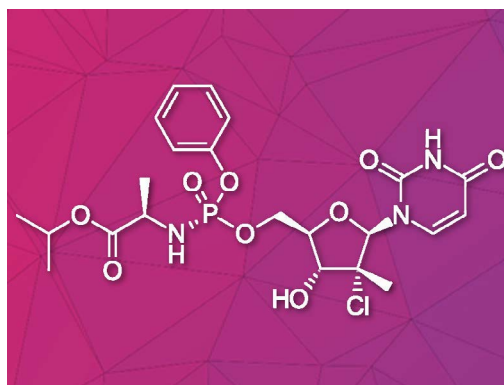


Uprifosbuvir – Nova Síntese Melhorada

Conforme evidenciado pela pandemia de COVID-19, não existem fármacos eficientes para combater a maioria das infecções virais. Entre os agentes antivirais existentes, vários foram aprovados para o tratamento de mais do que uma doença viral. Por sua vez, fármacos antivirais já aprovados podem, por vezes, ser “reaproveitados” para o tratamento de doenças infecciosas emergentes. De forma a conseguir ter-se uma resposta rápida perante uma eventual situação de procura massiva de antivirais, é importante dispor-se de processos de síntese eficientes. O uprifosbuvir é um agente antiviral desenvolvido para o tratamento de infecções crónicas de hepatite C. O seu método de síntese original requer doze etapas com um rendimento global de apenas 1%. Essa abordagem de síntese, difícil e demorada, é aceitável para a fase inicial de teste de um novo fármaco, mas impraticável para aplicação em grande escala no tratamento da hepatite C ou para reaproveitamento contra novas doenças virais.

Artis Klapars, John Y. L. Chung e colegas (Merck & Co., Inc., Rahway, NY, EUA e WuXi STA, Xangai, China) desenvolveram uma via de síntese para o uprifosbuvir a partir de uridina, facilmente acessível, que requer apenas cinco etapas. Inicialmente, a uridina é oxidada seletivamente após acilação do grupo hidroxilo com cloreto de pivaloilo, num processo de migração/oxidação de grupo acilo mediado pela complexação com o ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ em tolueno. Na segunda etapa, a metilação é realizada com $\text{MeMgBr}/\text{MnCl}_2$ numa mistura de tolueno/anisole, onde uma espécie mais reativa de metil-manganês é formada *in situ* a partir do reagente de Grignard, proporcionando um rendimento elevado e uma boa razão diastereomérica. Em seguida é realizada uma cloração. No entanto, como a molécula é muito funcionalizada, é necessária uma etapa de ciclodesidratação antes deste processo para evitar reações secundárias. A cloração é realizada usando



Crédito: ChemistryViews

diclorodimetilsilano com $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e tetrametildissiloxano como aditivos, o que evita o uso (perigoso) de HCl gasoso, sob pressão, necessário na síntese inicial. Na etapa final, a fosforamidação regioselectiva foi conseguida usando um precursor de clorofosforamidato e um dímero de carbamato de imidazole quiral como catalisador, tendo originado uma razão diastereomérica de 97:3 a partir de uma mistura diastereomérica 1:1 do reagente clorofosforamidato. O uprifosbuvir foi sintetizado com um rendimento global de 50%, bem superior ao rendimento de 1% conseguido na síntese original. Para além disso, as reações desenvolvidas nesta síntese podem também permitir o acesso mais fácil a outros agentes antivirais nucleosídicos.

>

Ana Paula Esteves

aesteves@quimica.uminho.pt

Fontes

New, Improved Synthesis of Uprifosbuvir, chemistryviews.org/details/news/11301777/New_Improved_Synthesis_of_Uprifosbuvir.html (acedido em 31/05/2021).

A. Klapars, J. Chung, J. Limanto, R. Calabria, L.-C. Campeau, K. Campos, W. Chen, S. M. Dalby, T. A. Davis, D. DiRocco, A. Hyde, A. M. Kassim, M. U. Larsen, G. Liu, P. Maligres, A. Moment, F. Peng, R. Ruck, M. Shevlin, B. L. Simmons, Z. J. Song, L. Tan, T. J. Wright, S. Zultanski, *Chem. Sci.* **2021**, 12, 9031-9036. DOI: 10.1039/D1SC01978C.

Síntese Total Concisa da Anselona A

As infeções provocadas pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) podem ser, geralmente, bem controladas com a utilização de fármacos antirretrovirais. No entanto, a terapia antirretroviral não é uma

cura para o VIH porque o vírus persiste no corpo e pode ressurgir se o tratamento for interrompido. Uma estratégia para o desenvolvimento de uma cura para o VIH usa os denominados agentes de reversão de latência (LRAs - *latency-reversing agents*). Os LRAs reativam a produção de vírus em células infetadas de forma latente e desencadeiam uma resposta imunológica e/ou a morte celular. O composto anselona A (*ansellone A*) é um sesterterpenóide de