

Muitos fármacos possuem estruturas baseadas em olefinas tri e tetrassubstituídas e, em geral, suas atividades possuem forte dependência em relação à geometria da ligação dupla. Com isso em mente, foi criada uma nova rota para a síntese do (*Z*)-tamoxifeno (usado no tratamento do câncer de mama), e foram propostas novas sínteses para a fluoxetina (antidepressivo, inibidor seletivo da recaptção de serotonina) e para a atomoxetina (tratamento de déficit de atenção e hiperatividade, inibidor seletivo da recaptção de norepinefrina).

Baseado nos resultados previamente obtidos para acoplamentos de Heck entre olefinas e haletos de vinila (apresentados no XXIII SIC), aplicamos a metodologia para a síntese do (*Z*)-tamoxifeno. Foi realizado o acoplamento entre o 2-[4-[(*E*)-1-bromo-1,2-difeniletênil]fenoxi]-*N,N*-dimetiletanamina - preparado segundo a literatura- e eteno. Obteve-se conversão quase completa utilizando-se 2 mol % de Pd(OAc)₂, 4 mol % de P(*o*-tol)₃, 2 eq. de base e DMF como solvente a 100°C por 24h. Por RMN H¹ viu-se que, ao utilizar-se KOH como base, a proporção de isômeros (*E/Z*) do produto é 45:55, entretanto, quando utiliza-se K₂CO₃, tem-se a proporção 36:64, demonstrando uma melhora significativa na seletividade da reação. Em seguida foi realizada a hidrogenação - conforme a literatura-, que levou ao produto desejado.

A fluoxetina e a atomoxetina possuem estruturas moleculares muito similares, diferindo apenas por uma substituição aromática (*N*-metil-3-fenil-3-[4-(trifluormetil)fenoxi]propano-1-amina e *N*-metil-3-fenil-3-[2-(metil)fenoxi]propano-1-amina respectivamente). Partindo-se do dibromoestireno, realiza-se uma dehidrobromação, para formar preferencialmente o alfa-bromoestireno, que será acoplado a um fenol (4-trifluormetilfenol para a fluoxetina e *o*-cresol para a atomoxetina), pela reação de Ullmann. A seguir realiza-se uma hidroformilação seguida de uma aminação redutiva. Entretanto, poucos testes foram realizados até o momento, estamos trabalhando ainda na otimização dos acoplamentos.

Pôde-se, com o trabalho desenvolvido, obter-se uma metodologia para a síntese seletiva de dienos conjugados altamente substituídos e, a partir do (*E*)-estilbeno, pela sequência: reação de Heck-bromação-reação de Heck-hidrogenação, obter-se o (*Z*)-tamoxifeno. Espera-se também, que seja possível a síntese dos outros dois fármacos pela sequência apresentada.