

## Síntese Total do (-)-Oseltamivir (Tamiflu®) por Reações do Tipo Dominó da Silva, Fernando de C\*

*Rev. Virtual Quim.*, 2009, 1 (1), 87- 90. Data de publicação na Web: 2 de Fevereiro de 2009

<http://www.uff.br/rvq>

### Total Synthesis of (-)-Oseltamivir by Domino Reactions

**Abstract:** This digest report the total synythesis of (-)-oseltamivir (Tamiflu®) by three “one-pot” operations like domino reactions. This article was published by Ishikawa e co-workers in *Angewandte Chemie, International Edition*. This molecule is a neuraminidase inhibitor used in the treatment against avian H5N1 influenza virus.

Source: Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48 (In Press). [[CrossRef](#)]

**keywords:** tamiflu, domino reaction, avian influenza, H5N1 virus

### Resumo

Esta resenha é sobre a síntese total do (-)-oseltamivir, recentemente publicada por Ishikawa e colaboradores na revista *Angewandte Chemie, International Edition*. Essa substância é o princípio ativo do medicamento Tamiflu®, poderoso inibidor da enzima neuramidase do vírus da gripe aviária H5N1.

Fonte: Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48 (No prelo). [[CrossRef](#)]

**palavras-chave:** tamiflu, reação dominó, gripe aviária, vírus H5N1

Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, 24020-141, Niterói-RJ, Brasil; Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, CT, Bloco A, Laboratório 621, Cidade Universitária, 21949-900, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

\*E-mail para correspondência: [ggofernando@vm.uff.br](mailto:ggofernando@vm.uff.br)

DOI: [10.5935/1984-6835.20090010](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20090010)

## Síntese Total do (-)-Oseltamivir (Tamiflu®) por Reações do Tipo Dominó

Fernando de C. da Silva

Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, 24020-141, Niterói-RJ, Brasil.

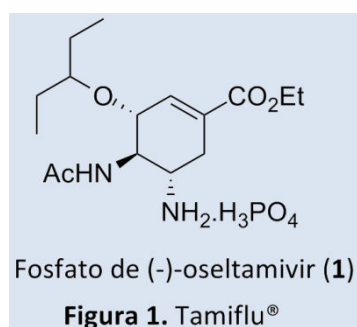
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, CT, Bloco A, Laboratório 621, Cidade Universitária, 21949-900, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

[gqofernando@vm.uff.br](mailto:gqofernando@vm.uff.br)

Recebido em 20 de janeiro de 2009

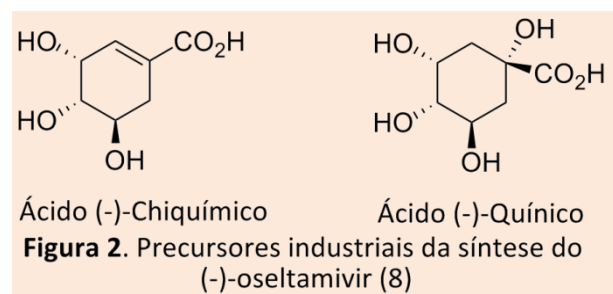
A gripe aviária, causada por uma variedade do vírus Influenza (H5N1) hospedado por aves, assolou parte do continente asiático em 2005. Diante da possibilidade do vírus ser transmitido de aves para humanos e devido a sua letalidade, esta virose chamou a atenção da comunidade científica.<sup>1,2</sup>

O Tamiflu®, fosfato de (-)-oseltamivir (**1**), é atualmente produzido pela Roche e é o medicamento mais eficaz no tratamento e na prevenção da gripe. Seu mecanismo de ação envolve, fundamentalmente, a inibição da enzima neuroamidase dos vírus tipo A e tipo B.<sup>1</sup>

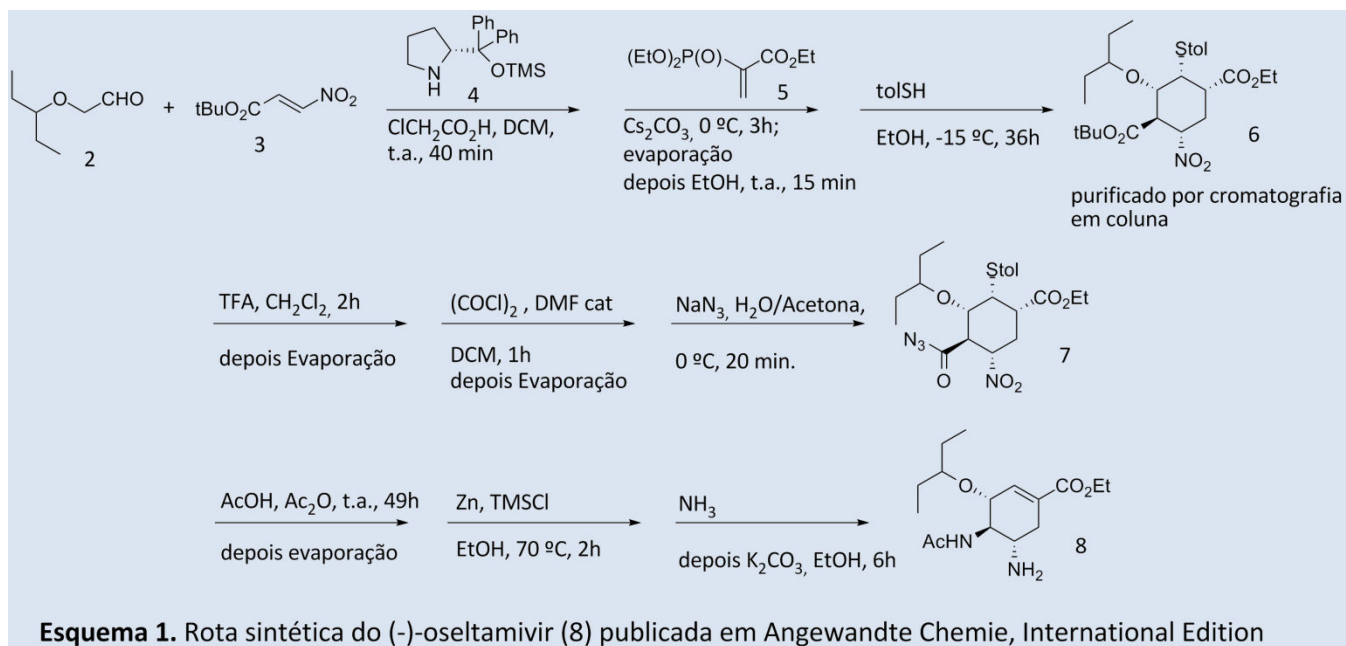


Atualmente, as rotas sintéticas aplicadas na produção do (-)-oseltamivir (**8**) partem do ácido (-)-

chiquímico ou do ácido (-)-quínico (Figura 2) que possuem alto valor agregado. A síntese a partir desses produtos naturais envolve cerca de doze etapas reacionais com rendimento global atingindo no máximo 35%, dificultando sua produção em escala industrial de forma ágil e barata.<sup>3</sup>



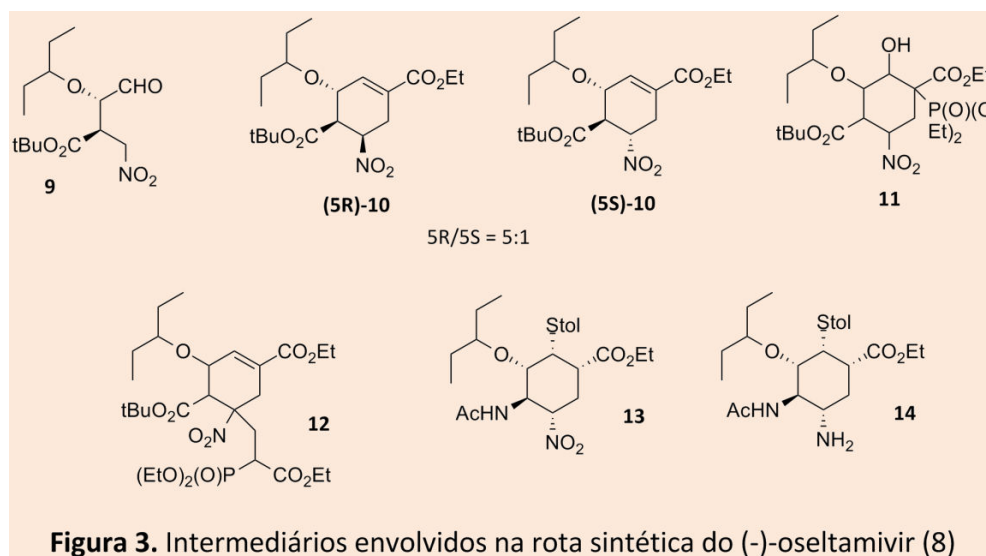
Com isso, Ishikawa e colaboradores desenvolveram uma interessante rota sintética para o (-)-oseltamivir (**8**) em que nove etapas de reação foram condensadas em três conjuntos reações em vaso ("pote") único, cada uma em três etapas (Esquema 1).<sup>4</sup>



Das três operações, a primeira pode ser considerada a mais importante, pois é nesse processo que se definem todos os centros quirais do (-)-oseltamivir (8). A reação de Michael estereosseletiva entre o aldeído 2 e o nitroalceno 3, catalisada pelo difenilprolinol 4, gera o nitroalceno 9.<sup>5</sup> Em seguida, 9 reage com o vinilfosfonato 5 através de outra reação de Michael seguida de uma ciclização intramolecular do tipo Horner-Wardsworth-Emmons produzindo, assim, o cicloexeno 10. Nesta etapa, os intermediários 11 e 12 também foram obtidos. Porém, o tratamento dessa mistura com solução etanólica de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> desloca a reação no sentido da produção de 10,

pois o intermediário 11 sofre uma reação de retroaldol seguida por reação de Horner-Wardsworth-Emmons e 12 sofre um processo de retro-Michael.

Por fim, o tratamento da mistura de diastereoisômeros (5*R*)-10/(5*S*)-10 com *p*-toluenotiol na presença de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gera estereosseletivamente o aduto de Michael (5*S*)-6 em altos rendimentos pois o aduto (5*R*)-6 é facilmente isomerizado no meio.



da Silva, F. C.

As duas operações do tipo “dominó” seguintes envolvem transformações simples onde se destaca o rearranjo de Curtius ocorrido no tratamento da acilazida **7** com ácido acético e anidrido acético formando, então, a amida **13**. A redução do grupo nitro de **13** com Zn/HCl, seguida de neutralização com NH<sub>3</sub> leva ao (-)-oseltamivir (**8**) com rendimento global de 57%.

Neste artigo, destaca-se a síntese de (-)-oseltamivir (**8**) através de nove reações em três operações de reações em vaso reacional único onde foram utilizados reagentes baratos e de fácil acesso. Essa rota mostra-se como uma alternativa atraente para preparação do Tamiflu® em escala industrial.

### Referências Bibliográficas

<sup>1</sup> Kim, C. U.; Lew, W.; Williams, M. A.; Liu, H.; Zhang, L.; Swaminathan, S.; Bischofberger, N.; Chen, M. S.; Mendel, D. B.; Tai, C. Y.; Laver, W. G.; Stevens, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 681. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>2</sup> Resenha de Barros, J. C. para o “Portal dos Fármacos” [[Link](#)]; Farina, V.; Brown, J. D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7330 [[CrossRef](#)];

<sup>3</sup> Abrecht, S.; Harrington, P.; Iding, H.; Karpf, M.; Trussardi, R.; Wirz, B.; Zutter, U. *Chimia* **2004**, *58*, 621 [[CrossRef](#)]; Federspiel, M.; Fischer, R.; Hennig, M.; Mair, H. -J.; Oberhauser, T.; Rimmler, G.; Albiez, T.; Bruhin, J.; Estermann, H.; Gandert, C.; Göckel, V.; Götzö, S.; Hoffmann, U.; Huber, G.; Janatsch, G.; Lauper, S.; Röckel-Stäbler, O.; Trussardi, R.; Zwahlen, A. G. *Org. Process Res. Dev.* **1999**, *3*, 266 [[CrossRef](#)]; Yeung, Y. -Y.; Hong, S.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6310 [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]; Fukuta, Y.; Mita, T.; Fukuda, N.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6312. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>4</sup> Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (In Press). [[CrossRef](#)]

<sup>5</sup> Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212. [[CrossRef](#)]