



**Universidade Estadual de Campinas  
Instituto de Química  
Departamento de Química Orgânica**

**Dissertação de Mestrado**

**“Preparação de Amino Álcoois a partir de Adutos  
de Baylis-Hillman. Aplicação na Síntese de  
Antibióticos de Largo Espectro”.**

**Cristiano Ricardo Mateus**

**Orientador: Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho**

Março de 2004

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
DESENVOLVIMENTO DE COLEÇÕES

IDADE	PL
CHAMADA	T/UNICAMP
	M419p 0
	EX
MBO BC/	60742
OC.	16-11-04
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
IEÇO	11,00
ATA	18-11-04
CPD	

ib 2d 331971

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA  
UNICAMP**

M419p

Mateus, Cristiano Ricardo.

Preparação de amino álcoois a partir de adutos de Baylis-Hillman. Aplicação na síntese de antibióticos de largo espectro. / Cristiano Ricardo Mateus. -- Campinas, SP: [s.n.], 2004.

Orientador: Fernando Antonio Santos Coelho.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Álcoois. 2. Cloranfenicol. 3. Antibióticos.  
4. Rearranjo de Curtius. I. Coelho, Fernando Antonio Santos. II. Universidade Estadual de Campinas. III. Título.

*“Dedico esse trabalho aos meus pais  
Aparecido e Shirley e a minha  
amada Diana”*

*“Oh ! Quão bom e quão suave é que os irmãos vivam em união! É como o óleo precioso sobre a cabeça, que desce para a barba, a barba de Arão, e que desce à orla de suas vestes. É como o orvalho do Hermon, que desce sobre os montes de Sião. Porque ali ordena o senhor a sua bênção e a vida para sempre.”*

*Salmo 133*

## *Acácia Amarela*

*Ela é tão linda é tão bela*

*Aquela acácia amarela*

*Que a minha casa tem*

*Aquela casa direita*

*Que é tão justa e perfeita*

*Onde eu me sinto tão bem*

*Sou um feliz operário*

*Onde aumento de salário*

*Não tem luta nem discórdia*

*Ali o mal é submerso*

*E o Grande Arquiteto do Universo*

*É harmonia, é concórdia*

*É harmonia, é concórdia.*

## *As Três Peneiras de Sócrates*

*Um homem foi ao encontro de Sócrates levando ao filósofo uma informação que julgava de seu interesse:*

*— Quero contar-te uma coisa a respeito de um amigo teu!*

*— Espera — disse o sábio. Antes de contar-me, quero saber se fizeste passar essa informação pelas três peneiras.*

*— Três peneiras? Que queres dizer?*

*— Devemos sempre usar as três peneiras. Se não as conheces, presta bem atenção. A primeira é a peneira da VERDADE. Tens certeza de que isso que queres dizer-me é verdade?*

*— Bem, foi o que ouvi outros contarem. Não sei exatamente se é verdade.*

*— A segunda peneira é a da BONDADE. Com certeza, deves ter passado a informação pela peneira da bondade. Ou não?*

*Envergonhado, o homem respondeu:*

*— Devo confessar que não.*

*— A terceira peneira é a da UTILIDADE. Pensaste bem se é útil o que vieste falar a respeito do meu amigo?*

*— Útil? Na verdade, não.*

*— Então, disse-lhe o sábio, se o que queres contar-me não é verdadeiro, nem bom, nem útil, então é melhor que o guardes apenas para ti.*

## *Agradeço*

- A Deus e a Santa Igreja Católica
- Aos meus pais Aparecido e Shirley e a minha irmã Renata por todo o apoio e incentivo durante a realização deste trabalho
- À minha amada Diana pelo amor e carinho, e também por ter me acompanhado e auxiliado em todos os momentos tristes e alegres que surgiram no decorrer deste trabalho
- Ao Prof. Dr. Fernando Coelho pela amizade, profissionalismo e apoio durante todos os anos sob sua orientação
- Aos colegas do grupo Bruno, Cesar, Edicléia, Sandra, Ricardo, Gaspar, Patrícia, Demetrius, Elizandra, Valéria, e Andréia pela convivência durante todos esses anos
- Aos amigos e colegas dos laboratórios vizinhos
- Aos professores do Instituto de Química que contribuíram para a minha formação
- Aos professores e funcionários do Instituto de Química que de alguma forma colaboraram para a realização deste trabalho
- À CNPq e a FAPESP pelo auxílio financeiro

**CURRICULUM VITAE****1) Dados Pessoais**

**Nome:** Cristiano Ricardo Mateus  
**Data de Nascimento:** 08 de fevereiro de 1978  
**Naturalidade:** Jaú – São Paulo  
**Nacionalidade:** Brasileiro  
**Estado Civil:** Solteiro  
**Telefone:** (0xx19) 9104-4245  
**E-mail:** crmateus@yahoo.com.br

**2) Formação Acadêmica**

- 1997- 2000** Bacharel em Química  
Universidade Estadual de Campinas  
Campinas – SP
- 2000** Maior nota do estado de São Paulo na avaliação do MEC (“Provão”)
- 2001- 2004** Mestrado em Química Orgânica  
Universidade Estadual de Campinas  
Campinas – SP

**3) Atividades Acadêmicas**

- 1998- 2000** Iniciação Científica  
**Instituição:** Universidade Estadual de Campinas  
**Local:** Campinas – SP  
**Área de Concentração:** Química Orgânica  
**Orientador:** Prof. Dr. Fernando A. S. Coelho  
**Bolsa:** FAPESP  
**Projetos Desenvolvidos:** "Estudos de Hidrogenação Catalítica Heterogênea de Adutos de Baylis-Hillman" e "Estudos de Hidroboração de Adutos de Baylis-Hillman"



#### 4) Participação em Congressos

- 4.1) Evento:** 22ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (SBQ)  
**Período:** 25 a 28 de maio de 1999  
**Local:** Poços de Caldas - MG  
**Trabalhos Apresentados:** “Aldeídos Aromáticos na Reação de Baylis-Hillman” (QO 057) e “Hidrogenação Catalítica de Adutos de Baylis-Hillman” (QO 058)
- 4.2) Evento:** 23ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (SBQ)  
**Período:** 23 a 26 de maio de 2000  
**Local:** Poços de Caldas - MG  
**Trabalho Apresentado:** Influência do Grupamento de Proteção na Diastereosseletividade da Hidrogenação Catalítica Heterogênea de Adutos de Baylis-Hillman (QO 137)
- 4.3) Evento:** 9<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis  
**Período:** 20 a 24 de agosto de 2001  
**Local:** Curitiba - PR  
**Trabalhos Apresentados:** “Diastereoselectivity in heterogeneous catalytic hydrogenation reaction of Baylis-Hillman adducts” (PS - 087) e “Total synthesis of (±)-sitophilate” (PS - 089)
- 4.4) Evento:** 25ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (SBQ)  
**Período:** 20 a 23 de maio de 2002  
**Local:** Poços de Caldas - MG  
**Trabalho Apresentado:** “Síntese de 1,2 – Amino Álcoois a partir de Adutos de Baylis-Hillman, Intermediários-Chave para a Síntese de Antibióticos de Largo Espectro” (QO 119)
- 4.5) Evento:** 26ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (SBQ)  
**Período:** 26 a 29 de maio de 2003  
**Local:** Poços de Caldas - MG  
**Trabalho Apresentado:** “Uma Nova Abordagem para a Síntese dos Antibióticos Cloranfenicol e Fluoranfenicol, via Adutos de Baylis-Hillman” (QO 088)

## 5) Artigos Publicados

5.1) Mateus, C. R.; Almeida, W. P. and Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2533-2536.

5.2) Mateus, C. R.; Feltrin, M. P.; Costa, A. M.; Coelho, F.; Almeida, W. P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6901.

5.3) Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R., Lopes, E. C. R.; Silveira, G. P. C.; Rossi, R. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5.

5.4) Coelho, F.; Almeida, W. P.; Mateus, C. R.; Furtado, L. D.; Gouveia, J. C. F. *Arkivoc* **2003**, 443.

## 6) Patentes Requeridas

6.1) **Título:** "Processo de Obtenção do Sitofilate, Feromônio de Agregação do besouro *Sitophilus granarius*"  
**Número de Registro no INPI:** PI0303.854-8

6.2) **Título:** "Processo de Obtenção de Amino Álcoois e sua Aplicação na Preparação dos Antibióticos Cloranfenicol, Fluoranfenicol e Tianfenicol".  
**Número de Registro no INPI:** PI0305614-7-2

## 7) Cursos Relacionados

7.1) **Curso:** M1B Operação do Cromatógrafo à Gás  
**Local:** Agilent Technologies – Barueri – SP

7.2) **Curso:** Operação dos espectrômetros de RMN Varian Gemini BB-300 a 300 MHz e Varian Inova a 500 MHz (Treinamento em várias técnicas de Ressonância Magnética Nuclear – sistema utilizado:UNIX).  
**Local:** Unicamp – Campinas - SP

## Resumo

A porção amino álcool vicinal é um constituinte estrutural comum em um vasto grupo de substâncias de ocorrência natural e sintética. A presença dessa porção em uma molécula permite que os grupos funcionais nela inseridos (amina e álcool) possam ser quimicamente manipulados através de reações de acilação, alquilação, oxidação, etc. Essa dissertação descreve o desenvolvimento de uma estratégia para a preparação de amino álcoois a partir de adutos de Baylis-Hillman. Inicialmente preparamos os adutos de Baylis-Hillman provenientes do 4-nitro e 4-metil-sulfonil benzaldeído com acrilato de metila. Na seqüência submetemos esses adutos a reações de proteção da hidroxila benzílica seguido da hidrólise da função éster, fornecendo assim os respectivos ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados. A inserção do átomo de nitrogênio presente no amino álcool foi efetuada através de um rearranjo de Curtius sobre os ácidos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Hidroboração da dupla ligação seguida da retirada dos grupos protetores numa única etapa de reação nos permitiu obter os amino álcoois desejados.

Os amino álcoois obtidos foram utilizados nas sínteses estereosseletiva do cloranfenicol, fluoranfenicol e tianfenicol através de uma reação acilação regiosseletiva sobre o grupo amina. O cloranfenicol é um antibiótico produzido pelo *Streptomyces venezuelae*, um microorganismo isolado pela primeira vez de uma amostra de solo colhida na Venezuela, em 1947. Os antibióticos fluoranfenicol e tianfenicol são derivados sintéticos do cloranfenicol.

## Abstract

The vicinal amino alcohol unity is a common structural component in a vast group of naturally occurring and synthetic molecules. The presence of this moiety in a molecule allows that the functional groups amine and alcohol could be selectively manipulated through acylation, alkylation, oxidation reactions, etc. In this thesis we describe the development of a new strategy for the preparation of amino alcohols starting from Baylis-Hillman adducts. Initially the Baylis-Hillman adducts were prepared by the reaction between 4-nitrobenzaldehyde and 4-methylsulfonylbenzaldehyde and methyl acrylate. The secondary hydroxyl group of these adducts were then protected followed by the hydrolysis of the ester function, to furnish the corresponding insaturated carboxylic acids. The insertion of the nitrogen atom was achieved through a Curtius rearrangement on the insaturated acid. Hydroboration of the double bond followed by the removal of all protecting groups in a one-pot reaction allow us to obtain the corresponding amino alcohols.

The amino alcohols obtained above were used in the stereoselective syntheses of the chloramphenicol, fluoramphenicol and thiamphenicol through a regioselective acylation reaction on the amino group. Chloramphenicol is an antibiotic produced by the *Streptomyces venezuelae*, a microorganism isolated for the first time in a soil sample picked in Venezuela, in 1947. Fluoramphenicol and thiamphenicol are synthetic derivatives of chloramphenicol.

## Sumário

ÍNDICE DE ESQUEMAS .....	XXVII
ÍNDICE DE FIGURAS .....	XXIX
ÍNDICE DE TABELAS .....	XXXIII
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1. Importância da Unidade Estrutural de um Amino Álcool .....	1
1.2. Métodos Sintéticos para Preparação de Moléculas Contendo um Amino Álcool .....	2
1.2.1. Manipulação de Grupos Funcionais .....	4
1.2.2. Adição de um Heteroátomo .....	4
1.2.2.1. Adição de Nitrogênio .....	4
1.2.2.2. Adição de Oxigênio .....	5
1.2.3. Amino-Hidroxilação .....	5
1.2.3.1. Método de Davies .....	6
1.2.3.2. Método de Sharpless .....	6
1.2.4. Reações de Acoplamento .....	7
1.2.4.1. Reações do Tipo Aldol .....	7
1.2.4.2. Reações do Tipo Pinacol .....	8
1.3. Outras Metodologias de Preparação de Amino Álcoois Vicinais .....	8
1.3.1. Síntese a partir de Nitro Alquenos .....	9
1.3.2. Síntese a partir da Abertura de Aziridinas .....	10
1.3.3. Síntese a partir da Aminólise de Vinil Epóxidos .....	11
1.4. A Reação de Baylis-Hillman .....	12
1.4.1. Mecanismo de Reação .....	13
1.4.2. Aplicabilidade da Reação de Baylis-Hillman .....	17
1.5. Rearranjo de Curtius .....	19
1.6. Cloranfenicol .....	21
1.6.1. Histórico .....	21
1.6.2. Mecanismo de Ação .....	24

1.6.3.	Sínteses Recentemente Descritas .....	26
1.6.4.	A Queda e Ascensão do Cloranfenicol .....	31
2.	OBJETIVOS .....	33
3.	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	35
3.1.	Preparação dos Adutos de Baylis-Hillman .....	35
3.2.	Obtenção do Ácido Carboxílico $\alpha,\beta$ -Insaturado 10 .....	39
3.3.	Rearranjo de Curtius sobre o Ácido $\alpha,\beta$ -Insaturado 10 .....	45
3.3.1.	Obtenção de uma Enamina .....	45
3.3.2.	Obtenção de um ene-Carbamato Acíclico .....	49
3.3.2.1.	Testes com DPPA (Difenil-Fosforil-Azida) .....	51
3.4.	Estudos de Hidroboração .....	55
3.5.	Preparação do Amino-Diol 19 .....	59
3.6.	Síntese dos Antibióticos Cloranfenicol e Fluoranfenicol .....	60
3.7.	Aplicação da Sequência Sintética sobre o Aduto Proveniente do 4-metil-sulfonil benzaldeído .....	61
3.8.	Síntese do Antibiótico Tianfenicol .....	62
3.9.	Síntese Formal do Florfenicol .....	63
3.10.	Determinação da Estereoquímica Relativa dos Antibióticos Sintetizados .....	64
3.10.1.	Comparação com um Padrão Comercial .....	64
3.10.2.	Determinação por Formação de um Cetal .....	68
4.	CONCLUSÕES .....	77
5.	PARTE EXPERIMENTAL .....	79
5.1.	Materiais e Métodos .....	79
5.1.1.	Reagentes .....	79
5.1.2.	Solventes .....	79
5.1.3.	Espectros .....	79
5.1.4.	Ultra-som .....	79
5.2.	Preparação do metil 2-hidroxi (4-nitro-fenil) metilacrilato .....	80
5.3.	Preparação do metil 2-hidroxi (4-metil-sulfonil-fenil) metilacrilato .....	81
5.4.	Preparação do metil 2-butil-dimetil-sililoxi (4-nitro-fenil) metilacrilato .....	82
5.5.	Preparação do metil 2-butil-dimetil-sililoxi (4-metil-sulfonil-fenil) metilacrilato .....	83

5.6. Preparação do ácido metil 2-butil-dimetil-sililoxi (4-nitro-fenil) metilacrilacrílico .....	84
5.7. Preparação do ácido metil 2-butil-dimetil-sililoxi (4-metil-sulfonil-fenil) metilacrílico .....	85
5.8. Preparação do 1-butil-dimetil-sililoxi -1-(4-nitro-fenil) acetona .....	86
5.9. Preparação do 2-butil-dimetil-sililoxi (4-nitro-fenil) metil-2-propenoil azida .....	88
5.10. Preparação do {1-[( <i>terc</i> -butil-dimetil-silaniloxi)-(4-nitro-fenil)-metil]-vinil}-ácido carbâmico <i>terc</i> -butil éster .....	89
5.11. Preparação do {1-[( <i>terc</i> -butil-dimetil-silaniloxi)-(4-metil-sulfonil-fenil)-metil]-vinil}-ácido carbâmico <i>terc</i> -butil éster .....	91
5.12. Preparação dos compostos (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-2-( <i>terc</i> -butoxamida)-1-(4-nitrofenil)-1-(butil-dimetil-sililoxi)-3-propanol e (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-( <i>terc</i> -butoxamida)-1-(4-nitrofenil)-1-(butil-dimetil-sililoxi)-3-propanol .....	93
5.13. Preparação dos compostos (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-2-( <i>terc</i> -butoxamida)-1-(4-metil-sulfonil-fenil)-1-(butil-dimetil-sililoxi)-3-propanol e (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-( <i>terc</i> -butoxamida)-1-(4-metil-sulfonil-fenil)-1-(butil-dimetil-sililoxi)-3-propanol .....	95
5.14. Preparação do (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-amino-1-(4-nitro-fenil)propano-1,3-diol .....	97
5.15. Preparação do (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-amino-1-(4-metil-sulfonil-fenil)propano-1,3-diol .....	99
5.16. Preparação do <i>N</i> 1-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-hidroxi-1-hidroxi-metil-2-(4-nitro-fenil)etil]-2,2-dicloroacetamida .....	101
5.17. Preparação do <i>N</i> 1-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-hidroxi-1-hidroxi-metil-2-(4-nitro-fenil)etil]-2,2-difluoroacetamida .....	102
5.18. Preparação do <i>N</i> 1-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-hidroxi-1-hidroxi-metil-2-(4-metil-sulfonil-phenil)etil]-2,2-dicloroacetamida .....	103
5.19. Preparação do <i>N</i> 1-[(5 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-2,2-dimetil-4-(4-nitro-fenil)-1,3-dioxan-5-il]-2,2-dicloroacetamida .....	104
5.20. Preparação do <i>N</i> 1-[(5 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-2,2-dimetil-4-(4-nitro-fenil)-1,3-dioxan-5-il]-2,2-difluoroacetamida .....	105
5.21. Preparação do <i>N</i> 1-[(5 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-2,2-dimetil-4-(4-metil-sulfonil-fenil)-1,3-dioxan-5-il]-2,2-dicloroacetamida .....	106
6. ESPECTROS .....	107

## Índice de Esquemas

ESQUEMA 1 .....	4
ESQUEMA 2 .....	5
ESQUEMA 3 .....	5
ESQUEMA 4 .....	6
ESQUEMA 5 .....	7
ESQUEMA 6 .....	7
ESQUEMA 7 .....	8
ESQUEMA 8 .....	9
ESQUEMA 9 .....	10
ESQUEMA 10 .....	11
ESQUEMA 11 .....	12
ESQUEMA 12 .....	13
ESQUEMA 13 .....	14
ESQUEMA 14 .....	15
ESQUEMA 15 .....	16
ESQUEMA 16 .....	16
ESQUEMA 17 .....	17
ESQUEMA 18 .....	18
ESQUEMA 19 .....	19
ESQUEMA 20 .....	23
ESQUEMA 21 .....	27
ESQUEMA 22 .....	28
ESQUEMA 23 .....	29
ESQUEMA 24 .....	30
ESQUEMA 25 .....	31
ESQUEMA 26 .....	33
ESQUEMA 27 .....	34
ESQUEMA 28 .....	35
ESQUEMA 29 .....	36
ESQUEMA 30 .....	39
ESQUEMA 31 .....	40



ESQUEMA 32 .....	44
ESQUEMA 33 .....	45
ESQUEMA 34 .....	46
ESQUEMA 35 .....	47
ESQUEMA 36 .....	47
ESQUEMA 37 .....	49
ESQUEMA 38 .....	51
ESQUEMA 39 .....	52
ESQUEMA 40 .....	55
ESQUEMA 41 .....	59
ESQUEMA 42 .....	60
ESQUEMA 43 .....	61
ESQUEMA 44 .....	62
ESQUEMA 45 .....	63
ESQUEMA 46 .....	68

## Índice de Figuras

FIGURA 1 .....	1
FIGURA 2 .....	2
FIGURA 3 .....	3
FIGURA 4 .....	25
FIGURA 5 .....	33
FIGURA 6 .....	53
FIGURA 7 .....	53
FIGURA 8 .....	57
FIGURA 9 .....	57
FIGURA 10 .....	58
FIGURA 11 .....	65
FIGURA 12 .....	65
FIGURA 13 .....	67
FIGURA 14 .....	67
FIGURA 15 .....	70
FIGURA 16 .....	71
FIGURA 17 .....	72
FIGURA 18 .....	74
FIGURA 19 .....	74
FIGURA 20 .....	74
FIGURA 21 .....	75
FIGURA 22 .....	76
FIGURA 23 .....	108
FIGURA 24 .....	109
FIGURA 25 .....	110
FIGURA 26 .....	111
FIGURA 27 .....	112
FIGURA 28 .....	113
FIGURA 29 .....	114
FIGURA 30 .....	115
FIGURA 31 .....	116

FIGURA 32 .....	117
FIGURA 33 .....	118
FIGURA 34 .....	119
FIGURA 35 .....	120
FIGURA 36 .....	121
FIGURA 37 .....	122
FIGURA 38 .....	123
FIGURA 39 .....	124
FIGURA 40 .....	125
FIGURA 41 .....	126
FIGURA 42 .....	127
FIGURA 43 .....	128
FIGURA 44 .....	129
FIGURA 45 .....	130
FIGURA 46 .....	131
FIGURA 47 .....	132
FIGURA 48 .....	133
FIGURA 49 .....	134
FIGURA 50 .....	135
FIGURA 51 .....	136
FIGURA 52 .....	137
FIGURA 53 .....	138
FIGURA 54 .....	139
FIGURA 55 .....	140
FIGURA 56 .....	141
FIGURA 57 .....	142
FIGURA 58 .....	143
FIGURA 59 .....	144
FIGURA 60 .....	145
FIGURA 61 .....	146
FIGURA 62 .....	147
FIGURA 63 .....	148
FIGURA 64 .....	149
FIGURA 65 .....	150
FIGURA 66 .....	151

FIGURA 67 .....	152
FIGURA 68 .....	153
FIGURA 69 .....	154
FIGURA 70 .....	155
FIGURA 71 .....	156
FIGURA 72 .....	157
FIGURA 73 .....	158
FIGURA 74 .....	159
FIGURA 75 .....	160
FIGURA 76 .....	161
FIGURA 77 .....	162
FIGURA 78 .....	163
FIGURA 79 .....	164
FIGURA 80 .....	165
FIGURA 81 .....	166
FIGURA 82 .....	167
FIGURA 83 .....	168
FIGURA 84 .....	169
FIGURA 85 .....	170
FIGURA 86 .....	171
FIGURA 87 .....	172
FIGURA 88 .....	173
FIGURA 89 .....	174
FIGURA 90 .....	175
FIGURA 91 .....	176
FIGURA 92 .....	177

## Índice de Tabelas

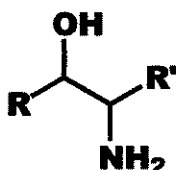
TABELA 1 .....	37
TABELA 2 .....	41
TABELA 3 .....	43
TABELA 4 .....	56

# 1. Introdução

---

## 1.1 Importância da Unidade Estrutural de um Amino Álcool <sup>1</sup>

A porção amino álcool vicinal é um constituinte estrutural comum em um vasto grupo de substâncias de ocorrência natural e sintética (figura1).

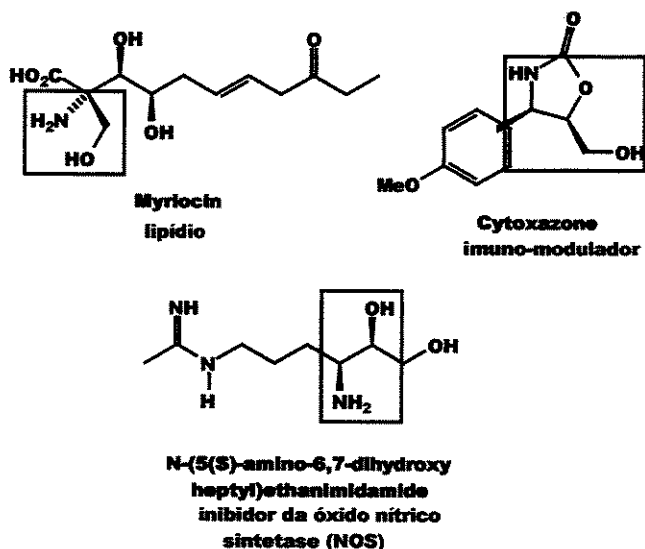


**Figura 1.** Forma genérica de um amino álcool vicinal.

O nome comum para essa porção varia desde amino álcool vicinal,  $\beta$ -amino álcool ou 1,2-amino álcool. A presença dessa porção em uma molécula permite que os grupos funcionais nela inseridos (amina e álcool) possam ser quimicamente manipulados através de reações de acilação, alquilação, oxidação, etc. Por outro lado, essa unidade estrutural está relacionada a uma grande variedade de atividades biológicas (figura 2). Nesse aspecto particular, o controle da estereoquímica, tanto relativa quanto absoluta, na formação de amino álcoois tem importância capital na atividade biológica.

---

<sup>1</sup> Bergmeier, S. C. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 2561.



**Figura 2.** Exemplos de substâncias biológicas que apresentam a porção amino álcool vicinal ou derivado.

Visando contextualizar o tema dessa dissertação, passaremos a comentar, brevemente, as principais formas de acesso a amino álcoois.

## 1.2 Métodos Sintéticos para Preparação de Moléculas Contendo um Amino Álcool

Existem na literatura várias estratégias que permitem a preparação de amino álcoois. São quatro as formas mais usuais para a preparação de amino álcoois. Eles podem ser preparados através da manipulação de grupos funcionais, de reação de acoplamento, da amino-hidroxilação ou a partir da adição de um heteroátomo.

Na figura 3 resumimos as estratégias gerais.

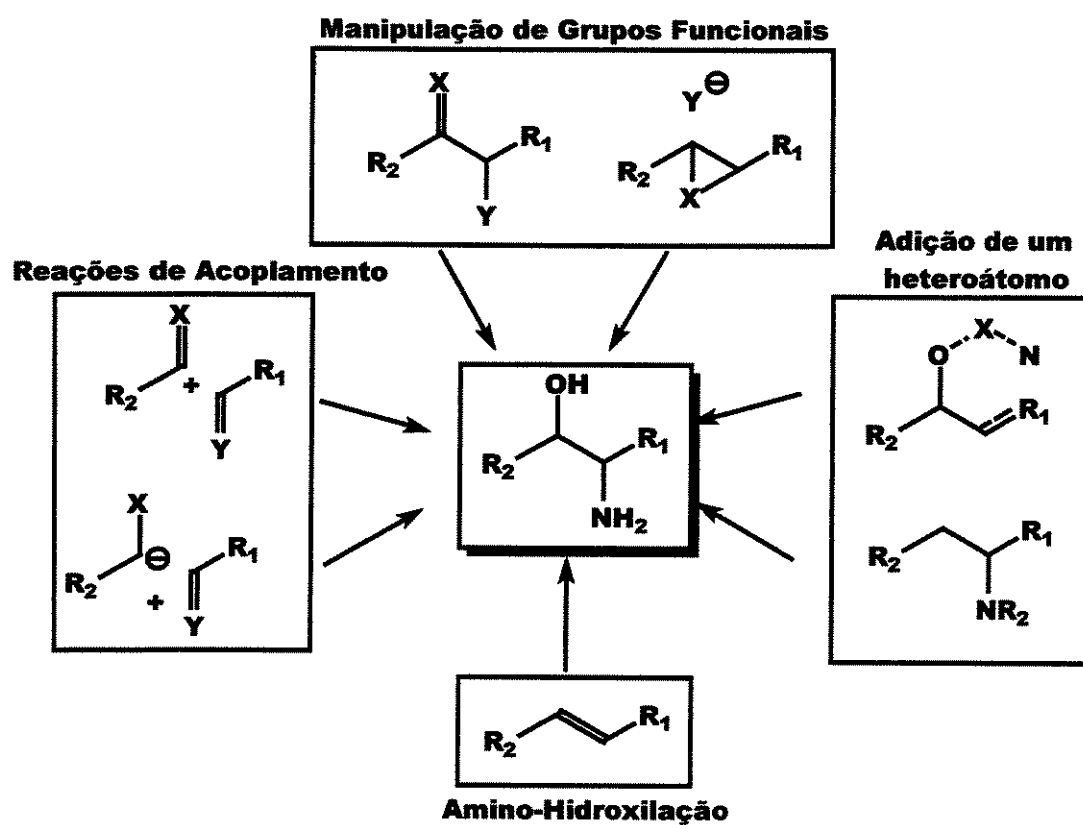
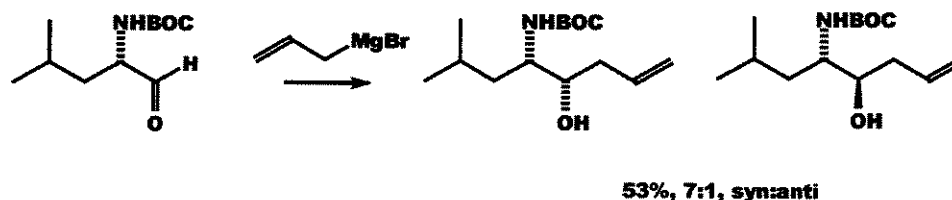


Figura 3. Desconexões gerais para a síntese de amino álcoois vicinais <sup>1</sup>.



### 1.2.1 Manipulação de Grupos Funcionais <sup>2</sup>

É um dos métodos mais comumente usados para a síntese de amino álcoois. O tipo mais comum de manipulação de grupos funcionais é a adição de um nucleófilo à um composto  $\alpha$ -amino carbonilado (esquema 1).



**Esquema 1.** Síntese de um derivado de amino álcool por adição de um nucleófilo à um composto  $\alpha$ -amino carbonilado.

### 1.2.2 Adição de um Heteroátomo

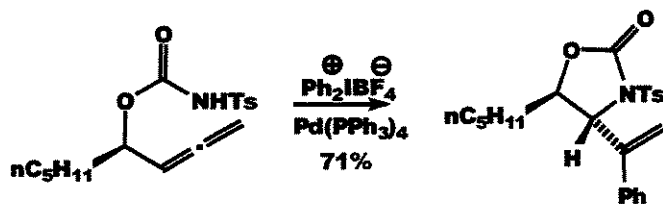
Podemos incorporar esse heteroátomo de duas formas. Adicionando-se um átomo de nitrogênio à uma molécula que já contém o oxigênio ou vice-versa.

#### 1.2.2.1 Adição de Nitrogênio <sup>3</sup>

Uma das formas mais eficazes de realizar essa transformação é através da adição intramolecular de um nitrogênio sobre um carbono eletrofílico. Um exemplo dessa estratégia consiste na reação de ciclização intramolecular de um alenil carbamato (esquema 2).

<sup>2</sup> Veeresh, G.; Datta, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5223.

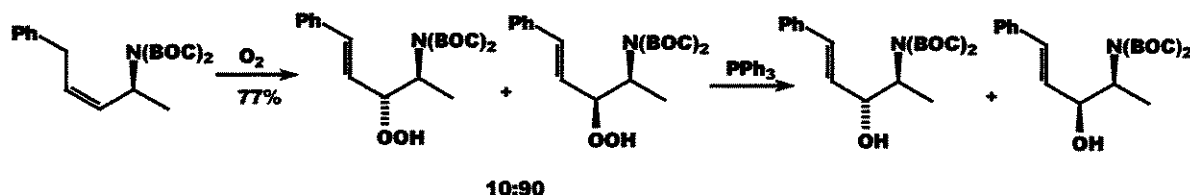
<sup>3</sup> Kang, S.-K.; Baik, T.-G.; Hur, Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6863.



**Esquema 2.** Síntese de um derivado de amino álcool por adição intramolecular de nitrogênio.

### 1.2.2.2 Adição de Oxigênio <sup>4</sup>

A adição de oxigênio à uma molécula que já contém um nitrogênio não é uma estratégia usualmente empregada para a síntese de amino álcoois. Uma forma interessante de realizar essa transformação é a partir da reação de Schenk entre uma amina alílica e o oxigênio singlete, onde o oxigênio reage diretamente sobre a dupla ligação com orientação da amina alílica (esquema 3).



**Esquema 3.** Síntese de um derivado de amino álcool por adição de oxigênio.

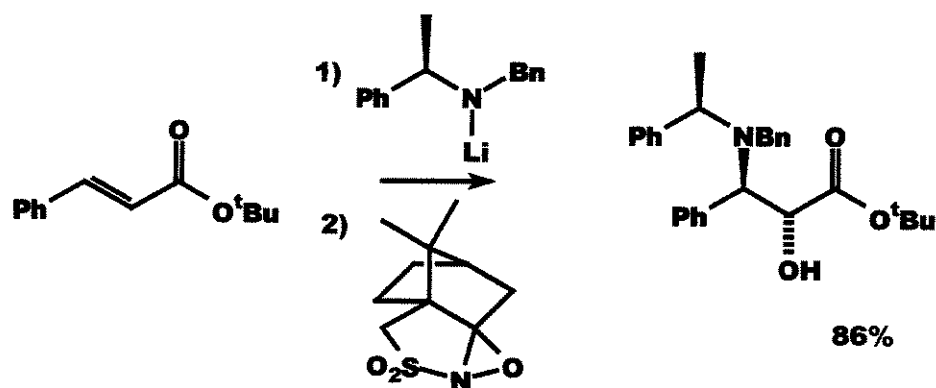
### 1.2.3 Amino-Hidroxilação

Define-se este tipo de reação quando de uma só vez são adicionados o nitrogênio e o oxigênio à molécula insaturada.

<sup>4</sup> a) Bruenker, H.-G.; Adam, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3976; b) Adam, W.; Bruenker, H.-G. *Synthesis* **1995**, 1066.

### 1.2.3.1 Método de Davies<sup>5</sup>

Esse método consiste na adição de um ânion de uma amida quiral sobre um éster  $\alpha,\beta$ -insaturado, seguido pelo trapeamento do enolato resultante com um oxigênio eletrofilico (esquema 4).



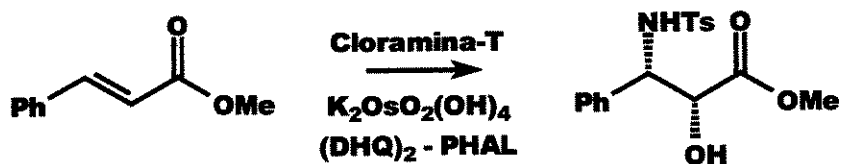
**Esquema 4.** Síntese de um derivado de amino álcool através do método de Davies.

### 1.2.3.2 Método de Sharpless<sup>6</sup>

Outra forma bastante versátil de hidroxiaminação é o método desenvolvido por Sharpless. O método é uma variante da reação de dihidroxilação catalisada por metal, onde a complexação da cloramina-T com o ósmio permite a transferência tanto do oxigênio quanto do nitrogênio simultaneamente (esquema 5). Utilizando-se de uma amina quiral como ligante, o autor consegue obter amido álcoois a partir de olefinas com excelentes excessos enantioméricos.

<sup>5</sup> Bunnage, M. E.; Davies, S. G.; Goodwin, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2385.

<sup>6</sup> Li, G.; Chang, H.-T.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 451.



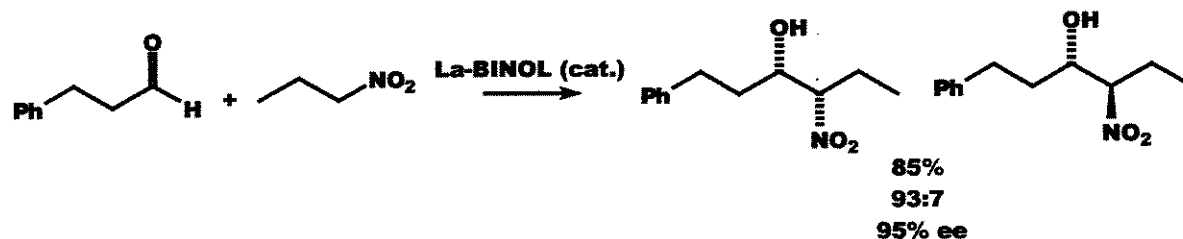
**Esquema 5.** Síntese de um derivado de amino álcool através do método de Sharpless.

### 1.2.4 Reações de Acoplamento

Existem dois tipos de reações de acoplamento que podem ser usadas para a preparação de amino álcoois vicinais. São eles: a reação de um  $\alpha$ -metaloheteroátomo com um aldeído ou imina (reação do tipo aldol); e o acoplamento do tipo pinacol entre um aldeído e uma imina.

#### 1.2.4.1 Reações do Tipo Aldol <sup>7</sup>

Um exemplo é a reação de Henry, na qual um nitro composto reage com um aldeído na presença de um ácido de Lewis quiral, o que fornece (após redução do grupo nitro à amina) o amino álcool *syn* com excelente diastereosseletividade (esquema 6).



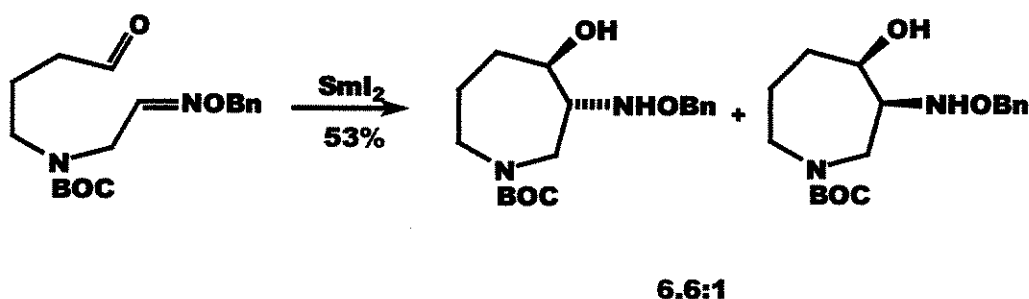
**Esquema 6.** Síntese de um derivado de amino álcool através de uma reação do tipo aldol.

<sup>7</sup> Sasai, H.; Tokunaga, T.; Watanabe, S.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7388.

### 1.2.4.2 Reações do Tipo Pinacol <sup>8</sup>

Esse tipo de reação de acoplamento para preparação de amino álcoois tem poucos exemplos descritos na literatura.

Um exemplo típico é o acoplamento de uma oxima com um aldeído catalisada por  $\text{SmI}_2$  ou  $\text{NiI}_2$  (esquema 7).



**Esquema 7.** Síntese de um derivado de amino álcool através de uma reação do tipo pinacol.

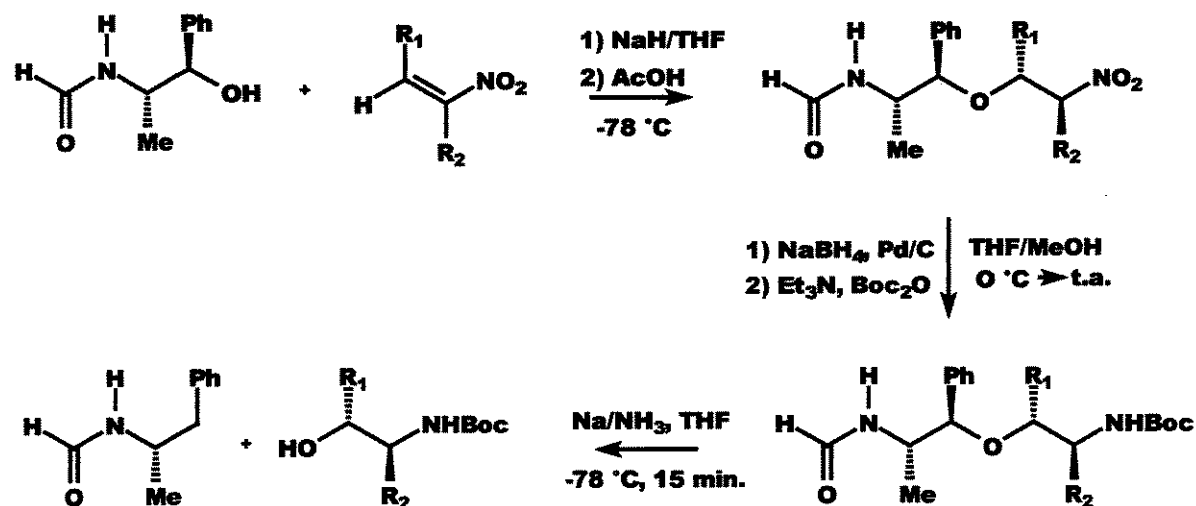
### 1.3 Outras Metodologias de Preparação de Amino Álcoois Vicinais

Podemos encontrar na literatura uma vasta quantidade de exemplos de métodos para preparação de amino álcoois vicinais ou derivados. São diversos métodos de obtenção a partir dos mais variados materiais de partida. Tentaremos aqui, através de alguns poucos exemplos, demonstrar a dimensão do interesse que existe nessa função tão almejada.

<sup>8</sup> Miyabe, H.; Torieda, M.; Inonue, K.; Tajiri, K.; Kiguchi, T.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4397.

### 1.3.1 Síntese a partir de Nitro Alquenos

Em 1998, Enders <sup>9</sup> e cols. descreveram uma metodologia capaz de converter nitro alquenos em amino álcoois vicinais através de uma adição de oxa Michael (esquema 8).



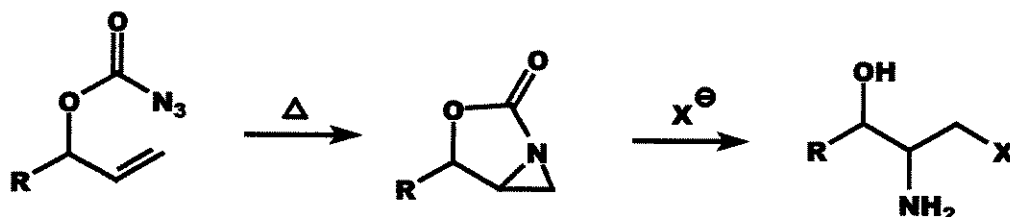
**Esquema 8.** Síntese de um derivado de amino álcool a partir de um nitro alqueno.

A reação consiste na adição de oxa Michael de um alcóxido de sódio à um nitro alqueno seguido da redução do grupo nitro a amina e posterior clivagem do éter benzílico, gerando assim o amino álcool protegido com N-Boc. A manipulação dos grupos ligados ao nitro alqueno permite a obtenção dos mais variados tipos de amino álcoois.

<sup>9</sup> Enders, D.; Haertwig, A.; Raabe, G.; Runsink, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1771.

### 1.3.2 Síntese a partir da Abertura de Aziridinas

Em 1997, Bergmeier <sup>10</sup> descreve a síntese de amino álcoois vicinais a partir de reações de aziridinação intramolecular de azidoformatos (esquema 9).



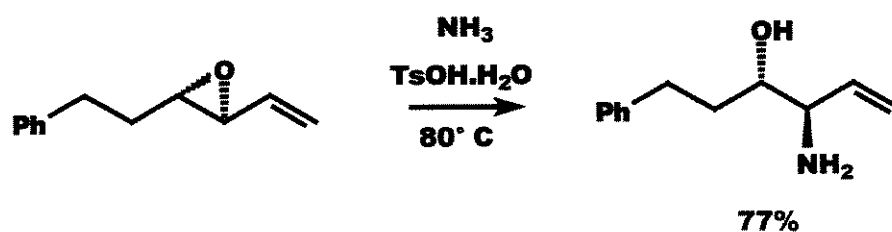
**Esquema 9.** Síntese de um amino álcool a partir de reações de aziridinação intramolecular de azidoformatos.

A abertura nucleofílica do anel aziridínico utilizando nucleófilos de carbono, oxigênio, nitrogênio, enxofre e halogênios, permitiu ao autor obter uma gama enorme de amino álcoois vicinais.

<sup>10</sup> Bergmeier, S. C.; Stanchina, D. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4449.

### 1.3.3 Síntese a partir da Aminólise de Vinil Epóxidos

Somfai <sup>11</sup> e cols. descreveram em 1997 uma metodologia capaz de transformar vinil epóxidos diretamente em amino álcoois vicinais de forma estereoespecífica (esquema 10). Com a variação do vinil epóxido utilizado, diversos amino álcoois podem ser preparados.



**Esquema 10.** Síntese de um amino álcool a partir da aminólise de um vinil epóxido.

<sup>11</sup> Somfai, P.; Lindström, U. M.; Franckowiak, R.; Pinault, N. *Tetrahedron Letters* 1997, 38, 11, 2027.



## 1.4 A Reação de Baylis-Hillman

Esta reação, que deu origem a uma patente alemã <sup>12</sup>, é definida como a reação que resulta na formação de uma ligação carbono-carbono entre a posição  $\alpha$  de uma olefina ativada e carbonos eletrofílicos  $sp^2$  (esquema 11), sob a influência de um catalisador, geralmente uma amina terciária. Tal reação vem recebendo considerável atenção por parte dos químicos orgânicos <sup>13</sup>, basicamente por apresentar características fundamentais para a eficiência de um método sintético: é regio, quimio e estereosseletiva; excelente no que se refere à economia de átomos; requer condições brandas e providencia moléculas polifuncionalizadas de grande interesse sintético. A potencialidade desta reação é muito grande, particularmente no que se refere ao controle estereoquímico.



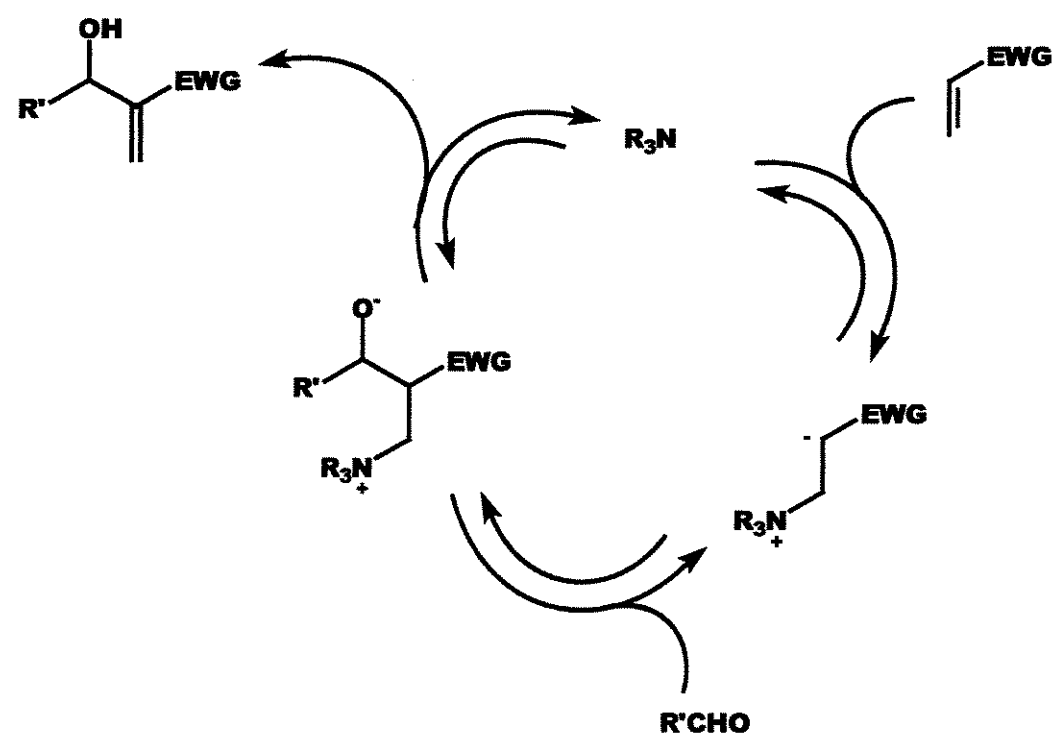
**Esquema 11.** Reação genérica para a formação de um aduto de Baylis-Hillman.

<sup>12</sup> Baylis, A. B.; Hillman, M.E.D. Patente Alemã 2155113, 1972; *Chem. Abst.* **1972**, 77, 34174q.

<sup>13</sup> a) Basavaiah, D.; Rao, A. R.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811-891; b) Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 8001; c) Ciganek, E., in *Organic Reactions*, **1997**, 51, Cap. 2, 201-350; d) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Química Nova*, **2000**, 23, 98.

### 1.4.1 Mecanismo de Reação <sup>14-15</sup>

O mecanismo de reação mais aceito é o que está resumidamente representado no esquema 12. Este esquema mecanístico é apenas uma simplificação e vários estudos elegantes têm demonstrado que a natureza do aldeído e do nucleófilo irá determinar a reversibilidade ou não das etapas do ciclo catalítico.



**Esquema 12.** Mecanismo da reação de Baylis-Hillman.

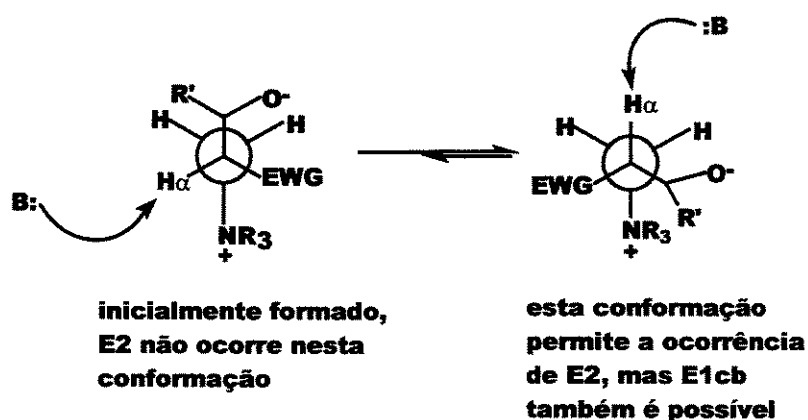
<sup>14</sup> Drewes, S.E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653.

<sup>15</sup> a) Fort, Y.; Berthe, M. C.; Caubere, P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6371; b) Hill, J. S.; Isaacs, N. S. J. *Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285; c) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 795.

Inicialmente, ocorre a adição de Michael da amina terciária ao alceno, gerando um *zwitterion*. Este intermediário dipolar sofre então condensação aldólica com o aldeído, conduzindo a um enolato que, após eliminação (E2 ou E1cb), fornece o aduto de Baylis-Hillman, regenerando a amina terciária (catalisador).

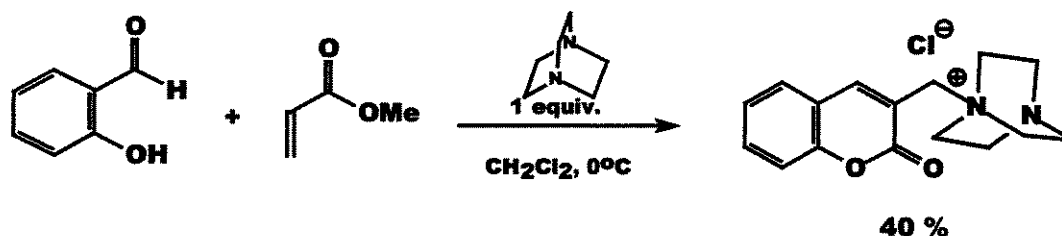
A adição do *zwitterion* ao aldeído é a etapa determinante da velocidade da reação, uma vez que o dipolo do intermediário formado é aumentado através de posterior separação de carga. Uma observação interessante feita nestes estudos é o fato de solventes etéreos inibirem a reação, enquanto álcoois (especialmente dióis) aceleram a mesma. Muito provavelmente os álcoois (mais polares que os éteres) estabilizam melhor os intermediários dipolares durante o curso da reação.

Apesar de a geometria do enolato não ter sido considerada na elaboração deste mecanismo, devemos atentar para o fato de que apenas a conformação em que o hidrogênio alfa ( $H_{\alpha}$ ) está *anti* ao grupo  $-NR_3^+$  tem possibilidade de sofrer eliminação E2 (esquema 13).



**Esquema 13:** Conformação reativa para a ocorrência de uma eliminação E2 durante o ciclo catalítico da reação de Baylis-Hillman.

Em 1993, Drewes e colaboradores encontraram experimentalmente uma evidência de um intermediário (esquema 14) que suporta o mecanismo proposto no esquema 12. O sal de cumarina obtido por estes pesquisadores foi caracterizado por difração de raios-x e, de acordo com os mesmos, o contra-íon (cloreto) é originado a partir do solvente utilizado (diclorometano).<sup>16</sup>

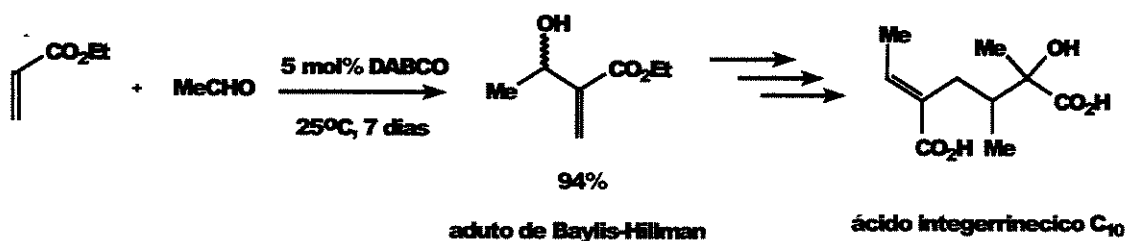


**Esquema 14:** Evidência experimental de um intermediário na reação de Baylis-Hillman.

É também de Drewes uma das primeiras sínteses totais empregando um aduto de Baylis-Hillman como material de partida, apenas 10 anos após a publicação da patente de Baylis e Hillman, indicando a potencialidade sintética destes intermediários. A síntese em questão é a do ácido integerrineico  $\text{C}_{10}$  (esquema 15).<sup>17</sup>

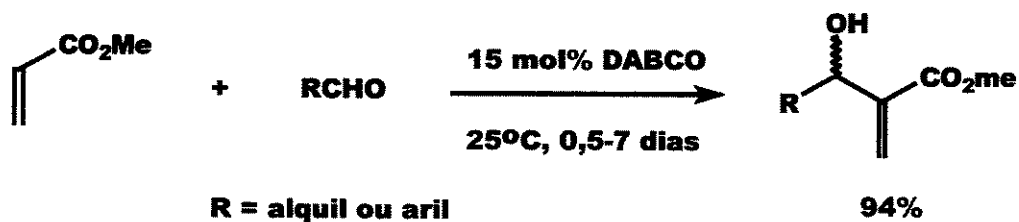
<sup>16</sup> Drewes, S. E. *et al.*; *Synth. Comm.* **1993**, 23, 2807-2815.

<sup>17</sup> Drewes, S. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2079-2083.



**Esquema 15:** Síntese do ácido integerrineico C<sub>10</sub> a partir de um aduto de Baylis-Hillman.

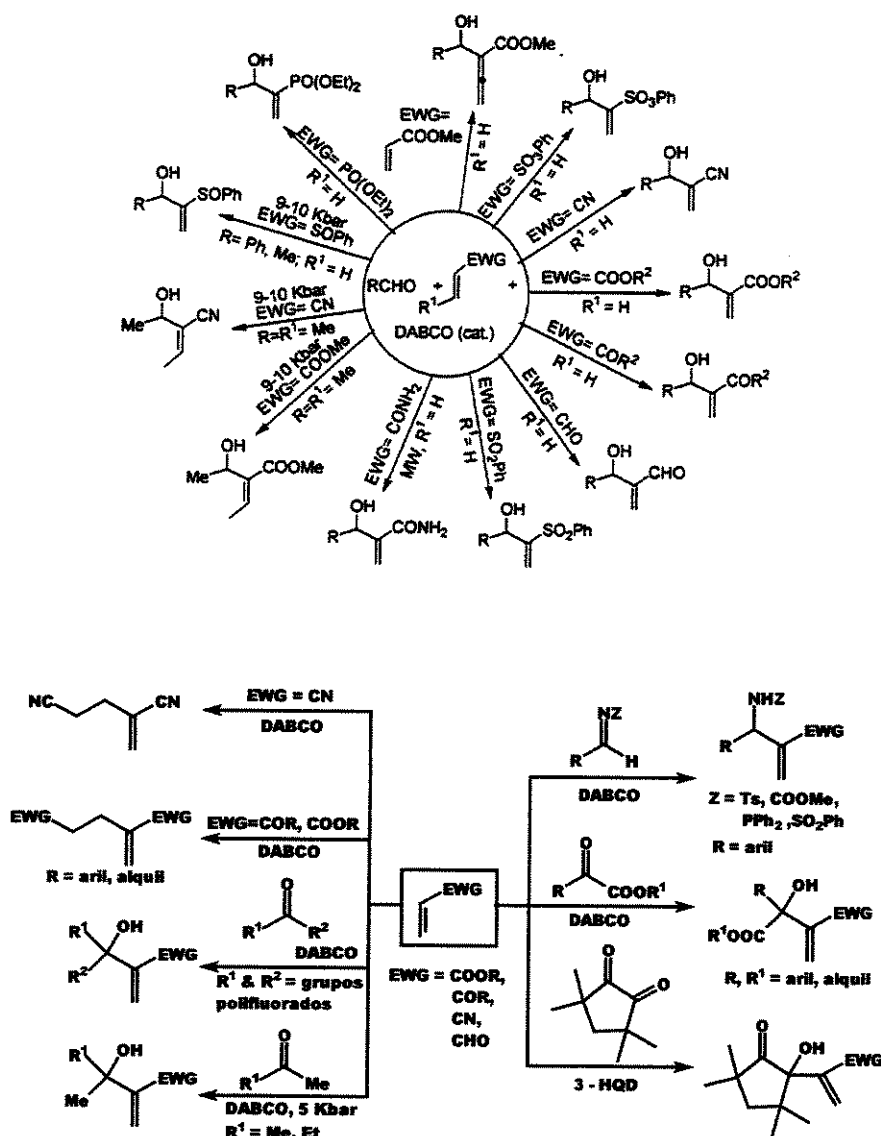
Em 1983, Hoffmann e Rabe publicaram um estudo um pouco mais amplo no que se refere à utilização de aldeídos na reação de Baylis-Hillman com acrilato de metila catalisada por DABCO (esquema 16).<sup>15c</sup>



**Esquema 16:** Utilização de aldeídos alifáticos e aromáticos em reações de Baylis-Hillman.

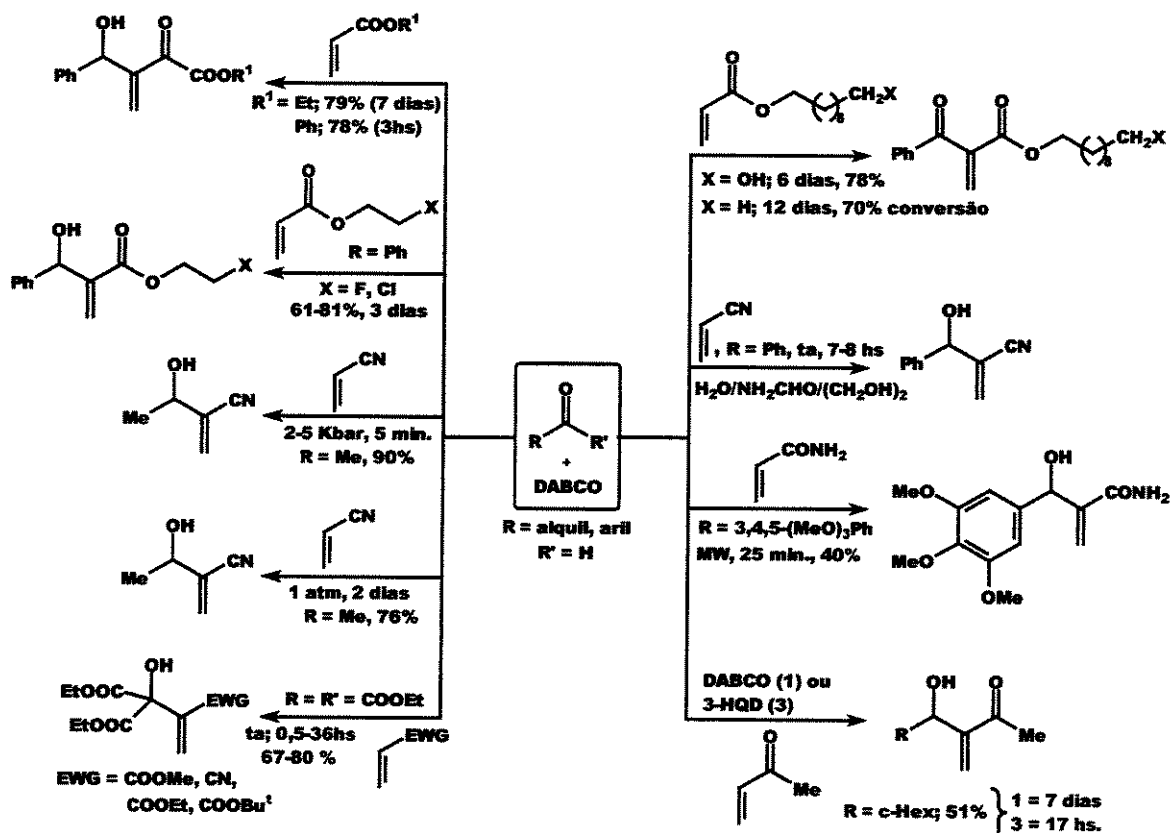
## 1.4.2 Aplicabilidade da Reação de Baylis-Hillman

Após mais de 30 anos de desenvolvimento, é satisfatório observar que a reação de Baylis-Hillman tenha alcançado um alto nível de aplicabilidade, comportando um grande número de grupos funcionais importantes em síntese orgânica (esquema 17).<sup>13a</sup>



Esquema 17: Avanços na reação de Baylis-Hillman e utilização de diferentes nucleófilos.<sup>13a</sup>

Vários eletrófilos foram também investigados nesta reação, com especial ênfase aos compostos carbonilados (esquema 18).<sup>13a</sup>



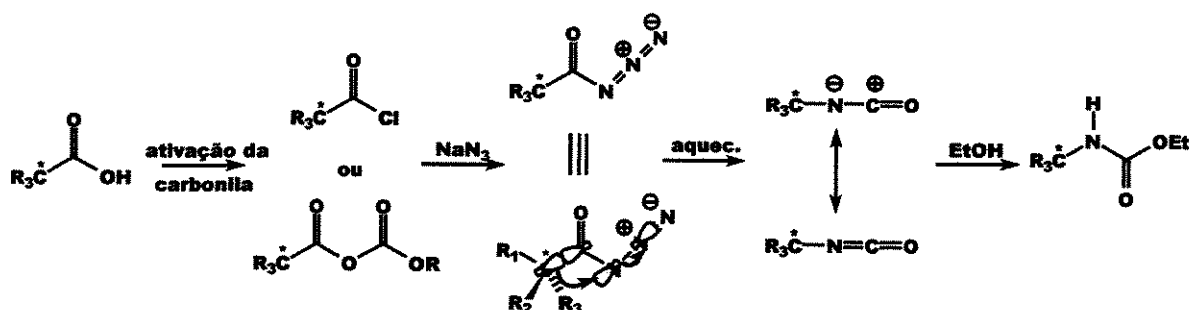
Esquema 18: Eletrófilos carbonilados investigados na reação de Baylis-Hillman.<sup>13a</sup>

Apesar destes avanços, a reação de Baylis-Hillman é lenta (pode durar de alguns minutos até meses), especialmente quando substratos pouco reativos são empregados. Com o intuito de aumentar a velocidade desta reação, vários protocolos experimentais foram desenvolvidos, como por exemplo a utilização de radiação microondas, solventes aquosos e altas pressões e líquido iônico<sup>13a</sup>.

## 1.5 Rearranjo de Curtius

O rearranjo de Curtius é uma metodologia que permite a inserção de um átomo de nitrogênio em uma ligação  $\sigma$  carbono-carbono. Nesse rearranjo, a etapa-chave consiste na conversão térmica de uma acil azida ao correspondente isocianato. Por sua vez, as acil azidas são preparadas pela ação da azida de sódio sobre um anidrido misto<sup>18</sup> ou cloreto de ácido<sup>19</sup>.

O mecanismo do rearranjo de Curtius é concertado e estereoespecífico, não alterando a configuração do carbono que migra para o nitrogênio deficiente de elétrons (esquema 19).



Esquema 19. Rearranjo de Curtius.

<sup>18</sup> Umezawa, B.; Hoshino, O.; Sawaki, S.; Sashida, H.; Mori, K. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1783.

<sup>19</sup> (a) Rewcastle, G. W.; Denny, W. A. *Synthesis* **1985**, 220. (b) Pfister, J. R.; Wymann, W. E. *Synthesis* **1983**, 38. (c) Khoukhi, M.; Vaultier, M.; Benalil, A.; Carboni, B. *Synthesis* **1996**, 483. (d) Pires, R.; Burger, K. *Synthesis* **1996**, 1277.



O método mais prático relatado para a obtenção de carbamatos oriundos de ácidos via rearranjo de Curtius é a utilização de DPPA<sup>20</sup>. Este reagente tem a vantagem de ser capaz de transferir a azida (N<sub>3</sub><sup>-</sup>) diretamente ao ácido carboxílico, sem a necessidade de ativação da carbonila através da formação de um derivado mais reativo. Com as condições de refluxo empregadas, uma vez formada a acil azida, ela sofre rearranjo térmico dando origem ao isocianato e este, por sua vez, é trapeado pelo nucleófilo adicionado. Os grandes inconvenientes desta metodologia são a dificuldade de acompanhamento da reação e purificação dos produtos formados. Esse poderoso reagente e seu mecanismo de ação serão discutidos mais tarde.

---

<sup>20</sup> (a) Sibi, M. P.; Lu, J.; Edwards, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5864. (b) Burgess, K.; Lim, D.; Ho, K.; Ke, C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2179. (c) Kimpe, N. D.; Boeykens, M.; Tehrani, K. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8215. (d) Thornton, T. J.; Jarman, M. *Synthesis* **1990**, 295. (e) Leenders, R. G. G.; Ruytenbeek, R.; Damen, E. W. P.; Scheeren, H. W. *Synthesis* **1996**, 1309.

## 1.6 Cloranfenicol

### 1.6.1 Histórico <sup>21</sup>

O cloranfenicol é um antibiótico produzido pelo *Streptomyces venezuelae*, um microorganismo isolado pela primeira vez de uma amostra de solo colhida na Venezuela, em 1947. Uma vez determinada a estrutura relativamente simples do material cristalino, o antibiótico foi preparado sinteticamente. No final de 1947, a pequena quantidade disponível de cloranfenicol foi utilizada num surto de tifo epidêmico na Bolívia, com resultados notáveis. A seguir, a droga foi utilizada com excelentes resultados em casos de tifo rural na península da Malaia. Em 1948, o cloranfenicol foi produzido em quantidades suficientes para uso clínico geral. Por volta de 1950, entretanto, tornou-se evidente que droga podia causar discrasias sanguíneas graves e fatais. Por esta razão, o uso da droga é reservado para certos pacientes com infecções graves, como meningite, tifo e febre tifóide; além de ser um fármaco de primeira linha para o tratamento da febre maculosa das Montanhas Rochosas e tratamento de infecções nos olhos e na pele.

O cloranfenicol é um dos únicos exemplos de antibióticos, extraídos de microorganismos actinomicetos presentes no solo, que é produzido sinteticamente desde a sua descoberta <sup>22-23</sup>. Esse antibiótico constitui também o primeiro exemplo de uma substância nitrada e halogenada encontrada em uma fonte

---

<sup>21</sup> Goodman e Gilman, *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 1991, 8ª ed., 746.

<sup>22</sup> Ehrlich, J.; Smith, R. M.; Penner, M.A. *Process for the Manufacture of Chloramphenicol*, USP 2,483,892, 4 de outubro de 1949.

<sup>23</sup> (a) Rebstock, M.C.; Crooks, Jr., H.M.; Controulis, J.; Bartz, Q.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2458. (b) Controulis, J.; Rebstock, M.C.; Crooks, J., H.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2463. (c) Long, L.M.; Troutman, H.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2469. (d) Long, L.M.; Trouman, H.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2473.

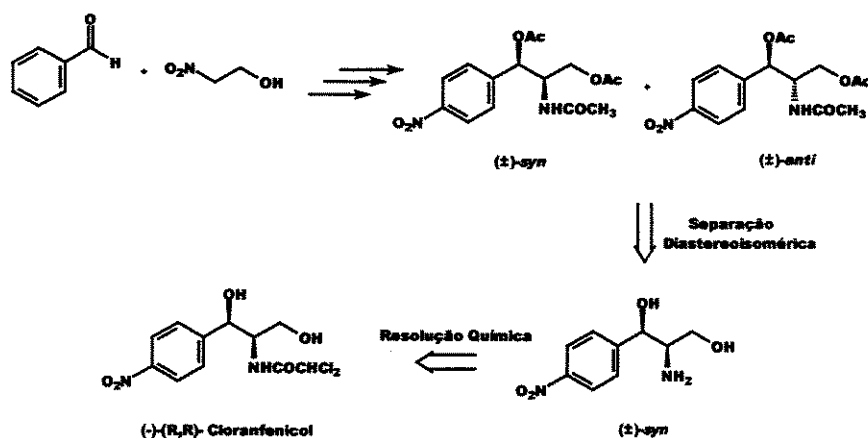
natural. A estereoquímica *syn* entre os grupos amino e hidroxila (em posição benzílica) é essencial para a atividade biológica. A mistura racêmica *syn* do cloranfenicol apresenta atividade antibiótica, que corresponde a metade da atividade biológica do antibiótico natural, sendo que o enantiômero *syn*-(R,R) é o que apresenta a equivalência total com o antibiótico isolado do microorganismo. O fluoranfenicol, o tianfenicol e o florfenicol são derivados sintéticos do cloranfenicol.

A grande importância biológica do cloranfenicol e de seus derivados, principalmente nos usos mais recentes de combate a microorganismos resistentes<sup>24</sup>, estimulou e continua estimulando o desenvolvimento de vários processos racêmicos (acompanhados de uma etapa de resolução química) ou totalmente assimétricos para a preparação desse antibiótico e dos seus derivados diretos.

A primeira abordagem industrial para o cloranfenicol foi desenvolvida por Controulis e cols.<sup>23a-23b</sup> a partir do benzaldeído e do nitroetanol. O produto oriundo dessa primeira reação foi submetido a etapas de hidrogenação catalítica, de acetilação e finalmente nitração, para fornecer os diastereoisômeros *syn* e *anti*. A separação dessa mistura, seguida de resolução química dos enantiômeros *syn*, com ácido (+)- ou (-)-canforssulfônico, levou à preparação do cloranfenicol em sua forma enantiomericamente pura (esquema 20).

---

<sup>24</sup> Ungheri, D.; Licciardello, L., *Use of thiamphenicol for the Preparation of Pharmaceutical Composition Useful in the Treatment of Vancomycin-Intermediates and Multiresistant Staphylococci*, USP 2002/0183246, 5 de dezembro de 2002.



**Esquema 20.** Primeira síntese descrita para o cloranfenicol.

Devido à necessidade de se separar a mistura de diastereoisômeros *syn/anti* no processo desenvolvido por Controulis, várias alternativas para a separação dessa mistura de diastereoisômeros foram desenvolvidas e patenteadas. Villa e cols.<sup>25</sup> desenvolveram um processo para inversão da configuração relativa do diastereoisômero *anti*, evitando assim a perda desse diastereoisômero após o processo de separação.

<sup>25</sup> Villa, M.; Giordano, C.; Cavicchioli, S.; Levi, S. *Process for the Stereochemical Inversion of (2S,3S)-2-Amino-3-Phenyl-1,3-Propanediols Into Their (2R,3R) Enantiomers*, USP 5, 401, 852, 28 de março de 1995.

### 1.6.2 Mecanismo de Ação <sup>21</sup>

O cloranfenicol inibe a síntese de proteínas em bactérias e, em menor grau, em células eucarióticas. A droga penetra rapidamente nas células bacterianas, talvez por um processo de difusão facilitada. O cloranfenicol atua primariamente através de sua ligação reversível à sub-unidade ribossômica 50 S (próximo ao local de ação dos antibióticos macrolídios e da clindamicina, que ele inibe competitivamente). Apesar de a ligação do t-RNA ao sítio de reconhecimento do códon sobre a unidade ribossômica 30 S não ser afetada, a droga parece impedir a ligação da extremidade que contém aminoácidos do aminoacil t-RNA ao sítio acceptor sobre a unidade ribossômica 50 S. Não podendo ocorrer interação entre a peptidiltransferase e seu substrato aminoácido, temos a inibição da formação da ligação peptídica.

O cloranfenicol possui espectro de atividade antimicrobiana bastante amplo. As cepas são consideradas sensíveis quando inibidas por concentrações de 12,5 µg/ml ou menos. O antibiótico é primariamente bacteriostático, embora possa ser bactericida para certas espécies, como o *H. influenzae*. Mais de 95% das cepas das seguintes bactérias Gram-negativas são inibidas *in vitro* por 8µg/ml ou menos de cloranfenicol: *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Salmonella typhi*, espécies de *Brucella* e *Bordetella pertussis*. De modo semelhante, a maioria das bactérias anaeróbicas, incluindo cocos Gram-positivos e espécies de *Clostridium*, e bastonetes Gram-negativos, incluindo *B. fragilis*, são inibidos por essa concentração de cloranfenicol. Alguns cocos aeróbicos Gram-positivos, incluindo

*Strep. Pyogenes*, *Strep. Agalactiae* (estreptococos do grupo B) e *Strep. Pneumoniae*, são sensíveis a  $8\mu\text{g/ml}$ , enquanto são necessárias concentrações quatro vezes maiores para inibir mais de 95% das cepas de *Staph. aureus*.

Para uma melhor elucidação da atuação do cloranfenicol, mostramos na figura 4 as principais classes de antibióticos e o local de atuação de cada grupo na célula bacteriana.

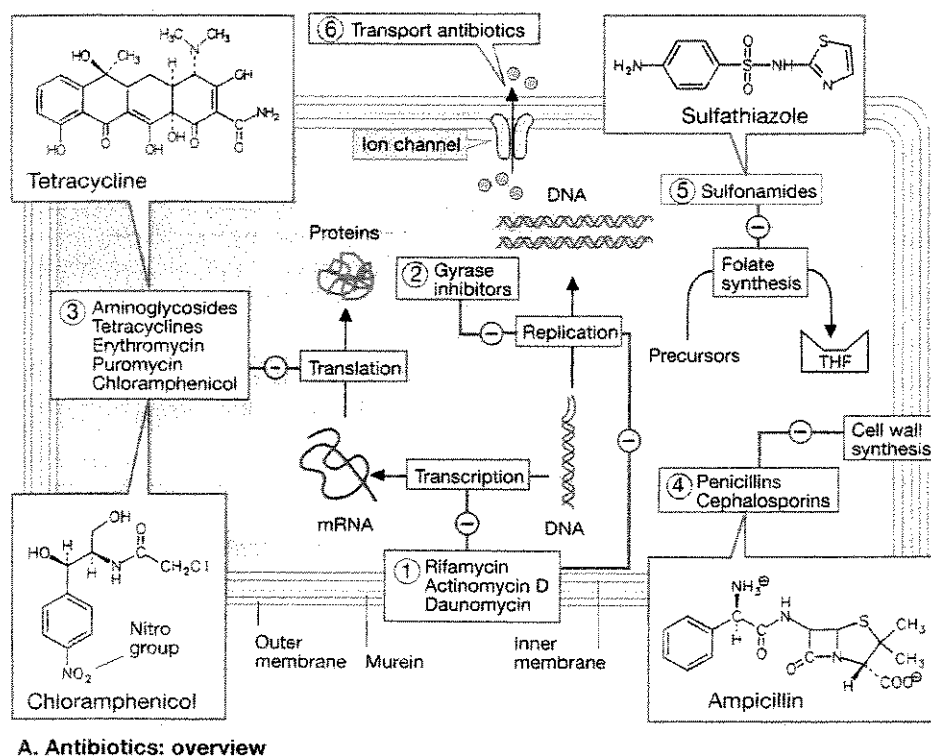


Figura 4. Principais classes de antibióticos e seus respectivos locais de atuação.<sup>26</sup>

O fato do cloranfenicol se ligar ao ribossoma 50 S impede a translação do m-RNA em proteínas e, dessa forma, temos a inibição da síntese protéica.

<sup>26</sup> Jan Kollman e Klaus-Heinrich Rohm, *Color Atlas of Biochemistry*, 1996, Ed. Thieme - Stuttgart, 233.

### 1.6.3 Sínteses Recentemente Descritas

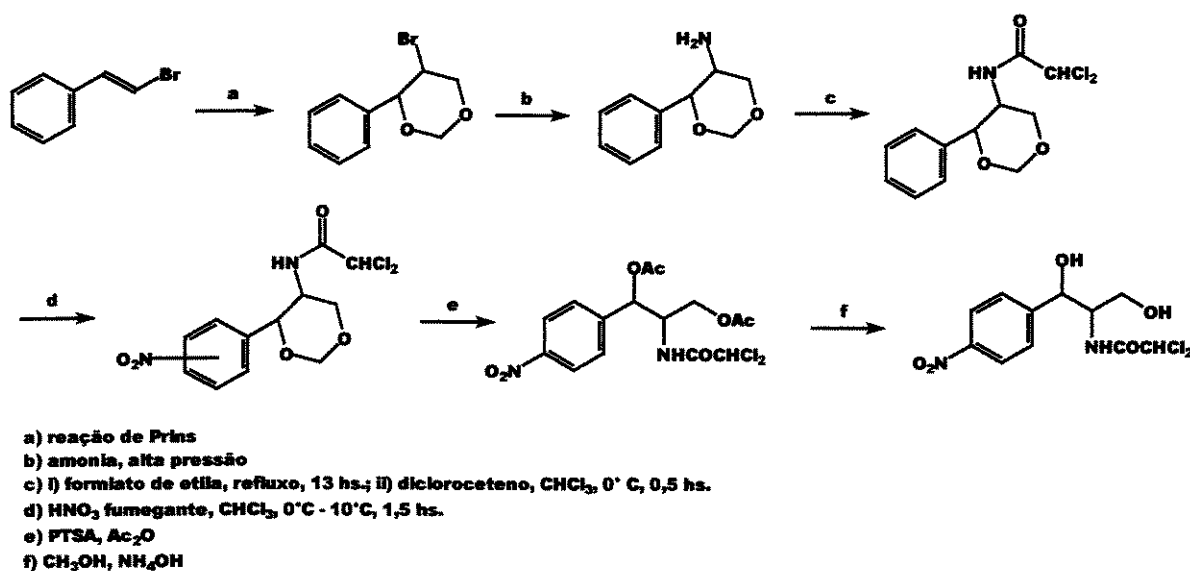
O cloranfenicol é um antibiótico que foi sintetizado logo após sua determinação estrutural devido a sua simplicidade, apesar dos dois centros estereogênicos, e a eficácia no tratamento de alguns agentes microbióticos. As primeiras sínteses do cloranfenicol foram obtidas pelos químicos da Parke-Davis, em 1949. Posteriormente, diversos laboratórios conseguiram a síntese do referido produto, evitando sempre que possível, a formação do isômero *eritro*.

Desde 1949 várias sínteses foram publicadas para o cloranfenicol. Somente entre os anos de 1997 e 2002 cinco sínteses para o cloranfenicol foram descritas na literatura, as quais serão resumidamente apresentadas a seguir.

Em 1997, Hazra e col.<sup>27</sup> publicaram a síntese do cloranfenicol em 7 etapas partindo do  $\beta$ -bromo-estireno e transformando-o no intermediário-chave 4-fenil-5-bromo-1,3-dioxana através de uma reação de Prins (esquema 21). Nesta rota, o autor promove uma reação de nitração num intermediário e gera os produtos de adição *orto*, *meta* e *para*. O produto *para* foi obtido por recristalização em 56% de rendimento, o que diminui significativamente o rendimento global da síntese.

---

<sup>27</sup> Hazra, B. G.; Pore, V. S.; Maybhate, S. P. *Synth. Commun.* **1997**, 27(11), 1857.

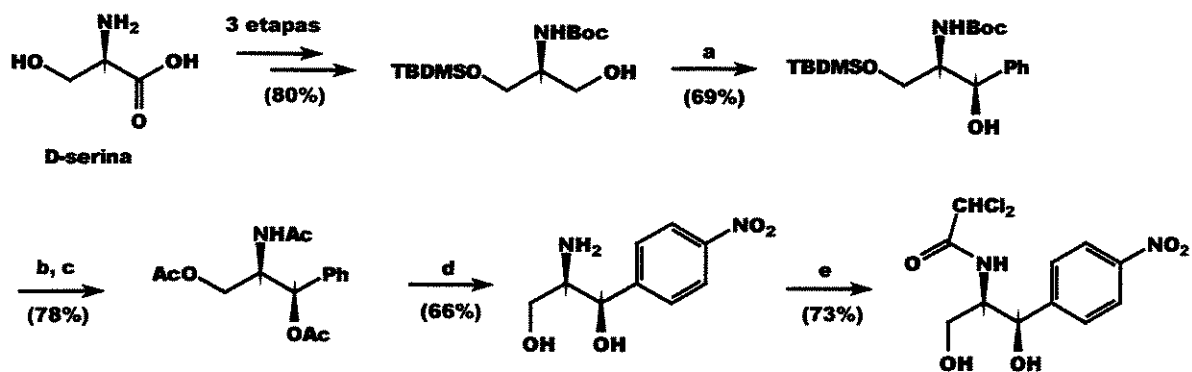


**Esquema 21.** Síntese do cloranfenicol proposta por Hazra e col. em 1997.

Partindo-se da D-serina, Veeresa e Datta <sup>28</sup> realizaram a síntese enantiosseletiva do cloranfenicol em 11 etapas no ano de 1998, tendo como intermediário-chave um produto de adição de um reagente de Grignard (esquema 22). O grande inconveniente desta rota é o grande número de proteções e desproteções sucessivas que o autor realiza para poder fazer a nitração do grupo fenil, a qual fornece um rendimento razoável para o produto de adição *para*.

<sup>28</sup> Veeresa, G.; Datta, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8503.





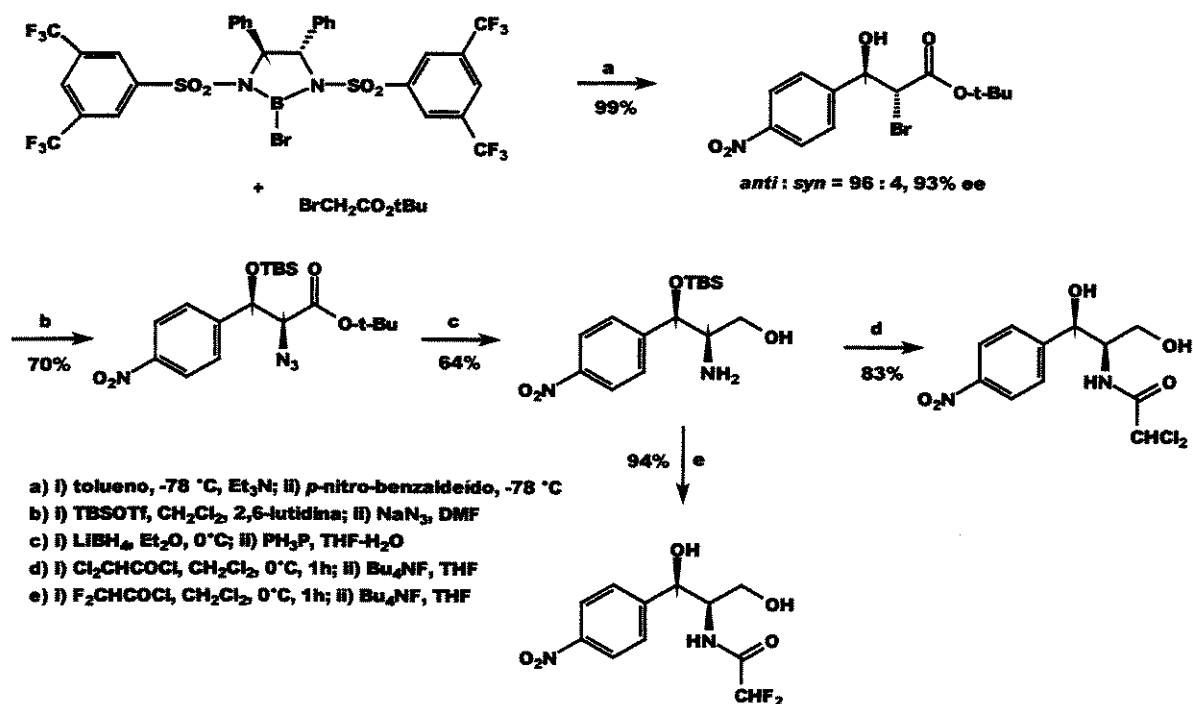
- a)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$  então  $\text{PhMgBr}$ , THF, t.a.  
 b) i)  $\text{Bu}_4\text{NF}$ , THF,  $0^\circ\text{C}$  a t.a.; ii)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , DMAP, piridina  
 c) i)  $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; ii)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , DMAP, piridina  
 d) i)  $\text{HNO}_3$  conc. -  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. (1:1),  $-20^\circ\text{C}$  a t.a.; ii) 5%  $\text{HCl}$  aq.,  $90^\circ\text{C}$   
 e)  $\text{Cl}_2\text{CHCO}_2\text{Me}$ ,  $90^\circ\text{C}$

**Esquema 22.** Síntese do cloranfenicol proposta por Veeresa e Datta em 1998.

No ano de 2000 duas sínteses enantiosseletivas foram publicadas para o cloranfenicol.

A primeira delas foi realizada por Corey e col.<sup>29</sup>, na qual os autores partem de um reagente quiral (diazaborolidina) e em 8 etapas finalizaram a síntese do cloranfenicol (esquema 23).

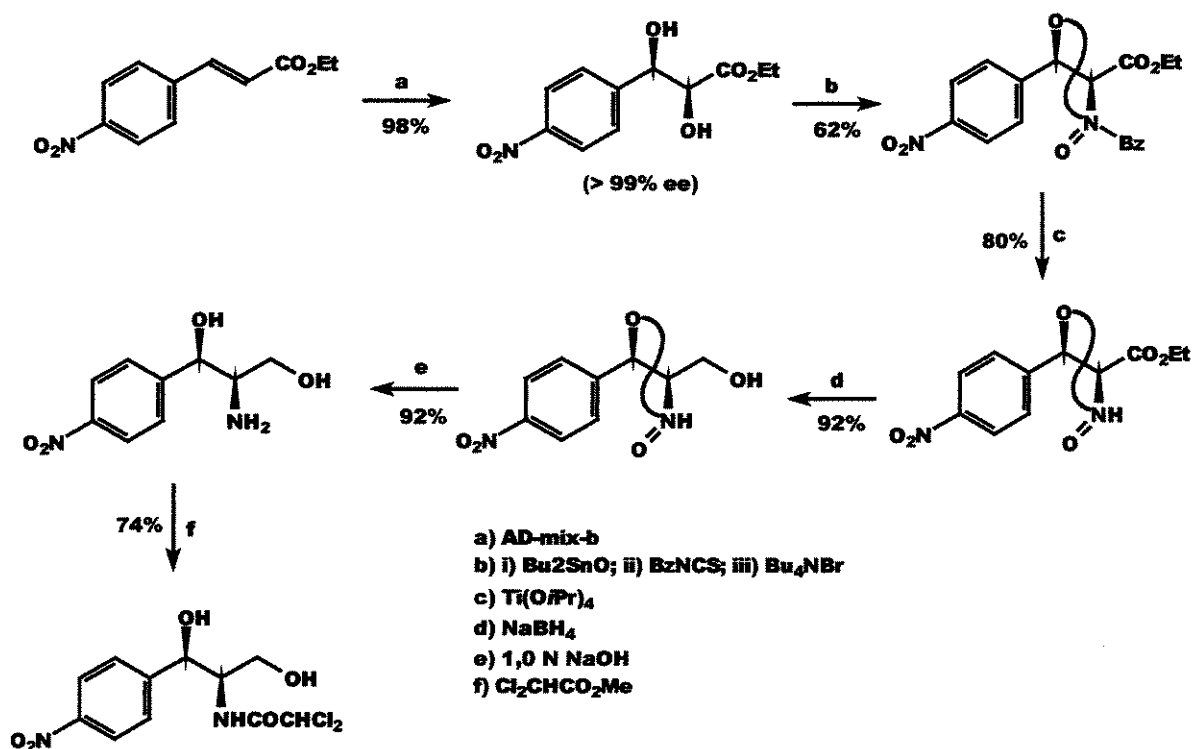
<sup>29</sup> Corey, E. J.; Choi, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2765.



**Esquema 23.** Síntese do cloranfenicol proposta por Corey e col. em 2000.

A outra síntese foi realizada por Park e col.<sup>30</sup> em 8 etapas, na qual os autores promovem a dihidroxilação de um cinamato utilizando o reagente quiral AD-mix-β (esquema 24).

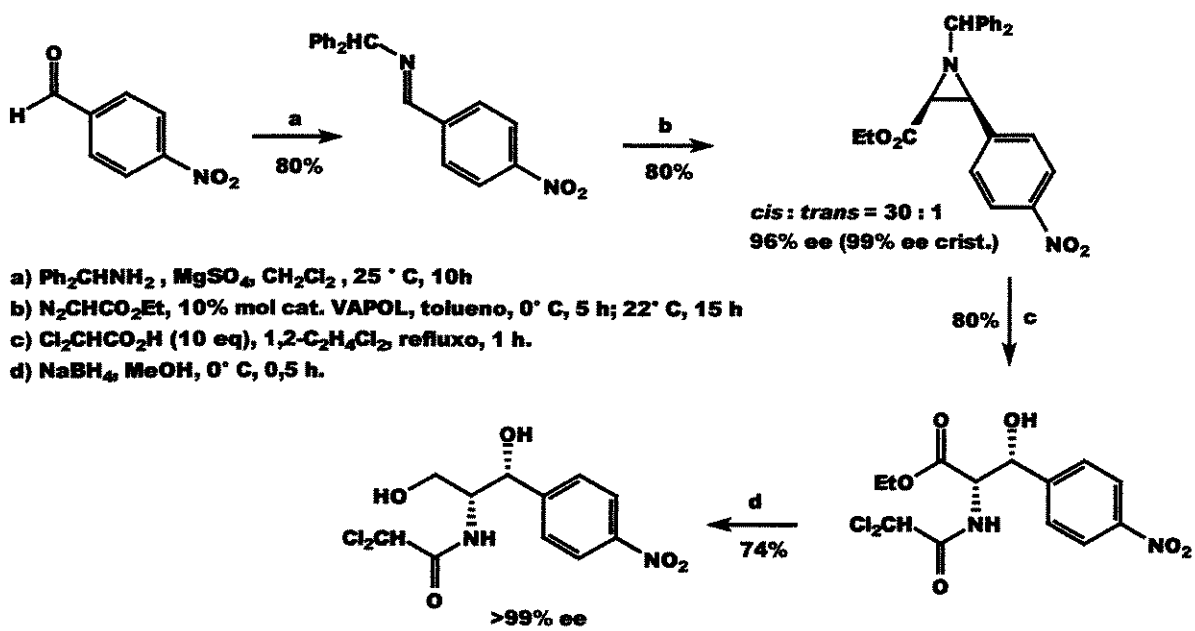
<sup>30</sup> Park, J. N.; Ko, S. Y.; Koh, H. Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5553.



**Esquema 24.** Síntese do cloranfenicol proposta por Park e col. em 2000.

A síntese mais recente descrita para o cloranfenicol, também enantiosseletiva, foi realizada em 4 etapas por Loncaric e Wulff<sup>31</sup> em 2001. Os autores partem do p-nitrobenzaldeído e através de indução assimétrica pelo ligante (R)-VAPOL, eles obtêm como intermediário-chave a formação de uma aziridina, a qual, após abertura, é convertida no cloranfenicol (esquema 25).

<sup>31</sup> Loncaric, C.; Wulff, W. D. *Org. Lett.* **2001**, 3, 23, 3675.



**Esquema 25.** Síntese do cloranfenicol proposta por Loncaric e Wulff em 2001.

#### 1.6.4 A Queda e Ascensão do Cloranfenicol <sup>32</sup>

Este tópico, de mesmo título do artigo publicado pelo médico Sherwin J. Isenberg, tentará demonstrar a evolução da utilização do cloranfenicol como antibiótico de uso tópico.

Neste artigo, Isenberg comenta o quão amplamente o cloranfenicol é utilizado com sucesso em países do mundo todo, exceto na América do Norte. Em 1982 e 1993, dois artigos que foram publicados se tornaram os responsáveis pela destruição do uso ocular do cloranfenicol na América do Norte, além de causar

<sup>32</sup> Isenberg, S. J. J. *AAPOS* 2003, 7, 307

desconfiança na comunidade médica do mundo todo. A partir de então, milhões de dólares vem sendo usados para o desenvolvimento de novos antibióticos oculares.

Entretanto, o médico avaliou o histórico dos pacientes abordados pelos artigos e, numa análise mais profunda, ele conseguiu concluir que a maioria das mortes foram decorrentes de fatores como exposição dos pacientes à drogas contendo fenotiazinas e sulfa, histórico familiar de anemia, e exposição dos pacientes a doses exageradas de cloranfenicol.

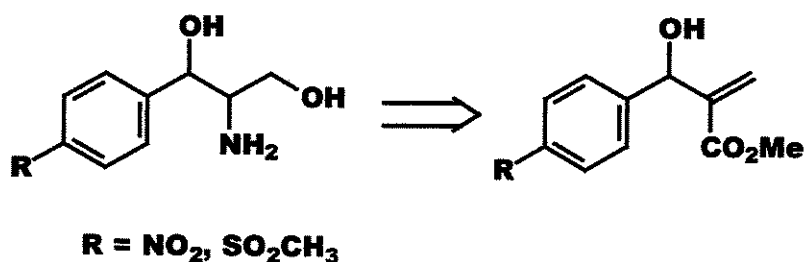
O autor também faz uma comparação onde a probabilidade de um caso fatal ocorrer com o uso do cloranfenicol é de 1 caso/20 milhões, enquanto que a probabilidade da penicilina é de apenas 1 caso/100.000.

Com relação à capacidade de ação, Isenberg diz que o cloranfenicol possui a menor resistência bacterial do que qualquer outro antibiótico, além de ser também um dos antibióticos mais baratos do mercado.

Dadas as evidências de efetividade, baixo custo e toxicidade mínima, o autor termina o artigo sugerindo fortemente que nós devemos reconsiderar o uso do cloranfenicol para uso tópico.

## 2. Objetivos

O principal objetivo de nosso trabalho é avaliar a possibilidade de se preparar amino álcoois a partir de adutos de Baylis-Hillman oriundos de aldeídos aromáticos (esquema 26), e, uma vez atingido tal resultado, aplicá-lo na síntese de antibióticos de largo espectro como o cloranfenicol **1**, fluoranfenicol **2**, tianfenicol **3** e florfenicol **4** (figura 5).



Esquema 26. Obtenção de amino álcoois a partir de adutos de Baylis-Hillman.

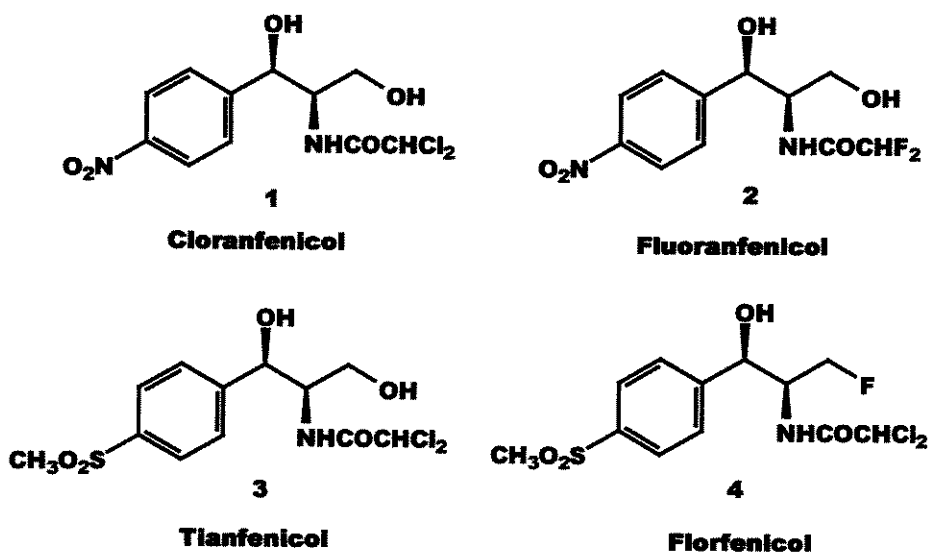
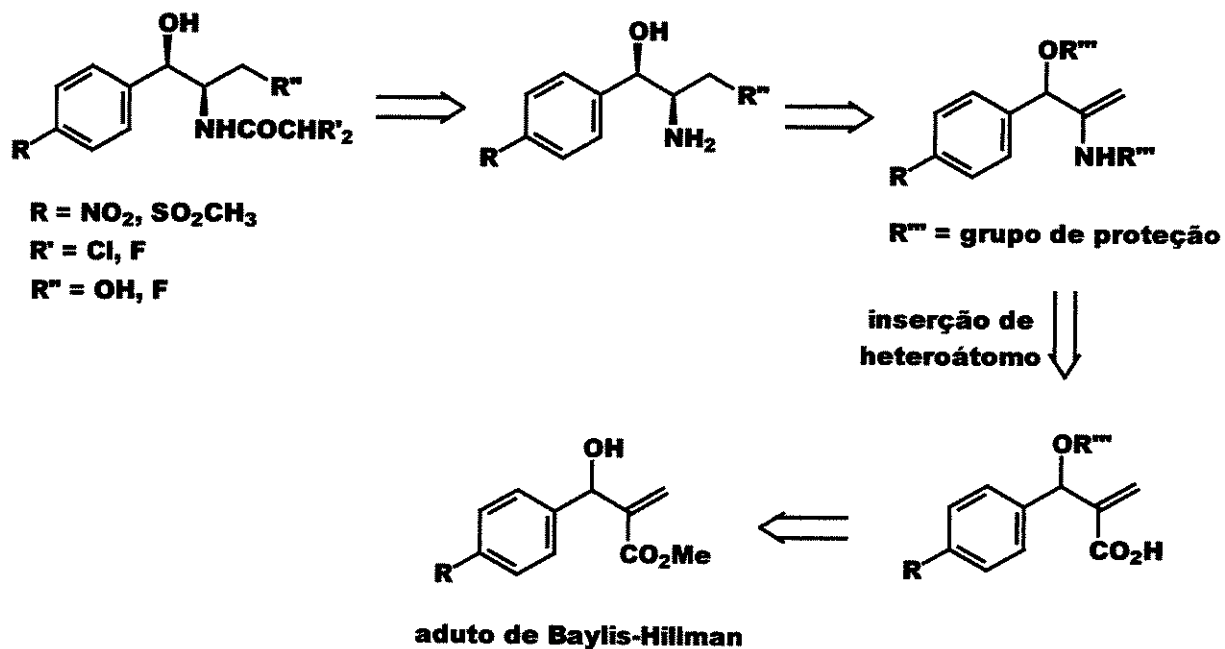


Figura 5. Antibióticos de largo espectro.

No nosso entender, nossos objetivos poderiam ser alcançados de acordo com o esquema abaixo (esquema 27).



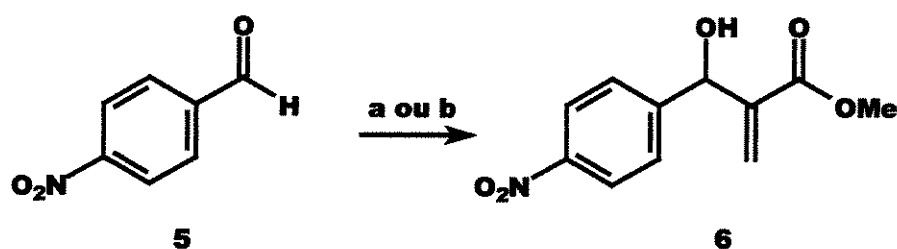
**Esquema 27.** Proposta retrossintética para obtenção dos amino álcoois e posterior aplicação na síntese do cloranfenicol e seus derivados.

### 3. Resultados e Discussão

---

#### 3.1 Preparação dos Adutos de Baylis-Hillman

Inicialmente preparamos o aduto de Baylis-Hillman **6** a partir do aldeído **5** de acordo com as condições abaixo (esquema 28).



**Reagentes e condições:** a. acrilato de metila, DABCO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ))) , t.a., 16hs., 90%; b. acrilato de metila, DABCO, ))) , t.a., 4hs., 96%.

#### Esquema 28

Esta reação, exaustivamente repetida em nosso laboratório em outras oportunidades <sup>33</sup>, já tinha todas as condições reacionais definidas para fornecer um bom rendimento (condição a), além de ser uma reação bem rápida quando comparada à reações de Baylis-Hillman onde se usam aldeídos ricos em elétrons.

Entretanto, temos realizado em nosso laboratório um estudo onde comparamos os dados da reação de Baylis-Hillman feita com e sem solvente.

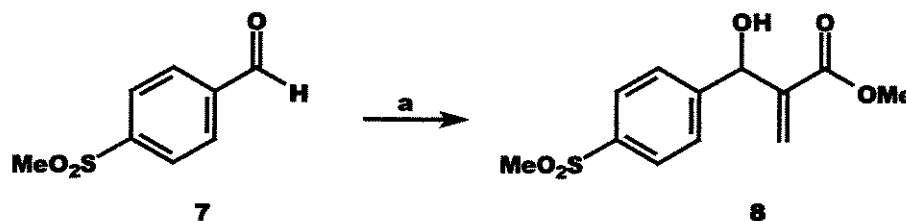
<sup>33</sup> Mateus, C. R.; Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2533.



Conforme recentemente publicado <sup>34</sup>, na maioria dos casos, observamos um aumento no rendimento químico e uma diminuição do tempo reacional quando não se utiliza solvente.

Assim, ao repetir a reação para obtenção do aduto **6**, decidimos realizá-la sem solvente (condição b). Na verdade, temos o acrilato de metila agindo como nucleófilo e solvente da reação. Conforme mostrado no esquema 28, a eficiência da reação de Baylis-Hillman aumentou consideravelmente e conseguimos obter o aduto **6** com 97% de rendimento em apenas 4hs de reação e com total consumo do aldeído de partida.

Na seqüência, preparamos o aduto de Baylis-Hillman **8** a partir do aldeído **7** (esquema 29).



**Reagentes e condições:** a. DABCO, ), t.a., demais condições e rendimentos na Tabela 1.

### Esquema 29

Esta reação é inédita não só em nosso laboratório como em toda literatura referente a Baylis-Hillman. Iniciamos assim um estudo visando otimizar as condições reacionais de obtenção do aduto **8**. Na tabela 1 mostramos as condições testadas e os correspondentes rendimentos obtidos.

<sup>34</sup> Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R., Lopes, E. C. R.; Silveira, G. P. C.; Rossi, R. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437-7447.

**Tabela 1:** Condições utilizadas para obtenção do aduto 8.

<b>Solvente</b>	<b>Tempo (hs)<sup>a</sup></b>	<b>Rendimento (%)</b>
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	30	- <sup>b</sup>
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : MeOH (3:1)	30	5
MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (3:1)	25	36
CH <sub>3</sub> CN	65	70
CH <sub>3</sub> CN : Acrilato de Metila	27	95

a. os produtos foram isolados quando não mais se analisou consumo do material de partida; b. não se analisou formação de nenhum produto.

Observamos, pela tabela 1, que na utilização de solventes cada vez mais polares o rendimento vai aumentando. Isso implica numa forte participação do solvente para o mecanismo reacional. Este resultado obtido vem reforçar a hipótese de que o mecanismo reacional da reação de Baylis-Hillman passe por um intermediário zwitteriônico (esquema 12).

Motivados pelo resultado obtido com o 4-nitro-benzaldeído, onde se observou um aumento no rendimento químico e uma diminuição no tempo reacional ao utilizarmos o acrilato de metila como reagente e solvente da reação, decidimos fazer o mesmo teste com o aldeído 7.

Como o aldeído 7 não era totalmente solúvel no acrilato de metila, fomos adicionando acetonitrila até solubilizá-lo. No final, terminamos utilizando uma relação de 1:1 em volume de acrilato de metila:acetonitrila.

Observamos, pela tabela 1, que ao aumentarmos a concentração do acrilato de metila no meio reacional, um aumento considerável no rendimento químico e também uma diminuição considerável do tempo reacional foi obtido.

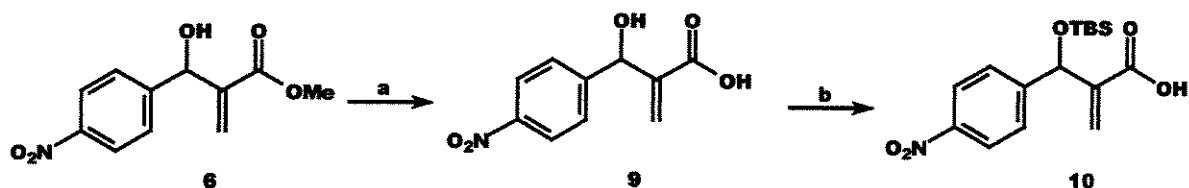
De acordo com nossa recente publicação <sup>34</sup>, este comportamento foi observado para vários adutos de Baylis-Hillman. Isso demonstra que a concentração do acrilato de metila pode ser um fator muito importante na equação de velocidade da reação.

Neste ponto do projeto decidimos seguir a rota com o aduto de Baylis-Hillman **6** e, uma vez finalizada a rota com todas as condições já otimizadas, aplicaremos a metodologia no aduto de Baylis-Hillman **8**. Esta medida foi tomada porque o aldeído **7** é bem mais caro que o aldeído **5** e também devido a dificuldade de importação do mesmo.

### 3.2 Obtenção do Ácido Carboxílico $\alpha,\beta$ -Insaturado 10

Para se obter o ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado **10** teríamos dois caminhos possíveis. A primeira opção consiste na hidrólise do aduto de Baylis-Hillman **6**, seguido da proteção da hidroxila secundária. A outra opção seria a proteção da hidroxila secundária do aduto **6**, seguida da hidrólise da função éster.

Tentamos realizar a primeira seqüência onde se converteu o aduto **6** no  $\alpha$ -hidróxi-ácido **9** através de uma reação de hidrólise. Na seqüência submetemos o  $\alpha$ -hidróxi-ácido **9** à proteção com triflato de TBS (esquema 30).



**Reagentes e condições:** a. LiOH, THF:H<sub>2</sub>O (1:1), t.a., 4hs., 99%; b. TBS-Tf, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C → t.a., 30 min., 44%.

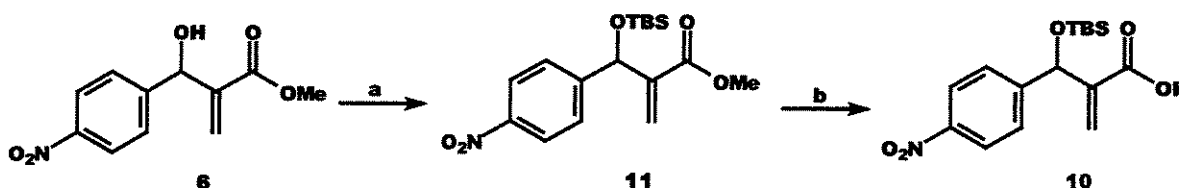
#### Esquema 30

A hidrólise do aduto **6** forneceu o  $\alpha$ -hidróxi-ácido **9** num excelente rendimento (99%) e sem a necessidade de purificação.

Entretanto, ao submetermos o  $\alpha$ -hidróxi-ácido **9** à reação de proteção, observamos, como esperado, a proteção não só da hidroxila como também da função ácido. Na verdade, esta reação conduz a uma mistura onde temos um produto com a hidroxila e o ácido protegidos, e o produto desejado onde somente

a hidroxila está protegida. Ao isolarmos a reação, executamos lavagens sucessivas da fase orgânica com uma solução de HCl com o objetivo de clivar a ligação ácido-silano. Entretanto, utilizamos soluções de HCl com as mais variadas concentrações (de 0,5 mol/L até 6 mol/L) e não conseguimos fazer com que todo ácido fosse desprotegido. O baixo rendimento obtido é devido as fortes condições ácidas empregadas durante o isolamento, na qual chegamos até a observar a desproteção do álcool secundário.

Dessa forma, começamos a estudar a inversão dessa seqüência, onde o aduto **6** seria protegido com TBS e em seguida hidrolisado (esquema 31).



**Reagentes e condições:** a. TBS-Tf, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C → t.a., 30 min., rend. quantitativo; b. LiOH, THF:H<sub>2</sub>O (1:1), t.a., 6hs., 62%.

### Esquema 31

A reação de proteção sobre o aduto **6** nos forneceu o éter de silício **11** com rendimento quantitativo. Este último, quando submetido às condições de hidrólise, apresentou problemas de solubilidade no meio reacional. Entretanto, o total consumo do material de partida foi observado após 6 horas de reação. Após isolamento, o produto apresentava algumas impurezas e desta forma realizamos uma purificação. Quando se purificou o produto em sílica, rendimentos da ordem

de 30–40% foram obtidos. Quando se purificou o produto em florisil conseguimos obter 62% de rendimento.

Esses resultados nos indicaram que uma boa parte do produto era perdido em contato com a sílica, pois o produto isolado apresentava rendimento quantitativo.

Tentativas de purificação ácido-base com a transformação do ácido na forma de um sal foram realizadas, mas não deram os resultados esperados. A presença do grupo siliado aumenta bastante a hidrofobicidade da molécula.

Na tentativa de melhorar esse rendimento e evitar a purificação do produto iniciamos alguns testes onde o sistema de solventes e a concentração do éster foram variados. Na tabela 2 mostramos os resultados obtidos.

**Tabela 2:** Condições utilizadas para obtenção do ácido 10.

<b>Sistema de Solventes (volume : volume)</b>	<b>Concentração do Éster 11</b>	<b>Tempo (hs.)<sup>a</sup></b>	<b>Rendimento (%)<sup>b</sup></b>
THF : H <sub>2</sub> O (1:1)	1 mmol / 5mL	6	62
THF : H <sub>2</sub> O (1:1)	1 mmol / 10mL	27	34
CH <sub>3</sub> CN : H <sub>2</sub> O (1:1)	1 mmol / 5mL	5	65

a. os produtos foram isolados quando se analisou consumo total do material de partida; b. produtos purificados em coluna de florisil.

Pela tabela 2, podemos observar que quando diminuimos a concentração do éster **11**, o tempo reacional aumentou consideravelmente e conseqüentemente o prolongado contato com o meio básico resultou numa maior degradação do produto. Decidimos então testar uma outra mistura de solventes onde houvesse uma melhor homogeneização do meio reacional, pois ao utilizar a mistura THF/H<sub>2</sub>O não observávamos quase nenhuma homogeneidade reacional. Quando testamos uma mistura de acetonitrila:H<sub>2</sub>O observamos que o meio reacional ficou mais homogêneo.

Começamos a perceber então que a homogeneização do meio reacional associada a concentração do éster de partida eram dois fatores importantes para a reação.

Assim, decidimos fazer alguns testes onde fixamos a mistura de solventes como sendo CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (1:1) e aumentamos a temperatura reacional para promover uma melhor homogeneização do meio reacional. Na tabela 3 mostramos os resultados obtidos.

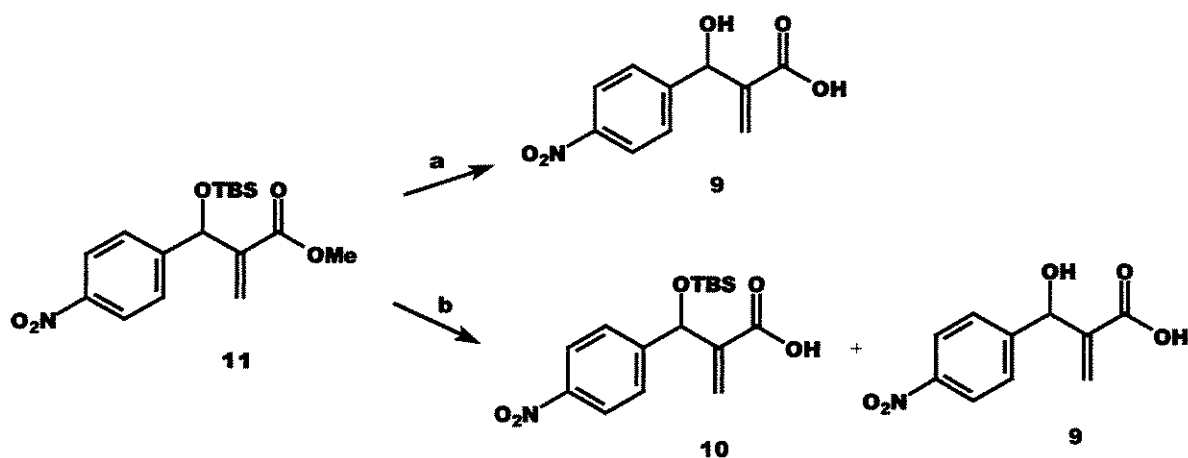
**Tabela 3:** Condições utilizadas para obtenção do ácido **10** com elevação da temperatura reacional.

Concentração do Éster 11	Temperatura (° C)	Tempo (hs.) <sup>a</sup>	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1 mmol / 5mL	60-70	1	- <sup>c</sup>
1 mmol / 10mL	60-70	2	45
1 mmol / 10mL	40-50	4	80
1 mmol / 20mL	40-50	5	96 <sup>d</sup>

a. os produtos foram isolados quando se analisou consumo total do material de partida; b. produtos purificados em coluna de florisil; c. todo material de partida teve a função éster hidrolisada e a hidroxila secundária desprotegida; d. não houve necessidade de purificação do produto.

Com base na tabela 3, podemos observar que ao elevarmos a temperatura em torno de 60-70 °C não somente a hidrólise do éster foi promovida como também a desproteção do álcool secundário. Uma condição mais diluída (1mmol/10mL) não evitou a desproteção da função álcool, pois uma grande quantidade do produto **9** foi observada (esquema 32).





**Reagentes e condições:** a. LiOH, 1 mmol de **11**/ 5mL de CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (1:1), 60-70 °C., 1h.; b. LiOH, 1 mmol de **11**/ 10mL de CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (1:1), 60-70 °C., 2hs.

### Esquema 32

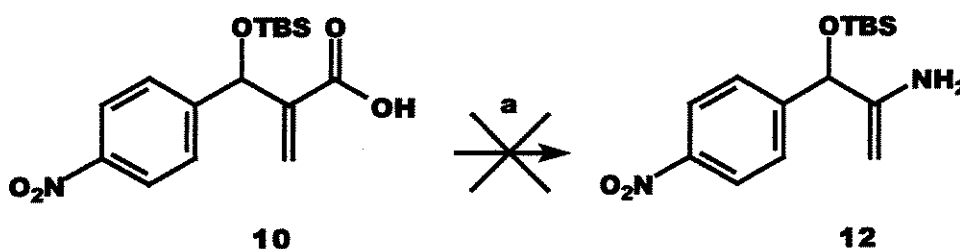
Diminuímos então a temperatura para algo em torno de 40-50 °C. Para uma concentração de 1 mmol/10 mL ainda se observou a formação de um pouco do subproduto **9**. Entretanto, quando utilizamos uma concentração de 1 mmol/20 mL do éster **11**, obtivemos 96% de rendimento e não houve a necessidade de purificação, pois nenhum produto de desproteção foi observado.

Essas otimizações nos permitiram obter o ácido **10** a partir do 4-nitrobenzaldeído **5** com um rendimento global de 93%. Satisfeitos com o resultado obtido, começamos a nos empenhar na etapa do rearranjo de Curtius. Os resultados são discutidos a seguir.

### 3.3 Rearranjo de Curtius sobre o Ácido $\alpha,\beta$ -Insaturado 10

#### 3.3.1 Obtenção de uma Enamina

Quando começamos a estudar as possibilidades de se inserir o átomo de nitrogênio no ácido **10** através de um rearranjo de Curtius, cogitamos a possibilidade de se obter a enamina **12** (esquema 33).



**Reagentes e condições:** a. acetona,  $\text{Et}_3\text{N}$ , clorofornato de etila,  $0^\circ\text{C}$ , 15 min.;  $\text{NaN}_3/\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 50 min.; tolueno, refluxo, 1h.;  $\text{H}_2\text{O}$ , refluxo, 2hs.

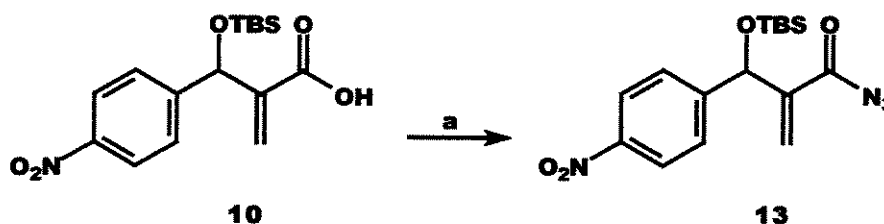
#### Esquema 33

A reação de Curtius foi feita via anidrido misto (esquema 19), onde se transforma o ácido carboxílico num anidrido misto e este, por sua vez, sofre o ataque da azida e é transformado em acilazida. Após o rearranjo térmico para o isocianato, este foi refluxado em  $\text{H}_2\text{O}$  para obtermos a enamina **12**.

Obtivemos a formação de um produto com 60% de rendimento, que após análise por  $^1\text{H}$ -RMN constatamos que a ligação dupla não mais existia.

Acreditamos, inicialmente, que a azida de sódio poderia estar atacando a dupla ligação e, portanto, precisaríamos fazer um estudo mais detalhado a

respeito. Decidimos, assim, repetir a reação e, desta vez, isolar a reação na etapa de formação da acil azida (esquema 34).

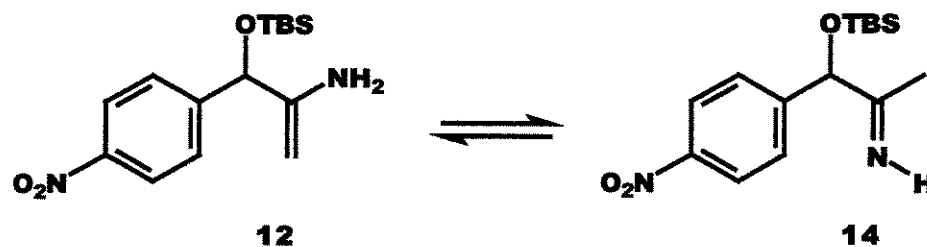


**Reagentes e condições:** a. acetona, Et<sub>3</sub>N, cloroformato de etila, 0°C, 15 min.; NaN<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O (1g/3mL), 0°C, 50 min., 80%.

### Esquema 34

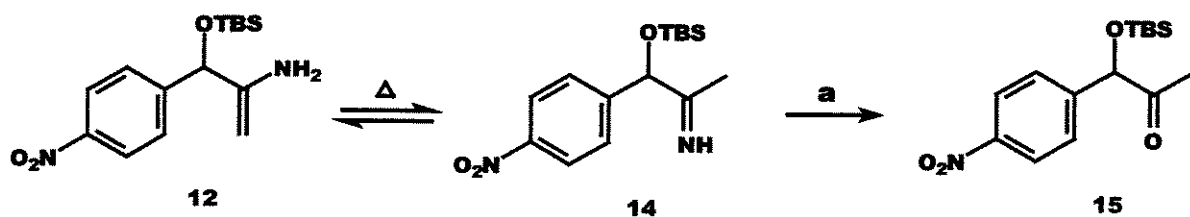
Devido a instabilidade desse intermediário, fizemos a análise de <sup>1</sup>H-RMN logo após o isolamento e constatamos que a acil azida havia se formado sem problemas. Não havendo problemas nessa etapa, submetemos a acil azida analisada às outras duas etapas do rearranjo de Curtius, levando-a até o isocianato e depois refluxando a reação em H<sub>2</sub>O. Novamente obtivemos um produto que não possuía mais a dupla ligação.

Após realizarmos as devidas análises, começamos a acreditar que o produto desejado estava se formando, porém, devido ao equilíbrio tautomérico, a forma imina **14**, mais estável, estava prevalecendo sobre a forma enamina **12** (esquema 35).



**Esquema 35:** tautomerismo entre a forma enamina **12** e a forma imina **14**.

Tais resultados ainda nos deixavam muito intrigados, pois não conseguimos encontrar na literatura nenhum precedente que apontasse a forma imina como a forma favorecida desse equilíbrio tautomérico. Com base nos espectros obtidos passamos a avaliar a possibilidade de termos obtido o produto de hidrólise da imina, ou seja, a metil-cetona **15** (esquema 36).



**Reagentes e condições:** a. H<sub>2</sub>O, refluxo, 2hs.; 60%.

### Esquema 36

O espectro de <sup>1</sup>H-RMN não pode ser considerado, pois tanto o espectro da metil-cetona quanto da imina seriam muito parecidos, exceto pelo sinal correspondente ao próton lábil ligado ao nitrogênio da imina. Entretanto, este poderia ser facilmente confundido com eventual resíduo de água presente no solvente deuterado utilizado para análise.

O espectro de IV apresenta uma forte absorção em 1716 cm<sup>-1</sup>, correspondente a uma carbonila de cetona, e o que nos fez concluir que o produto

obtido era realmente a cetona **15**. Uma análise mais cuidadosa do espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN confirmou definitivamente a hipótese, pois a carbono carbonílico de uma cetona (195-220 ppm) tem um deslocamento químico bem maior do que o carbono de uma função imina (155-180 ppm). No espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN observamos um carbono em 207,62 ppm, correspondente a um carbono de cetona.

Curiosamente, esse resultado constitui em uma metodologia alternativa de preparação de  $\alpha$ -hidróxi-metil-cetonas a partir de adutos de Baylis-Hillman.

Com base nas considerações sobre a metil-cetona **15**, decidimos realizar um último teste na tentativa de se obter a enamina **12**. A modificação foi feita na última etapa do rearranjo de Curtius, onde deixamos o isocianato apenas agitando em  $\text{H}_2\text{O}$  ao invés de submetê-lo a refluxo. Após 18 horas de agitação observamos o total desaparecimento do material de partida e a formação de três produtos, sendo um deles majoritário. Posterior análise nos levou a concluir que o produto majoritário se tratava novamente da metil-cetona e os outros dois eram subprodutos reacionais. Assim, abandonamos definitivamente a hipótese de se obter a enamina **12**.

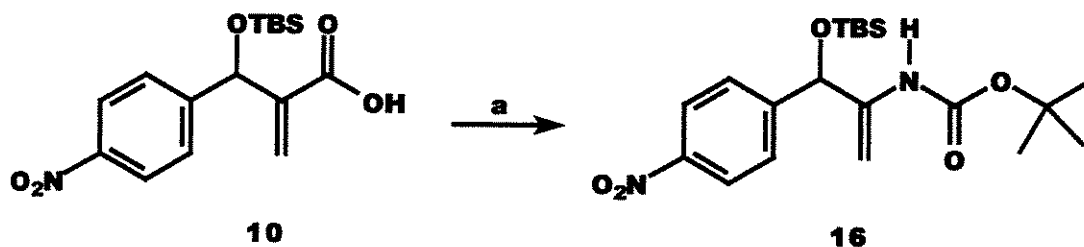
Com esses resultados negativos e bastante interessantes, mas não diretamente aplicáveis ao nosso objetivo, repensamos a metodologia utilizada para o rearranjo de Curtius.

### 3.3.2 Obtenção de um ene-Carbamato Acíclico

A alternativa mais viável seria a reação do isocianato intermediário com um álcool, gerando assim um ene-carbamato. Este, por sua vez, seria submetido à uma reação de hidroboração e posterior desproteção. Dessa forma, tínhamos que escolher um grupo que pudesse ser retirado posteriormente através de condições relativamente brandas.

Optamos pelo terc-butanol, pois a desproteção do carbamato correspondente poderia ser realizada com ácido trifluoroacético ou HCl diluído à temperatura ambiente. Além dessa condição ser relativamente branda (considerando, é claro, os grupamentos presentes na molécula), a utilização de HCl diluído nos permitiria a desproteção não só do carbamato como também a simultânea desproteção do éter de silício.

Assim sendo, retomamos o ácido **10** e o submetemos ao rearranjo de Curtius via anidrido, utilizando na última etapa t-BuOH como nucleófilo (esquema 37).



**Reagentes e condições:** a. acetona, Et<sub>3</sub>N, cloroformato de etila, 0°C, 15 min.; NaN<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, 0°C, 50 min.; tolueno, refluxo, 1h.; t – BuOH anidro, refluxo, 15hs., 40%.

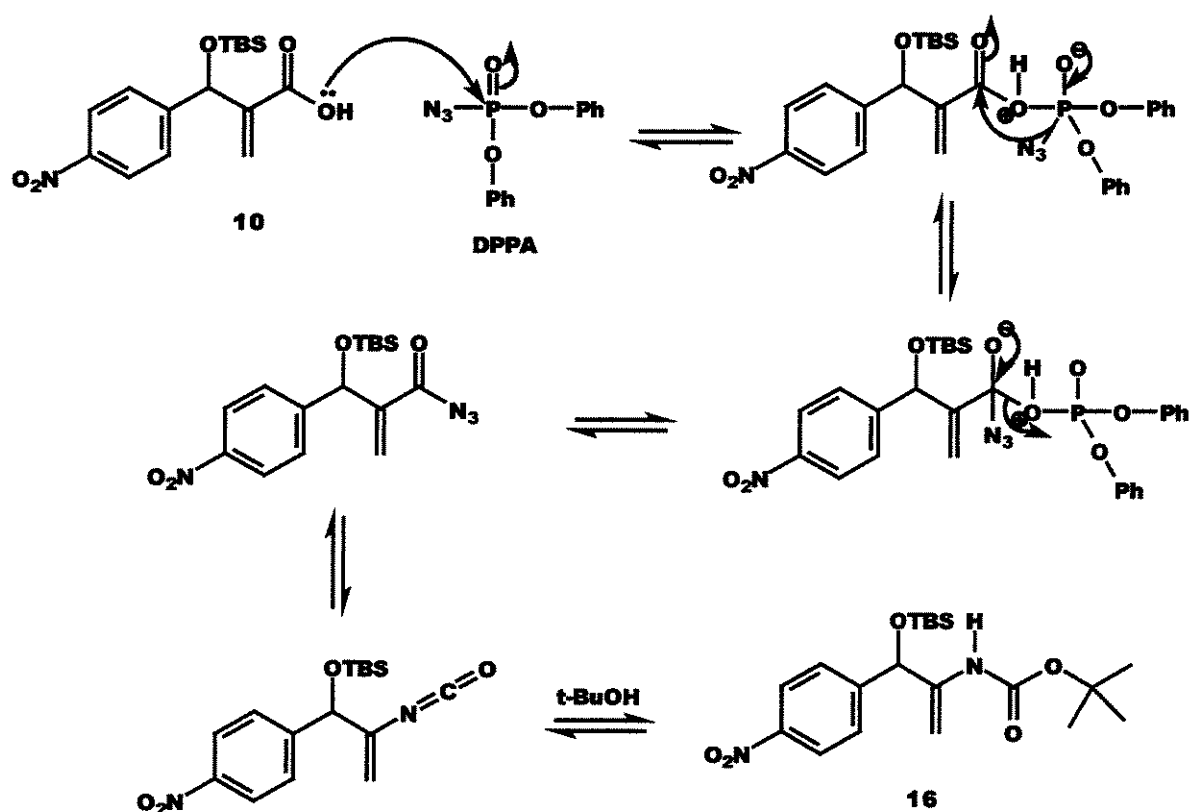
**Esquema 37**

Conseguimos obter o ene-carbamato **16** com 40% de rendimento. Esse baixo rendimento pode ser atribuído ao grande número de etapas durante o rearranjo de Curtius, pois dois isolamentos são feitos e a polaridade dos intermediários varia drasticamente, sendo possível assim perder bastante material.

É importante ressaltar aqui a instabilidade observada para o ene-carbamato **16**. Pois qualquer traço de ácido provocava a decomposição do produto. E mesmo o armazenamento deste sob atmosfera inerte não nos permitia conservá-lo por muitas horas. Dessa forma, tornou-se evidente a necessidade de submetermos o ene-carbamato **16** à reação de hidroboração logo após sua obtenção.

### 3.3.2.1 Testes com DPPA (difeníl-fosforil-azida)

Não satisfeitos com o rendimento de 40% obtido para o ene-carbamato **16** via formação de um anidrido (esquema 37), decidimos iniciar os testes com o DPPA (difeníl fosforil azida), que é um reagente de fósforo capaz de transferir o grupo azida diretamente ao ácido carboxílico (esquema 38).

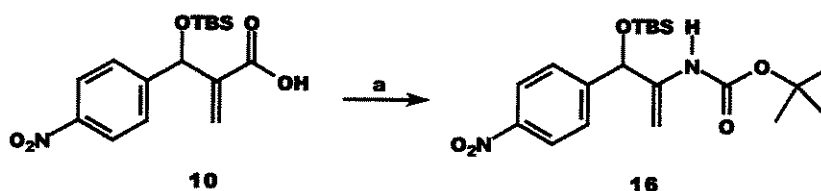


**Esquema 38:** esquema mecanístico do rearranjo de Curtius com aplicação do DPPA.



Levamos em consideração o procedimento experimental de cinco artigos da literatura <sup>21</sup> onde o DPPA é aplicado num rearranjo de Curtius. Alguns autores misturavam todos os reagentes (ácido carboxílico, trietilamina, tolueno, DPPA e o álcool) e refluxavam. Outros autores misturavam todos os reagentes menos o álcool (nucleófilo para atacar o isocianato), refluxavam, e somente após formação do isocianato, adicionavam o álcool e voltavam a submeter a reação ao refluxo.

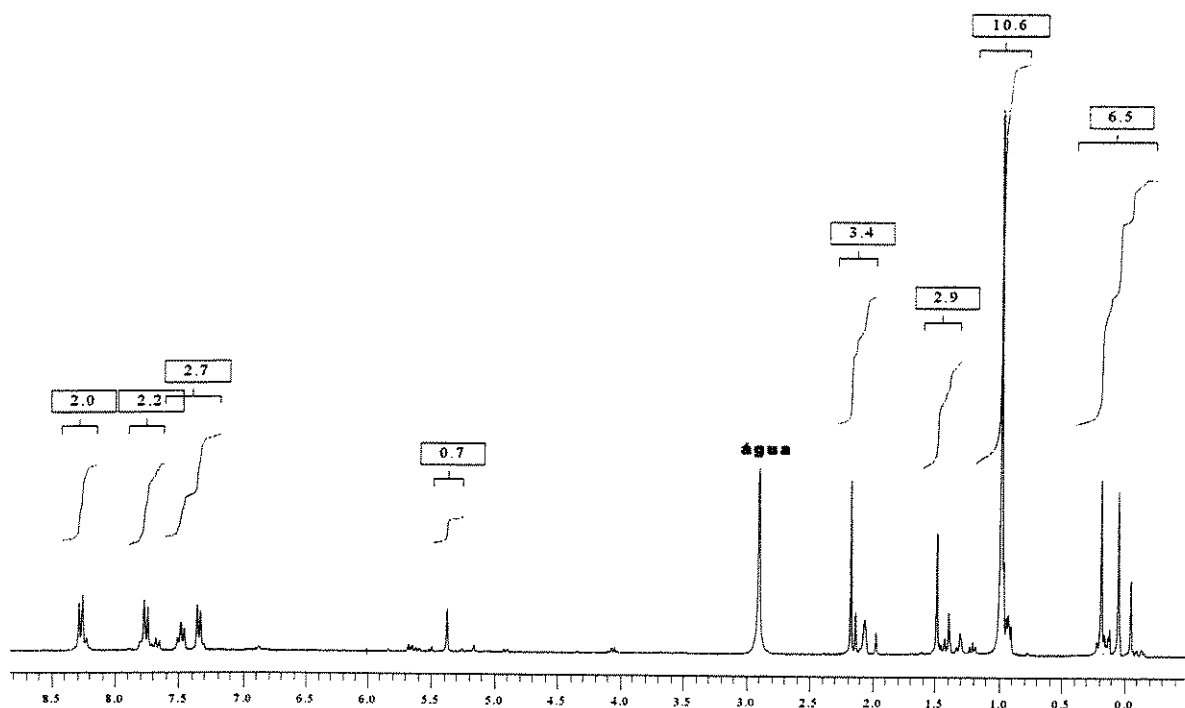
Optamos pelo segundo método e submetemos o ácido **10** ao rearranjo de Curtius utilizando o DPPA (esquema 39).



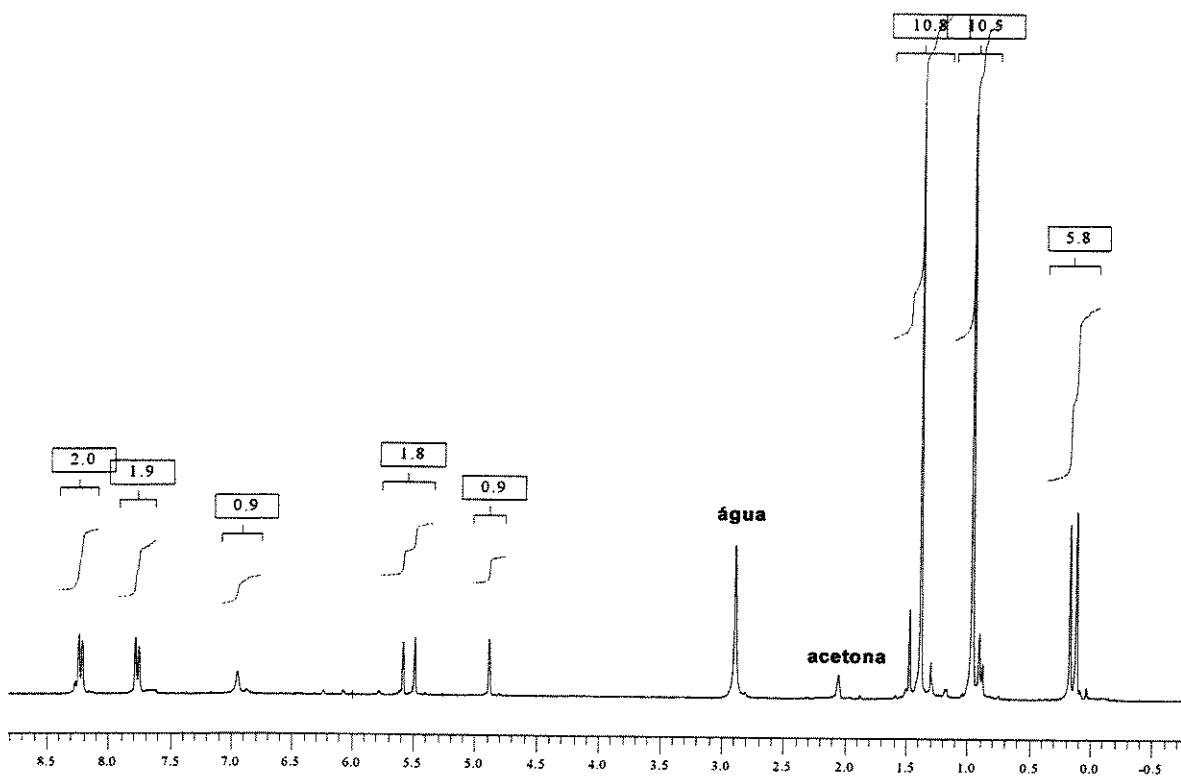
**Reagentes e condições:** a. Et<sub>3</sub>N, tolueno, DPPA, refluxo, 30 min.; t-BuOH, refluxo, 7hs.

### Esquema 39

Após isolamento e purificação, o produto foi submetido à análise. O espectro de <sup>1</sup>H-RMN obtido (figura 6) foi bastante diferente do espectro obtido (figura 7) quando realizamos o rearranjo via anidrido.



**Figura 6.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) do produto obtido no rearranjo de Curtius com DPPA.



**Figura 7.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) do ene-carbamato 16.

Acreditamos que os resíduos de fósforo proveniente do DPPA pudessem estar catalisando alguma reação paralela, e então decidimos repetir a reação, só que desta vez realizando um rápido isolamento do isocianato.

Repetimos o mesmo procedimento descrito no esquema 39, mas ao invés de submeter a reação à refluxo, deixamos agitando a temperatura ambiente e monitorando por CCD. Para nossa surpresa, após 1,5 horas, todo o material de partida havia sido consumido e uma mancha mais apolar correspondente ao isocianato foi observada. Após isolamento, submetemos o isocianato ao refluxo com t-BuOH. Terminada a reação, isolamos, purificamos e submetemos o produto obtido às análises de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, DEPT e massas.

O espectro de  $^1\text{H}$ -RMN nos revelou que o produto obtido foi o mesmo obtido anteriormente (figura 6). O espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, além de não ser compatível com o ene-carbamato, não nos relevou nenhuma informação para que pudéssemos propor uma estrutura. O espectro de DEPT revelou uma informação muito interessante, pois a molécula não possuía nenhum  $\text{CH}_2$  e, portanto, algum tipo de rearranjo estava ocorrendo. O espectro de massas apresentou um pico de  $m/z = 408,19041$  o que concorda razoavelmente com o dado teórico ( $m/z = 408,20805$ ). Portanto, provavelmente estávamos obtendo algum produto de rearranjo, mas se tratava de um isômero de mesma fórmula molecular que o ene-carbamato 16.

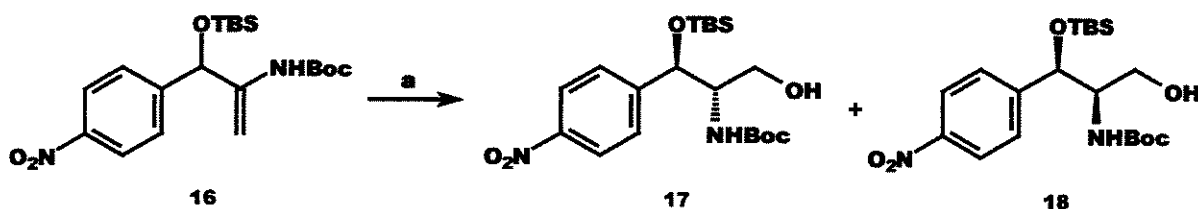
Mesmo não satisfeitos com os resultados obtidos com o DPPA, decidimos prosseguir com nossa rota sintética e iniciamos os estudos de hidroboração, conforme descreveremos a seguir.

### 3.4 Estudos de Hidroboração

Mesmo tendo obtido o ene-carbamato **16** com um rendimento não muito satisfatório, iniciamos os testes de hidroboração com o objetivo de avaliar o comportamento do ene-carbamato **16** frente às condições de hidroboração.

Tínhamos bastante interesse no sucesso dessa etapa porque a hidroboração seria a última etapa crítica para a síntese do cloranfenicol e do fluoranfenicol. A penúltima etapa da rota, ou seja, a desproteção do grupo TBS e Boc tinham uma quantidade enorme de precedentes descritos na literatura. Já a última etapa, a amidação, está descrita por Park J. N. e col.<sup>30</sup>, que obtêm exatamente o mesmo intermediário em sua rota sintética para o cloranfenicol.

Submetemos então o ene-carbamato **16** à reação de hidroboração para obtenção dos diastereoisômeros **17** e **18** (esquema 40).



**Reagentes e condições:** a. borana, THF, 0°C → t.a., 18hs.; NaOH 3 mol/L, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30%, 0°C → t.a., 2hs.

#### Esquema 40

Duas boranas foram testadas: 9-BBN (bastante volumosa) e a BH<sub>3</sub>.SMe<sub>2</sub>. Na tabela 4 encontram-se os dados obtidos com cada uma das boranas.

**Tabela 4:** Dados obtidos com cada borana utilizada.

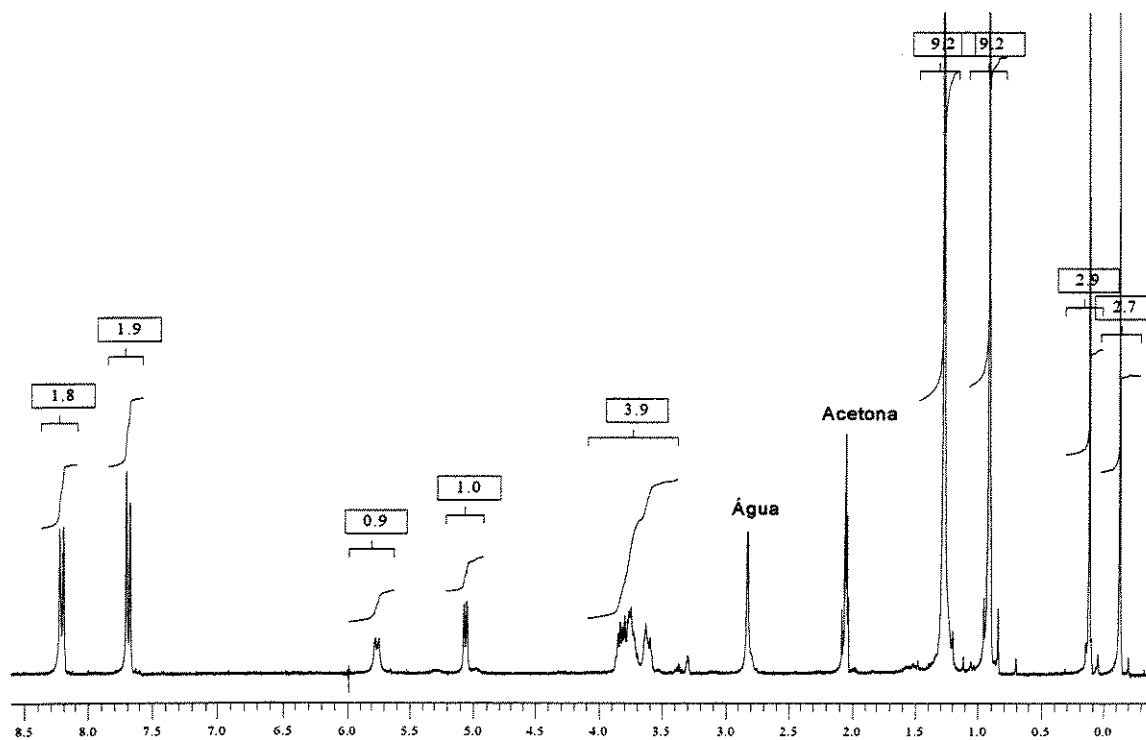
<b>Borana</b>	<b>Diastereosseletividade<sup>a</sup></b> <b>( - polar : + polar)</b>	<b>Rendimento (%)</b>
9-BBN	1 : 1,2	36
BH <sub>3</sub> .SMe <sub>2</sub>	1,4 : 1	60

a. a proporção diastereoisomérica foi determinada através da proporção de massas obtidas após a separação dos diastereoisômeros.

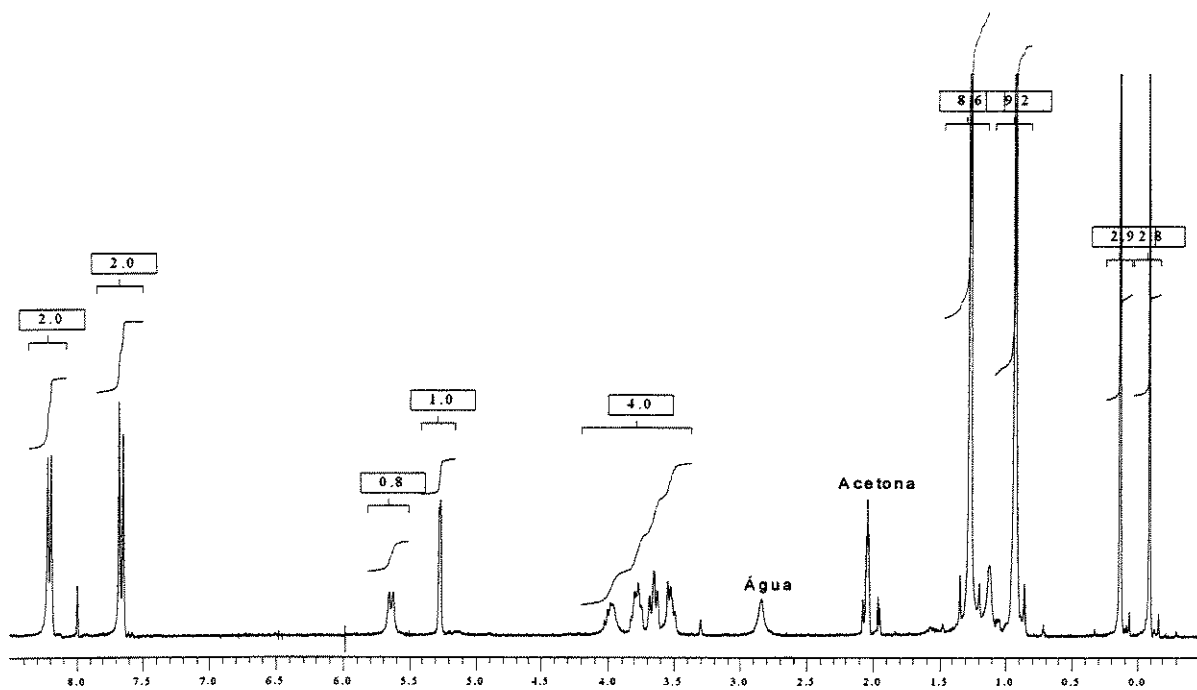
De acordo com os dados da tabela 4 podemos inferir que a diastereosseletividade obtida com as duas boranas não apresentam grandes diferenças. Isso nos leva a crer que os grupos volumosos presentes na molécula sejam mais importantes neste controle diastereosseletivo do que o volume das boranas utilizadas. Além disso, ao utilizarmos a 9-BBN, obtivemos um rendimento químico bem mais baixo do que quando utilizamos a BH<sub>3</sub>.SMe<sub>2</sub>.

Não foi possível medir a proporção diastereoisomérica do bruto reacional por <sup>1</sup>H-RMN porque os sinais não estavam muito claros. Tentamos ainda medir a proporção diastereoisomérica do bruto reacional por CG (Cromatografia Gasosa) porém, o produto decompunha. Uma vez separados os diastereoisômeros, conseguimos obter a proporção diastereoisomérica e o espectro de <sup>1</sup>H-RMN de cada um dos diastereoisômeros.

Podemos observar pelos espectros de <sup>1</sup>H-RMN dos diastereoisômeros menos polar e mais polar (figuras 8 e 9 respectivamente) que eles possuem algumas diferenças.

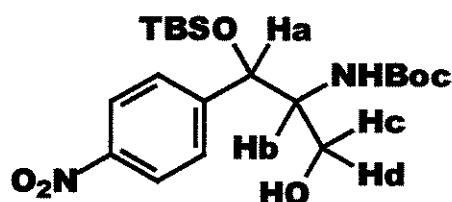


**Figura 8.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) do diastereoisômero menos polar.



**Figura 9.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) do diastereoisômero mais polar.

A multiplicidade da região entre 3,3 e 4,1 ppm correspondente aos prótons **a**, **b**, **c** e **d** (figura 10) é diferente quando comparados os dois diastereoisômeros. Além disso, o próton lábil ligado ao átomo de oxigênio (álcool primário) apresenta-se na forma de um singlete (5,3 ppm) para o diastereoisômero mais polar e um dubleto (5,1 ppm) para o diastereoisômero menos polar. Essa multiplicidade observada para o próton lábil indica uma possível formação de ponte de hidrogênio que só ocorre em um diastereoisômero.

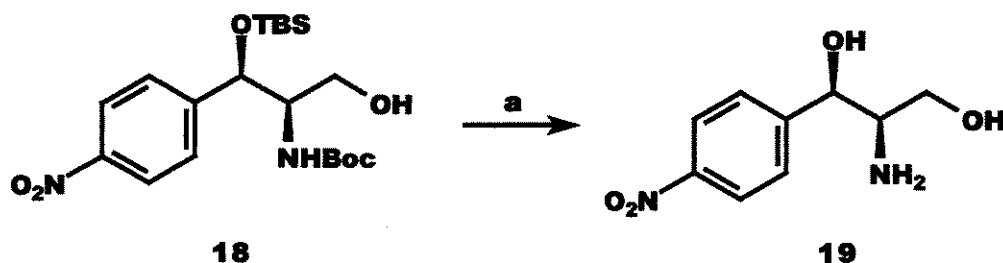


**Figura 10.** Prótons que absorvem na região entre 3,3 e 4,1 ppm.

Decidimos, nessa etapa, prosseguir somente com o diastereoisômero mais polar. Dessa forma, estaremos daqui por diante referindo-se ao diastereoisômero mais polar como **18** ou *syn*. Entretanto, no final da síntese vamos compará-lo com um padrão comercial do cloranfenicol, além de determinar a estereoquímica relativa por meio da formação de um cetal.

### 3.5 Preparação do Amino-Diol 19

Na seqüência, submetemos o diastereoisômero **18** ou *syn* (mais polar) à uma condição onde tanto o grupo TBS (t-butóxi-silil) quanto o grupo Boc (t-butóxi-carbonil) foram clivados (esquema 41).



**Reagentes e condições:** a. acetato de etila : HCl 6 mol/L (1:1), t.a., 3hs., 98%.

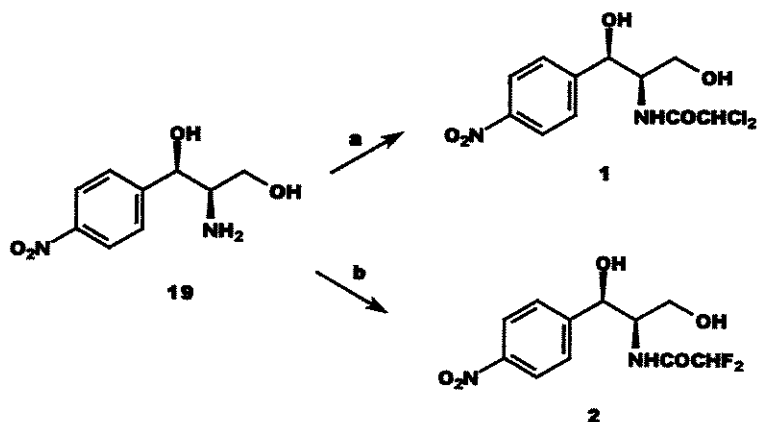
**Esquema 41**

Conseguimos obter o amino-diol **19** com excelente rendimento, entretanto, devido a alta polaridade deste composto, tivemos muita dificuldade em purificá-lo. A melhor opção encontrada foi a purificação em coluna de troca iônica, pois o composto **19** pode ser facilmente transformado num cloridrato. Tentativa de purificação em sílica-gel e florisil não forneceram resultados muito satisfatórios.



### 3.6 Síntese dos Antibióticos Cloranfenicol e Fluoranfenicol

Tendo preparado o amino-diol **19**, finalizamos a síntese dos antibióticos cloranfenicol **1** e fluoranfenicol **2** através de uma reação de amidação (esquema 42).



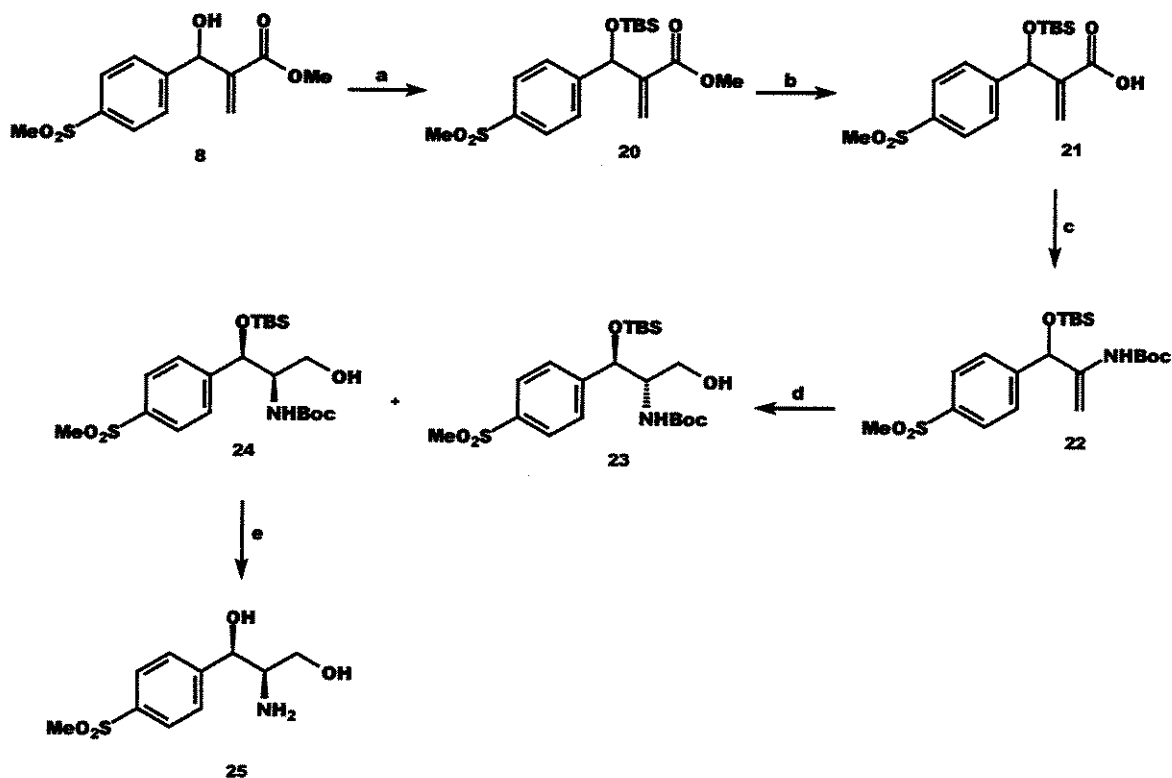
**Reagentes e condições:** a. dicloroacetato de metila, refluxo, 3hs., 79%; b. difluoroacetato de metila, refluxo, 4hs., 85%.

#### Esquema 42

Conseguimos obter os dois antibióticos com um excelente rendimento químico e alto grau de conversão. Conforme já descrito na literatura<sup>30</sup>, a função amino do composto **19** é mais reativa do que as hidroxilas quando confrontadas com a carbonila do éster do dicloroacetato de metila. Isso é devido à maior contribuição do par eletrônico do átomo de nitrogênio para o HOMO do amino-diol. Como a função éster do dicloroacetato de metila possui um LUMO de alta energia, o resultado é o ataque preferencial da função amino. A mesma explicação se aplica ao éster do difluoroacetato de metila.

### 3.7 Aplicação da Seqüência Sintética sobre o aduto proveniente do 4-metil-sulfonil benzaldeído

Após estabelecermos as melhores condições possíveis na rota sintética trabalhada até esse ponto, aplicamos os resultados sobre o aduto de Baylis-Hillman **8** (esquema 43).



**Reagentes e condições:** a. TBS-Tf, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C → t.a., 30 min., rend. quantitativo; b. LiOH, 1 mmol de **23**/5mL de CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (1:1), 50-60 °C., 2hs., 90%; c. acetona, Et<sub>3</sub>N, cloroformato de etila, 0°C, 15 min.; NaN<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O (1g/3mL), 0°C, 50 min.; tolueno, refluxo, 1h.; t – BuOH anidro, refluxo, 15hs., 40%; d. BH<sub>3</sub>.SMe<sub>2</sub>, THF, 0°C → t.a., 12hs.; NaOH 3 mol/L, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30%, 0°C → t.a., 2hs., 60%; e. acetato de etila : HCl 6 mol/L (1:1), t.a., 1h., 90%.

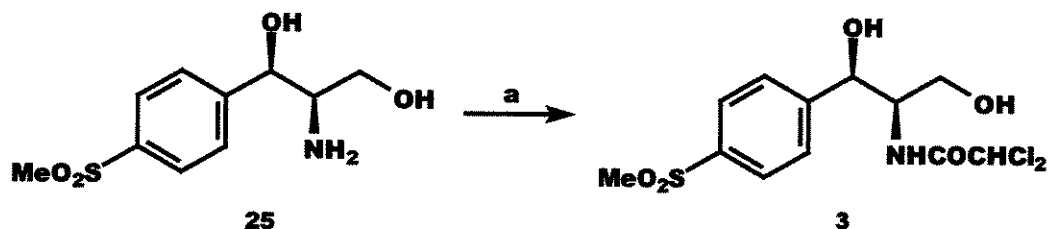
**Esquema 43**

Comparando-se os intermediários provenientes do aduto de Baylis-Hillman **6** com os intermediários provenientes do aduto de Baylis-Hillman **8** observamos um aumento na polaridade destes últimos, o que nos obrigou a aumentar os cuidados no isolamento dos produtos, especialmente na etapas **b** e **e** (esquema 43).

De um modo geral, a rota sintética pode ser aplicada ao aduto **8** sem a necessidade de modificações. Os rendimentos químicos foram similares e o comportamento químico dos intermediários também foi bastante parecido.

### 3.8 Síntese do Antibiótico Tianfenicol

Com o amino-diol **25** em mãos, finalizamos a síntese do antibiótico tianfenicol **3** (esquema 44).



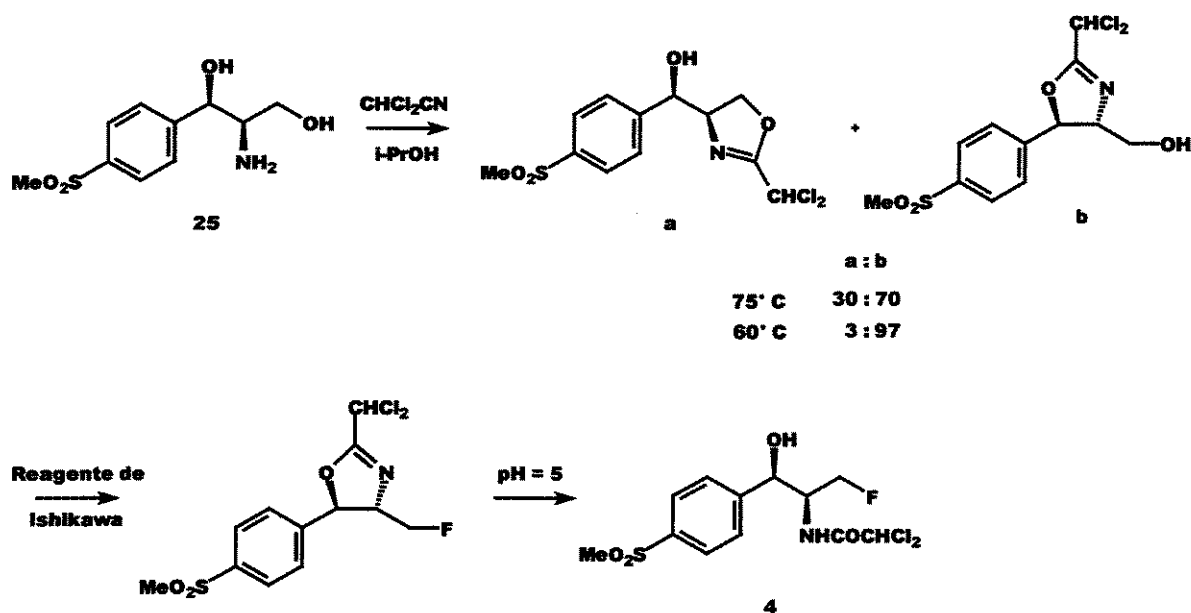
**Reagentes e condições:** a. dicloroacetato de metila, refluxo, 1h., 65%.

#### Esquema 44

A reação de amidação teve um rendimento químico um pouco mais baixo do que esperávamos. Tal fato pode ser explicado pela elevada polaridade do composto **3**, o qual apresentou bastante afinidade pela fase estacionária (sílica) utilizada na purificação.

### 3.9 Síntese Formal do Florfenicol

Neste trabalho, por falta de tempo, não nos foi possível realizar a síntese do florfenicol **4**. Entretanto, Wu <sup>35</sup> e colaboradores descrevem a síntese desse antibiótico a partir de um intermediário presente em nossa rota sintética ( mais especificamente o amino diol **25** ). Assim, podemos dizer que realizamos a síntese formal do florfenicol, e que este poderia ser obtido em 3 etapas conforme o esquema abaixo (esquema 45).



**Esquema 45.** Síntese do florfenicol proposta por Wu e cols.

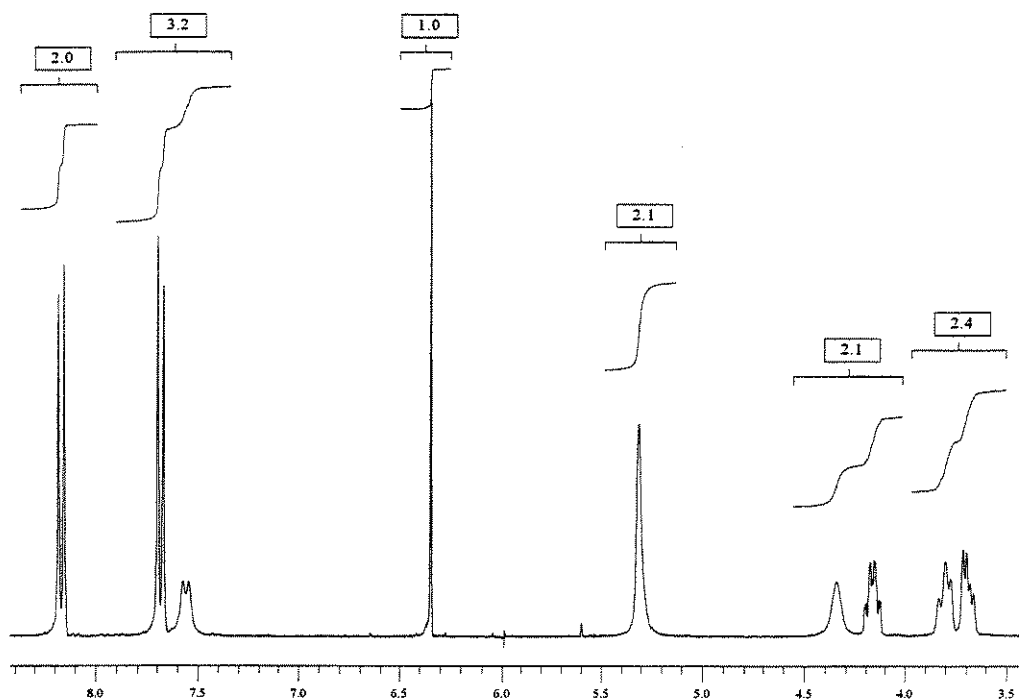
<sup>35</sup> Wu, G.; Schumacher, D. P.; Tormos, W.; Clark, J. E.; Murphy, B. L. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 2996.

### **3.10 Determinação da Estereoquímica Relativa dos Antibióticos Sintetizados**

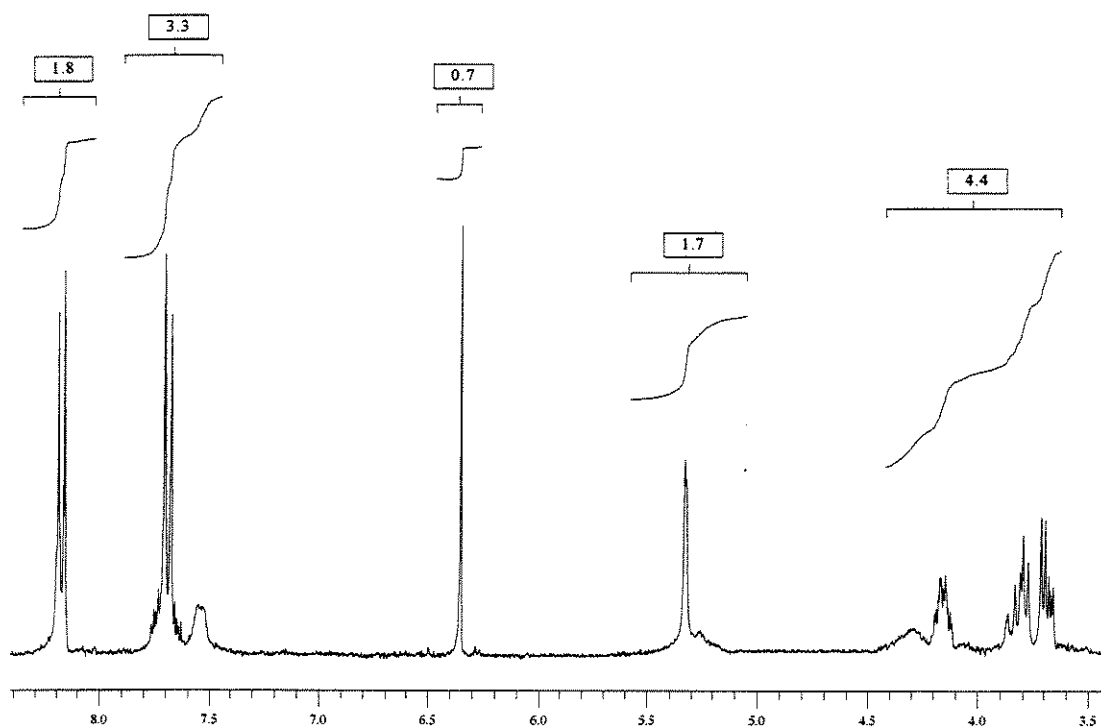
#### **3.10.1 Comparação com um Padrão Comercial**

O cloranfenicol é vendido em solução aquosa pelo laboratório Teuto como colírio para infecções oculares (Clorafenil). Compramos alguns frascos deste colírio e após extração com acetato de etila e posterior purificação, pudemos obter um padrão para comparação em nossa síntese. Ligamos para o laboratório Teuto e fomos informados, como já esperado, que eles vendiam o produto na sua forma enantiomericamente pura.

Se compararmos os espectros de  $^1\text{H}$ -RMN do cloranfenicol comercial (figura 11) com a do cloranfenicol obtido em nossa síntese (figura 12), podemos dizer que eles são idênticos. Além disso, os fatores de retenção observados em CCD (Cromatografia em Camada Delgada) para o cloranfenicol comercial e o cloranfenicol sintetizado também são idênticos.



**Figura 11.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) do cloranfenicol comercial.

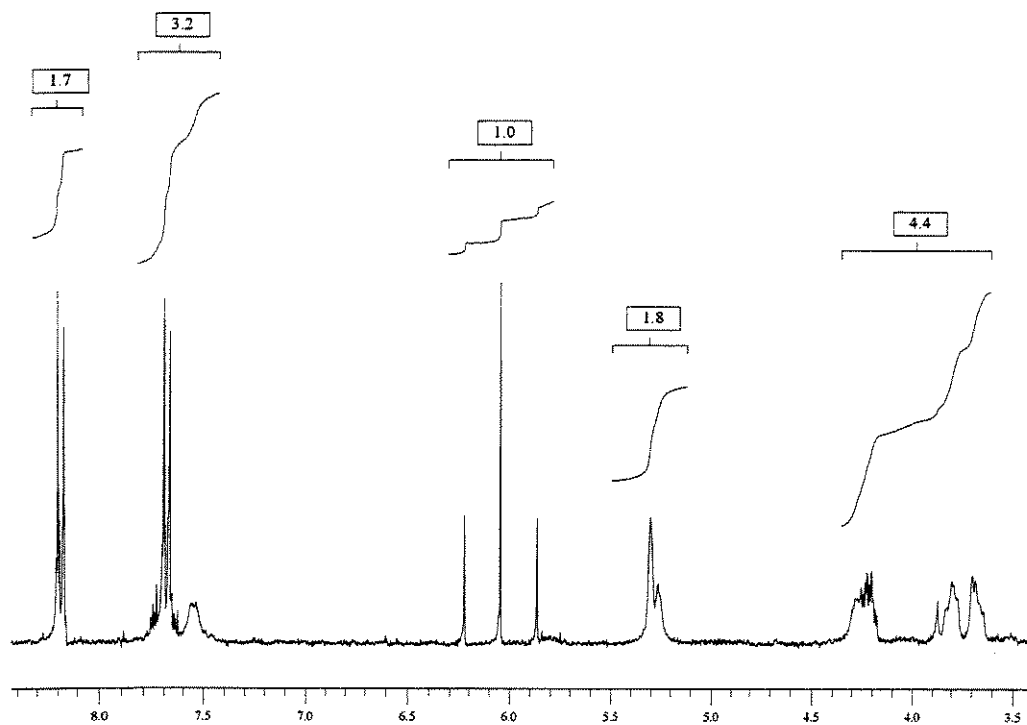


**Figura 12.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) do cloranfenicol obtido em nossa síntese.

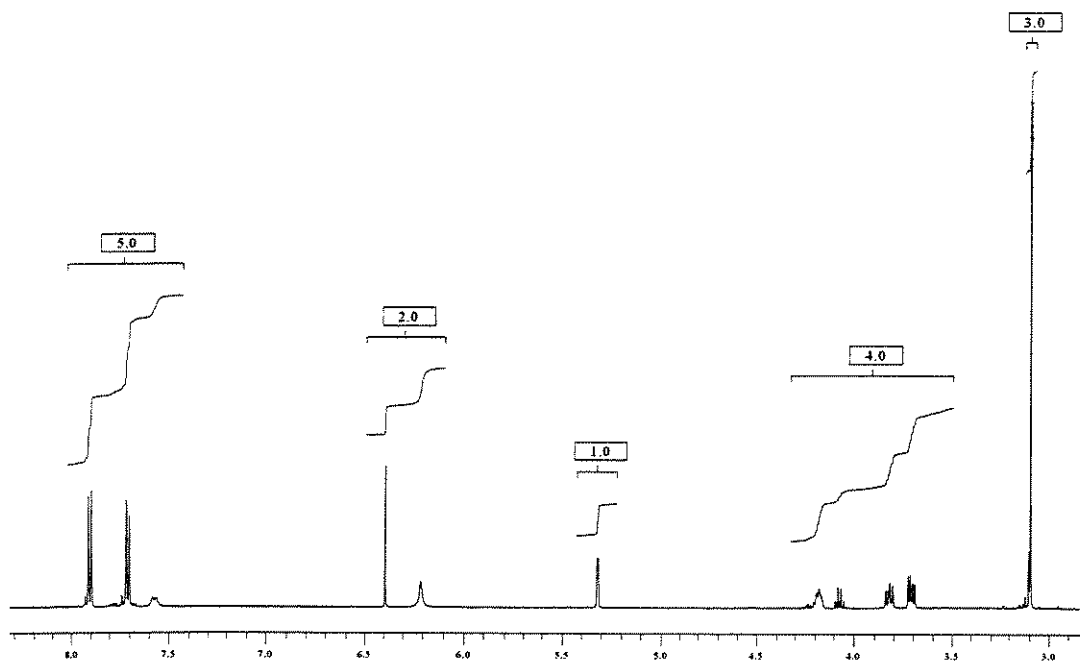
Desta forma, podemos dizer que o diastereoisômero mais polar é o diastereoisômero **18** ou *syn*. Entretanto, para podermos afirmar com maior certeza a estereoquímica relativa dos diastereoisômeros, faremos um cetal com as duas hidroxilas para podermos, através de métodos espectroscópicos, inferir a estereoquímica relativa.

Nas figuras 13 e 14 apresentamos os espectros de  $^1\text{H}$ -RMN do fluoranfenicol **2** e do tianfenicol **3** obtidos em nossa síntese. Não temos um padrão do fluoranfenicol **2** nem do tianfenicol **3** para podermos fazer comparação, e, por isso, aplicaremos a mesma seqüência proposta para o cloranfenicol **1** (via cetal) para podermos estabelecer a estereoquímica relativa.

Uma peculiaridade interessante observada no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do fluoranfenicol **2** é o acoplamento do hidrogênio  $\alpha$ -carbonila com os dois átomos de flúor, pois o flúor também tem spin nuclear =  $+1/2$  como o átomo de hidrogênio. Como resultado, observamos o próton  $\alpha$ -carbonila na forma de um tripleto com grande constante de acoplamento.



**Figura 13.** Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) do fluoranfenicol obtido em nossa síntese.

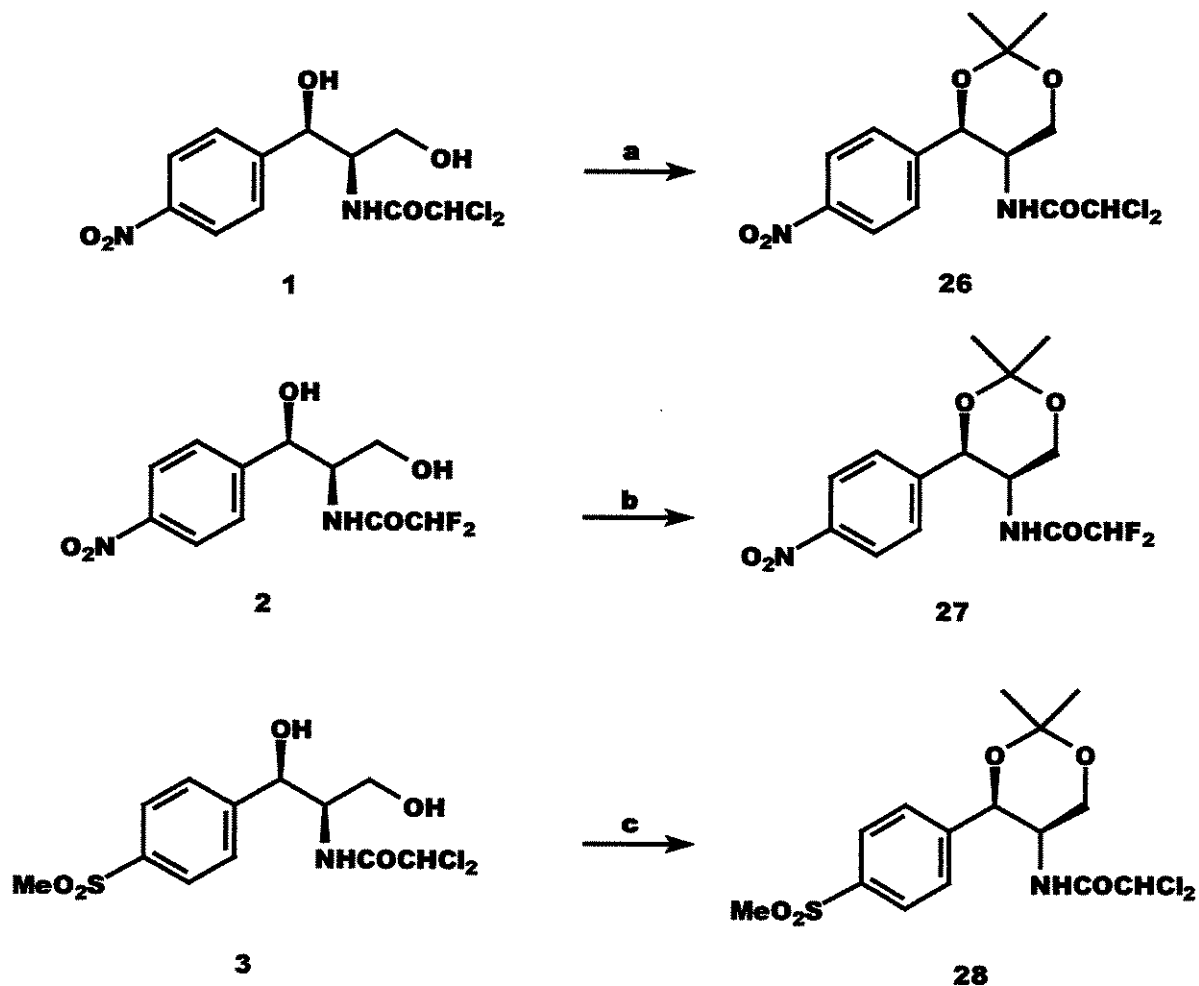


**Figura 14.** Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) do tianfenicol obtido em nossa síntese.



### 3.10.2 Determinação por Formação de um Cetal

Para uma melhor confirmação da estereoquímica relativa, submetemos os antibióticos sintetizados a uma reação de cetalização conforme o esquema 46.



**Reagentes e condições:** a. 2,2-dimetoxipropano, ácido canforsulfônico, t.a., 5hs., 22%; b. 2,2-dimetoxipropano, ácido canforsulfônico, t.a., 5hs., 14%; c. 2,2-dimetoxipropano, ácido canforsulfônico, t.a., 5hs., 48%.

Esquema 46

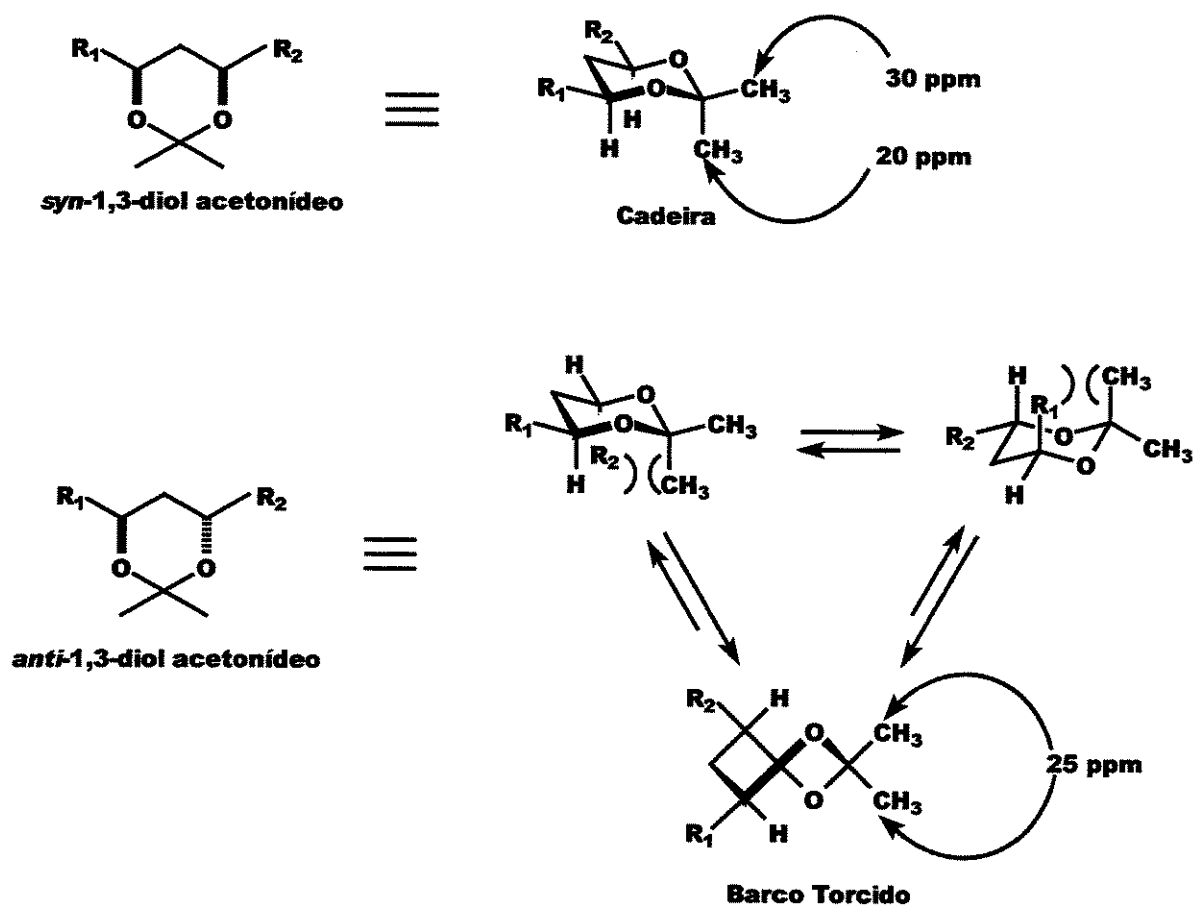
Com essa metodologia, poderíamos inferir a estereoquímica relativa através das medidas de acoplamento observadas nos espectros de  $^1\text{H}$  – RMN dos compostos **26**, **27** e **28**. Entretanto, devido a pouca quantidade de material associada ao baixo rendimento obtido nas reações de cetalização, não conseguimos fazer a determinação através do espectro de  $^1\text{H}$  – RMN.

Para contornar esse problema, recorreremos aos espectros de  $^{13}\text{C}$  – RMN e, baseado nos trabalhos de Rychnovsky <sup>36</sup> e Evans <sup>37</sup>, pudemos inferir a estereoquímica relativa dos cetais obtidos. Os autores utilizam um método chamado “ *The [ $^{13}\text{C}$ ] Acetonide Method* ”. Esse método consiste na divergência entre as conformações de *syn*- e *anti*-1,3 dióis acetonídeos. Como mostrado na figura 15, *syn*-1,3-dióis acetonídeos preferem conformações cadeira onde um dos grupos metílicos é axial e o outro é equatorial. O grupo metílico axial tem um deslocamento químico no espectro de  $^{13}\text{C}$  em torno de 20 ppm, enquanto que o grupo metílico equatorial tem um deslocamento químico no espectro de  $^{13}\text{C}$  em torno de 30 ppm. *anti*-1,3 dióis acetonídeos adotam a conformação barco torcido, onde os dois grupos metílicos tem ambientes quase idênticos e ambos tem deslocamento químico no espectro de  $^{13}\text{C}$  em torno de 25 ppm.

---

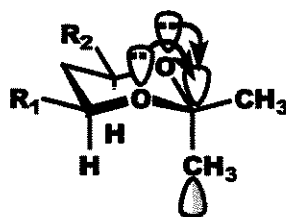
<sup>36</sup> a) Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 7, 945. b) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 1, 9. c) Rychnovsky, S. D.; Yang, G.; Powers, J. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5251. d) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511.

<sup>37</sup> Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Gage, J. R. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 49, 7099.



**Figura 15.** Correlação de deslocamentos químicos no espectro de  $^{13}\text{C}$  para *syn*- e *anti*-1,3-dióis acetoneos.<sup>36c</sup>

Essa diferença de deslocamento químico no espectro de  $^{13}\text{C}$  se deve ao efeito anomérico que ocorre apenas na conformação cadeira, ou seja, somente para *syn*-1,3-dióis acetoneos. De acordo com a figura 16, podemos entender como ocorre essa interação.



**Cadeira**

**Figura 16.** Efeito anomérico que ocorre em *syn*- 1,3-dióis acetonídeos.

Como nossos cetais também são acetonídeos, podemos aplicar esse método aos nossos modelos. Entretanto, os autores só utilizam acetonídeos com substituintes nas posições 4 e 6. Pihlaja<sup>38</sup> e cols., em 1982, fizeram um estudo onde substituintes metílicos foram variados nas posições 4, 5 e 6. Porém, nenhum exemplo encontrado na literatura se assemelhou aos nossos modelos.

Desta forma, nos restou analisar todas as conformações que nossos modelos podem assumir e tentar aplicar essa análise aos nossos resultados experimentais.

Se analisarmos o composto **26** e seu respectivo anti-1,3-diol acetonídeo **29** podemos ver que cada estrutura tem três conformações possíveis (figura 17).

<sup>38</sup> Pihlaja, K.; Kivimaki, M.; Myllyniemi, A.; Nurmi, T. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4688.

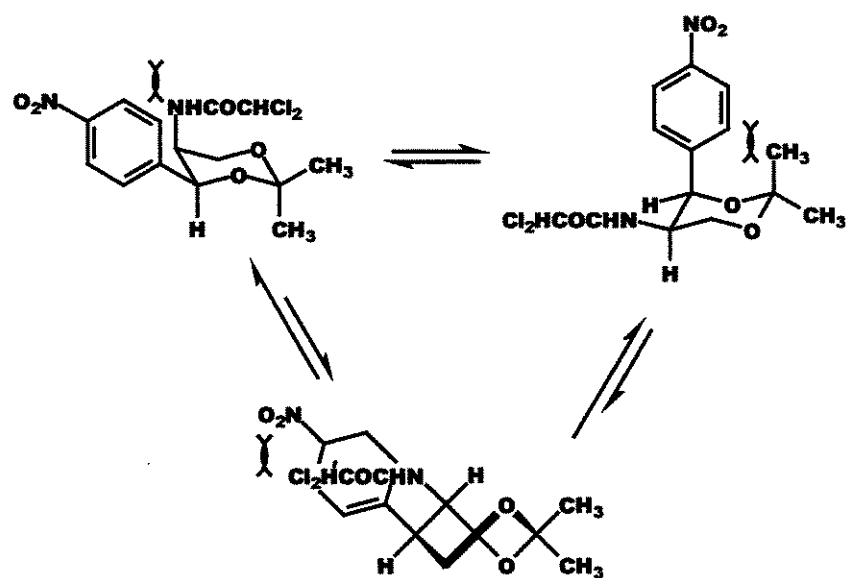
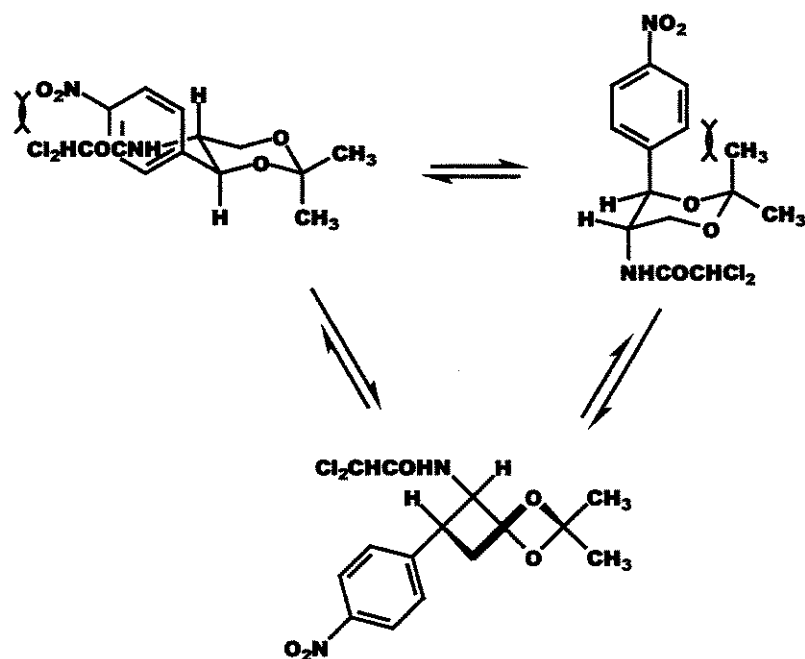
**syn-1,3 diol acetoneo (26)****anti-1,3 diol acetoneo (29)**

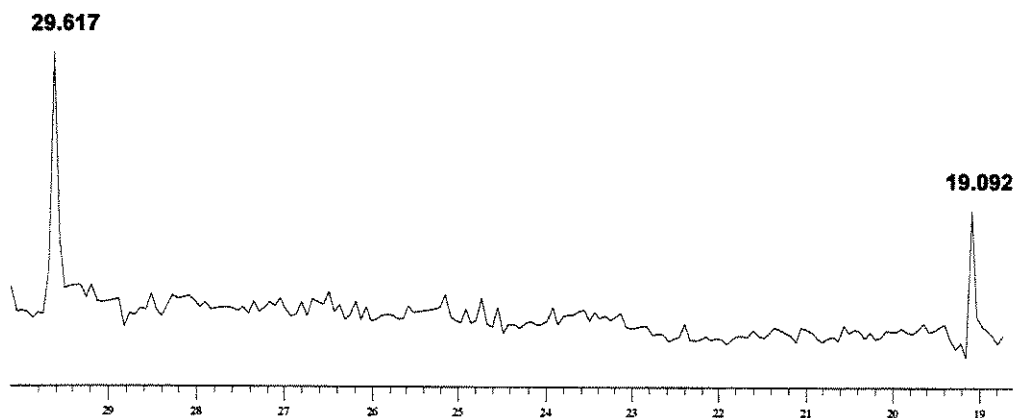
Figura 17. Possíveis conformações para os cetais 26 e 29 .

Pela figura 17, podemos observar que nas três conformações do composto **26** ocorrem interações entre os grupos substituintes. Já para o composto **29**, a conformação barco torcido é a única conformação onde não ocorrem interações entre os grupos.

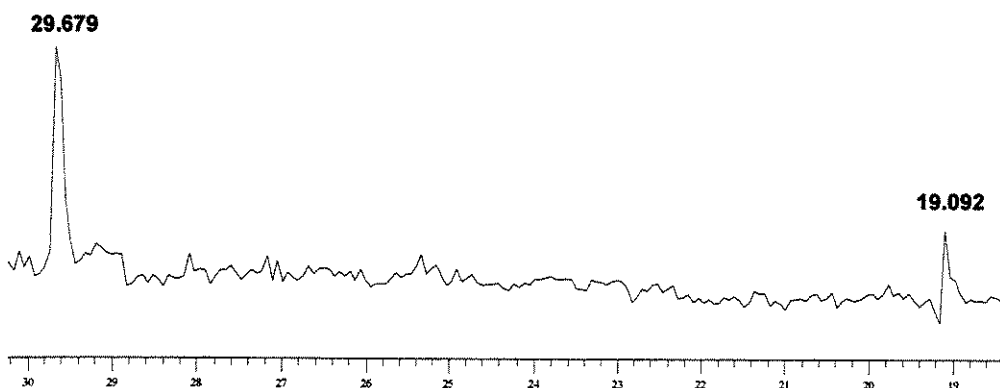
Desta forma, podemos dizer que a conformação preferencial para o nosso *anti*- 1,3-diol acetonídeo seria a barco torcido. Com relação ao nosso *syn*- 1,3-diol acetonídeo todas as conformações são desfavoráveis estericamente, entretanto, nas conformações cadeira existe a possibilidade do efeito anomérico, o que diminuiria a energia da molécula.

Por analogia, podemos aplicar o mesmo raciocínio aos compostos **27** e **28**, pois todos são estruturalmente muito parecidos.

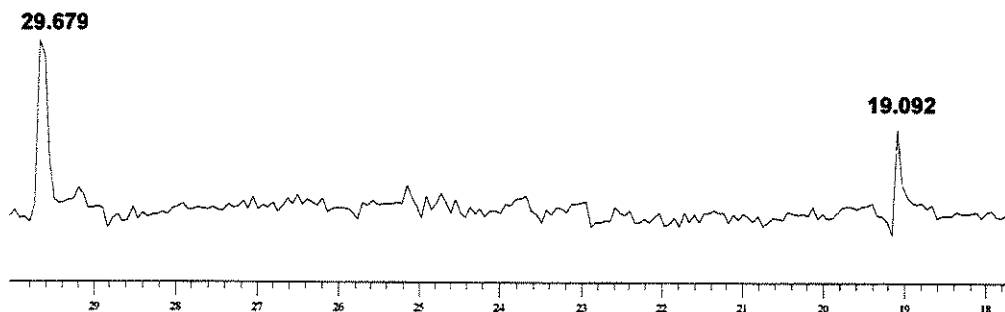
Assim, quando analisamos os espectros de carbono 13 (figuras 18, 19 e 20) podemos inferir a estereoquímica *cis* para os produtos **26**, **27** e **28**.



**Figura 18.** Região do espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do cetal 26 onde ocorrem as absorções da metilas .

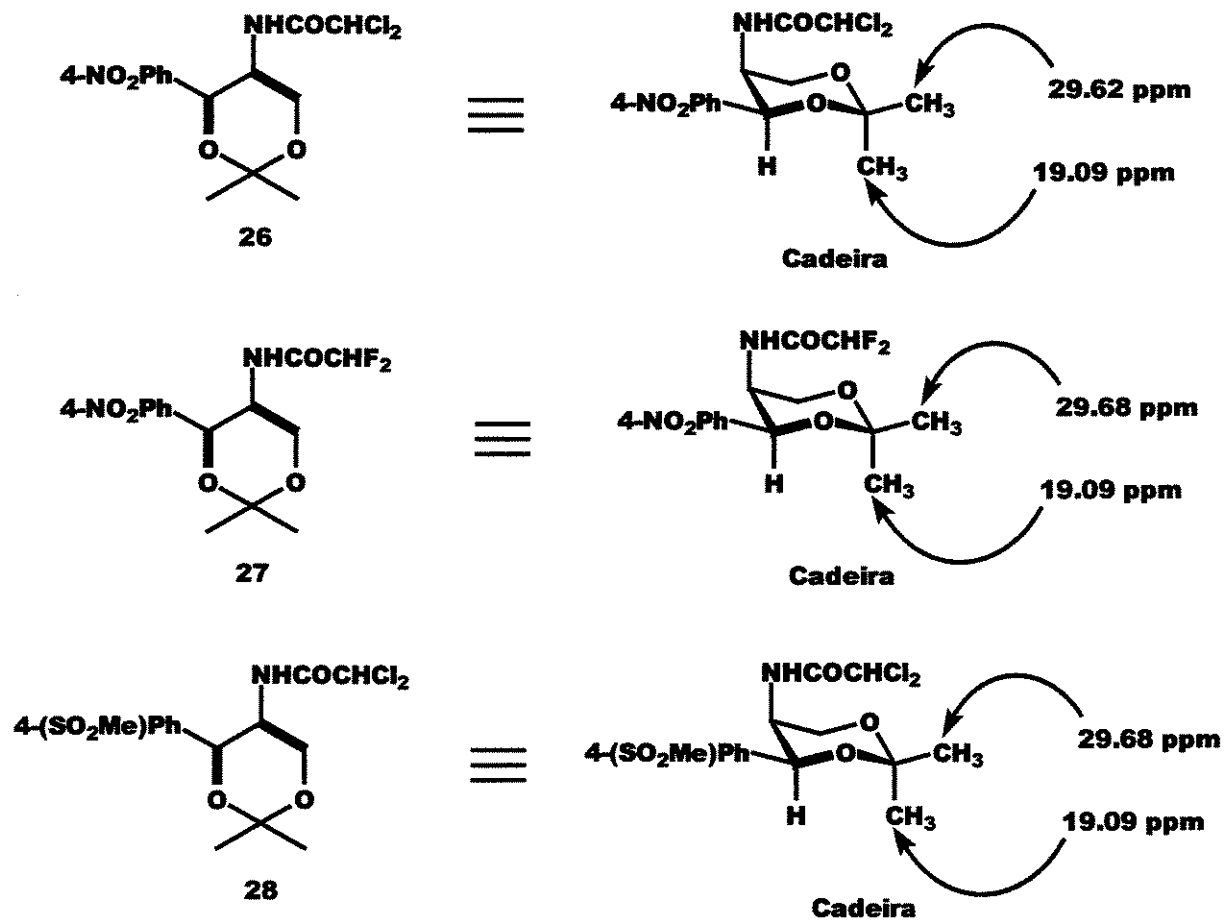


**Figura 19.** Região do espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do cetal 27 onde ocorrem as absorções da metilas .



**Figura 20.** Região do espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN do cetal 28 onde ocorrem as absorções da metilas.

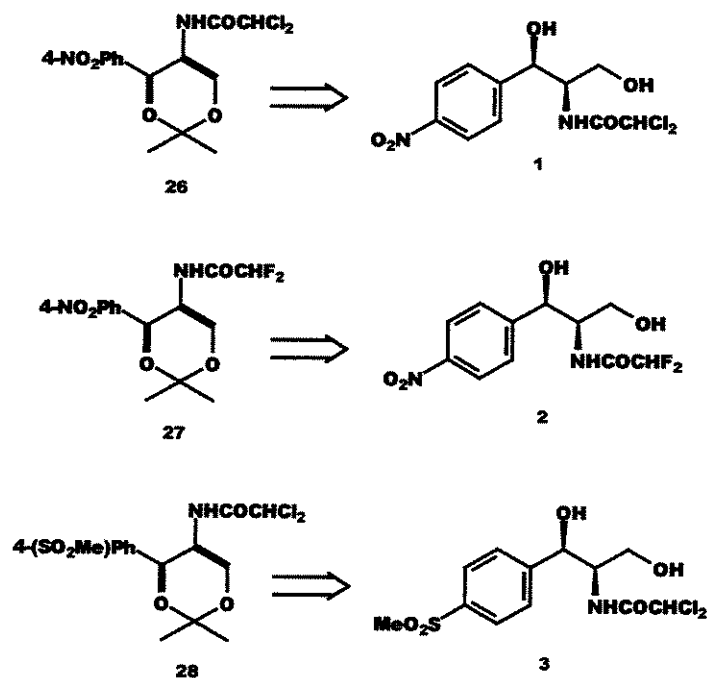
Na figura 21 mostramos a correlação entre o deslocamento químico dos espectros de carbono  $^{13}\text{C}$  com as estruturas na forma cadeira.



**Figura 21.** Correlação de deslocamentos químicos no espectro de  $^{13}\text{C}$  para os cetais obtidos após ciclização dos antibióticos sintetizados.



Se os compostos **26**, **27** e **28** possuem estereoquímica relativa *cis*, isso implica numa estereoquímica relativa *syn* para os compostos **1**, **2** e **3** (figura 22).



**Figura 22.** Confirmação da estereoquímica relativa dos antibióticos sintetizados.

A análise conformacional associada aos espectros de carbono 13 e mais a comparação feita com um padrão do cloranfenicol nos permitiram inferir que a relação entre a porção álcool secundário e amina secundária é *syn*, ou seja, o diastereoisômero utilizado para a síntese dos antibióticos cloranfenicol, fluoranfenicol e tianfenicol possui a estereoquímica relativa desejada. Entretanto, para uma melhor averiguação dos resultados, a mesma seqüência sintética e posterior cetalização deveria ser aplicada aos outros respectivos diastereoisômeros. Por falta de tempo não nos foi possível realizar tal procedimento.

## 4. Conclusões

---

- Otimizamos de forma excepcional as reações de Baylis-Hillman entre o 4-nitro- e 4-metil-sulfonil benzaldeído com acrilato de metila, e a posterior hidrólise das funções éster.
- Evidenciamos a possibilidade de se obter  $\alpha$ -hidróxi-metil cetonas a partir de adutos de Baylis-Hillman, estudos adicionais poderão averiguar a generalidade desse método.
- Realizamos a inserção de um átomo de nitrogênio via rearranjo de Curtius em um ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado, o qual constitui o primeiro exemplo na literatura para adutos de Baylis-Hillman.
- Determinamos as condições para obtenção de um ene-carbamato acíclico, apesar do composto apresentar uma certa instabilidade.
- Uma nova metodologia para obtenção de 1,2-amino álcoois a partir de adutos de Baylis-Hillman foi desenvolvida. Essa metodologia consiste no primeiro exemplo da literatura onde se promove a inserção não simultânea dos átomos de nitrogênio e oxigênio para obtenção de um amino álcool vicinal.

- A síntese total da forma racêmica dos antibióticos **CLORANFENICOL**, **FLUORANFENICOL** e **TIANFENICOL** foi realizada, respectivamente, com 17%, 19% e 12% de rendimento global, e utilizando reagentes de baixo custo.
- A síntese formal da forma racêmica do antibiótico **FLORFENICOL** foi realizada.
- A análise conformacional e os espectros de  $^{13}\text{C}$  dos antibióticos ciclizados nos permitiram inferir a estereoquímica relativa dos antibióticos.

## 5. Parte Experimental

---

### 5.1 Materiais e métodos

#### 5.1.1 Reagentes

Todos os reagentes utilizados na parte experimental desse trabalho eram reagentes grau P.A. das marcas Aldrich, Acros, Fluka, Vetec, Reagen ou Merck.

#### 5.1.2 Solventes

Os solventes empregados nas reações foram previamente tratados, secos e em seguida destilados.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , e  $\text{Et}_3\text{N}$  foram secos sobre  $\text{CaH}_2$  e em seguida destilados. THF e tolueno foram previamente secos e destilados sobre  $\text{CaH}_2$ . Em seguida foram tratados com  $\text{Na}^0$  na presença de benzofenona e destilados quando do aparecimento do ânion-radical  $((\text{Ph})_2\text{-C}^{\bullet}\text{-O}^-)$  de coloração azul.

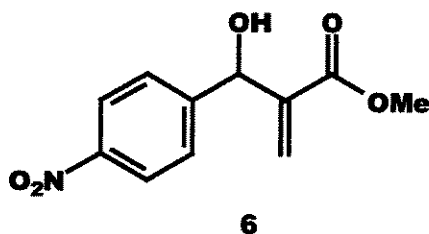
#### 5.1.3 Espectros

Os espectros de RMN foram registrados nos espectrômetros Varian Gemini BB-300, usando TMS como padrão interno. Os espectros de IV foram registrados em espectrofotômetro de FT-IR Nicolet, modelo Impact 410. Os espectros de Massa foram registrados em espectrômetro Autospec-Micromass - EBE.

#### 5.1.4 Ultra-som

As reações em ultra-som foram realizadas em um aparelho Thornton modelo T1440 com potência de 1000 W e frequência de 40 KHz.

## 5.2 Preparação do metil 2-hidroxi(4-nitro-fenil)metilacrilato (6)



Uma mistura de 1 mmol do aldeído **5**, 12 mmols de acrilato de metila e 0,65 mmols de DABCO, à temperatura ambiente, foi colocada em um banho de ultrassom. Após 4 horas o produto foi isolado. Assim, o meio reacional foi diluído em AcOEt (20 mL) e lavado com solução saturada de NaCl (2x20mL). A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada sob pressão reduzida. A purificação foi realizada em coluna de gel de sílica com uma mistura hexano:AcOEt 70:30. Rendimento: 97%.

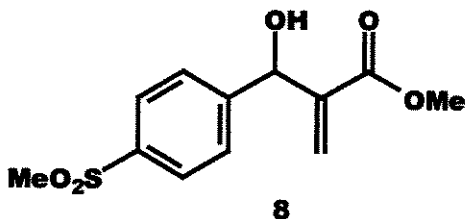
**IV (pastilha KBr, cm<sup>-1</sup>):** 983, 1044, 1145, 1195, 1224, 1293, 1348, 1444, 1518, 1624, 1698, 2959, 3108, 3511.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 3,25 (1H, sl, trocável com D<sub>2</sub>O); 3,74 (3H, s); 5,63 (1H, s); 5,89 (1H, s); 6,39 (1H, s); 7,57 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz); 8,18 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 52,2 (CH<sub>3</sub>); 72,6 (CH); 123,5 (CH<sub>2</sub>); 127,1 (2 CH); 127,2 (2 CH); 140,8 (C); 147,3 (C); 148,5 (C); 166,2 (C).

**EM (70 eV, m/z, Alta Resolução):** M<sup>+</sup> (calc.) = 237,06372; M<sup>+</sup> (exp.) = 237,06279.

### 5.3 Preparação do metil 2-hidroxi(4-metil-sulfonil-fenil)metilacrilato (8)



Uma mistura de 1 mmol do aldeído 7, 0,65 mmols de DABCO e uma solução de acrilato de metila:CH<sub>3</sub>CN (1:1) até solubilização total do aldeído, foi colocada, à temperatura ambiente, em um banho de ultrassom. Após 27 horas, o meio reacional foi diluído em AcOEt (20 mL) e lavado com solução saturada de NaCl (2x20mL). A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada sob pressão reduzida. A purificação foi realizada em coluna de gel de sílica com uma mistura hexano:AcOEt 50:50. Rendimento: 95%.

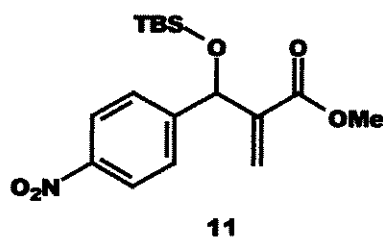
**IV (filme, cm<sup>-1</sup>):** 960, 1049, 1146, 1296, 1439, 1631, 1712, 2927, 2954, 3020, 3494.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 2,99 (3H, s); 3,69 (3H, s); 5,58 (1H, s); 5,88 (1H, s); 6,35 (1H, s); 7,55 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz); 7,83 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,4 Hz).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 44,5 (CH<sub>3</sub>); 52,2 (CH<sub>3</sub>); 72,6 (CH); 126,9 (CH<sub>2</sub>); 127,3 (2 CH); 127,4 (2 CH); 139,5 (C); 141,0 (C); 147,6 (C); 166,2 (C).

**EM (70 eV, m/z, Alta Resolução):** M<sup>+</sup> (calc.) = 270,05620; M<sup>+</sup> (exp.) = 270,05515.

#### 5.4 Preparação do metil 2-butil-dimetil-sililoxi (4-nitro-fenil)metilacrilato (11)



À uma solução 1 mol/L em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro do aduto **6**, à temperatura ambiente, sob atmosfera inerte e agitação magnética, adicionou-se 2 mmols de  $\text{Et}_3\text{N}$  anidra e 1,5 mmols de triflato de *tert*-butil-dimetilsilano. Após o término da reação, o meio reacional foi diluído com AcOEt (60 mL) e lavado sucessivamente com solução de HCl 0,5 mol/L, solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e solução saturada de NaCl. Após secagem sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, a fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida. A purificação foi realizada em coluna de gel de sílica com uma mistura hexano:AcOEt 95:5. Rendimento: quantitativo.

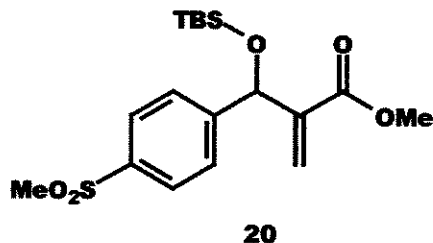
**IV (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 837, 1088, 1257, 1350, 1523, 1720, 2858, 2931, 2954.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  -0,074 (3H, s); 0,065 (3H, s); 0,87 (9H, s); 3,68 (3H, s); 5,68 (1H, s); 6,16 (1H, s); 6,32 (1H, s); 7,55 (2H, d,  $^3J = 8,8$  Hz); 8,14 (2H, d,  $^3J = 8,8$  Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  -5,09 ( $\text{CH}_3$ ); -5,03 ( $\text{CH}_3$ ); 18,1 (C); 25,6 ( $3\text{CH}_3$ ); 51,8 ( $\text{CH}_3$ ); 71,9 (CH); 123,4 (2 CH); 125,0 ( $\text{CH}_2$ ); 127,7 (2 CH); 142,8 (C); 147,2 (C); 150,2 (C); 165,8 (C).

**EM (70 eV, m/z, Alta Resolução):**  $M^{+*} - \text{Boc}$  (calc.) = 294,07977;  $M^{+*} - \text{Boc}$  (exp.) = 294,28440.

## 5.5 Preparação do metil 2-butil-dimetil-sililoxi (4-metil-sulfonil-fenil) metilacrilato (20)



À uma solução 1 mol/L em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro do aduto **8**, à temperatura ambiente, sob atmosfera inerte e agitação magnética, adicionou-se 2 mmols de  $\text{Et}_3\text{N}$  anidra e 1,5 mmols de triflato de terc-butil-dimetilsilano. Após o término da reação, o meio reacional foi diluído com AcOEt (60 mL) e lavado sucessivamente com solução de HCl 0,5 mol/L, solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e solução saturada de NaCl. Após secagem sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, a fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida. A purificação foi realizada em coluna de gel de sílica com uma mistura hexano:AcOEt 90:10. Rendimento: quantitativo.

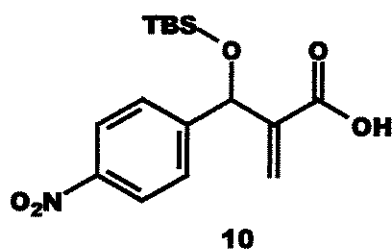
**IV (pastilha KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 544, 836, 1147, 1248, 1303, 1437, 1628, 1713, 2854, 2936, 2955, 3431.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  -0,096 (3H, s); 0,044 (3H, s); 0,86 (9H, s); 3,02 (3H, s); 3,67 (3H, s); 5,65 (1H, s); 6,14 (1H, s); 6,29 (1H, s); 7,57 (2H, d,  $^3J = 8,0$  Hz); 7,84 (2H, d,  $^3J = 8,0$  Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  -4,96 ( $\text{CH}_3$ ); -4,03 ( $\text{CH}_3$ ); 18,2 (C); 25,7 (3 $\text{CH}_3$ ); 44,4 ( $\text{CH}_3$ ); 51,8 ( $\text{CH}_3$ ); 71,9 (CH); 124,8 ( $\text{CH}_2$ ); 127,1 (2 CH); 127,6 (2 CH); 139,2 (C); 142,7 (C); 148,9 (C); 165,6 (C).



## 5.6 Preparação do ácido metil 2-butil-dimetil-sililoxi (4-nitro-fenil) metilacrilacrílico (10)



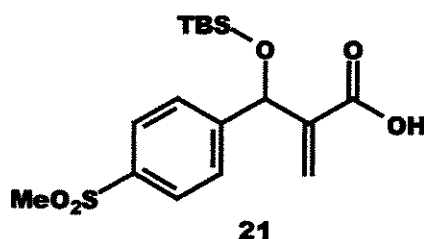
A uma solução de 1 mmol do composto 11 em 20 mL de CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (1:1) adicionou-se 10 mmols de LiOH. O sistema foi então mantido sob agitação magnética e à 40-50<sup>0</sup>C até desaparecimento total do material de partida. Para isolar a reação, ajustou-se o pH em torno de 7 através da adição de HCl 3 mol/L e, na seqüência, concentrou-se a fase reacional por meio de evaporação sob pressão reduzida. Prosseguindo o isolamento, lavou-se a fase aquosa com AcOEt (2x40 mL) e juntou-se as fases. A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O produto obtido apresentou um grau de pureza suficiente para permitir a sua utilização na etapa seguinte sem necessidade de purificação adicional. Rendimento: 96%.

**IV (filme, cm<sup>-1</sup>):** 837, 1088, 1257, 1350, 1523, 1697, 2858, 2931, 2954, 3078.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)** δ -0,02 (3H, s); 0,11 (3H, s); 0,90 (9H, s); 5,80 (1H, s); 6,18 (1H, s); 6,35 (1H, s); 7,70 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz); 8,20 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)** δ -5,05 (CH<sub>3</sub>); -5,02 (CH<sub>3</sub>); 18,5 (C); 25,8 (3CH<sub>3</sub>); 72,4 (CH); 123,6 (2 CH); 124,9 (CH<sub>2</sub>); 128,4 (2 CH); 144,0 (C); 147,7 (C); 150,9 (C); 166,2 (C).

## 5.7 Preparação do ácido metil 2-butil-dimetil-sililoxi (4-metil-sulfonil-fenil) metilacrílico (21)



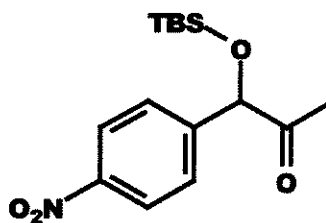
A uma solução de 1 mmol do composto **21** em 20 mL de CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (1:1) adicionou-se 10 mmols de LiOH. O sistema foi então mantido sob agitação magnética e em torno de 50-60<sup>0</sup>C até desaparecimento total do material de partida. Para isolar a reação, ajustou-se o pH em torno de 7 através da adição de HCl 3 mol/L e, na seqüência, concentrou-se a fase reacional por meio de evaporação sob pressão reduzida. Prosseguindo o isolamento, lavou-se a fase aquosa com AcOEt (2x40 mL) e juntou-se as fases. A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O produto obtido apresentou um grau de pureza suficiente para permitir a sua utilização na etapa seguinte sem necessidade de purificação adicional. Rendimento: 90%.

**IV (filme, cm<sup>-1</sup>):** 776, 836, 1087, 1150, 1254, 1303, 1694, 2857, 2929, 2955, 3484.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -0,09 (3H, s); 0,046 (3H, s); 0,86 (9H, s); 3,03 (3H, s); 5,63 (1H, s); 6,25 (1H, s); 6,44 (1H, s); 7,57 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz); 7,84 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -4,93 (2CH<sub>3</sub>); 18,1 (C); 25,6 (3CH<sub>3</sub>); 44,5 (CH<sub>3</sub>); 71,6 (CH); 127,0 (2 CH); 127,6 (CH<sub>2</sub>); 139,2 (2 CH); 142,3 (C); 148,6 (C); 169,5 (C); 171,0 (C).

### 5.8 Preparação do 1-butil-dimetil-sililoxi -1-(4-nitro-fenil) acetona (15)

**15**

À uma solução de 1 mmol do ácido **10** em acetona (0,15 mmol/1,5 mL) à temperatura de 0°C e sob agitação magnética, foram adicionados 2 mmols de Et<sub>3</sub>N anidra e 1,5 mmols de cloroformato de etila. A solução foi agitada à 0°C por 15 minutos e a formação do anidrido foi observada. Após esse período foram adicionados 1,5 mmols de NaN<sub>3</sub> dissolvidos na menor quantidade possível de H<sub>2</sub>O. A solução foi agitada por 50 minutos até que se observou o consumo do anidrido e a formação de uma mancha ligeiramente mais apolar correspondente a acilazida. A seguir, a mistura foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e a fase orgânica foi lavada com 10 mL de H<sub>2</sub>O destilada e 10 mL de solução saturada de NaCl. As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. Ao óleo obtido foi adicionado 10 mL de tolueno anidro e mantido sob refluxo por 1 hora. Na seqüência, evaporou-se o solvente e adicionou-se 10 mL de H<sub>2</sub>O destilada. Novamente submeteu-se o sistema à refluxo por um período de 2 horas. Então, a mistura foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e a fase orgânica foi lavada com 10 mL de solução saturada de NaCl. As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. A

purificação foi realizada em coluna de gel de sílica com uma mistura hexano:AcOEt 80:20. Rendimento: 60%.

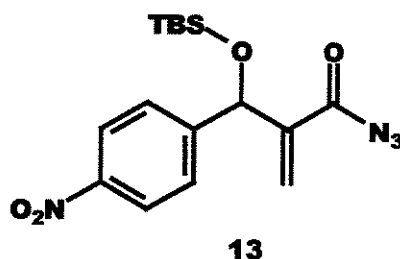
**IV (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 837, 1084, 1257, 1346, 1523, 1716, 2858, 2927, 2954.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  0,03 (3H, s); 0,12 (3H, s); 0,97 (9H, s); 2,14 (3H, s); 5,12 (1H, s); 7,62 (2H, d,  $^3J = 8,8$  Hz); 8,21 (2H, d,  $^3J = 8,8$  Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  -5,01 ( $\text{CH}_3$ ); -4,82 ( $\text{CH}_3$ ); 18,3 (C); 24,3 ( $\text{CH}_3$ ); 25,8 ( $3\text{CH}_3$ ); 80,6 (CH); 123,7 (2 CH); 126,5 (2CH); 145,7 (C); 147,7 (C); 207,6 (C).

**EM (70 eV, m/z, Alta Resolução):**  $M^{+}$  (calc.) = 308,15562;  $M^{+}$  (exp.) = 308,10154.

### 5.9 Preparação do 2-butil-dimetil-sililoxi (4-nitro-fenil) metil-2-propenoil azida (13)

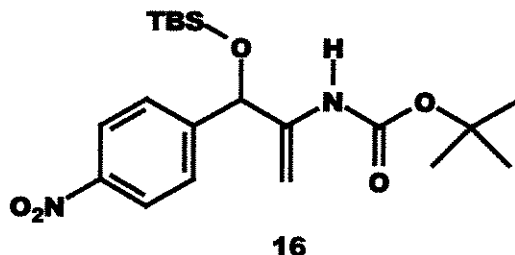


À uma solução de 1 mmol do ácido **10** em acetona (0,15 mmol/1,5 mL) à 0°C e sob agitação magnética, foram adicionados 2 mmols de Et<sub>3</sub>N anidra e 1,5 mmols de cloroformato de etila. A solução foi agitada à 0°C por 15 minutos e a formação do anidrido foi observada. Após esse período foram adicionados 1,5 mmols de NaN<sub>3</sub> dissolvidos na menor quantidade possível de H<sub>2</sub>O. A solução foi agitada por 50 minutos até que se observou o consumo do anidrido e a formação de uma mancha ligeiramente mais apolar correspondente a acilazida. A seguir, a mistura foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e a fase orgânica foi lavada com 10 mL de H<sub>2</sub>O destilada e 10 mL de solução saturada de NaCl. As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. Rendimento: 80%.

**IV (filme, cm<sup>-1</sup>):** 841, 1014, 1095, 1257, 1346, 1469, 1523, 1604, 1720, 2854, 2927, 2954.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)** δ -0,28 (3H, s); 0,12 (3H, s); 0,78 (9H, s); 5,55 (1H, s); 5,88 (1H, m); 6,02 (1H, m); 7,09 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz); 7,72 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz).

**5.10 Preparação do {1-[(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-(4-nitro-fenil)-metil]-vinil}-ácido carbâmico *tert*-butil éster (16)**



À uma solução de 1 mmol do ácido 10 em acetona (0,15 mmol/1,5 mL) à temperatura de 0°C e sob agitação magnética, foram adicionados 2 mmols de Et<sub>3</sub>N anidra e 1,5 mmols de cloroformato de etila. A solução foi agitada à 0°C por 15 minutos e a formação do anidrido foi observada. Após esse período foram adicionados 1,5 mmols de NaN<sub>3</sub> dissolvidos na menor quantidade possível de H<sub>2</sub>O. A solução foi agitada por 50 minutos até que se observou o consumo do anidrido e a formação de uma mancha ligeiramente mais apolar correspondente a acilazida. A seguir, a mistura foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e a fase orgânica foi lavada com 10 mL de H<sub>2</sub>O destilada e 10 mL de solução saturada de NaCl. As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. Ao óleo obtido foi adicionado 10 mL de tolueno anidro e mantido sob refluxo por 1 hora. Na seqüência, evaporou-se o solvente e adicionou-se 10 mL de *t*-BuOH seco. Novamente submeteu-se o sistema à refluxo por um período de 15 horas. Então, a mistura foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e a fase orgânica foi lavada com 20 mL de H<sub>2</sub>O destilada e 20 mL de solução saturada de NaCl. As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio e evaporada sob

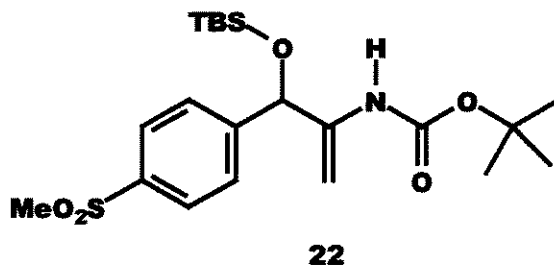
pressão reduzida. A purificação foi realizada em coluna de gel de sílica com uma mistura hexano:AcOEt 95:5. Rendimento: 40%.

**IV (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 781, 841, 860, 1080, 1159, 1346, 1523, 1736, 2858, 2929, 2954, 3429.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )**  $\delta$  0,11 (3H, s); 0,16 (3H, s); 0,96 (9H, s); 1,37 (9H, s); 4,88 (1H, s); 5,48 (1H, s); 5,57 (1H, s); 6,94 (1H, s, trocável com  $\text{D}_2\text{O}$ ); 7,76 (2H, d,  $^3J = 7,7$  Hz); 8,22 (2H, d,  $^3J = 7,7$  Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )**  $\delta$  -5,5 ( $\text{CH}_3$ ); -5,4 ( $\text{CH}_3$ ); 18,2 (C); 25,5 (3 $\text{CH}_3$ ); 27,7 (3 $\text{CH}_3$ ); 75,2 (CH); 79,4 (C); 95,5 ( $\text{CH}_2$ ); 123,3 (2 CH); 127,1 (2 CH); 142,8 (C); 147,5 (C); 149,7 (C); 152,8 (C).

**5.11 Preparação do {1-[(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-(4-metil-sulfonil-fenil)-metil]-vinil}-ácido carbâmico *tert*-butil éster (22)**



À uma solução de 1 mmol do ácido **21** em acetona (0,15 mmol/1,5 mL) à temperatura de 0°C e sob agitação magnética, foram adicionados 2 mmols de Et<sub>3</sub>N anidra e 1,5 mmols de cloroformato de etila. A solução foi agitada à 0°C por 15 minutos e a formação do anidrido foi observada. Após esse período foram adicionados 1,5 mmols de NaN<sub>3</sub> dissolvidos na menor quantidade possível de H<sub>2</sub>O. A solução foi agitada por 50 minutos até que se observou o consumo do anidrido e a formação de uma mancha ligeiramente mais apolar correspondente a acilazida. A seguir, a mistura foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e a fase orgânica foi lavada com 10 mL de H<sub>2</sub>O destilada e 10 mL de solução saturada de NaCl. As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. Ao óleo obtido foi adicionado 10 mL de tolueno anidro e mantido sob refluxo por 1 hora. Na seqüência, evaporou-se o solvente e adicionou-se 10 mL de *t*-BuOH seco. Novamente submeteu-se o sistema à refluxo por um período de 15 horas. Então, a mistura foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e a fase orgânica foi lavada com 20 mL de H<sub>2</sub>O destilada e 20 mL de solução saturada de NaCl. As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio e evaporada sob

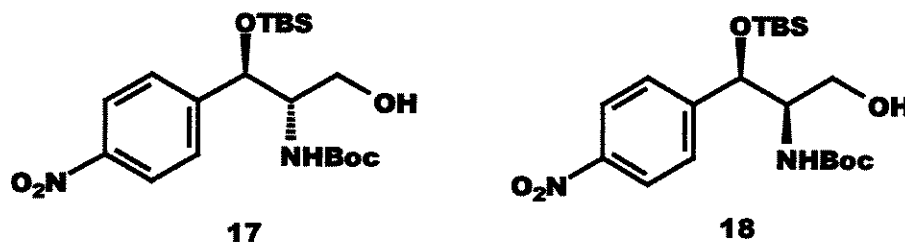


pressão reduzida. A purificação foi realizada em coluna de gel de sílica com uma mistura hexano:AcOEt 95:5. Rendimento: 40%.

**IV (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 839, 860, 1090, 1151, 1313, 1504, 1732, 2858, 2929, 2954, 3345, 3429.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )  $\delta$**  0,11 (3H, s); 0,16 (3H, s); 0,96 (9H, s); 1,38 (9H, s); 3,12 (s 3H); 4,86 (1H, s); 5,48 (1H, s); 5,54 (1H, s); 6,88 (1H, s, trocável com  $\text{D}_2\text{O}$ ); 7,75 (2H, d,  $^3J = 8,8$  Hz); 7,92 (2H, d,  $^3J = 8,8$  Hz).

**5.12 Preparação dos compostos (1R,2S)-2-(*tert*-butoxamida)-1-(4-nitrofenil)-1-(*n*-butil-dimetil-sililoxi)-3-propanol (17) e (1R,2R)-2-(*tert*-butoxamida)-1-(4-nitrofenil)-1-(*n*-butil-dimetil-sililoxi)-3-propanol (18)**



À uma solução de 1mmol do ene-carbamato **16** em THF (1 mmol / 8 mL) à 0°C, sob atmosfera inerte e agitação magnética, foram adicionados lentamente 5 mmols de  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$  (solução 1 mol/L em THF). Após o término da adição da borana o banho de gelo foi removido e a solução formada foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. Após esse período, a solução foi novamente resfriada à 0 °C e 5 mL de solução de NaOH 3 mol/L foram adicionados gota a gota seguidos de 5 mL de  $\text{H}_2\text{O}_2$  30%. A mistura foi agitada a 0 °C por 45 min e a temperatura ambiente por mais 45 min. Logo depois, 10 mL de uma solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  foram adicionados e a mistura foi transferida para um funil de separação contendo 100 mL de acetato de etila. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  destilada e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. A purificação foi realizada em coluna de gel de sílica com uma mistura hexano:AcOEt 70:30. Rendimento: 60%.

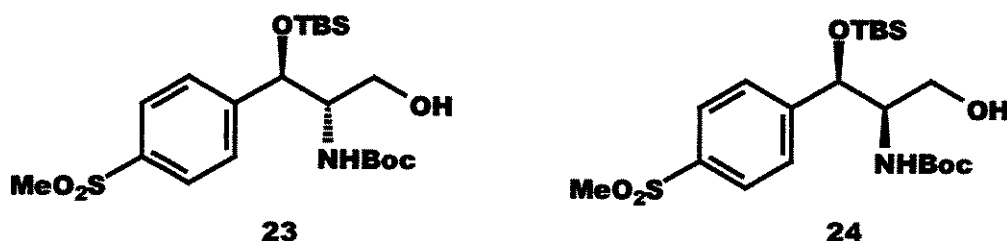
**IV (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) diast. anti:** 703, 839, 1086, 1347, 1522, 1670, 2856, 2932, 3250, 3361; **diast. syn:** 780, 838, 1085, 1347, 1688, 2860, 2933, 3257, 3386.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )  $\delta$  diast. anti:** -0,12 (3H, s); 0,12 (3H, s); 0,92 (9H, s); 1,27 (9H, s); 3,62 (2H, m); 3,75 (1H, m); 3,83 (1H, m); 5,07 (1H, m); 5,77 (1H, m); 7,69 (2H, d,  $^3J = 8,8$  Hz); 8,22 (2H, d,  $^3J = 8,8$  Hz); **diast. syn:** -0,09 (3H, s); 0,14 (3H, s); 0,93 (9H, s); 1,27 (9H, s); 3,60 (2H, m); 3,78 (1H, m); 3,98 (1H, m); 5,27 (1H, m); 5,65 (1H, m); 7,67 (2H, d,  $^3J = 8,1$  Hz); 8,21 (2H, d,  $^3J = 8,1$  Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )  $\delta$  diast. anti:** -10,0 ( $\text{CH}_3$ ); -9,6 ( $\text{CH}_3$ ); 13,6 (C); 21,1 ( $3\text{CH}_3$ ); 23,4 ( $3\text{CH}_3$ ); 54,6 (CH); 55,9 ( $\text{CH}_2$ ); 69,7 (CH); 73,7 (C); 118,7 (2 CH); 123,9 (2 CH); 143,1 (C); 146,4 (C); 151,0 (C); **diast. syn:** -9,9 ( $\text{CH}_3$ ); -9,5 ( $\text{CH}_3$ ); 13,7 (C); 21,2 ( $3\text{CH}_3$ ); 23,4 ( $3\text{CH}_3$ ); 54,1 (CH); 56,9 ( $\text{CH}_2$ ); 67,9 (CH); 73,7 (C); 118,5 (2 CH); 123,3 (2 CH); 142,8 (C); 146,4 (C); 150,8 (C).

**EM (70 eV,  $m/z$ , Alta Resolução):**  $M^{+*}(\text{calc.}) = 426,21862$ ;  $M^{+*}(\text{exp.}) = 426,21743$  (diast. anti) e 426,22086 (diast. syn).

**5.13 Preparação dos compostos (1R,2S)-2-(*tert*-butoxamida)-1-(4-metil-sulfonil-fenil)-1-(butil-dimetil-sililoxi)-3-propanol (23) e (1R,2R)-2-(*tert*-butoxamida)-1-(4-metil-sulfonil-fenil)-1-(butil-dimetil-sililoxi)-3-propanol (24)**



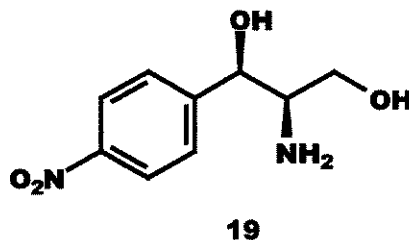
À uma solução de 1mmol do ene-carbamato **22** em THF (1 mmol / 8 mL) à 0°C, sob atmosfera inerte e agitação magnética, foram adicionados lentamente 5 mmols de  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$  (solução 1 mol/L em THF). Após o término da adição da borana o banho de gelo foi removido e a solução formada foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. Após esse período, a solução foi novamente resfriada à 0 °C e 5 mL de solução de NaOH 3 mol/L foram adicionados gota a gota seguidos de 5 mL de  $\text{H}_2\text{O}_2$  30%. A mistura foi agitada a 0 °C por 45 min e a temperatura ambiente por mais 45 min. Logo depois, 10 mL de uma solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  foram adicionados e a mistura foi transferida para um funil de separação contendo 100 mL de acetato de etila. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  destilada e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. A purificação foi realizada em coluna de gel de sílica com uma mistura hexano:AcOEt 60:40. Rendimento: 60%.

**IV (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ) diast. anti:** 562, 775, 1088, 1152, 1307, 1549, 1673, 2858, 2929, 3246, 3380; **diast. syn:** 551, 859, 1086, 1149, 1312, 1547, 1688, 2859, 2961, 3258, 3383.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  diast. anti:** -0,12 (3H, s); 0,08 (3H, s); 0,90 (9H, s); 1,42 (9H, s); 3,10 (3H, s); 3,43 (2H, m); 3,61 (1H, m); 3,77 (1H, m); 5,20 (1H, s); 5,43 (1H, m); 7,60 (2H, d,  $^3J = 8,0$  Hz); 7,90 (2H, d,  $^3J = 8,0$  Hz); **diast. syn:** -0,16 (3H, s); 0,07 (3H, s); 0,90 (9H, s); 1,30 (9H, s); 3,02 (3H, s); 3,61 (2H, m); 3,72 (2H, m); 4,92 (1H, m); 5,10 (1H, m); 7,52 (2H, d,  $^3J = 7,3$  Hz); 7,88 (2H, d,  $^3J = 7,3$  Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  diast. anti:** -5,2 ( $\text{CH}_3$ ); -4,8 ( $\text{CH}_3$ ); 18,1 (C); 25,8 ( $3\text{CH}_3$ ); 28,4 ( $3\text{CH}_3$ ); 44,5 ( $\text{CH}_3$ ); 56,8 (CH); 60,7 ( $\text{CH}_2$ ); 76,3 (CH); 79,8 (C); 126,9 (2 CH); 127,2 (2 CH); 139,5 (C); 147,6 (C); 155,3 (C); **diast. syn:** -5,1 ( $\text{CH}_3$ ); -4,5 ( $\text{CH}_3$ ); 18,2 (C); 25,9 ( $3\text{CH}_3$ ); 28,3 ( $3\text{CH}_3$ ); 44,5 ( $\text{CH}_3$ ); 58,3 (CH); 62,3 ( $\text{CH}_2$ ); 72,4 (CH); 79,8 (C); 127,0 (2 CH); 127,3 (2 CH); 139,3 (C); 148,4 (C); 155,6 (C).

#### 5.14 Preparação do (1*R*,2*R*)-2-amino-1-(4-nitro-fenil)propano-1,3-diol (**19**)



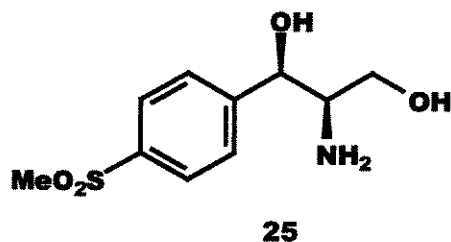
A uma solução de 0,05 mmol do diastereoisômero **18** em 1 mL de AcOEt, à temperatura ambiente e agitação magnética, foi adicionado 1 mL de HCl 6 mol/L. Após 3hs, a solução foi transferida para um funil de separação e lavada com éter etílico (1x30 mL). Na seqüência, resfriou-se a fase aquosa à 0°C e, através da adição de NaHCO<sub>3</sub> sólido, o pH foi ajustado em torno de 7-8. A fase aquosa neutralizada foi então transferida para um funil de separação e lavada (sem agitação) com AcOEt (1x30 mL). Depois, sucessivas lavagens da fase aquosa foram realizadas (5x30 mL) (agora com agitação). As fases orgânicas provenientes das lavagens foram combinadas, secas sob sulfato de sódio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação foi realizada dissolvendo-se o produto isolado em água e adicionando-se a solução resultante numa coluna com uma pequena camada de Dowex previamente tratada com HCl 10%. Após sucessivas lavagens com H<sub>2</sub>O destilada, adicionou-se 40 mL de NH<sub>4</sub>OH 5%. Por fim, concentrou-se a solução de NH<sub>4</sub>OH sob pressão reduzida. Rendimento: 98%.

**IV (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 855, 1047, 1353, 1515, 1603, 2902, 2985, 3283, 3407.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )  $\delta$**  3,10 (1H, m); 3,76 (2H, m); 4,81 (1H, m); 7,67 (2H, m); 8,20 (2H, m).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )  $\delta$**  54,7 (CH); 63,9 ( $\text{CH}_2$ ); 75,0 (CH); 118,9 (2 CH); 122,6 (2 CH); 142,9 (C); 147,4 (C).

### 5.15 Preparação do (1*R*,2*R*)-2-amino-1-(4-metil-sulfonil-fenil)propano-1,3-diol (25)



A uma solução de 0,05 mmol do diastereoisômero **24** em 1 mL de AcOEt, à temperatura ambiente e agitação magnética, foi adicionado 1 mL de HCl 6 mol/L. Após 3hs, a solução foi transferida para um funil de separação e lavada com éter etílico (1x30 mL). Na seqüência, resfriou-se a fase aquosa à 0°C e, através da adição de NaHCO<sub>3</sub> sólido, o pH foi ajustado em torno de 7-8. A fase aquosa neutralizada foi então transferida para um funil de separação e lavada (sem agitação) com AcOEt (1x30 mL). Depois, sucessivas lavagens da fase aquosa foram realizadas (5x30 mL) (agora com agitação). As fases orgânicas provenientes das lavagens foram combinadas, secas sob sulfato de sódio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação foi realizada dissolvendo-se o produto isolado em água e adicionando-se a solução resultante numa coluna com uma pequena camada de Dowex previamente tratada com HCl 10%. Após sucessivas lavagens com H<sub>2</sub>O destilada, adicionou-se 40 mL de NH<sub>4</sub>OH 5%. Por fim, concentrou-se a solução de NH<sub>4</sub>OH sob pressão reduzida. Rendimento: 90%.

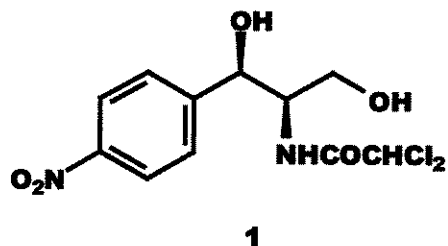


**IV (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 772, 961, 1088, 1147, 1296, 1406, 2929, 3362.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )  $\delta$**  3,30 (1H, s); 3,32 (3H, s); 3,97 (2H, m); 4,99 (1H, m); 7,87 (2H, m); 8,12 (2H, m).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )  $\delta$**  39,3 ( $\text{CH}_3$ ); 54,6 (CH); 63,8 ( $\text{CH}_2$ ); 75,1 (CH); 122,4 (2 CH); 122,8 (2 CH); 135,7 (C); 143,9 (C).

**5.16 Preparação do *N*1-[(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-hidroxi-metil-2-(4-nitro-fenil)etil]-2,2-dicloroacetamida (1)**



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,1 mmol do amino-diol **19** e 10 mL de dicloroacetato de metila. A solução resultante foi mantida sob refluxo por 3 horas. Após esse período, a reação foi resfriada a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado em coluna de gel de sílica com uma mistura acetona:AcOEt 10:90. Rendimento: 79%.

**IV (filme, cm<sup>-1</sup>):** 811, 1044, 1348, 1518, 1678, 2856, 2924, 3390.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)** δ 3,76 (2H, m); 4,17 (1H, m); 4,30 (1H, m); 5,25 (1H, s); 5,33 (1H, s); 6,35 (1H, s); 7,55 (1H, m); 7,70 (2H, d, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz); 8,18 (2H, d, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz).

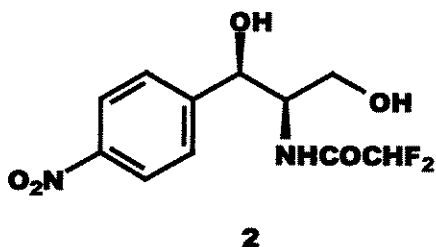
**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)** δ 52,8 (CH); 57,1 (CH<sub>2</sub>); 62,3 (CH); 66,0 (CH); 118,5 (2 CH); 122,8 (2 CH); 142,7 (C); 146,0 (C); 159,2 (C).

**EM (CID, m/z.):** MH<sup>+</sup> (calc.) = 323; MH<sup>+</sup> (exp.) = 323.

**Ponto de Fusão:** 150,5 – 151,5 °C (lit. <sup>39</sup>); 151 °C (exp.)

<sup>39</sup> Al-Badr, A. A.; El-Obeid, H. A. *Analytical Profiles of Drugs Substances* 1986, vol. 15.

**5.17 Preparação do *N*1-[(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-hidroxi-metil-2-(4-nitro-fenil)etil]-2,2-difluoroacetamida (2)**



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,1 mmol do amino-diol **19** e 10 mL de difluoroacetato de metila. A solução resultante foi mantida sob refluxo por 4 horas. Após esse período, a reação foi resfriada a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado em coluna de gel de sílica com uma mistura acetona:AcOEt 10:90. Rendimento: 85%.

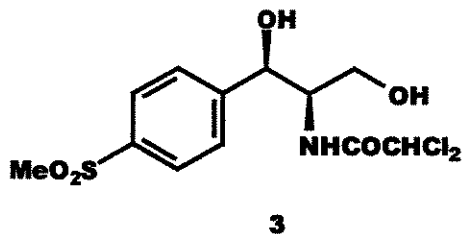
**IV (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 851, 1070, 1349, 1518, 1690, 2859, 2924, 3787.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )**  $\delta$  3,78 (2H, m); 4,06 (1H, m); 4,25 (1H, m); 5,33 (2H, s); 6,08 (1H, t,  $^2J = 54,2$  Hz); 7,56 (1H, m); 7,71 (2H, d,  $^3J = 8,8$  Hz); 8,21 (2H, d,  $^3J = 8,8$  Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )**  $\delta$  57,0 (CH); 61,8 ( $\text{CH}_2$ ); 70,9 (CH); 109,0 (t, CH); 123,4 (2 CH); 127,6 (2 CH); 147,5 (C); 150,8 (C); 162,6 (C).

**EM (CID, m/z):**  $\text{MH}^+$  (calc.) = 291;  $\text{MH}^+$  (exp.) = 291.

### 5.18 Preparação do *N*1-[(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-hidroxi-metil-2-(4-metil-sulfonil-phenil)etil]-2,2-dicloroacetamida (3)



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,1 mmol do amino-diol **25** e 10 mL de dicloroacetato de metila. A solução resultante foi mantida sob refluxo por 1 hora. Após esse período, a reação foi resfriada a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado em coluna de gel de sílica com uma mistura acetona:AcOEt 10:90. Rendimento: 65%.

**IV (filme, cm<sup>-1</sup>):** 816, 1062, 1145, 1288, 1343, 1523, 1675, 2853, 2922, 3396.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)** δ 3,09 (3H, s); 3,76 (2H, m); 4,07 (1H, m); 4,17 (1H, m); 5,31 (1H, s); 6,21 (1H, s); 6,39 (1H, s); 7,56 (1H, m); 7,70 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz); 7,90 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz).

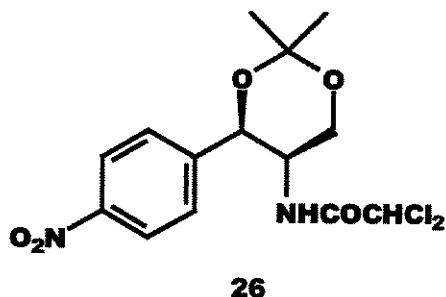
**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)** δ 39,3 (CH<sub>3</sub>); 52,7 (CH); 56,9 (CH<sub>2</sub>); 62,3 (CH); 66,1 (CH); 122,5 (4 CH); 135,7 (C); 144,2 (C); 159,0 (C).

**EM (CID, m/z):** MH<sup>+</sup> (calc.) = 356; MH<sup>+</sup> (exp.) = 356.

**Ponto de Fusão:** 163 – 167 °C (lit. <sup>40</sup>); 166 °C (exp.)

<sup>40</sup> Indrayanto, G.; Trisna, D. L.; Santosa, M. H.; Handajani, R.; Agustono, T.; Sucipto, P. *Analytical Profiles of Drugs Substances 1993*, vol. 22.

**5.19 Preparação do *N*1-[(5*S*,4*R*)-2,2-dimetil-4-(4-nitro-fenil)-1,3-dioxan-5-il]-2,2-dicloroacetamida (26)**



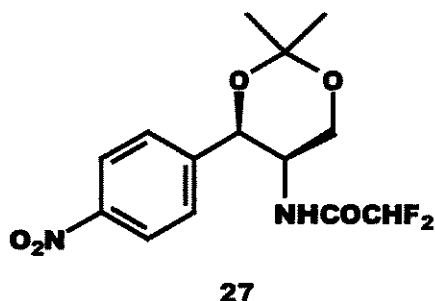
À uma solução de 1 mmol do cloranfenicol **1** em 2,2-dimetoxipropano (0,1 mmol/1,0 mL) à temperatura ambiente, sob atmosfera inerte e agitação magnética, foram adicionados 0,1 mmols de ácido canforsulfônico. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas até total consumo do antibiótico. Após esse período, concentrou-se o meio reacional sob pressão reduzida, e o bruto reacional foi purificado em coluna de gel de sílica com uma mistura de hexano:AcOEt 80:20. Rendimento: 22%.

**IV (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 810, 1042, 1345, 1520, 1679, 2855, 2929.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )  $\delta$**  1,25 (6H, s); 3,01 (2H, m); 3,48 (1H, m); 3,95 (1H, m); 5,86 (1H, s); 7,53 (2H, m); 7,69 (1H, m); 7,72 (2H, m).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )  $\delta$**  19,1 ( $\text{CH}_3$ ); 29,6 ( $\text{CH}_3$ ); 38,7 (CH); 68,1 ( $\text{CH}_2$ ); 71,7 (CH); 96,1 (CH); 104,6 (C); 128,8 (2 CH); 130,9 (2 CH); 144,3 (C); 147,2 (C); 167,6 (C).

**5.20 Preparação do *N*1-[(5*S*,4*R*)-2,2-dimetil-4-(4-nitro-fenil)-1,3-dioxan-5-il]-2,2-difluoroacetamida (27)**



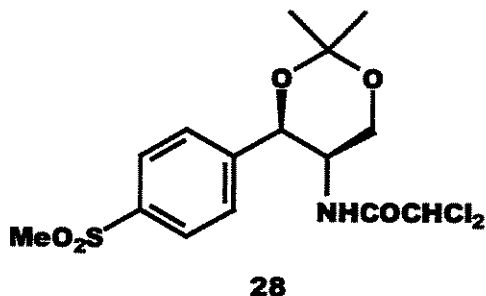
À uma solução de 1 mmol do fluoranfenicol **2** em 2,2-dimetoxipropano (0,1 mmol/1,0 mL) à temperatura ambiente, sob atmosfera inerte e agitação magnética, foram adicionados 0,1 mmols de ácido canforsulfônico. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas até total consumo do antibiótico. Após esse período, concentrou-se o meio reacional sob pressão reduzida, e o bruto reacional foi purificado em coluna de gel de sílica com uma mistura de hexano:AcOEt 80:20. Rendimento: 14%.

**IV (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 807, 1050, 1344, 1519, 1680, 2855, 2928.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )**  $\delta$  1,25 (6H, s); 3,01 (2H, m); 3,49 (1H, m); 3,66 (1H, m); 4,08 (1H, t,  $^2J = 54,2$  Hz); 7,53 (2H, d,  $^3J = 7,3$  Hz); 7,70 (2H, d,  $^3J = 7,3$  Hz); 7,73 (1H, m).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ )**  $\delta$  19,1 ( $\text{CH}_3$ ); 29,8 ( $\text{CH}_3$ ); 38,6 (CH); 68,2 ( $\text{CH}_2$ ); 71,7 (CH); 104,7 (C); 116,8 (t, CH); 128,7 (2 CH); 130,9 (2 CH); 132,3 (C); 134,6 (C); 167,8 (C).

**5.21 Preparação do N1-[(5S,4R)-2,2-dimetil-4-(4-metil-sulfonil-fenil)-1,3-dioxan-5-il]-2,2-dicloroacetamida (28)**



À uma solução de 1 mmol do tianfenicol **3** em 2,2-dimetoxipropano (0,1 mmol/1,0 mL) à temperatura ambiente, sob atmosfera inerte e agitação magnética, foram adicionados 0,1 mmols de ácido canforsulfônico. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas até total consumo do antibiótico. Após esse período, concentrou-se o meio reacional sob pressão reduzida, e o bruto reacional foi purificado em coluna de gel de sílica com uma mistura de hexano:AcOEt 70:30. Rendimento: 48%.

**IV (filme, cm<sup>-1</sup>):** 810, 1050, 1345, 1517, 1679, 2853, 2929.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)** δ 1,25 (6H, s); 3,01 (2H, m); 3,48 (1H, m); 3,95 (1H, m); 4,09 (1H, s); 7,12 (1H, m); 7,53 (2H, m); 7,72 (2H, m).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)** δ 19,1 (CH<sub>3</sub>); 29,8 (CH<sub>3</sub>); 31,9 (CH<sub>3</sub>); 38,8 (CH); 68,2 (CH<sub>2</sub>); 71,8 (CH); 104,7 (C); 114,3 (CH); 128,8 (2 CH); 130,9 (2 CH); 132,3 (C); 123,4 (C); 167,8 (C).

## **6. Espectros**

---



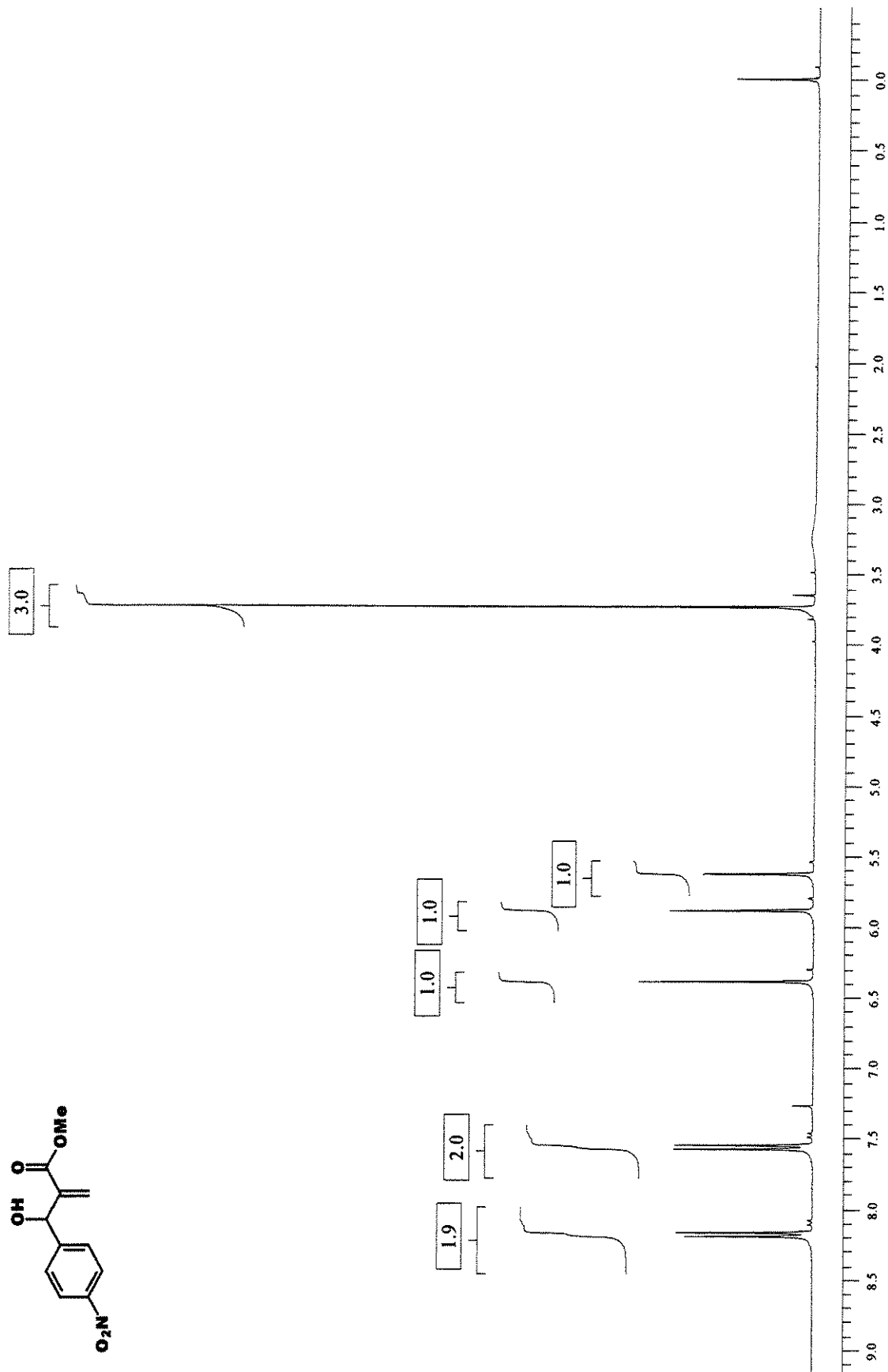
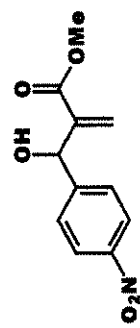


Figura 23 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 6.

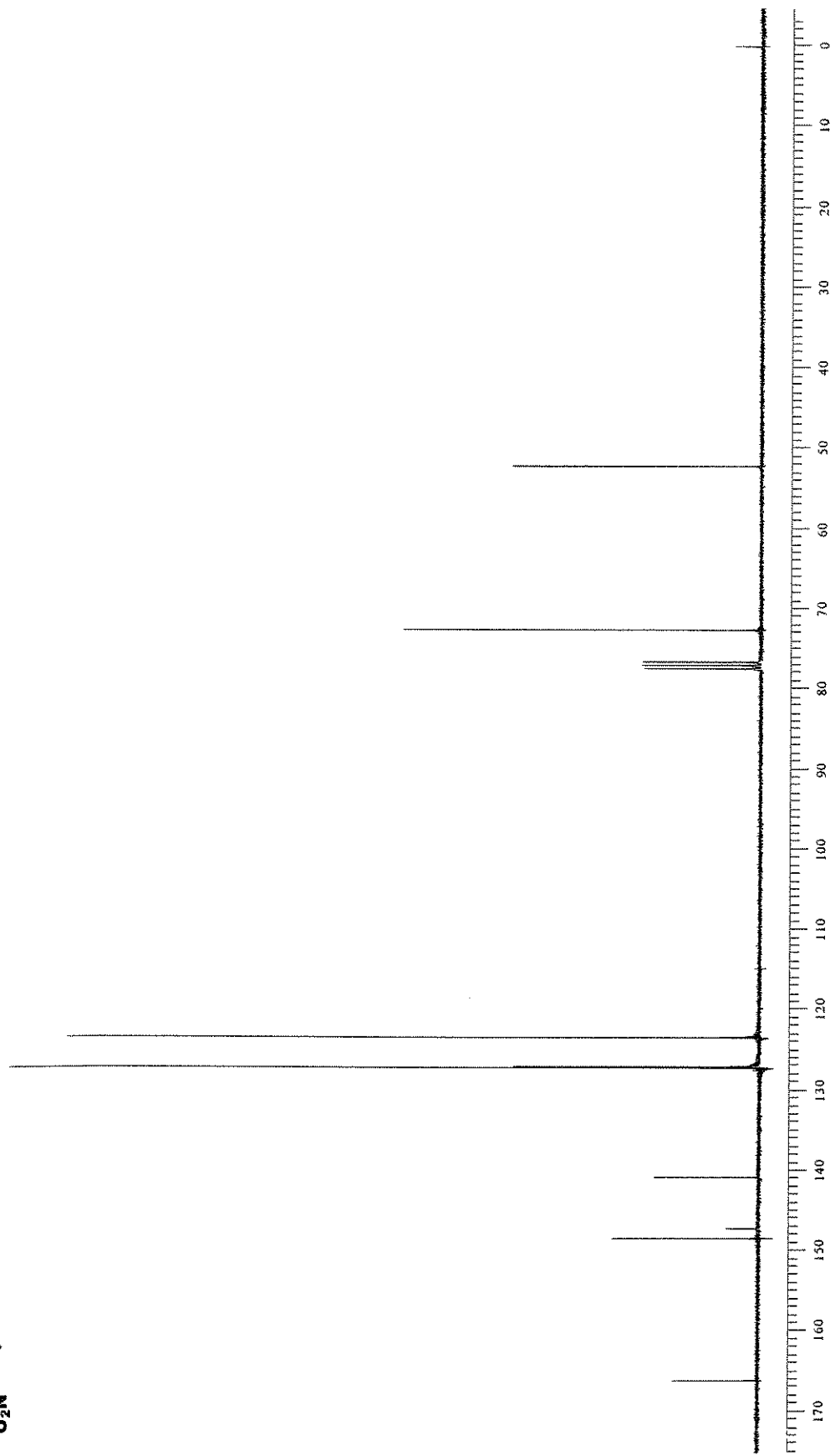
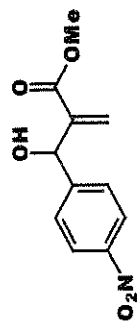


Figura 24 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 6.

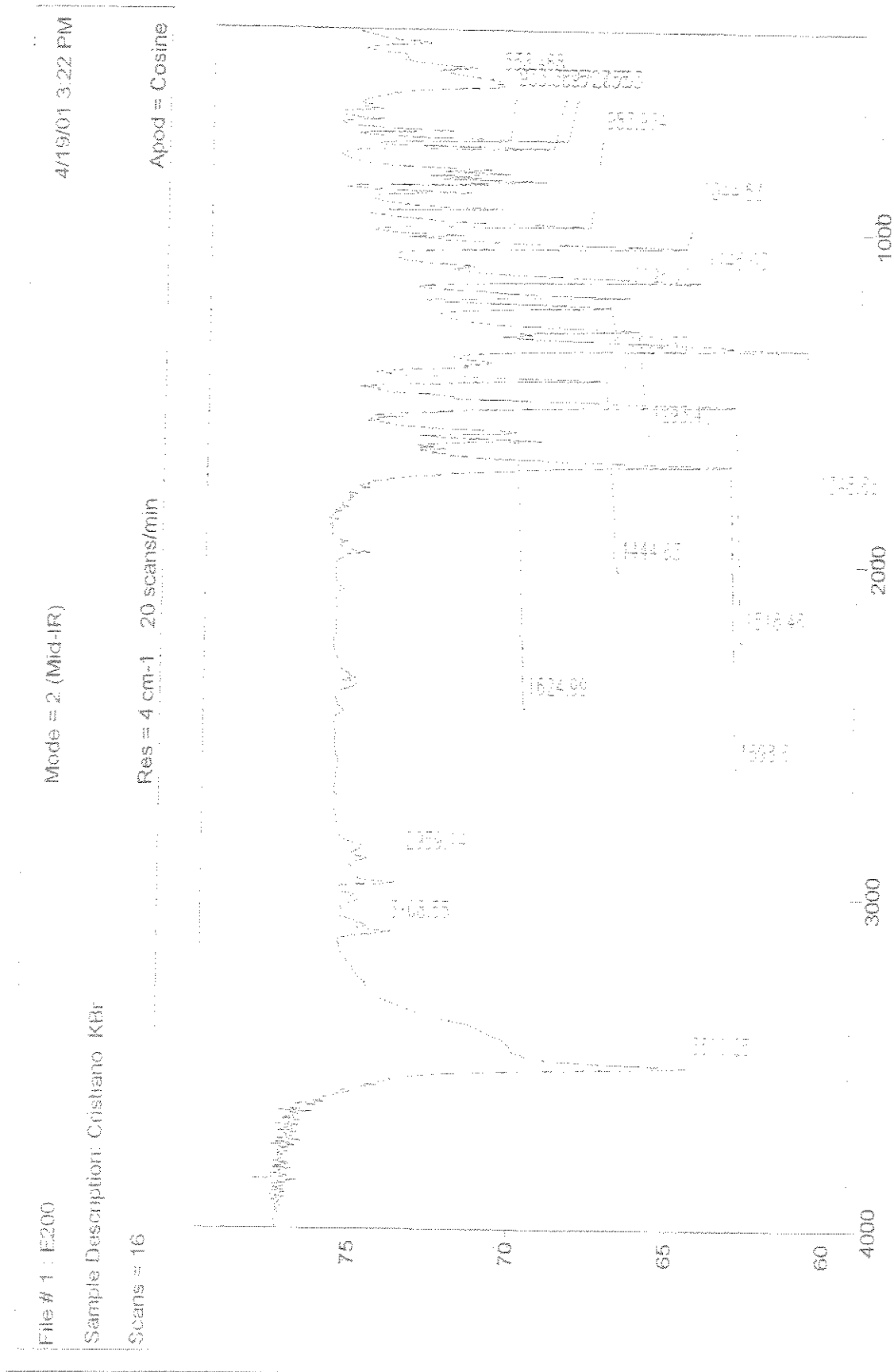


Figura 25 – Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 6.

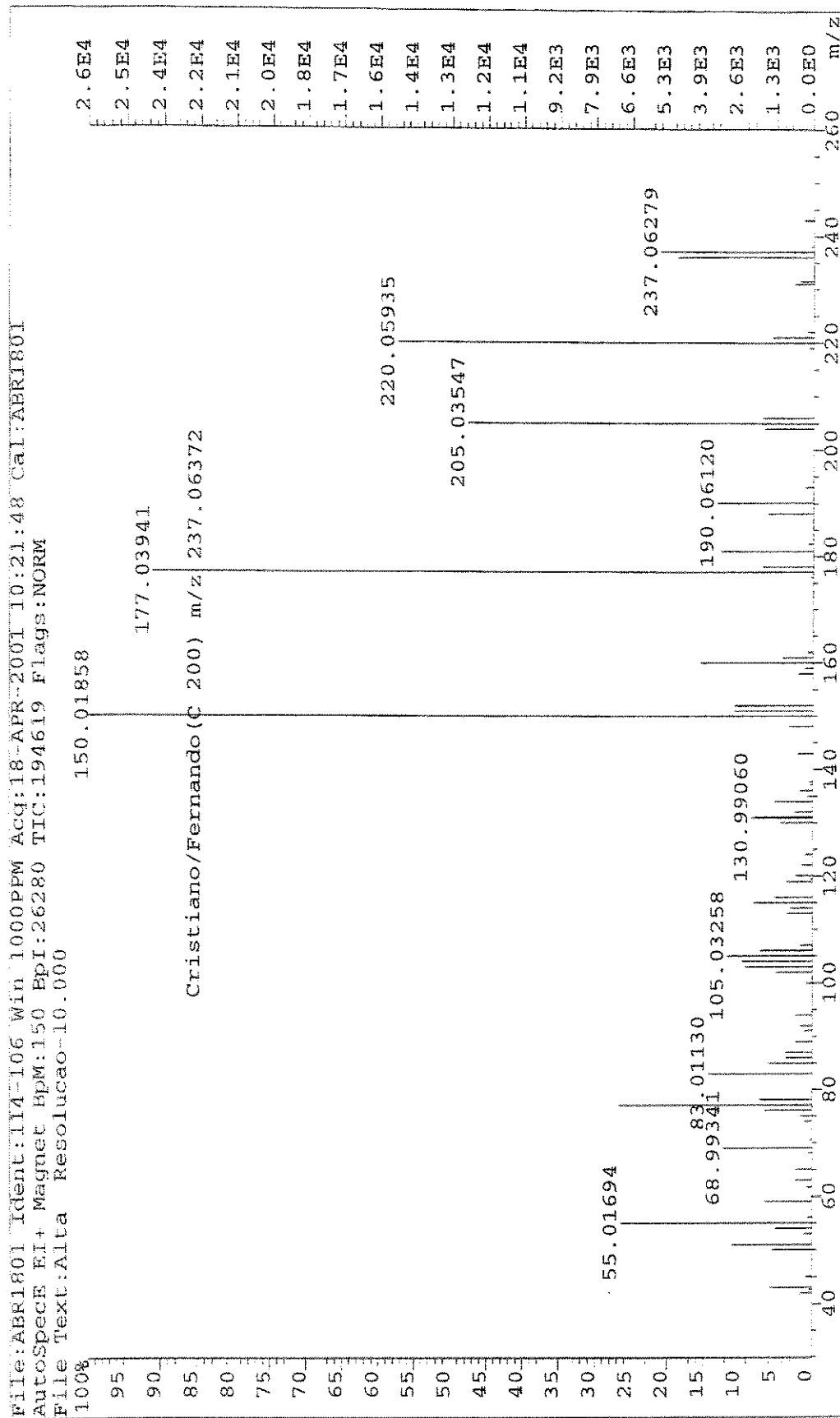


Figura 26 – Espectro de Massas (70 eV) do composto 6.

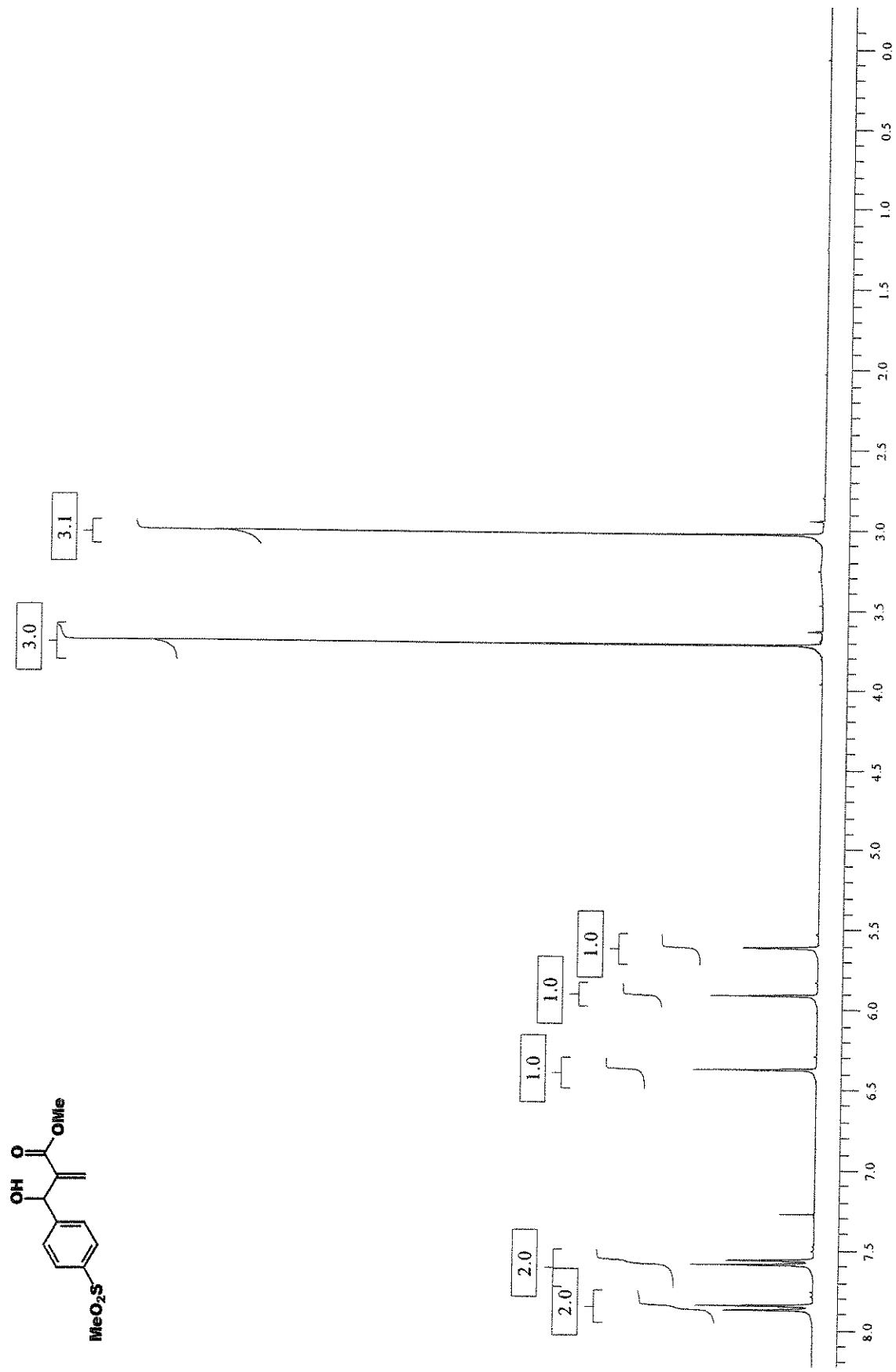


Figura 27 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 8.

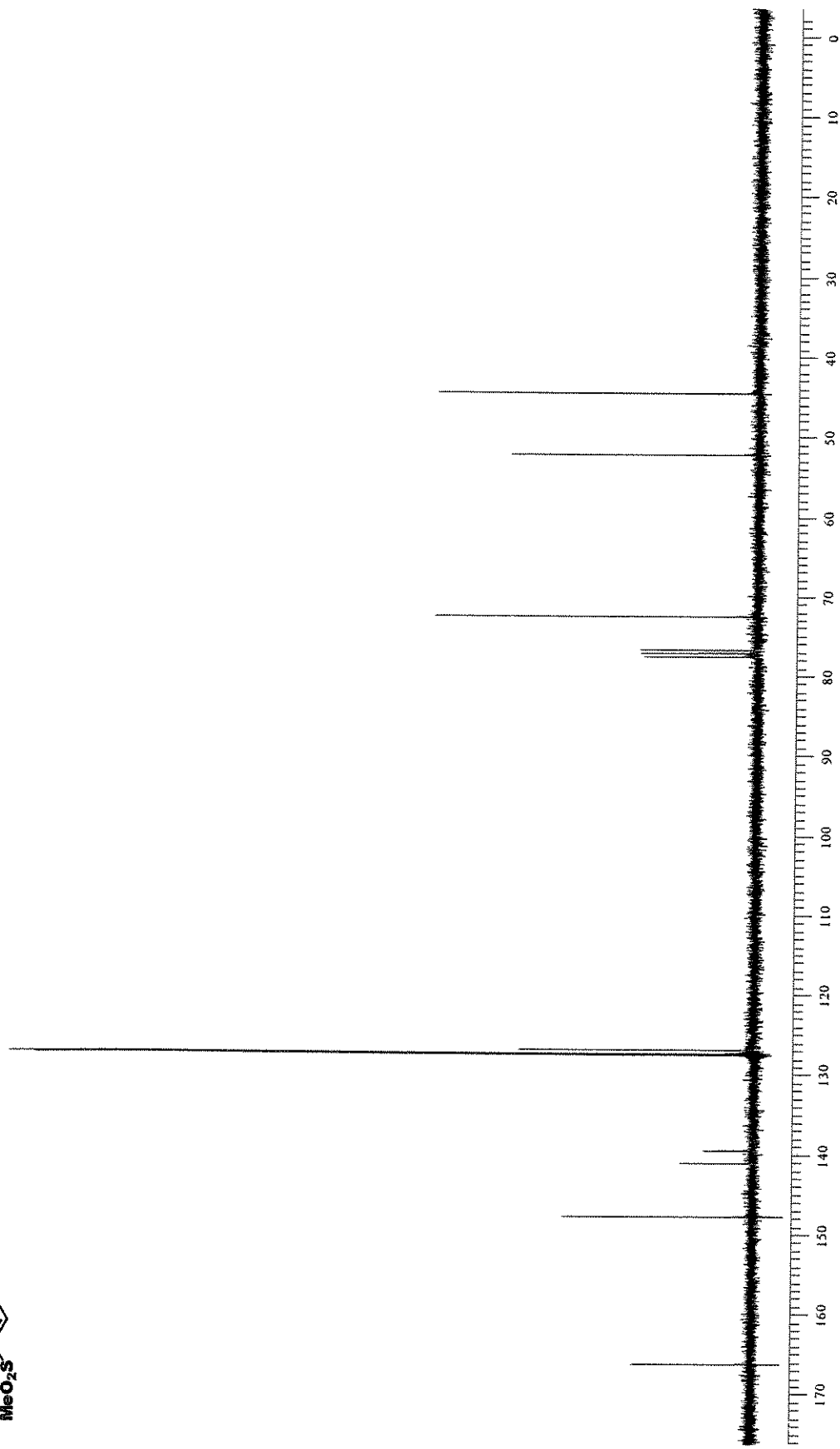
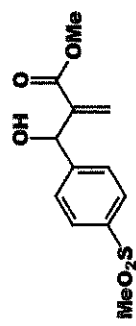


Figura 28 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 8.

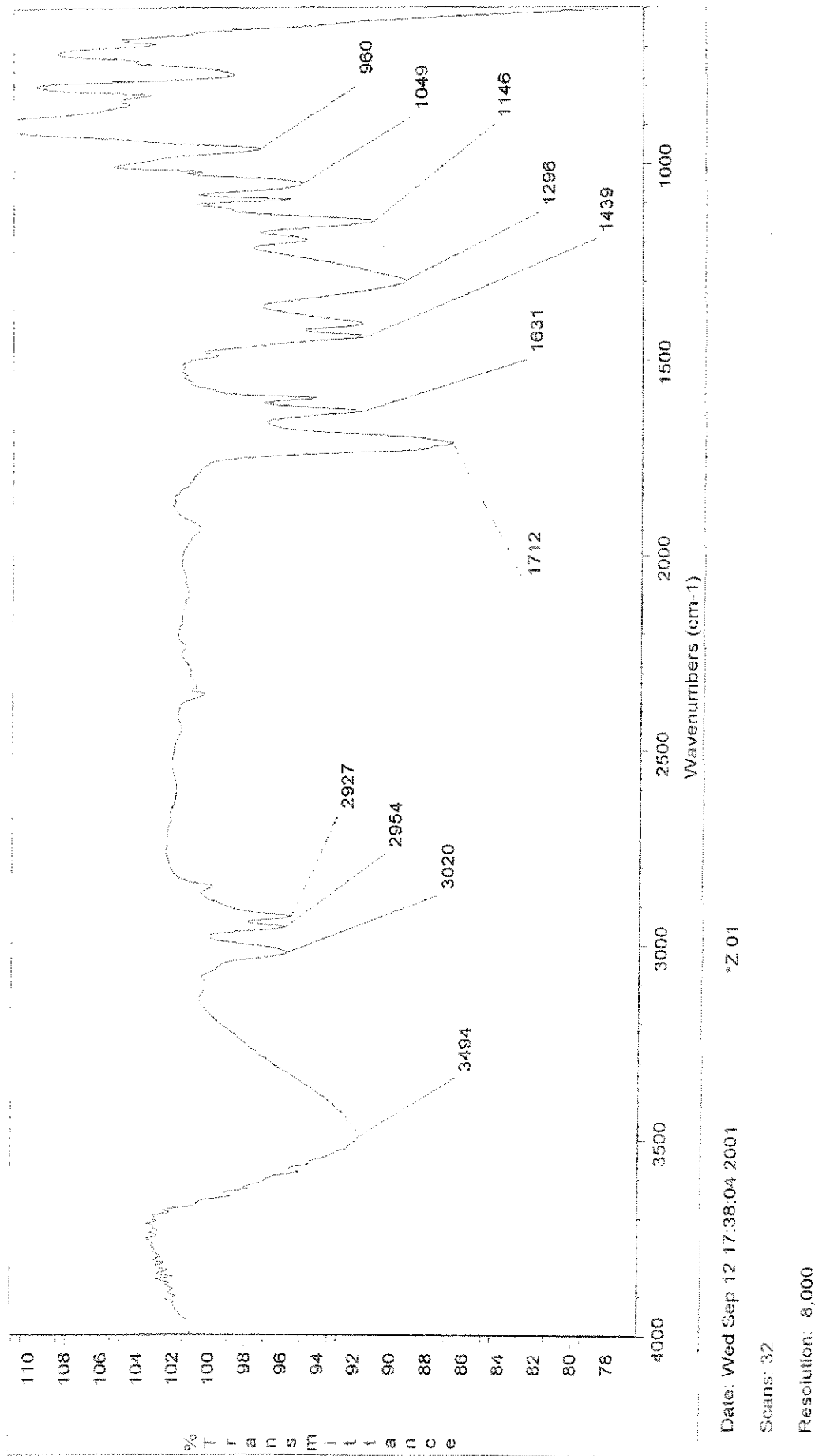


Figura 29— Espectro de IV (filme) do composto 8.

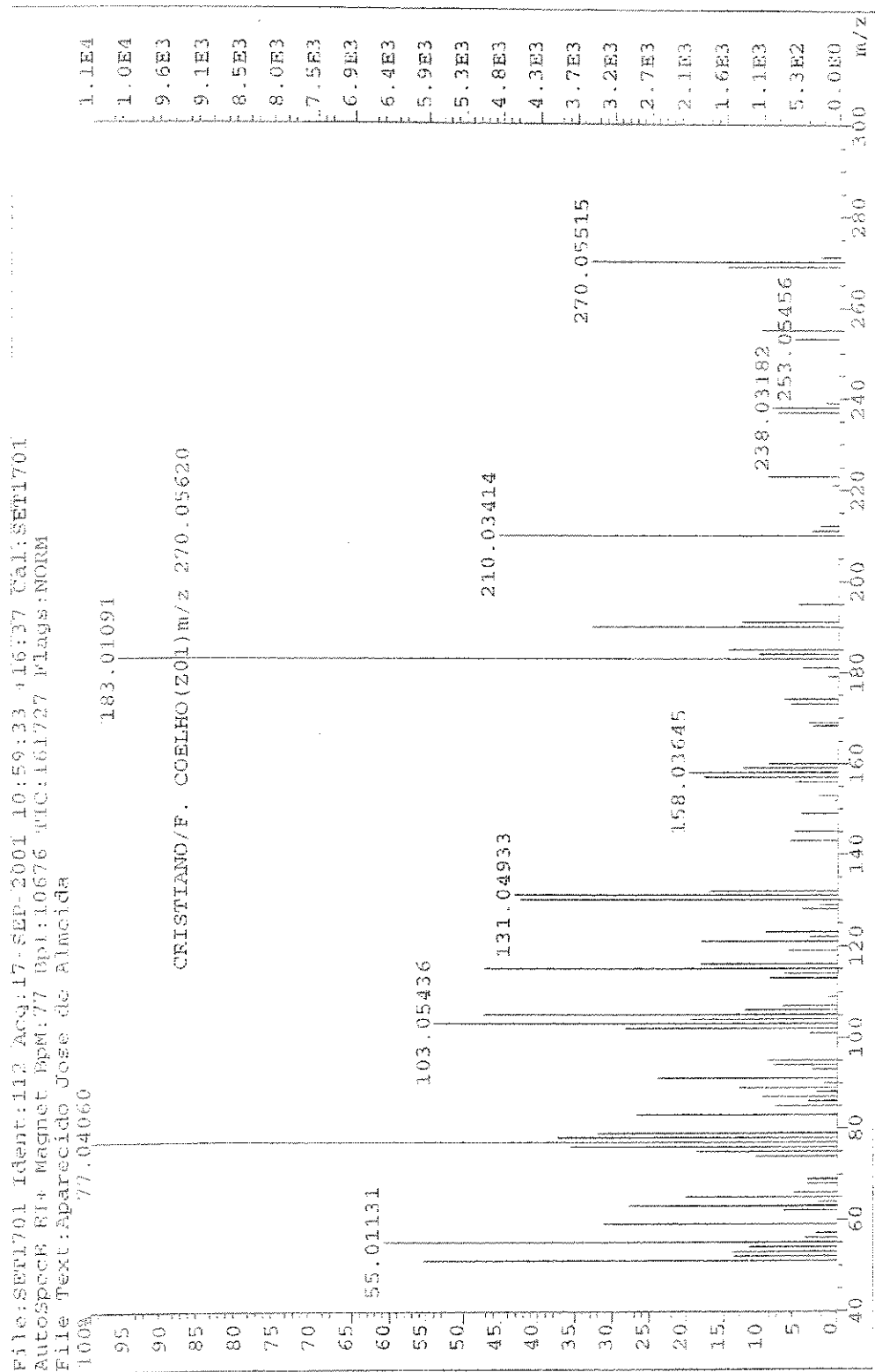


Figura 30 -- Espectro de Massas (70 eV) do composto 8.



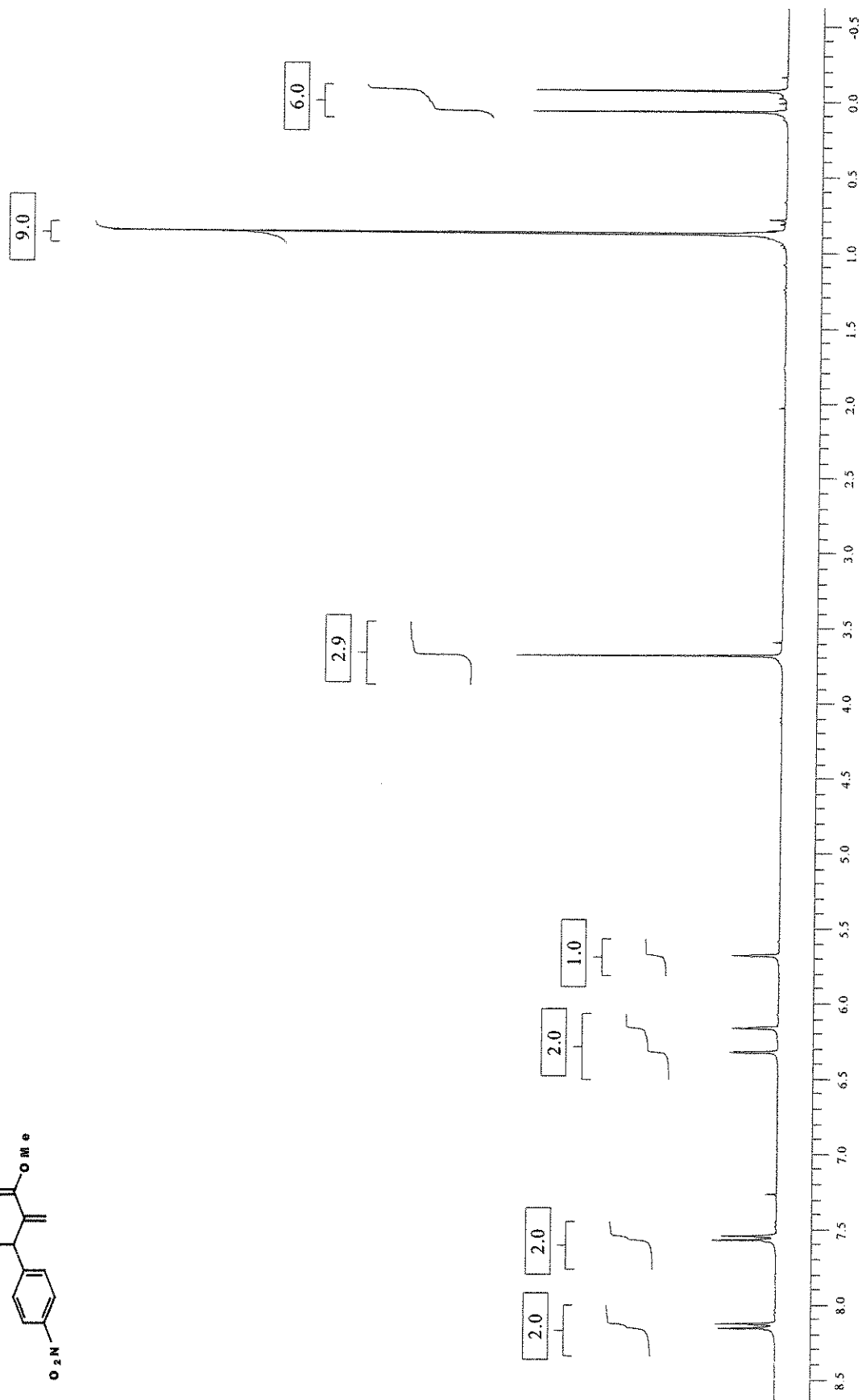
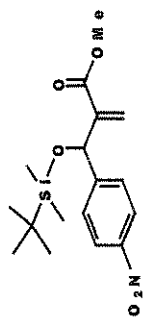


Figura 31 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 11.

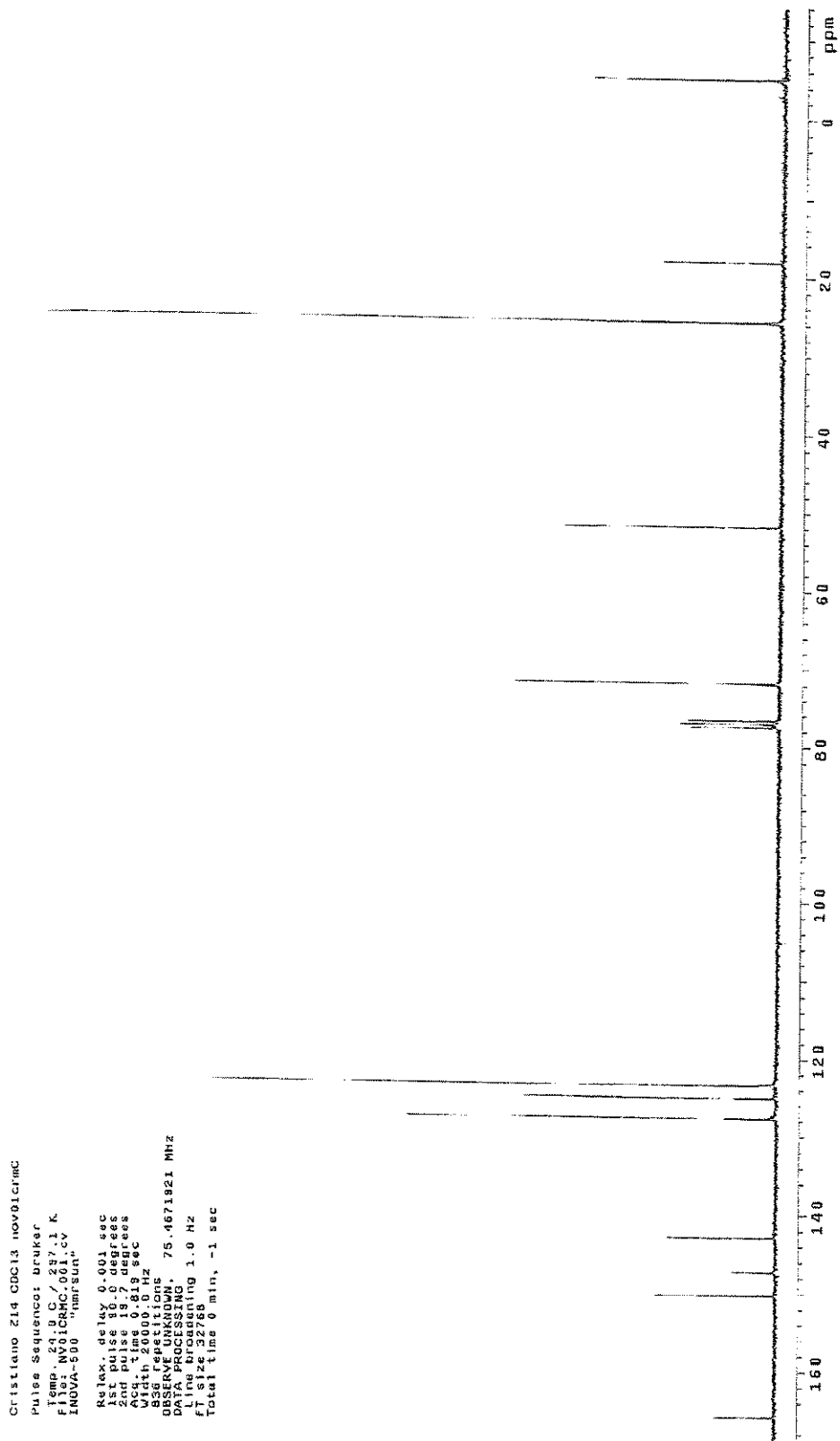


Figura 32 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 11.

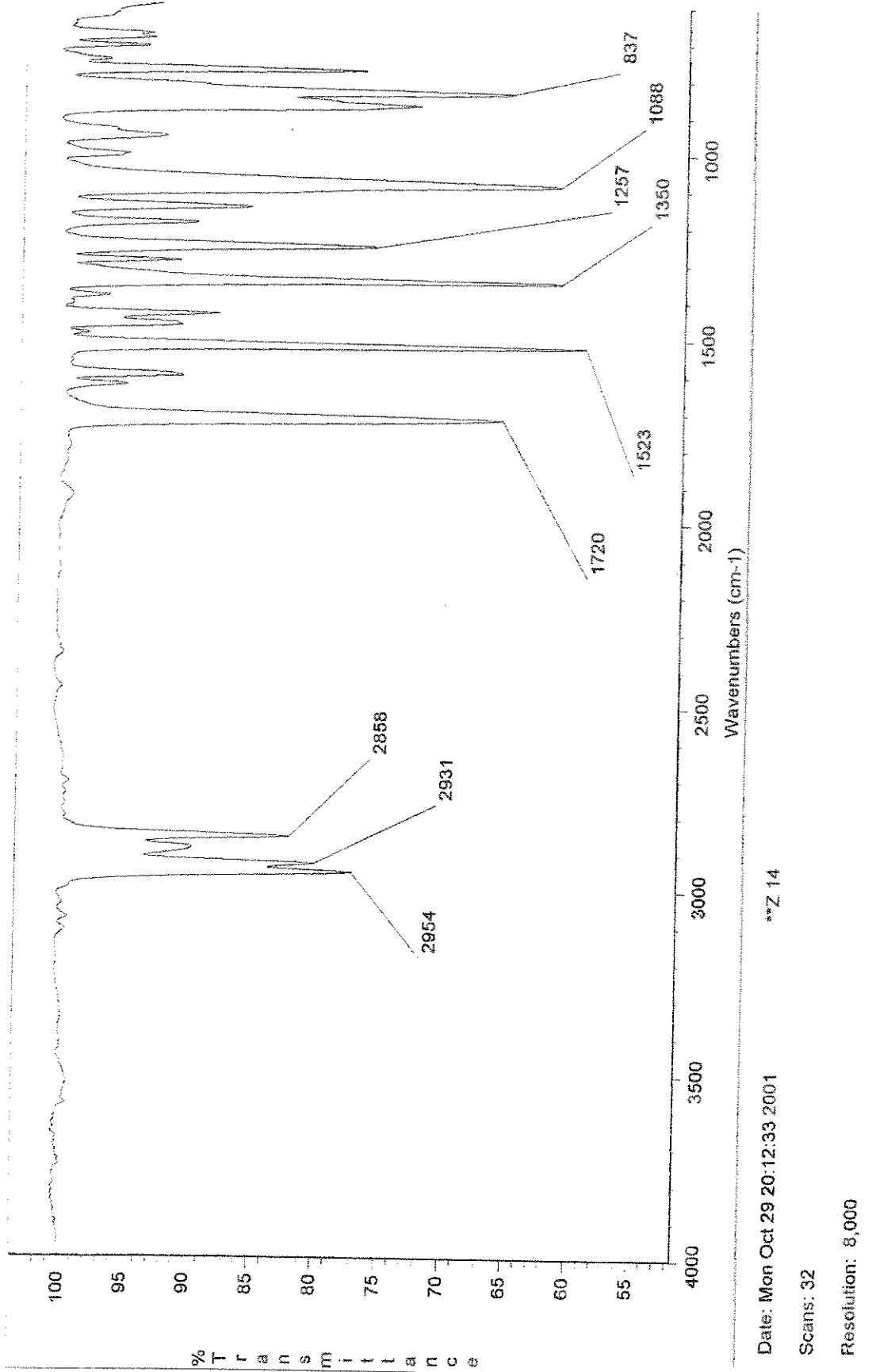


Figura 33 – Espectro de IV (filme) do composto 11.

File:NOV0701 Ident.:422\_427 Win 1000PEM Acq: 7 NOV-2001 05:22:03 +59:01 Cal:NOV0701  
 AutoSpecE EI+ Magnet BpM:89 BpI:10217 TIC:33702 Flags:NORM  
 File Text: APARECIDO  
 100% 89.04042

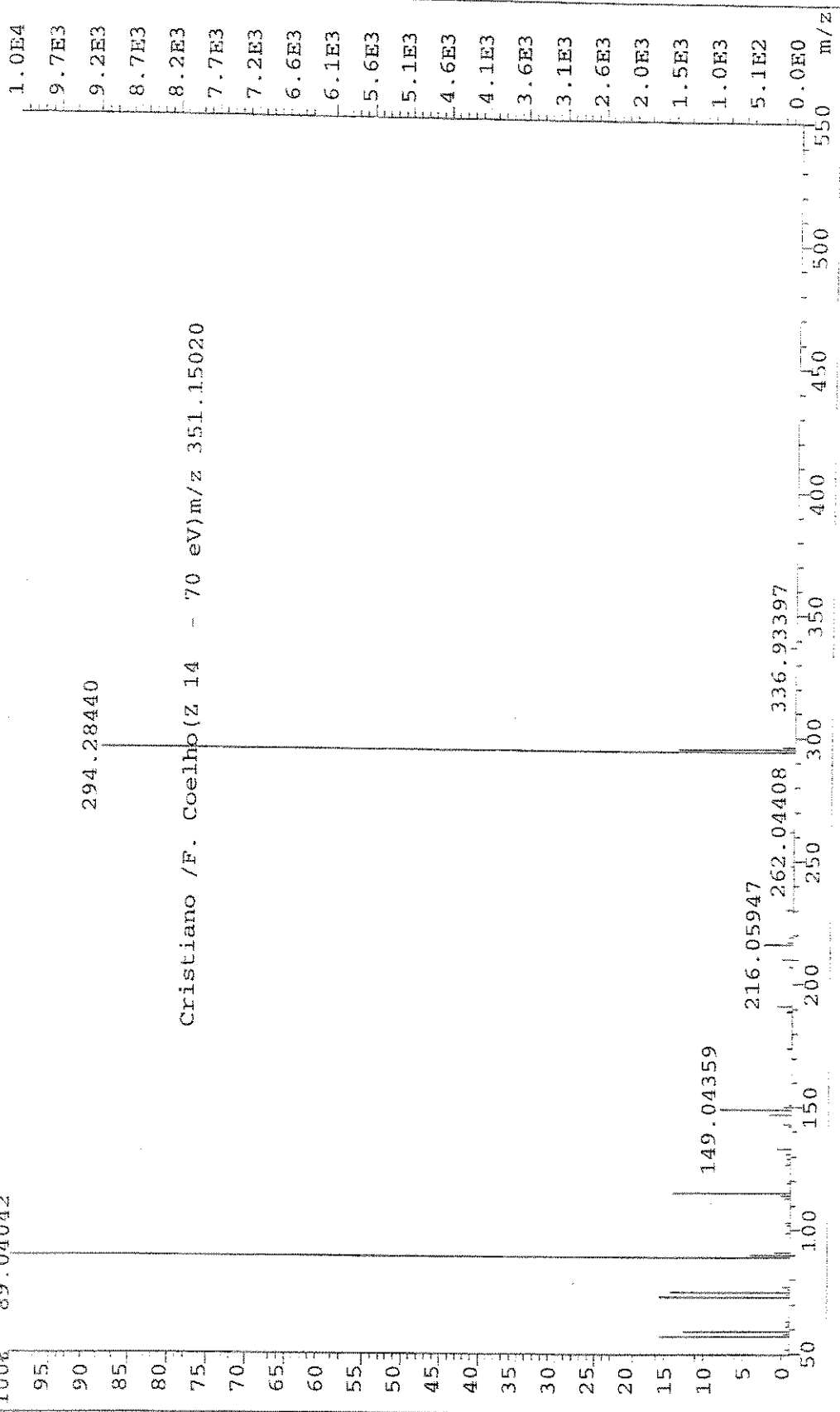


Figura 34 – Espectro de Massas (70 eV) do composto 11.

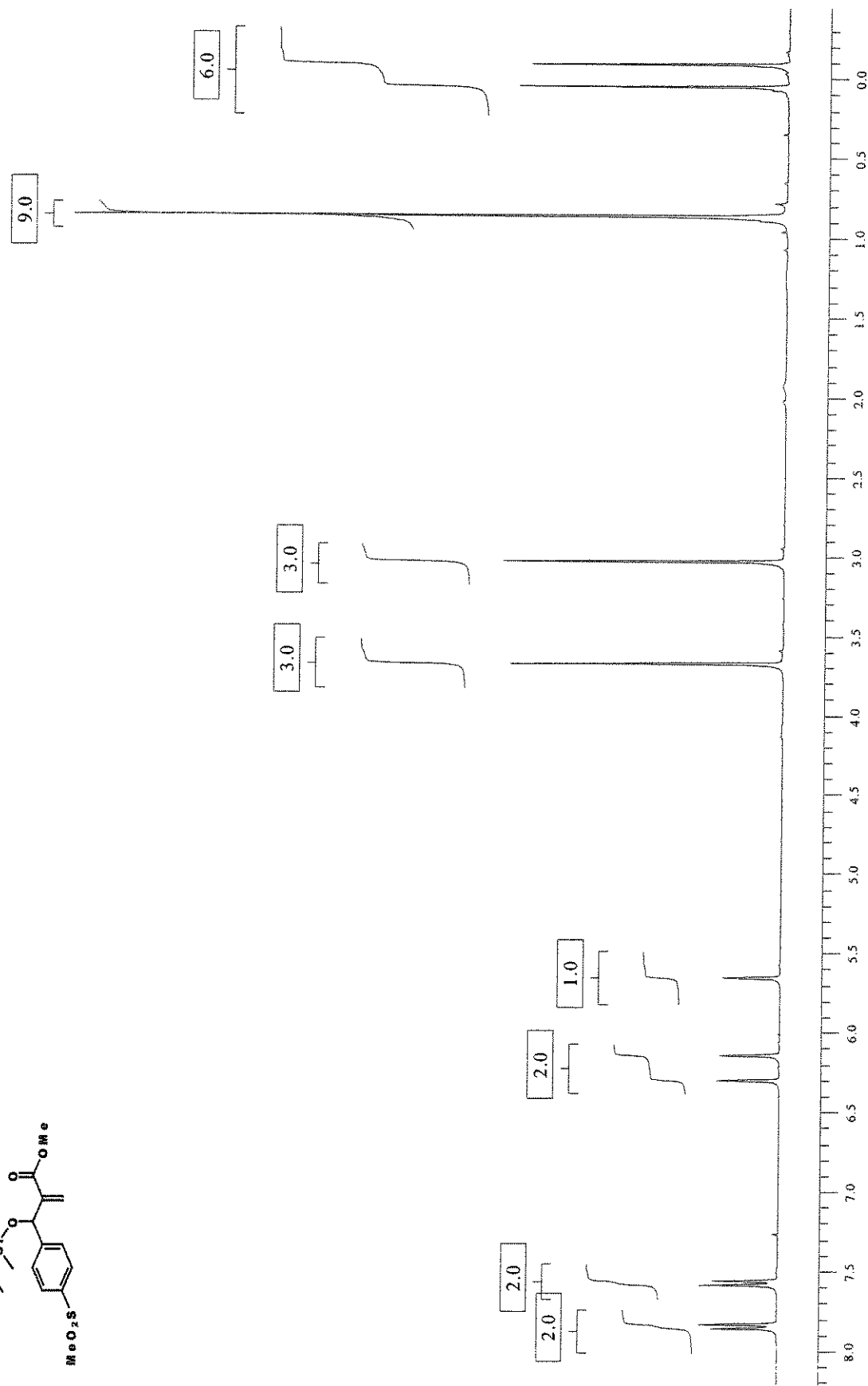
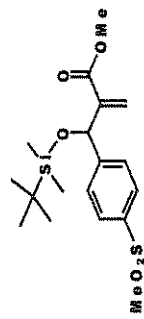


Figura 35 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 20.

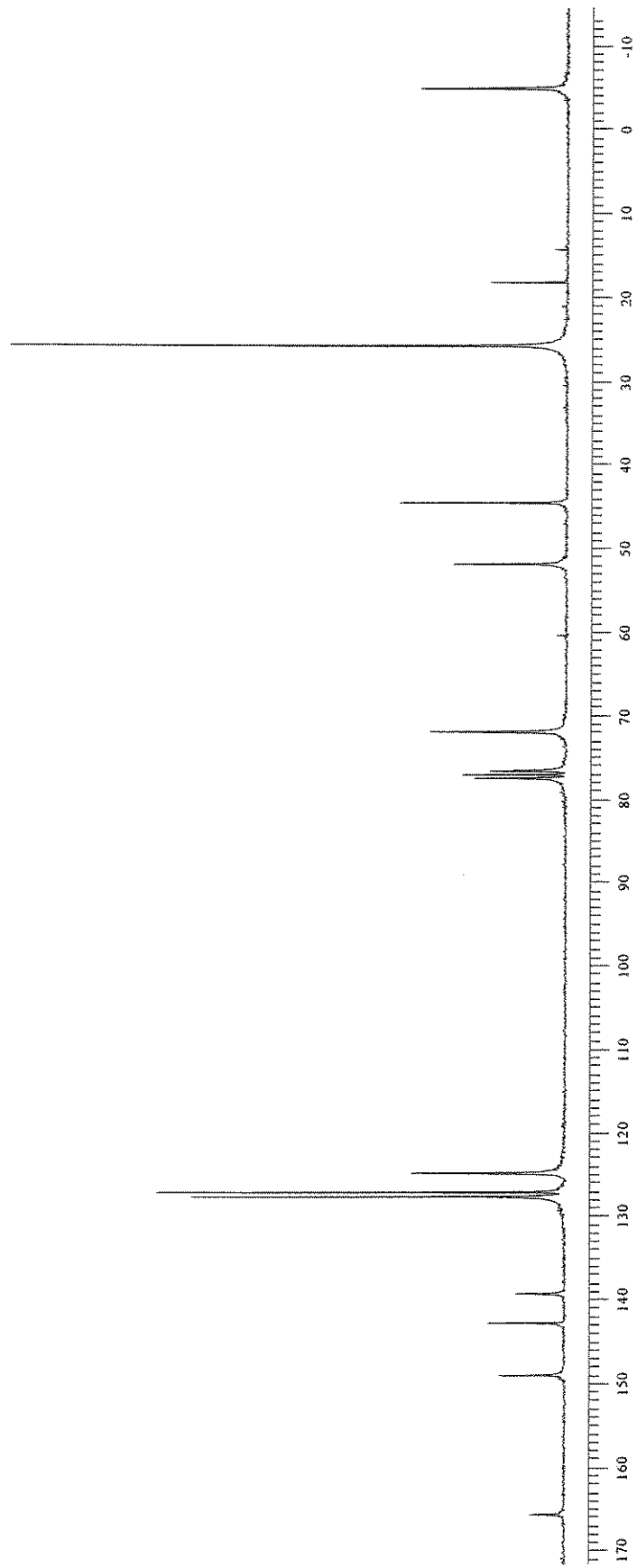
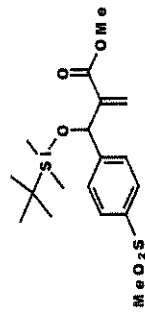


Figura 36 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 20.

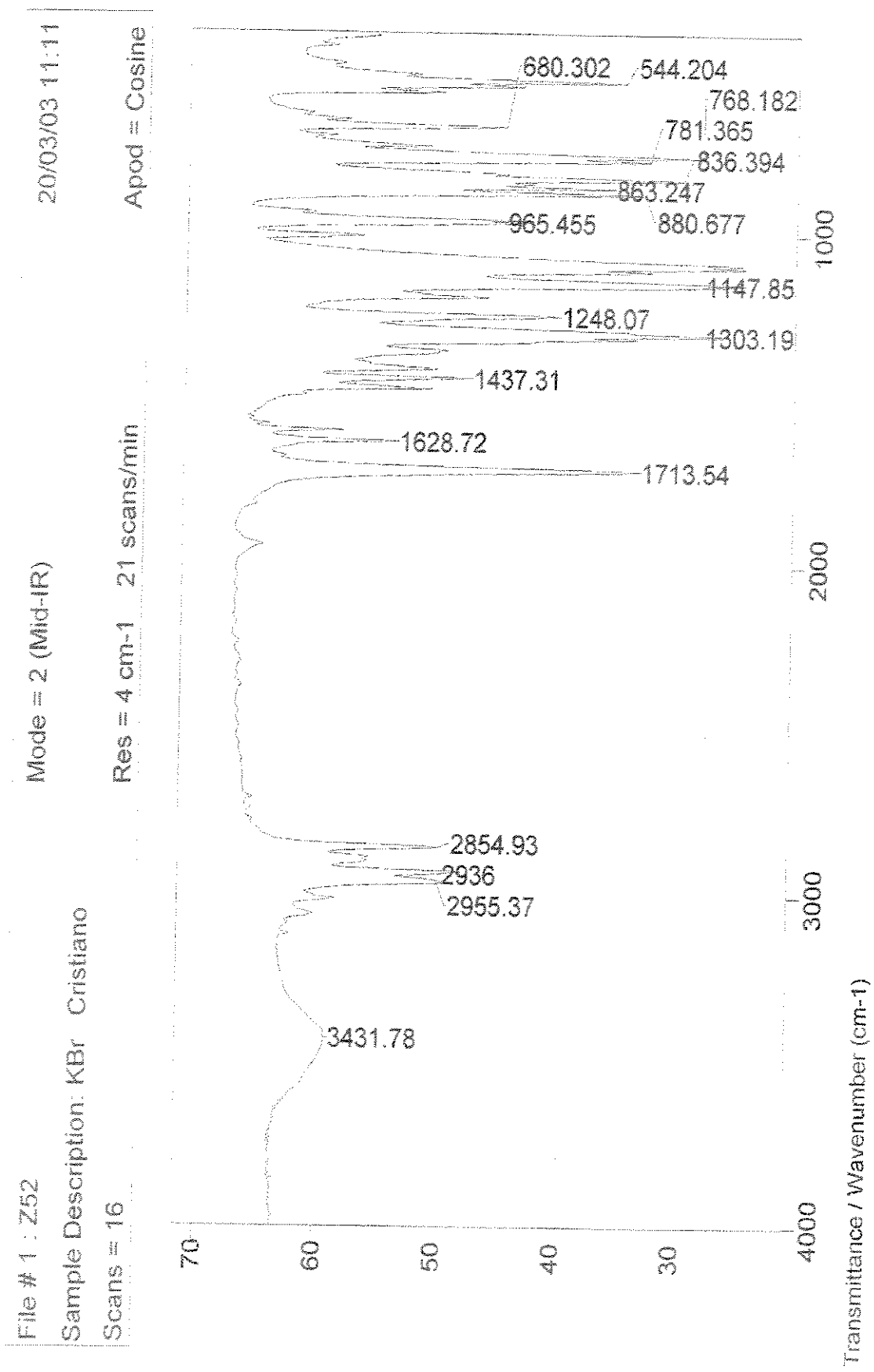


Figura 37 – Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 20.

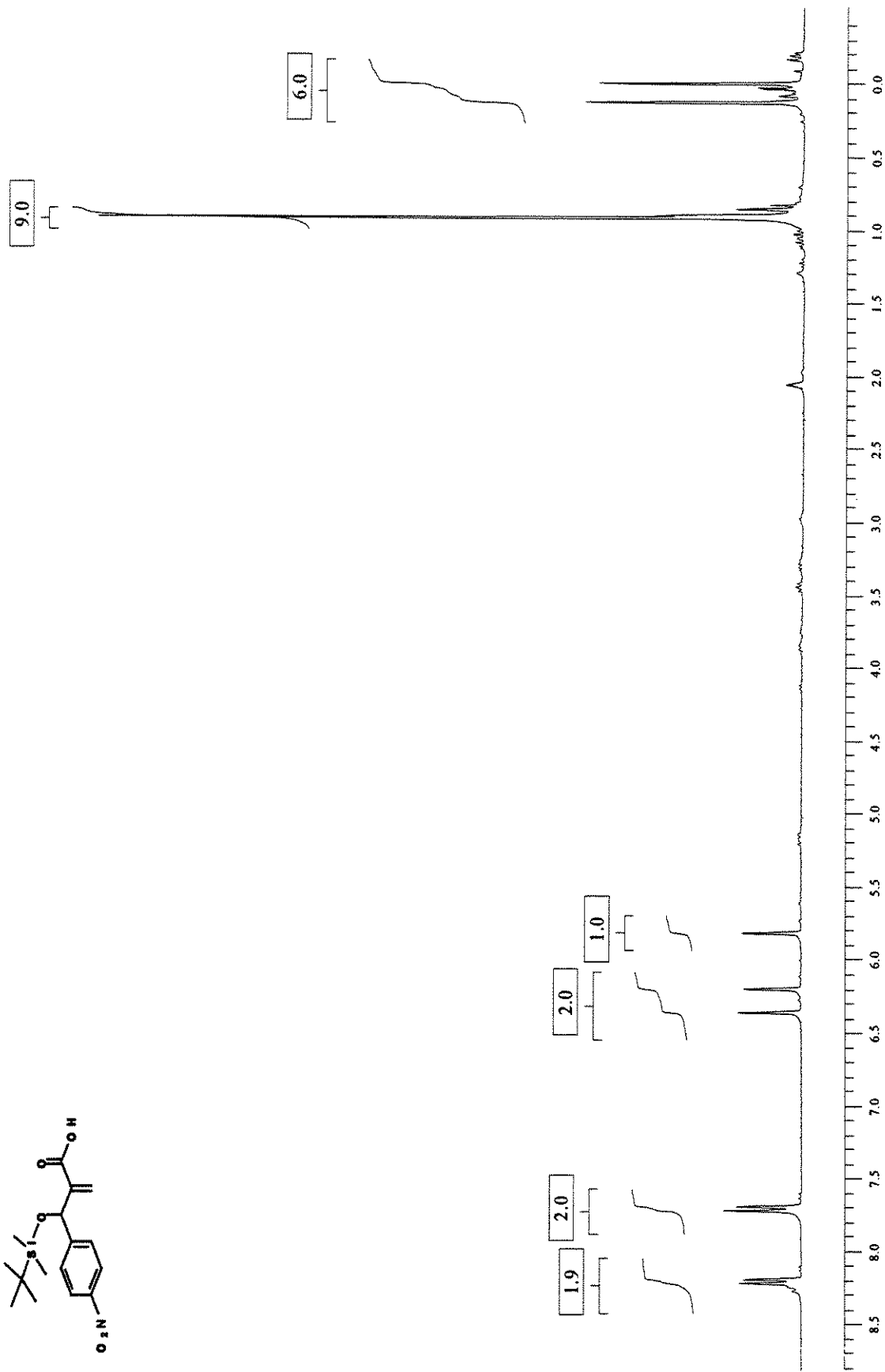
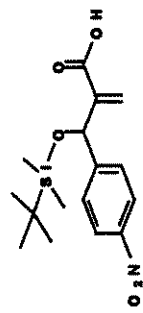
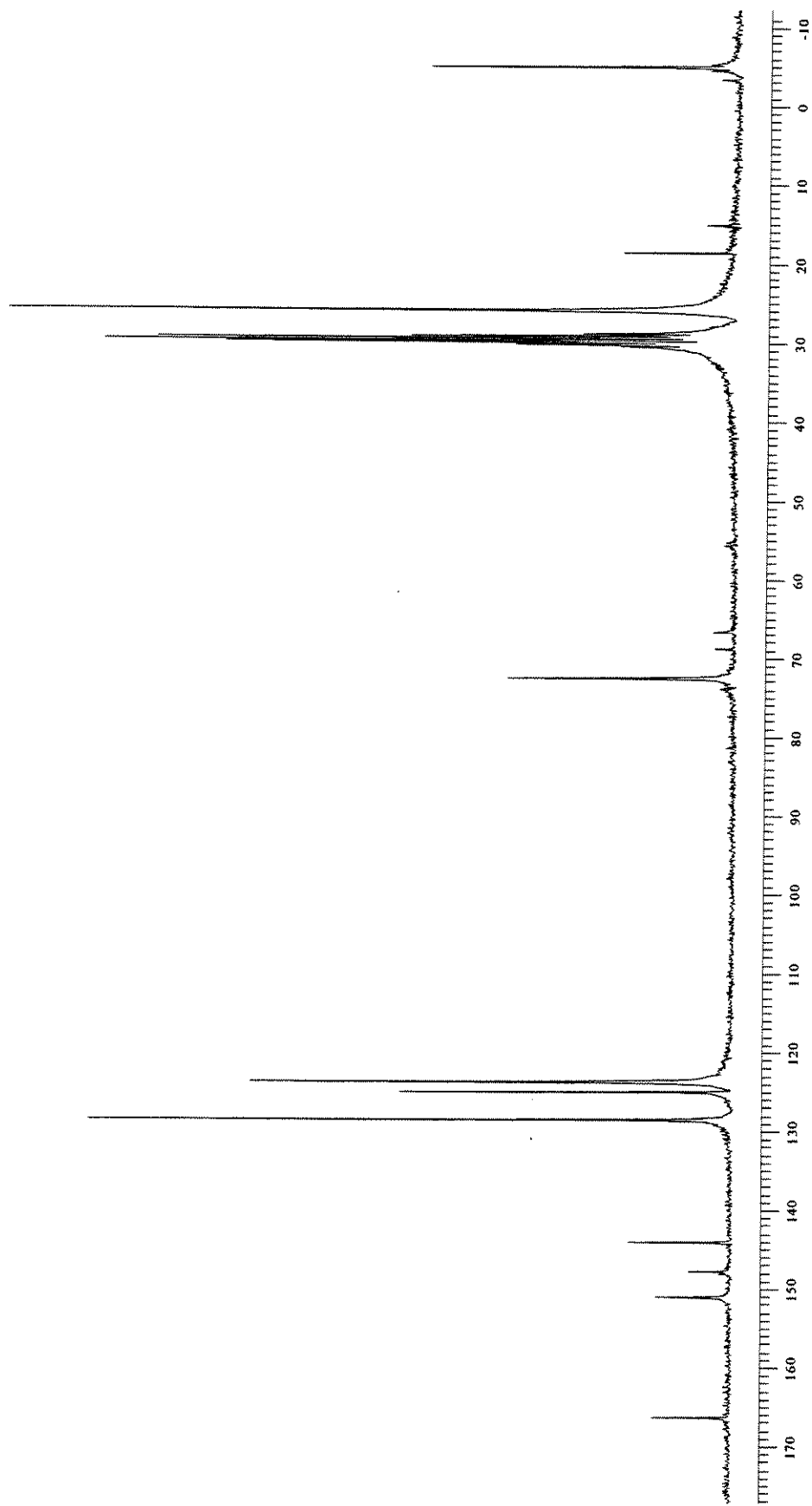
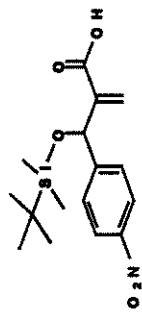


Figura 38 -- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) do composto **10**.





**Figura 39** – Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) do composto **10**.

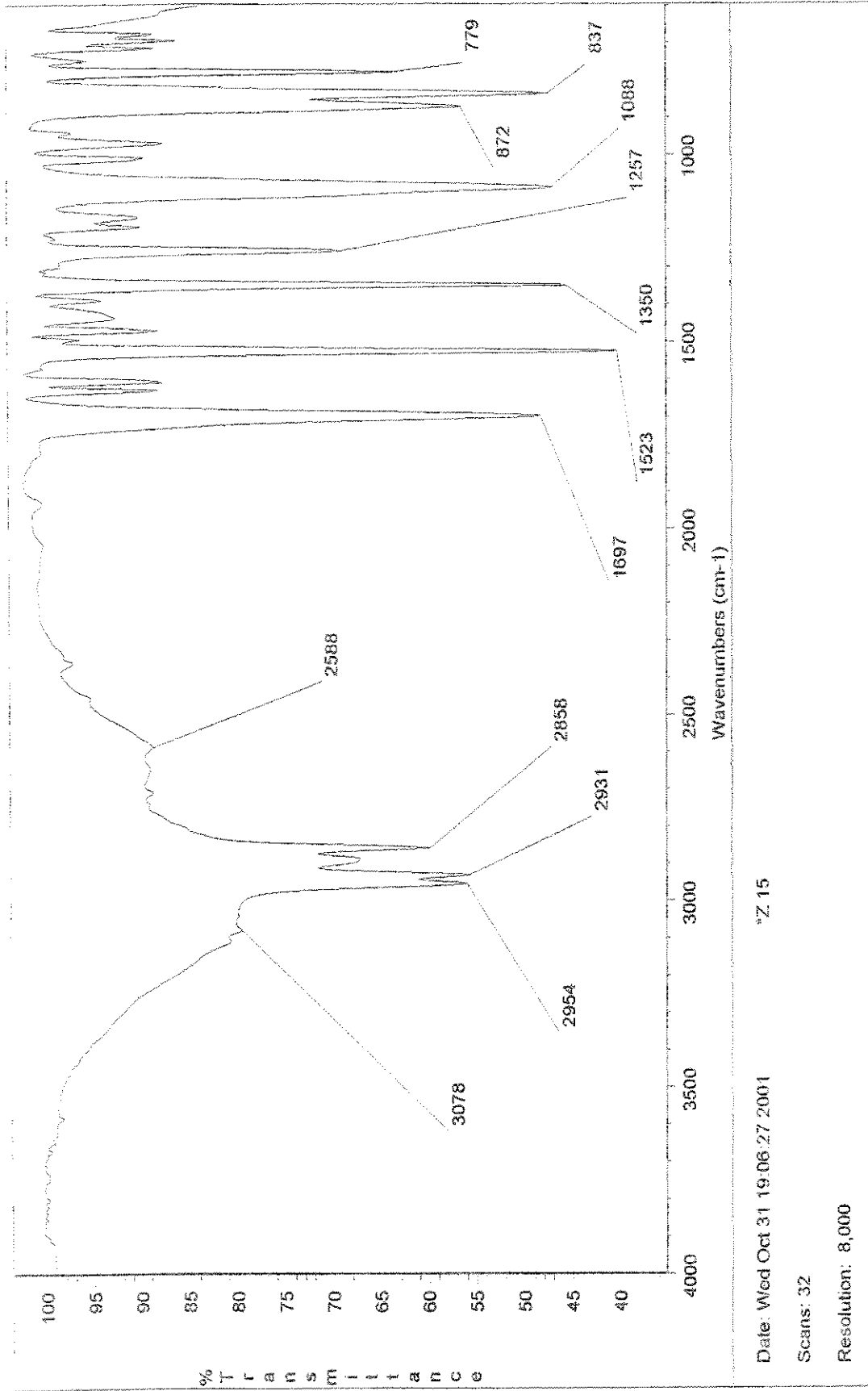


Figura 40 – Espectro de IV (filme) do composto 10.

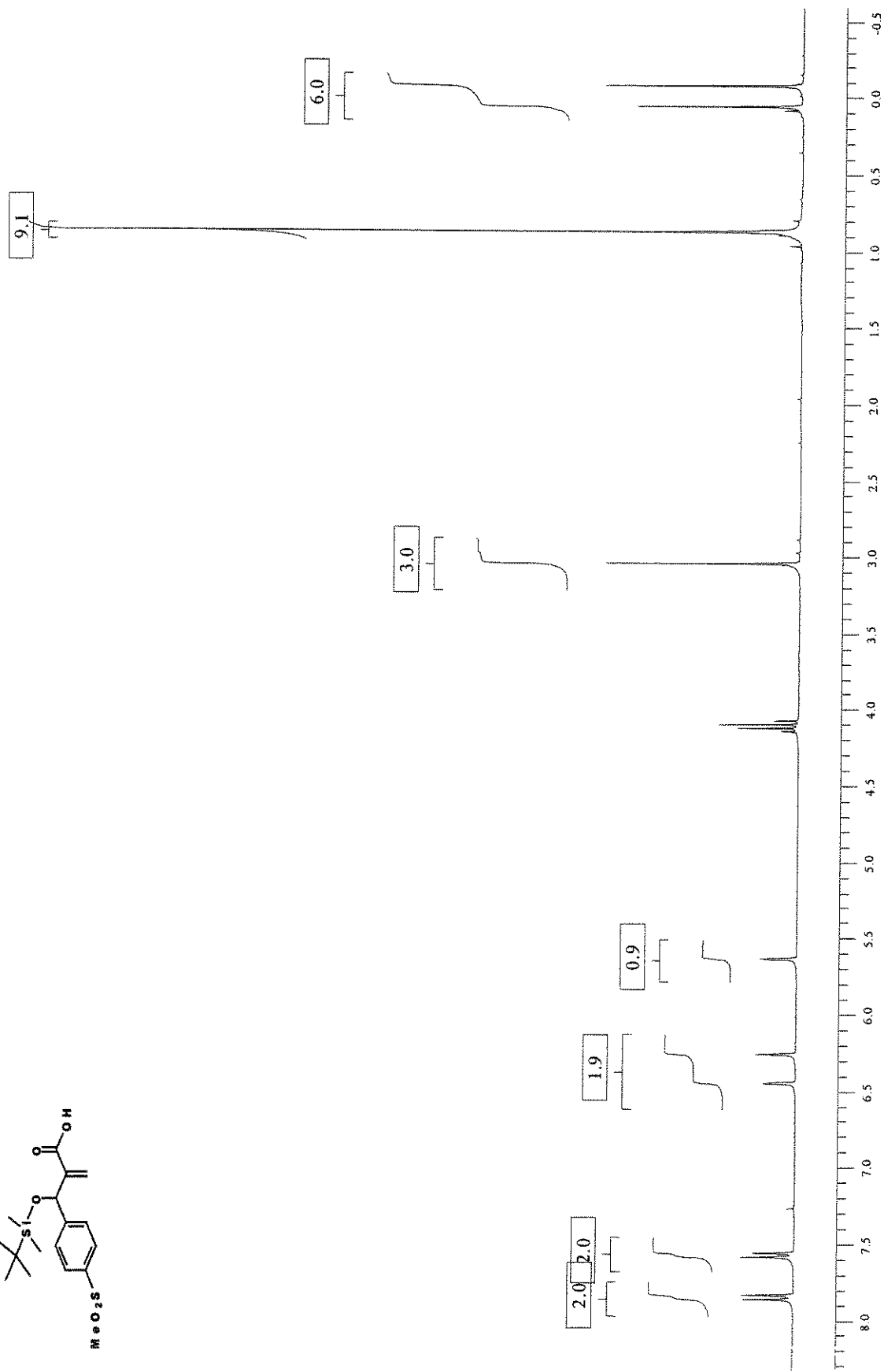
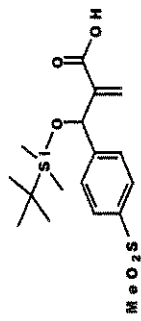


Figura 41 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 21.

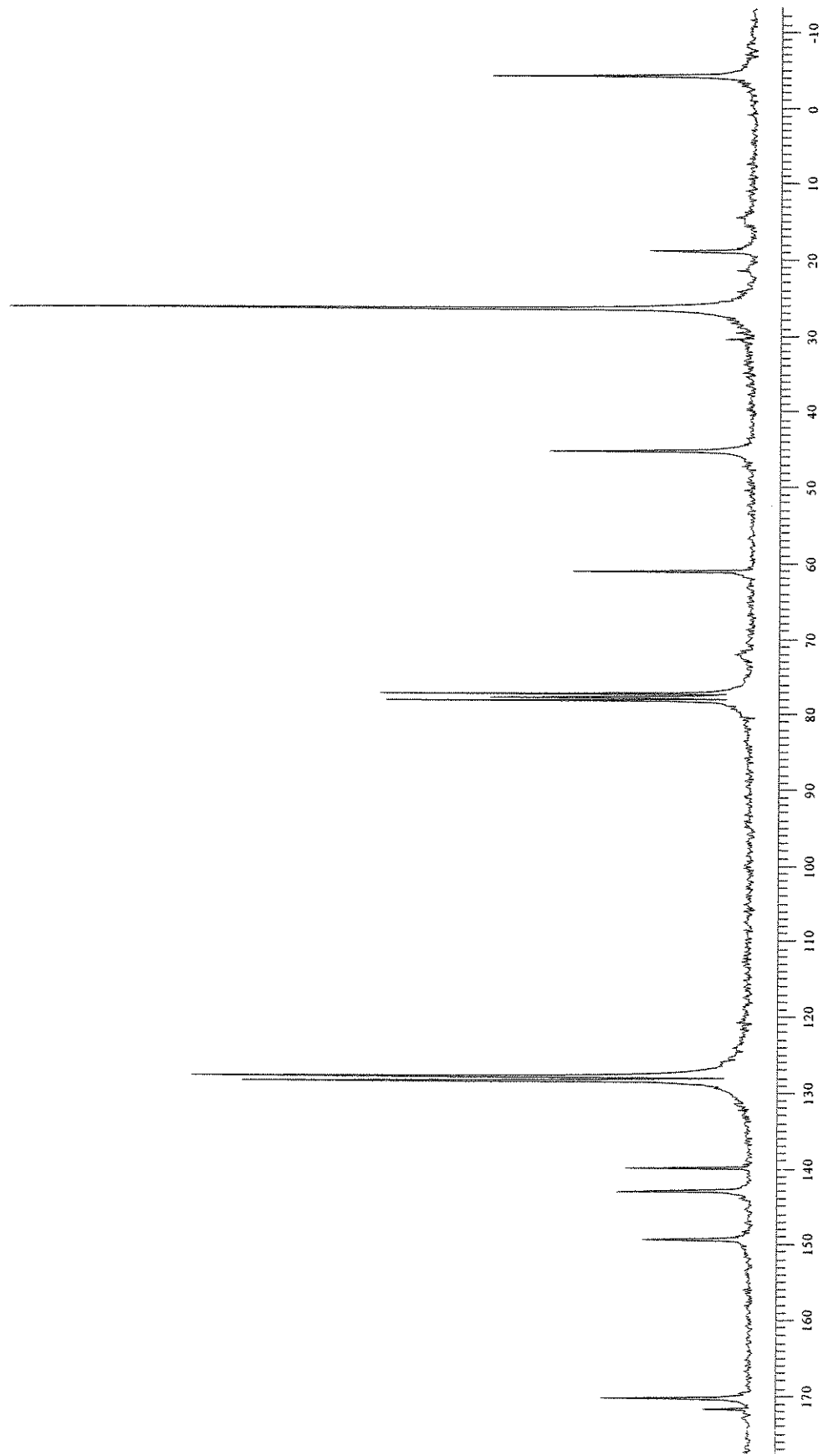
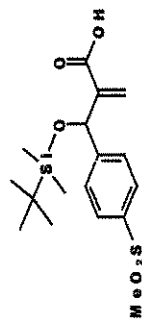


Figura 42 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 21.

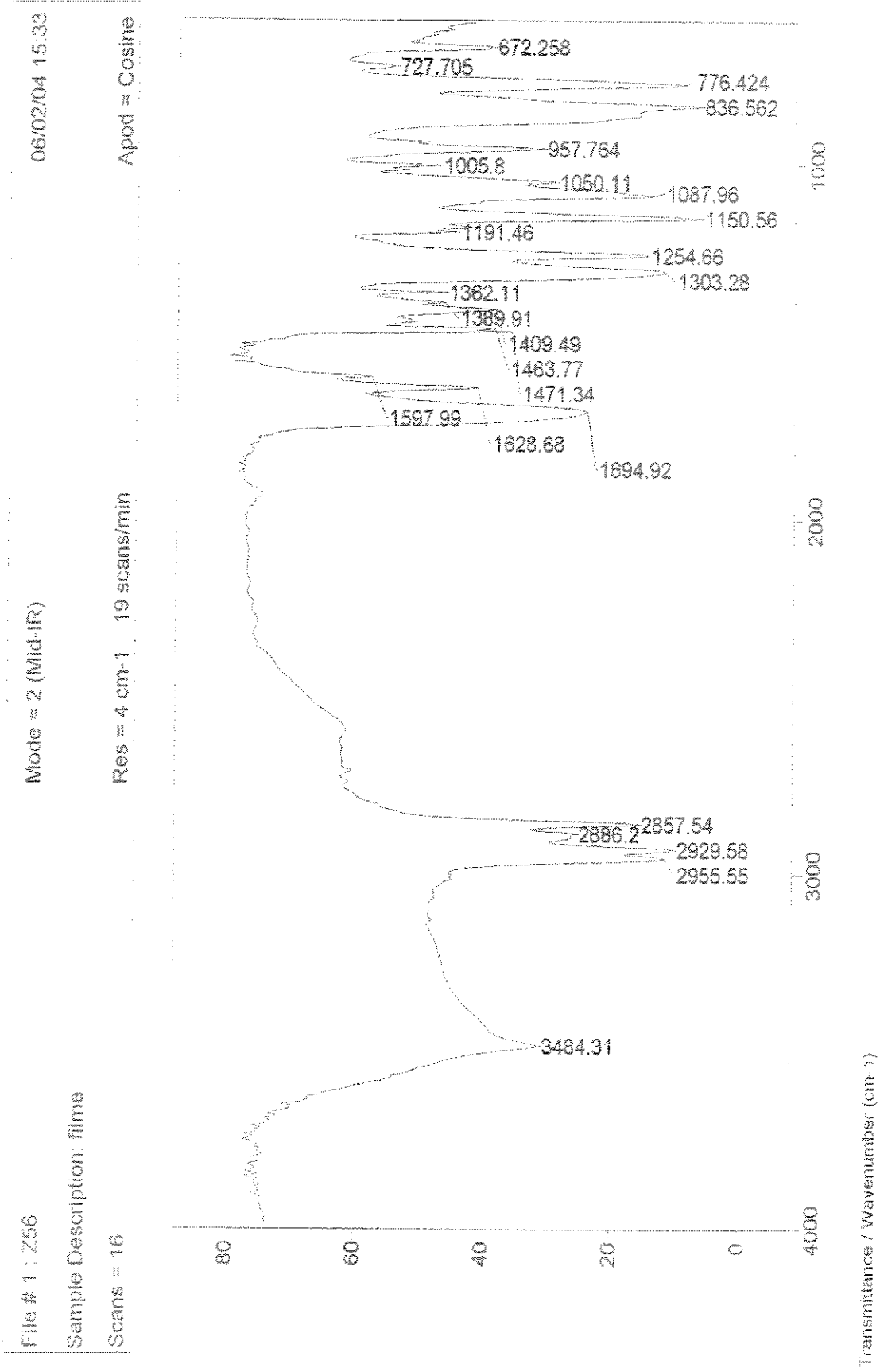


Figura 43 – Espectro de IV (filme) do composto 21.

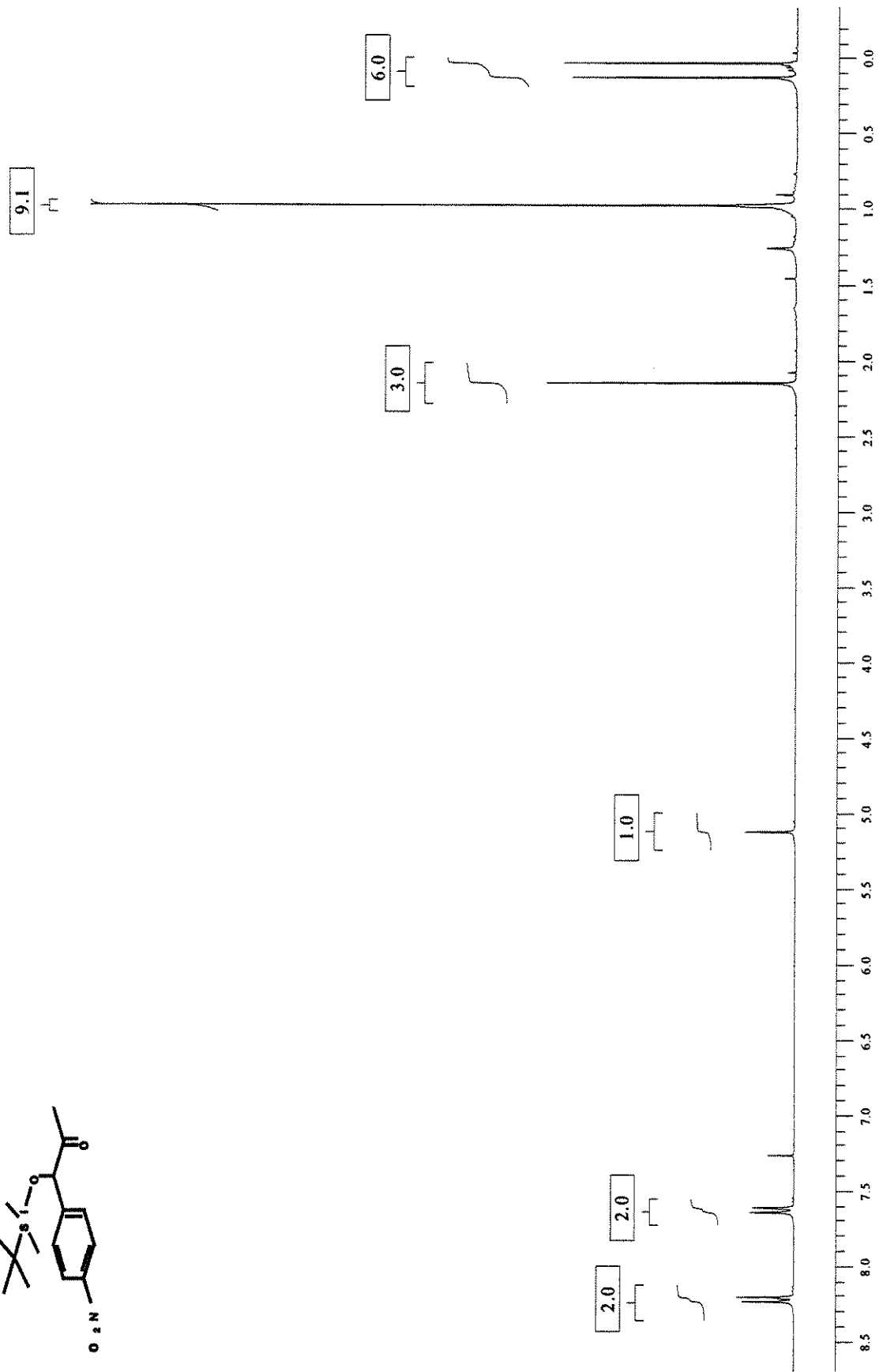
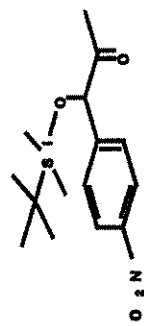


Figura 44 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 15.

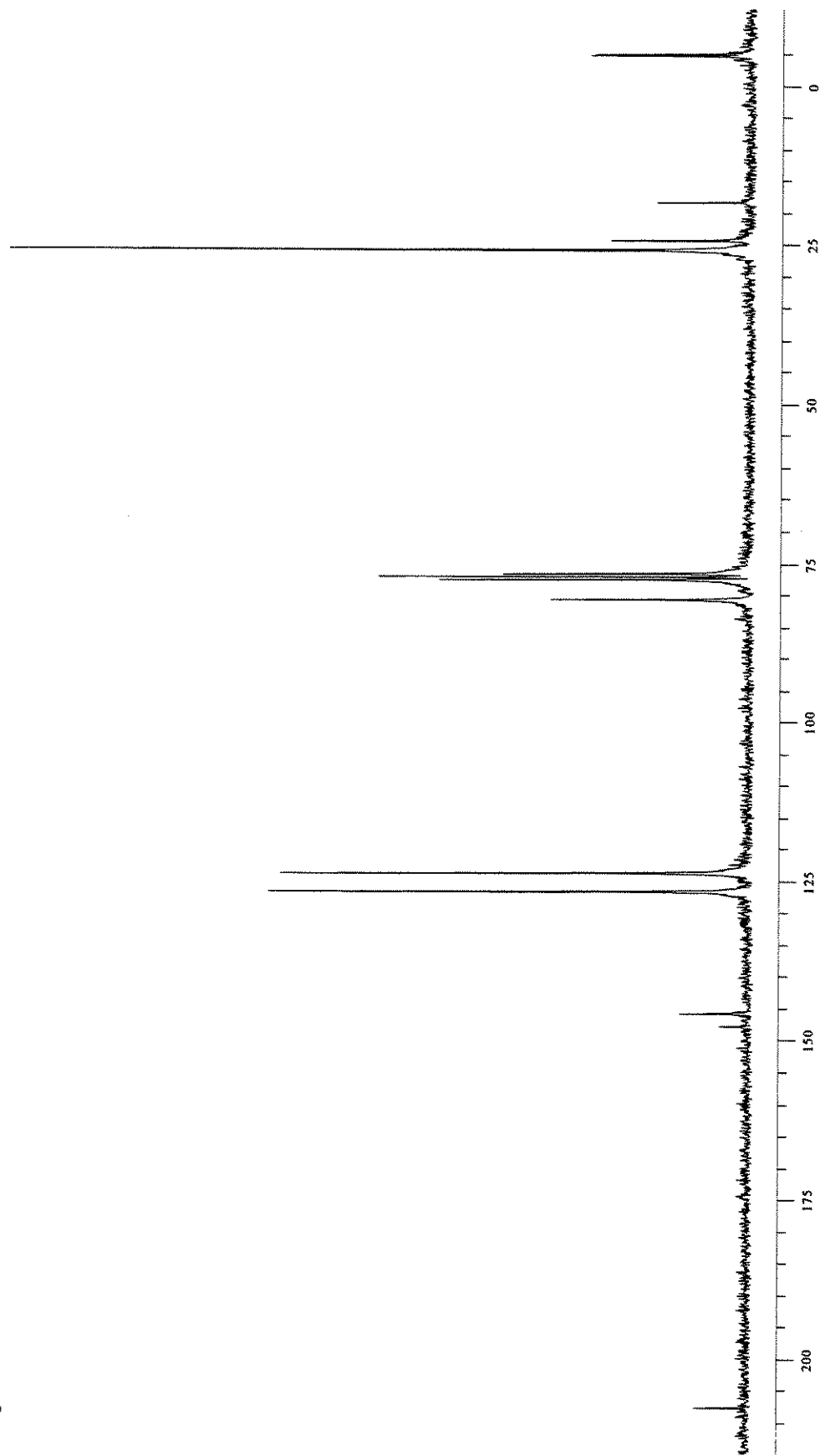
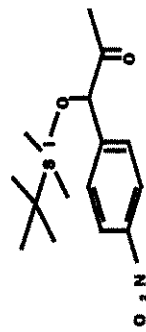
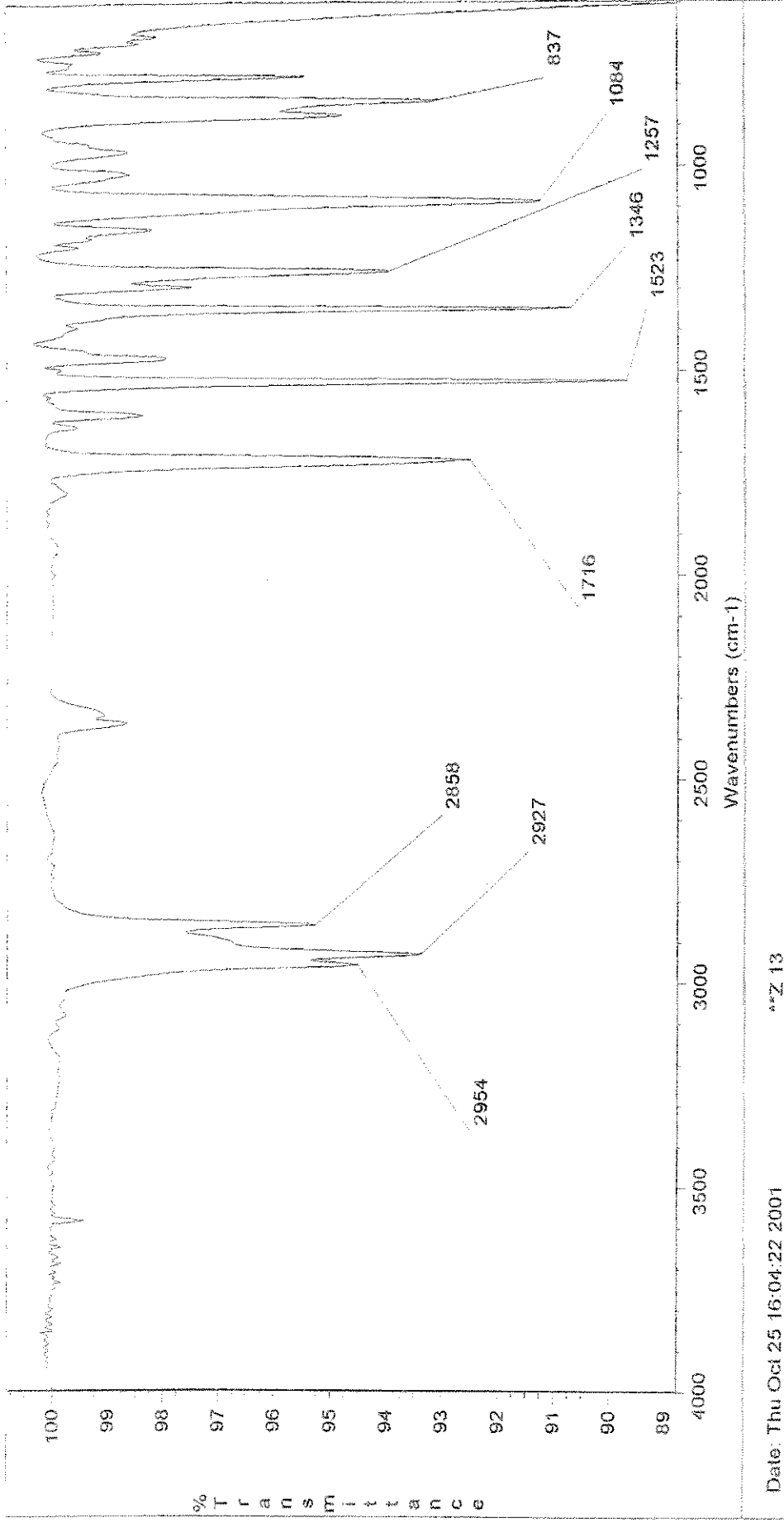


Figura 45 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 15.



Date: Thu Oct 25 16:04:22 2001

Scans: 32

Resolution: 8,000

\*Z 13

Figura 46 – Espectro de IV (filme) do composto 15.



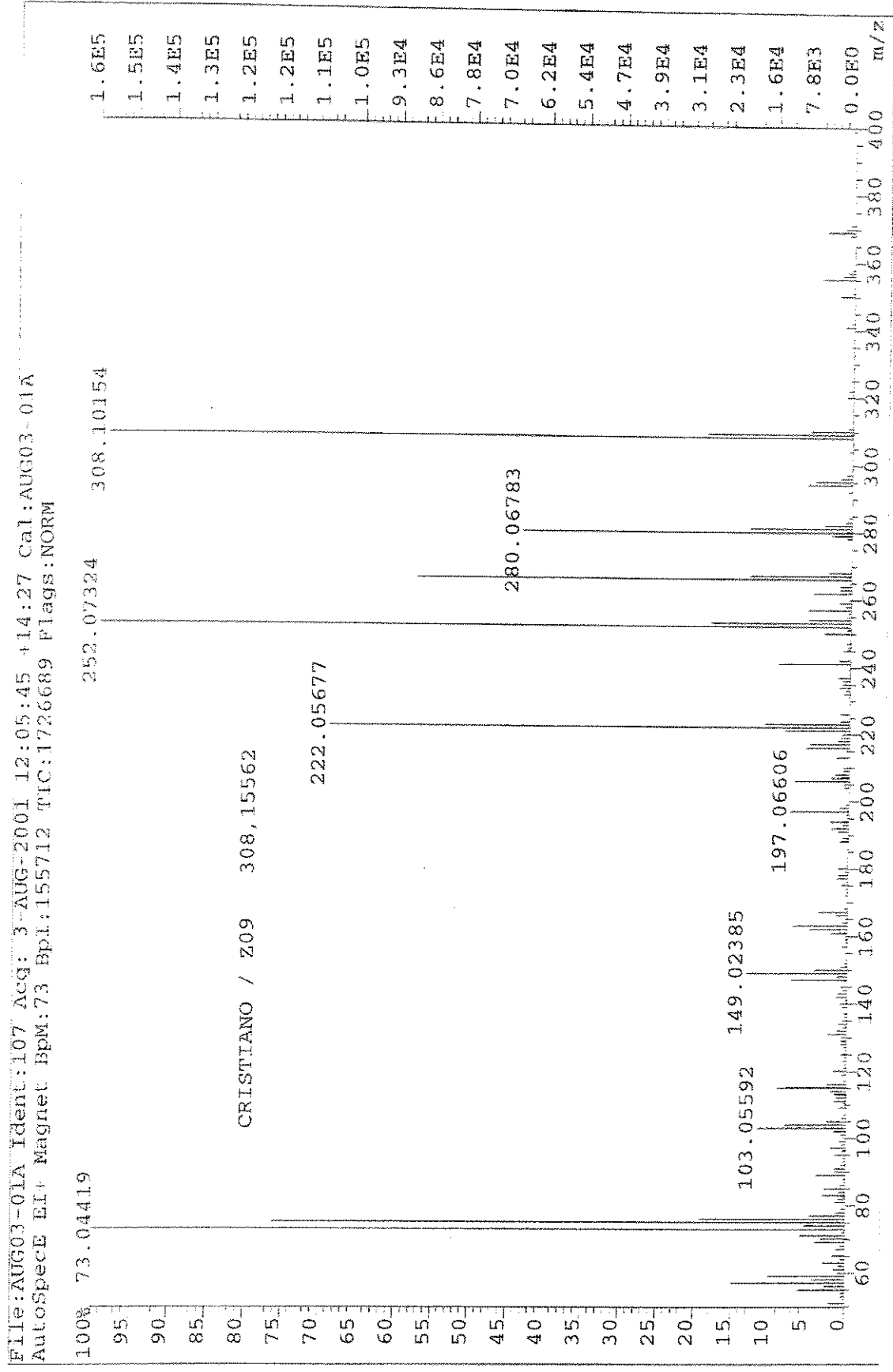


Figura 47 – Espectro de Massas (70 eV) do composto 15.

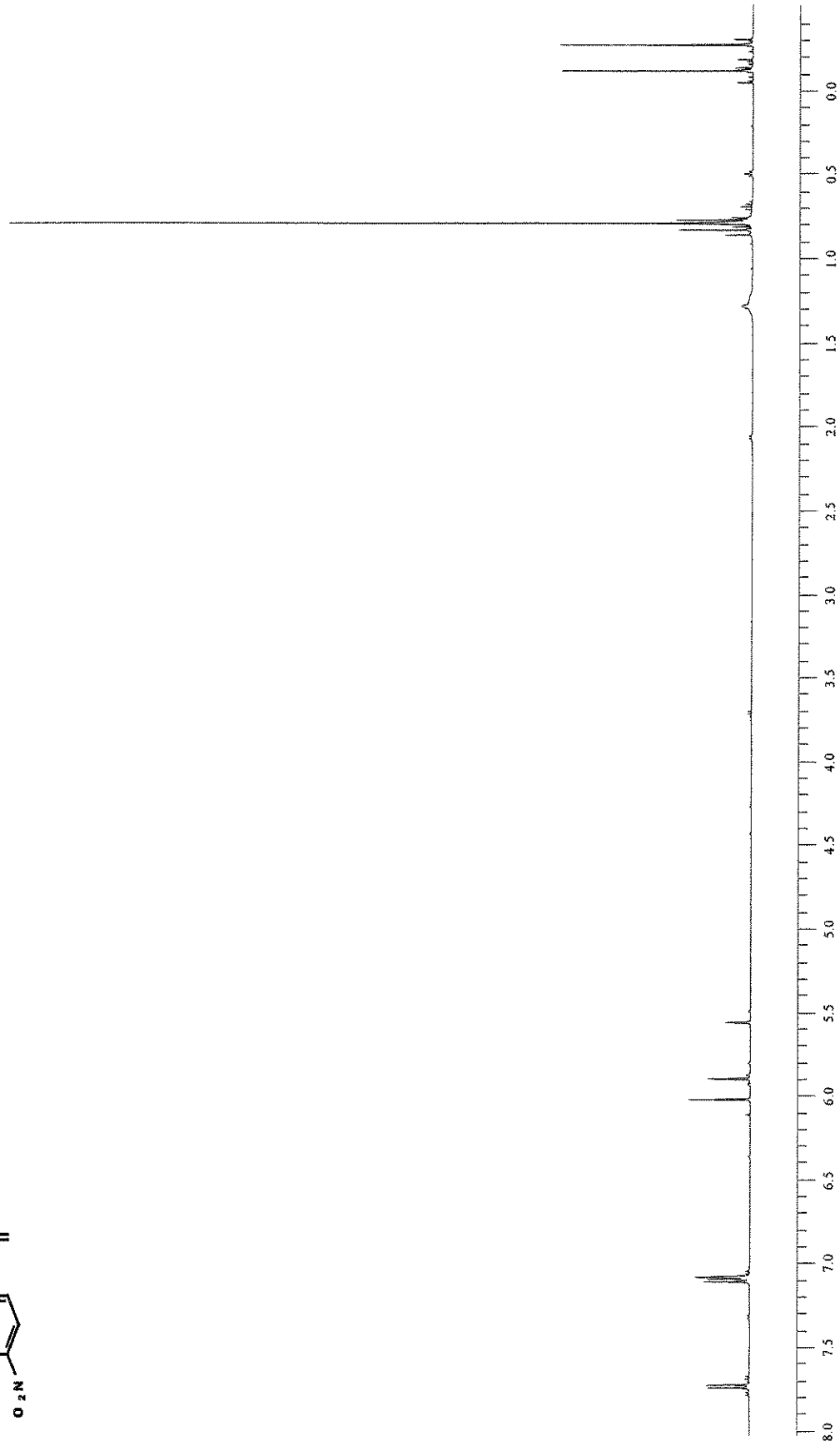
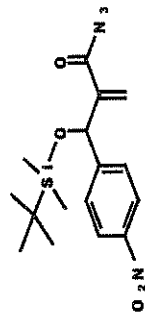


Figura 48 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) do composto 13.

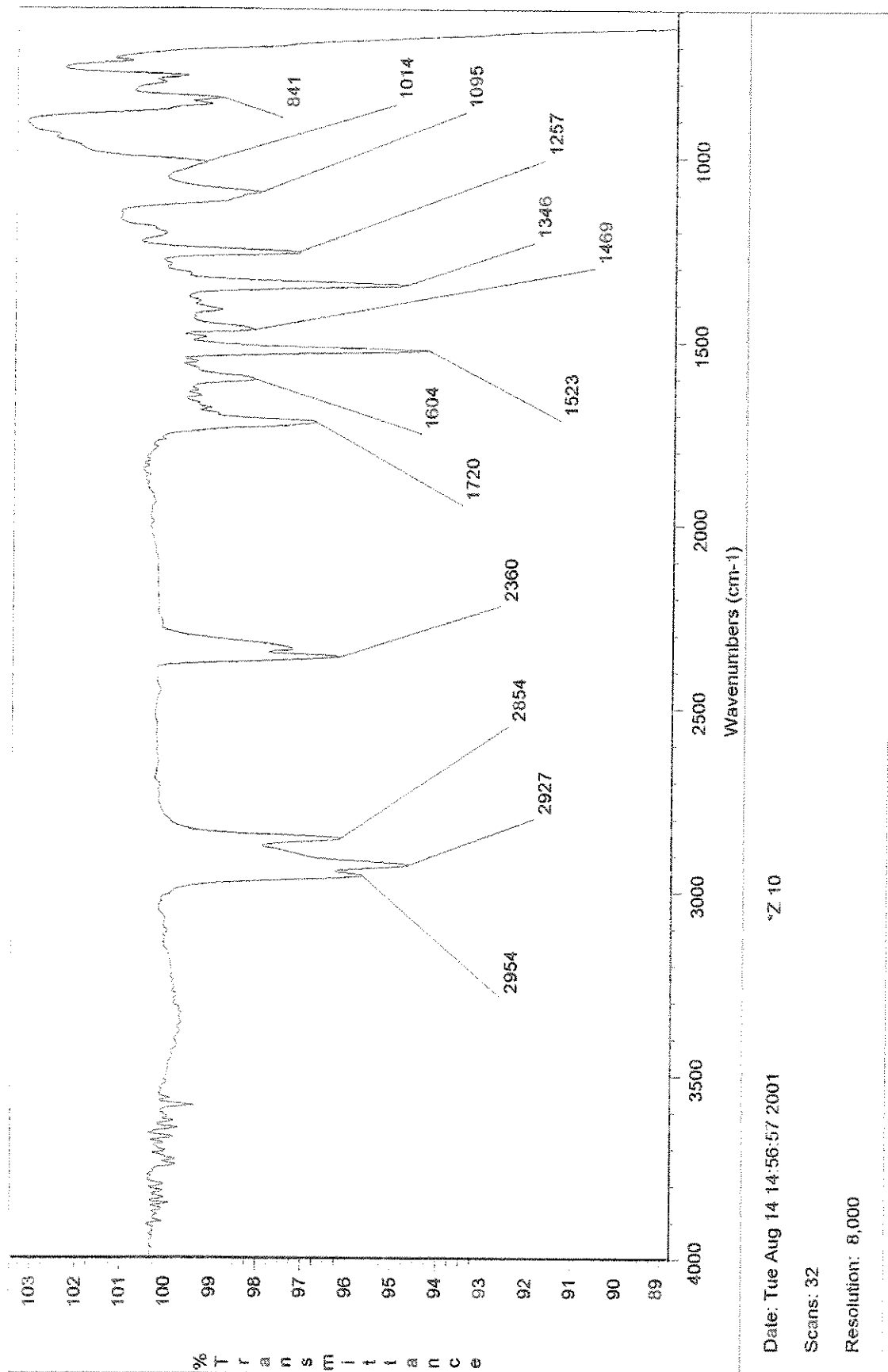
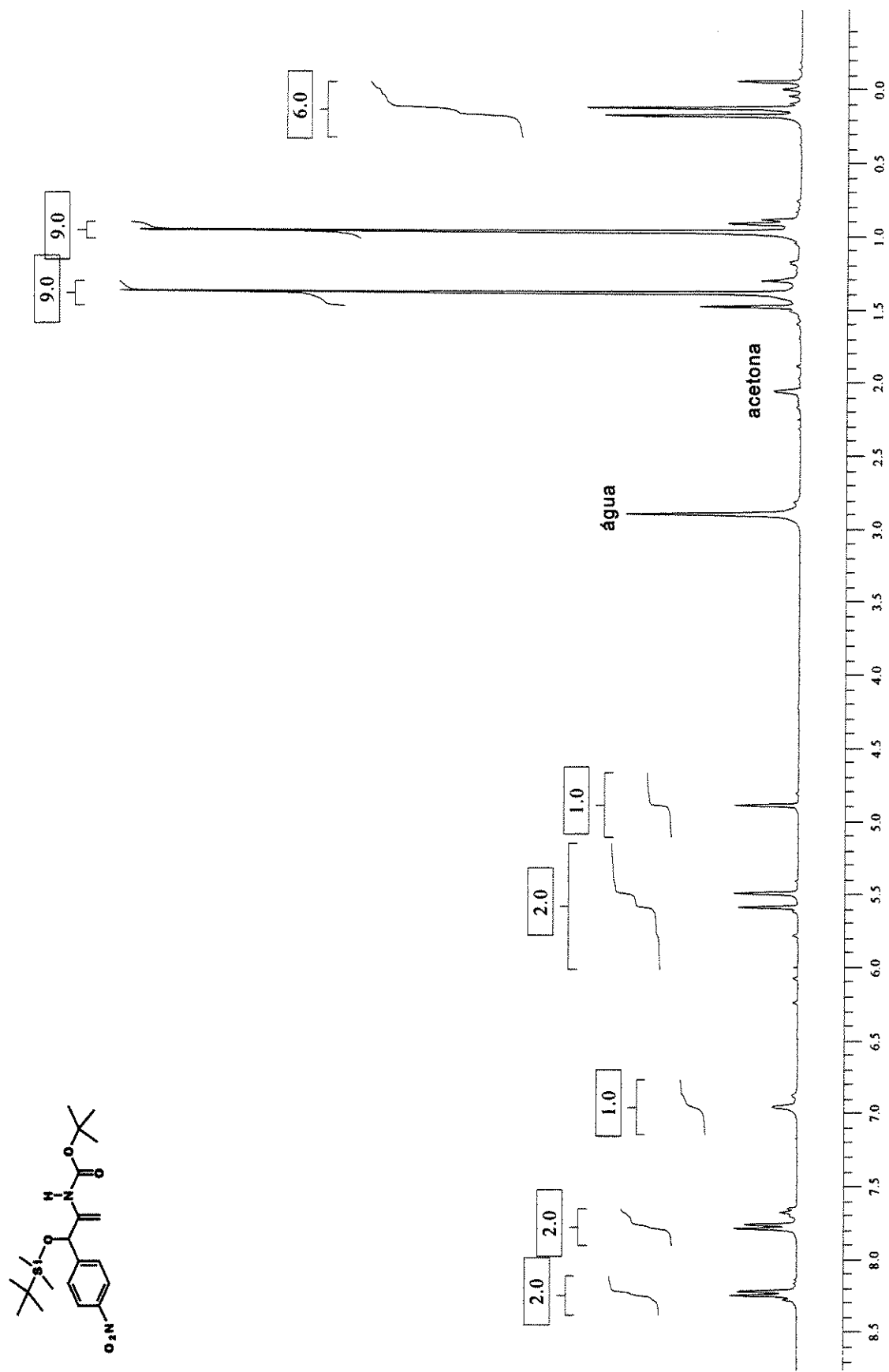


Figura 49 – Espectro de IV (filme) do composto 13.



**Figura 50** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) do composto **16**.

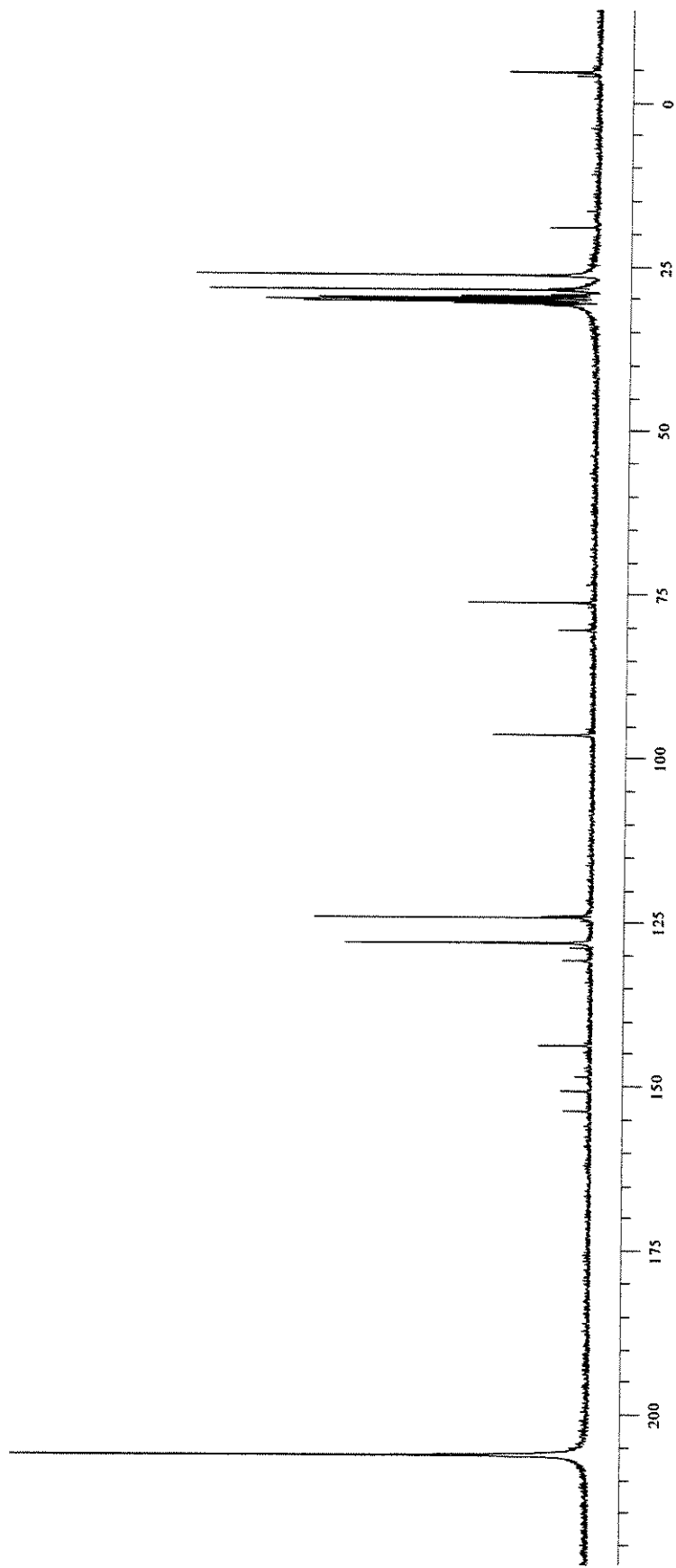
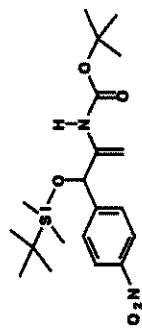


Figura 51 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) do composto 16.

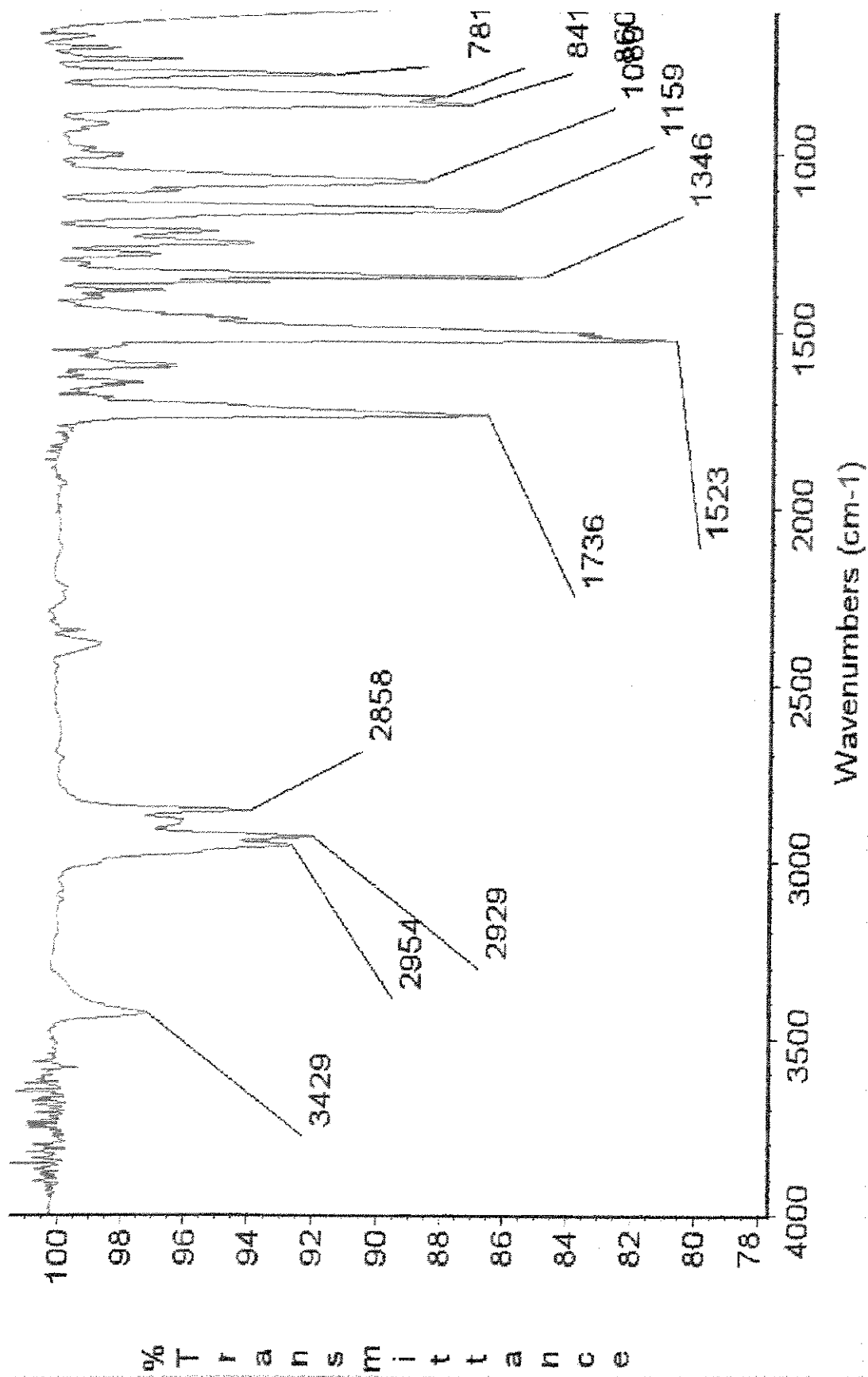


Figura 52 – Espectro de IV (filme) do composto 16.

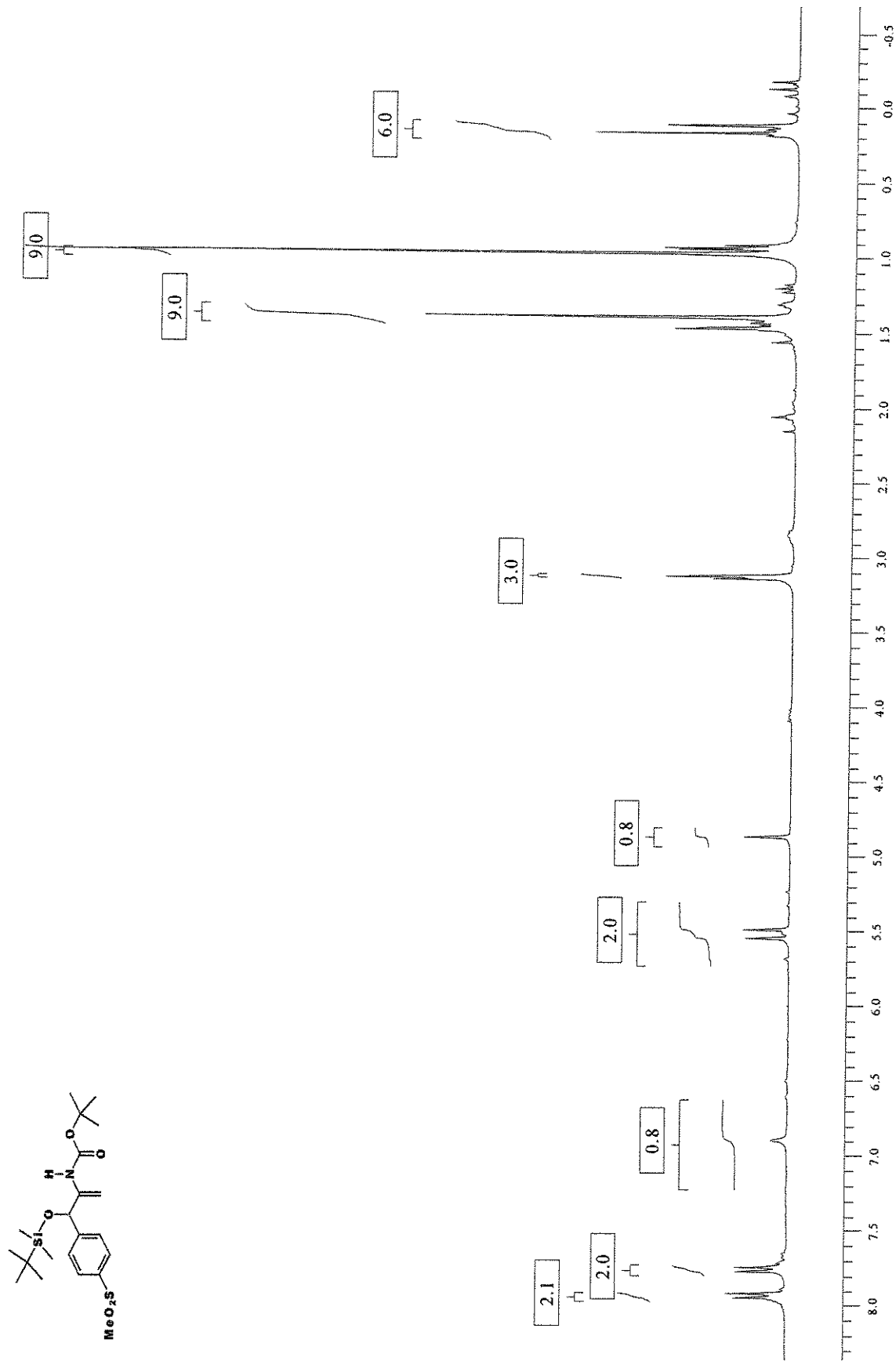


Figura 53 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) do composto **22**.

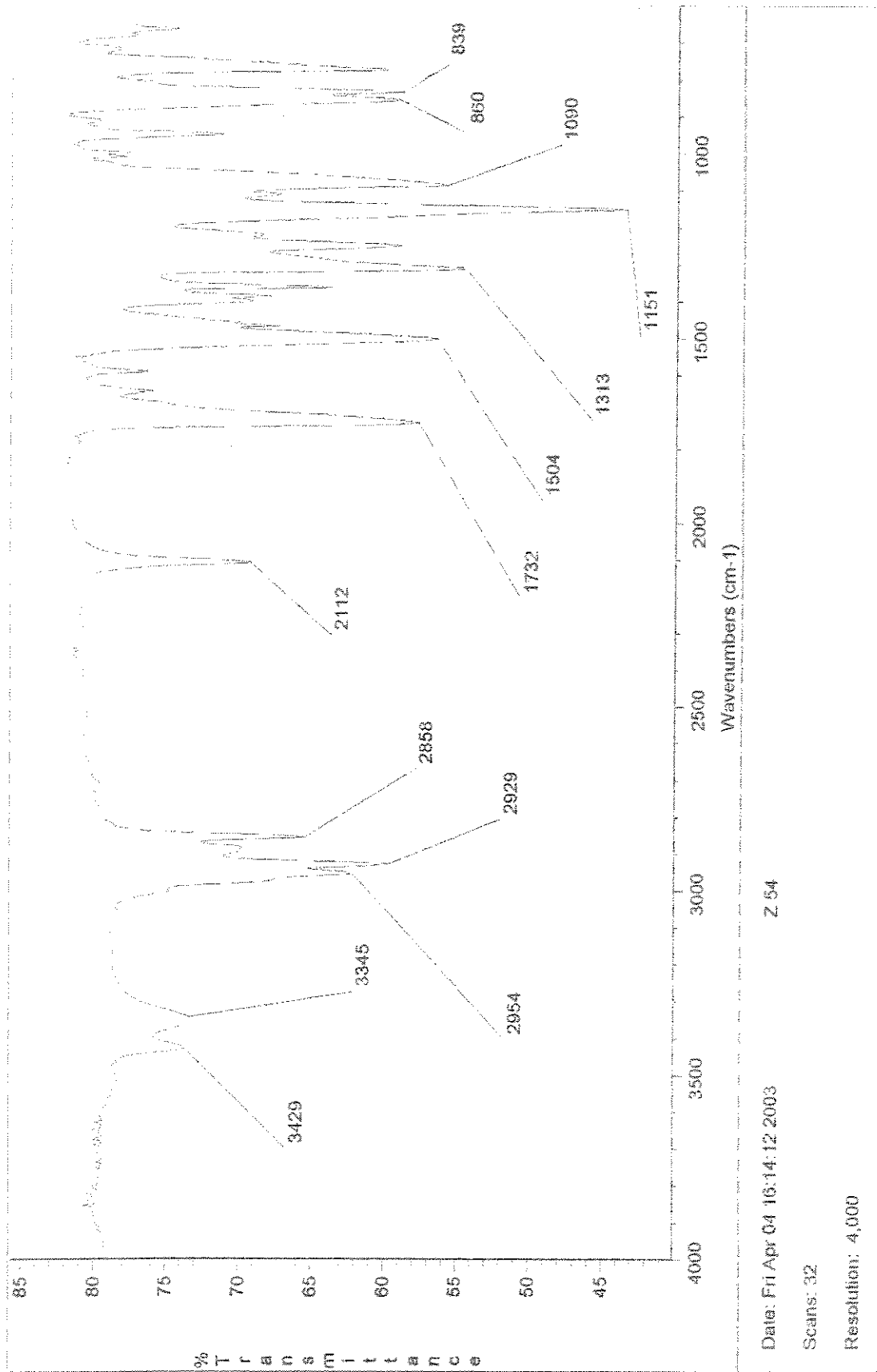


Figura 54 – Espectro de IV (filme) do composto 22.



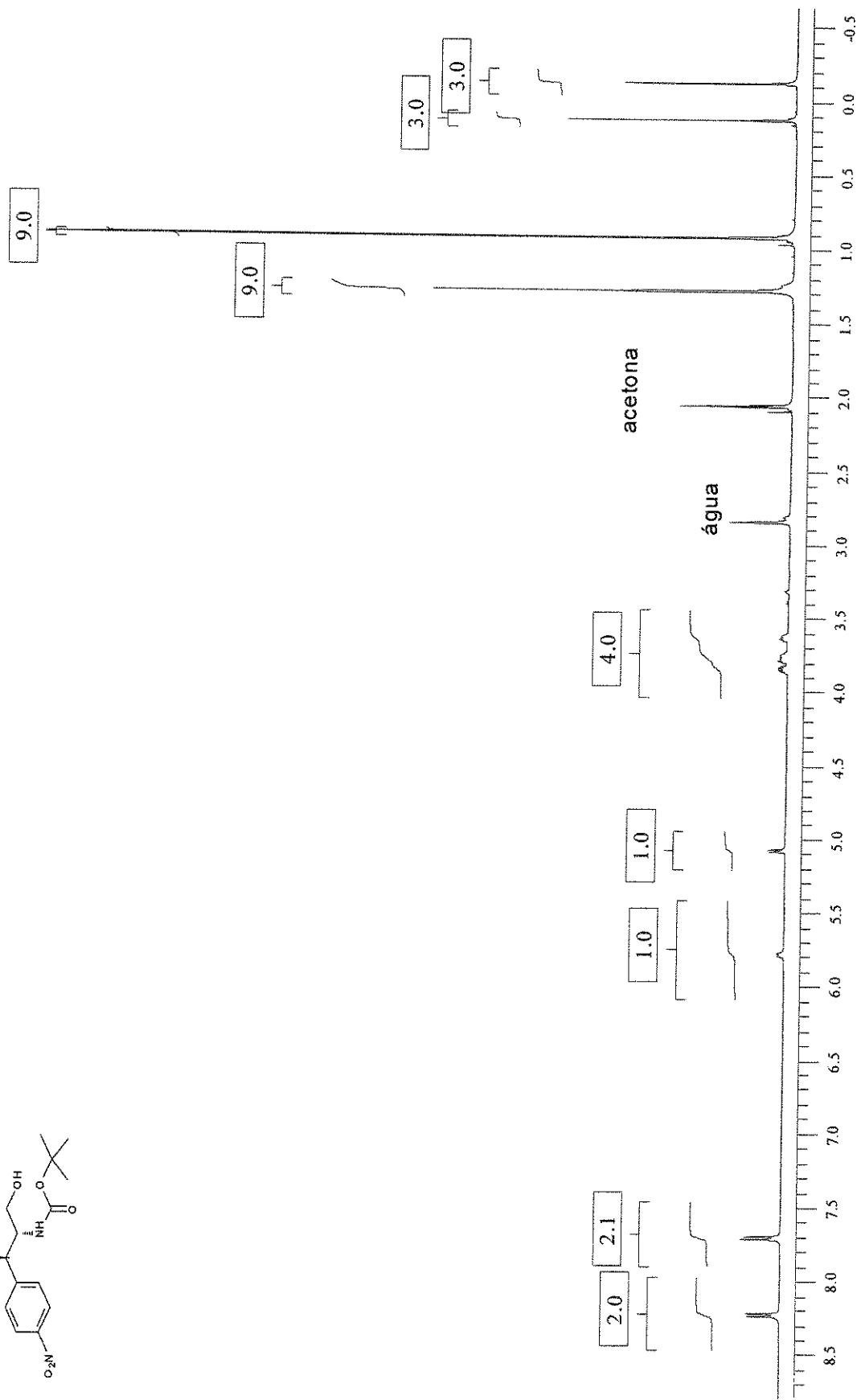
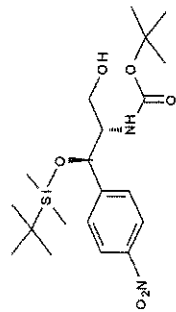


Figura 55 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) do composto 17.

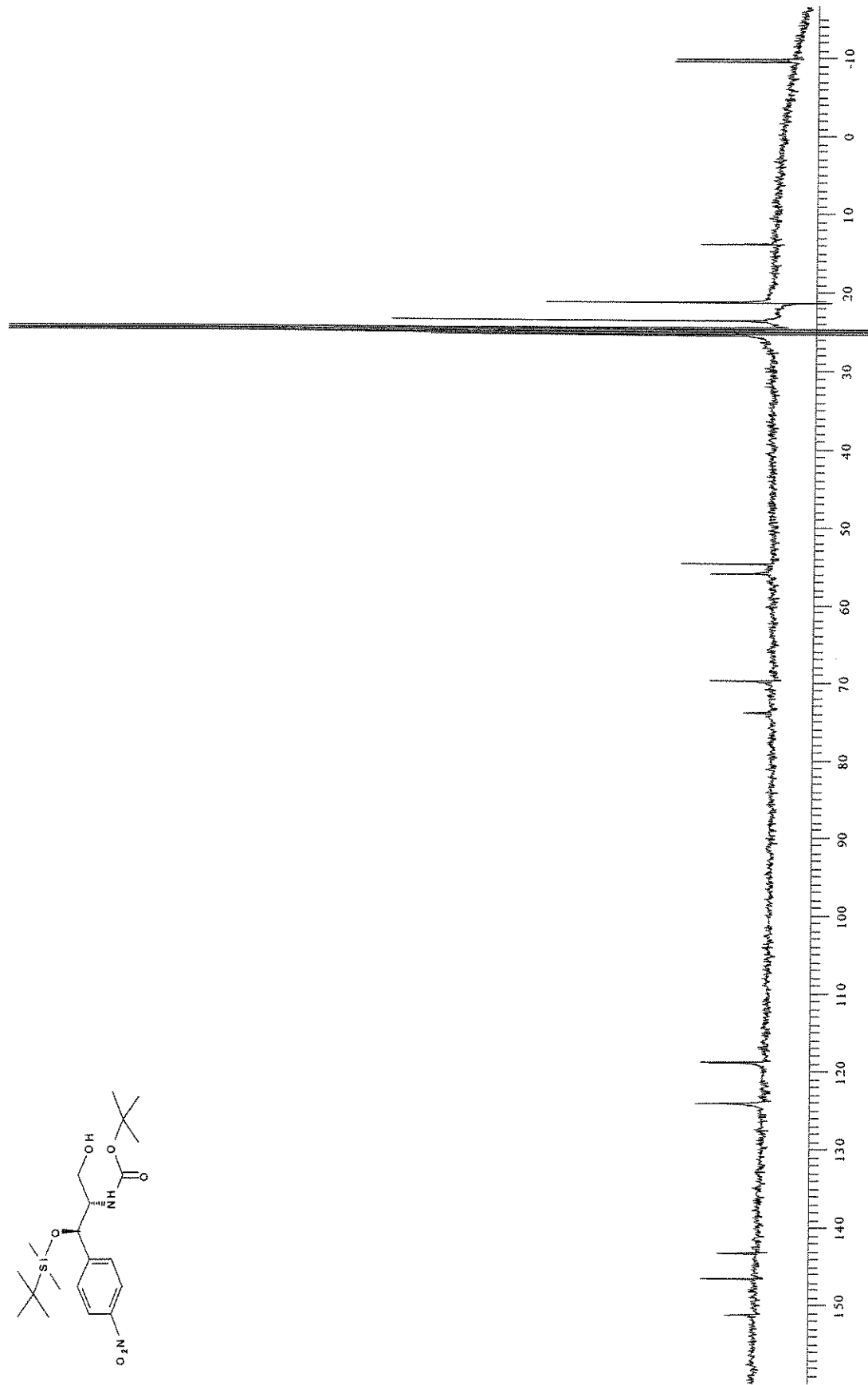
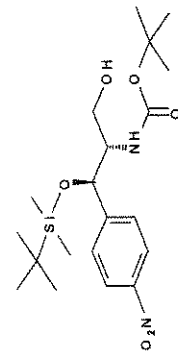


Figura 56 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) do composto 17.

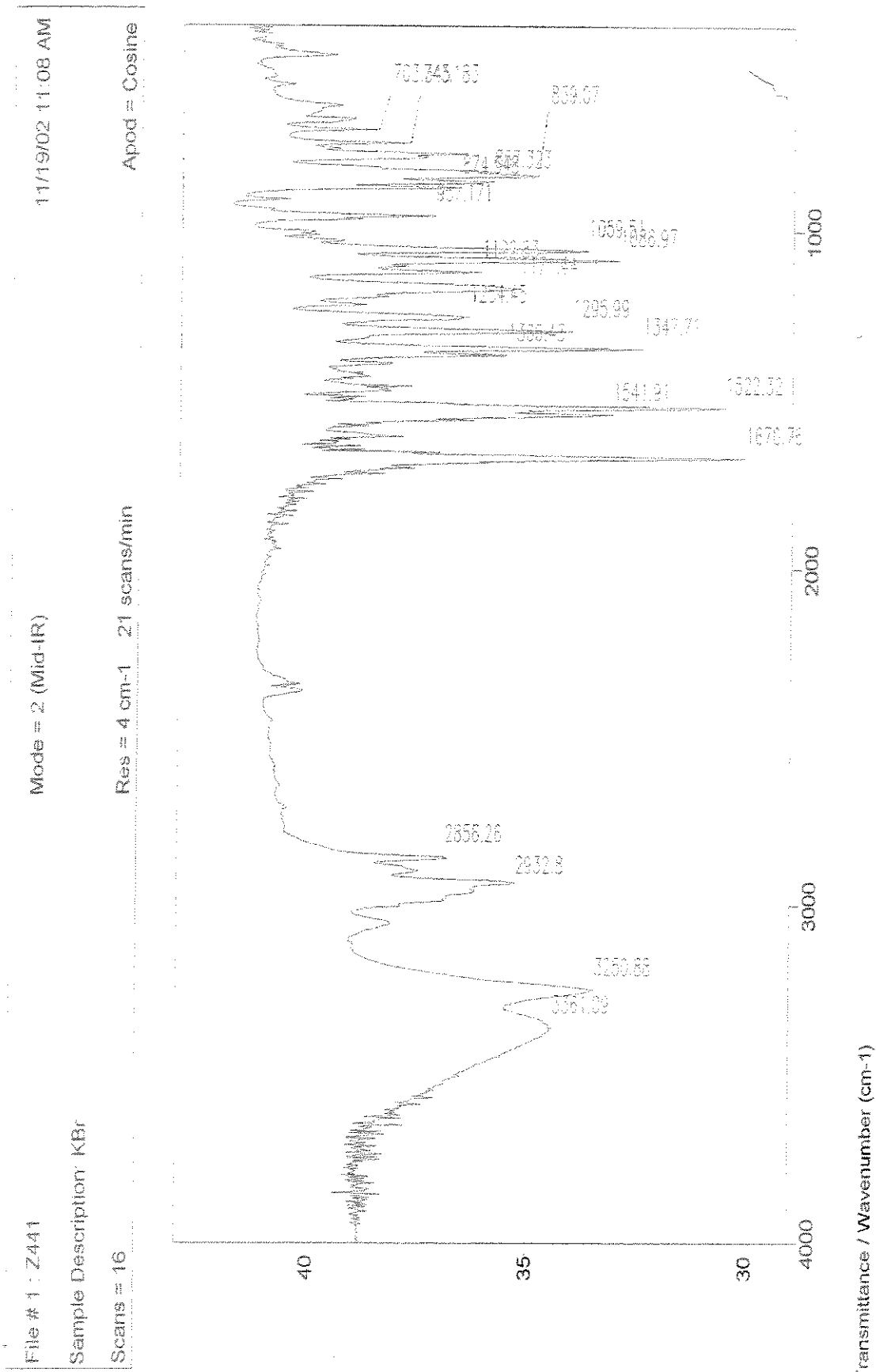


Figura 57 – Espectro de IV (filme) do composto 17.

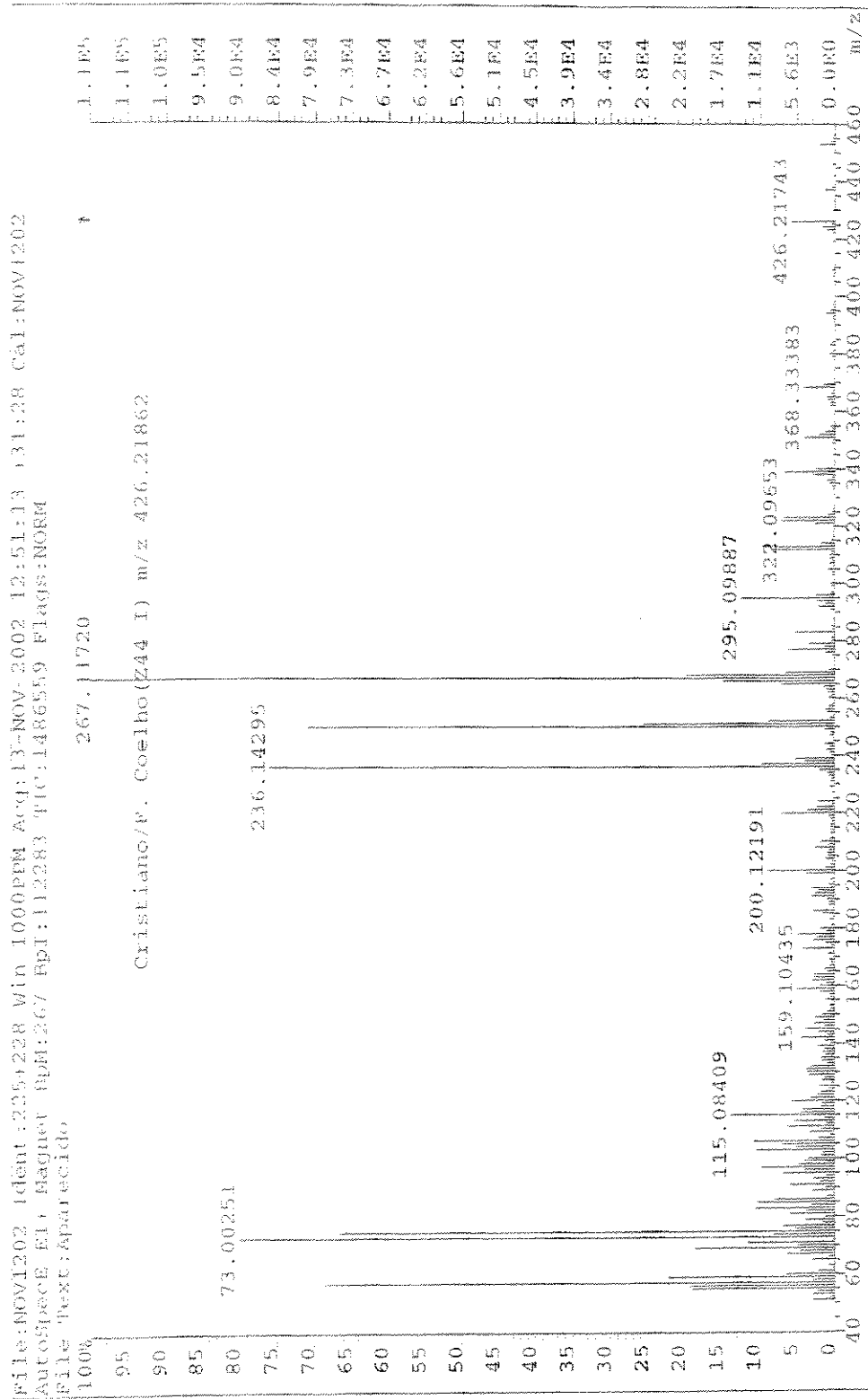


Figura 58 – Espectro de Massas (70 eV) do composto 17.

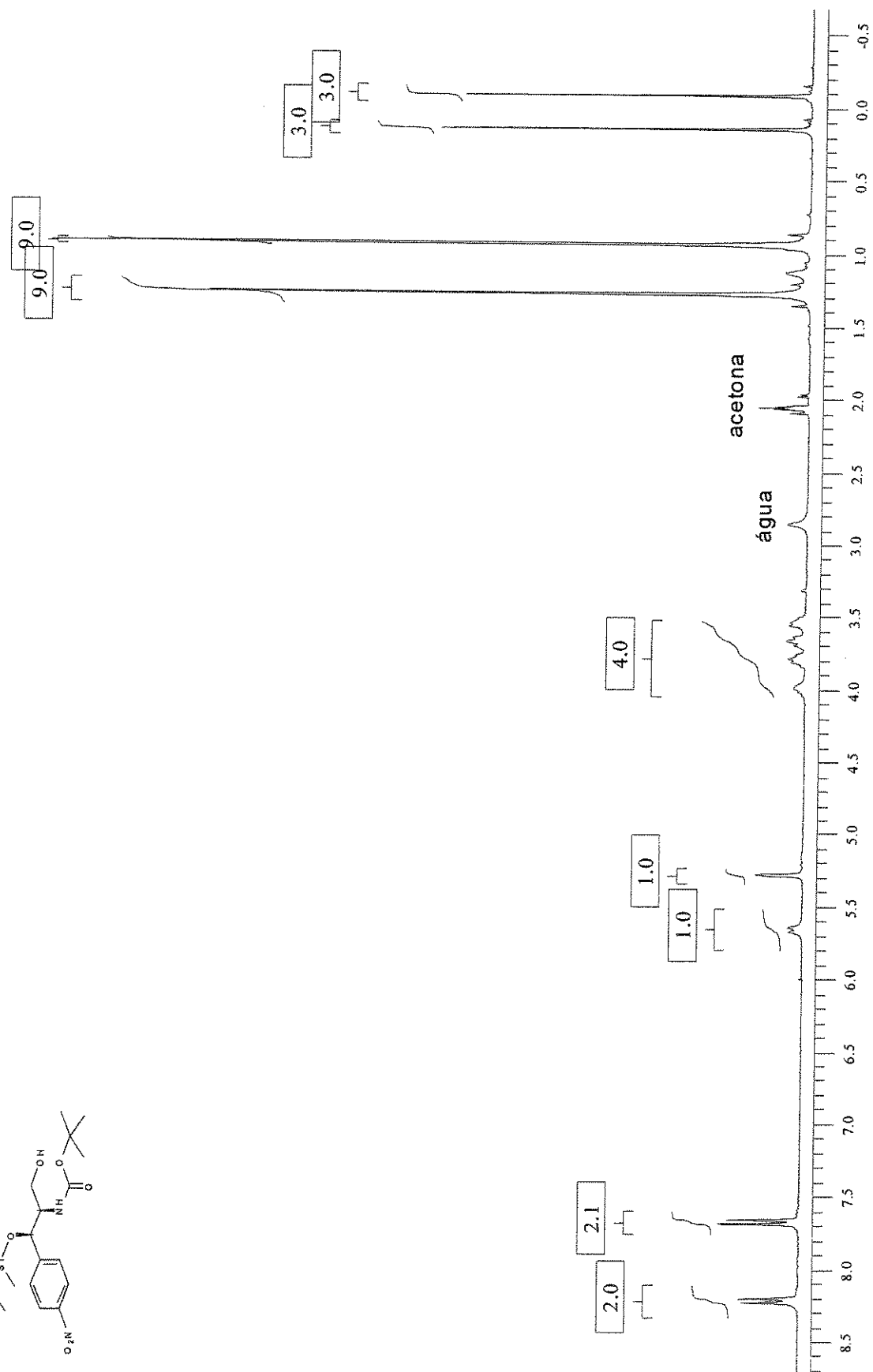
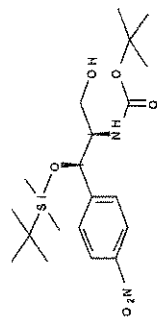


Figura 59 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) do composto 18.

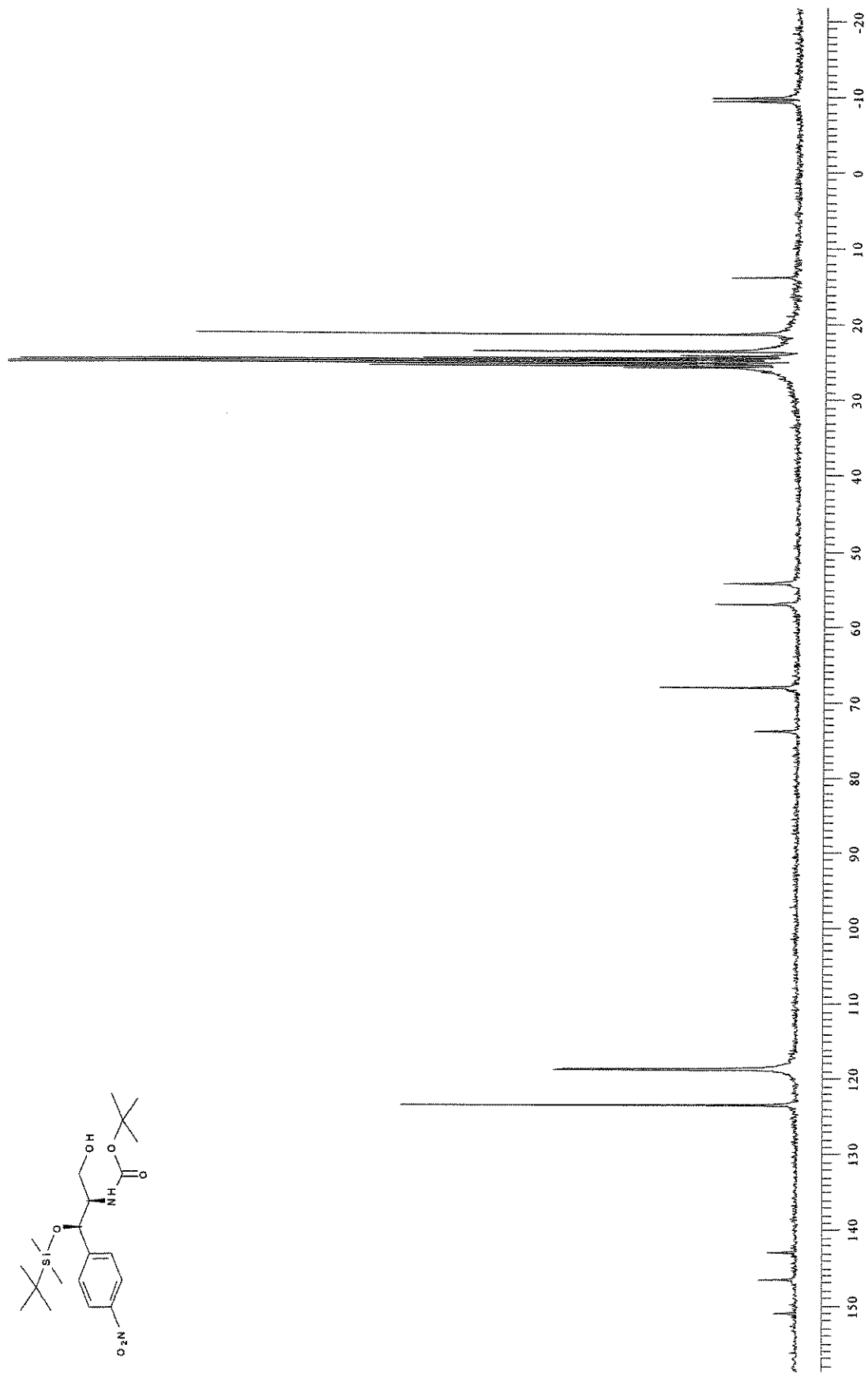
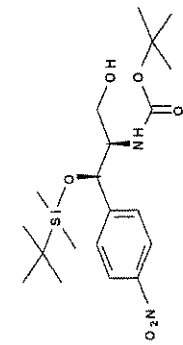


Figura 60 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) do composto 18.

File # 1 : Z442  
Sample Description: KBr  
Scans = 16  
Mode = 2 (Mid-IR)  
11/19/02 11:04 AM  
Res = 4 cm-1 20 scans/min  
Apod = Cosine

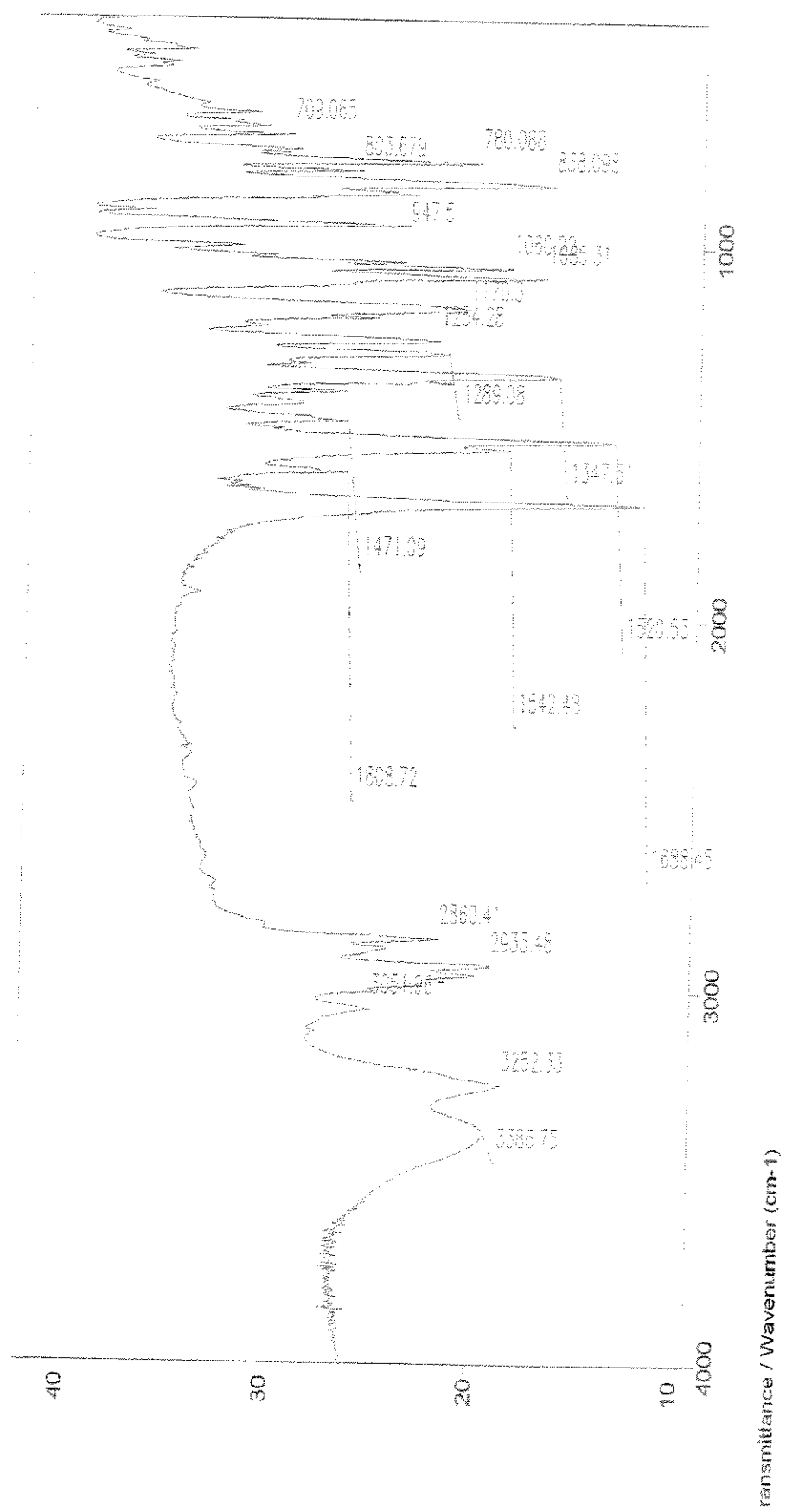


Figura 61 – Espectro de IV (filme) do composto 18.

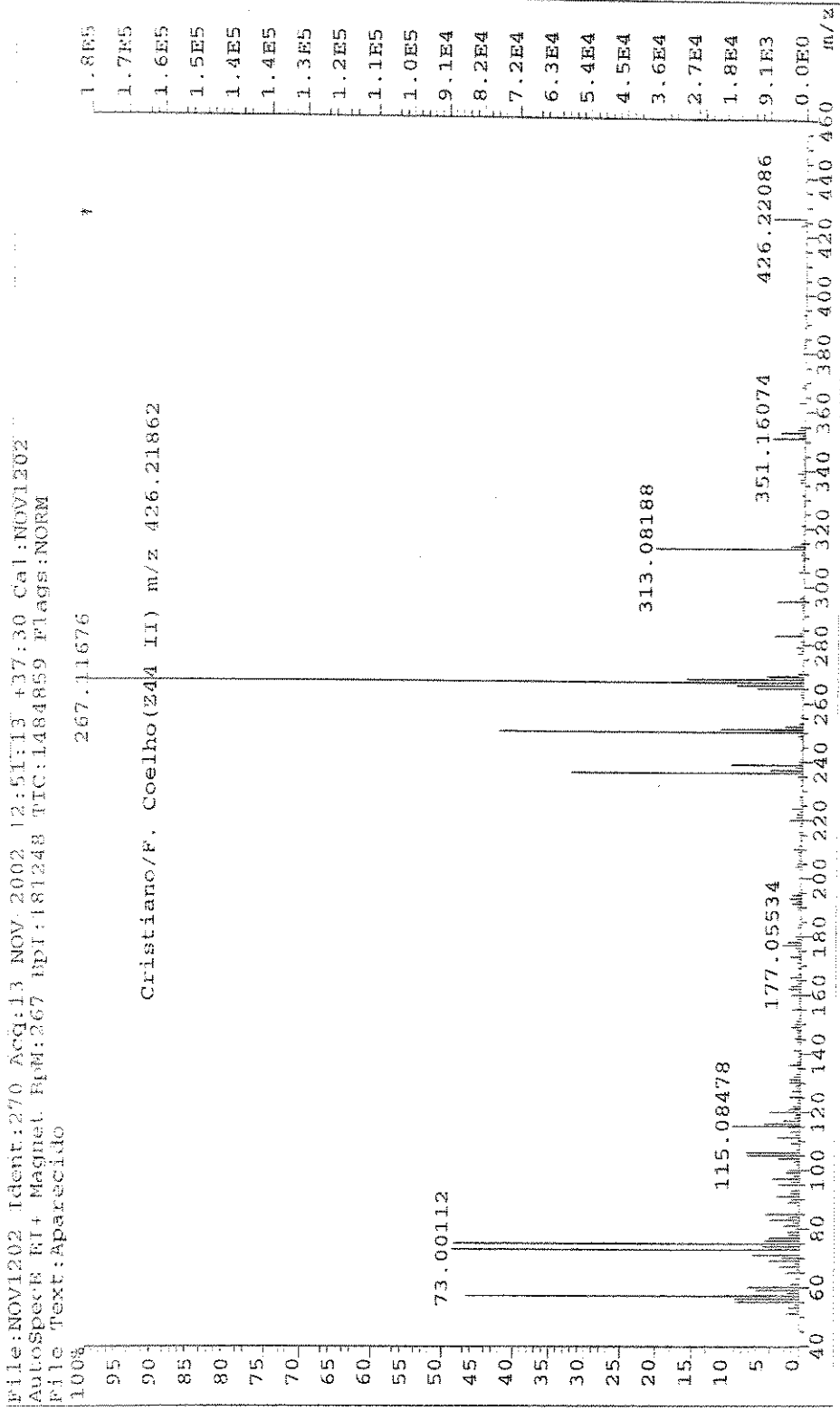


Figura 62 – Espectro de Massas (70 eV) do composto 18.



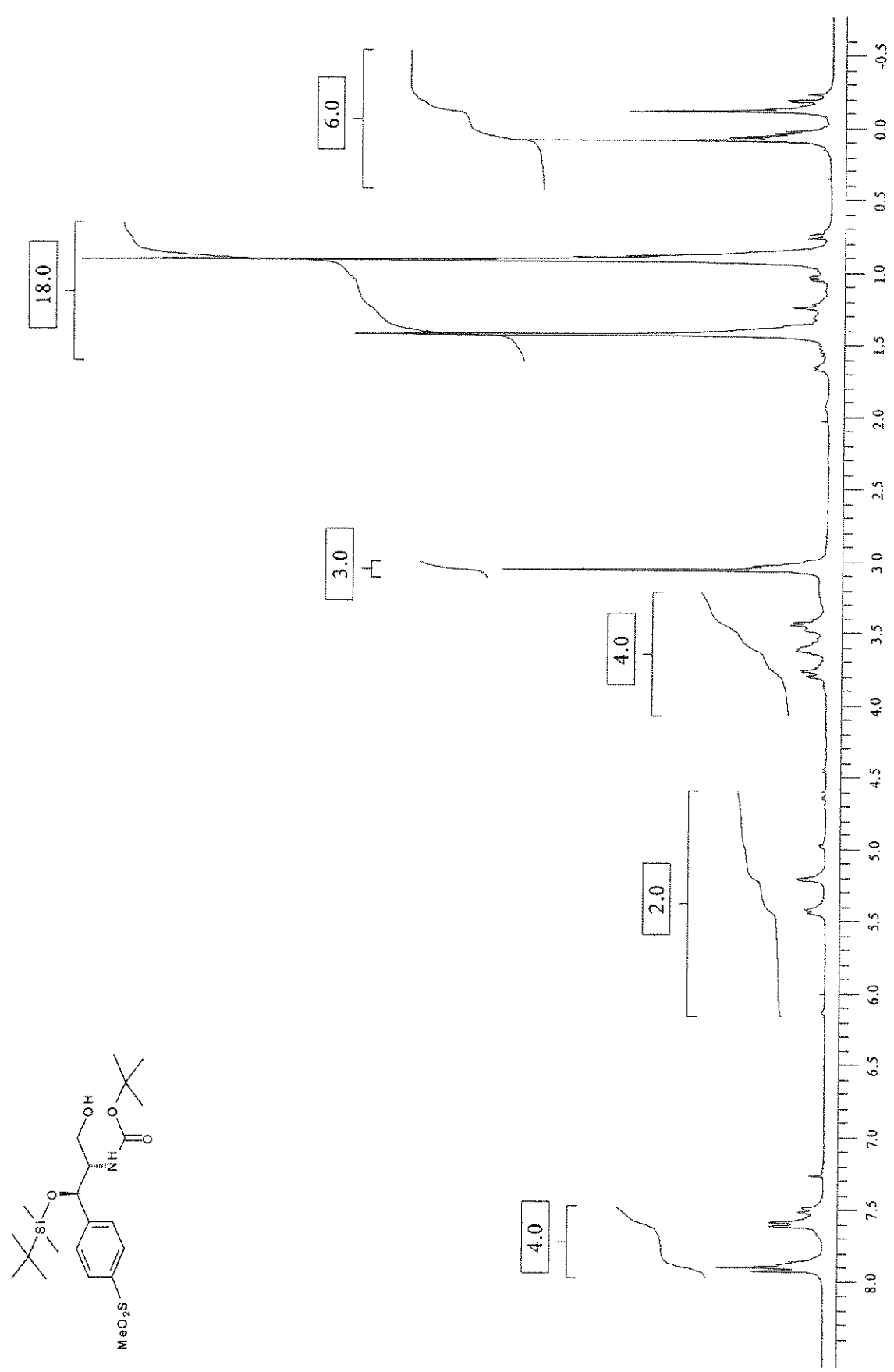


Figura 63 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 23.

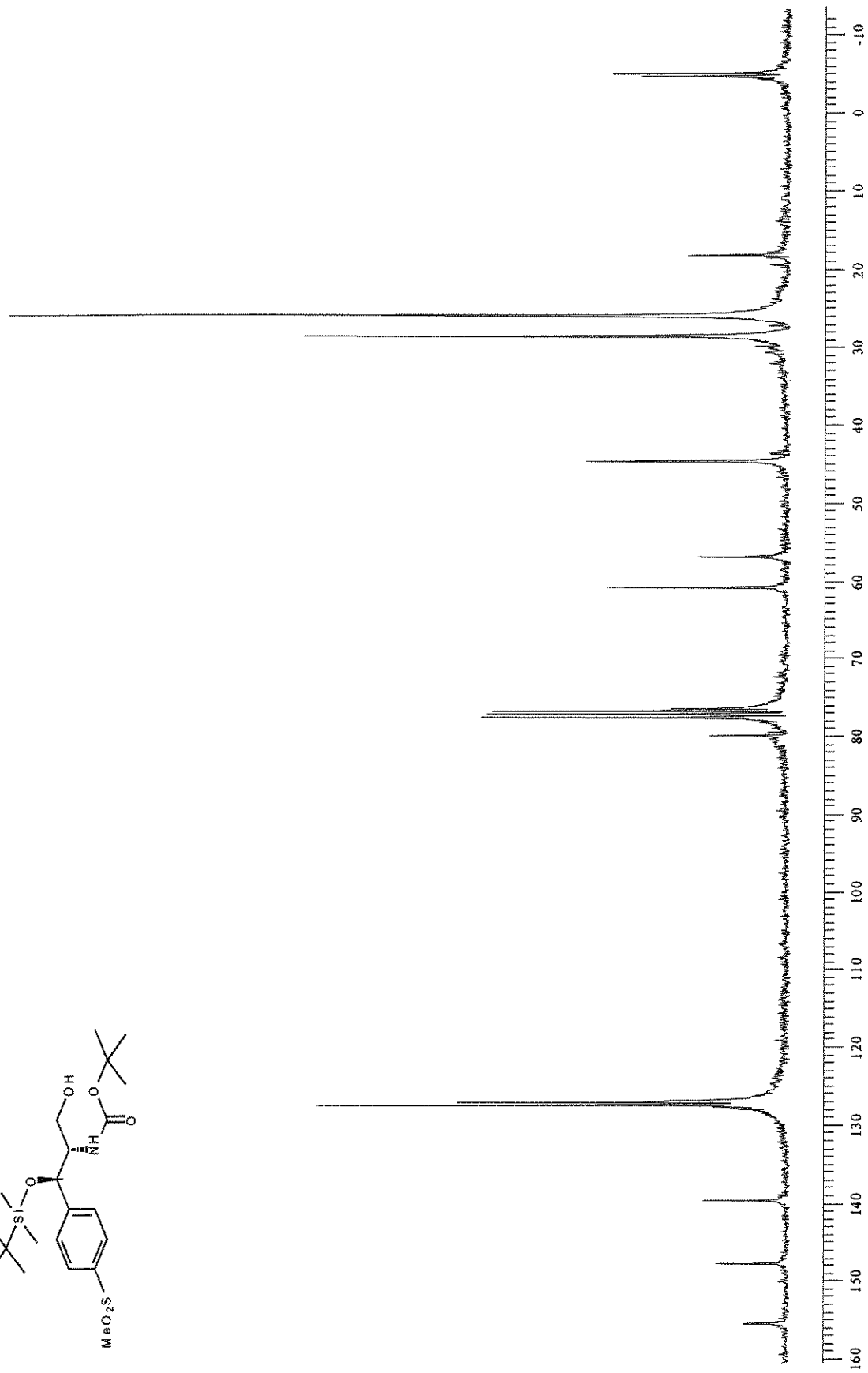
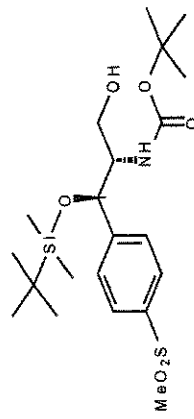


Figura 64 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 23.

File # 3 : Z581

Mode = 2 (Mid-IR)

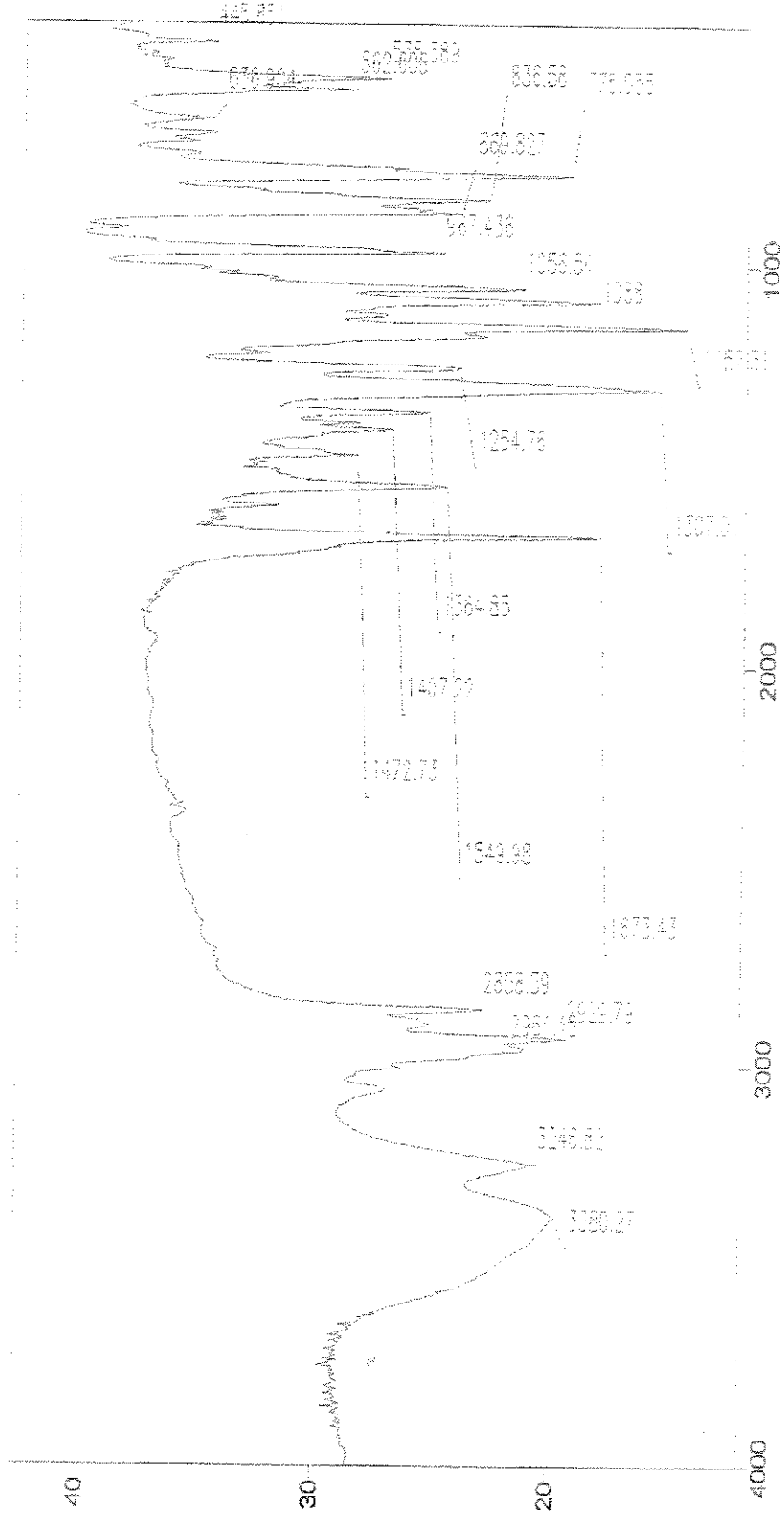
6/23/03 2:26 PM

Sample Description: Cristiano KBr

Scans = 16

Res = 4 cm-1 20 scans/min

Apod = Cosine



transmittance / Wavenumber (cm-1)

Figura 65 – Espectro de IV (filme) do composto 23.

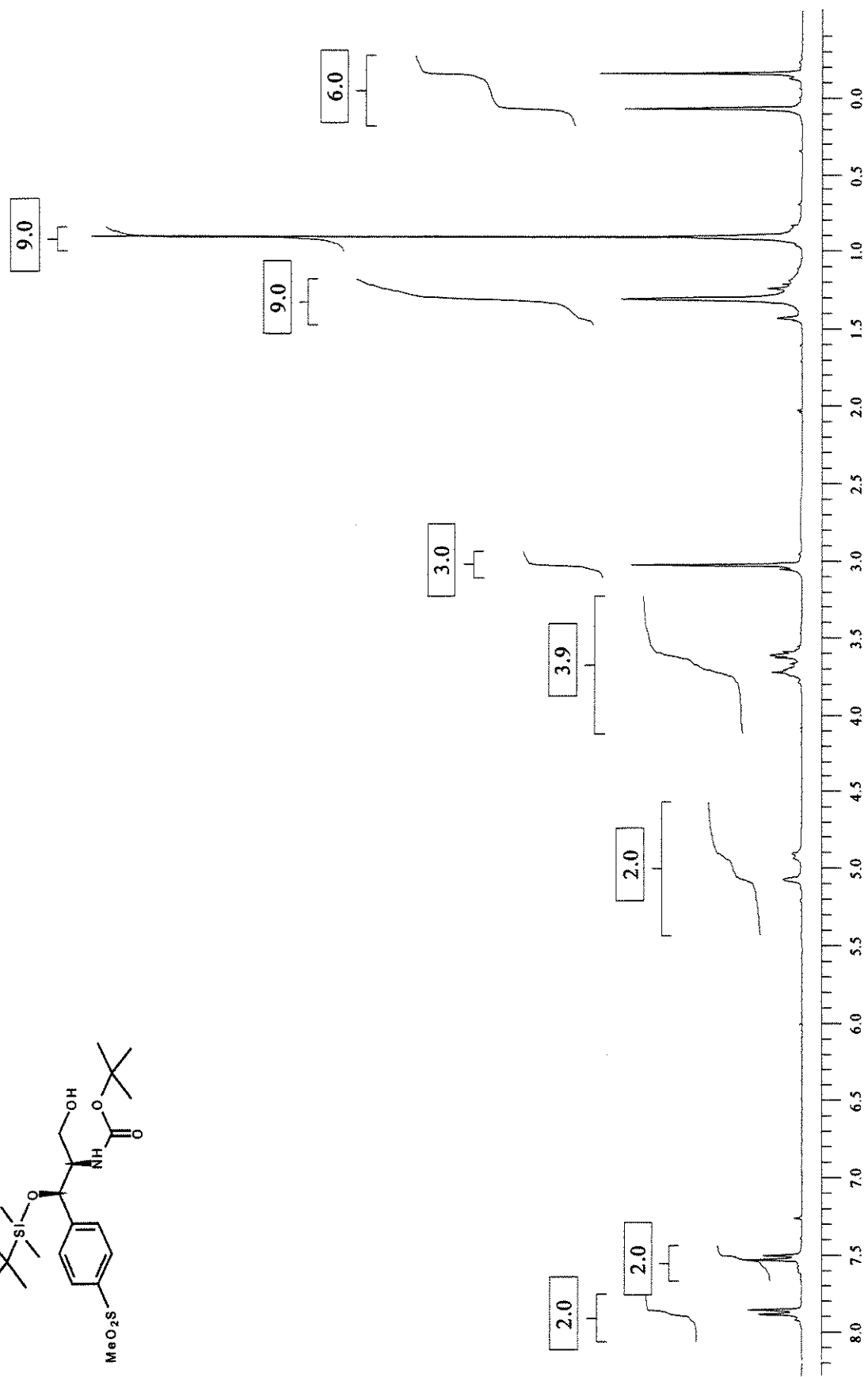
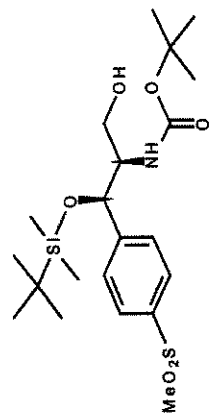
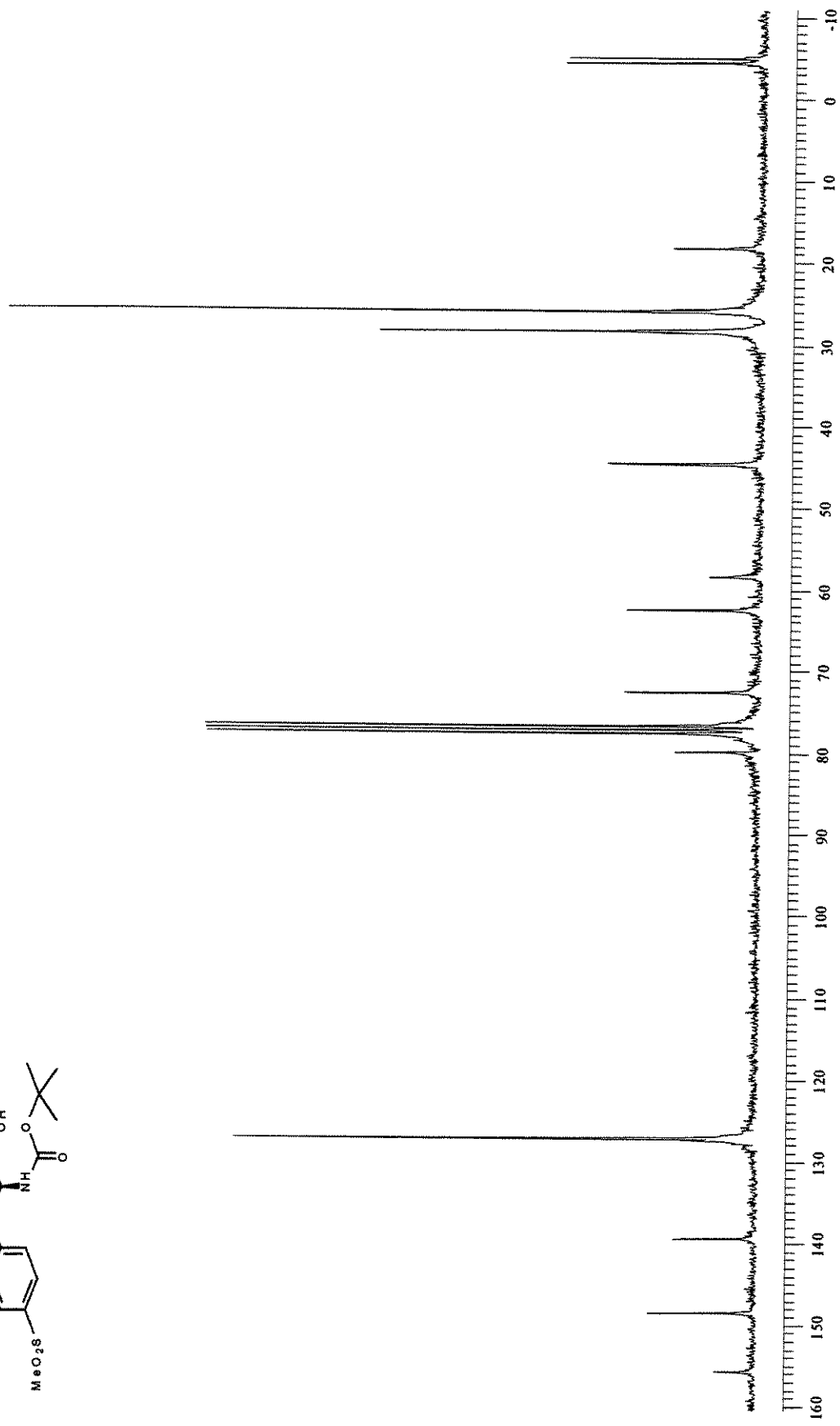
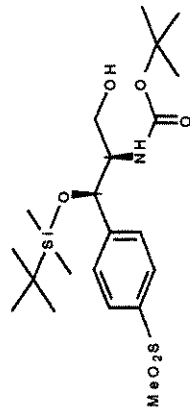
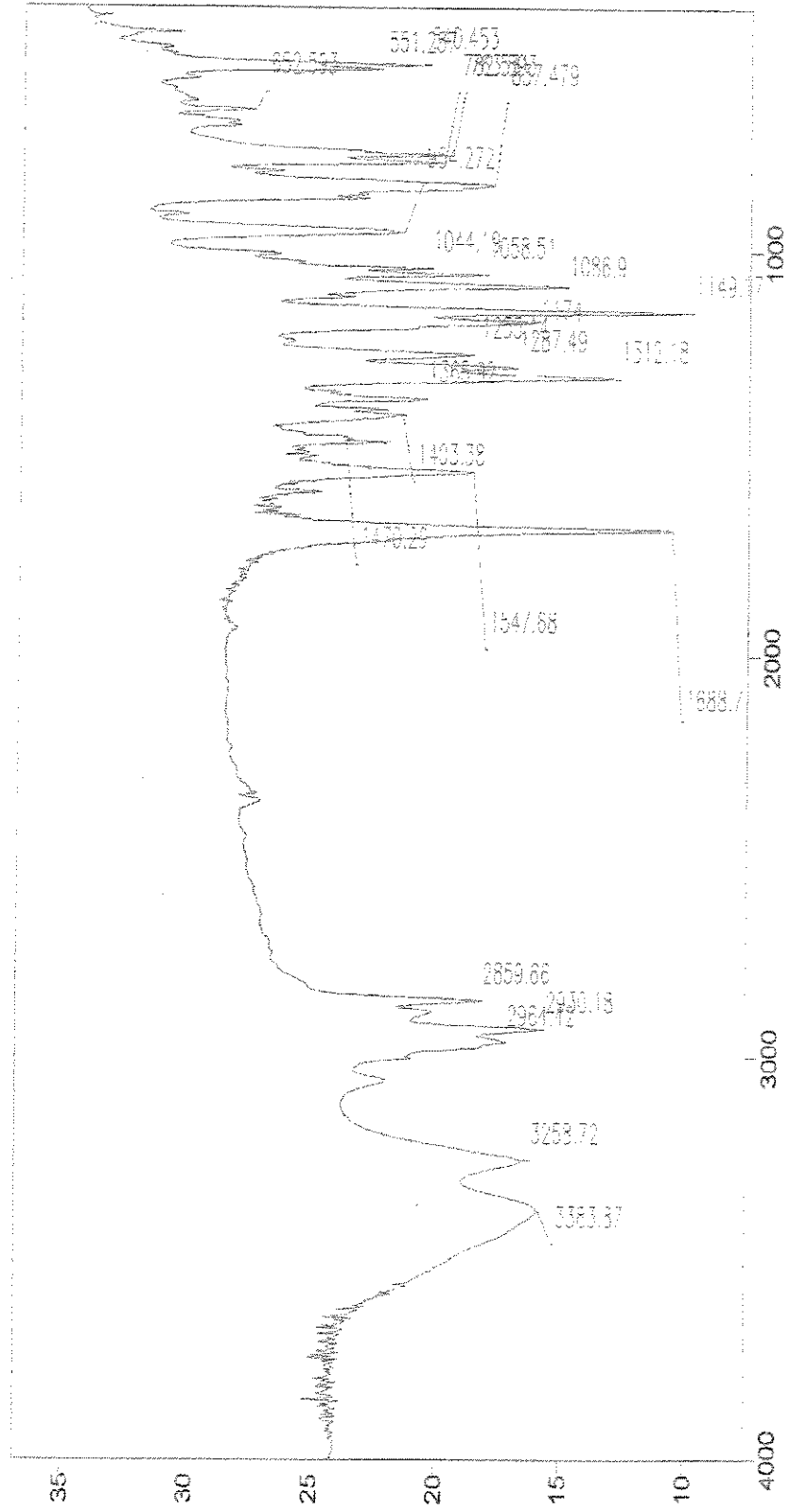


Figura 66 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 24.



**Figura 67** – Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **24**.

File # 1 : Z5811  
Sample Description: Cristiano KBr  
Scans = 16  
Mode = 2 (Mid-IR)  
Res = 4 cm-1 20 scans/min  
Apod = Cosine  
6/23/03 2:29 PM



transmittance / Wavenumber (cm-1)

Figura 68 – Espectro de IV (filme) do composto 24.

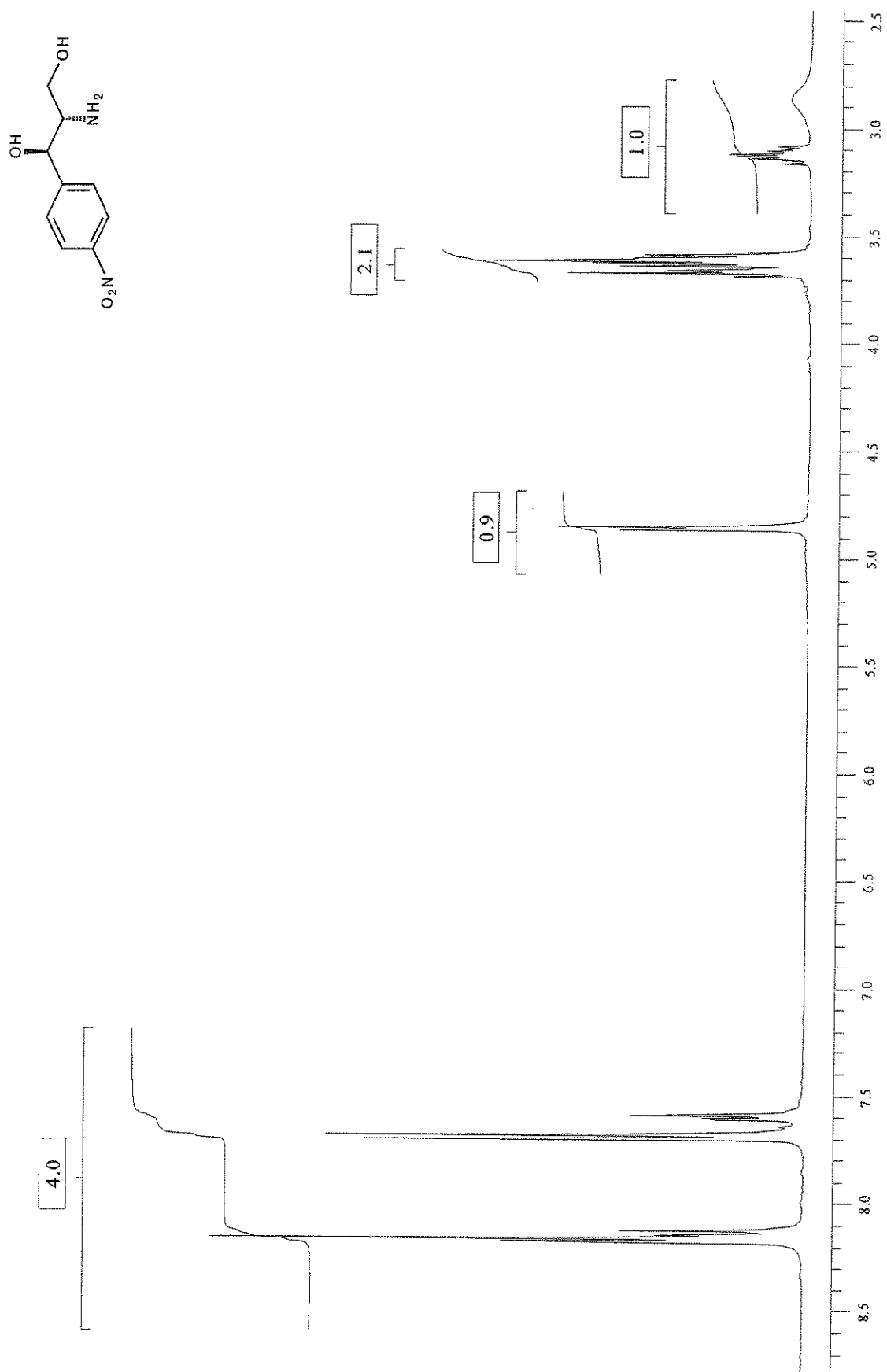


Figura 69 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) do composto **19 anti**.

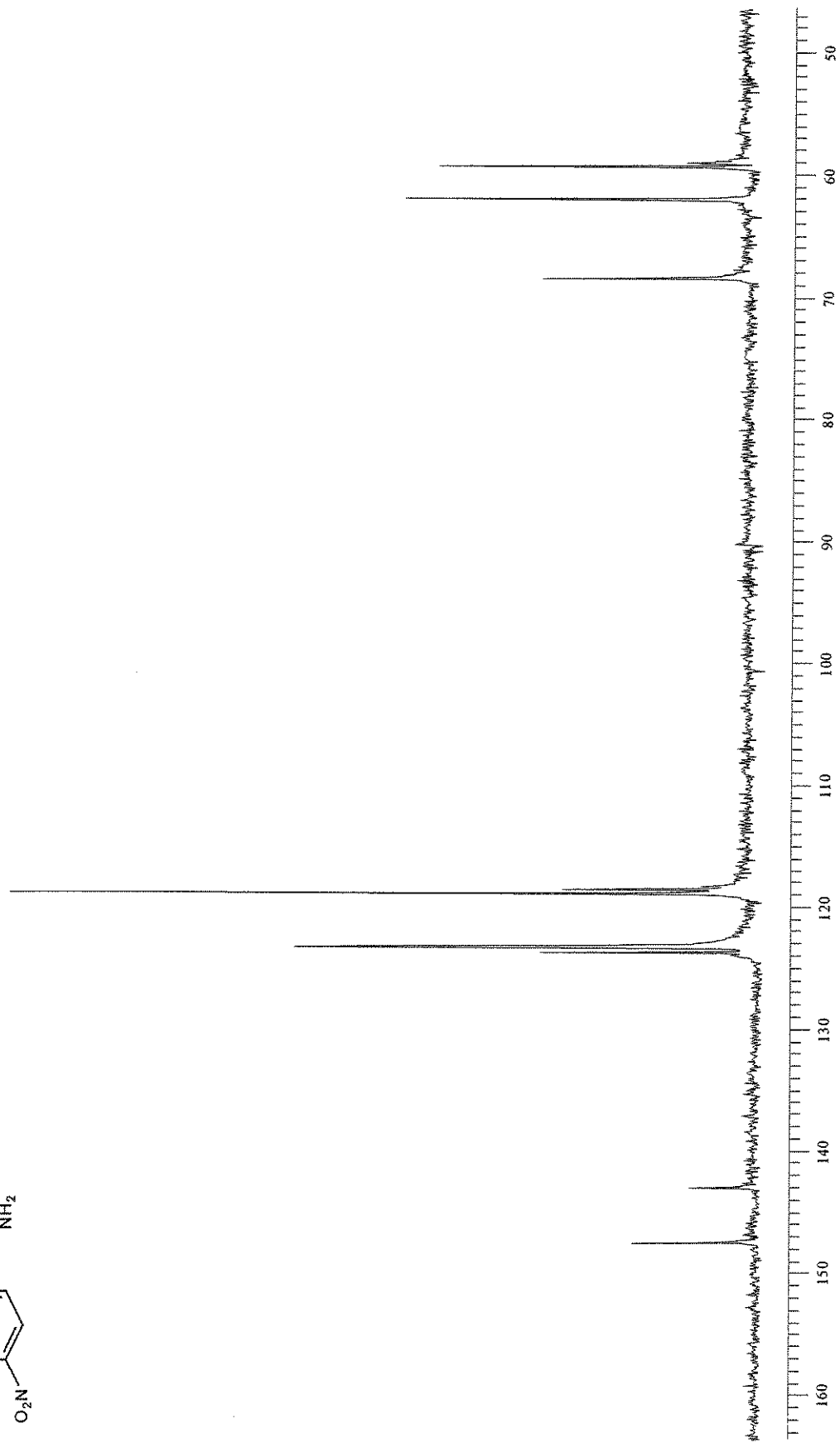
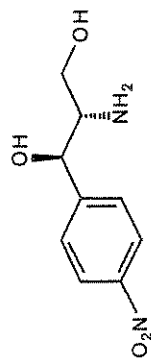
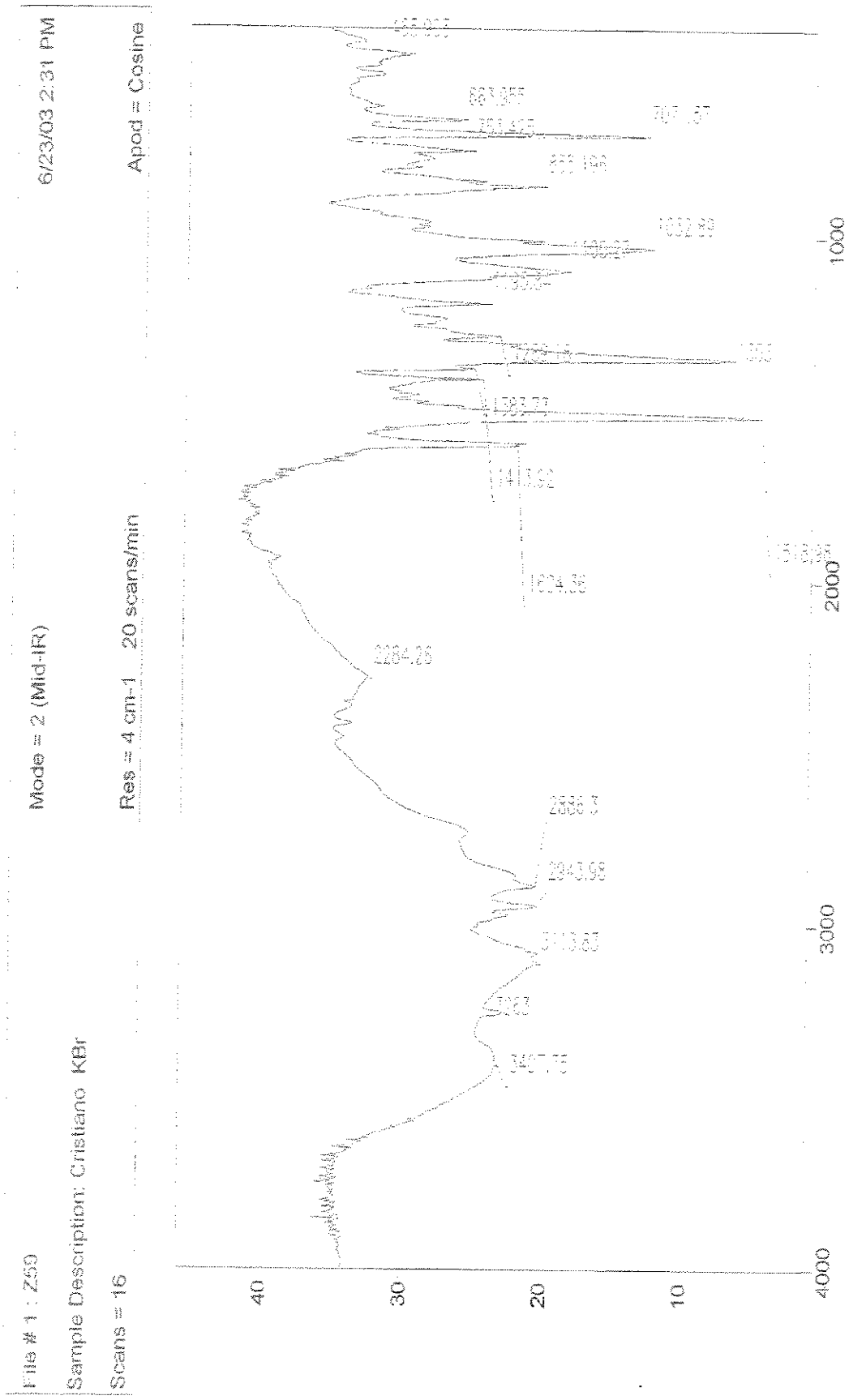


Figura 70 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) do composto 19 anti.





Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Figura 71 – Espectro de IV (filme) do composto 19 anti.

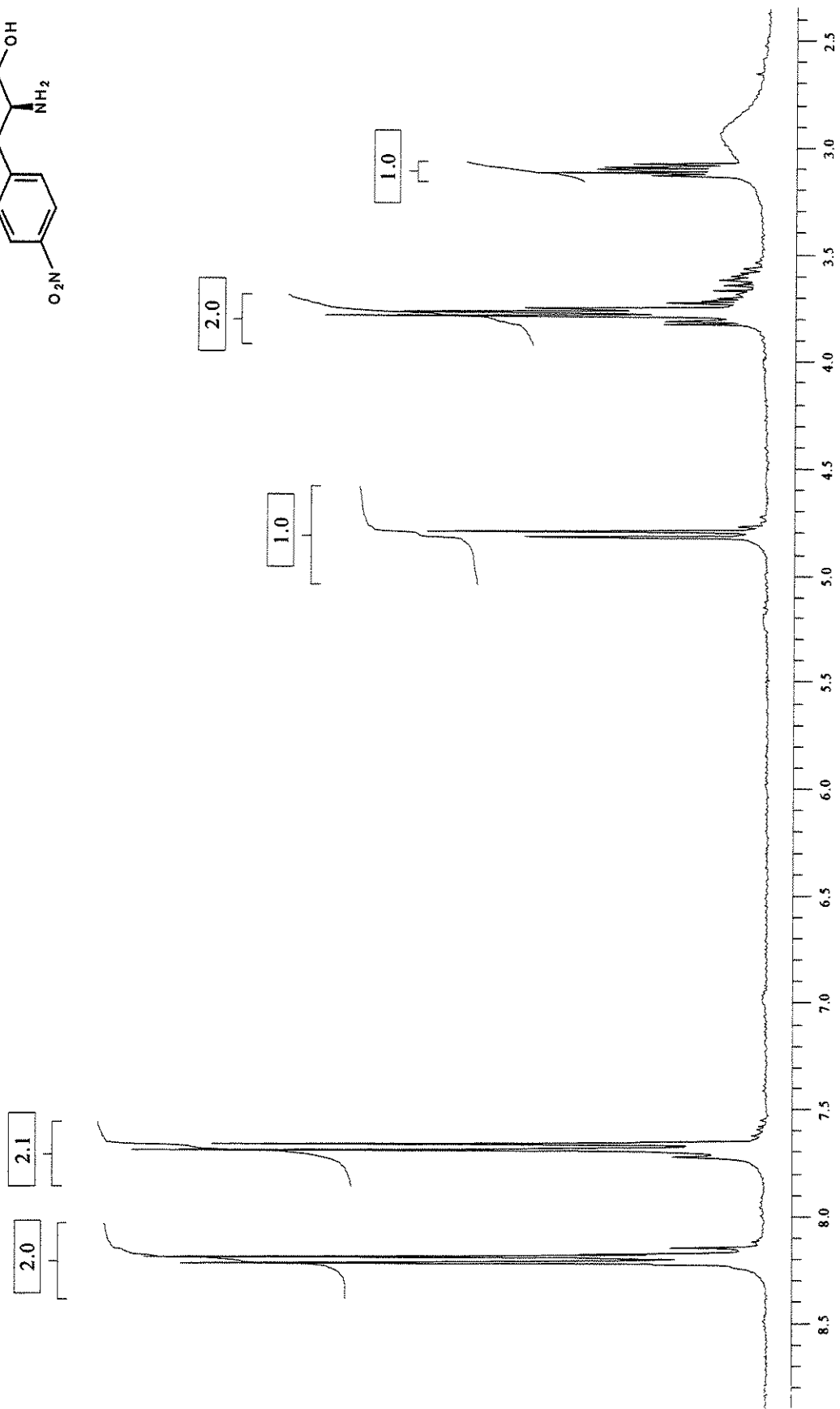
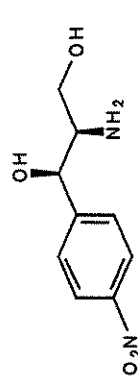
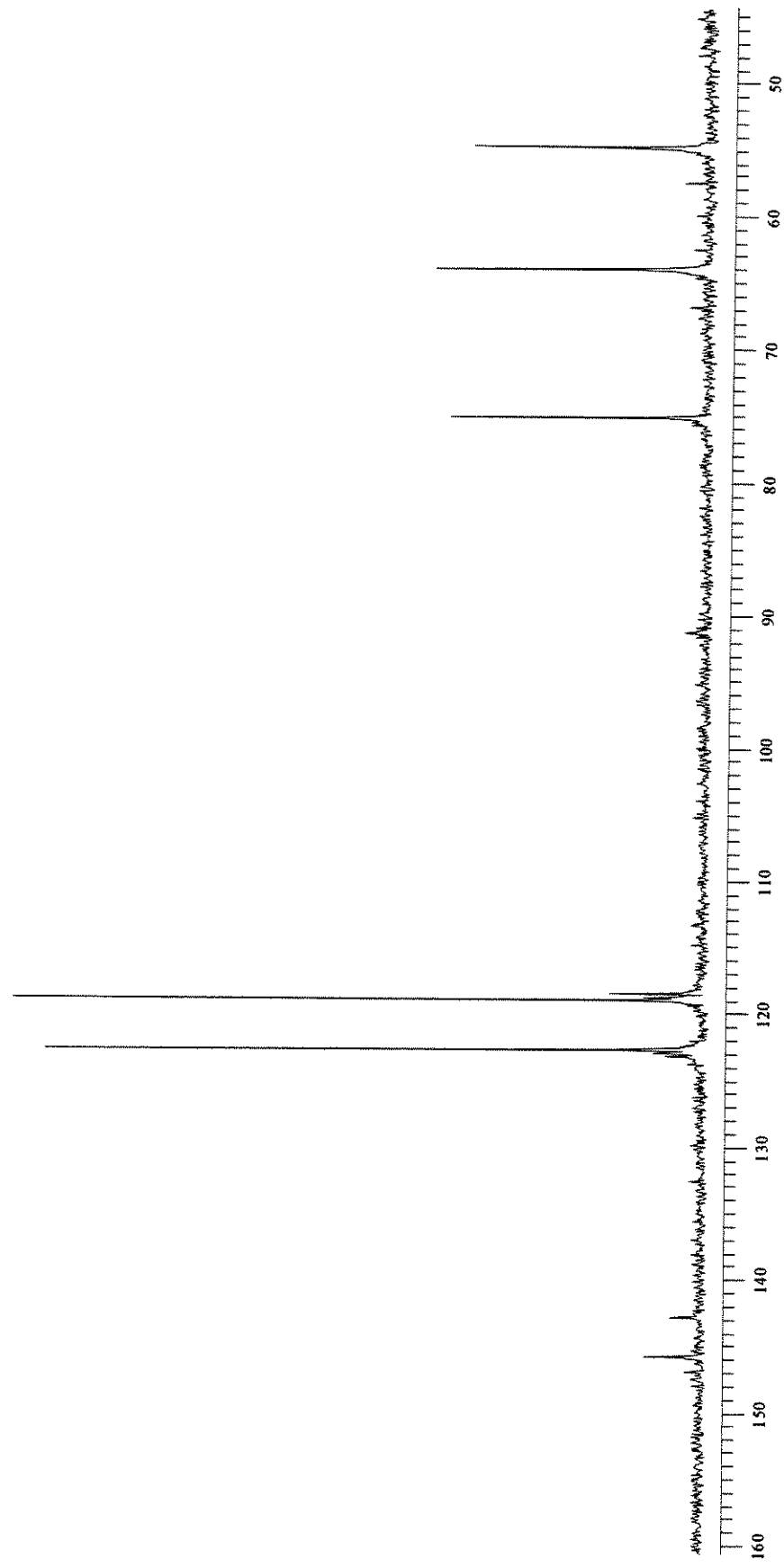
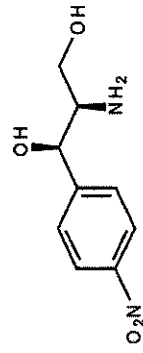


Figura 72 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) do composto **19 syn**.



**Figura 73** – Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) do composto **19 syn**.

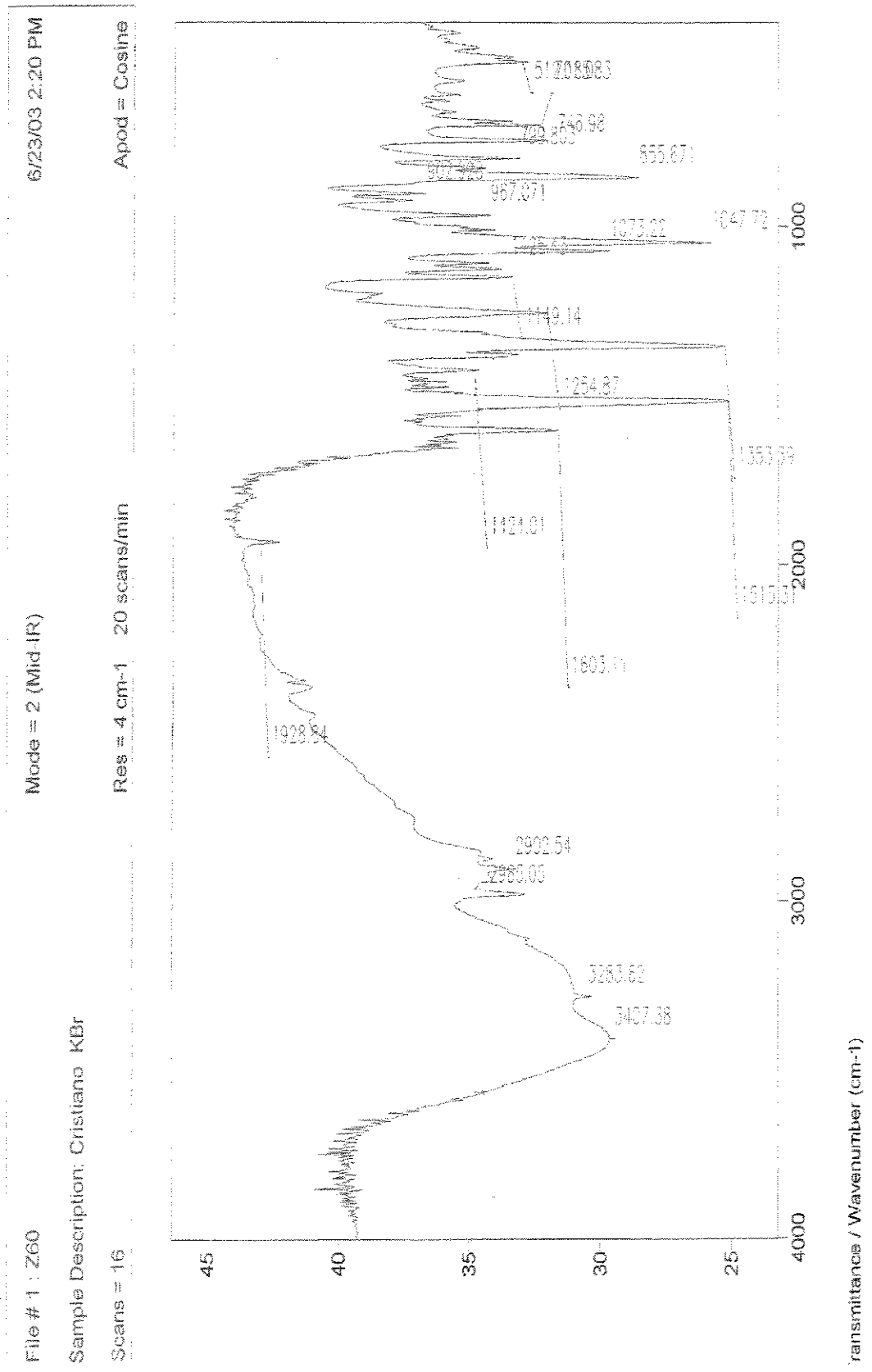


Figura 74 – Espectro de IV (filme) do composto 19 syn.

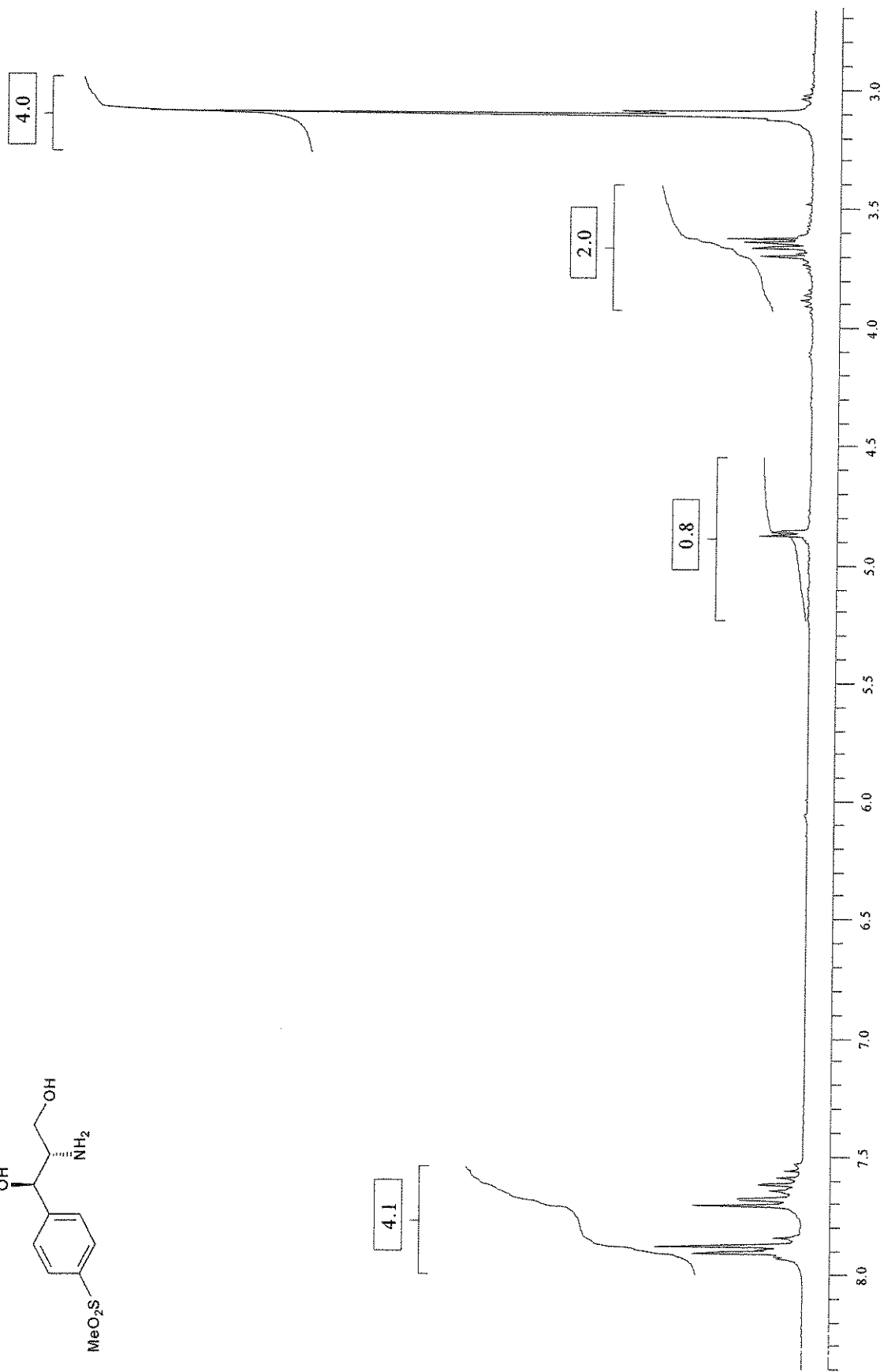
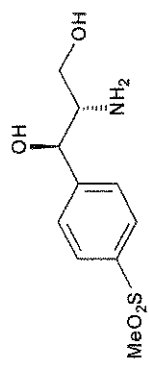


Figura 75 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) do composto 25 anti.



Figura 76 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) do composto 25 anti.

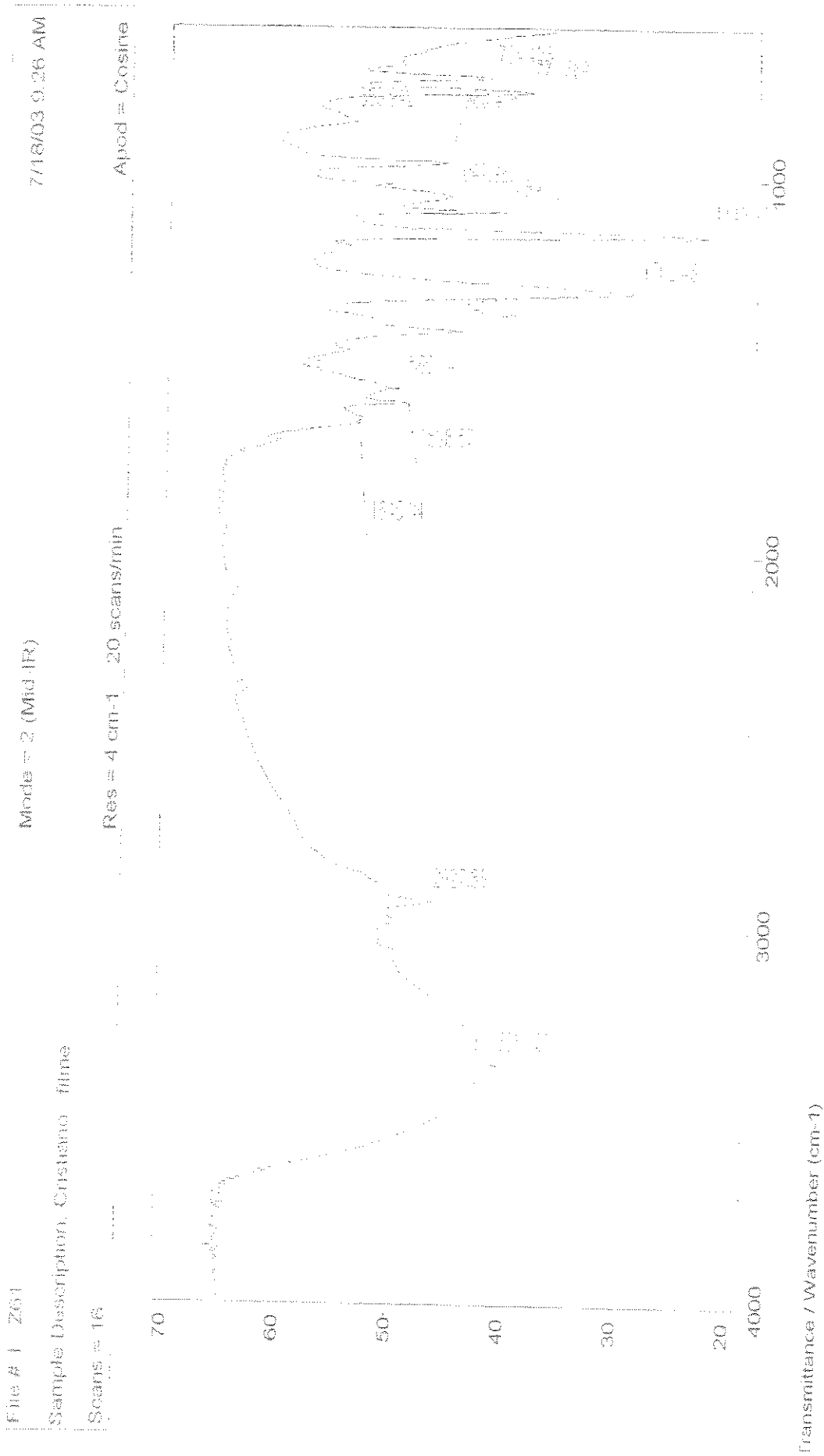


Figura 77 – Espectro de IV (filme) do composto 25 anti.

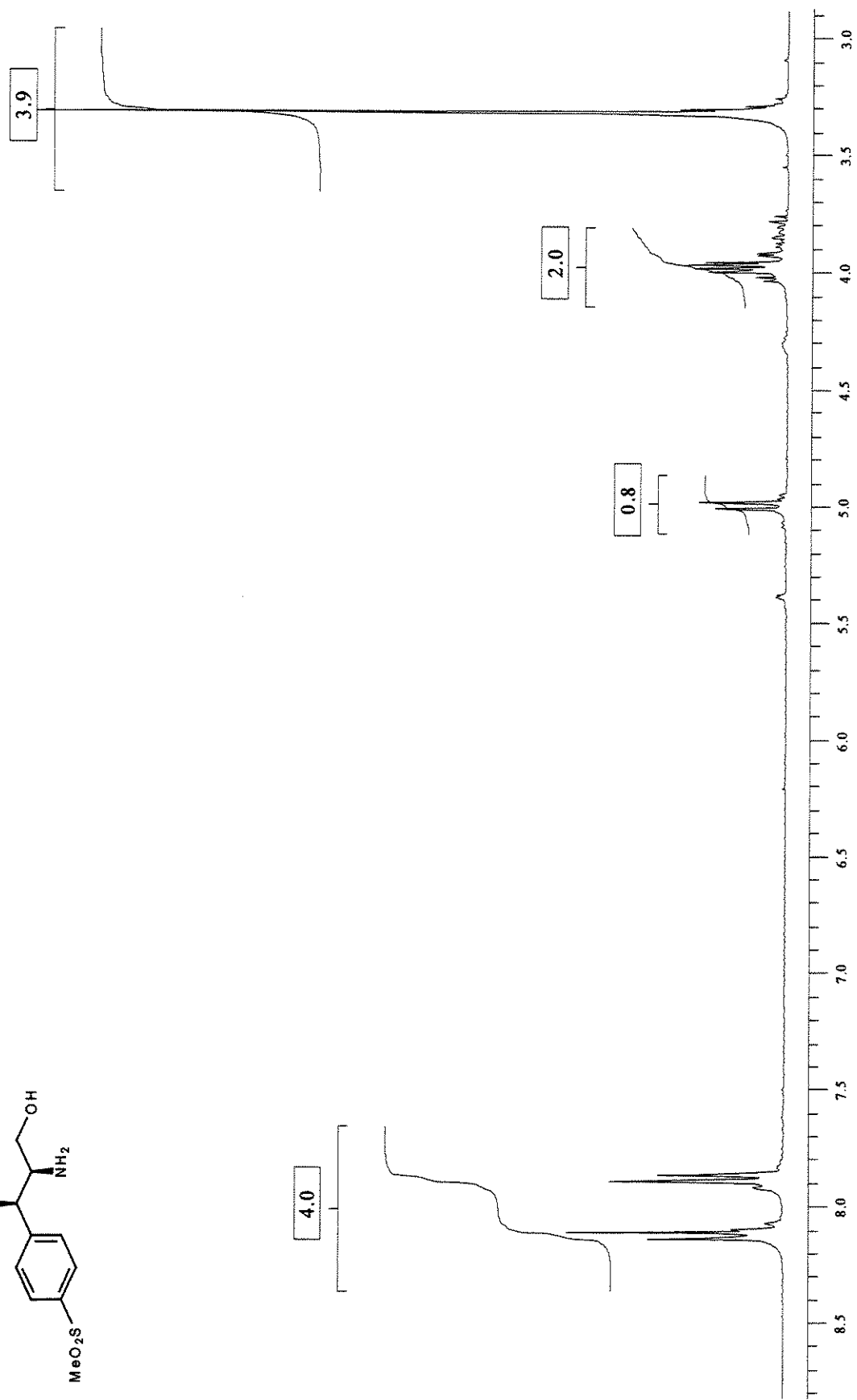
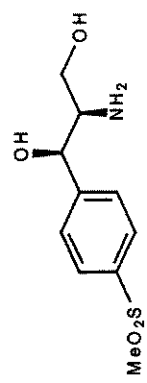
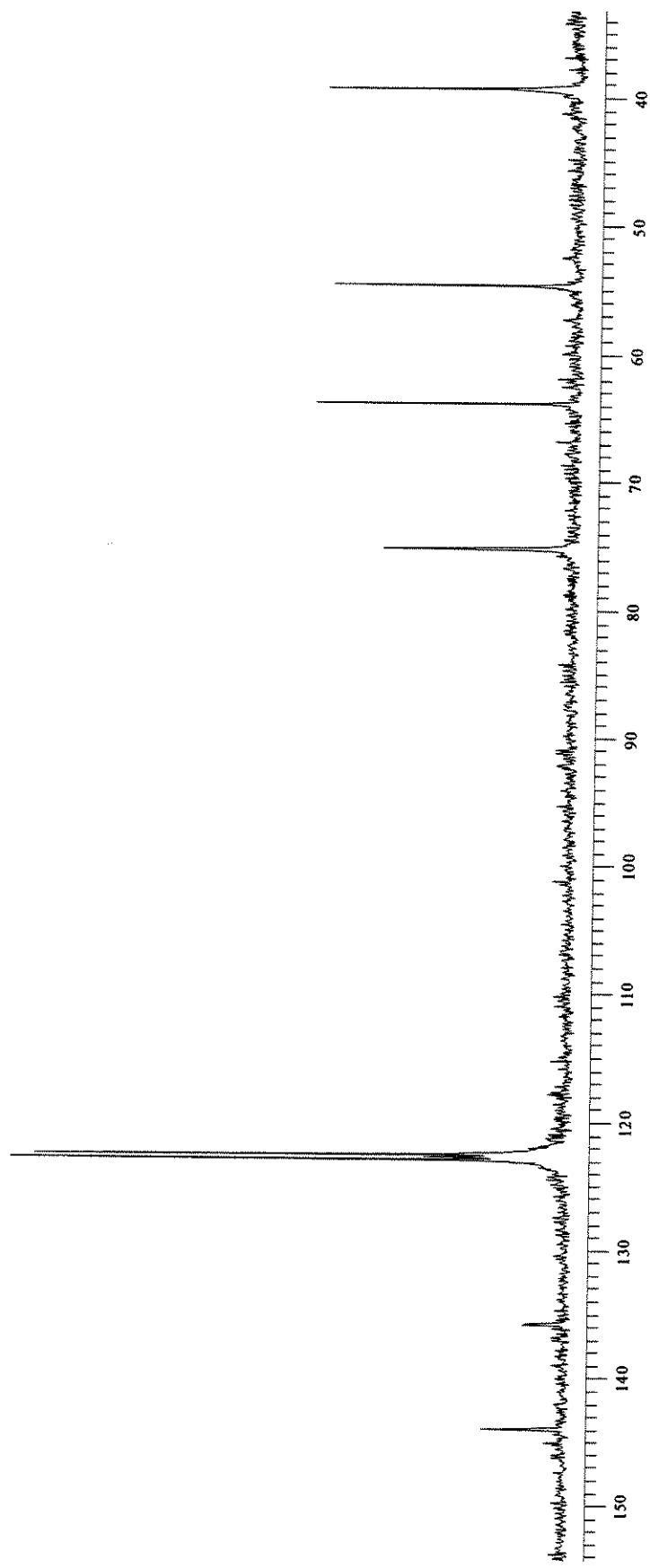
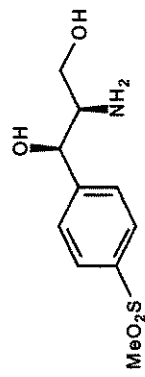


Figura 78 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) do composto 25 syn.





**Figura 79** – Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) do composto **25 syn**.

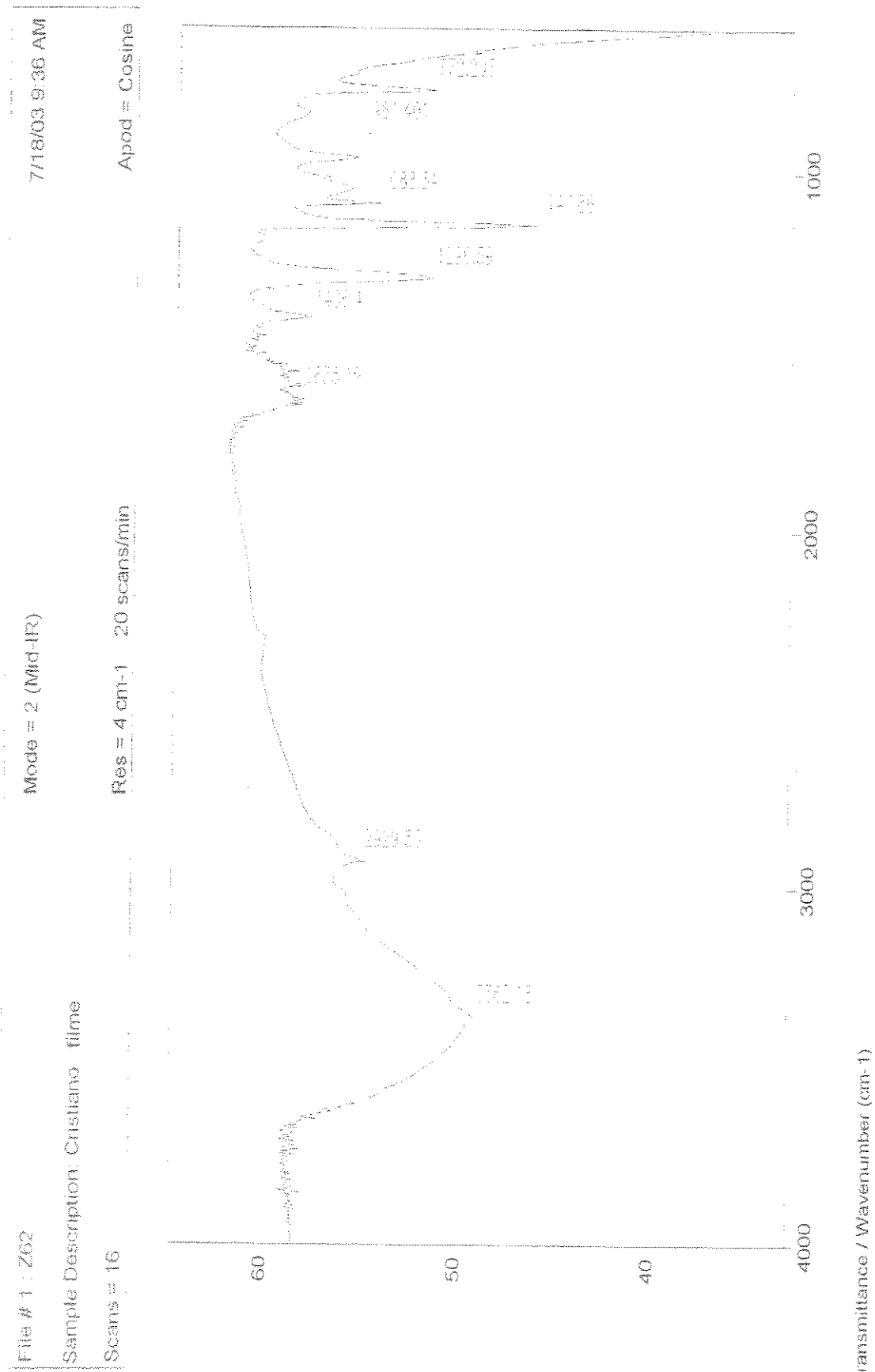


Figura 80 – Espectro de IV (filme) do composto 25 syn.

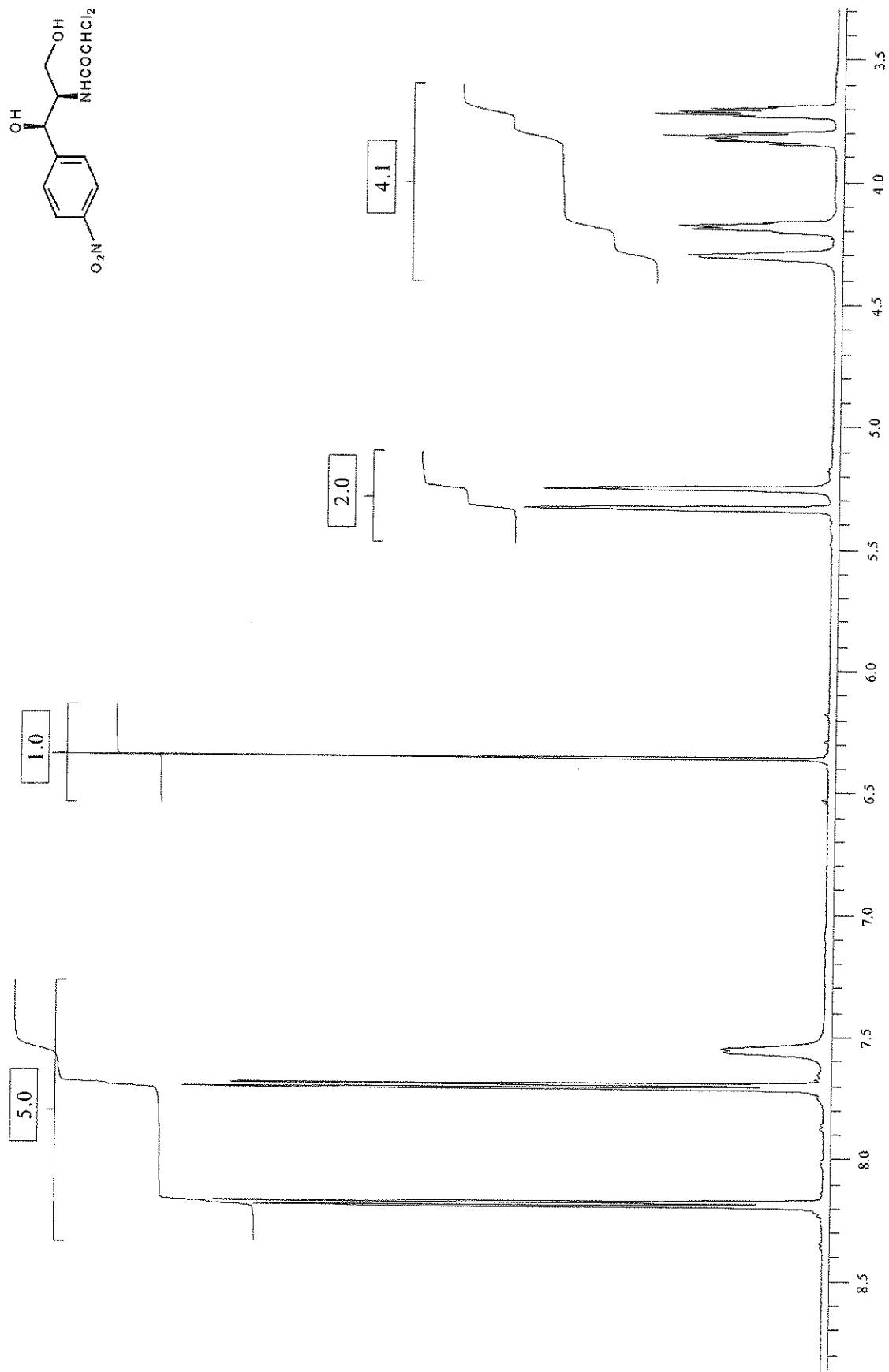


Figura 81 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) do composto **1**.

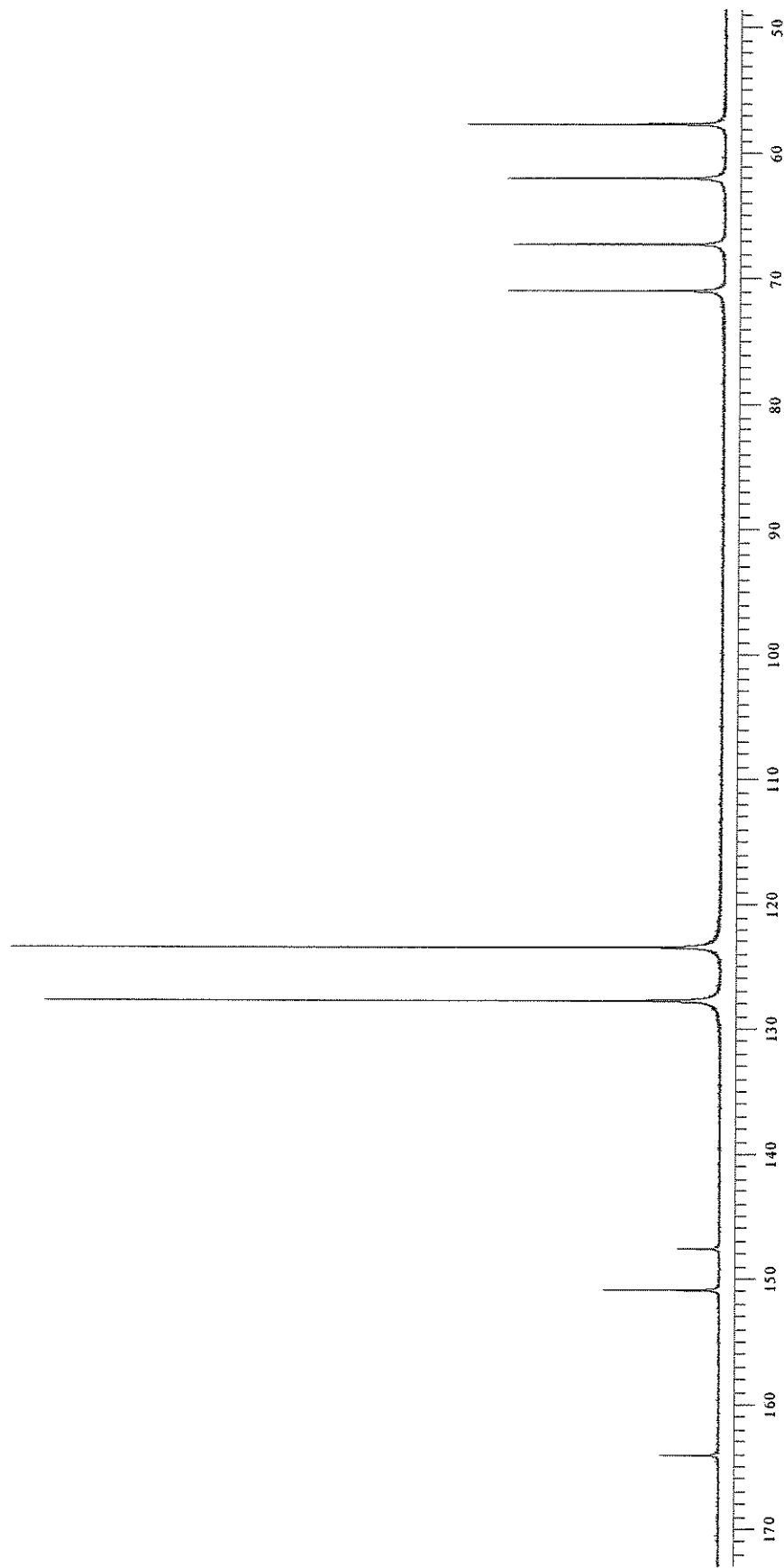
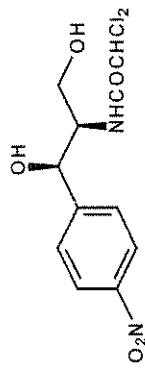


Figura 82 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) do composto 1.

File # 1 : Z63  
Sample Description: Cristiano filme  
Scans = 16  
Mode = 2 (Mid-IR)  
7/21/03 3:04 PM  
Res = 4 cm-1 20 scans/min  
Apod = Cosine

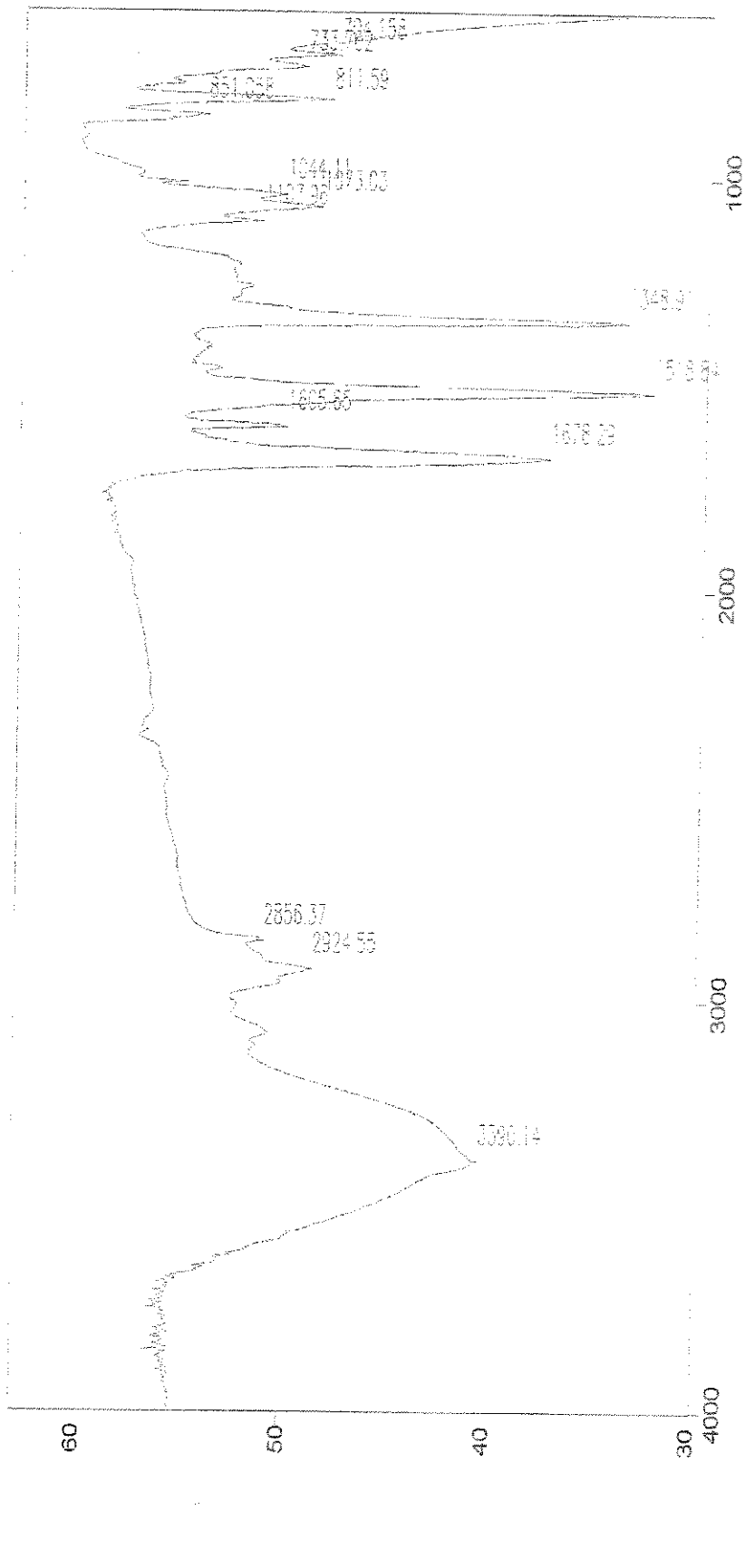


Figura 83 – Espectro de IV (filme) do composto 1.

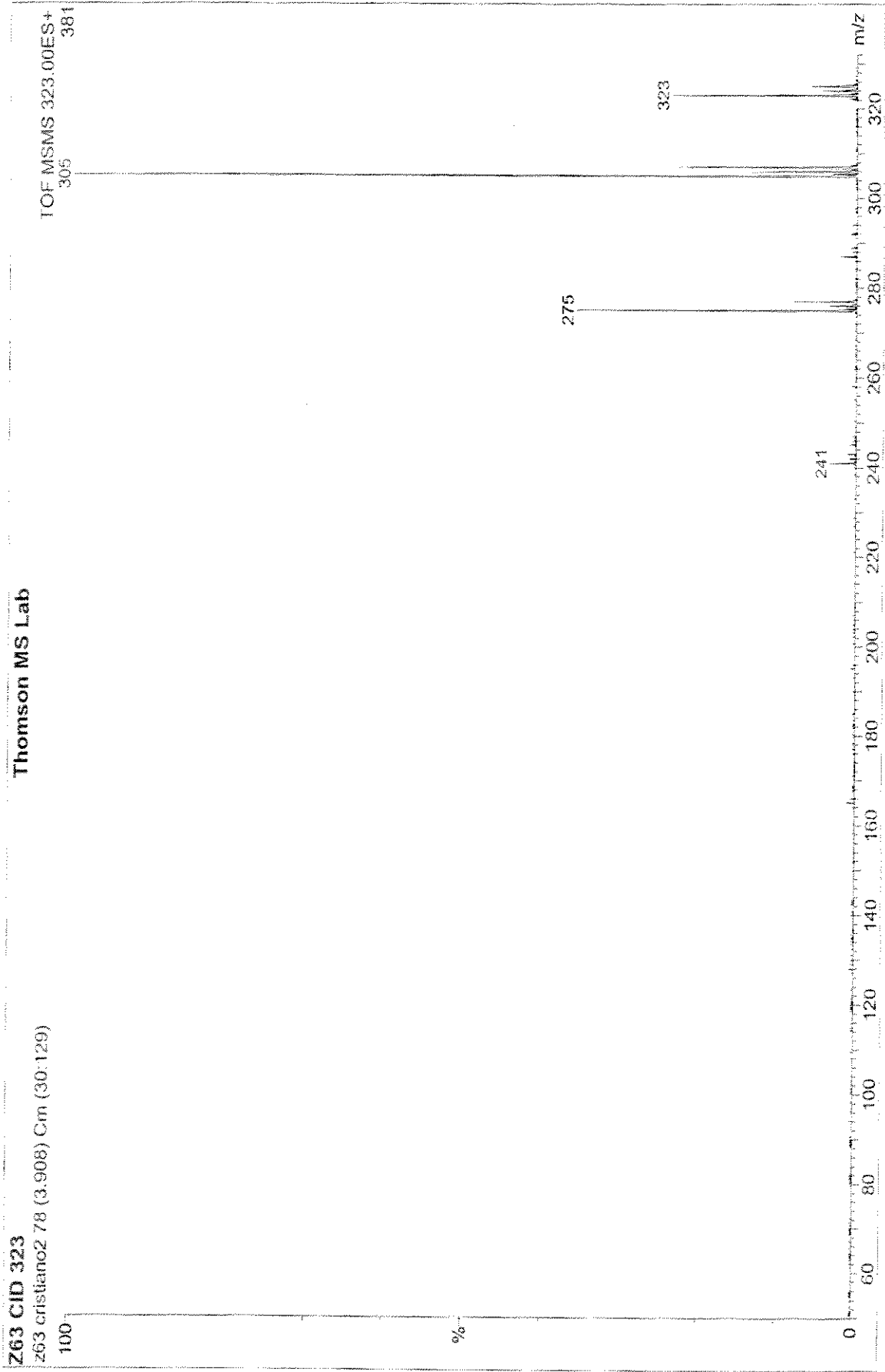
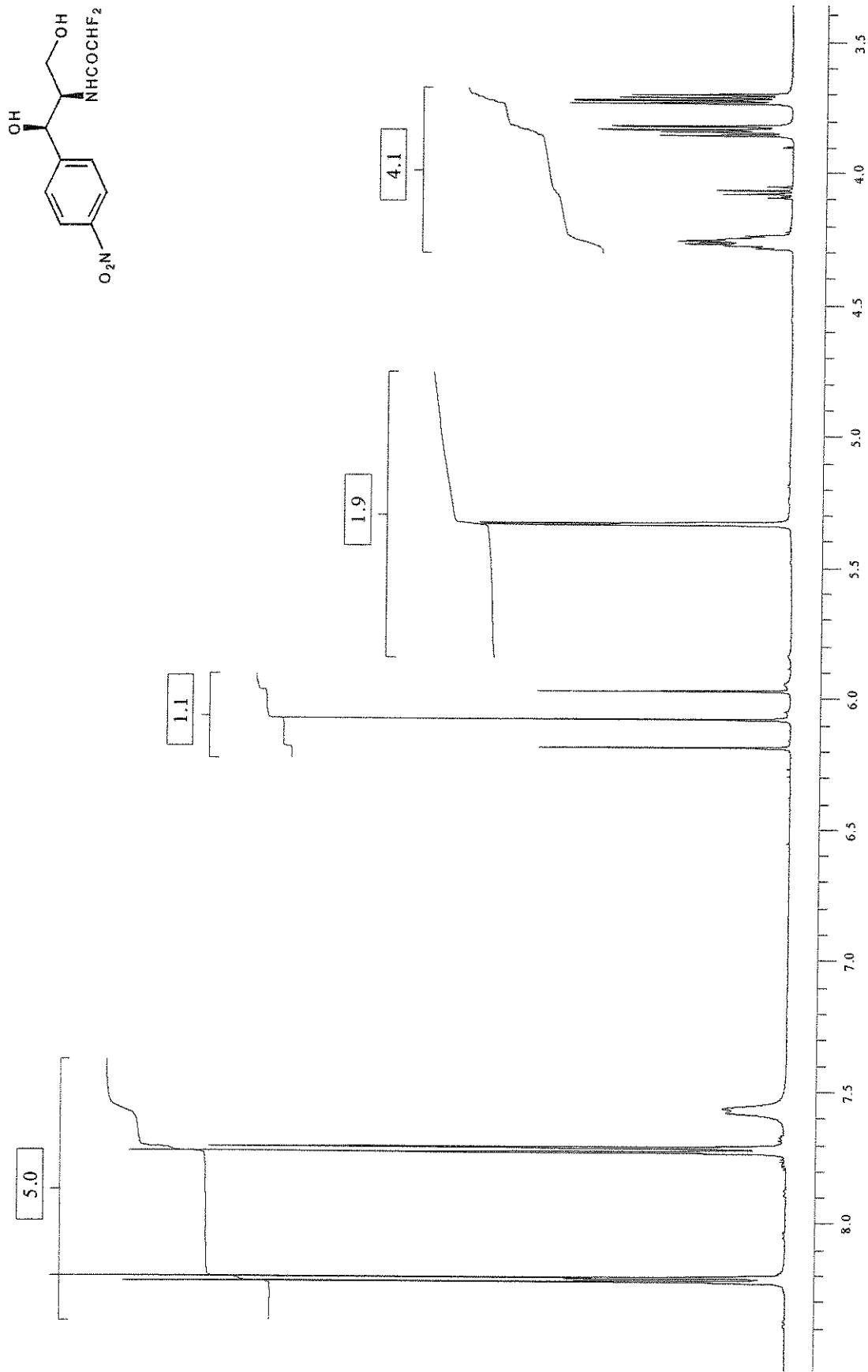


Figura 84 – Espectro de Massas (CID) do composto 1.



**Figura 85** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) do composto **2**.

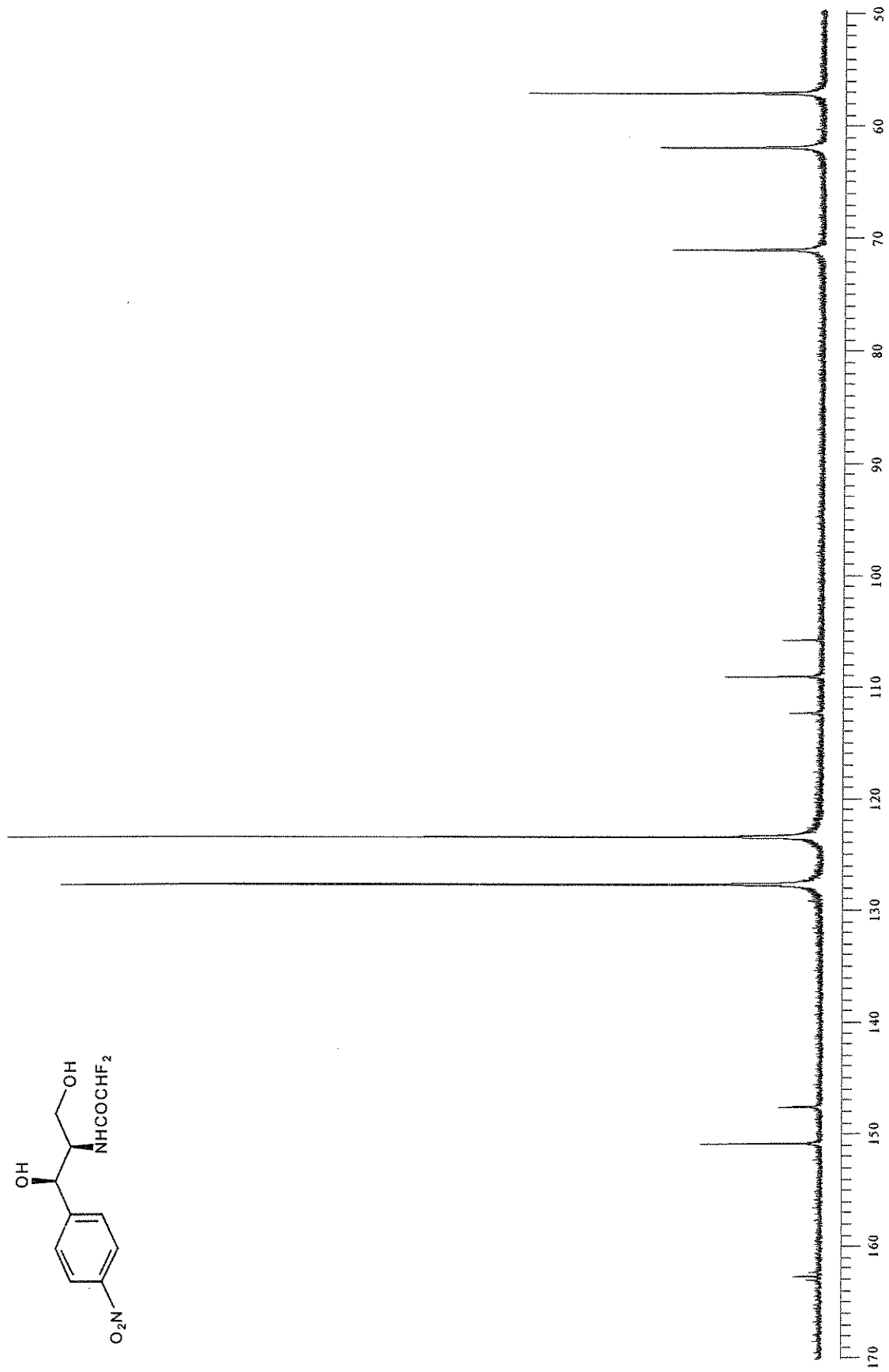
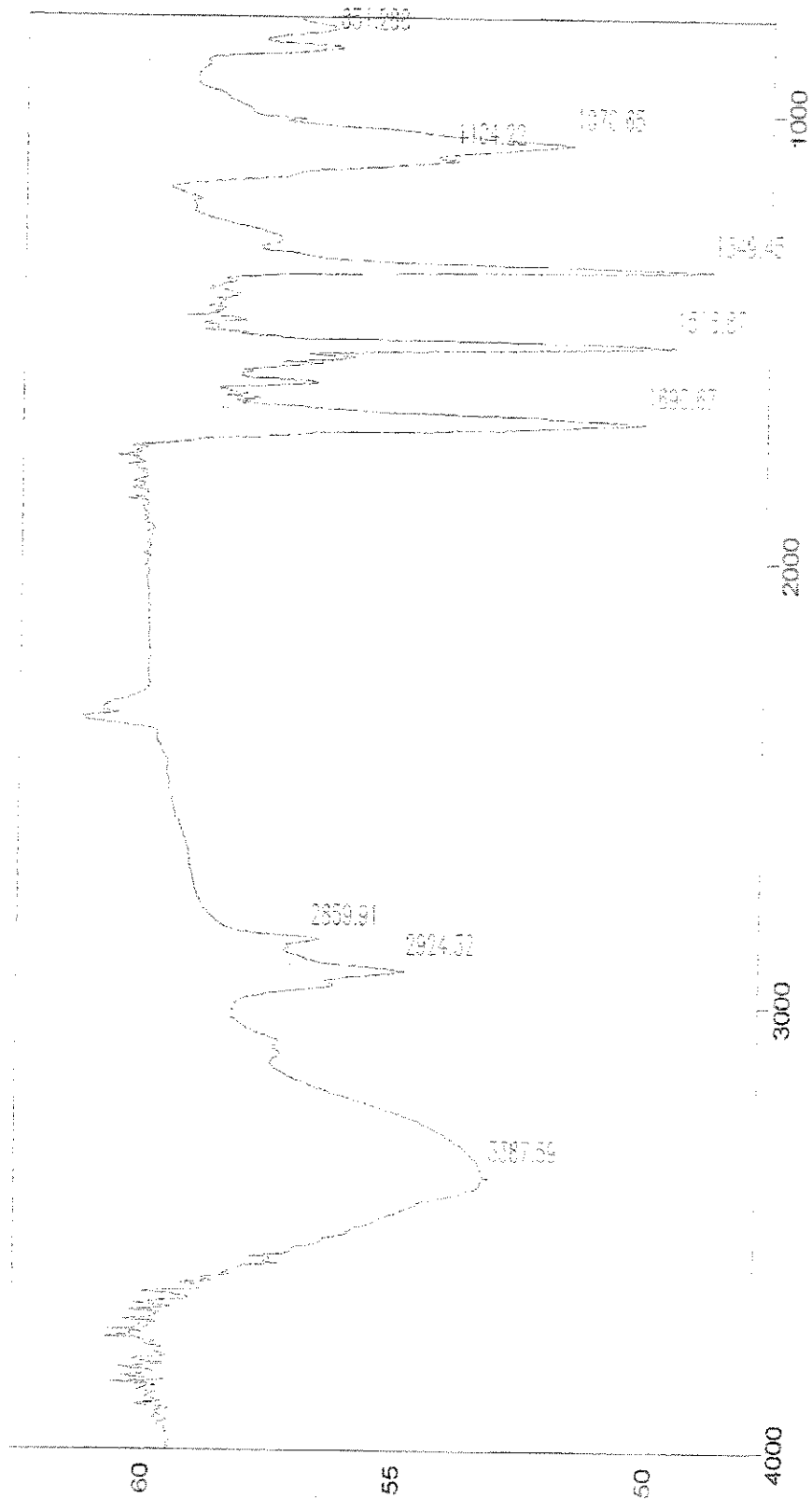


Figura 86 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ ) do composto 2.



File # 1 : Z64  
Mode = 2 (Mid-IR)  
Sample Description: Cristiano filme  
Scans = 16  
Res = 4 cm-1 20 scans/min  
Apod = Cosine  
7/21/03 3:11 PM



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Figura 87 – Espectro de IV (filme) do composto 2.

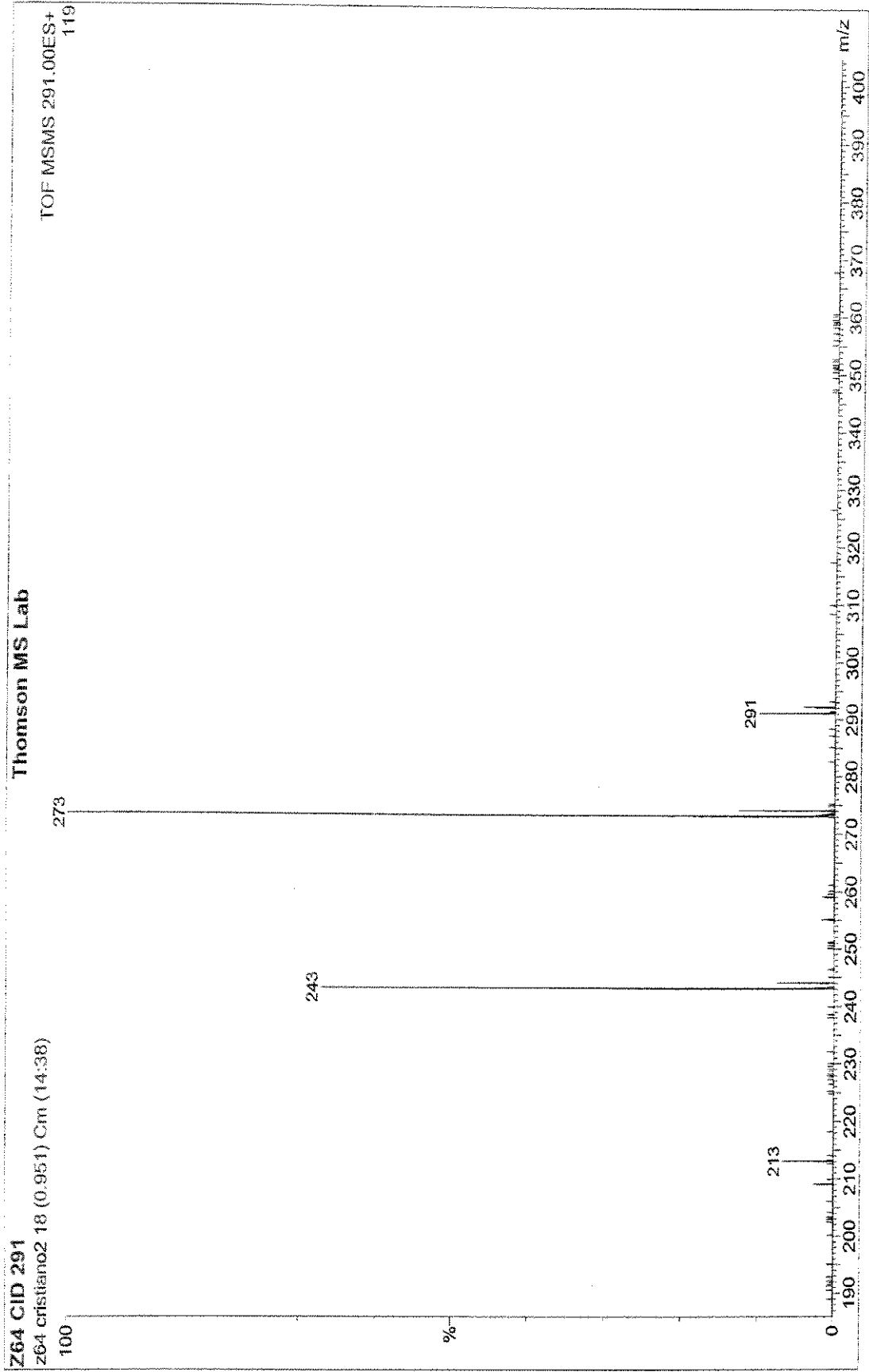


Figura 88 – Espectro de Massas (CID) do composto 2.

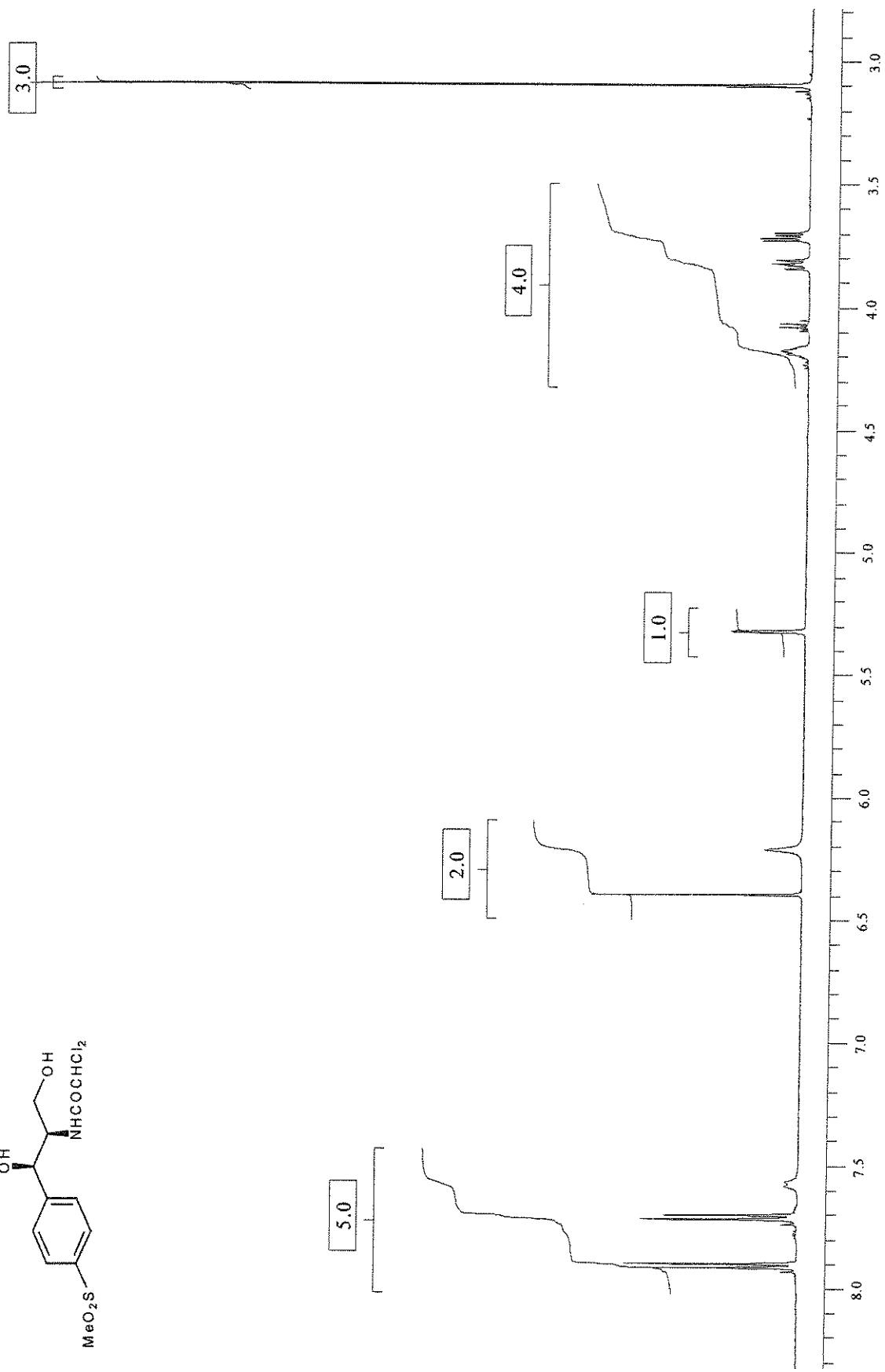
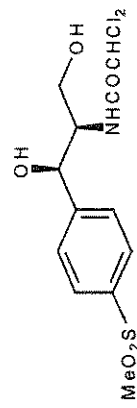


Figura 89 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) do composto 3.

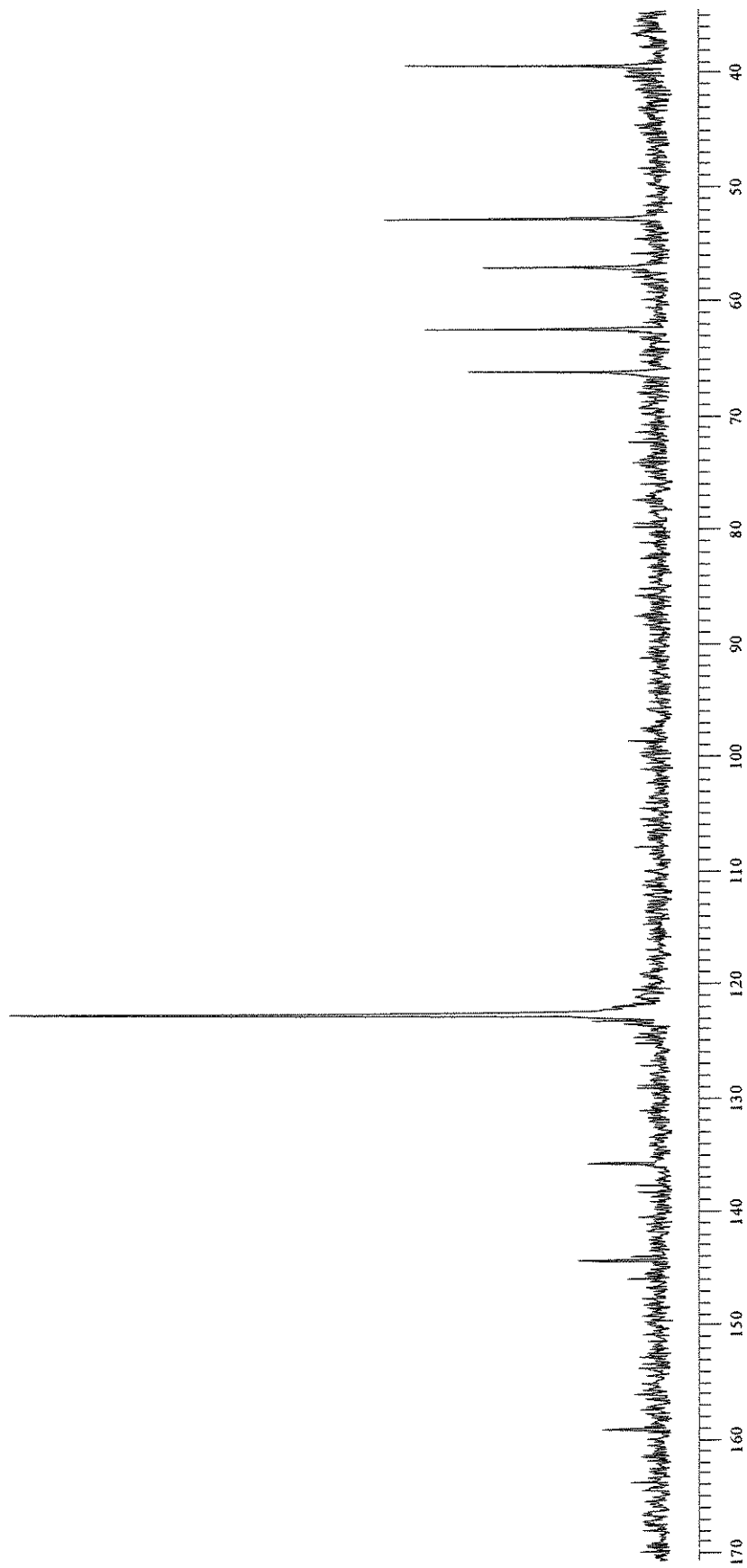
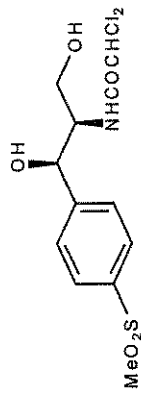


Figura 90 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) do composto 3.

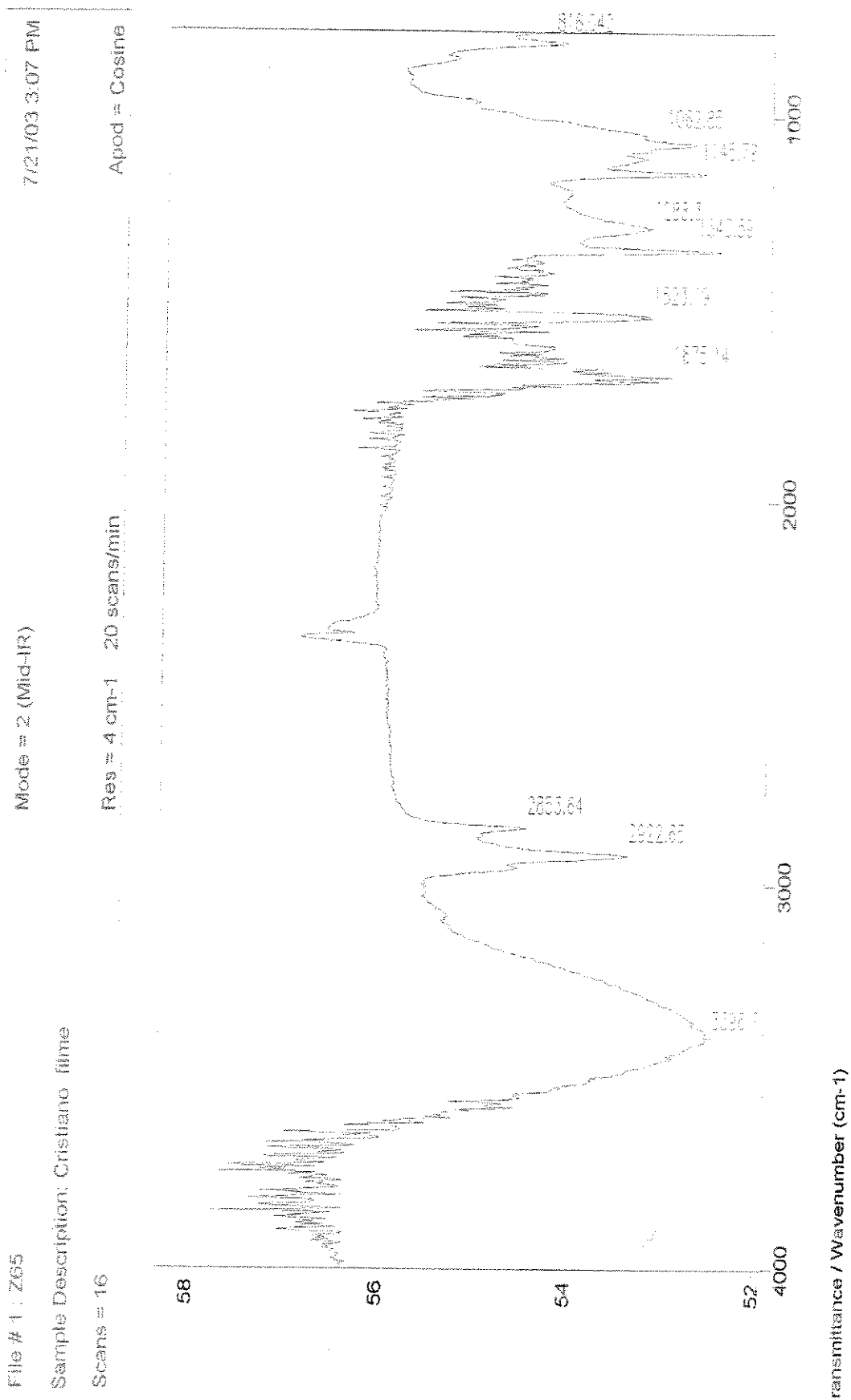


Figura 91 – Espectro de IV (filme) do composto 3.

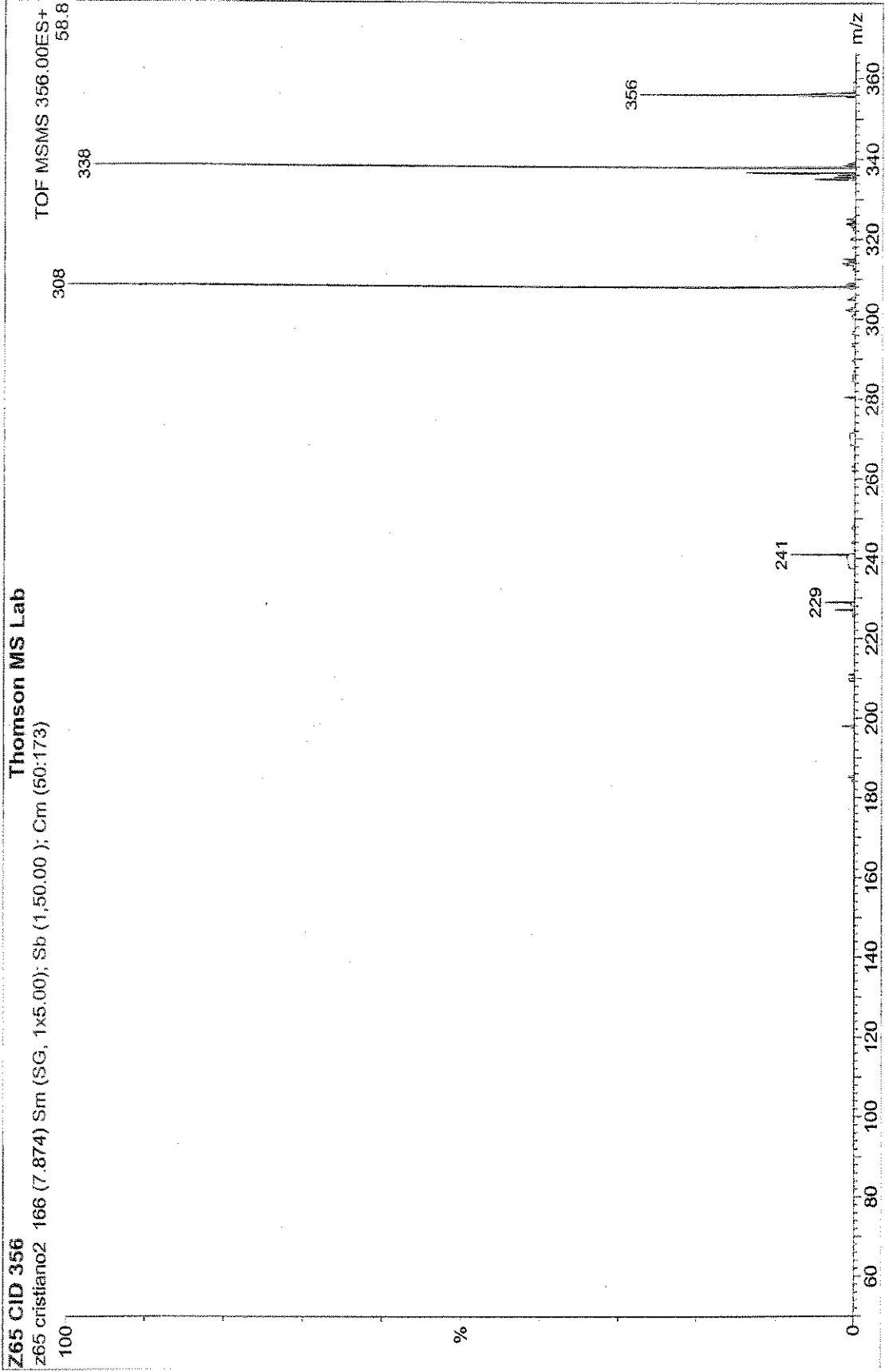


Figura 92 – Espectro de Massas (CID) do composto 3.