

CHỌN LỰA MỘT HƯỚNG ĐI TRONG NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP OSELTAMIVIR (TAMIFLU®) Ở VIỆT NAM

Đến Tòa soạn 29-5-2006

NGUYỄN QUYẾT CHIẾN

Viện Hóa học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam

SUMMARY

In view of the avian flu pandemic threat, contemporary achievements on synthesis and production of the neuraminidase inhibitor and anti-influenza drug oseltamivir (Tamiflu®) were reviewed and discussed in order to find a feasible approach for Vietnam in the case of emergency.

I - MỞ ĐẦU

Trong lịch sử, bệnh cúm đã nhiều lần gây ra những thiệt hại to lớn cho loài người, tiêu biểu là đại dịch cúm Tây Ban Nha kéo dài trong những năm 1918 - 1920, gây bệnh cho 500 triệu người và hơn 40 triệu người bị thiệt mạng, nhiều hơn cả tổng số nạn nhân của đại chiến thế giới lần thứ nhất. Trên phạm vi toàn cầu, khoảng 20 năm lại xảy ra một nạn dịch cúm với mức độ lớn, nhỏ khác nhau. Hiện nay, thế giới và nhất là Việt Nam đang phải đối đầu với nguy cơ bùng phát đại dịch cúm gia cầm do virus H5N1 gây ra. Hai thuốc chống virus truyền thống là amantadine (3) và rimantadine (4) lại không còn hiệu quả do bị kháng thuốc. Rất may mắn là hóa học trị liệu ngày nay đã cung cấp cho chúng ta một số thuốc mới để chữa trị, trong đó thuốc Tamiflu với hoạt chất chính oseltamivir là quan trọng nhất.

II - SỰ RA ĐỜI CỦA OSELTAMIVIR

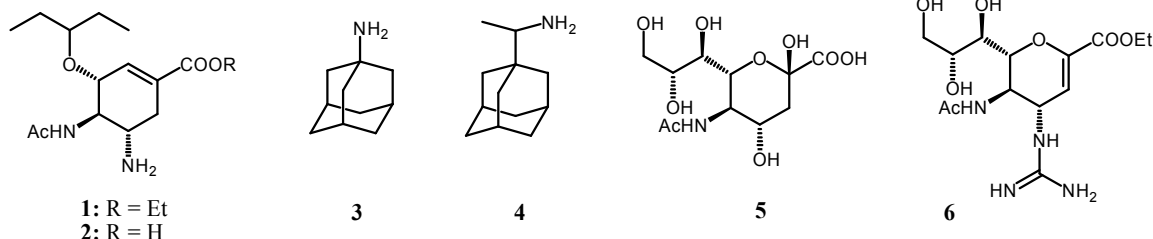
Oseltamivir (1) là một hợp chất hữu cơ rắn ở dạng tinh thể, có công thức phân tử là $C_{16}H_{28}N_2O_4$, danh pháp IUPAC là (3R,4R,5S)-4-axetyl-amino-5-amino-3-(1-etylpropoxy)-1-cyclohexen-1-carboxylic axit etyl este. Oseltamivir là thuốc chống vi rút nhờ khả năng ức chế enzym neuraminidase (NA) của chúng và

được dùng để chữa và phòng ngừa cả 2 típ cúm A và B. Oseltamivir là một tiền thuốc (prodrug) và thường được dùng dưới dạng muối photphat. Trong gan nó sẽ biến đổi thành chất chuyển hóa có hoạt tính là axit cacboxylic GS4071 (2). Oseltamivir có ưu điểm là dùng được ở dạng uống và là chất đầu tiên thuộc nhóm hoạt chất này được phát triển đến giai đoạn sản xuất thương mại. Đầu tiên nó được công ty Gilead Sciences phát triển thành thuốc, rồi sau đó được chuyển giao cho hãng Hoffmann-La Roche tiếp tục nghiên cứu phát triển và thương mại hóa dưới tên Tamiflu®. Hiện nay Roche là hãng độc quyền sản xuất thuốc này cho tới năm 2016.

Sự ra đời của oseltamivir gắn liền với các nghiên cứu bắt đầu từ cách đây 20 năm của các nhà khoa học Úc (von Itzstein và các cộng sự thuộc Đại học Monash) với enzym NA là một trong hai glycoprotein được biểu hiện trên bề mặt của virus. Chúng chia cắt axit sialic nằm ở đầu mút của các glycoprotein, glycolipit và oligosaccharit và do đó là cần thiết để giải phóng và phát tán các virion mới được sinh ra từ các tế bào bị nhiễm bệnh. Nó cũng trợ giúp cho quá trình vận chuyển virus qua lớp chất nhầy của đường hô hấp. Von Itzstein và các cộng sự đã nhận thấy NA là một đích phân tử có nhiều triển vọng để nghiên cứu phát triển thuốc. Trên cơ sở các kết quả nghiên cứu cấu trúc của NA

đồng kết tinh với axit sialic (**5**) bằng nhiều xạ Ronghen, các nhà khoa học đã thiết kế và sau đó tổng hợp ra một loạt các hợp chất tương tự của axit sialic có khả năng ức chế hoạt động của

enzym này. Trong số đó chất có ký hiệu GG167 sau này đã trở thành zanamivir (**6**) (còn gọi là relenza), thuốc chống cúm đầu tiên có tác động ức chế hoạt động của NA.



Tuy nhiên Bischofberger (trưởng nhóm nghiên cứu của công ty Gilead, Mỹ) đã nhìn ra điểm yếu của zanamivir là có tính sinh khả dụng thấp theo đường uống và lại bị thải trừ nhanh qua thận nên chỉ có thể dùng được dưới dạng thuốc phun hoặc hít qua đường hô hấp. Nhằm tìm ra các chất ức chế NA có hiệu quả qua đường uống, công ty Gilead (Kim và các cộng sự) đã thiết kế và tổng hợp ra một loạt các chất tương tự như axit sialic nhưng có vòng carboxylic cùng với các mạch nhánh ưa dầu thay thế cho nhóm glycerin có độ phân cực cao. Kết quả đã tìm ra hoạt chất GS4071 có hoạt tính cao như Zanamivir. GS4071 thiếu cả hai nhóm glycerol và guanidin là các nhóm tạo ra ái lực cao đối với NA. Bù lại nó phát huy tác dụng dựa trên tương tác ưa dầu mạnh giữa các mạch nhánh 3-pentyloxy của nó với túi ưa dầu trong miền hoạt động của NA. Các công trình nghiên cứu tiếp theo đã chứng minh rằng GS4071 là chất ức chế mạnh đối với quá trình nhân bản của các virut gây bệnh cúm. Hoạt tính *in vitro* của nó tương đương với Zanamivir. Oseltamivir là tiền chất của GS4071. Sử dụng oseltamivir dưới dạng uống tạo ra nồng độ GS4071 cao trên các động vật thử nghiệm và có tác động trị liệu rất mạnh. Năm 1999 oseltamivir đã được cơ quan quản lý thuốc của Mỹ (FDA) cho phép sử dụng cho người.

III - TỔNG HỢP OSELTAMIVIR TỪ AXIT SHIKIMIC

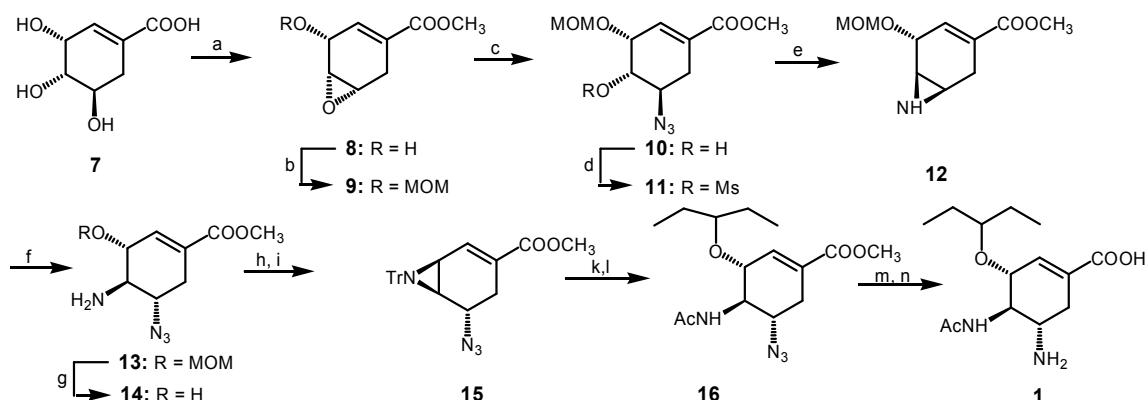
Axit shikimic (**7**) có công thức phân tử là

$C_7H_{10}O_5$, danh pháp IUPAC là (3R,4S,5R)-3,4,5-trihydroxy-1-cyclohexencarboxylic acid, được tách ra lần đầu tiên năm 1885 từ quả của một loài hồi có độc tính, gọi là hồi Nhật Bản *Illicium anisatum*. Từ quả hồi của Việt Nam *Illicium verum* Hook. f. (họ hồi, Illiciaceae), gần đây axit shikimic đã được chiết tách và phân lập với hiệu suất 7% [1].

Axit shikimic là nguyên liệu tự nhiên lý tưởng để tổng hợp oseltamivir do phân tử của nó đã có sẵn các nhóm chức cơ bản cần thiết với các cấu hình không gian phù hợp, nhất là nó lại có nối đôi nằm đúng ở vị trí C-1. Ngay từ những nghiên cứu mở đường của mình, Kim và các cộng sự đã xuất phát từ axit shikimic để tổng hợp ra một loạt các hợp chất tương tự với axit sialic dẫn tới sự phát minh ra oseltamivir (sơ đồ 1). Trong quá trình này nhóm 3-isopentyl ete được kiến thiết bằng phản ứng mở vòng tritylaziridin của **15** với 3-pentanol và xúc tác axit, cho phép nhanh chóng tạo ra hàng loạt các hợp chất có cấu trúc tương tự bằng cách thay đổi các tác nhân nucleophin.

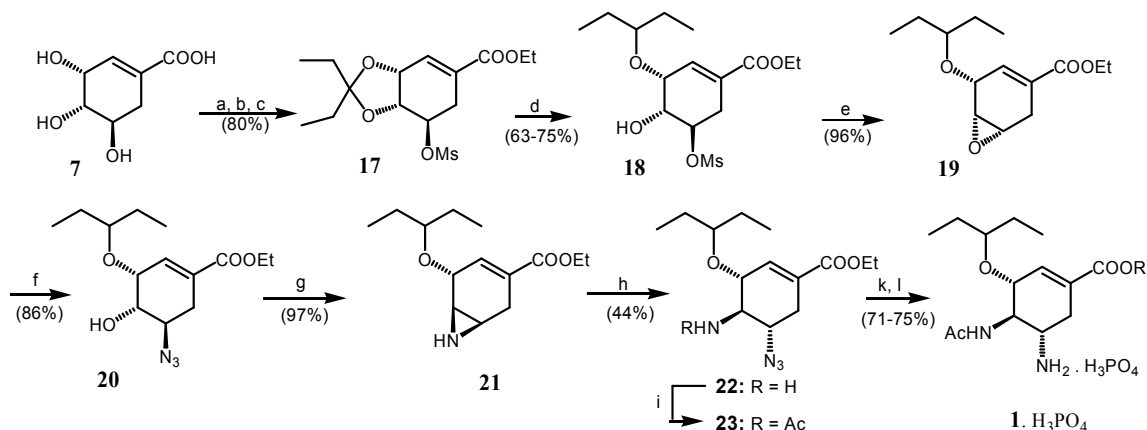
Tiếp sau đó Rohloff và các cộng sự (hãng Gilead) đã xây dựng một phương pháp tổng hợp có hiệu quả và có thể triển khai ở qui mô pilot (sơ đồ 2). Những điểm đặc biệt của phương pháp này là: a) kiến thiết nhóm thế không phân cực 3-isopentyloxy thông qua hợp chất 3,4-isopentyliden xetan **17**, kế tiếp bằng một phản ứng khử hóa mở vòng xetan kiểu mới, có tính chọn lựa vị trí cao; b) áp dụng hóa học azit để mở vòng epoxit và tạo ra các nhóm chức amin ở các vị trí C-4 và C-5 thông qua hợp chất chèn

khóa 4,5-aziridin **21**. Với phương pháp này các tác giả cho biết đã đạt được hiệu suất tổng thể là 21% với 10 công đoạn phản ứng.



a) McGowan, D. A., Berchtold, G. A, *J. Org. Chem.* **1981**, 46:2381; b) MeOCH₂Cl, DIPEA, CH₂Cl₂; c) NaN₃, NH₄Cl, MeOH/H₂O; d) MeSO₂Cl, Et₃N, CH₂Cl₂; e) Ph₃P, THF then Et₃N/H₂O; f) NaN₃, NH₄Cl, DMF; g) CH₃OH, HCl; h) TrCl, Et₃N, CH₂Cl₂; i) CH₃SO₂Cl, Et₃N, CH₂Cl₂; j) BF₃.Et₂O, 3-pentanol; k) BF₃.Et₂O, 3-pentanol; l) Ac₂O, DMAP, pyridine; m) Ph₃P, THF then Et₃N/H₂O; n) KOH, THF, H₂O.

Sơ đồ 1: Tổng hợp oseltamivir từ axit shikimic theo Kim và các cộng sự [2]



a) EtOH, SOCl₂; b) 3-pentanone, TsOH; c) MsCl, Et₃N; d) TMSOTf, BH₃.Me₂S; e) KHCO₃, aq. EtOH; f) NaN₃, NH₄Cl, aq. EtOH; g) Me₃P; h) NaN₃, NH₄Cl, DMF; i) Ac₂O; k) Ra-Ni, H₂; l) 85% H₃PO₄.

Sơ đồ 2: Tổng hợp oseltamivir từ axit shikimic theo Rohloff và các cộng sự [3]

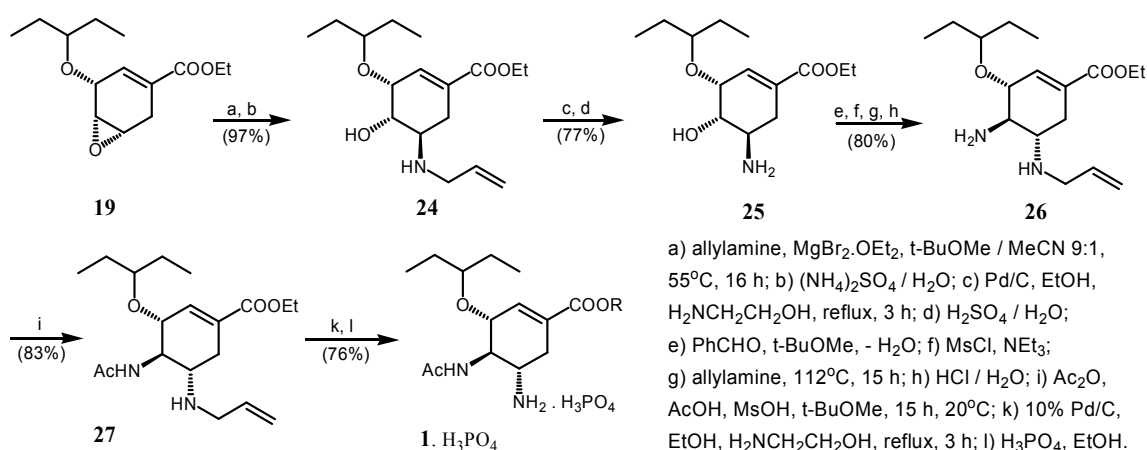
Sau khi hãng Gilead nhượng lại bản quyền phát minh cho hãng Roche, Federspiel cùng các cộng sự ở hãng Roche đã giữ nguyên phương hướng tổng hợp này và nghiên cứu các phương pháp để nâng qui mô sản xuất và nâng cao hiệu suất tổng hợp hợp chất chìa khóa epoxit **19**. Kết quả đã hoàn thiện được quá trình tổng hợp epoxit **19** từ axit shikimic qua 6 công đoạn, đạt hiệu suất tổng thể 63 - 65% [4]. Phương pháp

này đã được hãng Roche áp dụng để sản xuất thuốc Tamiflu ở qui mô công nghiệp.

Tuy hóa học azit từ lâu đã được áp dụng trong sản xuất, nó luôn tiềm ẩn những nguy cơ do các tác nhân và các hợp chất azit trung gian có độc tính và có khả năng phát nổ. Hãng Roche cũng phải thuê các nhà máy hóa chất chuyên dụng để thực hiện các công đoạn này trong sản xuất. Hạn chế đó đã thúc đẩy các nhà khoa học tìm ra các

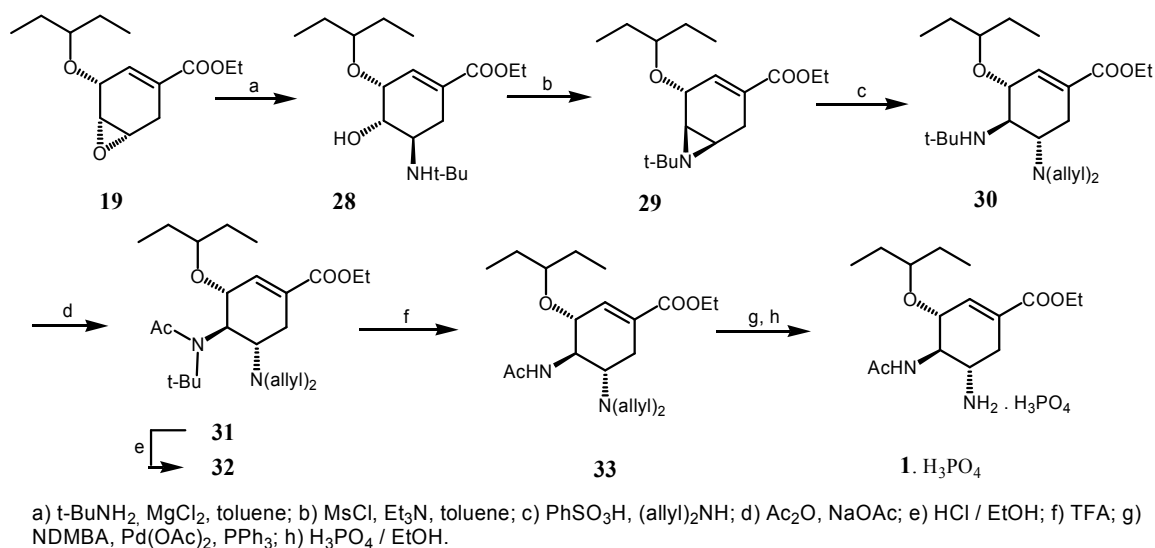
phương pháp tổng hợp oseltamivir không qua con đường azit. Năm 2001, Karpf và Trussardi (hãng Roche) đã thành công trong việc xây dựng một phương pháp như thế. Quá trình tổng hợp đi từ epoxit được trình bày trên sơ đồ 3. Phương pháp này sử dụng một axit Lewis mới và rẻ tiền là $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ làm xúc tác để mở vòng oxiran của **19** với allylamin. Tiếp theo là phản ứng deallyl

hóa bằng xúc tác Pd/C để tạo ra amino ancol **25**. Việc đưa thêm nhóm amin thứ hai vào phân tử được thực hiện thông qua một loạt các phản ứng kế tiếp nhau bao gồm một chuỗi phản ứng kiểu domino có cơ chế bảo vệ bằng các nhóm imino trung gian. Hiệu suất tổng thể từ epoxit **19** đạt 35-38% tỏ ra ưu việt hơn hiệu suất đạt được bằng con đường azit (27 - 29%).



Sơ đồ 3: Tổng hợp oseltamivir từ epoxit theo Karpf và Trussardi [5]

Năm 2004, Harrington và các cộng sự thuộc hãng Roche lại xây dựng thành công một phương pháp tổng hợp oseltamivir mới cũng tránh được con đường azit. Phương pháp này được các tác giả gọi là "phương pháp thế hệ thứ hai" và có quá trình phản ứng trình bày trên sơ đồ 4.

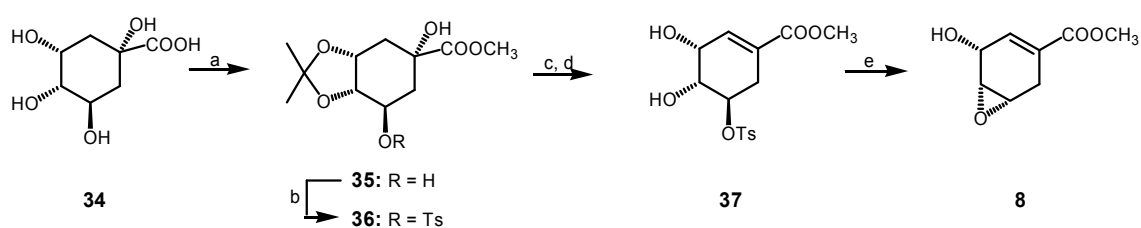


Sơ đồ 4: Tổng hợp oseltamivir từ epoxit theo Harrington và các cộng sự [6]

Phương pháp này sử dụng *tert*-butylamin cùng với magiê clorua để mở vòng oxiran của epoxit **19** và sử dụng diallylamin cùng với axit *p*-toluensulfonic để mở vòng aziridin của **29**. Nhóm amin tự do thứ nhất tại C-4 được tạo ra bằng cách tách loại nhóm *tert*-butyl dưới tác động của axit. Nhóm amin thứ hai được tạo ra do chuyển dịch của nhóm allyl liên kết với nó sang axit 1,3-dimetylbarbituric dưới tác dụng của hệ xúc tác đồng pha Pd(0)-phosphin. Hiệu suất tổng thể của cả quá trình đạt 61%.

IV - TỔNG HỢP OSELTAMIVIR TỪ AXIT QUINIC

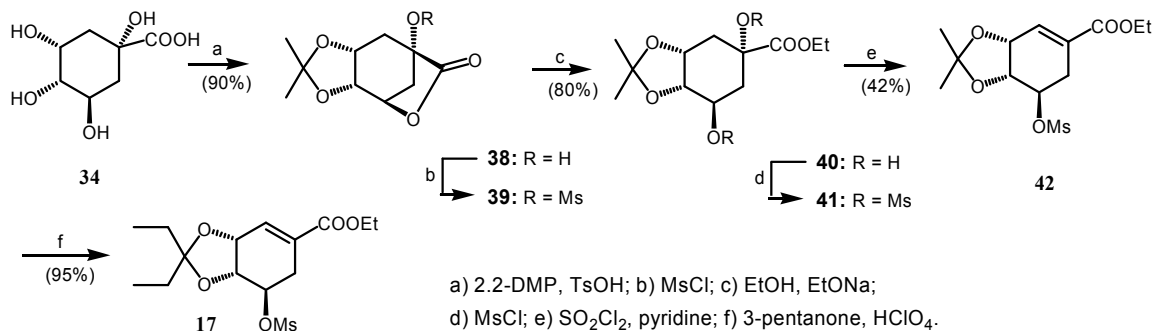
Axit quinic (**34**) có công thức phân tử là



a) Shing, T. K.; Tang, Y. *Tetrahedron* **1990**, 46, 6575; b) TsCl, DMAP, pyridine; c) SO₂Cl₂, pyridine; d) *p*-TsOH, CH₃OH; e) DBU, THF.

Sơ đồ 5: Tổng hợp với axit quinic theo Kim và các cộng sự [2]

Hướng đi này đã được tiếp tục bởi Rohloff và các cộng sự để xây dựng nên một qui trình tổng hợp oseltamivir từ axit quinic ở qui mô pilot với hiệu suất tổng thể là 4,4% qua 12 bước (hiệu suất trung bình của mỗi bước là 77%). Các phản ứng dẫn đến hợp chất chìa khóa 3,4-isopentyliden xetan **17** được trình bày trên sơ đồ 6.



a) 2,2-DMP, TsOH; b) MsCl; c) EtOH, EtONa; d) MsCl; e) SO₂Cl₂, pyridine; f) 3-pentanone, HClO₄.

Sơ đồ 6: Tổng hợp 3,4-isopentyliden xetan từ axit quinic theo Rohloff và các cộng sự [3]

Các công trình nghiên cứu tiếp theo của Federspiel và các cộng sự (công ty Roche) đã nâng hiệu suất của toàn bộ quá trình dẫn đến hợp chất chìa khóa epoxyt **19** từ 17% lên 35-38%. Các cải tiến chính được thực hiện ở các giai đoạn dehydrat hóa và khử hóa mở vòng 3,4-isopentyliden xetan.

Sau khi đã quyết định sử dụng axit shikimic làm chất đầu để tổng hợp oseltamivir, hãng Roche không tiếp tục các nghiên cứu theo hướng này nữa.

V - ỨNG DỤNG CÔNG NGHỆ SINH HỌC

Đứng trước nhu cầu về thuốc Tamiflu tăng đột biến, trong khi nguồn axit shikimic từ hồi cũng như nguồn axit quinic từ Canh ki na có hạn, hãng Roche đã tìm đến các giải pháp từ phía công nghệ vi sinh. Trong vòng một năm rưỡi, nhóm nghiên cứu của giáo sư Frost thuộc Đại học Michigan (Mỹ) đã xây dựng thành công một qui trình sản xuất axit shikimic bằng công nghệ lên men vi sinh với một chủng *Escherichia coli* tái tổ hợp, nuôi bằng đường glucoza [7]. Tiếp theo, nhóm nghiên cứu này đã thành công trong việc sản xuất ra axit 5-amino-5-deoxyshikimic cũng bằng con đường lên men với một chủng *Amycolatopsis mediterranei* tái tổ hợp [8]. Thành công này có nhiều khả năng sẽ mở đường cho một hướng tổng hợp oseltamivir mới không cần đến hóa học azit.

Các thành công trong việc tổng hợp axit shikimic và các dẫn xuất của nó bằng công nghệ sinh học đã đưa ra lời giải lâu dài cho bài toán nguyên liệu của oseltamivir. Trên thực tế một lượng lớn axit shikimic đã được sản xuất ra bằng phương pháp này và về lý thuyết chúng ta có thể mở rộng qui mô sản xuất đủ lớn để đáp ứng cho mọi nhu cầu đặt ra. Điều hạn chế là việc đó đòi hỏi thời gian, mặt khác giá thành sản xuất hiện nay là bao nhiêu cũng chưa được rõ. Chỉ biết hiện nay hãng Roche vẫn dùng axit shikimic từ hồi là chủ yếu.

VI - TỔNG HỢP TOÀN PHẦN

Axit shikimic được tổng hợp toàn phần lần đầu tiên vào năm 1960 [9]. Năm 1998 Jiang và ingh thuộc Đại học Sunderland (Anh) đã tổng

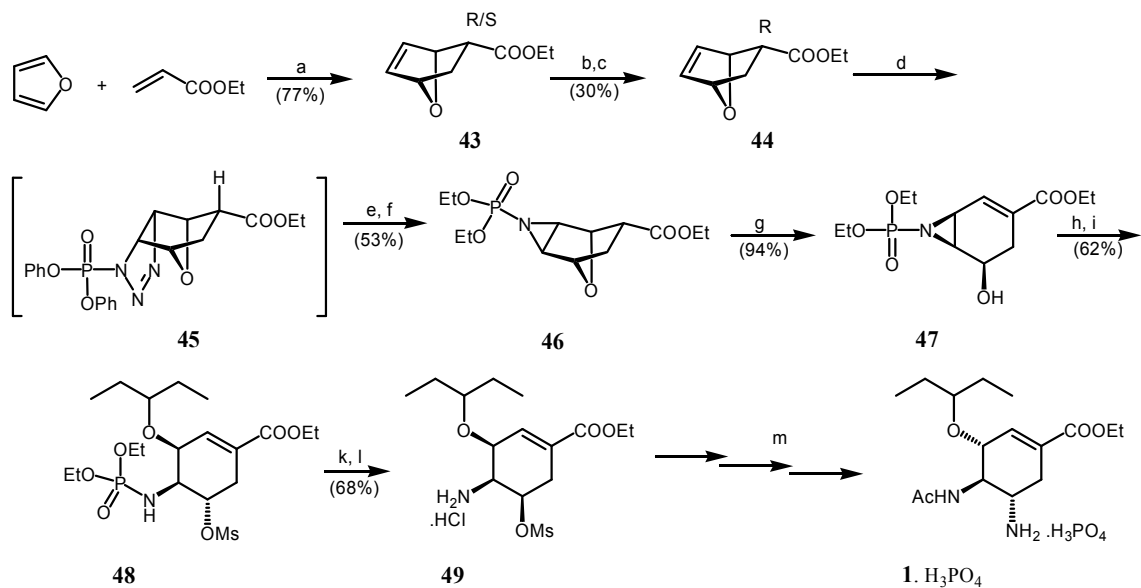
quan chi tiết về lĩnh vực này với 107 tư liệu gốc, chỉ ra các hướng và các phương pháp đã được áp dụng [10]. Đó là:

- Tổng hợp trên cơ sở của phản ứng Diels-Alder.
- Tổng hợp từ các dẫn xuất của benzen.
- Tổng hợp chiral từ axit (-)-quinic.
- Tổng hợp chiral từ các hydrat cacbon.

Trên cơ sở vận dụng các thành tựu nêu trên, các nhà khoa học của hãng Roche đã nỗ lực tìm các phương pháp tổng hợp mới nhằm đi thẳng tới oseltamivir mà không qua axit shikimic. Các thách thức cơ bản đặt ra trên con đường này là sự cần thiết phải kiến thiết được 3 trung tâm cacbon có đúng cấu hình không gian và tạo ra một nối đôi ở đúng vị trí cần thiết. Thuận lợi ở đây là khả năng chủ động trong việc kiến thiết nhóm 3-isopentyl ete ở C-3 và các chức amin ở C-4 và C-5. Đến nay Karpf và các cộng sự ở hãng Roche đã xây dựng thành công hai giải pháp. Giải pháp thứ nhất được các tác giả gọi là "chiến lược Furan Diels-Alder/Cộng hợp Nitren". Chiến lược này bắt đầu bằng phản ứng Diels-Alder giữa furan với etyl acrylat để tạo ra hợp chất oxabicyclo **43**. Công đoạn then chốt của hướng đi này là phản ứng cộng hợp nitren sử dụng tác nhân diphenylphosphoryl azit (DPPA) (d, sơ đồ 7).

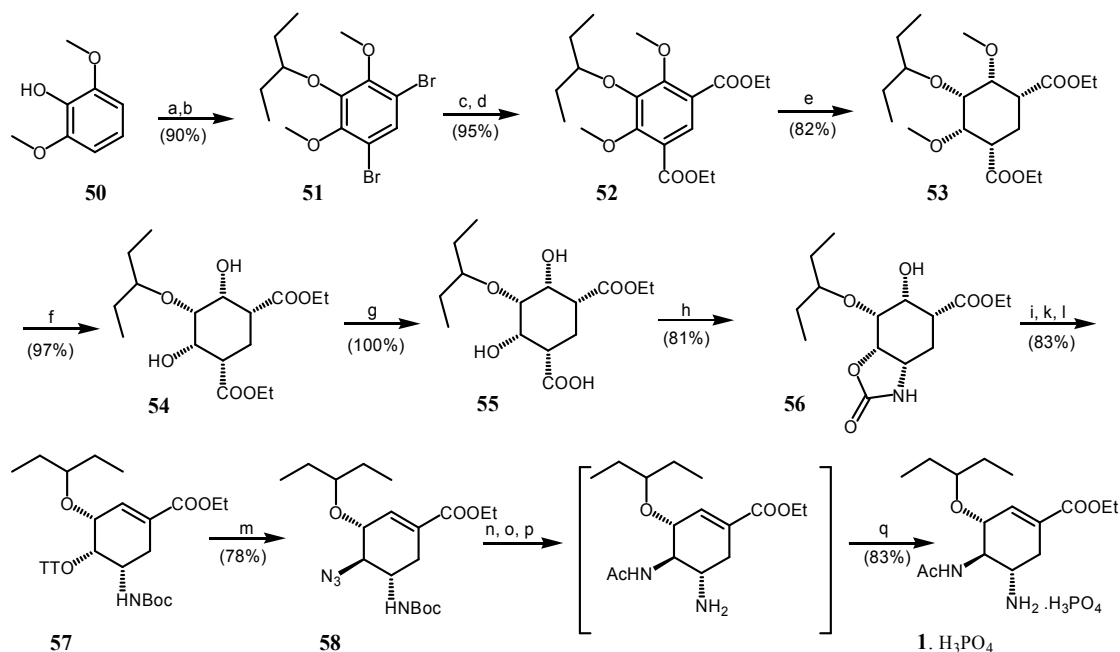
Hướng đi thứ hai được các tác giả gọi là "chiến lược meso", sử dụng dẫn xuất **50** của pyrogallol làm nguyên liệu đầu. Công đoạn then chốt của chiến lược này là phản ứng hydro hóa bất đối xứng tạo ra sản phẩm hydro hóa dạng *cis* (e, sơ đồ 8). Trong hướng đi này cũng như trong hướng trên các tác giả đều áp dụng phương pháp tách các đồng phân lập thể bằng công nghệ vi sinh [12]. Các kết quả này cho phép chúng ta hy vọng sẽ có một giải pháp hóa học để tổng hợp ra oseltamivir mà không phụ thuộc vào các nguyên liệu tự nhiên. Tuy nhiên đến nay do nguyên nhân hiệu quả và giá thành sản xuất, vẫn chưa có chiến lược tổng hợp toàn phần nào đủ chín muồi cho sản xuất [13].

Tháng 2-2006 các phương tiện truyền thông đại chúng thông báo rằng giáo sư Shibasaki thuộc Đại học Tokyo (Nhật Bản) đã tìm ra một phương pháp mới tổng hợp oseltamivir từ 1,4-



a) ZnCl_2 , 50°C , 72 h; b) enzymatic resolution with Chirazyme L-2; c) distillation; d) DPPA, toluene, 30°C ; e) 70°C , 18 h; f) NaOEt , r.t., EtOH, 1 h; g) NaHMDS , THF, -60°C , 15 h; h) MsCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , r.t.; i) 3-pentanol, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 ; k) 20% H_2SO_4 in EtOH, 70°C , 22 h; l) HCl / EtOH; m) following steps by allylamine route.

Sơ đồ 7: Tổng hợp oseltamivir theo "chiến lược Furan Diels-Alder/Cộng hợp nitren" [11]



a) 3-pentyl mesylate, KOtBu , DMSO, 50°C ; b) NBS , DMF, 0°C ; c) CO (10 bar), 0.5% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$; d) dppp , KOAc , EtOH, 110, 20 h; e) H_2 (100 bar), 5% Ru-Alox , EtOAc, 60°C , 24 h; f) TMSCl , NaI , MeCN, 40°C ; g) desymmetrization by enzymatic hydrolysis with PLE, H_2O , pH 7.5-8.0; h) DPPA, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 40°C ; i) $(\text{Boc})_2\text{O}$, DMAP cat., r.t.; k) NaH cat., toluene, reflux; l) TT_2O , pyridine, CH_2Cl_2 , -10°C ; m) NaN_3 , r.t., acetone/ H_2O ; n) H_2 , Ra-Co (or $\text{Bu}_3\text{P}/\text{H}_2\text{O}$); o) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$; p) HBr-AcOH ; q) H_3PO_4 , EtOH.

Sơ đồ 8: Tổng hợp oseltamivir theo "Chiến lược meso" [11]

cyclohexadien trên cơ sở các phản ứng xúc tác bất đối xứng mà labo của ông đã đi sâu nghiên cứu từ nhiều năm nay. Shibasaki cho biết phương pháp này có hiệu quả và tính khả thi cao hơn các phương pháp mà các nhà khoa học của hãng Roche đã công bố gần đây. Tuy nhiên, công trình này vẫn còn trong giai đoạn nghiên cứu cơ bản, đang được đăng ký patent tại Nhật Bản và sẽ được công bố trên tạp chí khoa học trong thời gian tới [14].

VII - CHỌN LỰA MỘT CON ĐƯỜNG

Đứng trước nguy cơ xảy ra đại dịch cúm gia cầm do virus H5N1 gây ra tại Việt Nam, chúng tôi đã tổng kết các thành tựu hiện nay trong việc tổng hợp và sản xuất thuốc Tamiflu nhằm tìm ra một cách tiếp cận khả thi cho Việt Nam trong trường hợp khẩn cấp. Trong khi hãng Roche và thế giới lo lắng vì không có đủ axit shikimic từ hồi để sản xuất oseltamivir thì Việt Nam lại hoàn toàn chủ động về nguyên liệu này. Hồi được sản xuất chủ yếu ở Trung Quốc và Việt Nam và xuất khẩu đi khắp nơi. Sản lượng của hai nước gần bằng nhau. Cây hồi từ lâu đã được gây trồng tại các tỉnh miền núi Đông Bắc nước ta, chủ yếu ở Lạng Sơn, Quảng Ninh và Cao Bằng. Trong giai đoạn từ 1960 - 1975 sản lượng hồi khô hàng năm của ta là 3.500 - 5.000 tấn [15]. Hiện nay chúng ta sản xuất ra nhiều hơn thế và sản lượng ngày càng tăng lên. Đó là điều kiện thuận lợi để chúng ta chọn lựa nguyên liệu đầu cho một phương án tổng hợp oseltamivir. Các chọn lựa tiếp theo khó khăn hơn. Các hướng tổng hợp có tính khả thi nhất và hiệu quả nhất đều cần được xem xét và thử nghiệm trước ở qui mô nhỏ để chúng ta có thể làm chủ được các công nghệ này và tìm ra một giải pháp thích hợp với các điều kiện thực tế của Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Quyết Chiến, Đoàn Thị Mai

- Hương, Phạm Văn Cường, Trần Thị Thu Thủy, Lê Anh Tuấn, Phạm Xuân Vũ, Nguyễn Văn Hùng. Tạp chí Hóa học, T. 44, số 6, Tr. 745 - 748 (2006).
2. C. U. Kim, et al. J. Am. Chem. Soc., 119(4), 681 - 90 (1997).
 3. J. C. Rohloff, et al. J. Org. Chem., 63, 4545 - 4550 (1998).
 4. M. Federspiel, et al. Org. Process Res. and Development., 3, 266 - 274 (1999).
 5. M. Karpf, R. Trussardi. J. Org. Chem., 66, 2044 - 2051 (2001).
 6. P. J. Harrington, J. D. Brown, T. Foderaro, R. C. Hughes. Org. Proc. Res. & Dev., 8, 86 - 91 (2004).
 7. K. M. Drahts, D. R. Knop, J. W. Frost. J. Am. Chem. Soc., 121, 1603 - 1604 (1999).
 8. J. Juo, J. W. Fros. Org. Lett., 6, 1585 - 1588 (2004).
 9. R. McCrindle, K. H. Overton, R. A. Raphael. J. Chem. Soc., P. 1560 (1960).
 10. S. Jiang, G. Singh. Tetrahedron, 54, 4697 - 4753 (1998).
 11. S. Abrecht, P. Harrington, H. Iding, M. Karpf, R. Trussardi, B. Wirz, U. Zutter. Chimia, 58, 621 - 629 (2004).
 12. V. K. Aggarwal, C. J. Astle, H. Iding, B. Wirz, M. Rogers-Evans. Tetrahedron Letters, 46, 945 - 947 (2005).
 13. A. Yarnell. Chemical & Engineering News, 83(35), P. 22 (2005).
 14. Japanese researcher finds synthetic route to Tamiflu: Alternative production could boost bird flu drug stockpiles, news@nature.com 08-03-2006.
 15. Lã Đình Mới (chủ biên), Tài nguyên thực vật có tinh dầu ở Việt Nam, tập I, Nxb. Nông nghiệp, Tr. 109 - 116 (2001).