

UNESP - UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
INSTITUTO DE QUÍMICA DE ARARAQUARA  
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA E QUÍMICA ORGÂNICA

Laerte Ganéo Neto

***“Pílula da felicidade”*: síntese e legado da Fluoxetina**

ARARAQUARA

2021

LAERTE GANÉO NETO

***“Pílula da felicidade”*: síntese e legado da Fluoxetina**

Monografia apresentada ao Instituto de Química, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Humberto M. S. Milagre

**Araraquara**

**2021**

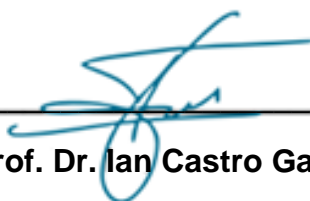
LAERTE GANÉO NETO

**“Pílula da felicidade”:** síntese e legado da Fluoxetina

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, como parte dos requisitos para obtenção do título em Bacharel em Química.

Data de Aprovação: Araraquara, 02 de março de 2021:

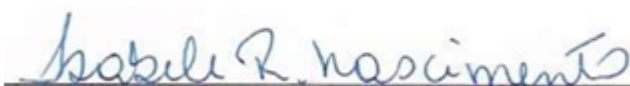
**BANCA EXAMINADORA:**



---

**Prof. Dr. Ian Castro Gamboa**

Instituto de Química – UNESP Araraquara



---

**Profa. Dra. Isabele Rodrigues Nascimento**

Instituto de Química – UNESP Araraquara



---

**Prof. Dr. Humberto Márcio Santos Milagre**

Instituto de Química – UNESP Araraquara

*Dedico este trabalho à minha família, que sempre me apoiou nas minhas escolhas, e em especial à Mel, minha companheira, amiga e irmã, que infelizmente não está mais entre nós.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao Professor Dr. Humberto Márcio Santos Milagre, por todo o conhecimento compartilhado, orientação, paciência e principalmente pela oportunidade de fazer parte do grupo de pesquisa.

Aos meus pais Júnior e Analice e à minha irmã Isis, por todo amor, carinho, paciência, incentivo, compreensão, suporte e por acreditarem em mim desde o início.

A todos os amigos que eu fiz ao longo desses quatro anos de Graduação, em especial à Lara, Leonardo, Marianne, Gustavo, Bruno, Letícia e Lucas, pela companhia, apoio, risadas, horas de estudo juntos e por cada momento compartilhado.

À toda a família e amigos que fiz ao longo da vida, pelo apoio, amizade e por terem feito parte da minha jornada até este ponto.

À Professora Dra. Cíntia Duarte de Freitas Milagre, pelos ensinamentos e por todo o apoio dado.

Aos colegas de laboratório do Milagre Lab, Laíza, Iris, Shirley, Thaís, Ingrid, Pedro e Mariana, pelo apoio, amizade, paciência e risadas.

A todos os professores que contribuíram para a minha formação.

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” e o Instituto de Química, pela infraestrutura concedida.

Às agências de fomento à pesquisa: CNPq, FAPESP, INCT-BioNat e CERSusChem, pelo auxílio financeiro ao grupo de pesquisa, e à CAPES, pela manutenção do portal de periódicos.

*“Um cientista em seu laboratório não é um mero técnico: ele também é uma criança que enfrenta fenômenos naturais que o impressionam como se fossem contos de fadas.”*

**Marie Curie**

## RESUMO

Prozac<sup>®</sup> é o nome comercial dado ao cloridrato de fluoxetina, um medicamento antidepressivo de origem sintética pertencente à classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Ele foi desenvolvido nos laboratórios da Eli Lilly na década de 70 e inserido no mercado em 1988, sendo o primeiro de sua classe a ser comercializado nos Estados Unidos. O antidepressivo teve seu auge de vendas em 1998, quando o valor arrecadado atingiu a marca dos 2,8 bilhões de dólares. O seu sucesso foi tamanho, que com o passar dos anos, os seus diversos derivados foram sendo também inseridos no mercado, como a atomoxetina (Strattera<sup>®</sup>), utilizada no tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), e a duloxetina (Cymbalta<sup>®</sup>), indicada para tratar o Transtorno de Ansiedade Generalizada. Ao contrário do Prozac<sup>®</sup>, que é comercializado na forma racêmica, os seus derivados são comercializados na forma enantiomericamente pura. A rota sintética original da fluoxetina utiliza como material de partida a acetofenona e conta com seis etapas, utilizando diferentes reações como: condensação, redução e substituição, apresentando um rendimento global de 32%. Além dessa rota, existem diversas outras estratégias descritas na literatura para a síntese da fluoxetina e dos seus derivados, que abrangem desde reações enantiosseletivas famosas como a epoxidação assimétrica de Sharpless, até reações mais sustentáveis, envolvendo biocatálise.

**Palavras-chave:** Prozac<sup>®</sup>. Fluoxetina. Antidepressivo. Síntese assimétrica. Síntese orgânica.

## ABSTRACT

Prozac<sup>®</sup> is the commercial name given to fluoxetine hydrochloride, an antidepressant of synthetic origin which belongs to the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) class. It was developed in Eli Lilly's laboratories in the 70's and inserted in the market in 1988, being the first of its class to be marketed in the United States. The antidepressant had its peak sales in 1998, when the amount collected reached the mark of 2.8 billion dollars. Its success was so great, that over the years, several derivatives were also introduced in the market, such as atomoxetine (Strattera<sup>®</sup>), used in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), and duloxetine (Cymbalta<sup>®</sup>), indicated to treat Generalized Anxiety Disorder. Unlike Prozac<sup>®</sup>, which is sold as a racemate, its derivatives are marketed in enantiomerically pure form. The original synthetic route of fluoxetine uses acetophenone as starting material and has six stages, using different reactions such as condensation, reduction and substitution, presenting an overall yield of 32%. In addition to this route, there are several other strategies described in the literature for the synthesis of fluoxetine and its derivatives, which range from famous enantioselective reactions, such as Sharpless asymmetric epoxidation, to more sustainable reactions, involving biocatalysis.

**Keywords:** Prozac<sup>®</sup>. Fluoxetine. Antidepressant. Asymmetric synthesis. Organic synthesis.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Estrutura do cloridrato de fluoxetina .....	13
<b>Figura 2</b> – Rota biossintética da serotonina.....	17
<b>Figura 3</b> – Mecanismo de ação da fluoxetina .....	18
<b>Figura 4</b> – Estrutura da fluoxetina com carbonos numerados.....	19
<b>Figura 5</b> – Docagem molecular da fluoxetina no SERT .....	20
<b>Figura 6</b> – Enantiômeros da fluoxetina .....	21
<b>Figura 7</b> – Estruturas dos derivados da fluoxetina .....	24
<b>Figura 8</b> – Rota sintética original da fluoxetina (Eli Lilly) .....	28
<b>Figura 9</b> – Rota sintética para a produção da fluoxetina partindo da 2-bromoacetofenona (Eli Lilly).....	29
<b>Figura 10</b> – Rota sintética para a produção da ( <i>R</i> )-Fluoxetina (Sepracor).....	31
<b>Figura 11</b> – Rota quimioenzimática para a síntese da ( <i>R</i> )-Fluoxetina .....	33
<b>Figura 12</b> – Rota sintética para a produção da ( <i>R</i> )-Atomoxetina .....	34
<b>Figura 13</b> – Rota sintética para a produção da ( <i>S</i> )-Duloxetina .....	36
<b>Figura 14</b> – Rota quimioenzimática para a síntese da ( <i>R</i> )-nisoxetina.....	38
<b>Figura 15</b> – Materiais de partida .....	40

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Os 12 princípios da química verde .....	39
<b>Tabela 2</b> – Condições reacionais da rota original.....	41
<b>Tabela 3</b> – Condições reacionais da rota quimioenzimática .....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

(+)-DET	L-(+)-tartarato de dietila
5-HIAA	Ácido 5-hidroxiindolacético
5-HT	5-hidroxitriptamina/serotonina
BTS-CI	Terc-butil-dimetil silano
DEAD	Azodicarboxilato de dietila
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropila
DIBAL-H	Hidreto de diisobutil alumínio
DMAP	Dimetilaminopiridino
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
lpc <sub>2</sub> BCI	(+)-β-clorodiisopinocamfeilborano
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de lítio
MAO	Monoamina oxidase
MsCl	Cloreto de metilsulfonila (mesila)
MTBE	Éter metil terc-butílico
OMS	Organização Mundial da Saúde
<i>ParSHNL</i>	Hidroxinitrila liase de <i>Prunus armeniaca</i>
Red-Al	Hidreto de bis(2-metoxietoxi)alumínio
SERT	Transportador de Serotonina
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoreto de tetra-n-butilamônio
TBHP	Hidroperóxido de terc-butila
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade
THF	Tetrahidrofurano
TOC	Transtorno obsessivo-compulsivo

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	13
1.1	História da Fluoxetina (Prozac <sup>®</sup> ) .....	13
1.2	Aplicações e uso terapêutico.....	15
1.3	Mecanismo de ação .....	16
1.4	Relação estrutura-atividade da fluoxetina .....	19
1.5	Enantiômeros da fluoxetina.....	21
1.6	Impacto econômico .....	22
1.7	Influência do Prozac <sup>®</sup> na humanidade.....	23
1.8	Derivados da fluoxetina .....	24
2.	OBJETIVOS .....	26
2.1	Objetivos gerais.....	26
2.2	Objetivos específicos.....	26
3.	ROTAS SINTÉTICAS.....	27
3.1	Estratégias para a síntese da Fluoxetina .....	27
3.1.1	Rota sintética original (Prozac <sup>®</sup> , Eli Lilly).....	27
3.1.2	Síntese da fluoxetina partindo da 2-bromoacetofenona .....	29
3.1.3	Rota sintética da ( <i>R</i> )-fluoxetina (Sepracor) .....	30
3.1.4	Rota quimioenzimática para a síntese da ( <i>R</i> )-fluoxetina.....	32
3.2	Estratégias para a síntese de derivados da fluoxetina .....	33
3.2.1	Atomoxetina .....	33
3.2.2	Duloxetina .....	35
3.2.3	Nisoxetina .....	36
3.3	Comparação entre duas rotas sintéticas .....	38
4.	CONCLUSÃO .....	44
	REFERÊNCIAS.....	45

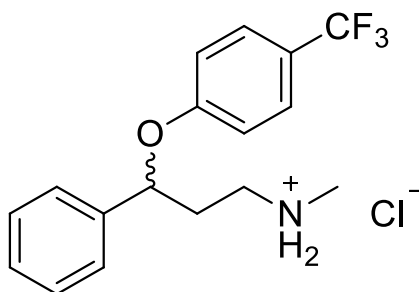
# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 História da Fluoxetina (Prozac®)

Quem nunca ouviu falar em Prozac®? Talvez as gerações mais recentes não saibam do que se trata, mas quem viveu durante a década de 90 e o início dos anos 2000 com certeza sabe muito bem. Para muitos ele ficou conhecido como a “*pílula da felicidade*”. A popularidade do antidepressivo é tamanha que ele já foi capa da revista estadunidense Newsweek como um medicamento revolucionário para o tratamento da depressão e foi tido como um dos produtos farmacêuticos do século pela revista Fortune, em 1999. O Prozac® também já foi tema de muitas obras, como por exemplo o livro “Geração Prozac” (“Prozac Nation”) da autora Elizabeth Wurtzel, que posteriormente deu origem ao filme homônimo. O mais importante, no entanto, é que toda essa fama do medicamento contribuiu para reduzir o estigma associado à depressão, permitindo com que pessoas acometidas pelo transtorno pudessem procurar pelo tratamento (WENTHUR; BENNETT; LINDSLEY, 2013).

O cloridrato de fluoxetina (N-metil-3-fenil-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)propan-1-amina) (**Figura 1**), comercializado sob o nome de Prozac®, é um medicamento de origem sintética utilizado no tratamento da depressão e possui uma história muito rica e extremamente interessante (BELLIS, 2019).

**Figura 1** – Estrutura do cloridrato de fluoxetina



**Fonte:** Autoria própria.

As primeiras publicações a respeito da atividade do cloridrato de fluoxetina como um inibidor seletivo da recaptação de serotonina datam de 1974, embora os

estudos cinéticos em tecidos cerebrais de ratos tenham se iniciado em 1971, no Laboratório de Pesquisa da empresa Eli Lilly & Company, confirmando uma alta afinidade da fluoxetina na captação de serotonina. Ela foi primeiramente associada à sua atividade (na forma de oxalato de fluoxetina) pelo pesquisador David T. Wong, após a observação de que pequenas alterações na estrutura de ariloxifenilpropilaminas poderiam aumentar a seletividade na recaptção da serotonina. Cinquenta e sete compostos diferentes foram testados, e após uma análise comparativa, a fluoxetina foi tida como o mais potente dentre eles (WONG; BYMASTER; ENGLEMAN, 1995).

Em 1973, as descobertas a respeito da atividade da fluoxetina foram apresentadas ao comitê da Eli Lilly responsável pelas pesquisas do sistema nervoso central, que prontamente recomendou a formação de uma equipe para acompanhar o desenvolvimento do produto, na qual o pesquisador Ray W. Fuller foi designado coordenador do projeto, enquanto os pesquisadores Bryan B. Molloy e David T. Wong atuavam como membros do mesmo. Pouco tempo depois, foi sintetizada uma quantidade de cloridrato de fluoxetina suficiente para a realização de testes toxicológicos, nos quais foi constatado que ratos e cães que haviam sido tratados com doses diárias do medicamento apresentavam fosfolipidose. Quase um ano depois, a equipe descobriu que a adição de moléculas anfifílicas catiônicas ao medicamento poderia reverter o processo (WONG; PERRY; BYMASTER, 2005).

A Fase I dos estudos clínicos teve início em 1976, na qual foi avaliada a segurança do novo medicamento em um pequeno grupo de voluntários, que respondeu bem às doses ministradas. A Fase II, iniciada em 1978, foi bastante complicada, sendo adiada por um período, uma vez que outros candidatos a medicamentos tinham maior prioridade na realização dos testes. Além disso, em virtude da escassez de recursos, poucos pacientes foram testados e a fluoxetina foi tida como inefetiva no tratamento da depressão. No entanto, a equipe foi posteriormente informada que tal falha nos testes da Fase II era decorrente aos pacientes envolvidos, uma vez que estes já haviam sido medicados com outros antidepressivos. Assim, a fluoxetina recebeu uma segunda chance, à qual foi concluída com sucesso. A Fase III teve início em 1981 e foi coordenada por um jovem psiquiatra, que após dois anos procurando por um lugar para a realização dos testes, resolveu se afastar do projeto devido a outra oportunidade de emprego. O

cargo foi então ocupado pelo Dr. Irwin Slater, um médico e farmacêutico, que se aposentou antes do término dos testes, e em seguida por outro farmacêutico, Dr. Paul Stark, o qual conseguiu finalizá-los e concluir a Fase III com êxito (WONG; PERRY; BYMASTER, 2005).

Todos os resultados foram então submetidos à Agência Federal de Administração de Alimentos e Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) dos Estados Unidos em 1983, sendo que a reunião do comitê responsável para a discussão dos méritos de aprovação ocorreu dois anos depois, e a aprovação propriamente dita só aconteceu no dia 29 de dezembro de 1987. Após mais de 16 anos de desenvolvimento, em janeiro de 1988, a fluoxetina foi finalmente lançada no mercado e vendida sob o nome de Prozac<sup>®</sup> (WONG; PERRY; BYMASTER, 2005).

## **1.2 Aplicações e uso terapêutico**

Desde 1988, com o seu lançamento nos Estados Unidos, o Prozac<sup>®</sup> foi ganhando popularidade, até se tornar o antidepressivo mais utilizado ao redor do mundo na década de 90. Além de ser utilizado no tratamento da depressão, outras indicações desse medicamento foram sendo descobertas com o passar dos anos. Em 1994, o seu uso foi aprovado para a terapia do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e ainda no mesmo ano, cerca de dois meses depois, ele passou a ser indicado também para o tratamento da bulimia (WONG; BYMASTER; ENGLEMAN, 1995).

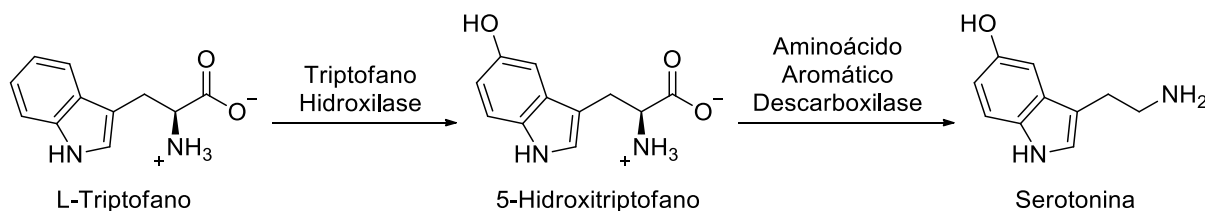
De acordo com a bula do Prozac<sup>®</sup>, as indicações do medicamento vão muito além da depressão, transtorno obsessivo-compulsivo e bulimia nervosa, podendo também ser indicado no tratamento da ansiedade, do transtorno disfórico pré-menstrual (incluindo a tensão pré-menstrual), e até mesmo para casos de disforia e irritabilidade. Todas essas possibilidades passaram por estudos clínicos controlados com placebo, e em todos os casos foram observadas respostas superiores de pacientes tratados com Prozac<sup>®</sup>, quando comparado àqueles em que houve administração de placebo (ELI LILLY, 2016).

A popularidade do Prozac<sup>®</sup> deve-se às diversas vantagens que ele oferece frente a outros antidepressivos, como: fácil posologia, efeitos colaterais relativamente mais leves e segurança no caso de uma administração acima da dose recomendada (overdose) (STOKES; HOLTZ, 1997). Ele é até mesmo indicado em casos particulares de depressão, que podem ocorrer em idosos, adolescentes, crianças e pacientes com alguma comorbidade médica, como problemas cardíacos, câncer e HIV. Além disso, ao contrário da maioria dos antidepressivos cuja atividade apresenta meia-vida curta, nos quais a perda de doses ou a rápida descontinuação podem causar sintomas de abstinência de natureza somática e psicológica, o Prozac<sup>®</sup>, uma vez que apresenta uma meia-vida mais longa, dificilmente causará tais sintomas em casos de descontinuação (STOKES; HOLTZ, 1997). Assim como qualquer medicamento, no entanto, ele também pode provocar efeitos adversos, como diarreia, insônia, náusea, cansaço e dor de cabeça, embora, de maneira geral, esses efeitos colaterais sejam menos pronunciados que aqueles ocasionados pelos antidepressivos tricíclicos (COOPER, 1988).

### 1.3 Mecanismo de ação

A serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) é um neurotransmissor da classe das monoaminas que atua no sistema nervoso central, onde é responsável pela regulação de aspectos fisiológicos importantes tais como humor, sono, apetite e termorregulação. Porém, a serotonina presente no cérebro representa apenas 5% da sua quantidade total no organismo. Os outros 95% são encontrados nos órgãos periféricos, sendo produzida principalmente no intestino e levada ao fígado, onde atuará na regulação da homeostase de glicose e lipídeos, e no sangue, onde é armazenada pelas plaquetas e liberada caso haja coagulação, atuando então como vasoconstritor. A serotonina é sintetizada a partir do aminoácido triptofano, que é primeiro hidroxilado pela enzima triptofano hidroxilase e em seguida descarboxilado pela ação da enzima aminoácido aromático descarboxilase (**Figura 2**) (EL-MERAHBI *et al.*, 2015; CASACCHIA *et al.*, 1998).



**Figura 2** – Rota biosintética da serotonina

**Fonte:** Autoria própria.

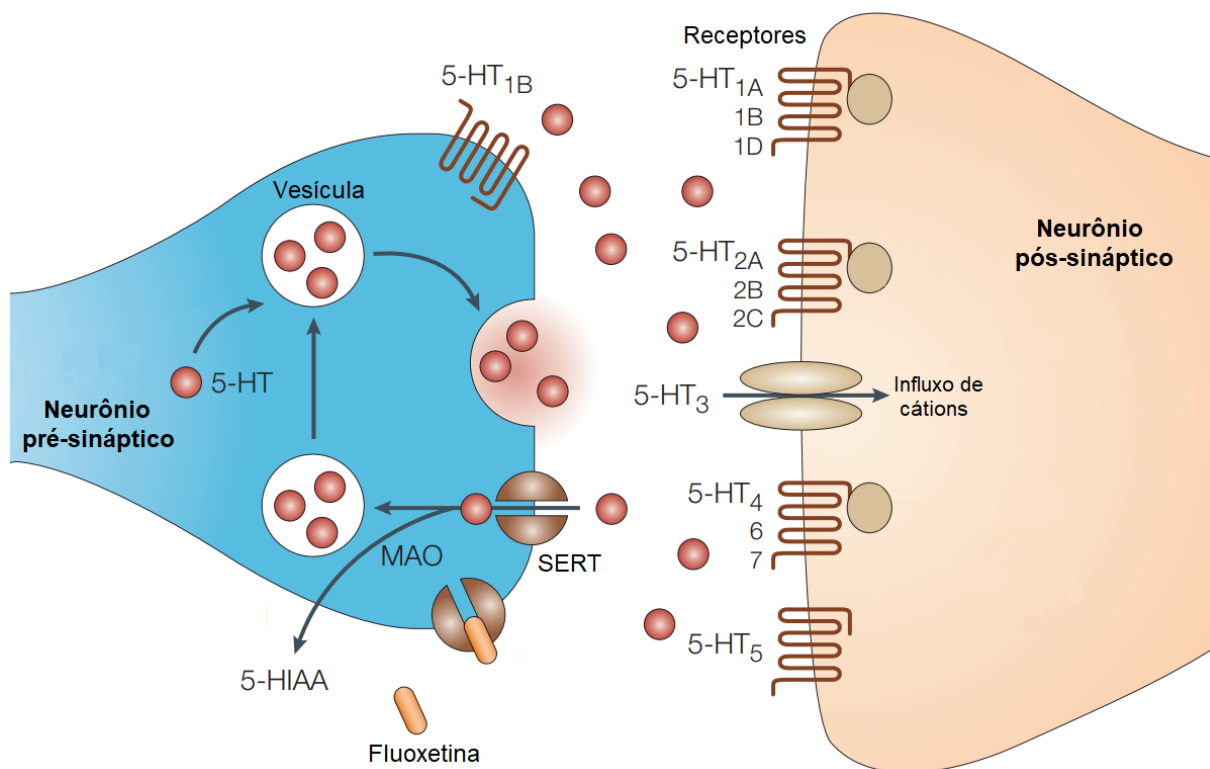
Em um organismo saudável, a serotonina produzida a partir do triptofano em um neurônio pré-sináptico é rapidamente transportada do citosol para uma vesícula por meio de um transportador de monoamina. Essa vesícula posteriormente move-se para a fenda sináptica e libera a serotonina para que ela possa interagir com certos subtipos de receptores no neurônio pós-sináptico, ativando assim os sistemas de sinalização e produzindo uma dada resposta ao organismo. A serotonina então pode seguir por três caminhos: retornar ao neurônio pré-sináptico através de uma proteína transportadora de serotonina (SERT), ser catabolizada pela ação da enzima monoamina oxidase (MAO) formando o ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) ou ainda ser removida do sistema (**Figura 3**) (BEST; NIJHOUT; REED, 2010).

A hipótese monoaminérgica da depressão consiste na associação da depressão à baixa disponibilidade de aminas biogênicas cerebrais (neurotransmissores) nas fendas sinápticas, tais como a serotonina, a dopamina e a norepinefrina. Por esse motivo, muitos antidepressivos atuam de forma a aumentar a concentração desses compostos nas sinapses e conseqüentemente, aliviar os sintomas associados à depressão (VISMARI; ALVES; PALERMO-NETO; 2008).

A fluoxetina pertence à classe de antidepressivos conhecidos como Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS). Esses medicamentos possuem um mecanismo de ação muito conhecido e altamente caracterizado (**Figura 3**). Eles atuam impedindo a recaptação da serotonina para o interior do neurônio pré-sináptico através uma ligação efetiva com a proteína transportadora desse neurotransmissor, de modo que a serotonina liberada permaneça na sinapse. A curto prazo, ocorre uma diminuição na síntese e na liberação de serotonina, porém, a longo prazo, a administração do medicamento acaba por dessensibilizar um

receptor pós-sináptico específico, responsável pelo feedback negativo na liberação de 5-HT, de modo que haja um aumento progressivo em tal processo de liberação (WALKER, 2013).

**Figura 3 – Mecanismo de ação da fluoxetina**



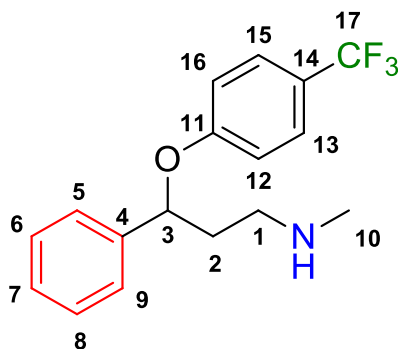
**Fonte:** Adaptado de Wong e colaboradores (WONG; PERRY; BYMASTER, 2005).

Os estudos realizados com transportador de serotonina e também com um homólogo bacteriano responsável pelo transporte de leucina indicam a presença de dois íons  $\text{Na}^+$  e um íon  $\text{Cl}^-$  no interior da proteína, que auxiliariam na mudança conformacional dos antidepressivos de modo a realizar uma ligação com transportador de máxima afinidade, impossibilitando a recaptação da serotonina. Essa interação do antidepressivo ocorre através do átomo de nitrogênio positivamente carregado da amina com o resíduo de aspartato na posição 98 e um dos íons  $\text{Na}^+$  (TAVOULARI; FORREST; RUDNICK, 2009).

## 1.4 Relação estrutura-atividade da fluoxetina

Para entender a atividade da fluoxetina como um inibidor seletivo da recaptação de serotonina, se faz necessário correlacionar a posição de cada um dos seus substituintes com as possíveis interações que eles estabelecem com o transportador de serotonina, ou seja, compreender a relação estrutura-atividade do medicamento (**Figura 4**).

**Figura 4** – Estrutura da fluoxetina com carbonos numerados

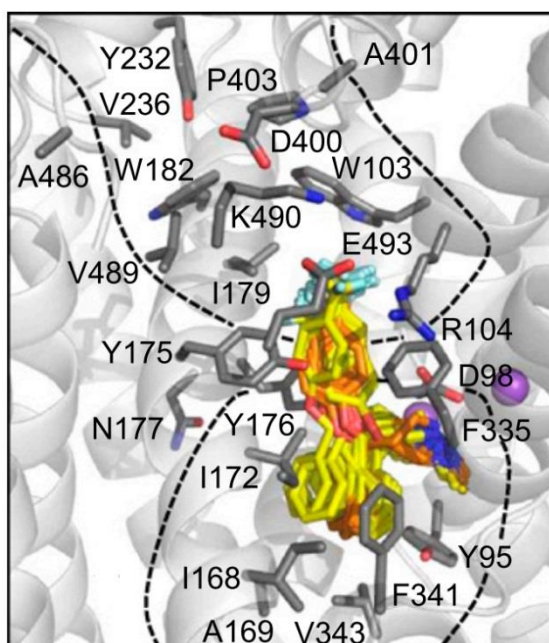


**Fonte:** Autoria própria.

O grupo trifluormetil presente na posição *para* do anel fenóxi possui um papel importante na seletividade da fluoxetina, uma vez que a sua substituição por uma metoxila ou uma metila na posição *orto*, alterou a seletividade do composto, que passou a inibir a captação de outro neurotransmissor: a norepinefrina. Além disso, a fenila ligada ao carbono 3 aparenta desempenhar uma função considerável, pois a sua remoção acarretou uma diminuição na potência do medicamento em 62 vezes, o que pode estar associado à formação de interações hidrofóbicas entre a fenila e bolsão hidrofóbico do transportador. Deve-se observar também que existe certa semelhança entre a cadeia de fenilpropilamina da fluoxetina quando comparada à cadeia lateral da serotonina (etilamina), o que indica que as duas moléculas devem interagir com a mesma porção do transportador, embora a primeira seja o inibidor competitivo da segunda e o reconhecimento do substrato e do inibidor sejam diferentes (ROBERTSON *et al.*, 1987).

Recentemente, no século XXI, alguns estudos mostraram que adição de um grupo metil ao nitrogênio da amina reduz a afinidade da fluoxetina frente ao transportador, enquanto o aumento da cadeia em um metileno não produz muito efeito sobre a afinidade. Nesse mesmo trabalho, foi realizada a ancoragem molecular de ambos os enantiômeros da fluoxetina na proteína transportadora de serotonina (**Figura 5**), constatando que as interações preponderantes ocorrem entre o grupo amina e resíduos de tirosina 95 e aspartato 98 da hélice transmembrana 1 e entre a fenila não substituída e resíduos de isoleucina 168, isoleucina 172 e fenilalanina 341 hélice transmembrana 3. Os autores também compararam a afinidade dos enantiômeros da fluoxetina com relação a dois transportadores diferentes, e observaram que a estereoquímica é determinante na seletividade da interação com os transportadores, já que os enantiômeros de configuração (*R*) e (*S*) apresentaram seletividades 389 e 108 vezes maior para o transportador de serotonina em relação ao de norepinefrina, respectivamente (ANDERSEN *et al.*, 2014).

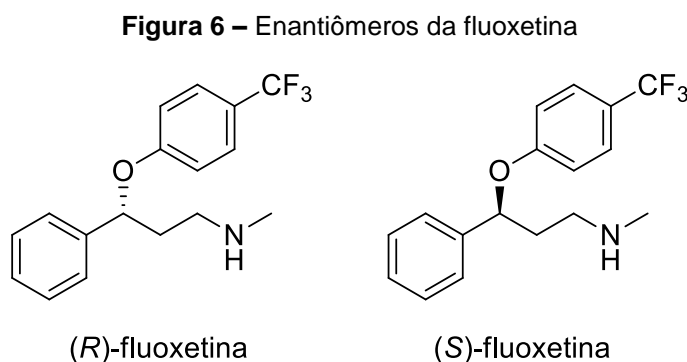
**Figura 5** – Docagem molecular da fluoxetina no SERT



**Fonte:** Adaptado de Andersen *et al.* (ANDERSEN *et al.*, 2014).

## 1.5 Enantiômeros da fluoxetina

Diversos estudos foram realizados ao longo dos anos acerca da atividade dos enantiômeros da fluoxetina (**Figura 6**), embora todos indicassem que ambos possuísem praticamente a mesma atividade, sendo equipotentes na inibição da recaptação de serotonina e diferenciando-se apenas nas propriedades farmacocinéticas, uma vez que o enantiômetro (*S*) é eliminado do organismo mais lentamente se comparado ao enantiômero (*R*) (MAGYAR *et al.*, 2003). Ambos são metabolizados por isoenzimas do citocromo P450 através de reações de N-desmetilação, formando o metabólito conhecido como Norfluoxetina, que por sua vez é responsável por inibir a atividade da mesma. No entanto, a inibição pela (*S*)-Norfluoxetina é cerca de cinco vezes maior que a da (*R*)-Norfluoxetina, explicando assim a diferença na meia vida dos enantiômeros da fluoxetina. Dessa forma, uma das vantagens de se produzir apenas o enantiômero (*R*) seria a redução do risco de interações medicamentosas responsáveis por efeitos adversos (BUDAU *et al.*, 2017; OWENS; KNIGHT; NEMEROFF, 2001).



**Fonte:** Autoria própria.

Devido às atividades similares entre os enantiômeros da fluoxetina, a Eli Lilly acabou não registrando patentes que descrevessem rotas para a síntese enantiosseletiva de cada um deles, dando assim oportunidade para que outra empresa obtivesse as propriedades intelectuais. Em 1996 e 1997, a então Sepracor (atual Sunovion) registrou patentes para a (*S*)-fluoxetina e (*R*)-fluoxetina, respectivamente, apontando que a primeira poderia ser utilizada na redução dos

sintomas da enxaqueca, enquanto a segunda poderia atuar no tratamento da depressão (AGRANAT; CANER, 1999).

Após uma série de estudos clínicos para a utilização do enantiômero (*R*) contra a depressão, no entanto, foi detectado um pequeno e praticamente insignificante efeito cardíaco sobre os pacientes que haviam sido administrados com o medicamento, resultando no encerramento dos testes. Estudos mais recentes demonstraram que a utilização de concentrações micromolares de (*R*)-fluoxetina apresentam menos efeitos colaterais sobre o sistema cardiovascular, além de maior efetividade que a (*S*)-fluoxetina nos neurônios como antidepressivo e anticonvulsivante. Dessa forma, novos testes devem ser realizados para a comprovação dos efeitos benéficos do enantiômero (*R*) com relação à mistura racêmica (MARWARI; DAWE, 2018).

## 1.6 Impacto Econômico

Em janeiro de 1988, o Prozac<sup>®</sup> começou a ser comercializado, sendo industrialmente produzido pela então portadora da patente, a Eli Lilly & Company. Quatro anos após o seu estabelecimento no mercado de antidepressivos, o Prozac<sup>®</sup> atingiu a marca de US\$ 1 bilhão em vendas anuais e em 1995 esse valor foi dobrado. O pico de vendas anuais foi em 1998, quando o valor arrecadado chegou a US\$ 2,8 bilhões (WONG; PERRY; BYMASTER, 2005).

Com a expiração da patente em 2001, em apenas um dia, a empresa perdeu cerca de US\$ 35 milhões do seu valor de mercado, e devido à competição com medicamentos genéricos a prescrição do Prozac<sup>®</sup> foi reduzida em 90% em um ano. Até o ano de 2005, o medicamento original havia arrecadado um total de US\$ 22 bilhões e sido prescrito para mais de 40 milhões de pacientes ao redor do mundo. Estima-se que em 2010 as vendas totais de fluoxetina no mundo tenham atingido US\$ 400 milhões, com mais 24 milhões de prescrições de genéricos nos Estados Unidos (WENTHUR; BENNETT; LINDSLEY, 2013).

Estimativas indicam que em 2017 o cloridrato de fluoxetina tenha sido prescrito para mais de 21 milhões de pessoas e que em linhas gerais, nos últimos anos, esse valor não tenha se alterado muito, uma vez que entre o período de 2007

e 2017 a média de prescrições foi de 23,7 milhões, com alguma variação para mais ou para menos (CLINCALC, 2018).

## **1.7 Influência do Prozac® na humanidade**

De acordo com a OMS, a depressão é um transtorno que afeta mais de 300 milhões de pessoas ao redor do mundo, estando em quarto lugar dentre as causas de mortes, correspondendo a 4,4% das mortes acarretadas por doenças durante toda a vida (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2018). Ela é responsável por sintomas como sensação de tristeza, cansaço excessivo, sonolência, perda de apetite (ou aumento em alguns casos), e na pior das hipóteses, pode levar ao suicídio, que é cometido por mais de 800 mil pessoas todos os anos, sendo a segunda principal causa de morte entre pessoas de 15 e 29 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Segundo dados publicados em 2019, no Brasil, a situação é ainda mais alarmante, uma vez que a média de pessoas com depressão é de 5,8%, valor este que está acima da média mundial, de 4,4%. Estima-se que 12 milhões de brasileiros sofram com o transtorno, caracterizando-o como o país da América Latina com mais casos de depressão, de acordo com a OMS. Entre os anos 2006 e 2015, houve uma redução no número de suicídios cometidos mundialmente em aproximadamente 32%, o que não ocorreu no Brasil, já que houve um aumento de 24% nos suicídios entre pessoas de 10 e 19 anos (BAETA, 2019).

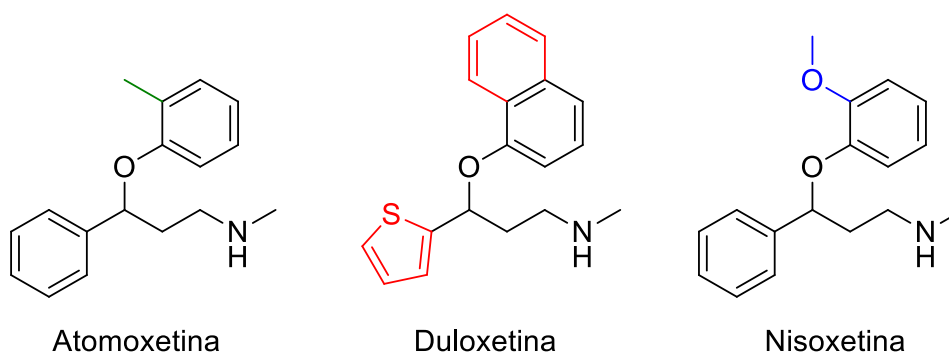
No final da década de 50 foram descobertos os primeiros antidepressivos, o que facilitou o entendimento de como a depressão atua no organismo, tornando-a uma doença passível de tratamento, assim como qualquer outra. Esses primeiros medicamentos, pertencentes à classe dos Inibidores das monoamina oxidases e antidepressivos tricíclicos, no entanto, eram responsáveis por efeitos colaterais mais aparentes, em função da baixa especificidade (MORENO; MORENO; SOARES, 1999). Na década de 80 foi introduzido no mercado o primeiro antidepressivo da classe dos Inibidores seletivos da recaptção de serotonina, o Prozac®, revolucionando assim o comércio de antidepressivos, devido aos efeitos colaterais

reduzidos e à sua alta eficácia, tornando-se campeão de vendas na década seguinte e sendo muito vendido até os dias atuais junto de outras marcas e da sua forma genérica (cloridrato de fluoxetina), evidenciando assim a sua importância para a humanidade (WENTHUR; BENNETT; LINDSLEY, 2013). Atualmente, dados mostram o quão significantes são os antidepressivos, uma vez que a remissão do transtorno depressivo após o tratamento com esses medicamentos ocorre entre 90 e 95% dos pacientes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

## 1.8 Os derivados da Fluoxetina

Os derivados da fluoxetina já foram amplamente estudados e alguns deles são comercializados atualmente como medicamentos para o tratamento de outros transtornos que não a depressão. Em geral eles apresentam mecanismos de ação similares ao da fluoxetina, inibindo a recaptação de neurotransmissores pelos seus respectivos transportadores. Dentre esses derivados, destacam-se a atomoxetina, a duloxetina e a nisoxetina (**Figura 7**).

**Figura 7** – Estruturas dos derivados da fluoxetina



**Fonte:** Autoria própria.

O cloridrato de atomoxetina (N-metil-3-fenil-3-(2-metilfenoxi)-propan-1-amina), também conhecido como Strattera<sup>®</sup> (Eli Lilly), é um medicamento indicado para pacientes que sofrem de Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH). Ele pertence à classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Norepinefrina, uma vez possui alta afinidade com os transportadores de



norepinefrina e baixa por outros transportadores de neurotransmissores. Ao contrário da fluoxetina, a atomoxetina não é comercializada como uma mistura racêmica, mas sim na forma enantiomericamente pura do enantiômero (*R*) (GARNOCK-JONES; KEATING, 2009).

Já o cloridrato de duloxetina (N-metil-3-(naftalen-1-iloxi)-3-(tiofen-2-il)propan-1-amina) é nome genérico para o Cymbalta<sup>®</sup> (Eli Lilly), e trata-se de um Inibidor da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina utilizado para o tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada e também do Transtorno Depressivo. Como a classe do medicamento indica, seu mecanismo de ação biológica é baseado na ligação a transportadores de serotonina e norepinefrina, além da ligação em menor proporção a transportadores de dopamina. Logo, a duloxetina não é seletiva para a inibição de um único neurotransmissor como a fluoxetina e atomoxetina são. É comercializada na forma enantiomericamente pura como (*S*)-duloxetina (CARTER; MCCORMACK, 2009).

Por fim, a nisoxetina (N-metil-3-fenil-3-(2-metoxifenoxi)-propan-1-amina), assim como a atomoxetina, pertence à classe de Inibidores Seletivos da Recaptação de Norepinefrina, diferenciando-se apenas pela substituição da metila na posição *orto* por uma metoxila. Ela inibe a recaptação desse neurotransmissor cerca de 1000 vezes mais que a serotonina e 400 vezes mais que a dopamina, embora não seja comercializada na forma de um medicamento (TEJANI-BUTT, 1992).

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivos gerais

O presente trabalho tem como objetivo analisar importantes rotas sintéticas descritas na literatura para a produção da fluoxetina e dos seus derivados, bem como realizar uma comparação entre duas dessas rotas, atribuindo suas vantagens e desvantagens no que diz respeito a custos, rendimento e alguns princípios da química verde.

### 2.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos são:

- a) Demonstrar a importância socioeconômica da fluoxetina (Prozac<sup>®</sup>), bem como a sua relevância no tratamento da depressão;
- b) Analisar diferentes rotas descritas na literatura para a síntese da fluoxetina e dos seus derivados (atomoxetina, duloxetina e nisoxetina);
- c) Comparar a rota sintética original da fluoxetina (Eli Lilly) com a rota quimioenzimática desenvolvida por Kamal e colaboradores, evidenciando seus pontos positivos e negativos, principalmente no que diz respeito à química sustentável.

### 3. ROTAS SINTÉTICAS

Desde o início da comercialização do Prozac<sup>®</sup>, em 1988, e devido ao grande sucesso desse inibidor seletivo da recaptação de serotonina no mercado de antidepressivos, diversas estratégias continuam sendo desenvolvidas até os dias atuais para a síntese da fluoxetina, bem como dos seus derivados. Nessa seção, serão apresentadas algumas das rotas sintéticas descritas na literatura.

#### 3.1 Estratégias para a síntese da Fluoxetina

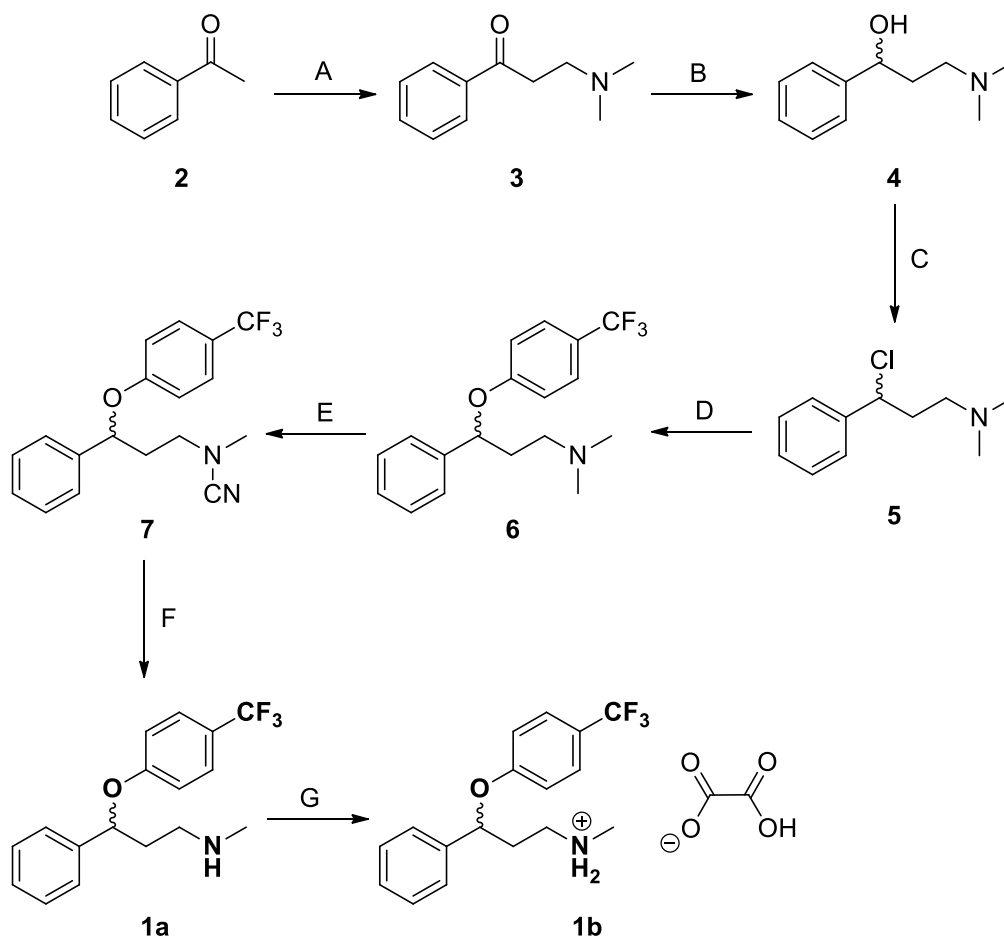
##### 3.1.1 Rota Sintética Original (Prozac<sup>®</sup>, Eli Lilly)

A rota original para a síntese da fluoxetina (**Figura 8**) foi patenteada pela Eli Lilly, empresa responsável pelo desenvolvimento do Prozac<sup>®</sup>, em fevereiro de 1982, sendo desenvolvida pelos cientistas Bryan B. Molloy e Klaus K. Schmiegel (MOLLOY; SCHMIEGEL, 1982). Essa rota conta com sete etapas e utiliza como material de partida a acetofenona (**2**). Embora a fluoxetina seja comercializada na forma de um sal do tipo cloridrato, essa primeira patente fornece uma via para a síntese de outro sal, o oxalato de fluoxetina (WENTHUR; BENNETT; LINDSLEY, 2013).

A primeira etapa consiste em uma reação de Mannich, na qual a acetofenona é condensada com formaldeído e dimetilamina para formar a  $\beta$ -dimetilaminopropiofenona (**3**). Em seguida, **3** é reduzido com diborano em THF, convertendo a cetona no álcool secundário racêmico (**4**). Na etapa posterior, é realizada a substituição nucleofílica da hidroxila por um cloro, através do tratamento de **4** com cloreto de tionila e ácido clorídrico gasoso em clorofórmio, formando N,N-dimetil-3-cloro-3-fenilpropan-1-amine (**5**). O composto **5** é então submetido a uma segunda substituição nucleofílica, gerando o éter (**6**). Depois, é realizada a desmetilação da amina terciária por meio de uma degradação de Von Braun, na qual **6** é tratado com brometo de cianogênio para gerar o derivado N-ciano (**7**), que é submetido a uma hidrólise básica, formando finalmente a fluoxetina (**1a**). A sétima e

última etapa consiste no tratamento da amina livre **1a** com ácido oxálico em acetato de etila. O rendimento total da rota sintética, originalmente desenvolvida pela Eli Lilly, foi de aproximadamente 32% (MOLLOY; SCHMIEGEL, 1982; VARDANYAN; HRUBY, 2016).

**Figura 8 – Rota sintética original da fluoxetina (Eli Lilly)**



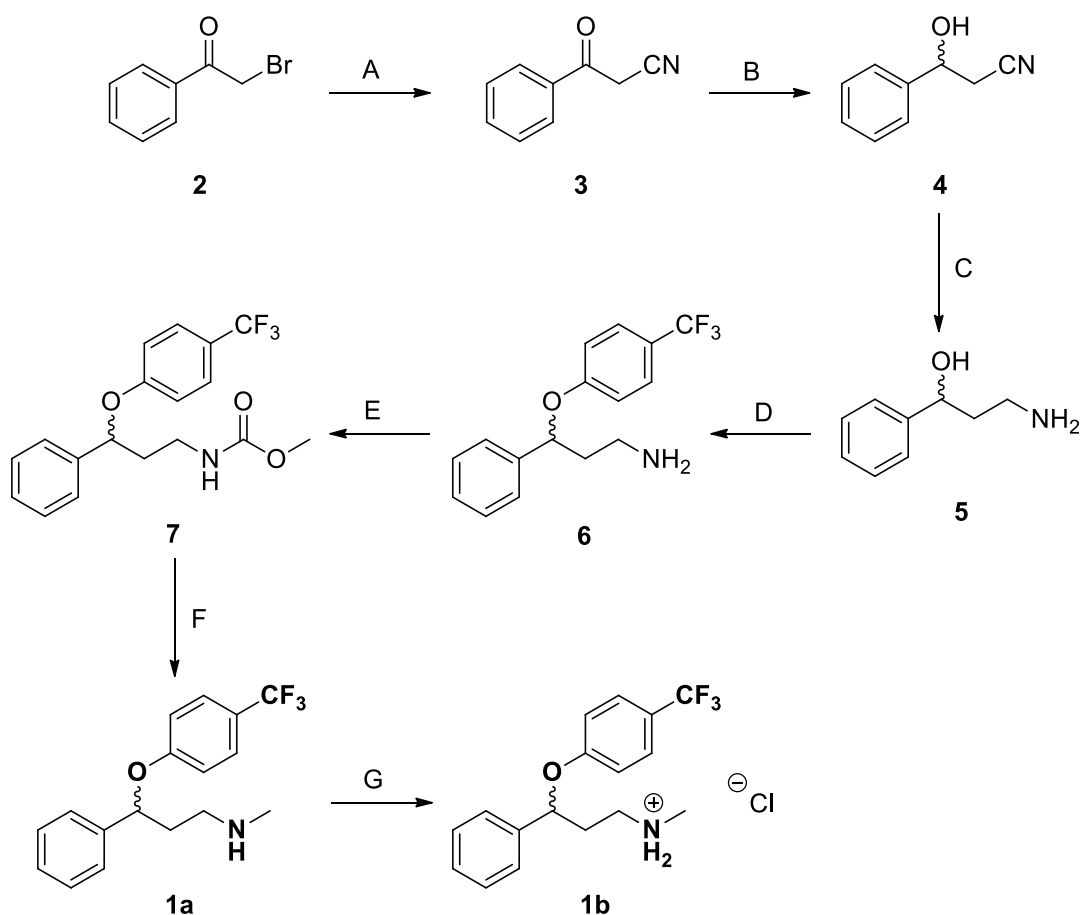
**Fonte:** Autoria própria.

**Condições reacionais:** **A)**  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{Me}_2\text{NH}$ ,  $\text{HCl}$ ,  $^i\text{PrOH}$ , refluxo; **B)** (i)  $\text{B}_2\text{H}_6$ , THF, t.a., *overnight*; (ii)  $\text{HCl}$ ; **C)**  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{HCl(g)}$ ,  $\text{SOCl}_2$ , refluxo, 5 horas; **D)** (i)  $\text{MeOH}$ ,  $\text{NaOH}$ , 4-(trifluorometil)fenol, refluxo, 5 dias; (ii)  $\text{NaOH}$ ; **E)** benzeno, tolueno,  $\text{BrCN}$ ,  $\text{N}_2$ , t.a., *overnight*; **F)** (i)  $\text{H}_2\text{O}$ , etilenoglicol,  $\text{KOH}$ ,  $130^\circ\text{C}$ , 20 horas; (ii)  $\text{HCl}$ ; **G)**  $\text{AcOEt}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ .

### 3.1.2 Síntese da fluoxetina partindo da 2-bromoacetofenona

Uma segunda patente foi registrada pela Eli Lilly em julho de 1997, sendo desenvolvida pelo pesquisador Dr. Jesús Ezquerra. Nesse caso, no entanto, o material de partida escolhido foi a 2-bromoacetofenona (**2**) e a rota (**Figura 9**) conta com sete etapas para a síntese do cloridrato de fluoxetina (**1b**) (EZQUERRA, 1997).

**Figura 9** – Rota sintética para a produção da fluoxetina partindo da 2-bromoacetofenona (Eli Lilly)



**Fonte:** Autoria própria.

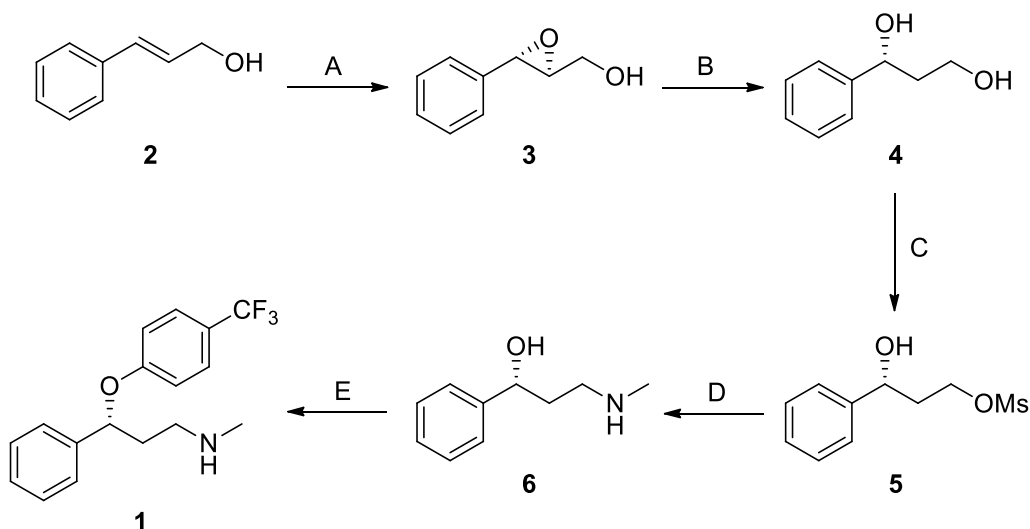
**Condições reacionais:** **A)** (i) NaCN, DMF, t.a., 1 hora; (ii) NH<sub>4</sub>Cl; **B)** (i) NaBH<sub>4</sub>, THF, N<sub>2</sub>, 0°C, 2 horas; (ii) NH<sub>4</sub>Cl; **C)** (i) BH<sub>3</sub>/Me<sub>2</sub>S, THF, t.a. – refluxo, 2,5 horas; (ii) HCl; **D)** (i) NaH, DMSO, N<sub>2</sub>, 55°C, 30 minutos; (ii) 1-cloro-4-(trifluormetil)benzeno, 90°C, 1 hora; (iii) NaOH; **E)** (i) DMAP, piridina, cloroformato de metila, N<sub>2</sub>, 0°C – t.a., 12 horas; (ii) HCl; **F)** (i) LiAlH<sub>4</sub>, THF, N<sub>2</sub>, refluxo, 3 horas; (ii) H<sub>2</sub>O, NaOH, 0°C, 30 minutos; **G)** Et<sub>2</sub>O, HCl.

A reação inicial consiste numa substituição nucleofílica para a formação da benzoilacetonitrila (**3**) através da adição de cianeto de sódio em DMF. A etapa seguinte trata-se de uma redução com borohidreto de sódio em THF, obtendo então o álcool secundário (**4**). A nitrila de **4**, posteriormente, também passará por uma reação de redução de modo a formar o aminopropanol (**5**), porém nesse caso, o agente redutor utilizado é o complexo borano-dimetilsulfeto. Em seguida é realizada uma substituição nucleofílica aromática, na qual **5** é convertido em 3-fenil-3-(4-trifluormetilfenoxi)propanamina (**6**) pela ação 1-cloro-4-(trifluormetil)benzeno como nucleófilo. Na antepenúltima etapa, ocorre a formação do carbamato (**7**) a partir da acilação de **6** com cloroformato de metila, que é reduzido com hidreto de lítio alumínio para a formação da fluoxetina (**1a**) e por fim, adicionado ácido clorídrico para a gerar o sal cloridrato de fluoxetina (**1b**). O rendimento global da rota não é fornecido na patente (EZQUERRA, 1997; VARDANYAN; HRUBY, 2016).

### 3.1.3 Rota sintética da (*R*)-fluoxetina (Sepracor)

Devido à equipotência dos enantiômeros da fluoxetina como inibidores seletivos da recaptação de serotonina, a Eli Lilly acabou não submetendo patentes para estratégias de síntese enantiosseletiva. A empresa que demonstrou interesse e foi responsável por tais registros foi a então Sepracor, atual Sunovion, que em julho de 1997, teve a patente intitulada “Métodos para o tratamento da depressão e de outros transtornos utilizando (*R*)-fluoxetina opticamente pura e inibidor de monoamina oxidase” deferida. Esta patente foi desenvolvida pelos pesquisadores James W. Young, Timothy J. Barberich e Martin H. Teicher, e conta com duas possíveis rotas, sendo que uma delas (**Figura 10**) é composta por cinco etapas e parte do álcool cinâmico (**2**), enquanto a segunda será apresentada posteriormente na síntese da atomoxetina (YOUNG; BARBERICH; TEICHER, 1997).

**Figura 10** – Rota sintética para a produção da (*R*)-Fluoxetina (Sepracor)



**Fonte:** Autoria própria.

**Condições reacionais:** **A)** (i)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , (+)-DET,  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ , TBHP,  $-20^\circ\text{C}$ , 30 minutos; (ii) (*E*)-2-octenol,  $-20^\circ\text{C}$ , 3,5 horas; **B)** (i) dimetoxietano, PhMe, Red-Al,  $\text{N}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  – t.a., 3 horas; (ii)  $\text{Et}_2\text{O}$ , HCl, 30 minutos; **C)**  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , MsCl,  $\text{N}_2$ ,  $-10^\circ\text{C}$  –  $0^\circ\text{C}$ , 3 horas; **D)**  $\text{MeNH}_2$ , THF,  $65^\circ\text{C}$ , 3 horas; **E)** (i) dimetilacetamida, NaH,  $0^\circ\text{C}$  –  $90^\circ\text{C}$ , 1,5 horas; (ii) 4-cloro(trifluorometil)benzeno,  $100^\circ\text{C}$ , 2,5 horas.

A rota se inicia com uma epoxidação assimétrica de **2**, via reação de epoxidação de Sharpless, gerando o epóxido (**3**). Em seguida, **3** é transformado no diol (**4**) através de uma reação com hidreto de sódio bis(2-metoxietoxi)alumínio (RED-Al). Posteriormente, **4** é mesilado, formando um bom grupo abandonador para a etapa seguinte, onde a mesila será substituída pela metilamina para a obtenção do aminoálcool (**5**). Na reação final da via, **5** será submetido a um tratamento com hidreto de sódio de modo a favorecer o ataque nucleofílico no 4-cloro(trifluorometil)benzeno, que vai culminar na (*R*)-fluoxetina (**1**). Quando esta última foi cristalizada na forma de um sal de cloridrato, forneceu um rendimento global de aproximadamente 38%. O enantiomero (*S*) pode ser sintetizado da mesma maneira, desde que seja utilizado o (*D*)-(-)-tartarato de dietila na reação de epoxidação assimétrica de Sharpless (GAO *et al.*, 1987; GAO; SHARPLESS, 1988; VARDANYAN; HRUBY, 2016).

### 3.1.4 Rota quimioenzimática para a síntese da (*R*)-fluoxetina

Existem algumas estratégias quimioenzimáticas descritas na literatura para a síntese de ambos os enantiômeros da fluoxetina, bem como de precursores para os mesmos. Dentre elas, destaca-se uma rota apresentada no artigo de 2002, publicado na revista *Tetrahedron: Asymmetry* por Kamal e colaboradores, o qual descreve a síntese enantiosseletiva tanto da (*R*)-fluoxetina, quanto da (*S*)-fluoxetina, utilizando lipases isoladas de diferentes microrganismos como biocatalizadores (KAMAL; KHANA; RAMU, 2002). Essas enzimas atraem atenção por formarem pequenas quantidades de produtos laterais, pelas condições brandas de temperatura em que atuam, pelo baixo custo necessário para o tratamento de resíduos e por atuarem tanto em meio aquoso, quanto em solventes orgânicos (LERIN *et al.*, 2014). Além disso, elas apresentam as vantagens de não necessitarem de cofatores, serem altamente estereosseletivas e amplamente disponíveis comercialmente (de MIRANDA; MIRANDA; de SOUZA, 2015).

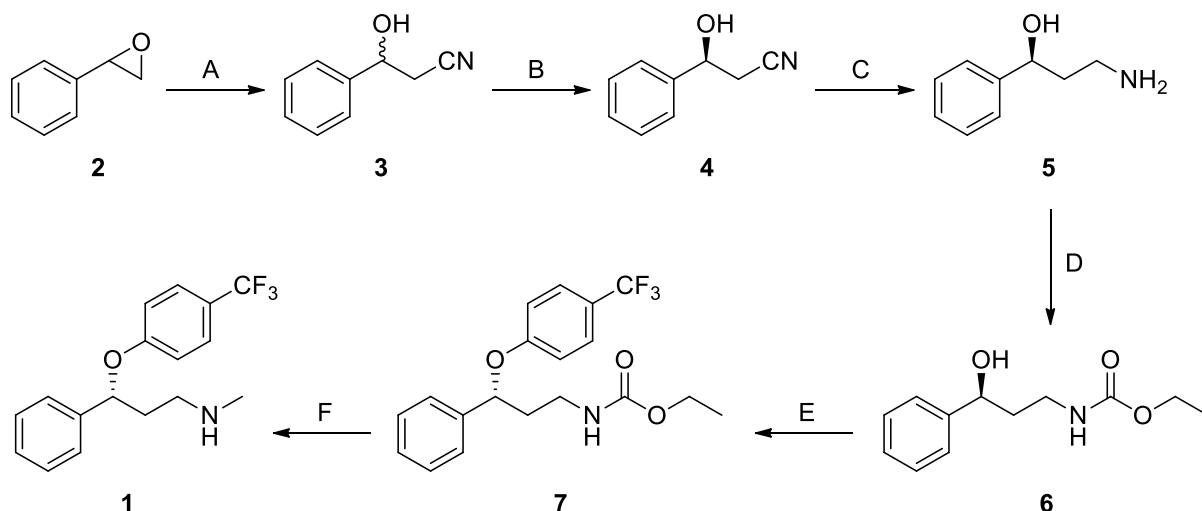
Os melhores resultados foram obtidos com a lipase da bactéria *Burkholderia cepacia*, a qual proporcionou excessos enantioméricos superiores a 99% para os dois enantiômeros em 13 horas de reação. A rota conta com seis etapas e descreve a síntese da (*R*)-fluoxetina (**Figura 11**) (KAMAL; KHANA; RAMU, 2002).

Na primeira etapa da rota sintética, o óxido de estireno (**2**) passa pela abertura do epóxido, formando a cianidrina (**3**). Em seguida, é realizada a resolução cinética de **3** catalizada pela lipase de *Burkholderia cepacia* imobilizada em partículas de cerâmica, com acetato de vinila atuando como doador de acila. Ao final da reação de transesterificação, o enantiômero favorecido (*R*) é esterificado, enquanto o menos favorecido (*S*) permanece na forma de um álcool secundário. Ambos foram isolados com um rendimento de 46% e um ee superior a 99%. Na etapa seguinte, através da ação do complexo borano-dimetilsulfeto, a (*S*)-3-hidroxi-3-fenilpropanonitrila (**4**) é reduzida à amina (**5**), para que esta última possa, na sequência, dar origem ao carbamato (**6**) por meio de uma reação com cloroformato de etila. Posteriormente, é realizada uma reação de Mitsunobu com trifluormetilfenol, invertendo o centro estereogênico de **6** e formando o éter (**7**). Na etapa final, **7** é



reduzido com hidreto de lítio e alumínio, gerando a fluoxetina na forma de uma base livre, com um rendimento global de 18,6% (KAMAL; KHANA; RAMU, 2002).

**Figura 11** – Rota quimioenzimática para a síntese da (*R*)-Fluoxetina



**Fonte:** Autoria própria.

**Condições reacionais:** **A)** NaCN, H<sub>2</sub>O, etanol, t.a., *overnight*; **B)** lipase de *Burkholderia cepacia*, acetato de vinila, éter diisopropílico, 40°C, 13 horas; **C)** Me<sub>2</sub>S/BH<sub>3</sub>, THF, refluxo, 2 horas; **D)** Clorofornato de etila, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a.; (ii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 35 minutos; **E)** DIAD, Et<sub>2</sub>O, PPh<sub>3</sub>, 0°C, 20 minutos; (ii) 4-trifluorometilfenol, t.a.; (iii) **6**, 2 horas; **F)** hidreto de lítio e alumínio, THF, N<sub>2</sub>, refluxo, 1 hora.

## 3.2 Estratégias para a síntese de derivados da Fluoxetina

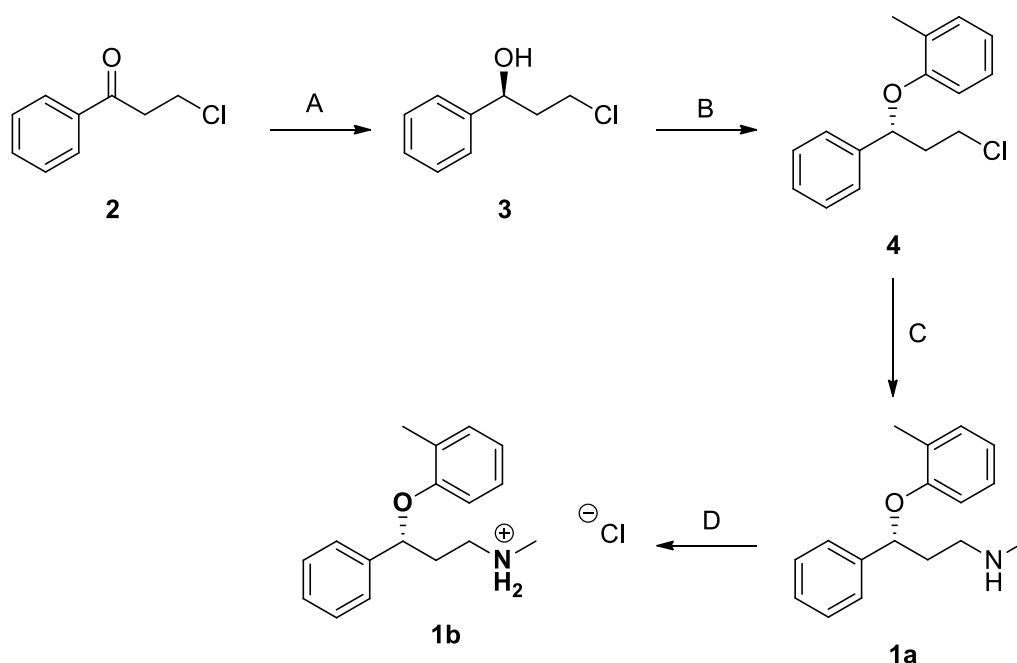
### 3.2.1 Atomoxetina

Diferentemente da fluoxetina, que é comercializada na sua forma racêmica, a atomoxetina é vendida na forma enantiomericamente pura do enantiômero (*R*), uma vez que este é nove vezes mais potente que o enantiômero de configuração (*S*). Em 1989, a Aldrich-Bornes patenteou um processo enantiosseletivo (**Figura 12**) que poderia ser utilizado na síntese da atomoxetina, fluoxetina e nisoxetina. A metodologia foi desenvolvida pelo pesquisador Herbert C. Brown e conta com

apenas três etapas até a obtenção da (*R*)-atomoxetina livre (BROWN, 1989; KAMAL; KHANNA; RAMU, 2002).

O material de partida é a clorocetona (**2**), que logo na primeira etapa possui a sua estereoquímica definida a partir de uma redução enantiosseletiva realizada pelo catalisador quiral diisopinocampfeilcloroborano ( $\text{Ipc}_2\text{BCl}$ ), derivado do (+)- $\alpha$ -pineno, fornecendo o álcool benzílico (**3**) de configuração (*S*) num ee de 94%. Por meio de um processo de recristalização em hexano, o ee do álcool se eleva ainda para 99,5%. Posteriormente, é realizada uma reação de Mitsunobu, na qual um segundo anel benzênico é adicionado a **3**, resultando no éter (**4**) de configuração invertida, ou seja, (*R*). A etapa seguinte consiste numa reação de aminólise, na qual o cloro será substituído pela metilamina, formando a (*R*)-atomoxetina (**1a**), que pode ser convertida num sal de cloridrato (**1b**) via adição de ácido clorídrico. Ao final, é obtido o cloridrato de (*R*)-atomoxetina num rendimento de aproximadamente 48% com ee superior a 99% (BROWN, 1989; JOHNSON; LI, 2007).

**Figura 12** – Rota sintética para a produção da (*R*)-Atomoxetina



**Fonte:** Autoria própria.

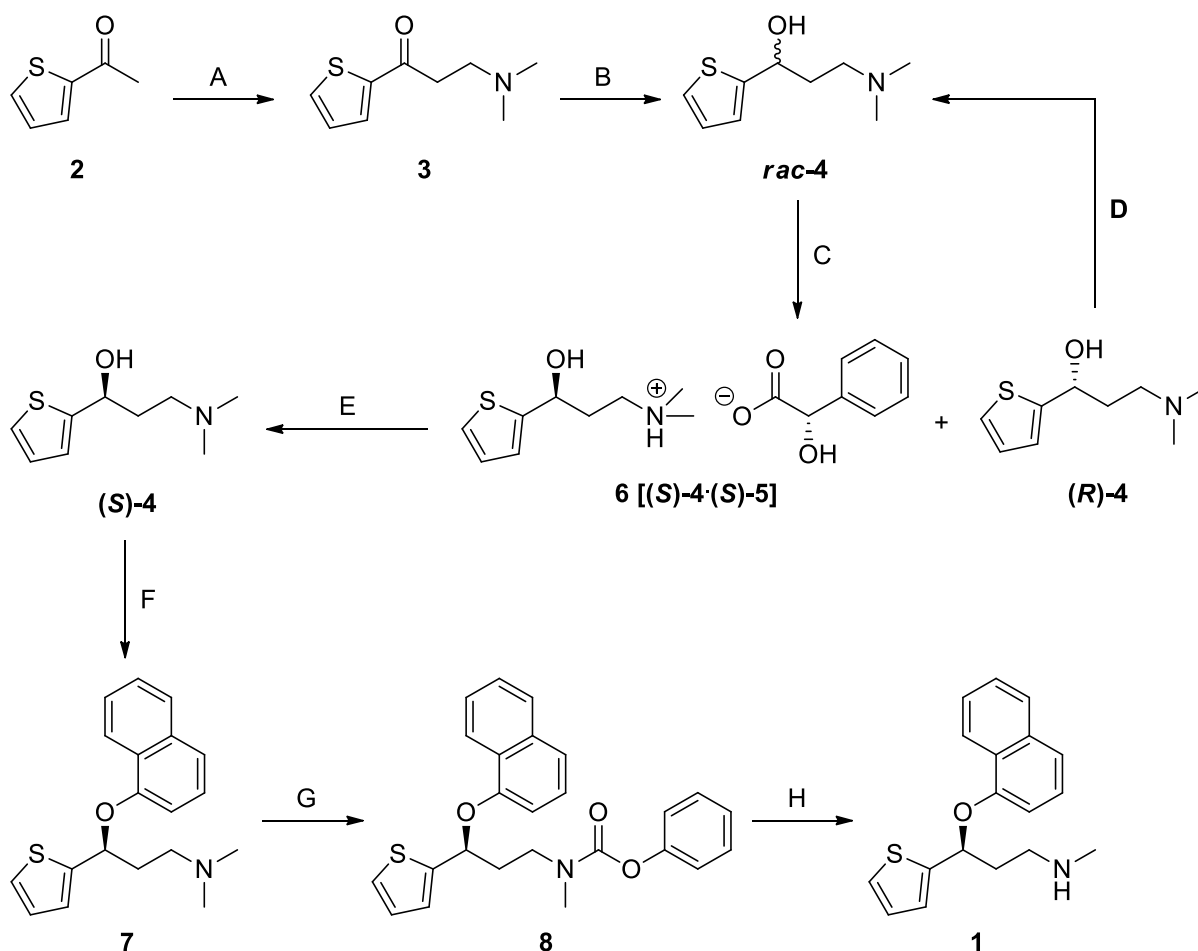
**Condições reacionais:** **A)** (i)  $\text{Ipc}_2\text{BCl}$  de (+)- $\alpha$ -pineno, THF,  $-24^\circ\text{C}$ , 7 horas; (ii)  $\text{Et}_2\text{O}$ , 2 horas; **B)**  $\text{PPh}_3$ , DEAD, 2-metilfenol, t.a., *overnight*; **C)**  $\text{MeNH}_2(\text{aq})$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $130^\circ\text{C}$ , 3 horas; **D)**  $\text{HCl}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ .

### 3.2.2 Duloxetina

Assim como a atomoxetina, a duloxetina é comercializada na forma enantiomericamente pura, porém o enantiômero mais ativo apresenta a configuração (*S*), sendo duas vezes mais potente que o enantiômero (*R*). A rota (**Figura 13**) desenvolvida pela Eli Lilly e posteriormente aprimorada pelo pesquisador Richard A. Berglund utiliza como composto de partida o 2-acetiltiofeno (**2**) e conta com sete etapas até a obtenção da (*S*)-duloxetina, sendo a etapa enantiosseletiva baseada num processo de resolução-racemização-reciclo (RRR) (BERGLUND, 1996; TRAFF; LIHAMMAR; BÄCKVALL, 2011).

A rota tem início com uma reação de Mannich, através da qual ocorre a condensação de **2** com moléculas de formaldeído e dimetilamina para a obtenção da  $\beta$ -aminocetona (**3**), que na etapa seguinte é reduzida ao aminoálcool racêmico (*rac*-**4**) pela ação do borohidreto de sódio como agente redutor. Posteriormente é realizada a resolução do racemato *rac*-**4** via recristalização com ácido (*S*)-mandélico (**5**) para a formação do sal diastereoisomérico (**6**). Em seguida é feita a racemização do enantiômero (*R*)-**4** que permaneceu em solução, para que este possa ser reciclado e rendimento supere os 50% típicos de uma resolução de racemato. As frações de **6** obtidas no processo RRR são então reunidas e passam por um processo de hidrólise em solução de hidróxido de sódio para a obtenção de (*S*)-**4** puro. Depois, (*S*)-**4** é tratado com hidreto de sódio, de modo que este possa atuar como um nucleófilo na reação de substituição nucleofílica aromática com a molécula de 1-fluornaftaleno, responsável pela formação do éter (**10**). A reação seguinte consiste no tratamento de **10** com cloroformato de fenila, convertendo-o no carbamato (**11**), que é então hidrolisado em solução de hidróxido de sódio, culminando na formação da (*S*)-duloxetina livre (**1**), com um rendimento global de 32% (FUJIMA *et al.*, 2006; BERGLUND, 1996; VARDANYAN; HRUBY, 2016).

**Figura 13** – Rota sintética para a produção da (S)-Duloxetina



**Fonte:** Autoria própria.

**Condições reacionais:** **A)** (i)  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{MeNH}_2$ ,  $\text{HCl}$ ,  $i\text{-PrOH}$ , refluxo, 7 horas; (ii)  $5^\circ\text{C}$ , meia hora; **B)** (i)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{NaOH(aq)}$ , t.a.- $70^\circ\text{C}$ , 7 horas; (ii)  $\text{HCl}$ ,  $5^\circ\text{C}$ , meia hora; **C)**  $\text{PhMe}$ ,  $\text{MeOH}$ , ácido (S)-mandélico,  $80^\circ\text{C}$ - $25^\circ\text{C}$ ; **D)**  $\text{HCl}$ ,  $\text{MTBE}$ ,  $22^\circ\text{C}$ , 7 horas; **E)**  $\text{NaOH}$ ; **F)** (i)  $\text{NaH}$ ,  $\text{DMSO}$ , t.a., 30 minutos; (ii)  $\text{PhCO}_2\text{K}$ , 10 minutos; (iii) 1-fluornaftaleno,  $50^\circ\text{C}$ , 8 horas; **G)**  $\text{PhMe}$ ,  $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$ , cloroformato de fenila,  $55^\circ\text{C}$ , 1 hora e 15 minutos; **H)** (i)  $\text{NaOH}$ ,  $50^\circ\text{C}$ , 18 horas; (ii)  $\text{AcOH}$ .

### 3.2.3 Nisoxetina

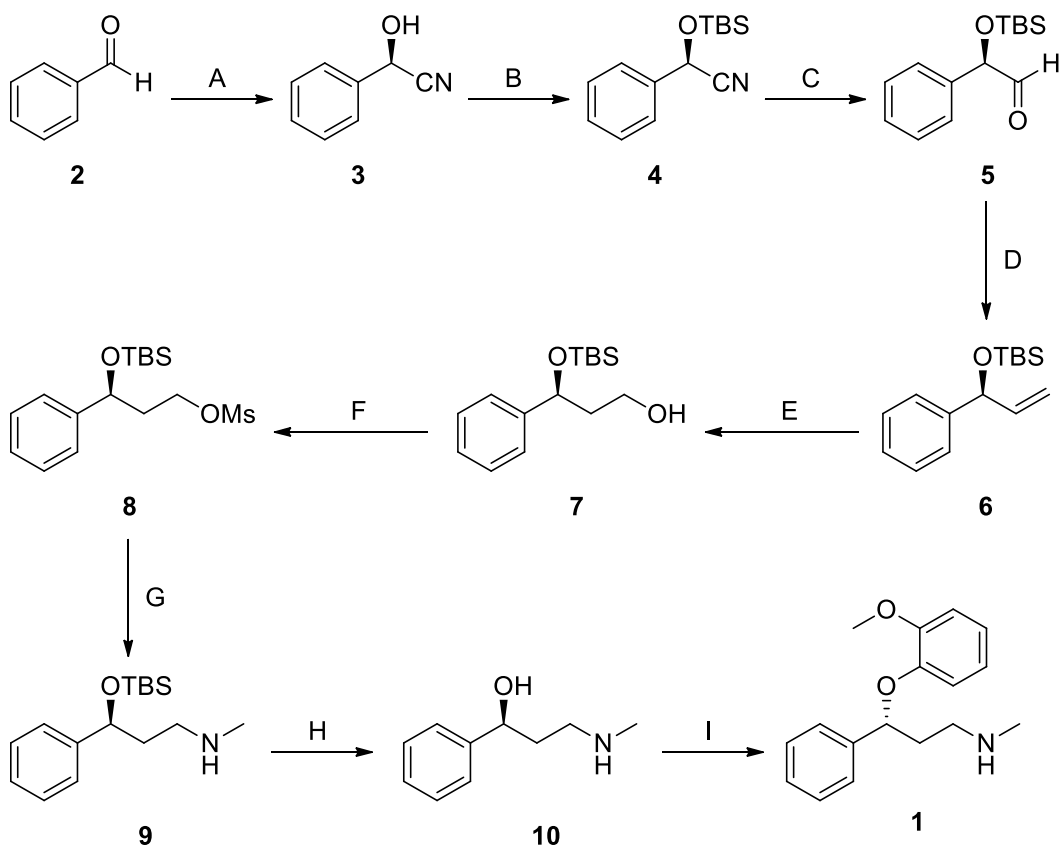
Ao contrário dos outros derivados da fluoxetina descritos acima, a nisoxetina não possui aplicações clínicas em humanos, embora já tenham sido realizados estudos pré-clínicos em ratos para a sua utilização como anestésico local (CHEN *et al.*, 2012). Ela foi originalmente sintetizada nos laboratórios da Eli Lilly, e assim como a atomoxetina, atua como um inibidor da recaptação de norepinefrina (TEJANI-

BUTT, 1992). Além disso, estudos indicam que a (*R*)-nisoxetina apresenta uma afinidade três vezes maior com o transportador de norepinefrina humano (hNET) que o enantiômero de configuração oposta (PENMATSA; WANG; GOUAUX, 2015).

Em 2013, foi publicado por Rej e colaboradores, um artigo muito interessante na revista *Tetrahedron: Asymmetry*, o qual trata não apenas da síntese da nisoxetina enantiomericamente pura, mas também da fluoxetina, atomoxetina e duloxetina. A enzima utilizada na etapa entiosseletiva foi a hidroxinitrila liase de *Prunus armeniaca* (*ParsHNL*), responsável por catalisar a adição de cianeto a um composto carbonílico, formando assim uma cianidrina enantiomericamente pura. A rota desenvolvida pelos autores (**Figura 14**) é composta por nove etapas e utiliza benzaldeído (**2**) como composto de partida (REJ *et al.*, 2013).

A sequência de reações se inicia com a etapa biocatalítica, na qual a *ParsHNL* catalisa a formação da (*R*)-mandelonitrila (**3**) a partir de **2**. Em seguida a hidroxila de **3** é protegida pelo grupo protetor cloreto de terc-butil-dimetil silano (TBS-Cl), formando o composto (**4**), que é então reduzido por hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL-H), originando o aldeído (**5**) a partir da nitrila. Na etapa subsequente, haverá a conversão do aldeído num alceno (**6**) com o auxílio dos reagentes bis(trimetilsilil)amida de lítio (LiHMDS) e iodeto de metiltrifenilfosfônio (Ph<sub>3</sub>PMel). **6** então passa uma reação de adição por intermédio do complexo borano-dimetilsulfeto (BH<sub>3</sub>/Me<sub>2</sub>S), formando o álcool (**7**), que depois é transformado num bom grupo abandonador via reação com cloreto de metilsulfonila (mesila), para em seguida ser substituído pela metilamina e gerar o composto (**9**). Posteriormente é realizada a desproteção do álcool secundário via reação com fluoreto de tetrabutylamônio (TBAF), e por fim, uma reação de Mitsunobu com 4-trifluormetilfenol de modo a inverter o centro assimétrico e formar a (*R*)-fluoxetina (**1**), com um rendimento global de 23% (REJ *et al.*, 2013).

**Figura 14** – Rota quimioenzimática para a síntese da (*R*)-nisoxetina



**Fonte:** Autoria própria.

**Condições reacionais:** **A)** HCN em  $^i\text{Pr}_2\text{O}$ , ParSHNL, tampão citrato (pH 4,0), 10°C; **B)**  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , imidazol, DMAP, BTS-Cl, 0°C – t.a., 6h; **C)** (i)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DIBAL-H, Ar, -45°C – 0°C, 1 hora; (ii)  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{aq})$ ; **D)** (i)  $\text{Ph}_3\text{PMel}$ , THF, LiHMDS, 0°C, 15 minutos; (ii) **5**, THF, t.a., 1 hora; (iii)  $\text{H}_2\text{O}$ ; **E)** (i) THF,  $\text{BH}_3/\text{Me}_2\text{S}$ , 0°C, 2 horas; (ii)  $\text{AcOEt}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{NaOH}(\text{aq})$ , 0°C, 3,5 horas; **F)**  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , cloreto de metanosulfonila, 0°C – t.a., 2 horas; (ii)  $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{aq})$ ; **G)**  $\text{MeNH}_2$ , THF, 65°C, 3 horas; **H)** THF, TBAF, t.a., 3 horas; **I)** THF,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , DEAD, 2-metoxifenol, t.a., *overnight*.

### 3.3 Comparação entre duas rotas sintéticas

Como foi apresentado, existem diversas estratégias descritas na literatura para a síntese da fluoxetina e de seus derivados, apresentando os mais variados números de etapas, rendimentos e condições reacionais. Atualmente, no entanto, um dos fatores mais importantes e que também deve ser levado em conta ao se planejar uma rota sintética é a sustentabilidade, ou seja, a inclusão dos conceitos da

química verde. É nesse sentido, que em 1998 foram propostos por Paul Anastas e John Warner os 12 princípios da química verde (**Tabela 1**), sendo eles:

**Tabela 1** – Os 12 princípios da química verde

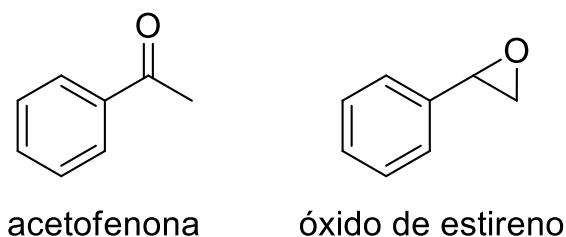
Princípios	
1	Prevenção
2	Economia atômica
3	Síntese de produtos menos tóxicos
4	Desenvolvimento de produtos seguros
5	Solventes e auxiliares mais seguros
6	Eficiência energética
7	Fontes renováveis de matéria-prima
8	Evitar processos de derivatização
9	Catálise
10	Projetar para a degradação
11	Análise em tempo real
12	Química Segura para a prevenção de acidentes

**Fonte:** Adaptado de Lenardão *et al.* (LENARDÃO *et al.*, 2003).

Para facilitar o entendimento, uma vez que uma discussão relativa às sete rotas aprestadas ficaria muito extensa, duas delas foram selecionadas para uma análise comparativa, sendo ambas rotas sintéticas da fluoxetina com o mesmo número de etapas até a sua obtenção na forma de uma amina livre: a rota sintética original (**A**), desenvolvida nos laboratórios da Eli Lilly, e a rota quimioenzimática proposta por Kamal e colaboradores (**B**), que utiliza a enzima lipase como biocatalisador.

A rota **A** utiliza a acetofenona como material de partida, que de acordo com o site da Merck (MERCK, 2020) custa R\$ 208,00 por litro de reagente ( $\rho = 1,03 \text{ g/mL}$ ), enquanto o óxido de estireno, precursor da fluoxetina na rota **B**, tem um preço de R\$ 658,00 a cada 500 g no mesmo site, ou seja, os materiais de partida custam R\$ 0,20 e R\$ 1,32 por grama, respectivamente para as estratégias **A** e **B**. Dessa forma, levando em conta apenas o material de partida, é notável que do ponto de vista financeiro, a rota original leva vantagem sobre a quimioenzimática, o que pode ser extremamente vantajoso para produção em larga escala do antidepressivo numa indústria, por exemplo.

Figura 15 – Materiais de partida



Fonte: Autoria própria.

Um segundo ponto extremamente importante é o rendimento global das rotas sintéticas. Enquanto a rota da Eli Lilly alcança um rendimento de 32%, a segunda atinge 18,6%. No entanto, existe uma explicação lógica para toda essa perda no processo **B**: a utilização de uma resolução cinética clássica com rendimento de 46% na etapa. Como se sabe, numa resolução de racemato, o rendimento máximo que se pode obter é de 50%, uma vez que apenas um dos enantiômeros será favorecido cineticamente (nesse caso), pois trata-se de uma reação enzimática. Para se obter um rendimento teórico de até 100%, seria necessário adaptar a metodologia para uma resolução cinética dinâmica, a qual diferencia-se pela reincorporação do enantiômero menos favorecido no processo através de uma reação de racemização *in situ* catalisada por um segundo catalisador (ALMEIDA *et al.*, 2020). Dessa forma, considerando essa pequena alteração na metodologia, e assumindo um rendimento duas vezes maior (92%), seria possível atingir um valor global de 37,2 %, superando assim a rota **A**.

O terceiro e último fator a ser considerado, o qual, na verdade, engloba diversos elementos presentes em cada uma das estratégias é a química sustentável. Os princípios da química verde selecionados para a realização da análise comparativa são: o 5 (solventes), o 6 (gasto energético), o 8 (processos de derivatização) e o 9 (catálise).

O quinto princípio da química verde diz respeito ao uso de solventes e outros auxiliares. Mais especificamente, ele enuncia que o uso dessas substâncias numa reação deve ser evitado sempre que possível, mas quando elas forem necessárias, devem ser inócuas. Logo, analisando os solventes empregados na rota **A** (**Tabela 2**), observa-se a utilização de clorofórmio e benzeno, que são altamente danosos ao meio-ambiente e ao homem, principalmente o benzeno, que é um agente



carcinogênico; solventes problemáticos como tolueno, tetraidrofurano (THF) e metanol; e outros mais seguros e recomendados, como a água e o etilenoglicol. A rota **B (Tabela 3)**, por sua vez, emprega éter dietílico em uma etapa, que é altamente perigoso devido à sua elevada pressão de vapor; diclorometano e éter diisopropílico, que também apresentam riscos; THF, um solvente considerado problemático; e solventes mais verdes como a água e o etanol. Em outras palavras, ambas as rotas fazem uso de solventes pouco indicados, e que, portanto, deveriam ser reconsiderados e substituídos por outros menos danosos para as rotas serem consideradas “verdes” de acordo com o princípio número 5 (PRAT *et al.*, 2016).

**Tabela 2** – Condições reacionais da rota original

<b>Rota Original (A)</b>			
<b>Etapa</b>	<b>Sovente</b>	<b>Temperatura (°C)</b>	<b>Tempo</b>
1	i-PrOH	refluxo (82°C)	7 horas
2	THF	t.a.	<i>overnight</i>
3	CHCl <sub>3</sub>	refluxo (61°C)	5 horas
4	MeOH	refluxo (65°C)	5 dias
5	benzeno/PhMe	t.a.	<i>overnight</i>
6	H <sub>2</sub> O/etilenoglicol	130°C	20 horas

**Fonte:** Autoria própria.

**Tabela 3** – Condições reacionais da rota quimioenzimática

<b>Rota Quimioenzimática (B)</b>			
<b>Etapa</b>	<b>Sovente</b>	<b>Temperatura (°C)</b>	<b>Tempo</b>
1	H <sub>2</sub> O/EtOH	t.a.	<i>overnight</i>
2	i-Pr <sub>2</sub> O	40°C	13 horas
3	THF	refluxo (66°C)	2 horas
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	35 minutos
5	Et <sub>2</sub> O	t.a.	2 horas
6	THF	refluxo (66°C)	1 hora

**Fonte:** Autoria própria.

O sexto princípio está relacionado à eficiência energética do processo, ou seja, à ideia de que os processos químicos devem ser realizados à temperatura e pressão ambientes, sempre que possível. Nesse sentido, a rota original (**Tabela 2**) conta com quatro etapas realizadas a elevadas temperaturas (refluxo de isopropanol, 82°C por 7 horas; refluxo de metanol, 65°C por 5 dias; refluxo de clorofórmio, 61°C por 5 horas; e 130°C por 20 horas) e duas à temperatura ambiente, enquanto a rota quimioenzimática (**Tabela 3**) envolve duas etapas a temperaturas elevadas (ambas com refluxo de THF, 66°C, num total de 3 horas), uma a temperatura moderada (40°C por 13 horas), três a temperatura ambiente e um em temperatura baixa (0°C por 20 minutos) (pontos de ebulição extraídos de PRAT *et al.*, 2016). Dessa forma, conclui-se que o gasto energético é muito maior na rota **A**, uma vez que ela engloba uma reação de 5 dias a 65°C e outra a 130°C por vinte horas, ao passo que a rota **B** apresenta, em linhas gerais, etapas mais rápidas e a temperaturas mais brandas.

O princípio de número 8 enuncia que processos de derivatização, como a adição de grupos de proteção devem ser minimizados, uma vez que geram resíduos. Assim, um dos pontos positivos para ambas as rotas é a ausência de etapas de proteção e desproteção, que adicionariam mais dois passos à síntese, diminuindo o rendimento global das mesmas, uma vez que sempre haverá alguma perda no manuseio dos reagentes e em processos de purificação, sem contar os resíduos adicionais gerados e tempo necessário para a realização.

Por fim, analisando o nono princípio, que diz respeito à catálise, já que reagentes catalíticos são melhores que os estequiométricos, no sentido de que geram uma menor quantidade de resíduos e dependendo da classificação do catalisador, este poderá ainda ser reutilizado (geralmente catalisadores heterogêneos). Dito isso, uma das maiores vantagens da rota quimioenzimática é a utilização de uma etapa biocatalítica, na qual a enzima lipase de *Burkholderia cepacia* imobilizada em partículas cerâmicas é utilizada como biocatalizador, sendo então responsável pela reação de transesterificação do enantiômero (*R*). As enzimas, como um todo, apresentam diversos benefícios, como a utilização de condições reacionais mais brandas, uma vez que as reações biológicas ocorrem a temperatura ambiente, pressão atmosférica e pH próximo a 7,0, resultando em menores gastos energéticos; as reações são altamente químio, régio e

enantiosseletivas, sem ou com baixa formação de produtos laterais; são renováveis e não tóxicas; quando imobilizadas, podem ser recuperadas mais facilmente e reutilizadas múltiplas vezes (SHODA *et al.*, 2016). Quando a enzima em questão é uma lipase, entretanto, algumas vantagens adicionais podem ser consideradas, como o fato de elas não necessitarem de cofatores, serem amplamente disponíveis comercialmente e atuarem tanto em água como em solventes orgânicos (de MIRANDA; MIRANDA; de SOUZA, 2015). A rota original, em contrapartida, não utiliza nenhuma espécie de catalisador.

Ao final da comparação, pode-se estabelecer que as duas rotas apresentam seus benefícios e as suas falhas. Ambas não utilizam processos de derivatização, embora empreguem solventes prejudiciais à saúde humana e ao meio ambiente, como benzeno, clorofórmio e éter dietílico. A síntese original da fluoxetina leva vantagem no custo do material de partida por grama (mais de seis vezes menor que o da rota **B**) e no rendimento, que é aproximadamente duas vezes maior. A rota quimioenzimática, por sua vez, apresenta benefícios como um menor gasto energético e a utilização de uma etapa biocatalítica, empregando uma enzima amplamente disponível e vantajosa. Se ela fosse adaptada para uma metodologia de resolução cinética dinâmica, possivelmente o seu rendimento ultrapassaria o da rota adversária, e as vantagens seriam ainda mais preponderantes.

## 4. CONCLUSÃO

Conclui-se, primeiramente, que o Prozac<sup>®</sup> deixou um legado muito vasto à humanidade, sendo citado em filmes, músicas e até no título de obras, como o livro “Prozac Nation” da autora Elisabeth Wurtzel. Ele demorou um total de 16 anos para ser introduzido no mercado desde a descoberta da sua atividade nos laboratórios da Eli Lilly, mas esse tempo foi recompensado posteriormente com todos os pacientes tratados e o dinheiro arrecadado à empresa, tendo o seu pico de vendas em 1998, dez anos após o seu *debut*. Ele foi o primeiro antidepressivo a ser comercializado nos Estados Unidos dentro da classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina, o que significa que ele se liga à proteína transportadora de serotonina (SERT), impedindo a entrada do neurotransmissor de volta ao neurônio pré-sináptico e produzindo assim mais estímulos ao organismo, o que possibilita um alívio dos sintomas relacionados à depressão.

Ao longo dos anos, diversas estratégias foram propostas para a síntese da fluoxetina e dos seus derivados, estratégias essas que abordam desde reações simples como uma substituição nucleofílica e uma reação de redução, até reações mais complexas e famosas como a epoxidação assimétrica de Sharpless e a reação de Mitsunobu. Além disso, também há registros na literatura para rotas quimioenzimáticas, as quais empregam enzimas em etapas enantiosseletivas, seja para resolver um racemato, como a lipase de *Burkholderia cepacia*, ou estabelecer um novo centro estereogênico numa substância pró-quiral, a exemplo da hidroxinitrila liase de *Prunus armeniaca*.

Conclui-se, por fim, que ao comparar a rota original (Eli Lilly) e rota quimioenzimática, foi observado que a primeira leva vantagem nos quesitos rendimento e custo do material de partida, ao passo que segunda tem seus benefícios quanto ao menor gasto energético e ao uso da catálise em uma das etapas, embora essa mesma etapa possa ser aprimorada por meio da proposta de uma metodologia de resolução cinética dinâmica para a obtenção de um rendimento não limitado a 50%. Embora ambas não utilizem processos de derivatização, ainda envolvem etapas com solventes nocivos à saúde humana e ao meio ambiente, podendo ser aprimoradas através da adequação dos mesmos e de outros fatores discutidos no que diz respeito aos princípios da química verde.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, L. A.; MARCONDES, T. H.; MILAGRE, C. D. F.; MILAGRE, H. M. S. Lipase-oxovanadium heterogeneous catalysis system: a robust protocol for the dynamic kinetic resolution of sec- alcohols. **ChemCatChem**, v. 12, p.2849-2858, 2020.
- ANDERSEN, J.; STHUR-HANSEN, N.; ZACHARIASSEN, L. G.; KOLDSØ, H.; SCHIØTT, B.; STRØNGAARD, K.; KRISTENSEN, A. S. Molecular Basis for Selective Serotonin Reuptake Inhibition by the Antidepressant Agent Fluoxetine (Prozac). **Molecular pharmacology**, v. 85, p. 703-714, 2014.
- AGRANAT, I.; CANER, H. Intellectual property and chirality of drugs. **Drug Discovery Today**, v. 4, p. 313-321, 1999.
- BAETA, J. Com mais de 12 milhões de doentes, Brasil é o país mais deprimido da América Latina, aponta OMS. **Jornal Hoje em Dia**, [S. l.], 2019. Disponível em: <https://www.hojeemdia.com.br/horizontes/com-mais-de-12-milh%C3%B5es-de-doentes-brasil-%C3%A9-o-pa%C3%ADs-mais-deprimido-da-am%C3%A9rica-latina-aponta-oms-1.738504>. Acesso em: 13 set. 2020.
- BELLIS, Mary. The History of the Antidepressant Prozac. **ThoughtCo**. 2019. Disponível em: <https://www.thoughtco.com/history-antidepressant-prozac-4079788>. Acesso em: 30 de agosto de 2020.
- BERGLUND, R. A. **Intermediate useful for the asymmetric synthesis of duloxetine**. Depositante: Eli Lilly and Company. US 5491243. Depósito: 18 jul. 1994. Concessão: 13 fev. 1996.
- BEST, J.; NIJHOUT, H. F.; REED, M. Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: a mathematical model. **Theoretical Biology and Medical Modelling**, v. 7, p. 1-26, 2010.
- BROWN, H. C. **Novel process of producing phenyl or substituted phenylalkylamine pharmaceutical agents and novel chiral intermediates of high enantiomeric purity useful therein**. Depositante: Aldrich-Bornes Inc. US 4868344. Depósito: 30 mar. 1988. Concessão: 19 set. 1989.
- BUDAU, M.; HANCU, G.; RUSU, A.; CÂRCU-DOBRIN, M.; MUNTEAN, D. L. Chirality of Modern Antidepressants: An Overview. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 7, p. 495-500, 2017.
- CARTER, N. J.; MCCORMACK, P. L. Duloxetine: A Review of its Use in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. **CNS Drugs**, v. 23, p. 523-541, 2009.
- CASACCHIA, M.; POLLICE, R.; MATTEUCCHI, M.; RONCONE, R. Brain serotonin and the mechanism of action of selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRI). **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 6, p. 65-70, 1998.
- CHEN, Y.; CHU, C.; CHEN, Y.; WANG, J.; HUNG, C.; SHAO, D.; Nisoxetine produces local but not systemic analgesia against cutaneous nociceptive stimuli in the rat. **European Journal of Pharmacology**, v. 675, p. 22-25, 2012.

COOPER, G. L. The Safety of Fluoxetine - An Update. **British Journal of Psychiatry**, v.153, p. 77-86, 1988.

De MIRANDA, A. S.; MIRANDA, L. S. M.; de SOUZA, R. O. M. A. Lipases: Valuable catalysts for dynamic kinetic resolutions. **Biotechnology Advances**, v. 33, p. 372–393, 2015.

EL-MERAHBI, R.; LÖFFLER, M.; MAYER, A.; SUMARA, G. The roles of peripheral serotonin in metabolic homeostasis. **FEBS Letters**, v. 589, p. 1728-1734, 2015.

EZQUERRA, J. **Procedimento de preparación de N-metil-3-fenil-3-(p-trifluormetil-fenoxi)propilamina**. Depositante: Lilly, S.A. ES 2101654. Depósito: 24 jul. 1995. Concessão: 1 jul. 1997.

FUJIMA, Y.; IKUNAKA, M.; INOUE, T.; MATSUMOTO, J. Synthesis of (S)-3-(N-Methylamino)-1-(2-thienyl)propan-1-ol: Revisiting Eli Lilly's Resolution-Racemization-Recycle Synthesis of Duloxetine for Its Robust Processes. **Organic Process Research & Development**, v. 10, p. 905–913, 2006.

GAO, Y.; HANSON, R. M.; KLUNDER, J. M. KO, S. Y.; MASAMUNE, H.; SHARPLESS, K. B. Catalytic Asymmetric Epoxidation and Kinetic Resolution: Modified Procedures Including in Situ Derivatization. **Journal of the American Chemical Society**, v. 109, p. 5765-5780, 1987.

GAO, Y.; SHARPLESS, K. B. Asymmetric Synthesis of Both Enantiomers of Tomoxetine and Fluoxetine. Selective Reduction of 2,3-Epoxycinnamyl Alcohol with Red-Al. **Journal of Organic Chemistry**, v. 53, p. 4081-4084, 1988.

GARNOCK-JONES, K. P.; KEATING, G. M. Atomoxetine: A Review of its Use in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. **Pediatric Drugs**, v. 11, p. 203-226, 2009.

JOHNSON, D. S.; LI, J. J. **The Art of Drug Synthesis**. New Jersey: John Wiley & Sons, 2007. 276 p.

KAMAL, A.; KHANNA, G. B. R.; RAMU, R. Chemoenzymatic synthesis of both enantiomers of fluoxetine, tomoxetine and nisoxetine: lipase-catalyzed resolution of 3-aryl-3-hydroxypropanenitriles. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 13, p. 2039-2051, 2002.

KANE, S. P. Fluoxetine Hydrochloride. **ClinCalc**, 2018. Disponível em: <https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/FluoxetineHydrochloride>. Acesso em: 10 set. 2020.

LENARDÃO, E. J.; FREITAG, R. A.; DABDOUB, M. J.; BATISTA, A. C. F.; SILVEIRA, C. da C. **Química Nova**, v. 26, p. 123-129, 2003.

LERIN, L. A.; LOSS, R. A.; REMONATTO, D.; ZENEVICZ, M. C.; BALEN, M.; NETTO, V. O.; NINOW, J. L.; TRENTIN, C. M.; OLIVEIRA, J. G.; De OLIVEIRA, D. A review on lipase-catalyzed reactions in ultrasound-assisted systems. **Bioprocess and Biosystems Engineering**, v. 37, p. 2381-2394, 2014.

MAGYAR, J.; RUSZNÁK, Z.; HARASZTOZI, C.; KÖRTVÉLY, A.; PACHER, P.; BÁNYÁSZ T.; PANKUSCI, C.; KOVÁCS, L.; SZÛCS, G.; NÁNÁSI, P. P.; KECSKEMÉTI, V. Differential effects of fluoxetine enantiomers in mammalian neural

and cardiac tissues. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 11, p.535-542, 2003.

MARWARI, S.; DAWE, G. S. (R)-fluoxetine enhances cognitive flexibility and hippocampal cell proliferation in mice. **Journal of Psychopharmacology**, v. 32, p. 441-457, 2018.

MERCK, (Alemanha). **Brazil | Sigma-Aldrich**. [S. l.], 2020. Disponível em: <https://referenciabibliografica.net/a/pt-br/ref/abnt>. Acesso em: 10 dez. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Depressão: causas, sintomas, tratamentos, diagnóstico e prevenção. [S. l.], 2019. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/depressao>. Acesso em: 13 set. 2020.

MOLOY, B. B.; SCHMIEGEL, K. K. **Arloxyphenylpropylamines**. Depositante: Eli Lilly and Company. US 4314081. Depósito: 10 jan. 1974. Concessão: 2 fev. 1982.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, p. 24-40, 1999.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (Brasil). Organização Pan-Americana da Saúde. Folha informativa - Depressão. Brasília, 2018. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=1095](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=1095). Acesso em: 13 set. 2020.

OWENS, M. J.; KNIGHT, D. L.; NEMEROFF, C.B. Second-Generation SSRIs: Human Monoamine Transporter Binding Profile of Escitalopram and R-Fluoxetine. **Society of Biological Psychiatry**, v. 50, p. 345-350, 2001.

PENMATSA, A.; WANG, K. H.; GOUAUX, E. X-ray structures of Drosophila dopamine transporter in complex with nisoxetine and reboxetine. **Nature Structural and molecular biology**, v. 22, p. 506-509, 2015.

PRAT, D.; WELLS, A.; HAYLER, J.; SNEDDON, H.; MCELROY, R.; ABOUSHEHADA, S.; DUNN, P. J. CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. **Green Chemistry**, v.18, p. 288-296, 2016.

PROZAC: cloridrato de fluoxetine. Márcia A. Preda. São Paulo: Eli Lilly, 2016. Bula de remédio.

REJ, R. K.; DAS, T.; HAZRA, S.; NANDA, S. Chemoenzymatic asymmetric synthesis of fluoxetine, atomoxetine, nisoxetine, and duloxetine. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 24, p. 913-918, 2013.

ROBERTSON, D. W.; JONES, N. D.; SWARTZENDRUBER, J. K.; YANG, K. S.; WONG, D. T. Molecular Structure of Fluoxetine Hydrochloride, a Highly Selective Serotonin-Uptake Inhibitor. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 31, p.185-189, 1988.

SHODA, S.; UYAMA, H.; KADOKAWA, J.; KIMURA, S.; KOBAYASHI, S. Enzymes as green catalysts for precision macromolecular synthesis. **Chemical Reviews**, v. 116, p. 2307-2413, 2016.

STOKES, P. E.; HOLTZ, A. Fluoxetine tenth anniversary update: the progress continues. **Clinical Therapeutics**, v. 19, p. 1135-1250, 1997.

TAVOULARI, S.; FORREST, L. R.; RUDNICK, G. Fluoxetine (Prozac) Binding to Serotonin Transporter Is Modulated by Chloride and Conformational Changes. **The Journal of Neuroscience**, v. 29, p. 9635-9644, 2009.

TEJANI-BUTT, S. M. [<sup>3</sup>H] Nisoxetine: A Radioligand for Quantitation of Norepinephrine Uptake Sites by Autoradiography or by Homogenate Binding. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 260, p. 427-436, 1992.

TRÄFF, A.; LIHAMMAR, R.; BÄCKVALL, J. A Chemoenzymatic Dynamic Kinetic Resolution Approach to Enantiomerically Pure (*R*)- and (*S*)-Duloxetine. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, p. 3917-3921, 2011.

VARDANYAN, R.; HRUBY, V. **Synthesis of Best-Seller Drugs**. Elsevier, 2016. 846 p.

VISMARI, L.; ALVES, G. J.; PALERMO-NETO, J. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 35, p. 196-204, 2008.

WALKER, F. R. A critical review of the mechanism of action for the selective serotonin reuptake inhibitors: Do these drugs possess anti-inflammatory properties and how relevant is this in the treatment of depression? **Neuropharmacology**, v. 67, p. 304-317, 2013.

WENTHUR, C. J.; BENNETT, M. R.; LINDSLEY, C. W. Classics in Chemical Neuroscience: Fluoxetine (Prozac). **ACS Chemical Neuroscience**, v. 5, p. 14-23, 2014.

WONG, D. T.; BYMASTER, F. P.; ENGLEMAN, E. A. Prozac (fluoxetine, Lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: twenty years since its first publication. **Life Sciences**, v. 57, p. 411-441, 1995.

WONG, D. T.; PERRY, K. W.; BYMASTER, F. P. The Discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac). **Nature**, v. 4, p. 764-774, 2005.

YOUNG, J. W.; BARBERICH, T. J.; TEICHER, M. H. **Methods for treating depression and other disorders using optically pure R(-)-fluoxetine and monoamine oxidase inhibitor**. Depositante: Sepracor Inc. US 5648396. Depósito: 7 jun. 1995. Concessão: 15 jul. 1997.