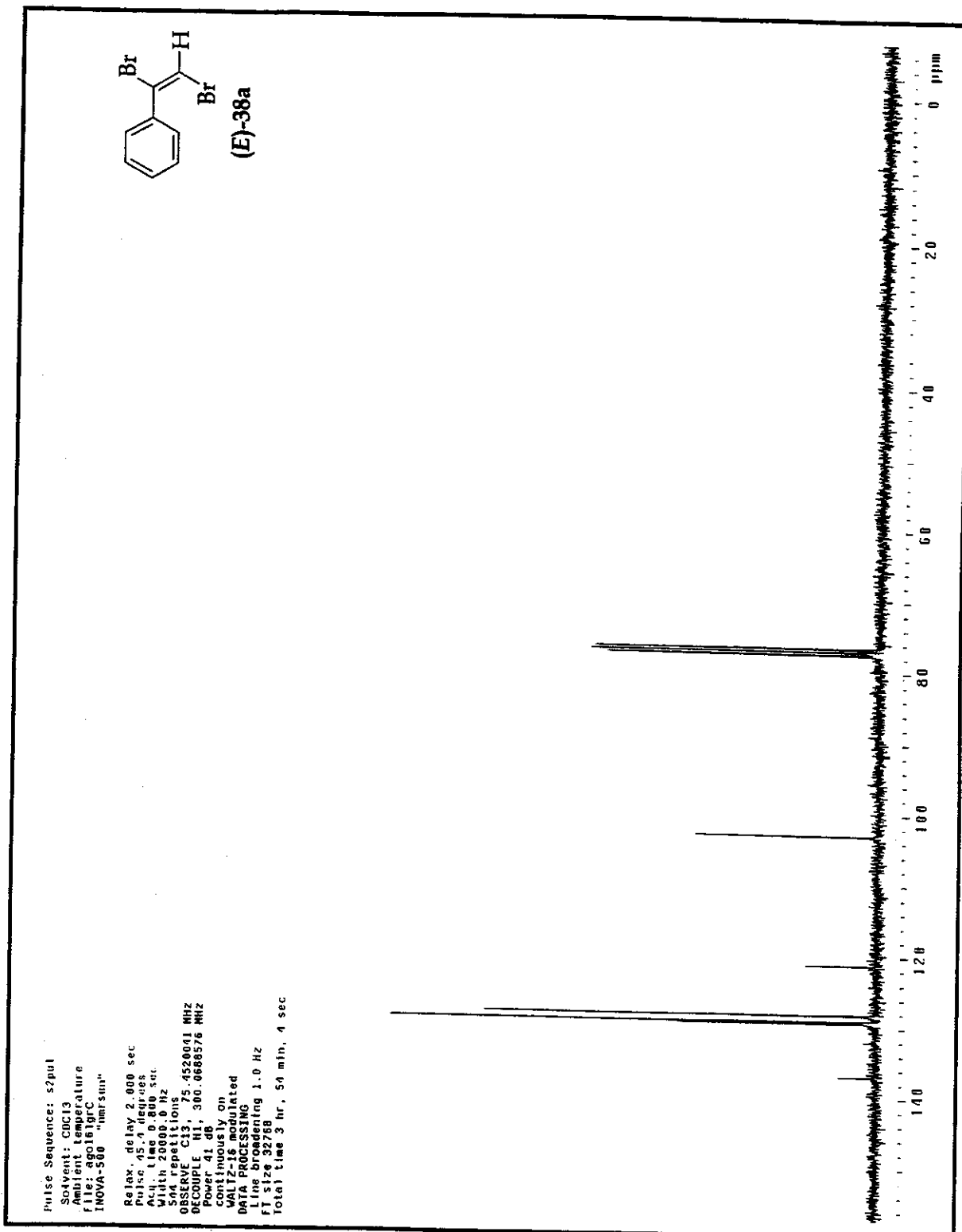


Figura 79: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) de (E)-38a.

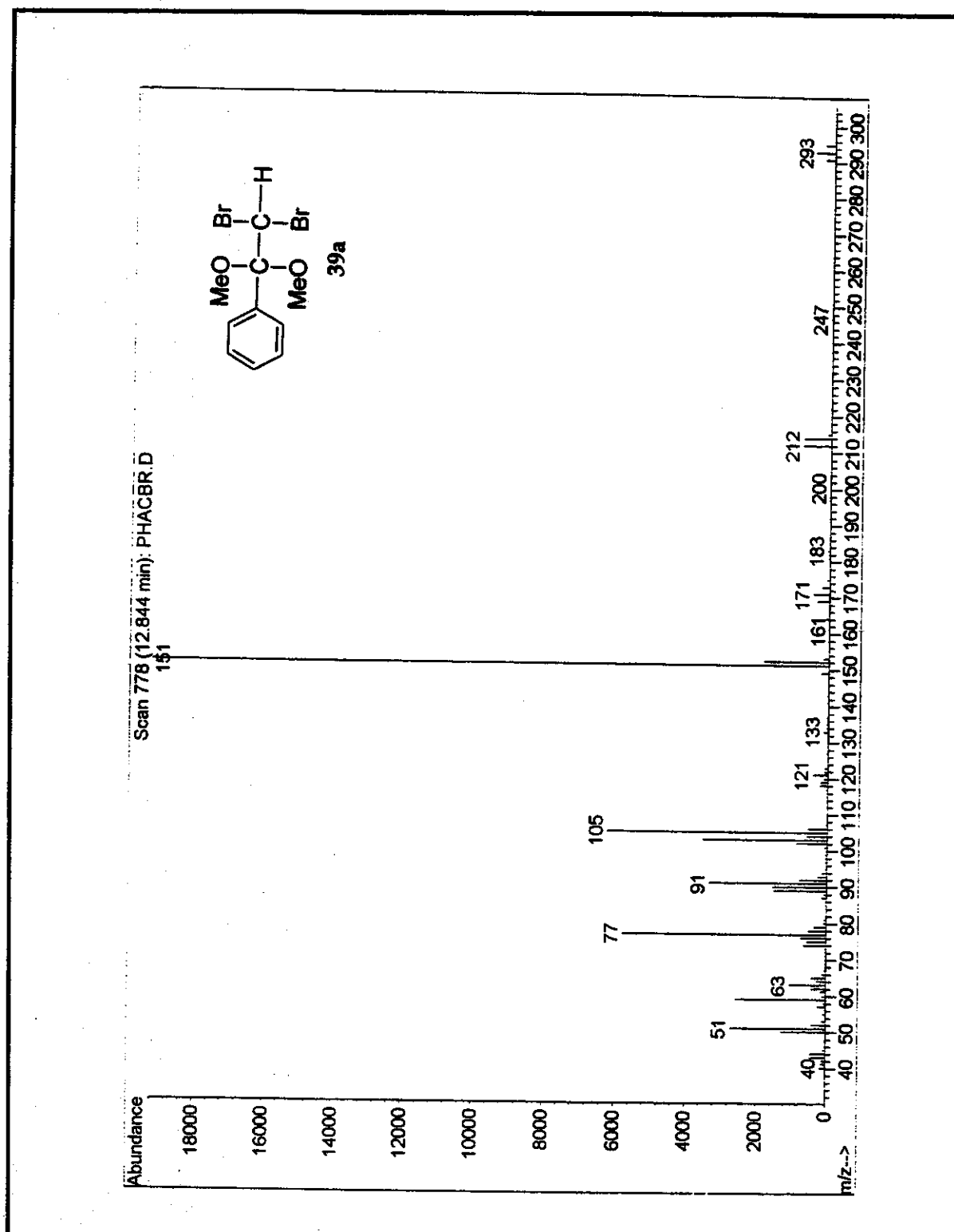


Figura 80: Espectro de EM (IE) de 39a.

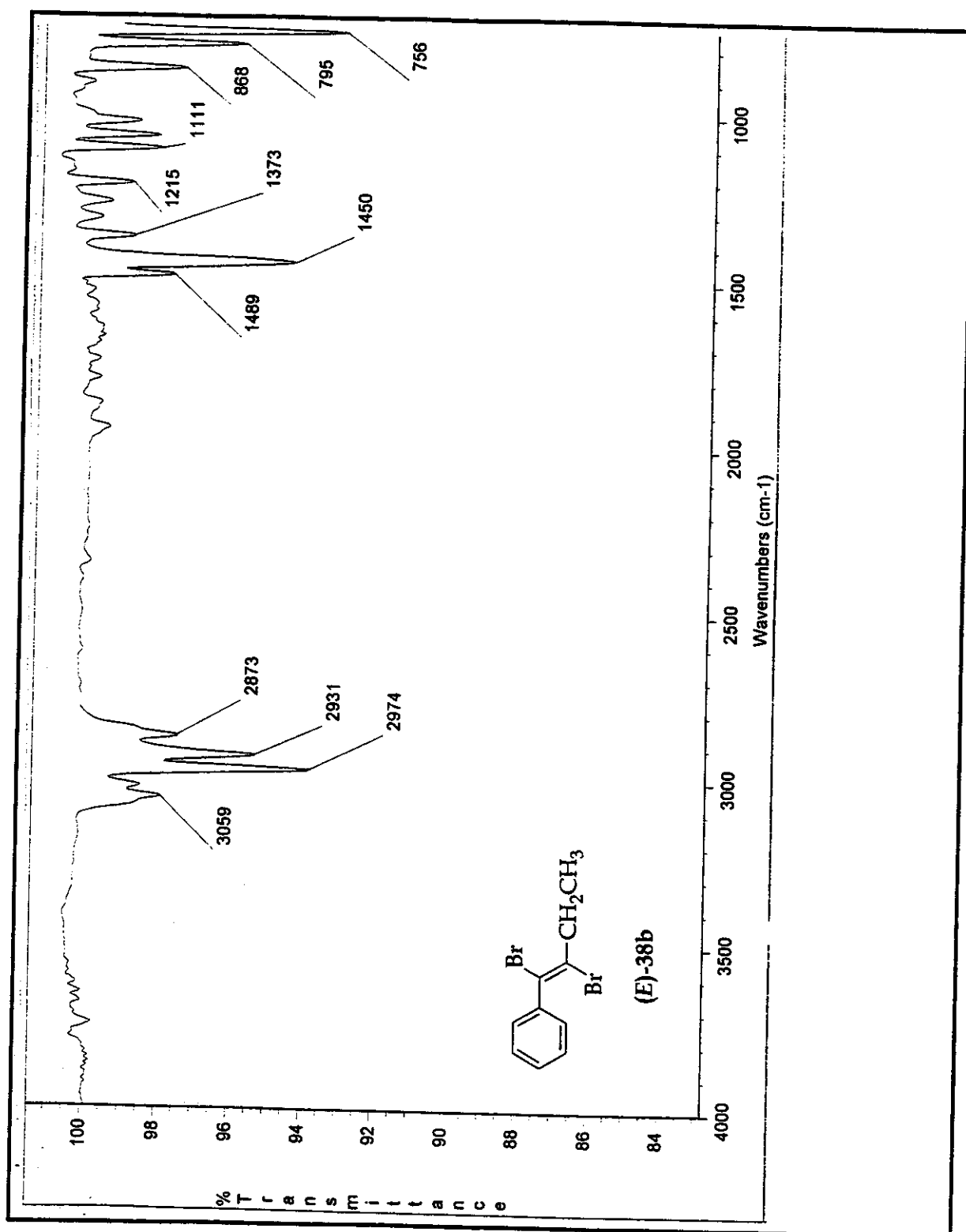


Figura 81: Espectro no I.V. (filme) de (E)-38b.

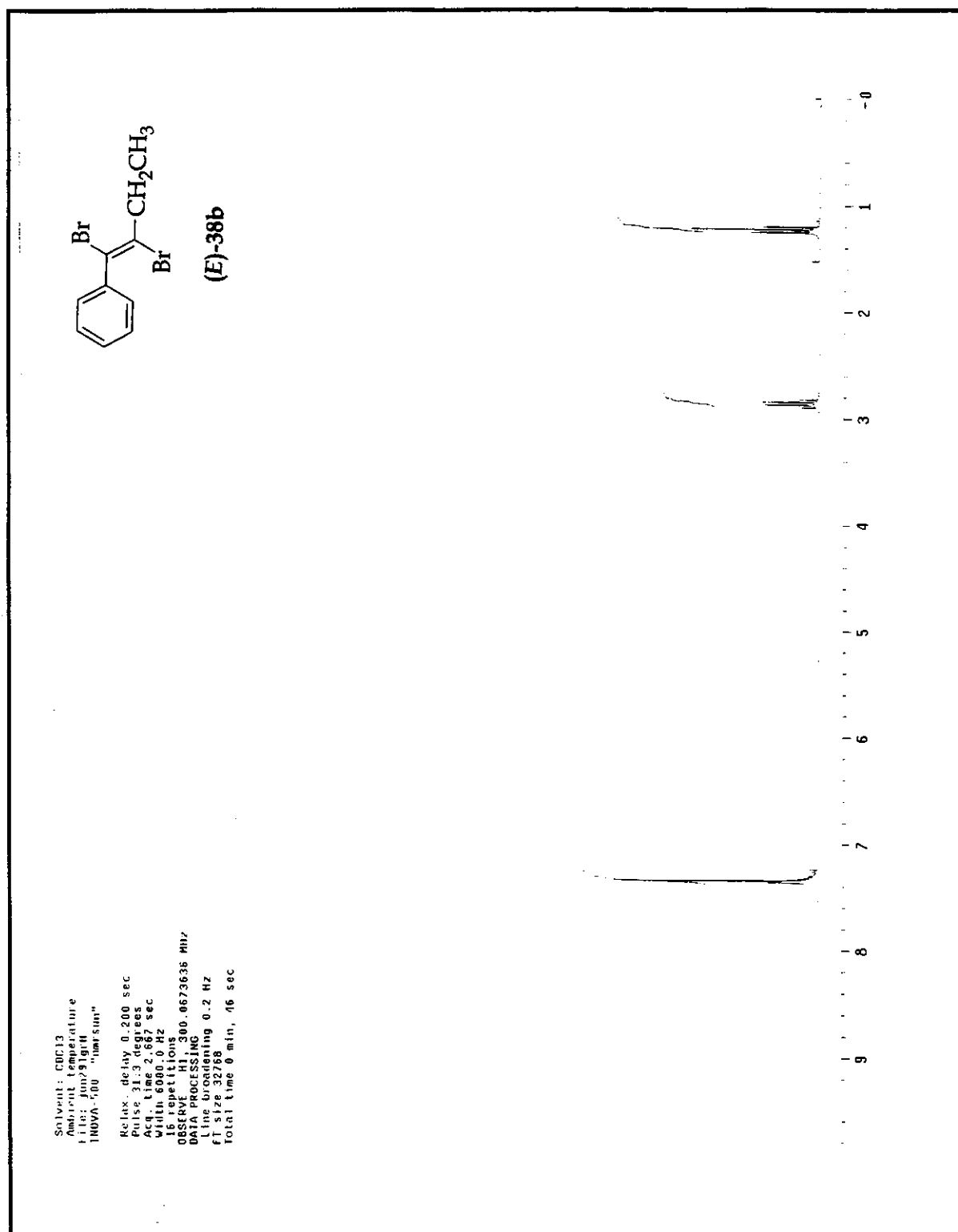


Figura 82: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃; 300 MHz) de (E)-38b.

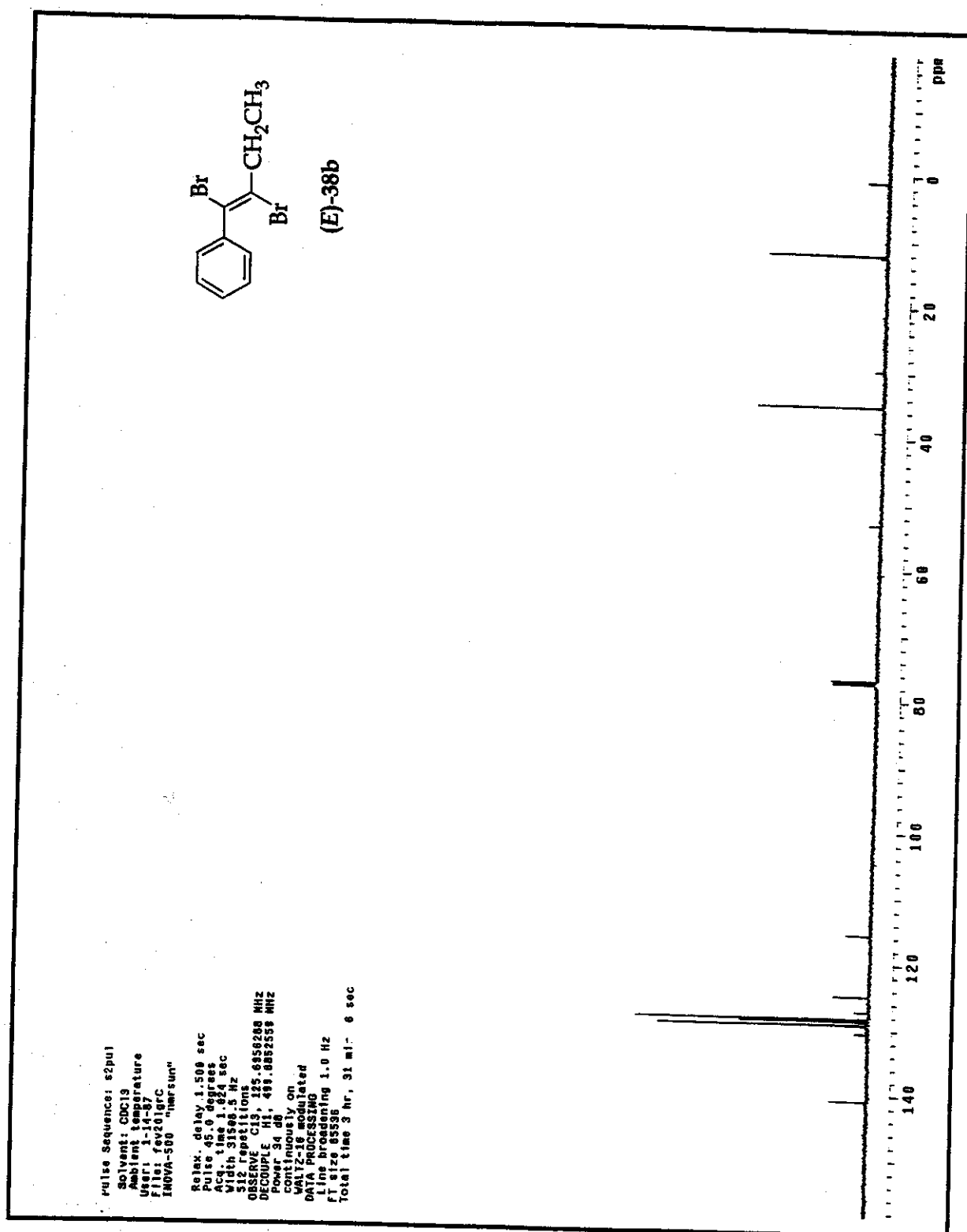


Figura 83: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) de (E)-38b.

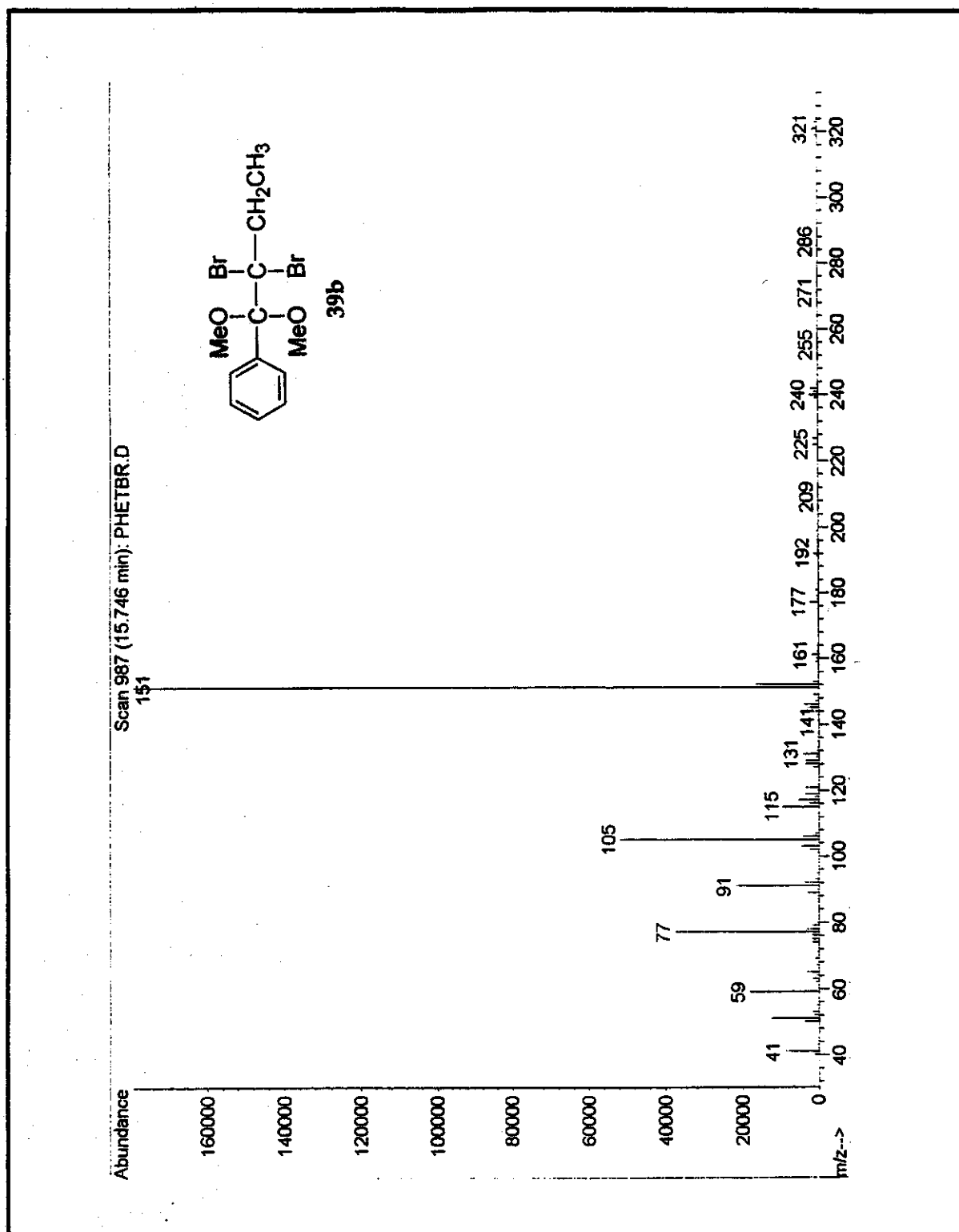


Figura 84: Espectro de EM (IE) de 39b.

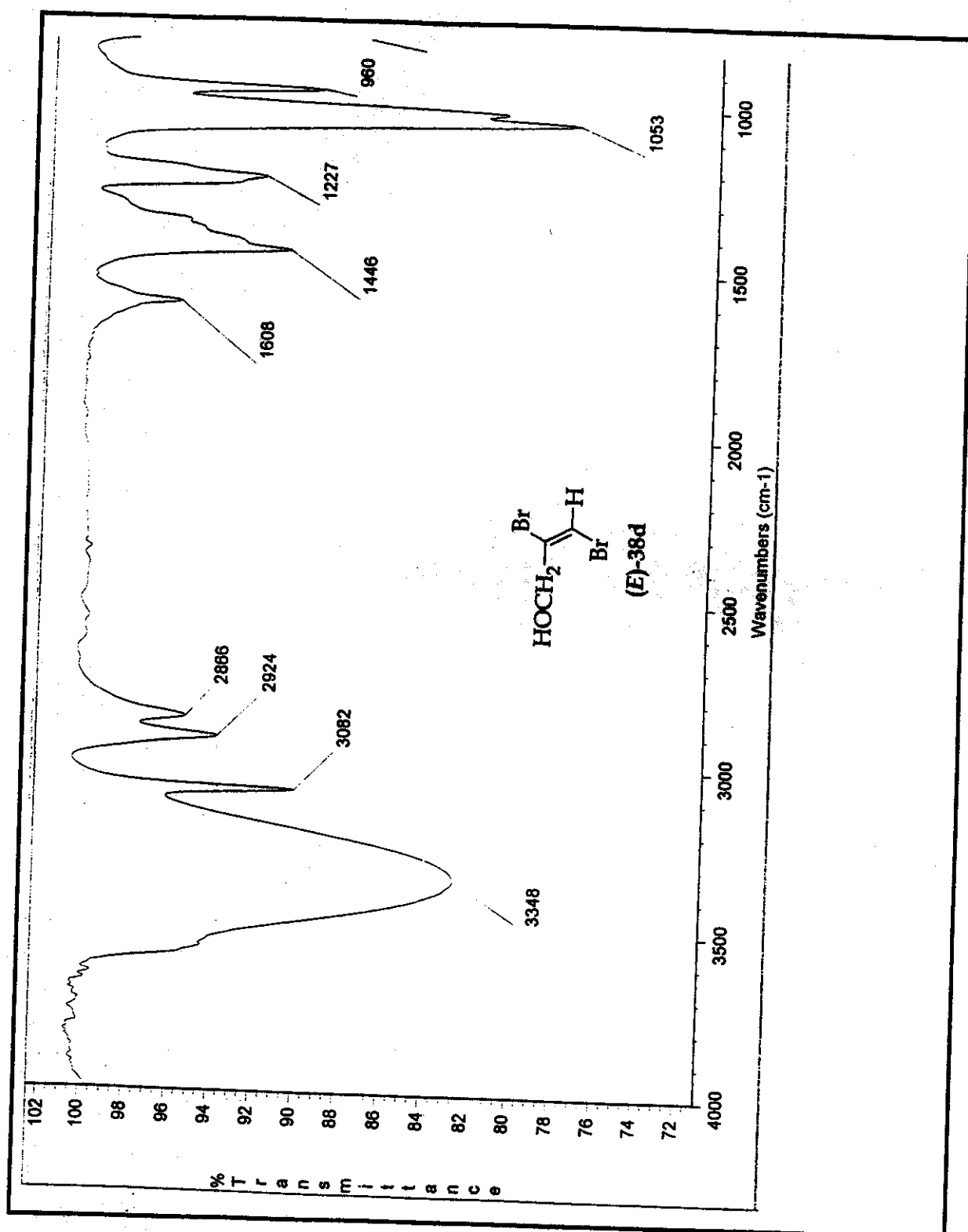


Figura 85: Espectro no I.V. (filme) de (E)-38d.

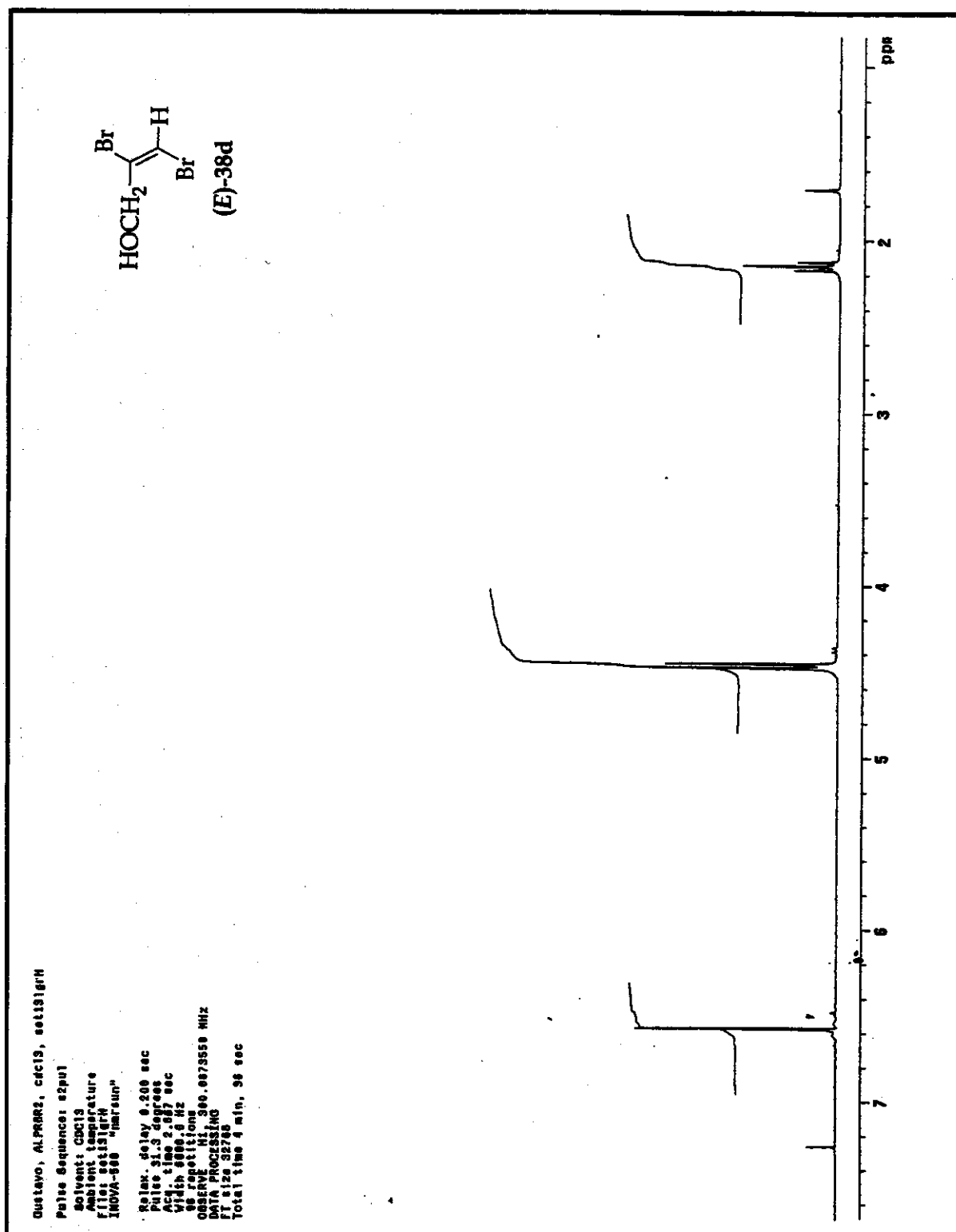


Figura 86: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) de (E)-38d.

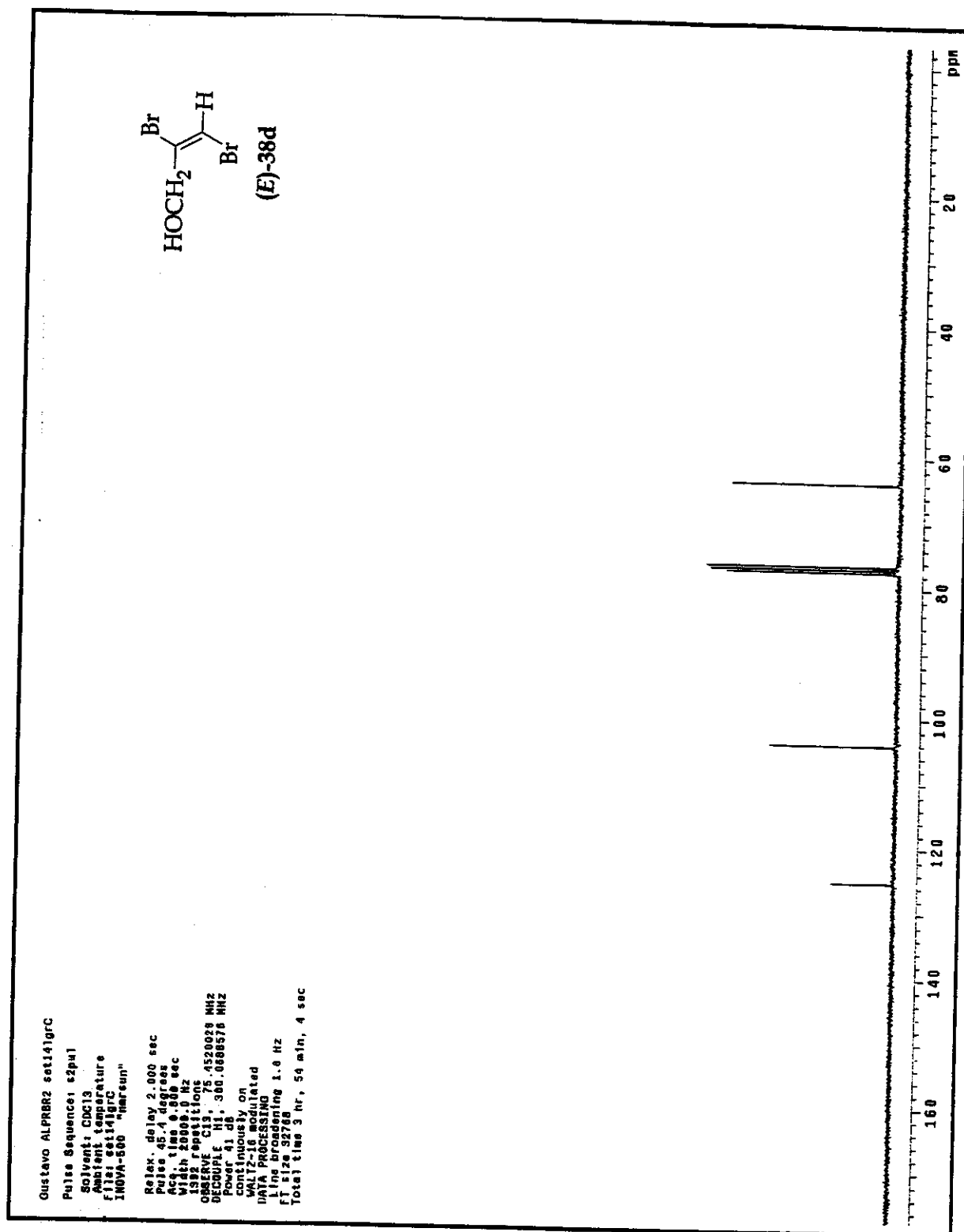


Figura 87: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) de (E)-38d.

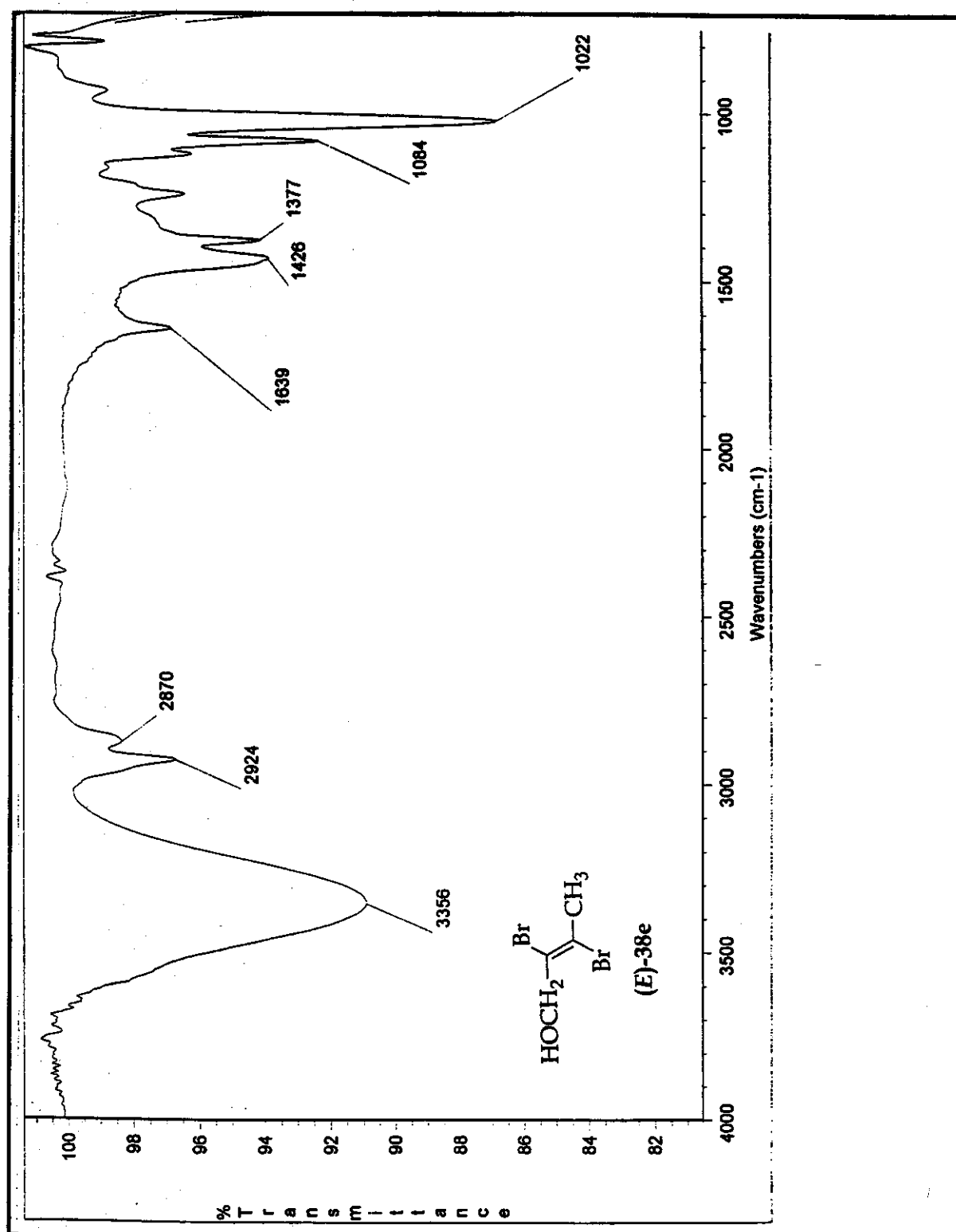


Figura 88: Espectro no I.V. (filme) de (E)-38e.

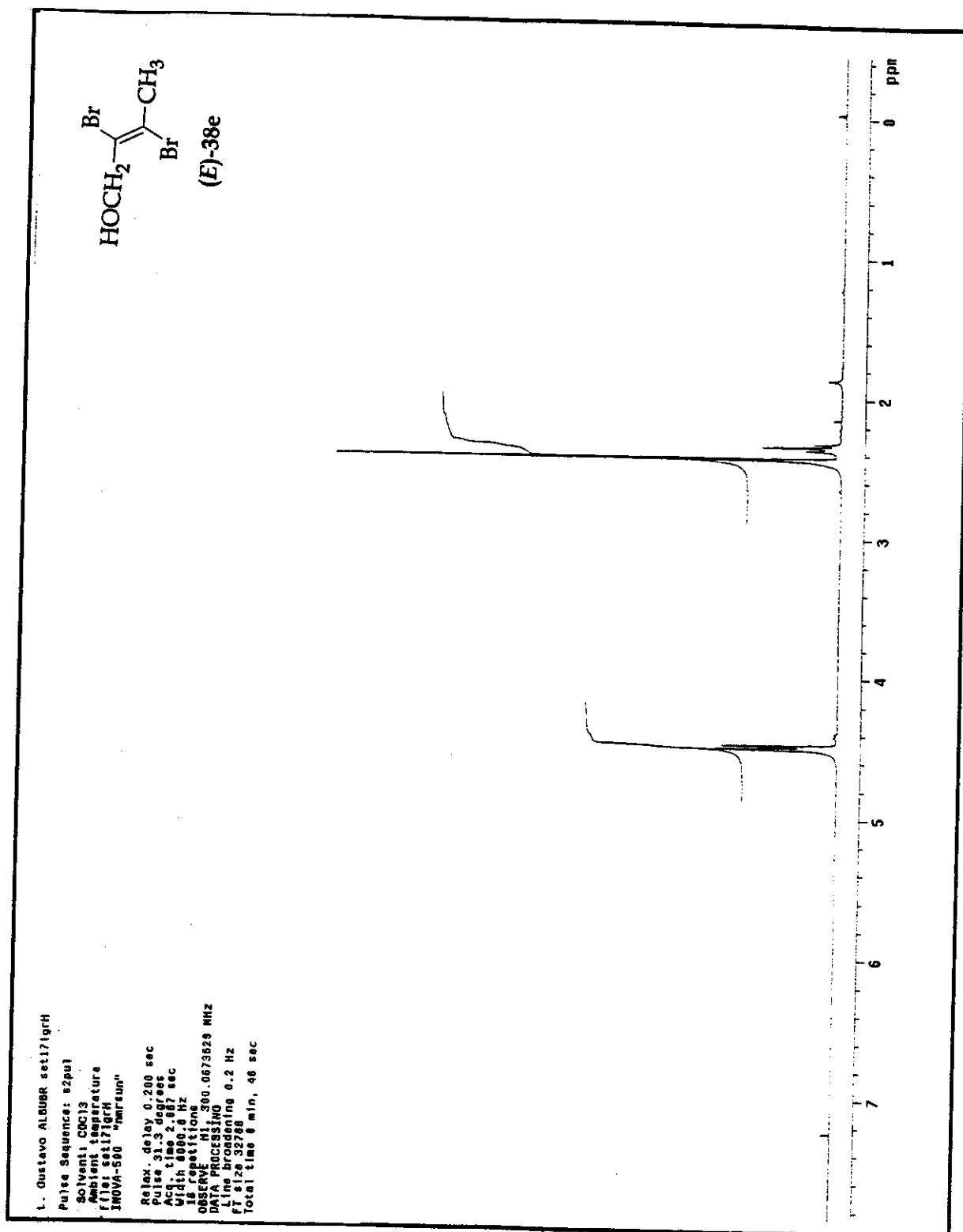


Figura 89: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) de (E)-38e.

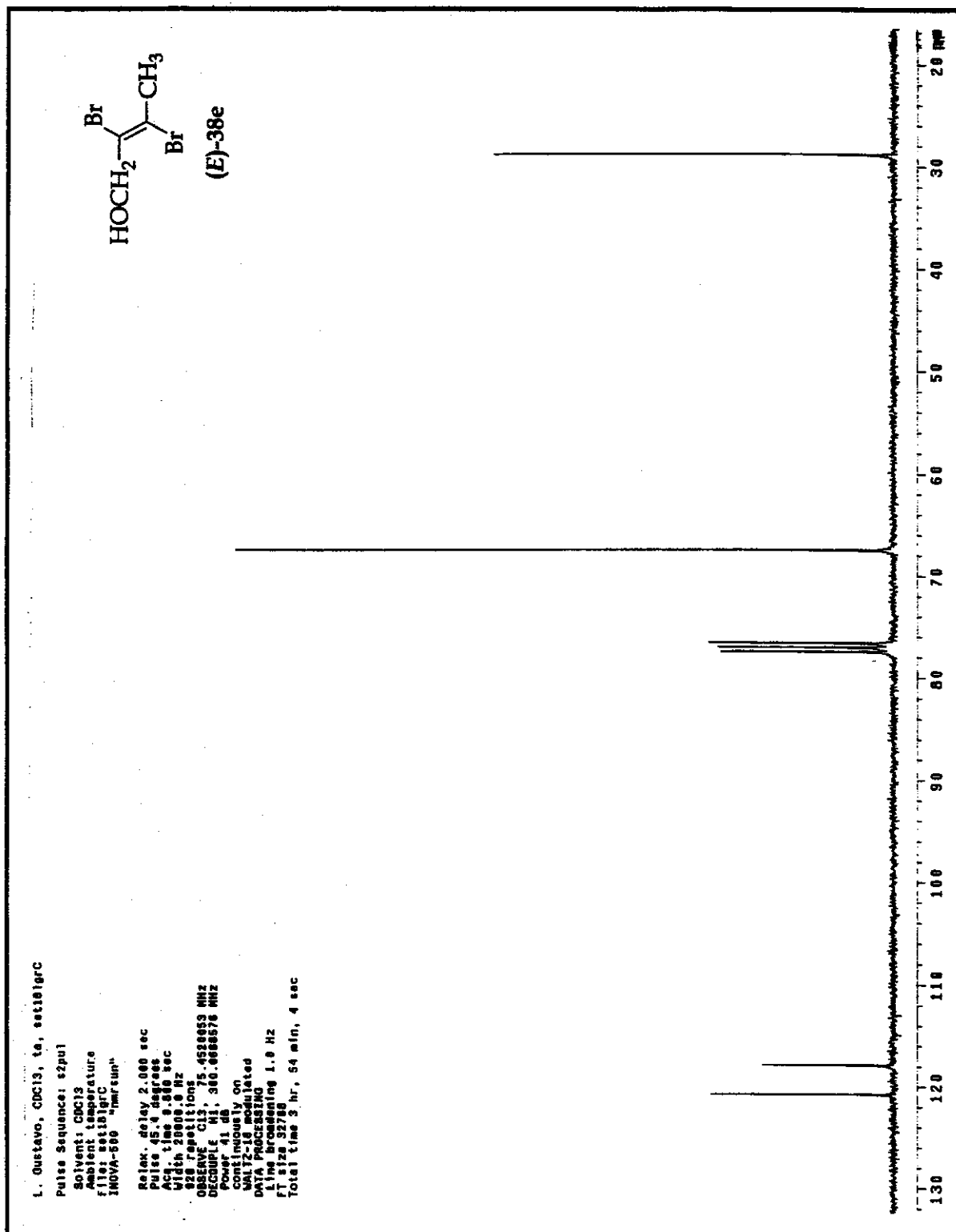


Figura 90: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) de (E)-38e.

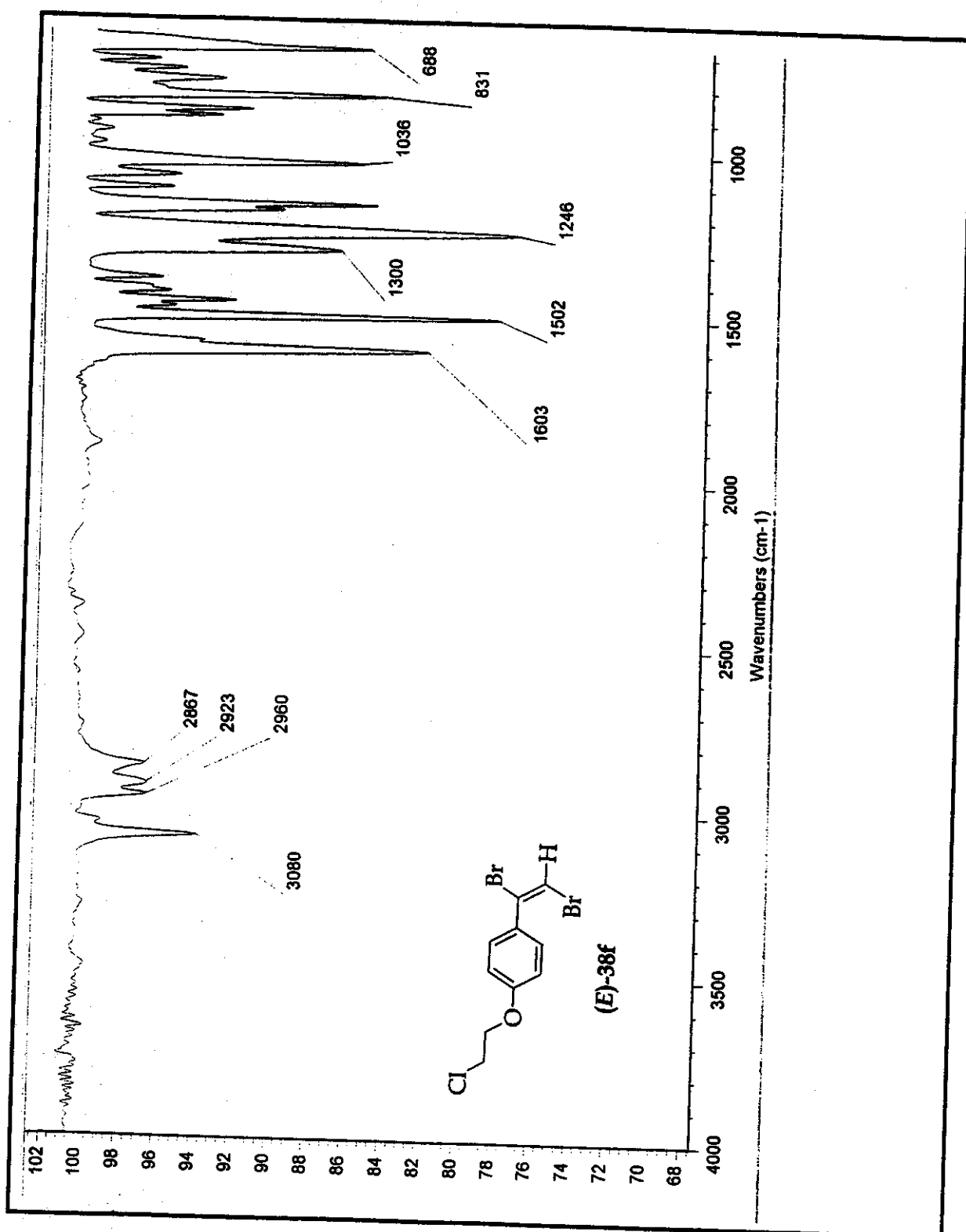


Figura 91: Espectro no I.V. (filme) de (E)-38f.

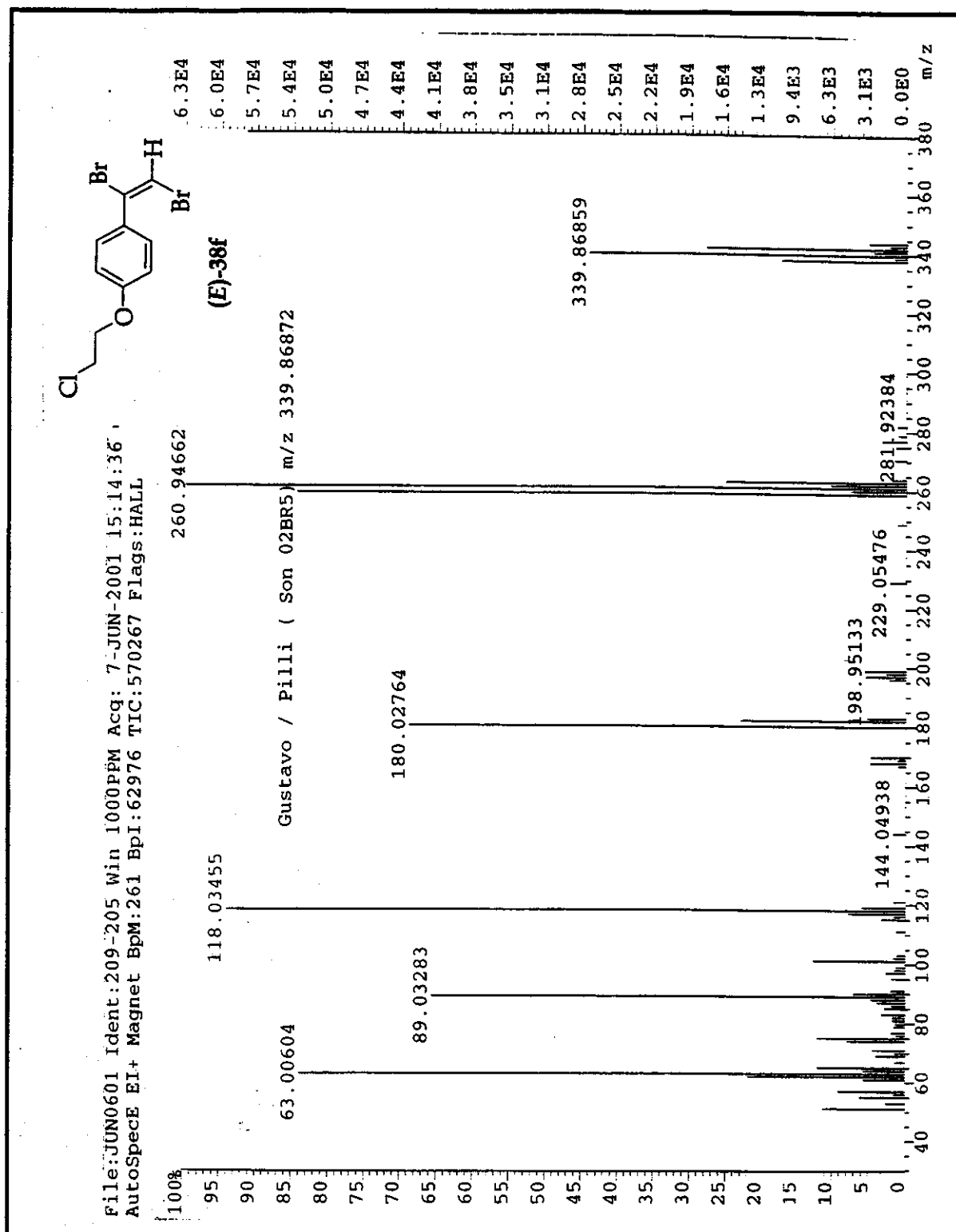


Figura 92: Espectro de EMAR de (E)-38f.

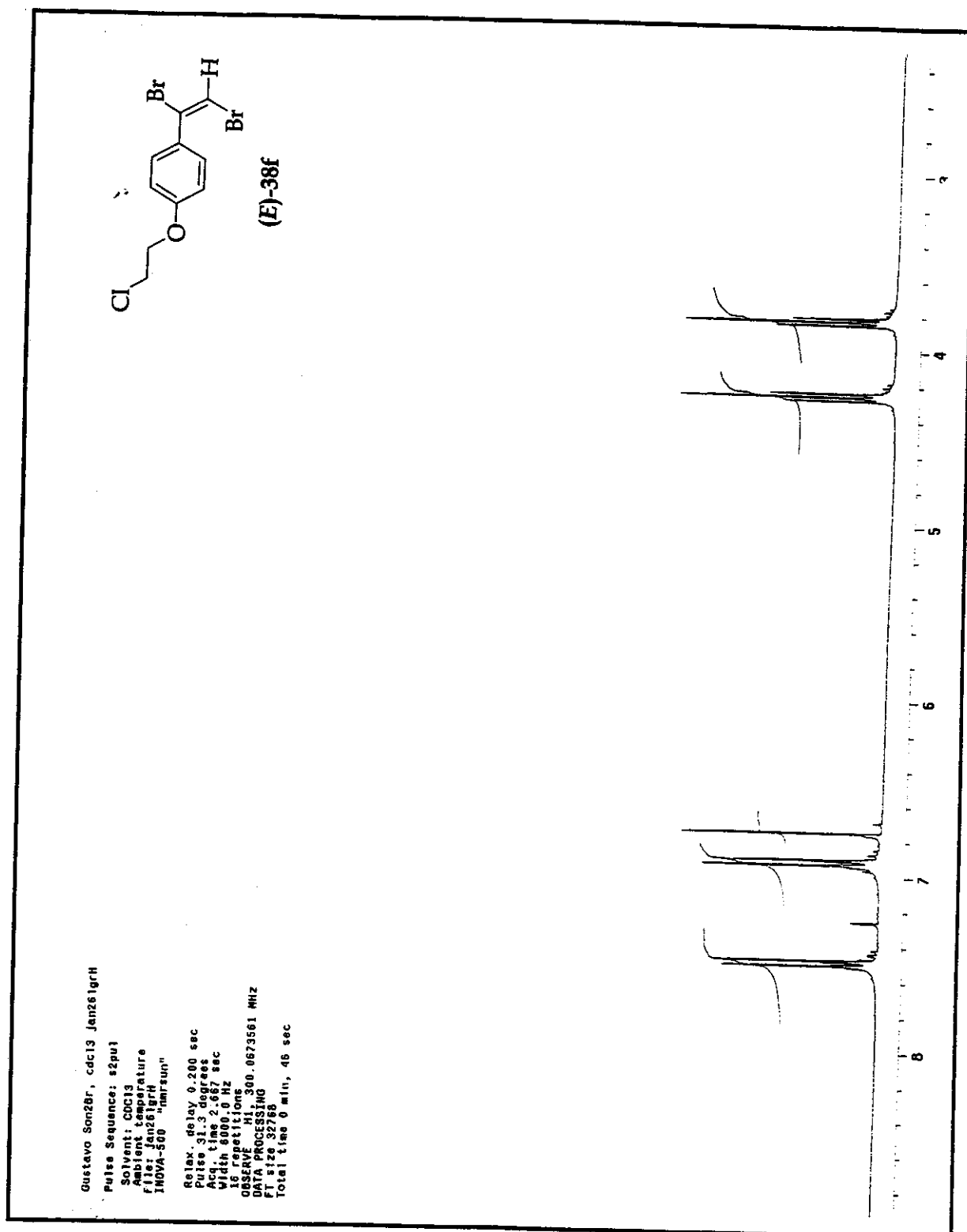


Figura 93: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) de (E)-38f.

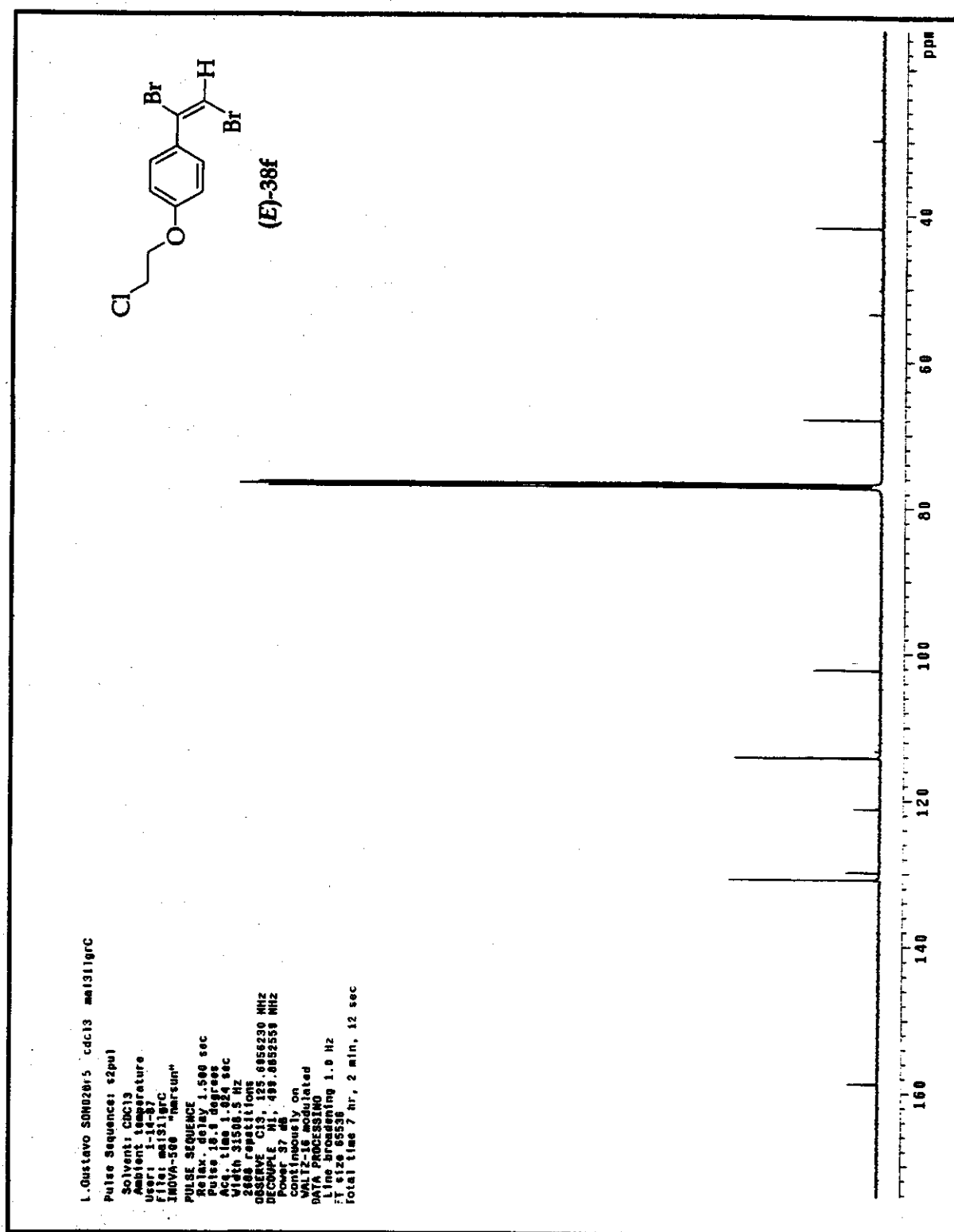


Figura 94: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) de (E)-38f.

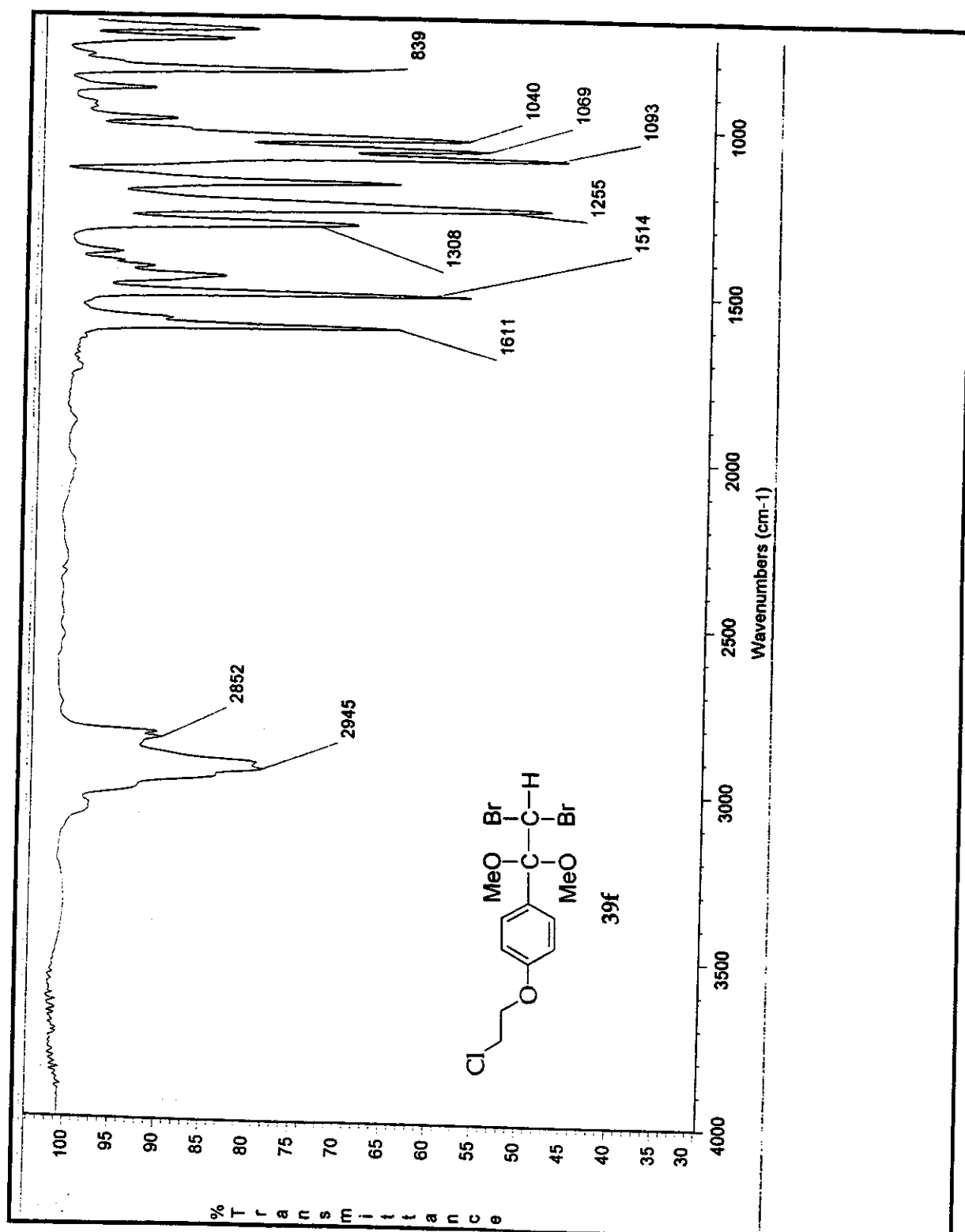
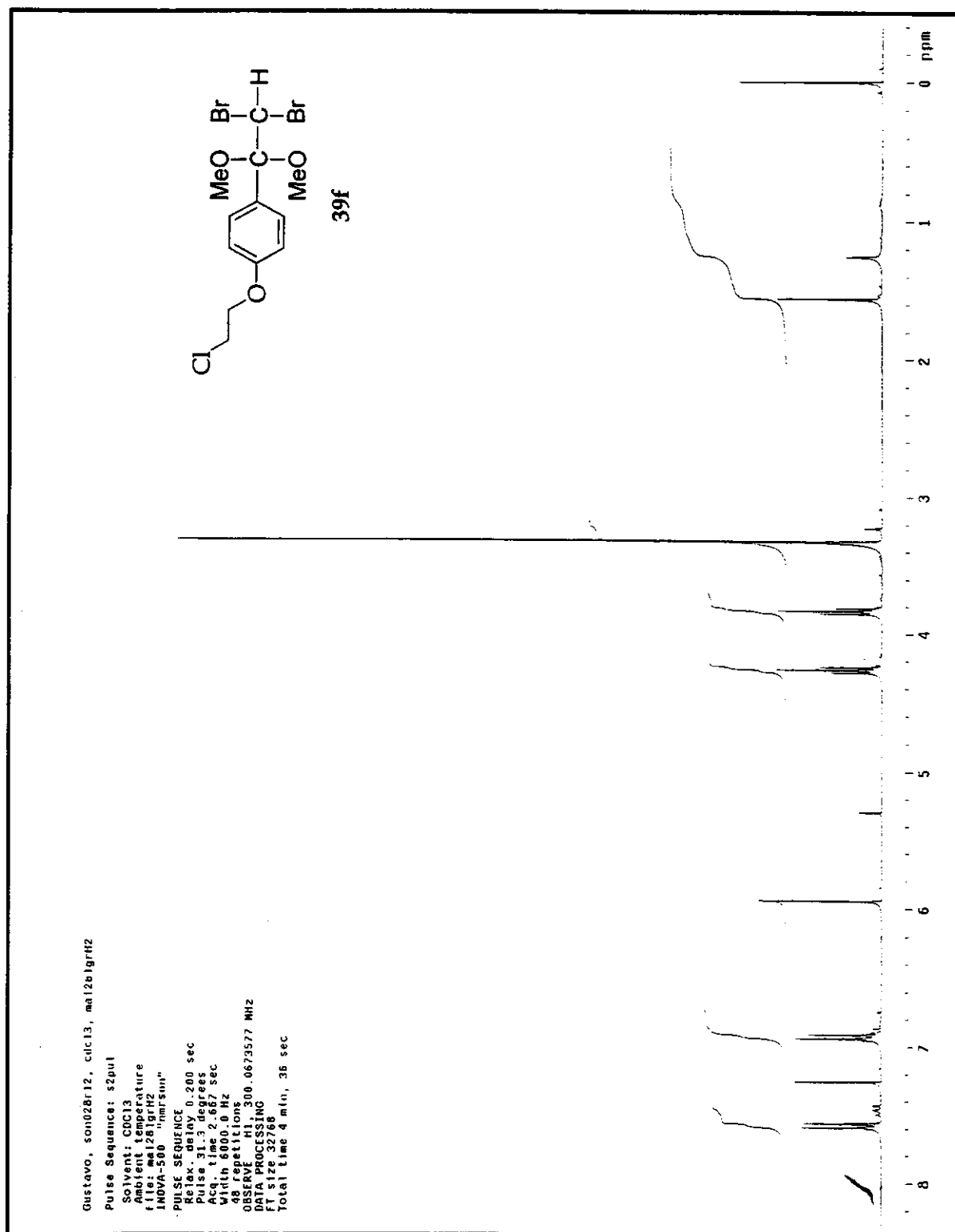


Figura 95: Espectro no I.V. (filme) de 39f.

Figura 96: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) de 39f.

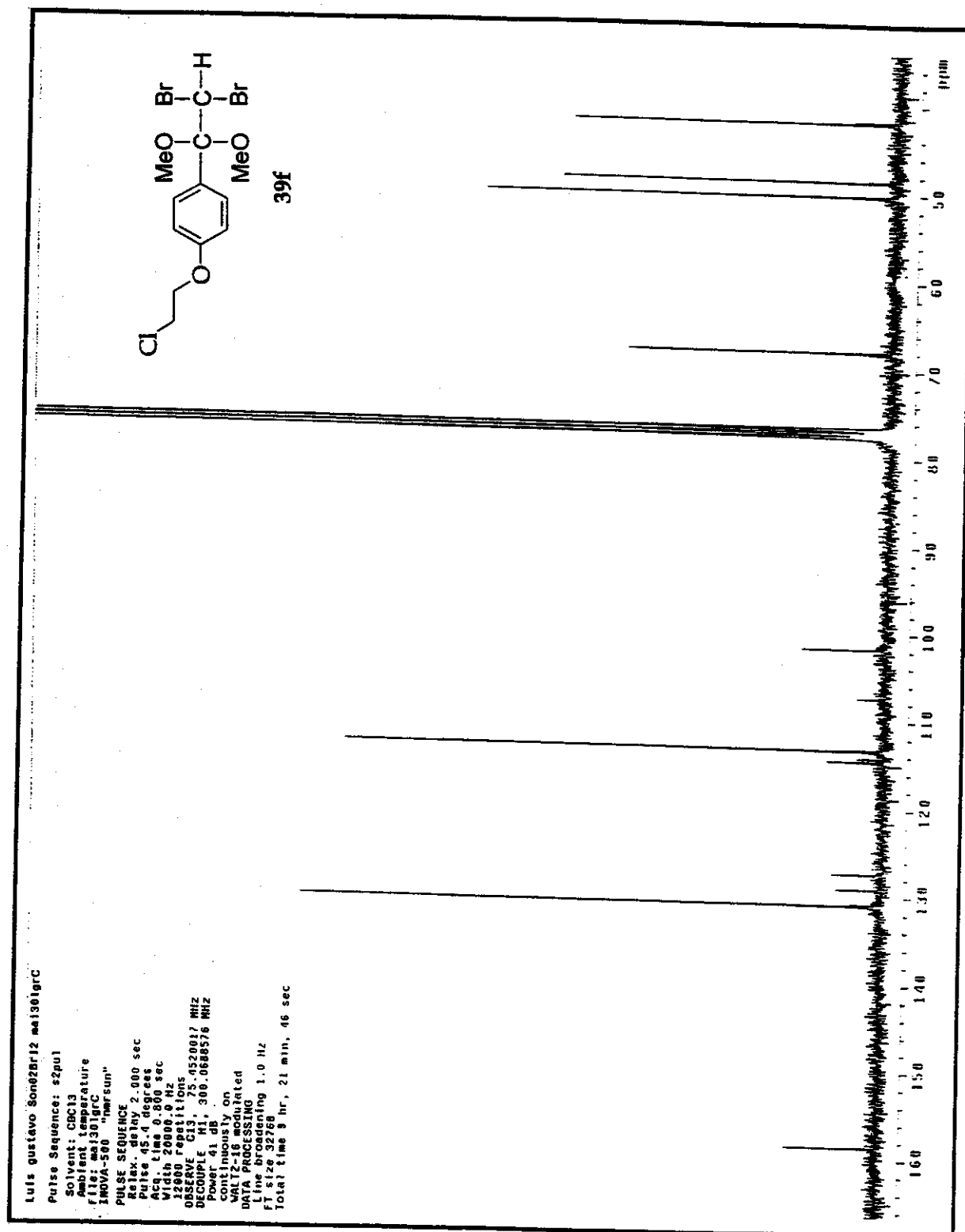


Figura 97: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 75 MHz) de 39f.

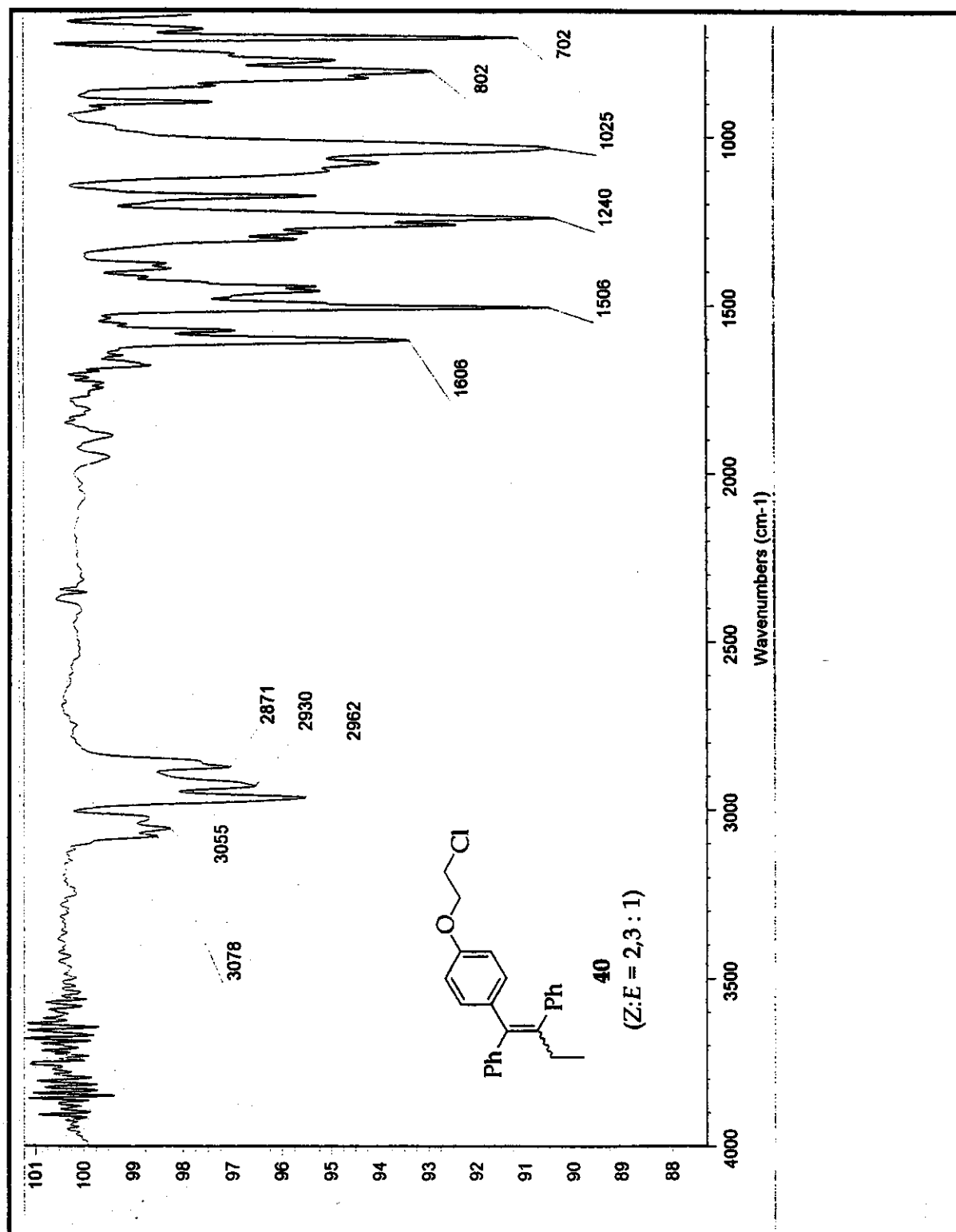


Figura 98: Espectro no I.V. (filme) de 40 (Z:E = 2,3:1).

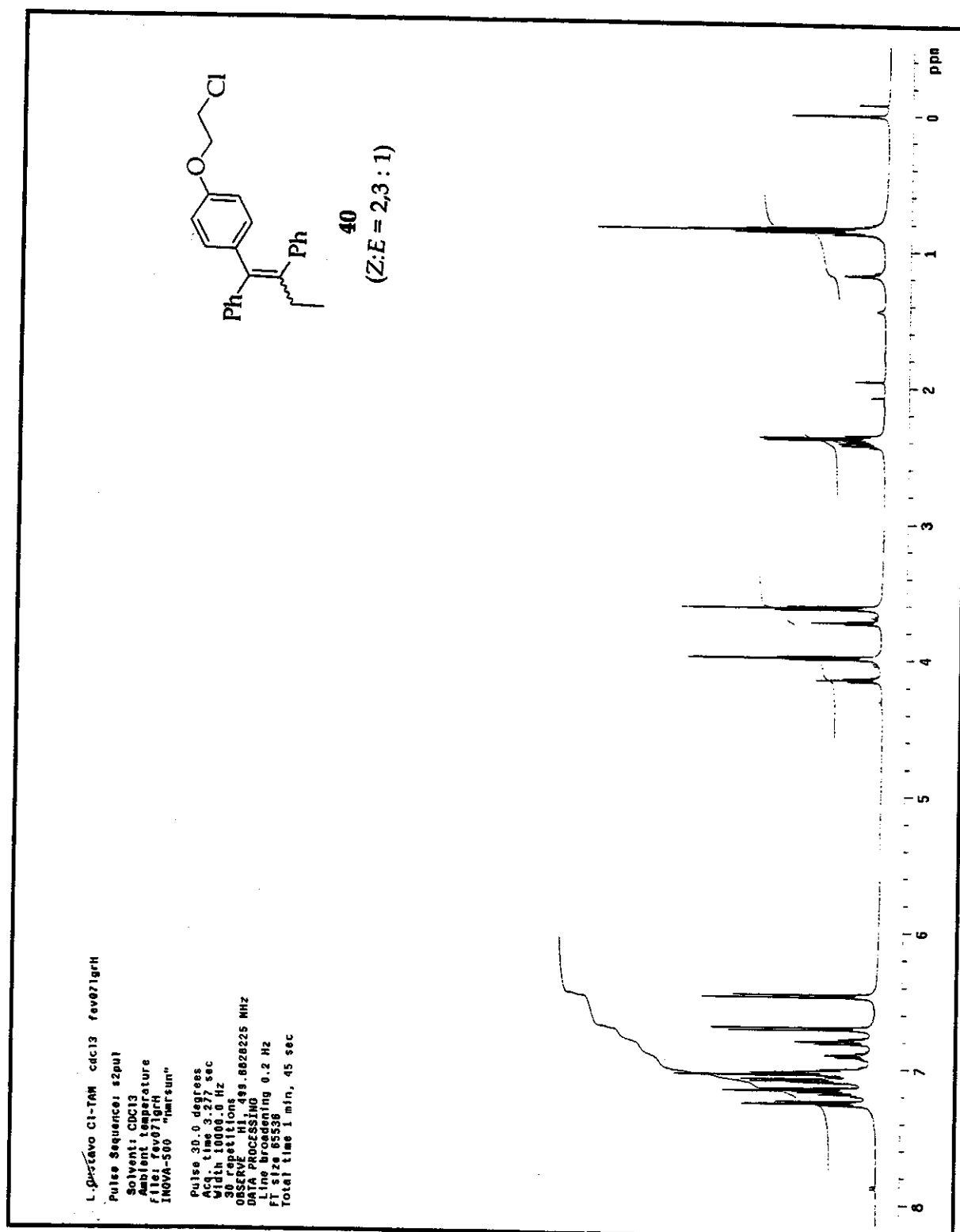


Figura 99: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) de **40** (E:Z = 2,3:1)..

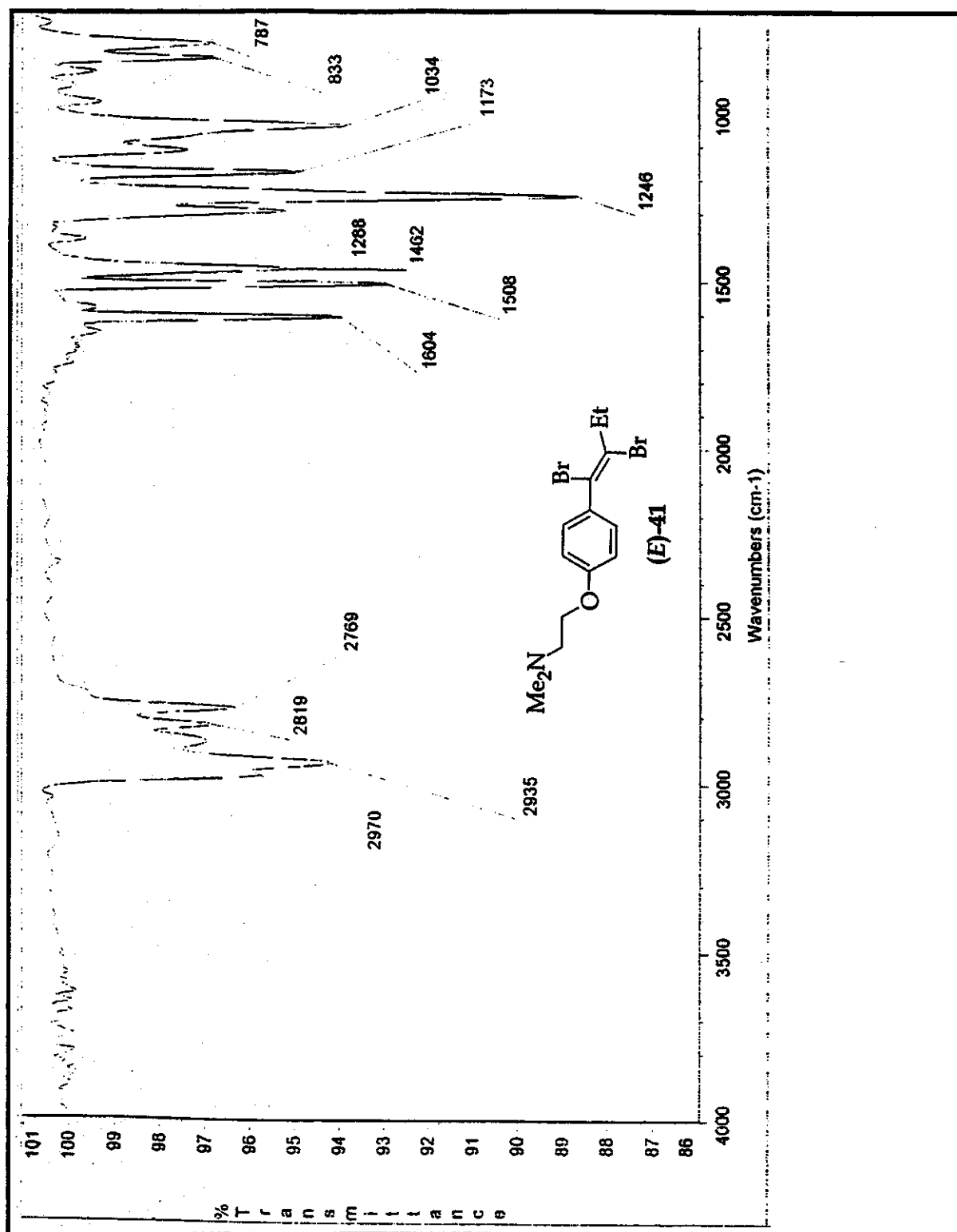


Figura 100: Espectro no I.V. (filme) de (E)-41.

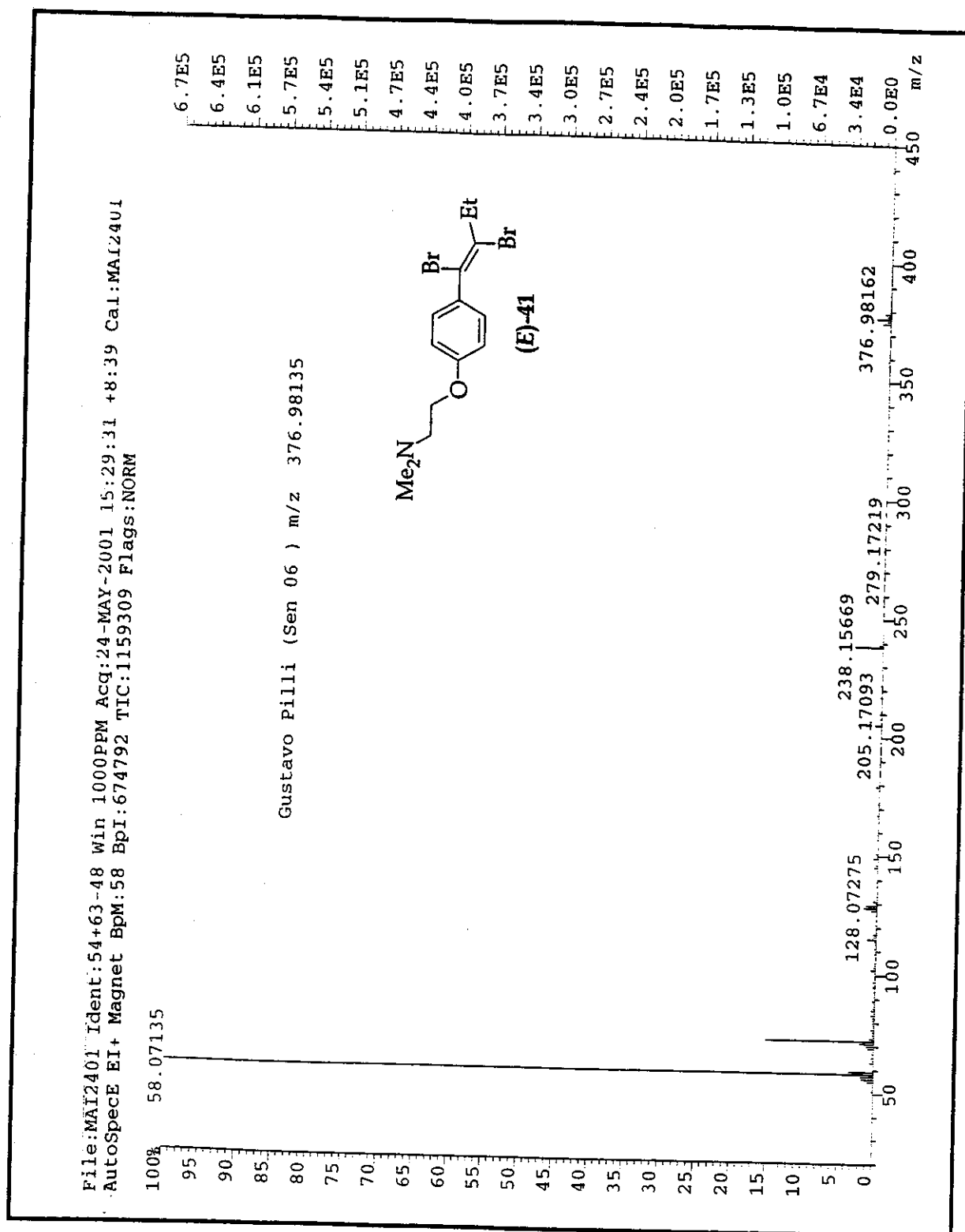
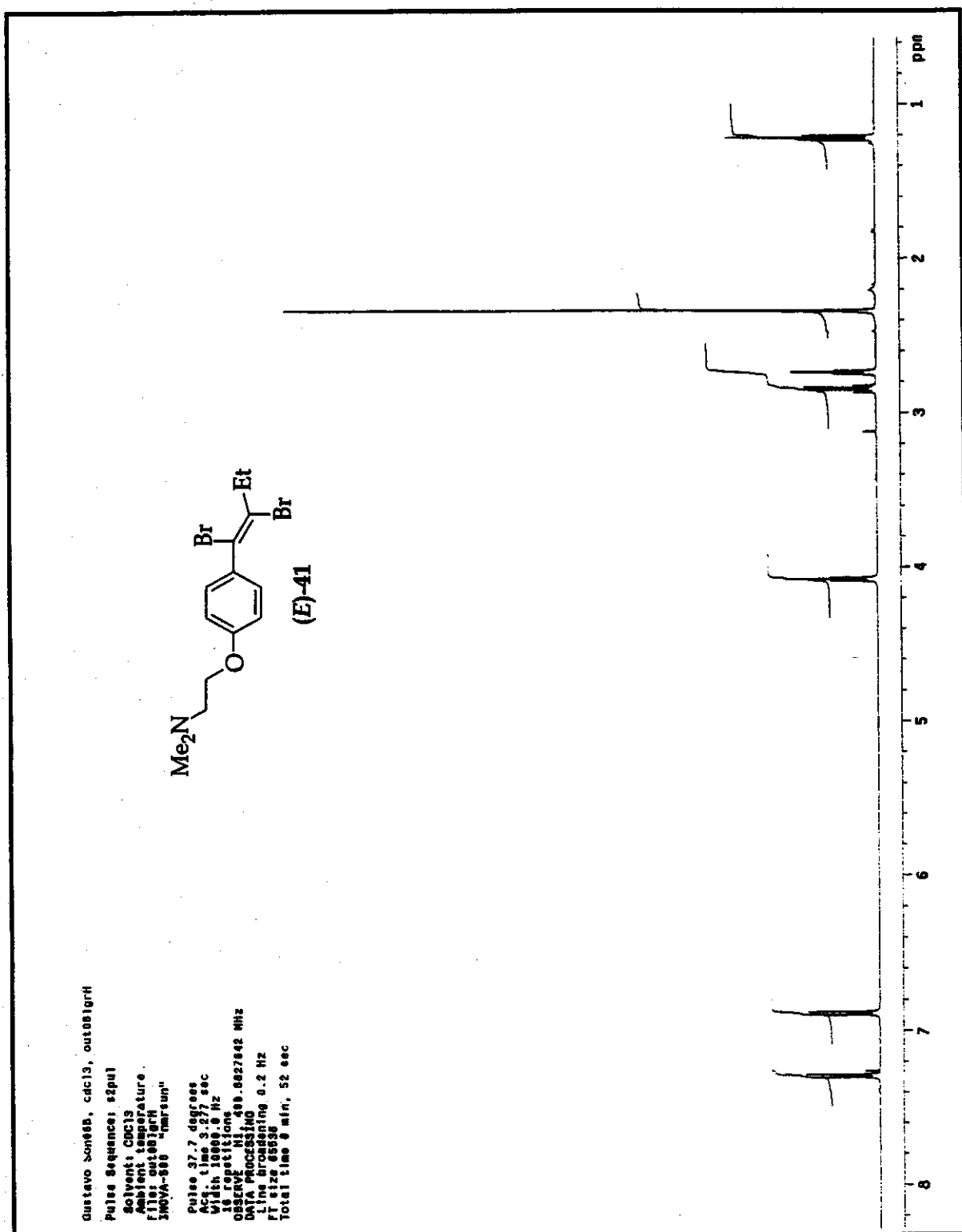


Figura 101: Espectro de EMAR (IE) de (E)-41.

Figura 102: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) de (E)-41.

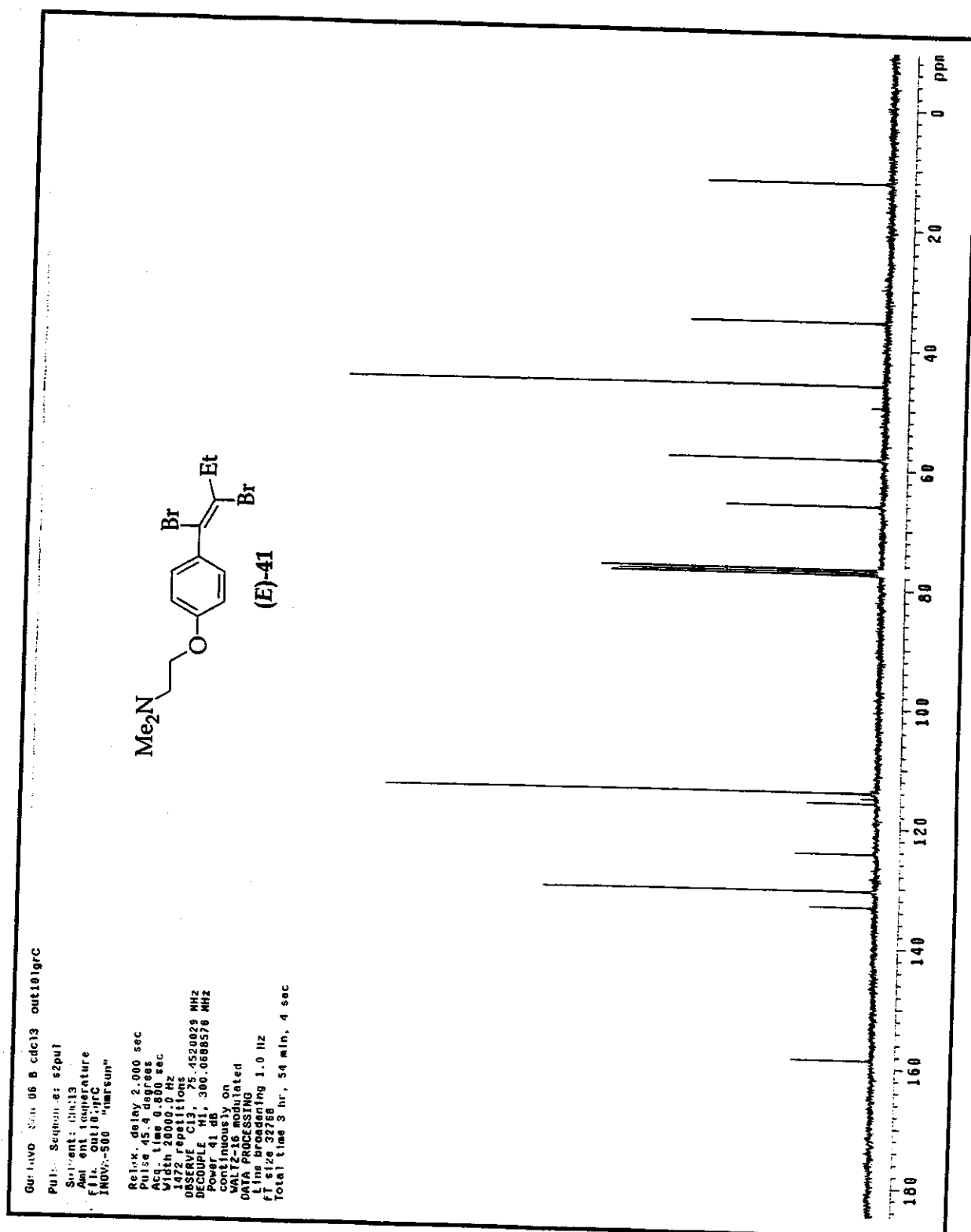


Figura 103: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) de (E)-41.

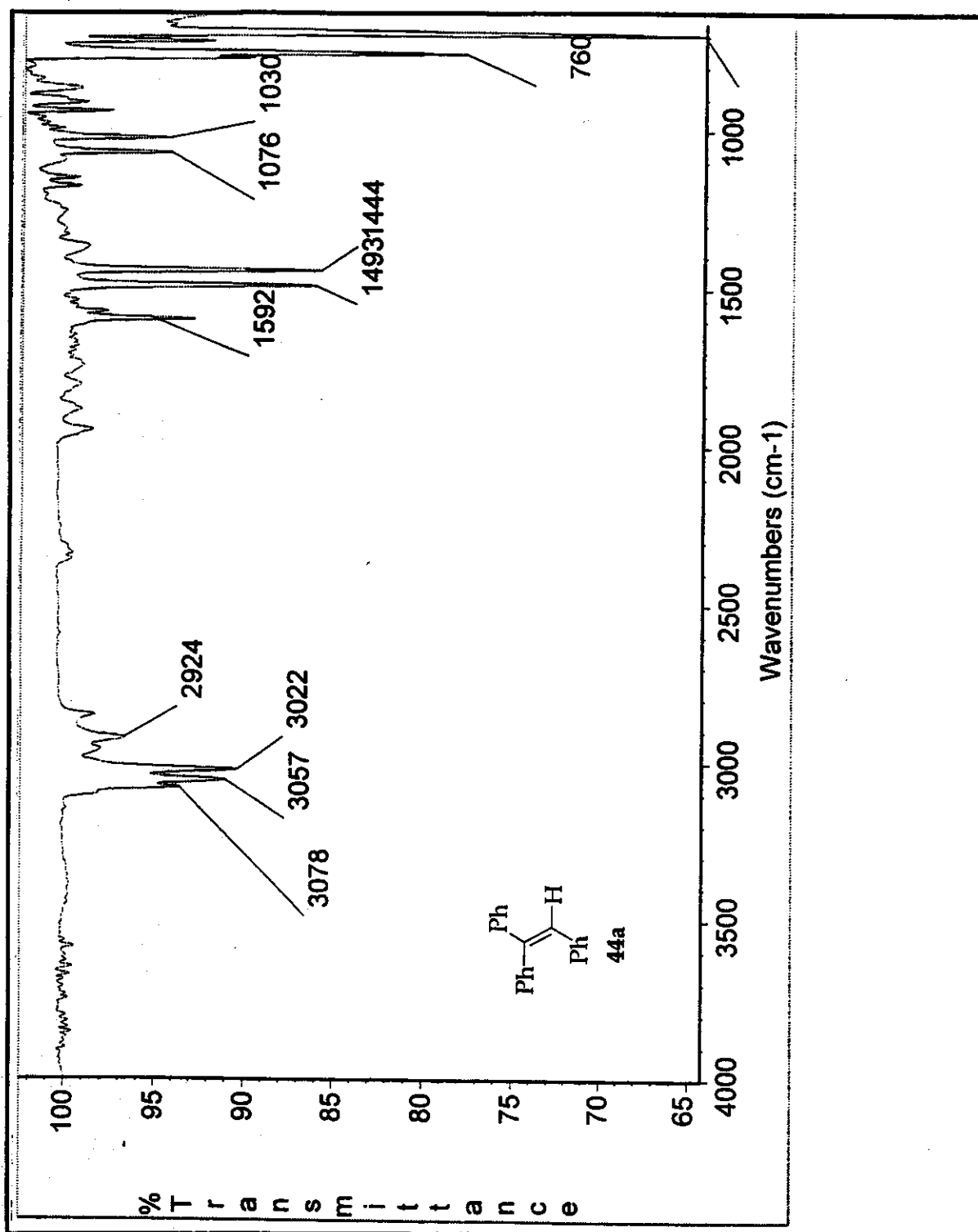


Figura 104: Espectro no I.V. (filme) de 44a.

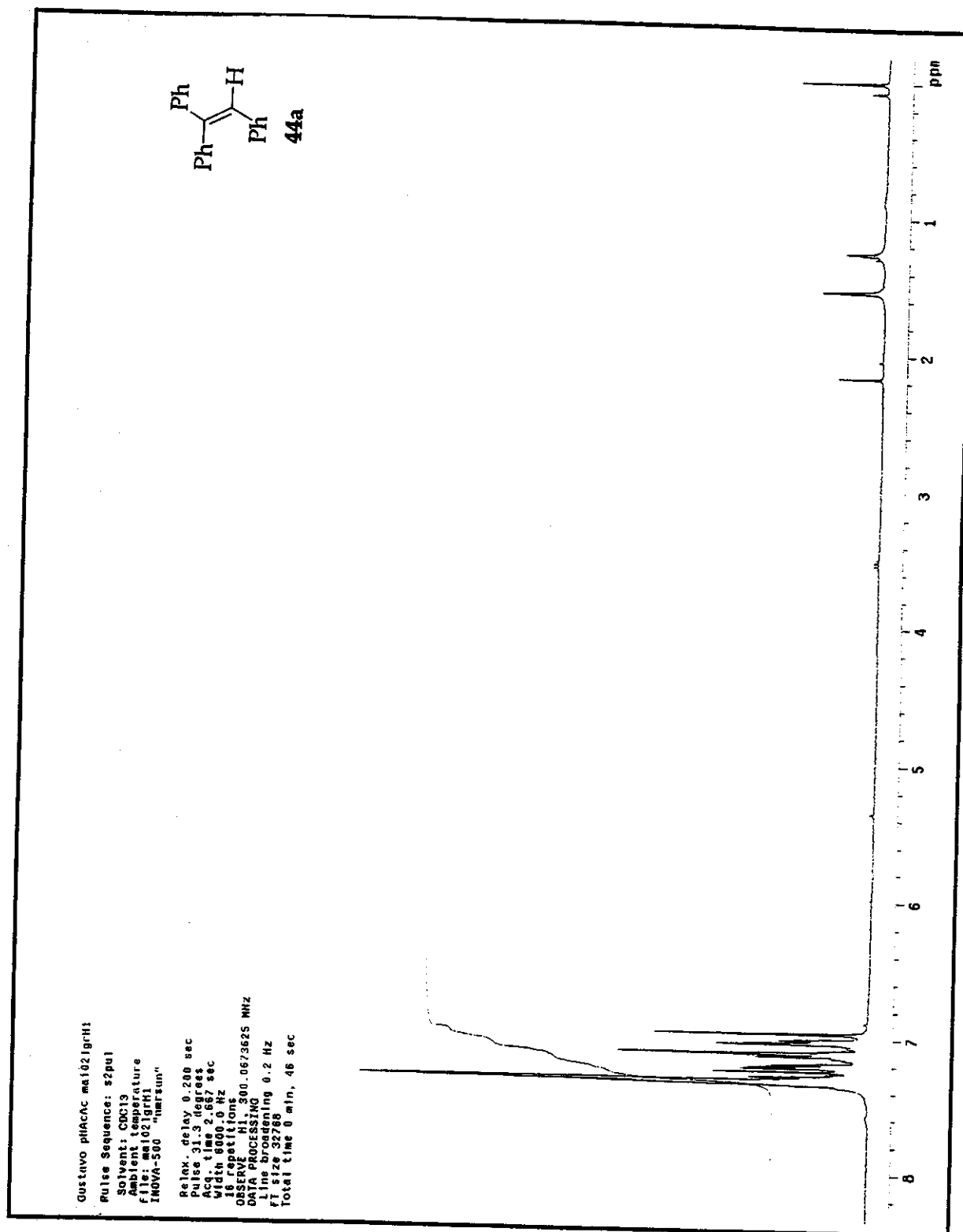
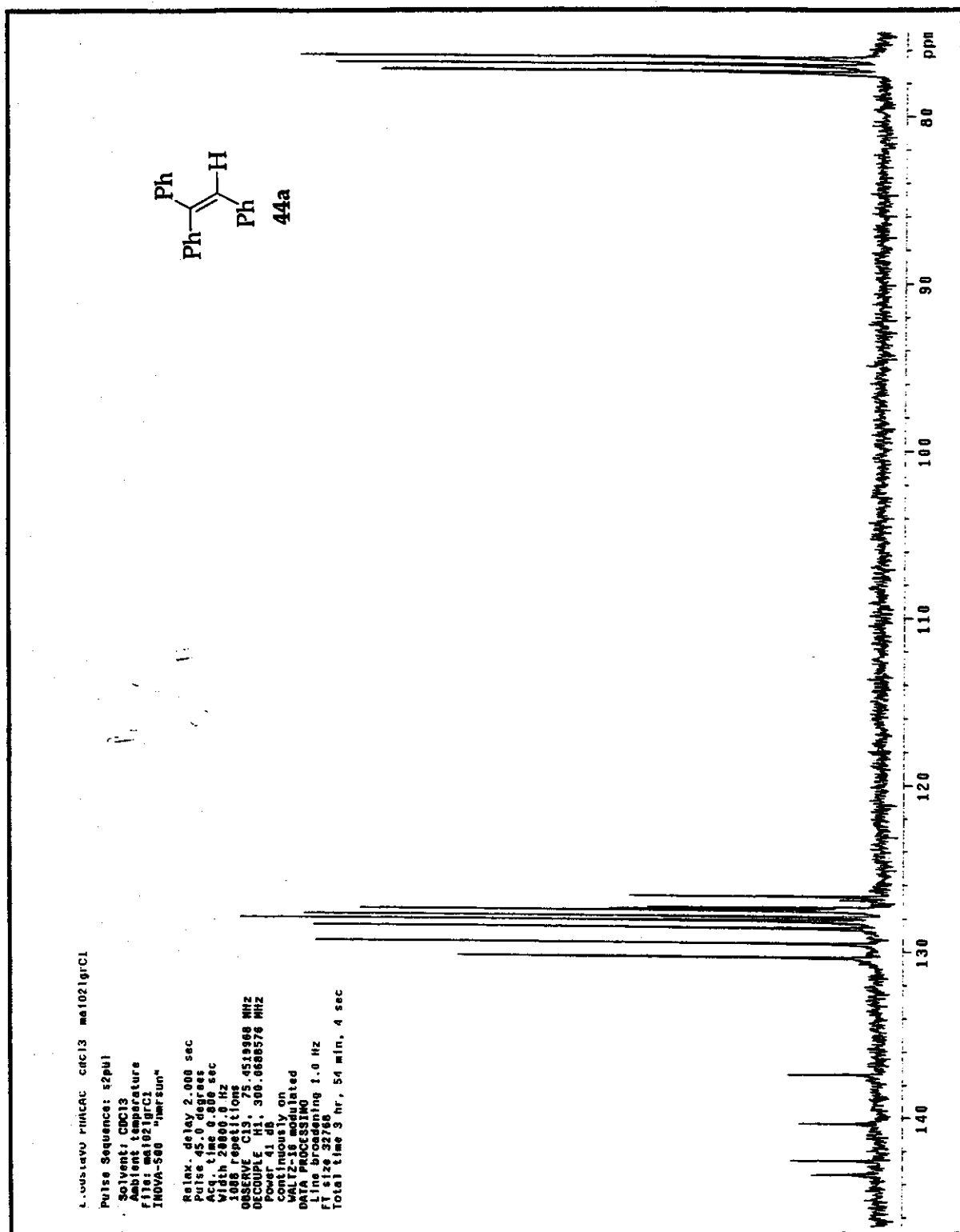


Figura 105: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) de **44a**.

Figura 106: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) de 44a.

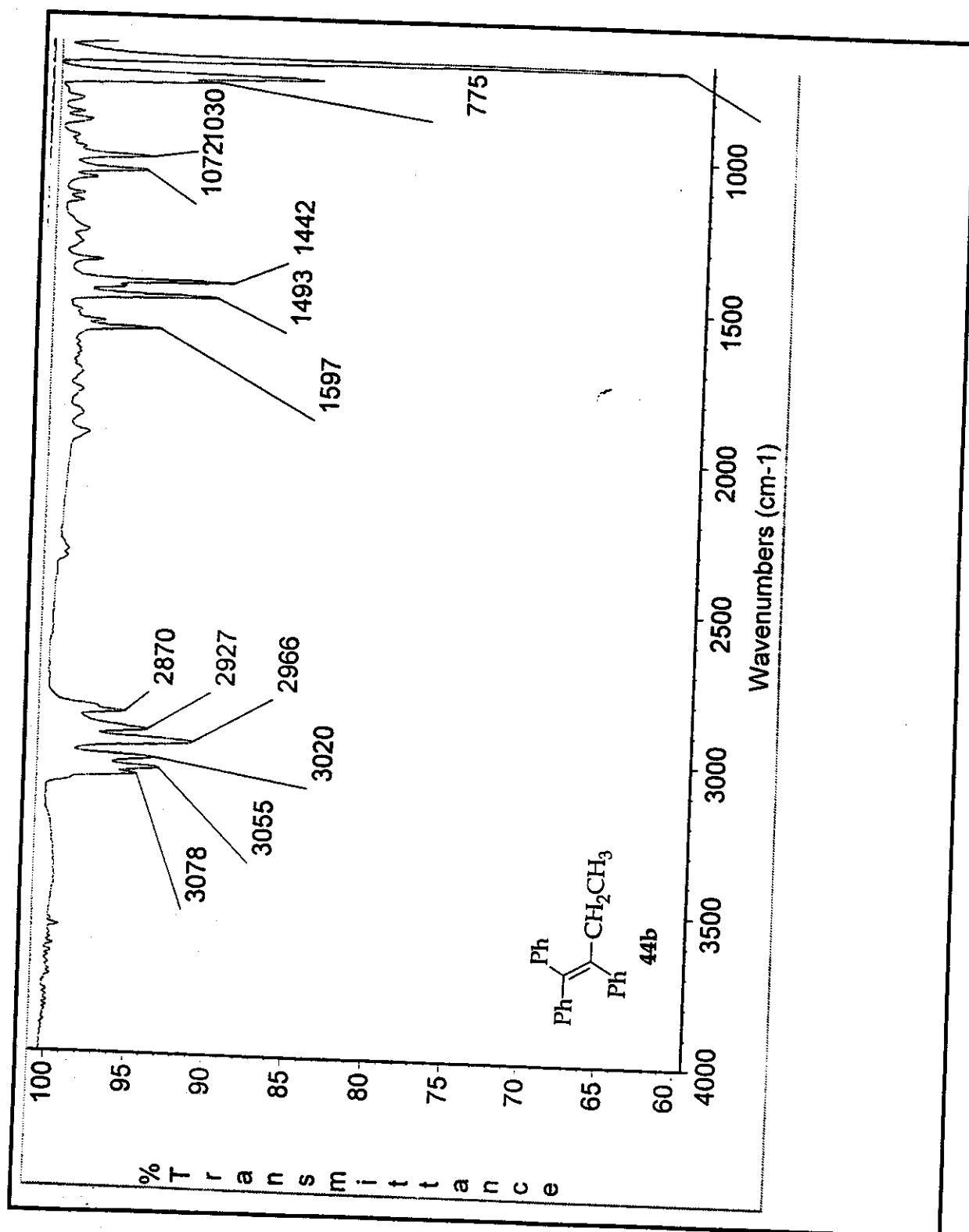


Figura 107: Espectro no I.V. (filme) de 44b.

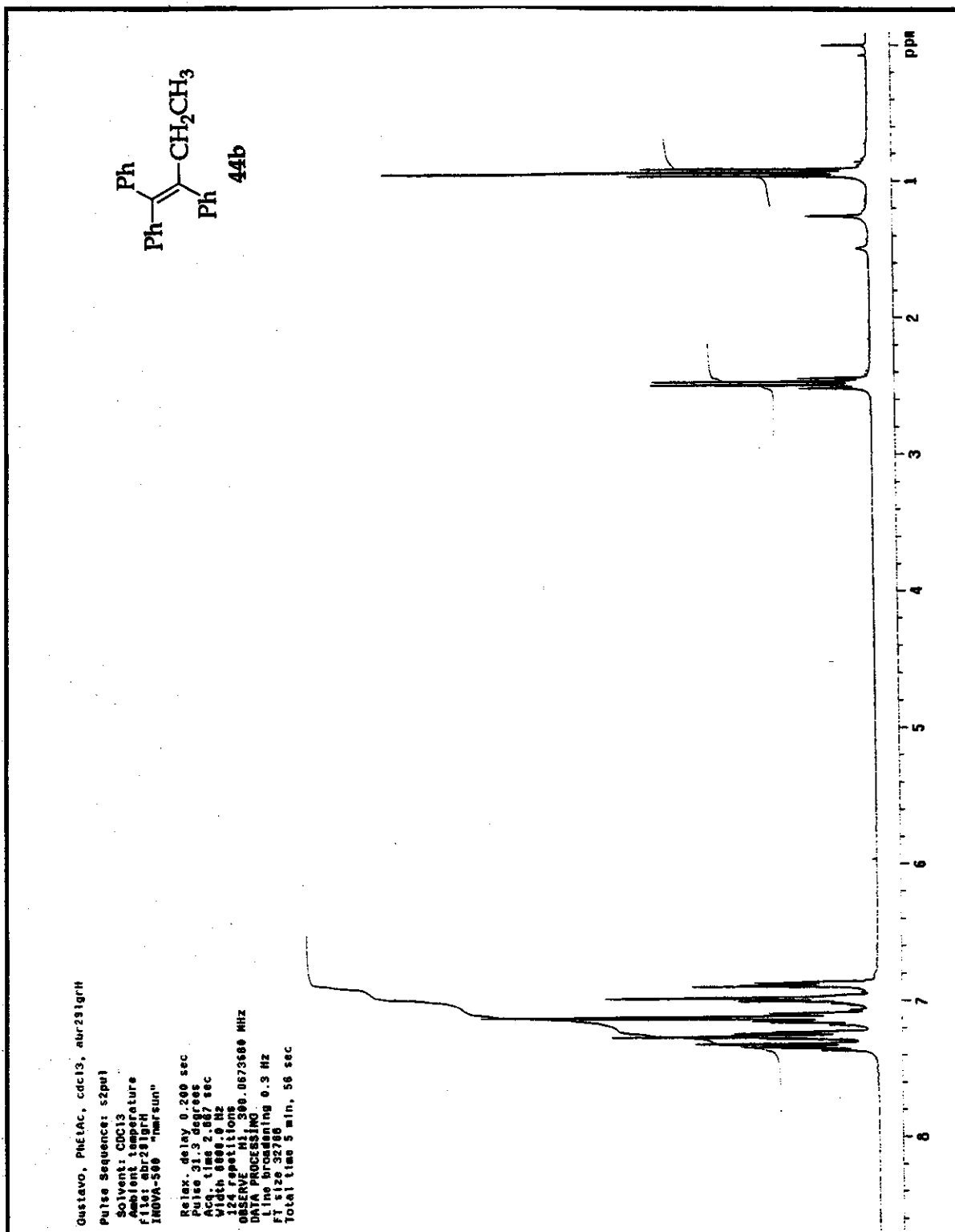


Figura 108: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) de **44b**.

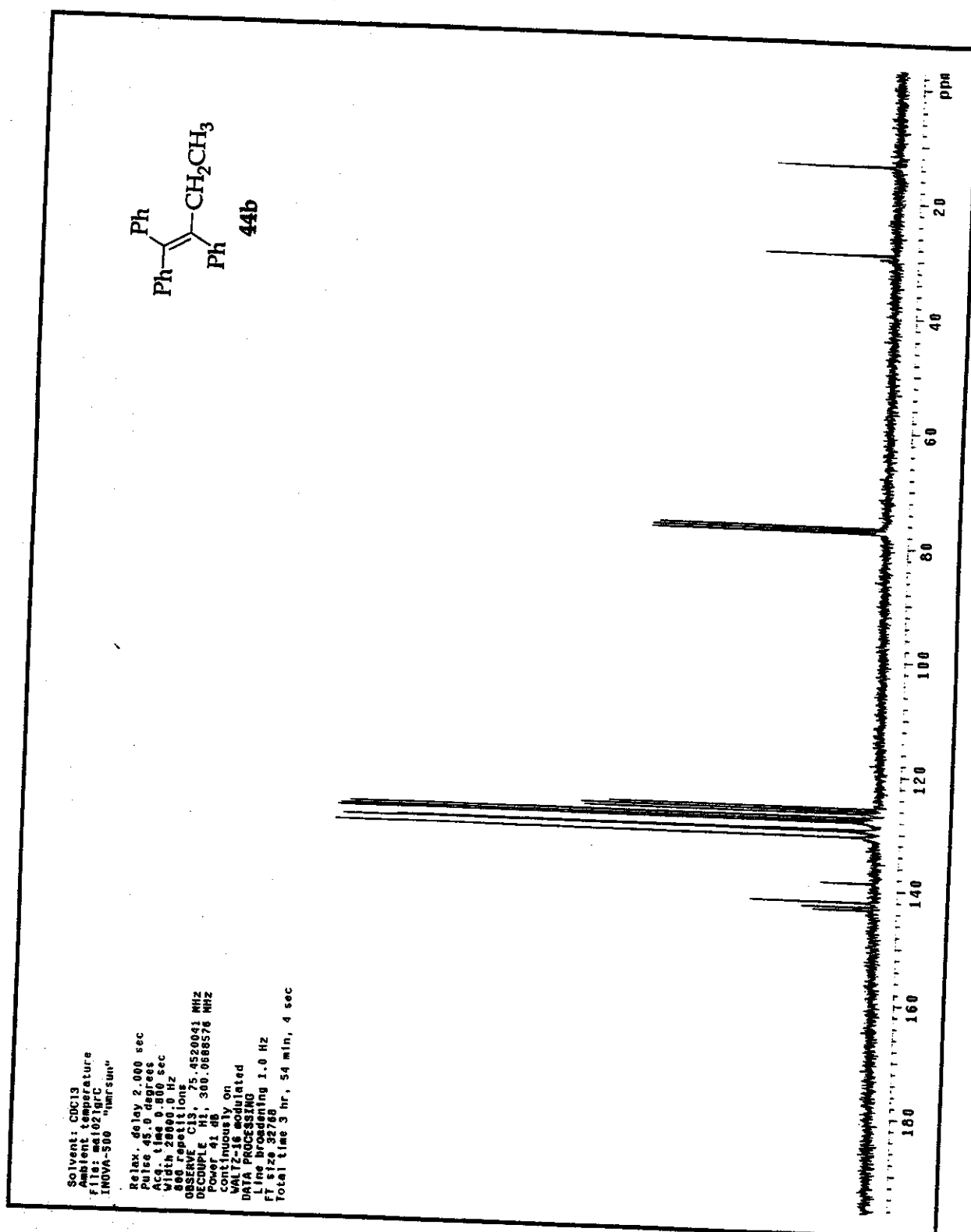


Figura 109: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 75 MHz) de **44b**.

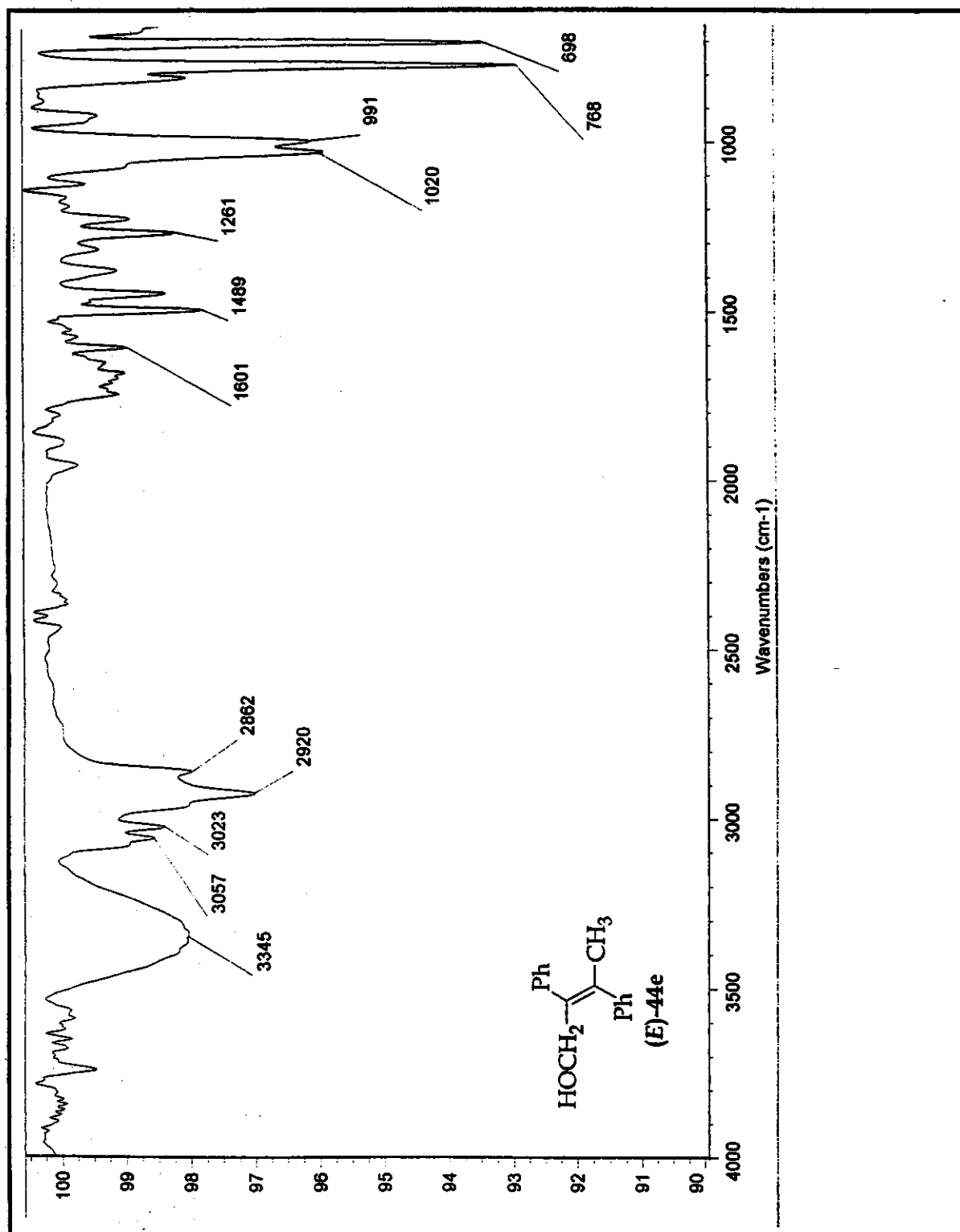


Figura 110: Espectro no I.V. (filme) de 44e.

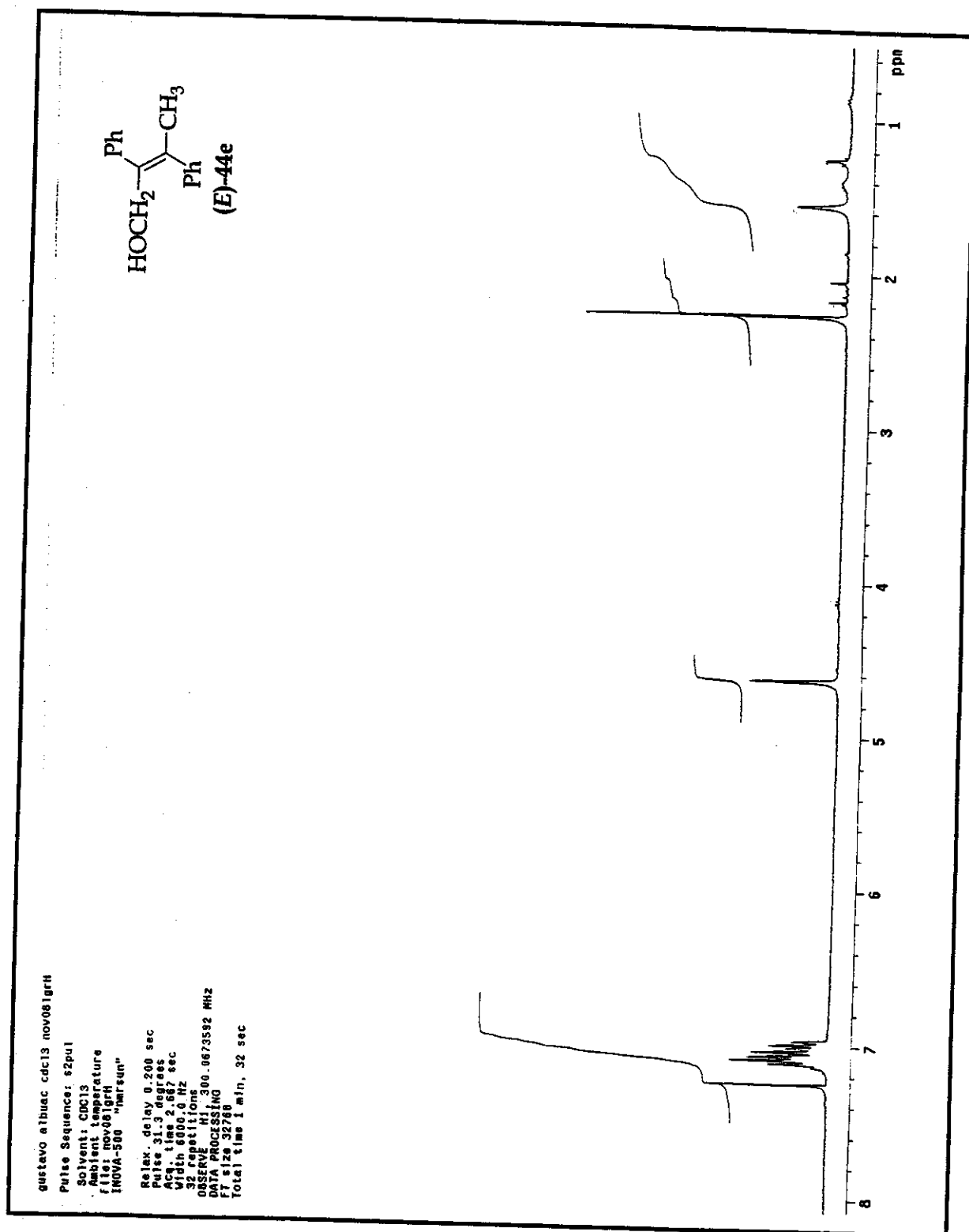
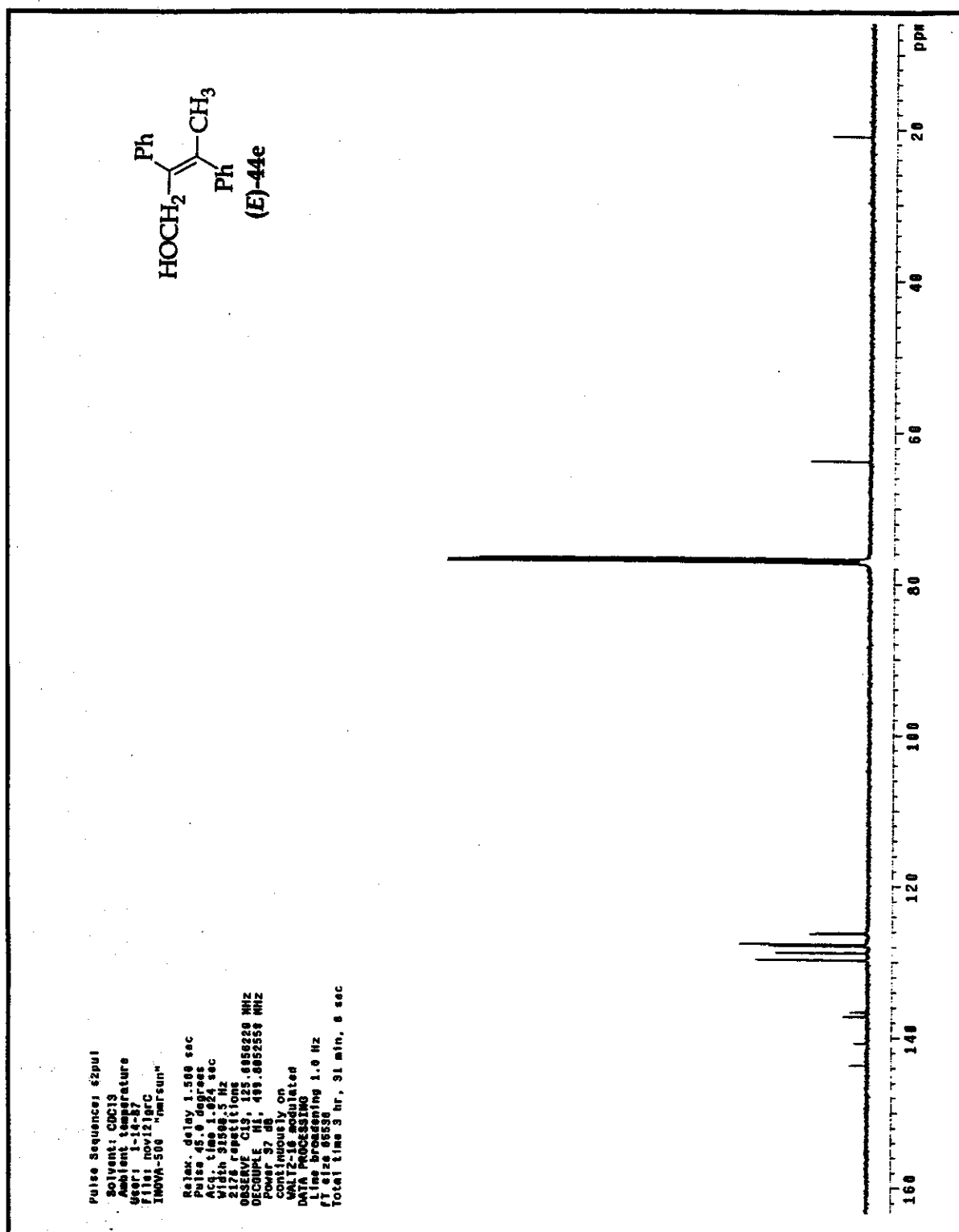


Figura 111: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) de (E)-44e.

Figura 112: Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃; 750 MHz) de 44e.