



**República Federativa do Brasil**  
Ministério da Indústria, Comércio Exterior  
e Serviços  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0305614-7 B1**

**(22) Data do Depósito: 13/11/2003**

**(45) Data de Concessão: 26/12/2017**



---

**(54) Título:** PROCESSO DE OBTENÇÃO DE AMINO ALCOÓIS E SUA APLICAÇÃO NA PREPARAÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS CLORANFENICOL, FLUORANFENICOL E TIANFENICOL

**(51) Int.Cl.:** C07C 213/00; A61P 31/04

**(73) Titular(es):** UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP

**(72) Inventor(es):** FERNANDO ANTONIO SANTOS COELHO; CRISTIANO RICARDO MATEUS

**“ PROCESSO DE OBTENÇÃO DE AMINO ALCOÓIS E SUA APLICAÇÃO NA PREPARAÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS CLORANFENICOL, FLUORANFENICOL E TIANFENICOL” .**

5 Refere-se a presente invenção a um processo de obtenção da forma racêmica e/ou assimétrica de amino alcoóis com potencial atividade biológica e a aplicação destes na preparação dos antibióticos cloranfenicol (I), fluoranfenicol (II) e tianfenicol (III), conforme ilustra a **FIGURA 01**.

10 Esses antibióticos, apesar de apresentarem uma elevada toxicidade, são ainda alternativas terapêuticamente úteis para o tratamento de algumas infecções causadas por microorganismos Gram positivos resistentes. Ungheri e Licciardello [1] (USP 02/0183246) descreveram recentemente o uso do  
15 tianfenicol no tratamento de infecções causadas por cepas de *Staphylococci* multiresistentes e também para alguns microorganismos Gram positivos resistentes à Vancomicina. Por sua vez, o cloranfenicol é o agente terapêutico de escolha no tratamento de várias infecções microbianas, tais como salmoneloses (por exemplo, febre tifóide),  
20 meningites bacterianas (causadas tanto por *Haemophilus influenzae*, quanto por *Neisseria meningitidis*), abscessos anaeróbicos, micoplasma, infecções por rickettsias, infecções graves do trato urinário e outras infecções virais. Além disso, esse antibiótico também é empregado no tratamento de infecções nos olhos e na pele. O  
25 cloranfenicol, em particular, ainda é muito utilizado como princípio ativo de base de várias preparações farmacêuticas para aplicação tópica.

O cloranfenicol é um dos únicos exemplos de antibióticos, extraídos de microorganismos actinomicetos presentes no solo, que é produzido sinteticamente desde a sua descoberta. [2], [3]. Esse antibiótico constitui também o primeiro exemplo de uma substância nitrada e halogenada (dois átomos de cloro – ver estrutura I) encontrada em uma fonte 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 enantiomero *syn*-(R,R) é o que apresenta a equivalência total com o antibiótico isolado do microorganismo. O fluoranfenicol (II) e o tianfenicol (III) 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 [1], 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 (I) foi desenvolvida por Controulis e cols. [3] 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 o intermediário IV, numa mistura de 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 (**FIGURA 02**).

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. Várias metodologias para a preparação de I também foram descritas na literatura [4]. Villa e cols. [5] desenvolveram um processo para inversão da configuração relativa do diastereoisômero *anti*, evitando assim a perda desse diastereoisômero após o processo de separação.

Wu e cols. [6] descreveram um processo de preparação assimétrica do cloranfenicol, tianfenicol e fluoranfenicol utilizando como etapa-chave uma reação de epoxidação assimétrica de Sharpless. A formação de uma ozaxolina através da abertura do epóxido quiral leva à preparação dos antibióticos desejados com excelente pureza ótica e bom rendimento químico global. Outros processos tanto para a preparação do tianfenicol racêmico [7], quanto para a sua resolução química também foram descritos. [8].

Em duas publicações recentes, Corey e cols. [9] e Park e cols. [10] relataram o uso de novas abordagens sintéticas para a preparação do cloranfenicol. O primeiro utilizou o rearranjo de um iminocarbamato cíclico como etapa chave na preparação de uma oxazolidinona, que foi transformada no cloranfenicol oticamente puro, em oito etapas de síntese, com um rendimento global de 30%. O segundo utilizou uma condensação do tipo aldólica, na presença de uma diazaborolidina quiral, como etapa

chave da sequência. Nesse caso, o cloranfenicol foi preparado em 7 etapas com um rendimento global de 34%. A mesma estratégia também foi utilizada para a síntese do fluoranfenicol, que foi produzido em 7 etapas de síntese, com um rendimento global de 35%.

5 O presente processo de preparação do cloranfenicol, tianfenicol e fluoranfenicol se baseia no uso de uma reação de Baylis-Hillman entre um aldeído aromático devidamente funcionalizado e o acrilato de metila, catalisada por uma amina terciária, como por exemplo, DABCO, na presença de  
10 ultrassom. Essa reação conduz à formação da substância **V**, quando R for igual a  $\text{NO}_2$  e **VI**, quando R for igual a  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ . A primeira substância é a matéria-prima tanto para a preparação do cloranfenicol, quanto do fluoranfenicol. A segunda é a matéria-prima utilizada na preparação do tianfenicol, conforme ilustra a **FIGURA 03**.

15 Esse processo tem a vantagem de incorporar logo no início do processo os substituintes no anel aromático e de utilizar uma seqüência de reações de razoável simplicidade operacional. Pode ser executado tanto na sua versão assimétrica quando na versão racêmica. Nesse documento  
20 exemplificamos a metodologia empregada, descrevendo a síntese racêmica do cloranfenicol, fluoranfenicol e cloranfenicol, entretanto a utilização de um aduto quiral ou ainda a inclusão de uma etapa de resolução pode permitir o acesso aos três antibióticos em suas formas enantiomericamente puras.

25 Esse processo permite a preparação dos antibióticos desejados em seis etapas de síntese, com um rendimento global da ordem de 23%, utilizando reações de fácil manuseio e que podem ser executadas em larga escala.

A seqüência de etapas utilizada nesse processo, visando a obtenção dos antibióticos comercial e terapeuticamente úteis, a partir dos adutos de Baylis-Hillman oriundos do 4-nitrobenzaldeído e do 4-metilsulfonil benzaldeído é demonstrada na **FIGURA 04** que reproduz um esquema para preparar os amino alcoóis e sua aplicação na síntese de antibióticos.

Para um melhor entendimento do processo, apresentamos a seguir a sua seqüência de operações, que consiste das seguintes etapas:

a) tratamento de 0,01 mol (1.51 g) do 4-nitrobenzaldeído comercial dissolvidos em 0,12 mol de acrilato de metila comercial (10,32 g, 12,3 mL), na presença de 0.8 g do biciclo diazo[2,2,2] octano (DABCO) comercial em um aparelho de ultrassom utilizado para a limpeza de equipamentos durante 4 horas (1000Hz, 40W), seguido da extração do meio reacional com acetato de etila, para fornecer 2,29 g do aduto de Baylis-Hillman **V**, que foi utilizado para a próxima etapa.

b) tratamento de 0,01 mol (1.84 g) do 4-metilsulfonil-benzaldeído comercial dissolvido em 0,12 mol de acrilato de metila comercial (10,32 g, 12,3 mL), na presença de 0.8 g do biciclo diazo[2,2,2] octano (DABCO) comercial em um aparelho de ultrassom utilizado para a limpeza de equipamentos durante 27 horas (1000Hz, 40W), seguido da extração do meio reacional com acetato de etila, para fornecer 2.56 g do aduto de Baylis-Hillman **VI**, que foi utilizado para a próxima etapa.

c) tratamento de uma solução de 2.29 a 2.56 g dos adutos de Baylis-Hillman (**V** e **VI**,

respectivamente) obtidos nos itens *a* e *b* em 10 mL de diclorometano anidro com 0,014 mol de triflato de *tert*-butildimetilsilano comercial e 0,019 mol de trietilamina anidra, à 0° C, por 30 minutos, para fornecer 3,28 do produto **VII** ou 3,28 g do produto **VIII**, após purificação por  
5 filtração em coluna cromatográfica de gel de sílica.

d) tratamento de uma solução de 3,27 g – 3,28 g dos adutos sililados obtidos no item acima em 200 mL de uma mistura de acetonitrila : água, numa proporção de 1 : 1, com 20 a 22g de hidróxido de lítio, a 40-50° C, sob agitação magnética  
10 ou mecânica, por 5 a 8hs. Após evaporação do solvente, a fase aquosa restante foi extraída com acetato de etila. O fase de acetato foi lavada com água, seca sob um agente dessecante, tal como, sulfato de sódio e evaporada para fornecer 3.1 – 3.14 g dos ácidos carboxílicos **IX** e **X**, respectivamente.

e) tratamento de 3 g dos ácidos **IX** e **X** dissolvido em 90 mL de acetona, a 0° C, com 2,0 equivalentes de trietilamina anidra e 1,5 equivalentes de cloroformiato de etila comercial por 15 minutos, seguido da adição de uma solução de 1,5 equivalentes de azida de sódio comercial em água destilada (3  
20 mL de água/g de azida) por 50 minutos. Diluição da mistura reacional com diclorometano, lavagem da solução orgânica com água destilada e solução saturada de cloreto de sódio e evaporação do solvente. O resíduo foi dissolvido em 80 mL de tolueno anidro e aquecido sob refluxo por 1 hora. O tolueno foi evaporado e o resíduo redissolvido  
25 em 80 mL de *tert*-butanol anidro. A solução final foi mantida sob refluxo durante 15 horas. O meio reacional foi resfriado e em seguida extraído com diclorometano. Lavagem da fase orgânica com água

destilada e solução saturada de cloreto de sódio e evaporação do solvente forneceu 1,75 g dos enecarbamatos **XI** e **XII**.

f) tratamento de 1.7 g dos enecarbamatos **XI** e **XII**, dissolvidos em 40 mL de THF anidro, à 0° C, com 5 equivalentes de uma solução de borana em tetraidrofurano (concentração de borana 2 mol/L) durante 16 horas. Tratamento da mistura reacional resultante, à 0° C, com 25 mL de uma solução de hidróxido de sódio 3 mol/L (adicionada gota a gota) e em seguida com 25 mL de água oxigenada 30%. A mistura final foi mantida à 0° C por 45 minutos e a temperatura ambiente por mais 45 minutos. Após extração com 500 mL de acetato de etila e tratamento habitual da fase orgânica com água e solução saturada de cloreto de sódio, a evaporação do solvente forneceu 1,0 g dos produtos **XIII** e **XIV**, como uma mistura de diastereoisômero, na qual o isômero *anti* é minoritário (proporção *syn* : *anti* - 1,4: 1)

g) tratamento de 1,0 g da mistura dos diastereoisômeros dos produtos **XIII** e **XIV**, dissolvidos em 20 mL de acetato de etila, com solução de HCl 6 mol/L por 3 horas para fornecer dos produtos **XV** e **XVI**, como uma mistura de diastereoisômeros facilmente separável, num rendimento químico de 98%.

h) tratamento de 0,5 g do isômero *syn* **XV** com 15 mL de dicloroacetato de metila, sob refluxo, durante 3 horas para fornecer 0,6 g da substância **I**, na sua forma racêmica.

i) tratamento de 0,5 g do isômero *syn* **XV** com 15 mL de difluoroacetato de metila, sob refluxo,

por 4 horas para fornecer 0,58 g da substância II, na sua forma racêmica.

j) tratamento de 0,5 g do isômero syn XVI com 15 mL de dicloroacetato de metila, sob refluxo, por 2 horas para fornecer 0,47 g da substância III, na sua forma racêmica.

Com o processo ora proposto, foi realizado um procedimento experimental para a obtenção dos antibióticos, em escala de laboratório, que é ilustrado a seguir nos Exemplos I, II e III:

#### **EXEMPLO I:**

Etapa 1: Misturou-se 1 mmol de 4-nitro benzaldeído), 12 mmoles de acrilato de metila e 0,65 mmol de DABCO. A mistura dos reagentes, em um balão de fundo redondo, foi mergulhada, à temperatura ambiente, em um banho de ultrassom. Após 4 horas a reação foi isolada. Assim, o meio reacional foi diluído em AcOEt (50 mL) e lavado com solução saturada de NaCl (2 x 20mL). 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 : acetato de etila na proporção de 70:30, para fornecer o aduto V, com um rendimento químico da ordem de 97%.

Etapa 2: Adicionou-se à uma solução do produto V (concentração : 1 mol/L) em diclorometano anidro , à temperatura ambiente, sob atmosfera inerte e agitação magnética, 2 equivalentes de Et<sub>3</sub>N anidra e 1,5 equivalentes de triflato de *terc*-butildimetilsilano (TBS-triflato). Após o término da reação, o meio reacional foi diluído com AcOEt (60 mL) e lavado

sucessivamente com soluções de HCl 0,5 mol/L, solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e solução saturada de NaCl. Após secagem sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, a fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida. A purificação foi realizada em coluna de gel de sílica com uma mistura  
5 hexano : acetato de etila, na proporção 95:5, para fornecer o produto **VII**, com um rendimento quantitativo.

Etapa 3: Adicionou-se à uma solução de 1 mmol do aduto de Baylis-Hillman **VII**, em 20 mL de CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (1:1), 10 equivalentes de LiOH. O sistema foi então  
10 mantido sob agitação magnética e em torno de 40-50<sup>0</sup>C até desaparecimento total do material de partida. Para isolar a reação, inicialmente concentrou-se a fase reacional por meio de evaporação sob pressão reduzida. Na sequência, lavou-se a fase aquosa com AcOEt (2x40 mL) e juntou-se as fases. A fase orgânica foi seca sob  
15 sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O produto **IX** foi obtido com um rendimento químico de 96% e foi utilizado na etapa seguinte do processo sem que fosse necessário proceder qualquer purificação adicional.

Etapa 4: À uma solução de 1  
20 mmol do ácido **IX** em acetona (0,15 mmol/1,5 mL) à temperatura de 0°C e sob agitação magnética, foram adicionados 2 equivalentes de Et<sub>3</sub>N anidra e 1,5 equivalentes de cloroformato de etila. A solução foi agitada à 0°C por 15 minutos e a formação do anidrido foi monitorada através da utilização de um espectro de infravermelho do meio  
25 reacional. Após esse período foi adicionado 1,5 equivalentes de NaN<sub>3</sub> dissolvidos em H<sub>2</sub>O (1g / 3mL de água destilada). 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 acil-azida. A seguir, a mistura foi diluída com diclorometano 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  
5 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 sequência, evaporou-se o solvente e adicionou-se 10 mL de *tert*-butanol anidro. Novamente submeteu-se o sistema à refluxo por um período de 15 horas. Então, a mistura foi diluída com  
10 diclorometano 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, para fornecer o  
15 ene-carbamato **XI**, com um rendimento químico de 50% (para 4 etapas).

Etapa 5: Adicionou-se lentamente à uma solução de 1mmol do enecarbamato **XI** em THF (1 mmol/8 mL), a 0°C, sob atmosfera de nitrogênio e agitação  
20 magnética, 5 equivalentes da borana (BH<sub>3</sub> - solução 2 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 à gota seguidos de  
25 5 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 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 NaHCO<sub>3</sub> 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 NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>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  
5 com uma mistura hexano:AcOEt 70:30, para fornecer o álcool **XIII**, com um rendimento químico de 70%.

Etapa 6: Adicionou-se à uma solução de 1 mmol do diastereoisômero *syn* **XIII** em 20 mL de AcOEt, à temperatura ambiente e agitação magnética, 20 mL de HCl 6 mol/L.  
10 Após 3hs, a solução foi transferida para um funil de separação e lavada com éter etílico (300 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  
15 AcOEt (1x300 mL). Depois, sucessivas lavagens da fase aquosa foram realizadas (5x100 mL) (agora com agitação). As fases orgânicas provenientes das lavagens com agitação foram reunidas, seca sob sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. Para fornecer o amino-diol **XV** *syn*, com um rendimento químico de 98%. Esse produto  
20 foi utilizado na etapa seguinte sem nenhuma purificação adicional.

Etapa 7: Uma mistura do 1 mmol amino-diol *syn* **XV** em 150 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  
25 sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado em coluna de gel de sílica com uma mistura acetona : acetato de etila, na proporção de 10:90, para fornecer o antibiótico **I**, com rendimento químico de

79%. O produto obtido dessa etapa tem as suas características físicas idênticas aquelas descritas na literatura para o cloranfenicol.

#### **EXEMPLO II:**

Etapa 1: Uma mistura do 1  
5 mmol amino-diol *syn* **XV** em 150 mL de difluorocetato 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  
70 de sílica com uma mistura acetona : acetato de etila, na proporção  
de 10:90, para fornecer o antibiótico **II**, com rendimento químico de  
85%. O produto obtido dessa etapa tem as suas características físicas  
idênticas aquelas descritas na literatura para o fluoranfenicol.

#### **EXEMPLO III:**

15 Etapa 1: Misturou-se 1 mmol  
de 4-metilsulfonil-benzaldeído, 12 mmoles de acrilato de metila, 12  
mmoles de acetonitrila e 0,65 mmol de DABCO. A mistura dos  
reagentes, em um balão de fundo redondo, foi mergulhada, à  
temperatura ambiente, em um banho de ultrassom. Após 27 horas a  
20 reação foi isolada. Assim, o meio reacional foi diluído em AcOEt (50  
mL) e lavado com solução saturada de NaCl (2 x 20mL). 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 : acetato de etila na proporção de 70:30, para fornecer o  
25 aduto **VI**, com um rendimento químico da ordem de 95%.

Etapa 2: Adicionou-se à uma  
solução do produto **VI** (concentração : 1 mol/L) em diclorometano  
anidro , à temperatura ambiente, sob atmosfera inerte e agitação  
magnética, 2 equivalentes de Et<sub>3</sub>N anidra, 0.1 equivalente de 4-

dimetilaminipiridina e 1,5 equivalentes de cloreto de *terc*-butildimetilsilano (TBSCl). Após o término da reação (84 horas), o meio reacional foi diluído com AcOEt (60 mL) e lavado sucessivamente com soluções de HCl 0,5 mol/L, solução saturada de  
5 NaHCO<sub>3</sub> e solução saturada de NaCl. Após secagem sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, a fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida. A purificação foi realizada em coluna de gel de sílica com uma mistura hexano : acetato de etila, na proporção 95:5, para fornecer o produto **VIII**, com um rendimento químico da ordem de 90%.

10 Etapa 3: Adicionou-se à uma solução de 1 mmol do aduto de Baylis-Hillman **VIII**, em 20 mL de CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (1:1), 10 equivalentes de LiOH. O sistema foi então mantido sob agitação magnética e em torno de 40-50<sup>0</sup>C até desaparecimento total do material de partida. Para isolar a reação,  
15 inicialmente concentrou-se a fase reacional por meio de evaporação sob pressão reduzida. Na sequência, 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 **X** foi obtido com um rendimento químico de 96% e foi utilizado na etapa  
20 seguinte do processo sem que fosse necessário proceder qualquer purificação adicional.

Etapa 4: À uma solução de 1 mmol do ácido **X** em acetona (0,15 mmol/1,5 mL) à temperatura de 0°C e sob agitação magnética, foram adicionados 2 equivalentes de  
25 Et<sub>3</sub>N anidra e 1,5 equivalentes de cloroformato de etila. A solução foi agitada à 0°C por 15 minutos e a formação do anidrido foi monitorada através da utilização de análises dos espectros de infravermelho do



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  
5 solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  destilada e solução saturada de  $\text{NaCl}$ . 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, para fornecer o álcool **XIV**, com um rendimento químico de 70%.

10 Etapa 6: Adicionou-se à uma solução de 1 mmol do diastereoisômero *syn* **XIV** em 20 mL de AcOEt, à temperatura ambiente e agitação magnética, 20 mL de HCl 6 mol/L. Após 3hs, a solução foi transferida para um funil de separação e lavada com éter etílico (300 mL). Na seqüência, resfriou-se a fase  
15 aquosa à 0°C e, através da adição de  $\text{NaHCO}_3$  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 (1x300 mL). Depois, sucessivas lavagens da fase aquosa foram realizadas (5x100 mL) (agora com agitação). As fases orgânicas  
20 provenientes das lavagens com agitação foram reunidas, seca sob sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. Para fornecer o amino-diol **XVI** *syn*, com um rendimento químico de 98%. Esse produto foi utilizado na etapa seguinte sem nenhuma purificação adicional.

25 Etapa 7: Uma mistura do 1 mmol amino-diol *syn* **XVI** em 150 mL de dicloroacetato de metila. A solução resultante foi mantida sob refluxo por 2 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 : acetato de etila, na proporção de 10:90, para fornecer o antibiótico III, com rendimento químico de 65%. O produto obtido dessa etapa tem as suas características físicas idênticas aquelas descritas na literatura para o tianfenicol.

#### Referências Citadas:

1. 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.
2. Erhlich, J.; Smith, R. M.; Penner, M.A. *Process for the Manufacture of Chloramphenicol*, USP 2,483,892, 4 de outubro de 1949.
3. (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.
4. (a) Suami, T.; Umezawa, *Bull. Soc. Chim. Jpn.* **1957**, *30*, 537 (b) Schollköpf, U.; Beulshausen, T. *Libiegs Ann. Chem.* **1989**, 223. (c) Rama Rao, A.V.; Prahlada Rao, S.; Bhanu, M.N. *Chem. Commun.* **1992**, 859. (c) Hazra, B.G.; Pure, V.S.; Maybhate, S.P. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1857.
5. 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, de 28 de março de 1995.

6. Wu, G.-Z.; Tormos, W.I. *Asymmetric Process for Preparing Florfenicol, Thiamphenicol, Chloramphenicol and Oxazoline Intermediates*, USP 5,352,832 de 4 de outubro de 1994.
7. Tanaka, K.; Yagi, H.; Mitsuda, Y. *Process of Preparing Thiamphenicol*, EP 0323846-A2 de 12 de julho de 1987.
8. Dick, H.; Wolf-Dietrich, G.; Weber, M., *Method for Resolution of Racemic Thiamphenicol Precursors and Intermediates Therefor*, USP 4,945,181 de 31 de julho de 1990.
9. Corey, E.J. Choi, S. *Tetrahedron Lett* **2000**, 41, 2765.
10. Park, J. N.; Ko, S. Y.; Koh, H.Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5553.

## REIVINDICAÇÕES

### 1 – PROCESSO DE OBTENÇÃO DE AMINO ALCOÓIS E SUA APLICAÇÃO NA PREPARAÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS CLORANFENICOL, FLUORANFENICOL E

5 **TIANFENICOL**, que podem ser potencialmente aplicados no combate de diferentes infecções bacterianas, notadamente aquelas ocasionadas por alguns tipos de microorganismos Gram positivos multi-resistentes, caracterizado por consistir das seguintes etapas:

a) tratamento de 0,01 mol (1.51 g)  
10 do 4-nitrobenzaldeído comercial dissolvidos em 0,12 mol de acrilato de metila comercial (10,32 g, 12,3 mL), na presença de 0.8 g do biciclo diazo[2,2,2] octano (DABCO) comercial em um aparelho de ultrassom utilizado para a limpeza de equipamentos durante 4 horas (1000Hz, 40W), seguido da extração do meio reacional com acetato de etila,  
15 para fornecer 2,29 g do aduto de Baylis-Hillman **V**, que foi utilizado para a próxima etapa;

b) tratamento de 0,01 mol  
(1.84 g) do 4-metilsulfonil-benzaldeído comercial dissolvido em 0,12 mol de acrilato de metila comercial (10,32 g, 12,3 mL), na presença  
20 de 0.8 g do biciclo diazo[2,2,2] octano (DABCO) comercial em um aparelho de ultrassom utilizado para a limpeza de equipamentos durante 27 horas (1000Hz, 40W), seguido da extração do meio reacional com acetato de etila, para fornecer 2.56 g do aduto de Baylis-Hillman **VI**, que foi utilizado para a próxima etapa;

25 c) tratamento de uma solução de 2.29 a 2.56 g dos adutos de Baylis-Hillman (**V** e **VI**, respectivamente) obtidos nos itens *a* e *b* em 10 mL de diclorometano anidro com 0,014 mol de triflato de *tert*-butildimetilsilano comercial e

0,019 mol de trietilamina anidra, à 0° C, por 30 minutos, para fornecer 3,28 do produto **VII** ou 3,28 g do produto **VIII**, após purificação por filtração em coluna cromatográfica de gel de sílica;

d) tratamento de uma solução  
5 de 3,27 g – 3,28 g dos adutos sililados obtidos no item acima em 200 mL de uma mistura de acetonitrila : água, numa proporção de 1 : 1, com 20 a 22g de hidróxido de lítio, a 40-50° C, sob agitação magnética ou mecânica, por 5 a 8hs, após a evaporação do solvente, a fase aquosa restante foi extraída com acetato de etila, depois a fase de  
10 acetato foi lavada com água, seca sob um agente dessecante, tal como, sulfato de sódio e evaporada para fornecer 3.1 – 3.14 g dos ácidos carboxílicos **IX** e **X**, respectivamente;

e) tratamento de 3 g dos  
ácidos **IX** e **X** dissolvido em 90 mL de acetona, a 0° C, com 2,0  
15 equivalentes de trietilamina anidra e 1,5 equivalentes de cloroformiato de etila comercial por 15 minutos, seguido da adição de uma solução de 1,5 equivalentes de azida de sódio comercial em água destilada (3 mL de água/g de azida) por 50 minutos, seguido da diluição da mistura reacional com diclorometano, lavagem da solução orgânica com água  
-20 destilada e solução saturada de cloreto de sódio e evaporação do solvente, após o resíduo foi dissolvido em 80 mL de tolueno anidro e aquecido sob refluxo por 1 hora, o tolueno foi evaporado e o resíduo redissolvido em 80 mL de *terc*-butanol anidro, sendo que a solução final foi mantida sob refluxo durante 15 horas, e o meio reacional foi  
25 resfriado e em seguida extraído com diclorometano, após lavagem da fase orgânica com água destilada e solução saturada de cloreto de sódio e evaporação do solvente forneceu 1,75 g dos enecarbamatos **XI** e **XII**;

f) tratamento de 1.7 g dos enecarbamatos **XI** e **XII**, dissolvidos em 40 mL de THF anidro, à 0° C, com 5 equivalentes de uma solução de borana em tetraidrofurano (concentração de borana 2 mol/L) durante 16 horas, seguida de  
5 tratamento da mistura reacional resultante, à 0° C, com 25 mL de uma solução de hidróxido de sódio 3 mol/L (adicionada gota a gota) e em seguida com 25 mL de água oxigenada 30%, após a mistura final foi mantida à 0° C por 45 minutos e a temperatura ambiente por mais 45 minutos, após extração com 500 mL de acetato de etila e tratamento  
10 habitual da fase orgânica com água e solução saturada de cloreto de sódio, a evaporação do solvente forneceu 1,0 g dos produtos **XIII** e **XIV**, como uma mistura de diastereoisômero, na qual o isômero *anti* é minoritário (proporção *syn* : *anti* - 1,4: 1);

g) tratamento de 1,0 g da  
15 mistura dos diastereoisômeros dos produtos **XIII** e **XIV**, dissolvidos em 20 mL de acetato de etila, com solução de HCl 6 mol/L por 3 horas para fornecer dos produtos **XV** e **XVI**, como uma mistura de diastereoisômeros facilmente separável, num rendimento químico de 98%;

20 h) tratamento de 0,5 g do isômero *syn* **XV** com 15 mL de dicloroacetato de metila, sob refluxo, durante 3 horas para fornecer 0,6 g da substância **I**, na sua forma racêmica;

i) tratamento de 0,5 g do  
25 isômero *syn* **XV** com 15 mL de difluoroacetato de metila, sob refluxo, por 4 horas para fornecer 0,58 g da substância **II**, na sua forma racêmica;

j) tratamento de 0,5 g do isômero syn XVI com 15 ml de dicloroacetato de metila, sob refluxo, por 2 horas para fornecer 0,47 g da substância III, na sua forma racêmica;

5

k) Os antibióticos obtidos na suas formas racêmicas, podem ser facilmente resolvidos através da utilização de metodologias de resolução conhecidas, o que pode permitir a preparação também desses antibióticos em suas formas enantiomericamente puras, alternativamente, também, o uso de adutos de Baylis-Hillman (V e VI) enantiomericamente puros permite a  
10 preparação dos antibióticos em suas formas enantiomericamente puras, como existem formas de resolução químicas já conhecidas para adutos de Baylis-Hillman, esse processo pode também permitir o  
15 acesso a todos os antibióticos em suas formas enantiomericamente puras.



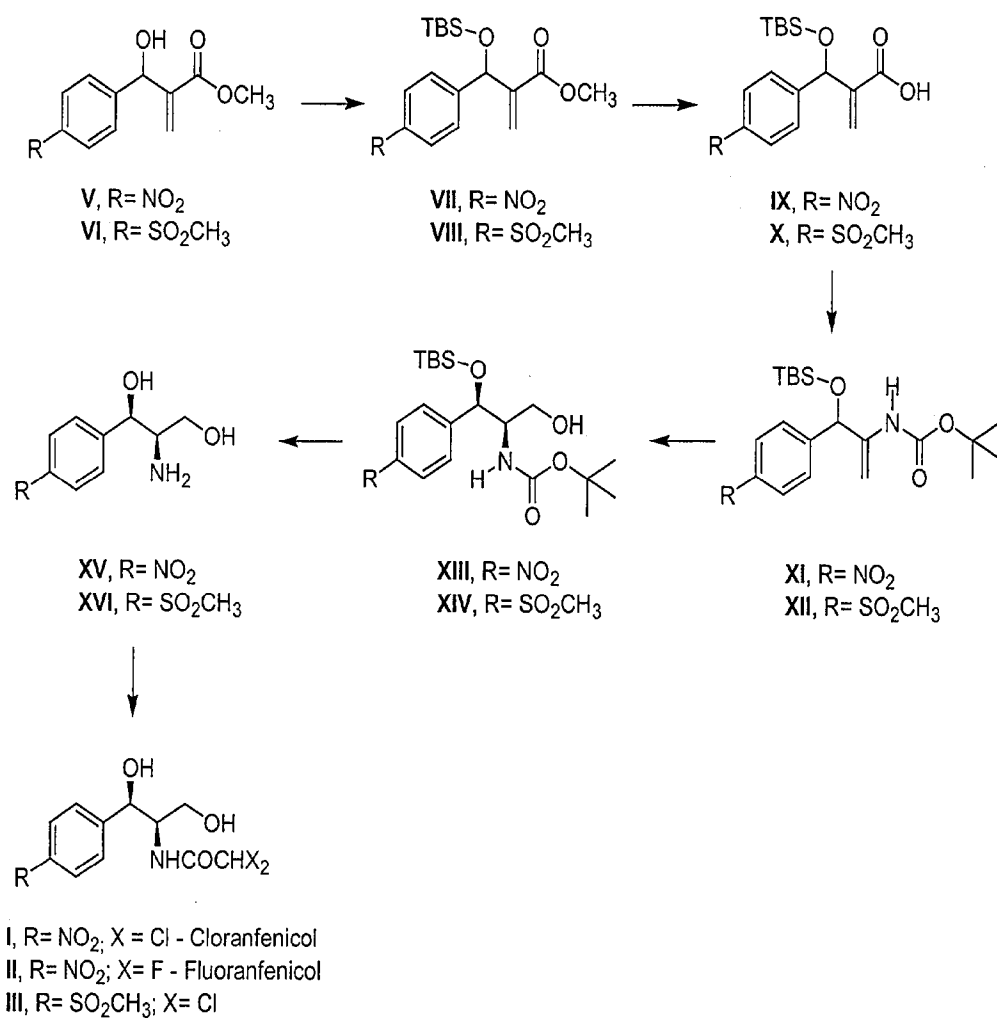


FIGURA 04