

## Sobre a rota de síntese do efavirenz

*Eliezer J. Barreiro*  
Professor Titular, LASSBio, UFRJ  
Coordenador do IVFRJ-FAPERJ

O tema do **efavirenz** encontra-se na ordem do dia, pois este mês de maio o governo brasileiro adotou decisão inédita de decretar seu licenciamento compulsório atendendo ao interesse público. Afirmou que tem estoques deste fármaco, comprado da Merck Sharp Dohme, até agosto do corrente e que o importará da Índia como genérico enquanto não o produz sinteticamente, o que está previsto para meados de 2008, através laboratórios oficiais liderados por Farmanguinhos.

Estas razões justificam que a rota de síntese deste fármaco, abra esta nova sessão – **A Palavra do Especialista** - no portal do IVFRJ-FAPERJ.

*Efavirenz (Stocrin®, Merck Sharp Dohme, 1994)*

---

A inibição da enzima transcriptase reversa do vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA /AIDS), está confirmada como estratégia apropriada para combater esta virose, sendo um alvo terapêutico validado. Existem diversos fármacos capazes de atuarem por este mecanismo, dentre eles o **efavirenz** (1). Esta substância tem a estrutura química indicada na Figura 1, abaixo. Em termos estruturais sua estrutura pode ser considerada relativamente simples, embora bastante funcionalizada.

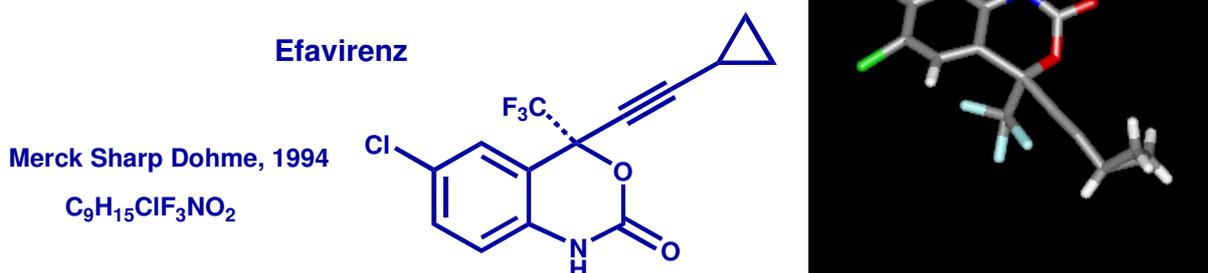


Figura 1 – Estrutura química 2D e 3D do efavirenz e sua fórmula de peso molecular 315.

A síntese do **efavirenz** envolve várias etapas consecutivas tendo sido concluída no Departamento de Pesquisa de Processos dos laboratórios de pesquisa da Merck em Rahway, Nova Jersey, EUA que a publicou em 1998,<sup>1</sup> fundamentando-se no esquema retrosintético ilustrado abaixo:

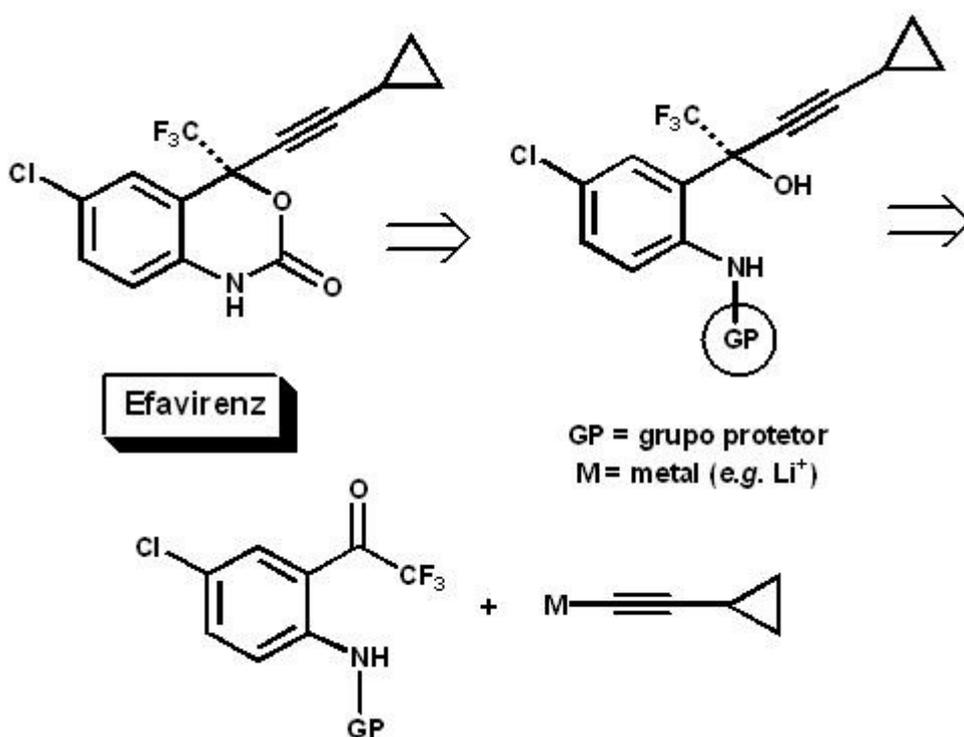


Figura 2 - Esquema retrosintético do **efavirenz**.

O desafio maior que esta síntese representa, consiste na natureza quiral do fármaco, o que exige um processo de síntese assimétrica para permitir o controle da configuração do carbono estereogênico benzílico quaternário do sistema diidro-2*H*-benzoxazinônico do **efavirenz**, de configuração *S* ( $[\alpha]_D^{20} = -84,7^\circ$  ( $c = 0,005$  g/mL em  $\text{CHCl}_3$ ). Ademais, a presença do grupamento trifluormetila sobre este carbono quaternário quiral, acrescenta uma dificuldade suplementar na preparação de um dos materiais de partida, o derivado do ácido *orto*-aminobenzóico clorado, contendo a parte aromática da estrutura química do **efavirenz**. As metodologias sintéticas usuais para a construção de subunidades ariltrifluormetilcetona são mais complexas do que aquelas apropriadas para a obtenção de arilmetilcetonas.

O esquema da Figura 3, a seguir, ilustra a rota sintética empregada para a preparação desta matéria-prima, *i.e.* a subunidade ariltrifluormetilcetona funcionalizada, necessária para a síntese do **efavirenz** segundo a rota descrita na literatura.<sup>1</sup>

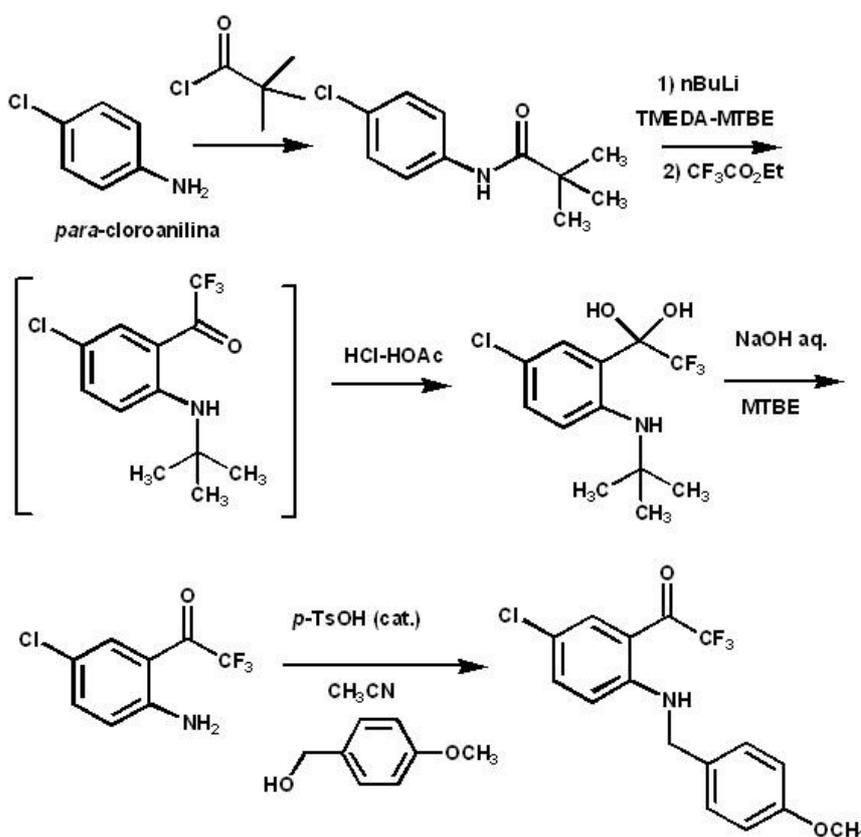


Figura 3 – Síntese da matéria-prima ariltrifluormetilcetona funcionalizada.

De posse das matérias-primas adequadas, a rota sintética descrita para o **efavirenz** emprega a reação de acoplamento do sal de lítio do ciclopropilacetilêno (esta segunda matéria-prima necessária à síntese descrita pode ser adquirida comercialmente) com a ariltrifluormetilcetona funcionalizada, em condições de adição nucleofílica-1,2 assimétrica, que pode produzir o excesso enantiomérico adequado (*cf.* 50:1), conforme descrito pelos pesquisadores da Merck,<sup>1</sup> que empregaram derivados sintéticos da efedrina como auxiliares quirais neste processo, altamente enantiosseletivo e que se mostrou mais eficiente quando o grupamento amina encontra-se protegido por uma subunidade *para*-metoxibenzila, que introduz efeitos estéricos favoráveis à enantiosseletividade do processo de adição nucleofílica-1,2. Esta etapa, crucial na síntese do **efavirenz**, está ilustrada na Figura 4, a seguir.

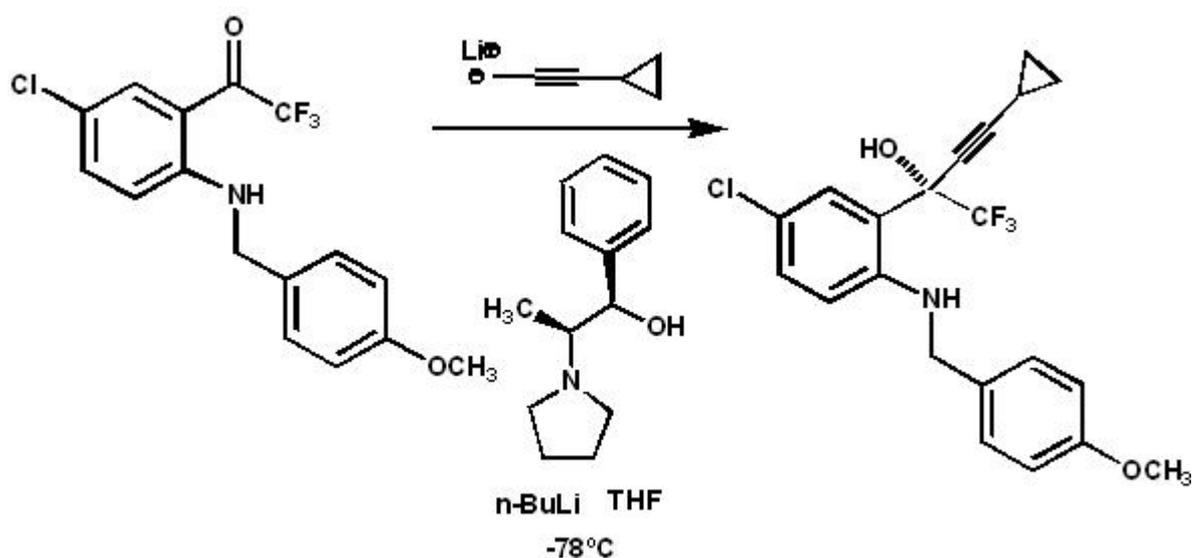


Figura 4 - A etapa enantiosseletiva para o intermediário-chave quiral.

A rota sintética descrita para o **efavirenz** se completa pela liberação da anilina, que se faz em 92% de rendimento pelo tratamento do produto da adição nucleofílica-1,2 com DDQ, em tolueno, seguindo-se da adição de boroidreto de sódio em metanol alcalino (NaOH). Finalmente, incorporação do carbono faltante e simultânea ciclização para o sistema diidro-2*H*-benzoxazinônico do **efavirenz** é realizada pelo tratamento do

amino-álcool com foscônio, numa mistura de THF/*n*-heptano de 0° C até 25° C., seguido do tratamento com base.

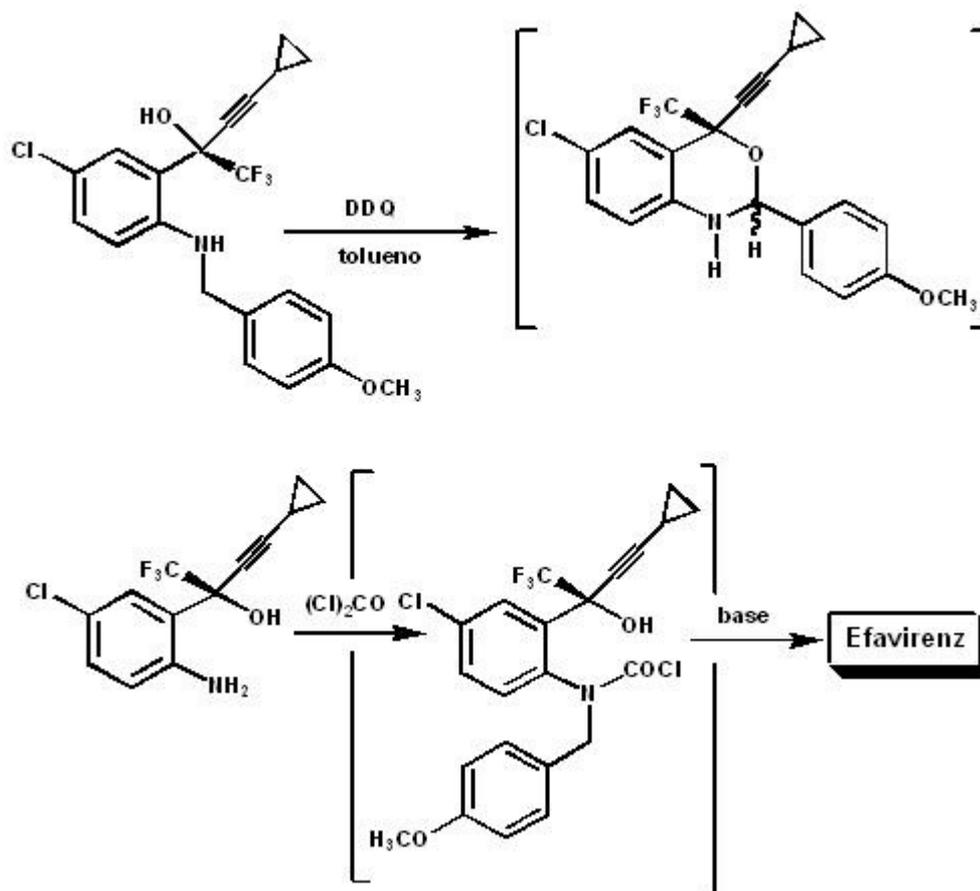


Figura 5 – Etapas finais da síntese do **efavirenz**.

Esta rota sintética descrita pela Merck para o **efavirenz**, tem como principal desafio a etapa enantiosseletiva na construção do carbono quaternário estereogênico do fármaco, que deverá ser obtido enantiopuro, em bom rendimento químico e escala quantitativamente adequada.

#### **Referências bibliográficas:**

- 
1. a) M. E. Pierce *et al.*, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536-8543; b) A. Thompson *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2028-2038.