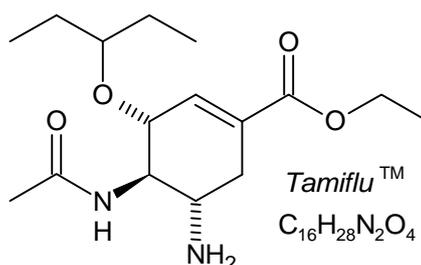


## 5. Sintesi del Tamiflu™

Il Tamiflu è un farmaco antinfluenzale normalmente impiegato per trattare la cosiddetta "influenza aviaria". La sua struttura è mostrata sulla destra. I legami in grassetto escono fuori dal piano della carta, i legami tratteggiati sono proiettati dietro il foglio.



Per migliorare la sua solubilità, il Tamiflu è commercializzato come sale fosfato.

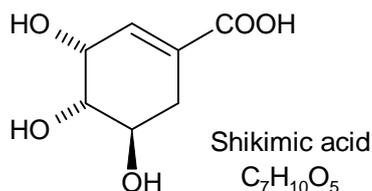
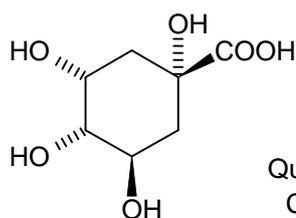
**(a)** Indicare sulla struttura gli atomi che saranno protonati nella formazione del sale.

Uno dei problemi nella sintesi del farmaco è assicurare la corretta stereochimica di ciascun centro stereogenico (chiralità) nella struttura.

**(b)** i) Contrassegnare con un asterisco ciascun centro chinale.

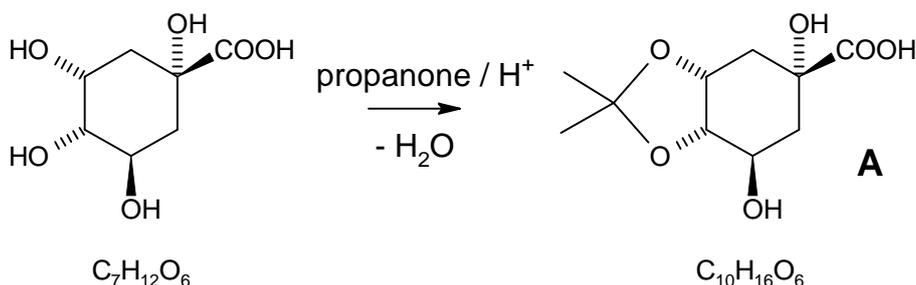
ii) Quale è il numero totale dei possibili stereoisomeri per questa struttura?

Due sintesi del Tamiflu che sono state tentate partono da prodotti naturali: l'*acido Chimico* e l'*acido Shikimico*.

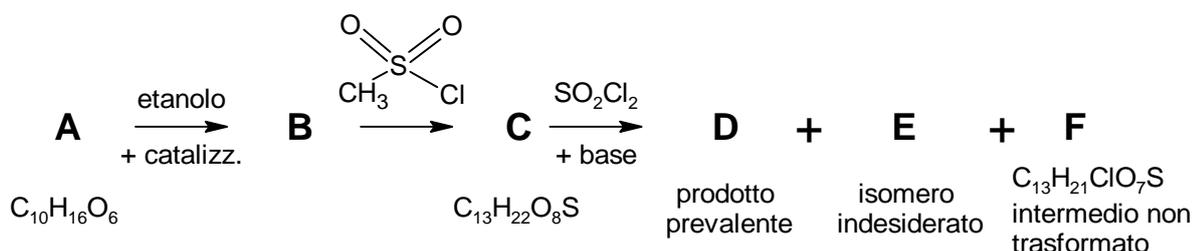


L'*acido Shikimico* ha il vantaggio di possedere già il doppio legame nella giusta posizione ma lo *acido Chinico* ha il vantaggio di essere più economico.

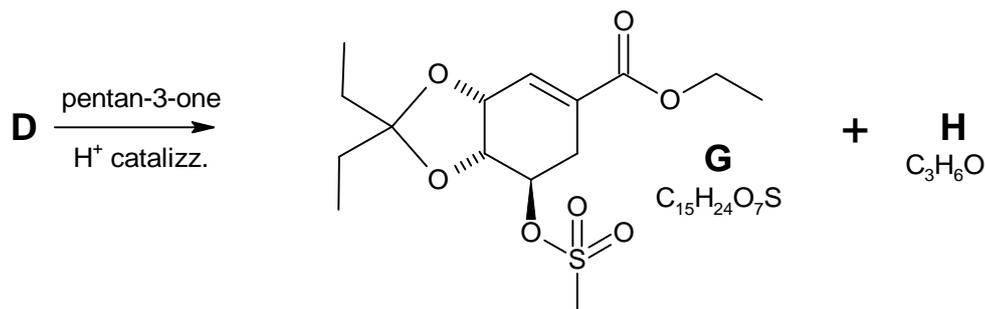
L'impiego di ciascun acido presenta la necessità di controllare quale dei gruppi –OH far reagire in ciascun passaggio di sintesi. Partendo dall'*acido Chinico* il primo stadio è rappresentato dalla protezione dei due gruppi –OH, sulla stessa parte dell'anello su carboni adiacenti, formando il cosiddetto gruppo acetale, attraverso la reazione con propanone in ambiente acido:



I passaggi successivi della sintesi sono indicati nello schema seguente. I prodotti inorganici non sono rappresentati.

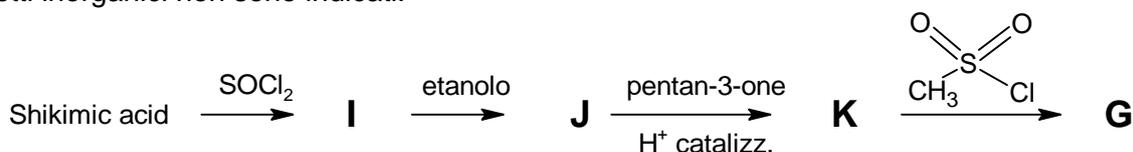


**D** reagisce con un eccesso di pentan-3-one per dare **G** come indicato di seguito.



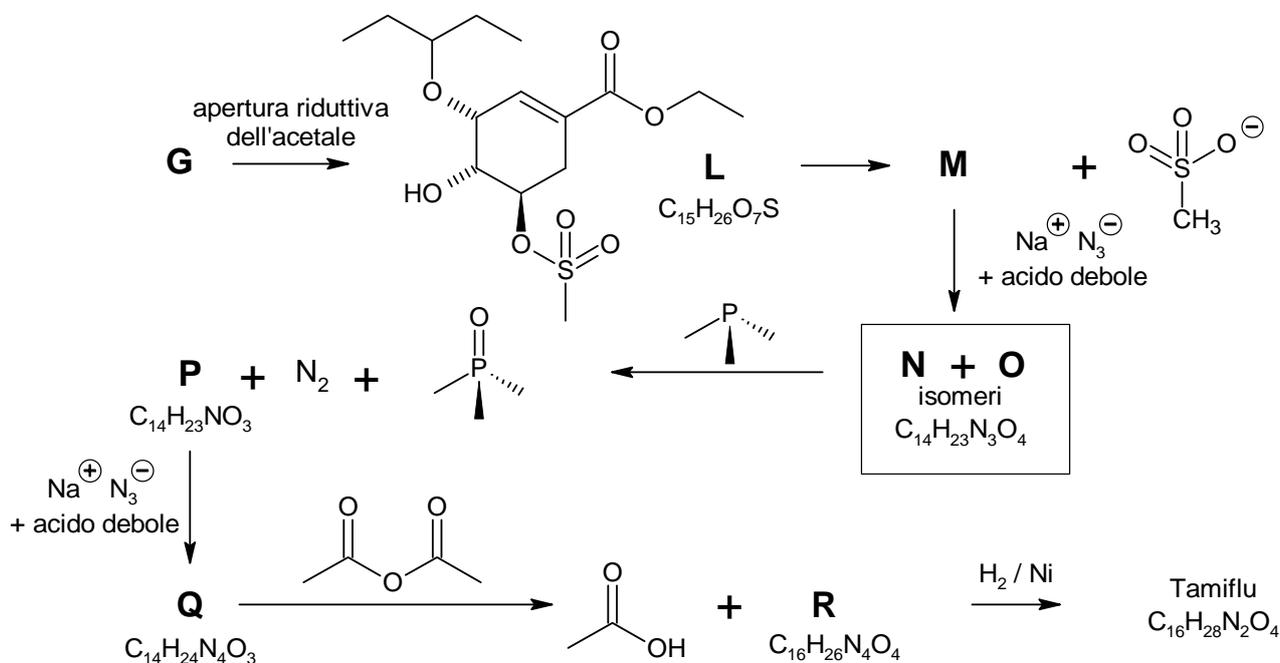
(c) Disegnare le strutture dei composti **B**, **C**, **D**, **E** ed **F**. Per il prodotto **H** illustrare la corretta stereochimica utilizzando in modo appropriato i legami tratteggiati e in grassetto.

**G** può essere facilmente preparato dal più adatto *acido Shikimico* come indicato di seguito. I prodotti inorganici non sono indicati.



(d) Disegnare le strutture dei composti **I**, **J** e **K** illustrando la corretta stereochimica in modo appropriato.

L'acetale **G** può essere aperto sotto condizioni riducenti per dare principalmente **L**. Per trattamento con una base **L** ciclizza per dare **M** che contiene un anello con tre atomi. Il nuovo anello è aperto con sodioazide formando una miscela di isomeri, **N** e **O** ciascuno dei quali forma lo stesso composto ciclico **P** con trattamento con trimetilfosfina. Un ulteriore trattamento con sodioazide apre il nuovo anello per dare il prodotto principale **Q** che dopo acilazione e successiva idrogenazione finalmente produce il Tamiflu come mostrato di seguito.



(e) Indicare il protone più acido nel composto **L** che viene rimosso dalla base.

(f) Disegnare le strutture dei composti **M**, **N**, **O**, **P**, **Q** e **R** illustrando la corretta stereochimica.