

FBF0342 | Compostos Heterocíclicos

QUIZZ #1 – Introdução e síntese de β -lactamas | **RESOLUÇÃO**

Docente: Prof. Dr. Hélio Stefani

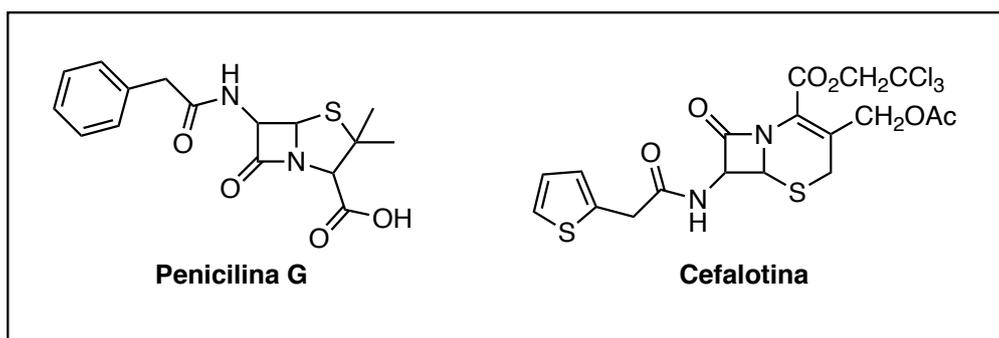
Monitores: Gabriel Amgarten e Mariana Pompilio



Data de entrega: Quinta, 27/08/2020, até as 23h59min

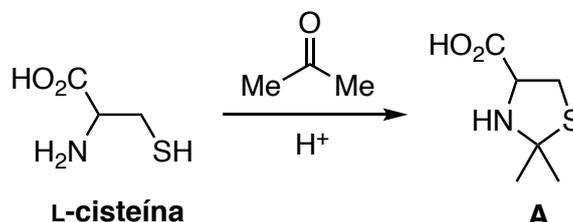
SÍNTESE TOTAL DA CEFALOTINA

A cefalosporina é um antibiótico pertencente ao grupo das β -lactamas. A cefalotina, um derivado da cefalosporina, possui atividade acentuada frente a bactérias gram(-) e gram(+), mas menor toxicidade. Estruturalmente, é extremamente similar à penicilina:



Por isso, a cefalotina é extensamente estudada e aplicada em tratamentos médicos. Uma síntese proposta da cefalotina pode ser efetuada a partir da L-cisteína.

A primeira etapa da síntese consiste na reação dos grupos amino e tiol com acetona para formar **A**:



1. Qual o eletrófilo desta reação?

L-cisteína

Acetona

Comentário: a acetona contém um carbono eletrofílico e eletrodeficiente devido ao efeito retirador de elétrons dos átomos de oxigênio da carbonila. Por isso, atua como nucleófilo dessa reação.

2pt para a resposta correta

2. Considere que, ao invés de acetona (**reagente 1**), a mesma reação utilizasse:

- 2,2,4,4-tetrametilpentan-3-ona (**reagente 2**);
- Etanal (**reagente 3**);
- Formaldeído (**reagente 4**).

Ordene os reagentes em ordem crescente de reatividade frente a esta reação.



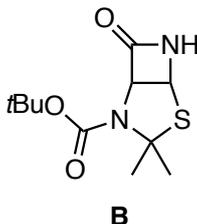
Comentário: Os reagentes de 1-4 são, respectivamente,



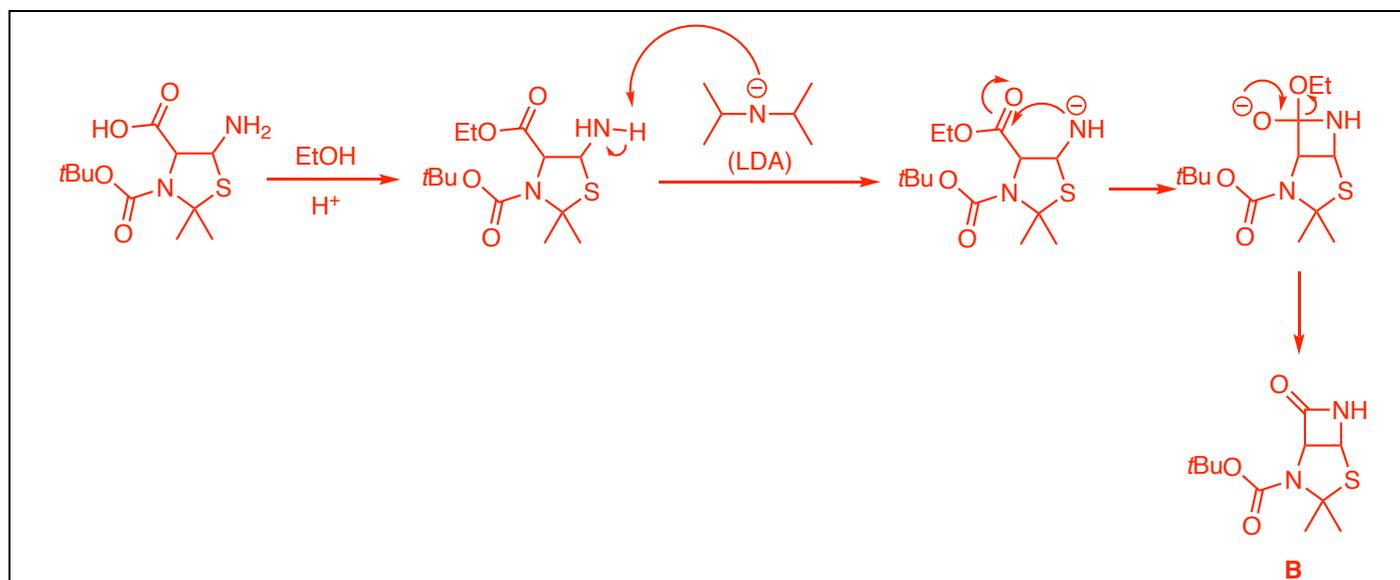
como abordado em classe, a ordem de reatividade ocorre com base na análise do efeito indutivo dos grupos ligados ao carbono carbonílico, assim como ao impedimento estérico gerado por eles. A reação ocorre mais facilmente com os aldeídos, sendo o formaldeído mais efetivo, já que o etanal o grupo metila ligado ao carbono diminui a eletrofilicidade do carbono. Para as, cetonas, a 2,2,4,4-tetrametilpentan-3-ona possui dois grupos *tert*-butila que conferem um impedimento estérico muito grande e o torna o composto menos eletrofílico e, portanto, menos eficiente.

5pt para a ordem correta

Após uma sequência de etapas, a β -lactama intermediária **B** é formada.



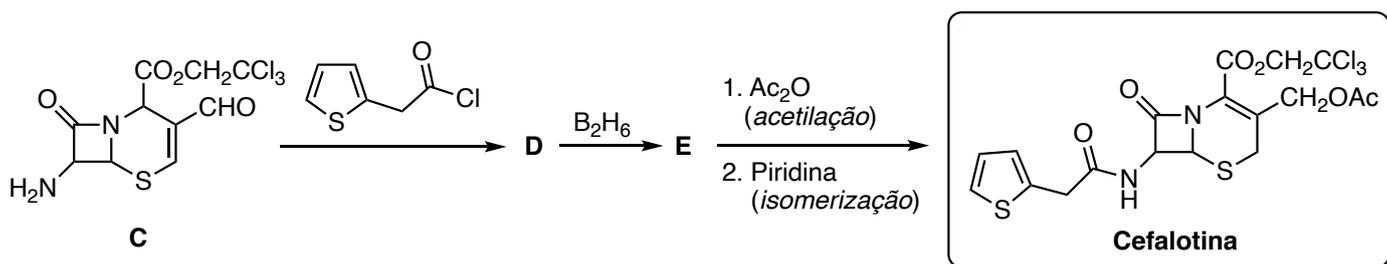
3. Proponha a estrutura do substrato (que deve conter a mesma quantidade de carbonos que **B**) e reagentes capazes de formar a β -lactama acima. Você pode necessitar de mais de uma etapa. Ainda, proponha um mecanismo detalhado para a conversão proposta.



Comentário: aqui foi feita uma proposta de mecanismo abordada em sala, mas outras metodologias podem ser adotadas (novamente, é uma proposta). Apenas um detalhe: a primeira etapa da reação (esterificação) é necessária já que o enunciado informou que o substrato deveria ter o mesmo número de carbonos que **B**.

4pt para a reação escolhida; **8pt** para o mecanismo; **12pt** no total

Após diversas modificações estruturais, expansões de ciclos e oxidações, **C** é formado. Para a introdução do grupo tiofeno presente na cefalotina, **C** reage com o cloreto de 2-(tiofen-2-il)acetila para formar **D**. O grupo aldeído em **D** é seletivamente reduzido com diborano para gerar **J**, que se converte na cefalotina por acetilação seguida de isomerização.



4. Desenhe as estruturas de **D** e **E**.

<p>D</p> <p><i>Comentário:</i> este é o produto da reação de uma amina com um cloreto de ácido para formar a amida correspondente.</p> <p>3pt para a estrutura</p>	<p>E</p> <p><i>Comentário:</i> como citado, o B₂H₆ (diborano) faz a redução seletiva do grupo aldeído, que gera o álcool correspondente.</p> <p>3pt para a estrutura</p>
--	--

5. Ao trocar o cloreto de 2-(tiofen-2-il)acetila pelo 2-(tiofen-2-il)acetato de etila na reação com **C**, a reação seria mais ou menos eficiente?



Mais eficiente

Menos eficiente

Comentário: cloretos de ácidos são mais reativos que ésteres em reações de substituição nucleofílica na carbonila. Por isso, essa troca tornaria a reação menos eficiente.

3pt para a escolha