



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

CLEITON CESAR SILVERIO

**SÍNTESE DE OXAZOLIDINONAS COM POTENCIAL  
ATIVIDADE CONTRA A TUBERCULOSE**

---

Londrina  
2019

CLEITON CESAR SILVERIO

**SÍNTESE DE OXAZOLIDINONAS COM POTENCIAL  
ATIVIDADE CONTRA A TUBERCULOSE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade Estadual de Londrina como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em química.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marcelle de Lima Ferreira Bispo

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Carla Cristina Perez

Londrina  
2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

S587s Silverio, Cleiton Cesar.  
Síntese de oxazolidinonas com potencial atividade contra a tuberculose / Cleiton Cesar Silverio. - Londrina, 2019.  
81 f. : il.

Orientador: Marcelle de Lima Ferreira Bispo.  
Coorientador: Carla Cristina Perez.  
Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2019.  
Inclui bibliografia.

1. Aminoácidos - Tese. 2. Antimicobacteriano - Tese. 3. Oxazolidinonas - Tese. 4. Tuberculose - Tese. I. Bispo, Marcelle de Lima Ferreira. II. Perez, Carla Cristina. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química. IV. Título.

CDU 54

CLEITON CESAR SILVERIO

**SÍNTESE DE OXAZOLIDINONAS COM POTENCIAL ATIVIDADE  
CONTRA A TUBERCULOSE**

Dissertação apresentada ao Programa de PósGraduação em Química, da Universidade Estadual de Londrina.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marcelle de Lima  
Ferreira Bispo  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Carla Cristina  
Perez  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Prof. Dr. Alexandre Orsato  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Prof. Dr. Luíz Fernando Cabeça  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná –  
UTFPR

Londrina, 17 de abril de 2019.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por conceder a sabedoria e determinação em todos os momentos da minha caminhada.

A Universidade Estadual de Londrina, pela oportunidade de frequentar o curso de Mestrado.

A Professora Dra. Marcelle de Lima Ferreira Bispo, pela brilhante orientação, ensinamentos, apoio e incentivo, fundamentais para a execução deste trabalho, por toda a atenção, paciência e conselhos nesta trajetória, possibilitando meu crescimento intelectual e pessoal.

A Professora Dra. Carla Cristina Perez, por toda a coorientação e apoio na execução do trabalho, sendo determinante em cada decisão.

Aos integrantes do Laboratório de Síntese de Moléculas Mediciniais (LaSMMed), colegas que compartilharam ensinamentos, apoio nas frustrações e descontração.

Aos Professores da banca de qualificação e defesa, Professor Dr. Alexandre Orsato, Professor Dr. Renato Viana e Professor Dr. Luíz Fernando Cabeça por terem a disponibilidade de contribuir e avaliar o trabalho.

Ao LPMBA por todo o suporte e parceria em materiais e reagentes durante toda a pesquisa.

Ao Laboratório de Espectroscopia, por todas as análises de RMN e Infravermelho realizadas, fundamentais para execução do trabalho.

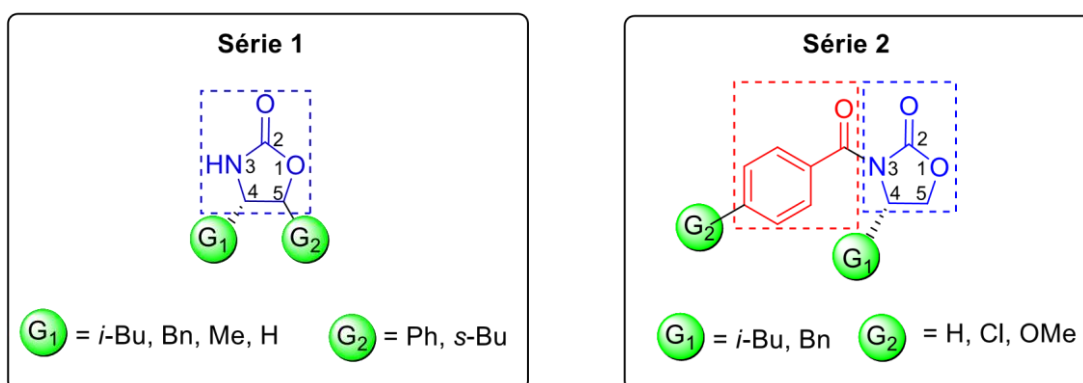
A minha esposa Pricila Cavalcante, que com todo seu amor me apoiou, acreditou e me incentivou na realização deste trabalho, tendo sabedoria e paciência compreendendo minha ausência em alguns momentos.

Aos meus familiares pelo apoio e incentivo em todas as fases da minha formação.

SILVERIO, Cleiton Cesar. **Síntese de oxazolidinonas com potencial atividade contra a tuberculose**. 2019. 74 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2019.

## RESUMO

A tuberculose é uma doença causada pelo microrganismo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo considerado um grave problema de saúde, uma vez que está entre as dez doenças contagiosas que mais matam em todo o mundo. Tendo em vista a gravidade da doença, as poucas opções terapêuticas disponíveis e o surgimento de micobactérias resistentes aos fármacos existentes, há uma urgente necessidade de se desenvolver novos protótipos contra essa doença. Fármacos contendo o núcleo oxazolidinônico apresentam um importante mecanismo de ação e destacam-se no desenvolvimento de novas substâncias para o combate a diferentes bactérias, incluindo o *M. tuberculosis*. Seu potencial farmacológico se destaca em fármacos como a linezolida e o candidato a fármaco sutezolida. Por esse motivo, com um intuito de se realizar um estudo de relação estrutura-atividade, propôs-se sintetizar diversas oxazolidinonas a partir de aminoácidos comercialmente disponíveis, contendo substituintes alifáticos ou aromáticos nos carbonos C4 e/ou C5 e substituintes do tipo carbamato ou benzoíla no nitrogênio N3. Neste trabalho, foram obtidos dez intermediários  $\beta$ -hidroxiamidas em rendimentos que variaram de 24 a 59% (em 2 etapas). Dentre esses, quatro foram submetidos a reações de oxidação através da metodologia descrita por Parikh e Doering, porém os aminoaldeídos respectivos não foram obtidos com sucesso. Com isso, o trabalho foi conduzido a uma segunda série de reações, onde foram obtidas seis oxazolidinonas em rendimentos globais de 8 a 22%, dentre as quais quatro são inéditas na literatura. Todas as oxazolidinonas foram devidamente caracterizadas por ponto de fusão, espectroscopia de absorção no infravermelho e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Como perspectiva, pretende-se avaliar todas as substâncias obtidas no trabalho quanto ao seu potencial antimicobacteriano para, por fim, realizar um estudo de relação estrutura-atividade dessa classe de substâncias.

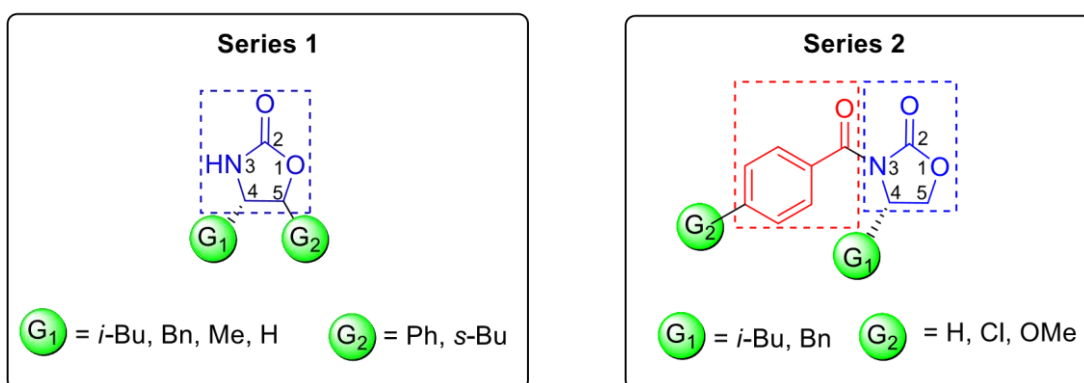


**Palavras-chave:** Aminoácidos. Antimicobacteriano. Oxazolidinonas. Tuberculose.

SILVERIO, Cleiton Cesar. **SYNTHESIS OF OXAZOLIDINONES WITH POTENTIAL ACTIVITY AGAINST TUBERCULOSIS**. 2019. 74 p. Dissertation (Master's Degree in Chemistry) – State University of Londrina, Londrina, 2019.

## ABSTRACT

Tuberculosis is a disease caused by the microorganism *Mycobacterium tuberculosis* and is considered a serious health problem since it is among the ten most common infectious diseases in the world. Given the severity of the disease, the limited therapeutic options available and the emergence of mycobacteria resistant to existing drugs, there is an urgent need to develop new prototypes against this disease. Drugs containing the oxazolidinone nucleus present an important mechanism of action and stand out in the development of new substances to combat different bacteria, including *M. tuberculosis*. Its pharmacological potential excels in drugs such as linezolid and the drug candidate sutezolid. Therefore, in order to carry out a structure-activity relationship study, it has been proposed to synthesize various oxazolidinones from commercially available amino acids containing aliphatic or aromatic substituents on the C4 and / or C5 carbons and substituents of the carbamate or benzoyl type in nitrogen N3. In this work, ten  $\beta$ -hydroxyamide intermediates were obtained in yields ranging from 24 to 59% (in 2 steps). Among these, four were subjected to oxidation reactions through the methodology described by Parikh and Doering, but the respective aminoaldehydes were not successfully obtained. Thus, the work was conducted to a second series of reactions, where six oxazolidinones were obtained in overall yields of 10 to 69%, among which four are unpublished in the literature. All oxazolidinones were suitably characterized by melting point, infrared absorption spectroscopy and  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR. As a perspective, it is intended to evaluate all the substances obtained in the work for their antimycobacterial potential to, finally, conduct a structure-activity relationship study of this class of substances.



**Keywords:** Amino acids. Antimycobacterial. Oxazolidinones. Tuberculosis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Micrografia eletrônica do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , agente etiológico da tuberculose.....	12
<b>Figura 2</b> – Taxa de incidência de tuberculose no Brasil por unidade federativa .....	15
<b>Figura 3</b> – Fármacos de primeira escolha utilizados no tratamento da tuberculose.....	16
<b>Figura 4</b> – Fármacos de segunda escolha usados no tratamento da TB resistente.....	17
<b>Figura 5</b> – Estrutura da Bedaquilina .....	18
<b>Figura 6</b> – Candidatos a fármacos para tratamento da TB .....	19
<b>Figura 7</b> – Oxazolidinonas (destacadas em vermelho) comercialmente disponíveis usadas como auxiliares quirais. ....	20
<b>Figura 8</b> – Estrutura das Oxazolidinonas DuP 721 e DuP 105 .....	23
<b>Figura 9</b> – Estrutura das Oxazolidinonas: Linezolid / Sutezolid .....	24
<b>Figura 10</b> – Planejamento estrutural dos derivados oxazolidinônicos da Série 1 com potencial atividade antimicobacteriana .....	25
<b>Figura 11</b> – Retrossíntese dos derivados oxazolidinônicos da Série 1 .....	25
<b>Figura 12</b> – Planejamento estrutural dos derivados oxazolidinônicos da Série 2 com potencial atividade antimicobacteriana .....	27
<b>Figura 13</b> – Retrossíntese dos derivados oxazolidinônicos da Série 2 .....	27
<b>Figura 14</b> – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do derivado 5c .....	35
<b>Figura 15</b> – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) da β-hidroxiâmida 15b .....	36
<b>Figura 16</b> – Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) do composto 18b .....	39
<b>Figura 17</b> – Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup> H da oxazolidinona 18b .....	40
<b>Figura 18</b> – Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup> C da oxazolidinona 18b .....	41
<b>Figura 19</b> – Expansão do espectro de RMN DEPT-135 da oxazolidinona 18 .....	41

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> – Principais métodos de obtenção das oxazolidinonas .....	21
<b>Esquema 2</b> – Rota sintética utilizada para preparação dos intermediários-chave $\beta$ -hidroxiamidas <b>4a-d</b> .....	29
<b>Esquema 3</b> – Metodologia A: Proposta de mecanismo para esterificação com $\text{SOCl}_2$ em metanol.....	29
<b>Esquema 4</b> – Metodologia B: Proposta de mecanismo para esterificação de Fisher .....	29
<b>Esquema 5</b> – Proposta de mecanismo da metodologia descrita por Parikh e Doering .....	32
<b>Esquema 6</b> – Rota sintética utilizada para preparação dos novos intermediários-chave <b>15-17(a-b)</b> .....	35
<b>Esquema 7</b> – Rota sintética propsta para preparação das oxazolidinonas <b>18-20(a-b)</b> .....	36
<b>Esquema 8</b> – Proposta de mecanismo para a reação de obtenção de oxazolidinonas através da ciclização de $\beta$ -hidroxiamidas por CDI.....	38

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Tentativas de oxidação dos substratos <b>4a-d</b> .....	33
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP	do inglês, Adenosine triphosphate
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
DEPT	do inglês, Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
HIV	do inglês, Human Immunodeficiency Virus
IV	Infravermelho
MDR-TB	do inglês, Multidrug-Resistant Tuberculosis ou TB multirresistente
OMS	Organização Mundial da Saúde
P.f	Ponto de Fusão
REA	Relação estrutura-atividade
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TB	Tuberculose
XDR-TB	do inglês, extensively drug-resistant tuberculosis ou TB extremamente resistente

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	12
1.1	ASPECTOS GERAIS E EPIDEMIOLÓGICOS DA TUBERCULOSE.....	12
1.2	TRATAMENTO DA TUBERCULOSE E RESISTÊNCIA BACTERIANA.....	15
1.3	DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTI-Tb: SUA IMPORTÂNCIA PARA A SAÚDE PÚBLICA .....	17
1.4	OXAZOLIDINONAS .....	20
1.4.1	Aspectos Gerais, Aplicações E Síntese .....	20
1.4.2	Oxazolidinonas: Um Importante Grupo Farmacofórico No Desenvolvimento De Fármacos Antimicrobianos .....	22
1.5	PLANEJAMENTO ESTRUTURAL DE OXAZOLIDINONAS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIMICOBACTERIANA. ....	24
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	27
2.1	OBJETIVO GERAL .....	27
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
<b>3</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	27
3.1	PREPARAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS-CHAVE B-HIDROXICARBAMATOS <b>(4A-D)</b> .....	27
3.2	TENTATIVAS DE OXIDAÇÃO DOS B-HIDROXIAMIDAS <b>(4A-D)</b> VISANDO À OBTENÇÃO DOS AMINOALDEÍDOS <b>(5A-D)</b> .....	31
3.3	PREPARAÇÃO DE NOVOS INTERMEDIÁRIOS-CHAVE <b>15-17(A-B)</b> .....	34
3.4	PREPARAÇÃO DAS OXAZOLIDINONAS <b>18-20(A-B)</b> .....	36
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	42
4.1	MATERIAIS E EQUIPAMENTOS .....	42
4.2	METODOLOGIA SINTÉTICA .....	44
4.2.1	Metodologia Geral Para A Síntese Dos Intermediários Cloridratos De Aminoésteres Metálicos A Partir Dos Respective Aminoácidos <b>(2a-D)</b> .....	44
4.2.1.1	Cloridrato de (s)-2-amônio-4-metilpentanoato de metila <b>(2a)</b> .....	44
4.2.1.2	Cloridrato de (S)- 2-amônio-3-fenilpropanoato de metila <b>(2b)</b> .....	44

4.2.1.3	Cloridrato de 2-amônio-etanoato de metila ( <b>2c</b> ) .....	44
4.2.1.4	Cloridrato de (S)-2-amônio-propanoato de metila ( <b>2d</b> ).....	45
4.2.2	Metodologia Geral Para A Síntese Dos Intermediários De Aminoésteres Metílicos Protegidos ( <b>3a-D</b> ) .....	45
4.2.3	Metodologia Geral Para A Síntese Dos Intermediários Benzilados <b>12-14(A-B)</b> .....	46
4.2.4	Metodologia Geral Para A Síntese Dos Intermediários B- Hidroxiamidas ( <b>4a-D</b> ) E <b>15-17(A-B)</b> .....	46
4.2.4.1	(S)-terc-butil-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato ( <b>4a</b> ) .....	48
4.2.4.2	(S)-terc-butil-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)carbamato ( <b>4b</b> ) .....	48
4.2.4.3	(S)-terc-butil-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)carbamato ( <b>4c</b> ) .....	48
4.2.4.4	<i>Terc</i> -butil-(2-hidroxietil)carbamato ( <b>4d</b> ) .....	49
4.2.4.5	(S)- <i>N</i> -(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)benzamida ( <b>15a</b> ) .....	49
4.2.4.6	(S)- <i>N</i> -(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)benzamida ( <b>15b</b> ).....	50
4.2.4.7	(S)-4-cloro- <i>N</i> -(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)benzamida ( <b>16a</b> ) .....	50
4.2.4.8	(S)-4-cloro- <i>N</i> -(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)benzamida ( <b>16b</b> ) .....	51
4.2.4.9	(S)- <i>N</i> -(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-4-metoxi-benzamida ( <b>17a</b> ) .....	51
4.2.4.10	(S)- <i>N</i> -(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-4-metoxi-benzamida (17b) .....	52
4.2.5	Metodologia Geral Para A Síntese Dos Aminoaldeídos ( <b>5a-d</b> ) .....	52
4.2.6	Metodologia Geral Para A Síntese Das Oxazolidinonas <b>18-20(A-B)</b> .....	52
4.2.6.1	(S)-3-benzil-4-isobutiloxazolidin-2-ona ( <b>18a</b> ) .....	53
4.2.6.2	(S)-3-benzil-4-benziloxazolidin-2-ona ( <b>18b</b> ) .....	53
4.2.6.3	(S)-3-(4-clorobenzil)-4-isobutiloxazolidin-2-ona ( <b>19a</b> ) .....	53
4.2.6.4	(S)-4-benzil-3-(4-clorobenzil)oxazolidin-2-ona ( <b>19b</b> ) .....	55
4.2.6.5	(S)-4-isobutil-3-(4-metoxibenzil)oxazolidin-2-ona ( <b>20a</b> ) .....	55
4.2.6.6	(S)-4-benzil-3-(4-metoxibenzil)oxazolidin-2-ona ( <b>20b</b> ) .....	56
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>57</b>
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>57</b>
<b>7</b>	<b>APÊNDICE</b> .....	<b>62</b>

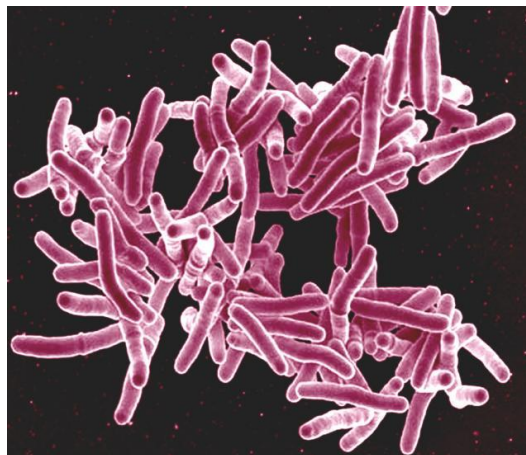
APENDICE A – Espectros de RMN de $^1\text{H}$ dos cloridratos de aminoésteres <b>2a-d</b> . .....	62
APÊNDICE B – Espectros de RMN de $^1\text{H}$ das $\beta$ -hidroxiamidas <b>4a-d</b> . .....	64
APÊNDICE C – Espectros de RMN de $^1\text{H}$ das $\beta$ -hidroxiamidas <b>15-17(a-b)</b> . .....	65
APÊNDICE D – Espectros de RMN de $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ e DEPT-135 e IV das Oxazolidinonas <b>18-20(a-b)</b> . .....	69

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 – Aspectos gerais e epidemiológicos da tuberculose

A tuberculose (TB) é uma enfermidade infectocontagiosa causada pelo microrganismo denominado *Mycobacterium tuberculosis*. Esse bacilo foi isolado pela primeira vez, em 1882, pelo médico alemão Hermann Heinrich Robert Koch, sendo por isso muitas vezes denominado como bacilo de Koch (**Figura 1**) (DANIEL, 2006)

**Figura 1** – Micrografia eletrônica do *Mycobacterium tuberculosis*, agente etiológico da tuberculose.



**Fonte**<sup>1</sup>: <https://www.flickr.com/photos/niaid/5149398656/in/album-72157626120495976/>

Essa bactéria apresenta um envelope celular complexo, que além da sua camada de peptidoglicano, contém um sistema rico em polissacarídeos incomuns, lipídeos, glicolipídeos e ácidos micólicos, os quais conferem uma barreira de proteção à parede celular bacteriana, dificultando a penetração da maioria dos fármacos. Devido à complexidade da parede celular desse microrganismo, o seu crescimento é lento quando comparado a grande maioria das bactérias, podendo levar de 12 a 24 horas para se dividir.

O *M. tuberculosis* é um microrganismo aeróbico estrito, que requer oxigênio para seu crescimento, sendo assim os casos de TB em sua maioria são pulmonares. Os principais sintomas da forma pulmonar são: tosse seca prolongada durante meses, seguida de hemoptise (expectoração de sangue), perda de peso, falta de apetite, febre baixa e sudorese noturna. (BERTOLLI FILHO, 2001)

<sup>1</sup>Este trabalho está licenciado sob a Licença Atribuição 2.0 Genérica Creative Commons. Para visualizar uma cópia desta licença, visite <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/> ou mande uma carta para Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

No entanto, a TB não se restringe apenas à forma pulmonar, ocorrendo em outras partes do corpo, como no sistema nervoso, gastrointestinal, osteoarticular, dentre outros (DA SILVA LIMA; FERREIRA BISPO; DE SOUZA, 2011).

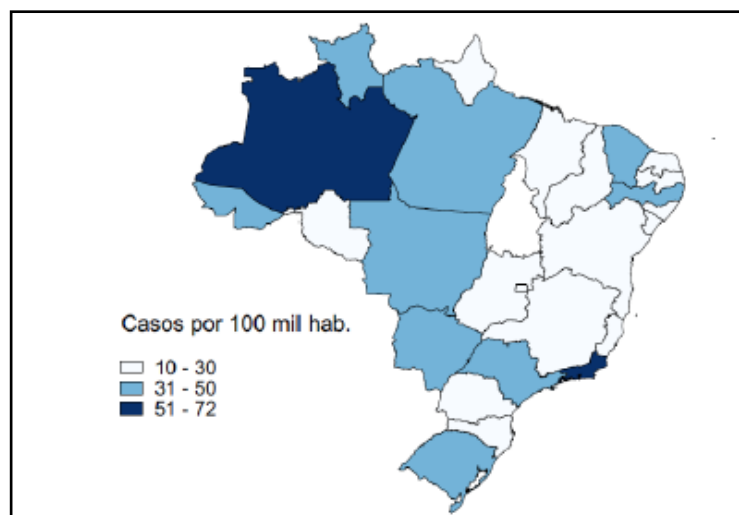
Por residir em tecidos profundos, ao contrário de outras bactérias colonizadoras da mucosa, o bacilo pode agir no organismo humano de forma latente e assintomática, podendo ficar por décadas na forma biologicamente inativa, antes de desencadear a forma aguda da TB (COLE; BROSCHE; PARKHILL, 1998; PARRISH; DICK; BISHAI, 1998). A doença pode se desenvolver quando o indivíduo apresenta uma fragilidade do sistema imune no caso de crianças e idosos ou um desequilíbrio imunológico causado por desnutrição, estresse ou alguma patologia. Por essa razão, a TB é mais frequente também em indivíduos portadores de HIV (do inglês, *Human Immunodeficiency Virus*), que pode ser responsável pela ativação do *M. tuberculosis*, causando a manifestação dos sintomas da TB, e provocar a morte do indivíduo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

A TB está entre as dez doenças contagiosas que mais matam em todo o mundo, sendo que um terço da população mundial está infectada com o bacilo em sua fase latente. Em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que 10 milhões de pessoas que estavam infectadas ficaram doentes. Além disso, essa enfermidade foi responsável pela morte de 1,6 milhões de pessoas, sendo que, aproximadamente 95% desses óbitos aconteceram em países em desenvolvimento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). Um grave problema associado ao comprometimento imunológico é a coinfeção TB-HIV, que somente em 2017, provocou a morte de 300 mil pessoas portadoras do HIV. Além disso, a TB é um grave problema de saúde infantil ao redor do mundo. Segundo a OMS, em 2017, um milhão de crianças ficaram doentes e 230 000 morreram, incluindo aquelas coinfectadas com HIV (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

No Brasil, a situação epidemiológica da TB também é grave. Em 2017, foram registrados aproximadamente 69 mil casos de TB em todo o território nacional, sendo responsável pela morte de 4,4 mil pessoas, o que representa 8,4% dos óbitos causados por doenças infecciosas e parasitárias no país. Em nosso país, a TB é mais incidente entre os homens na faixa etária de 15 a 59 anos, os quais apresentam um risco de morte 3,3 vezes superior aos das mulheres de mesma faixa etária. Porém, a tuberculose não se distribui de forma homogênea entre as regiões do Brasil, sendo

mais incidente nas regiões Norte, Nordeste e Sudeste, onde as unidades federativas Amazonas (AM) e Rio de Janeiro (RJ) lideram o ranking de incidência dessa doença (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016) (**Figura 2**).

**Figura 2** – Taxa de incidência de tuberculose no Brasil por unidade federativa.



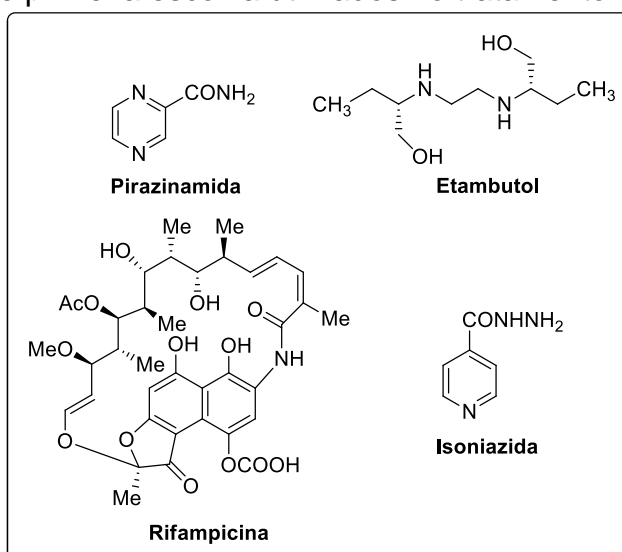
Fonte: SES/MS/Sinan e IBGE. \*Dados preliminares sujeitos a revisão

## 1.2 – Tratamento da tuberculose e resistência bacteriana

O atual esquema terapêutico de primeira escolha utilizado para combater a TB tem duração de seis meses e é constituído pela combinação de quatro fármacos: Isoniazida, Etambutol, Rifampicina e Pirazinamida (**Figura 3**). O tratamento consiste primeiramente de uma fase intensiva com duração de dois meses, na qual são administrados os fármacos de primeira escolha citados acima, em doses combinadas, conhecidas como 4 em 1. Após esse período o tratamento entra em fase de manutenção com duração de quatro meses, onde são administrados dois fármacos de primeira escolha: Isoniazida e Rifampicina (BRANCO; PINTO; BOECHAT, 2012).

Quando seguido criteriosamente, esse esquema padrão é bastante eficiente, podendo curar 95% dos casos. No entanto, além de sua longa duração, esse esquema terapêutico apresenta graves efeitos adversos, tais como: irritação gástrica acompanhada de náuseas e vômitos, artrite, alterações neurológicas e psiquiátricas, alopecia, cegueira, dentre outros. Esses dois fatores associados, exige um grande comprometimento e acompanhamento intensivo do paciente pelas unidades de saúde durante todo o período de tratamento (BRANCO; PINTO; BOECHAT, 2012).

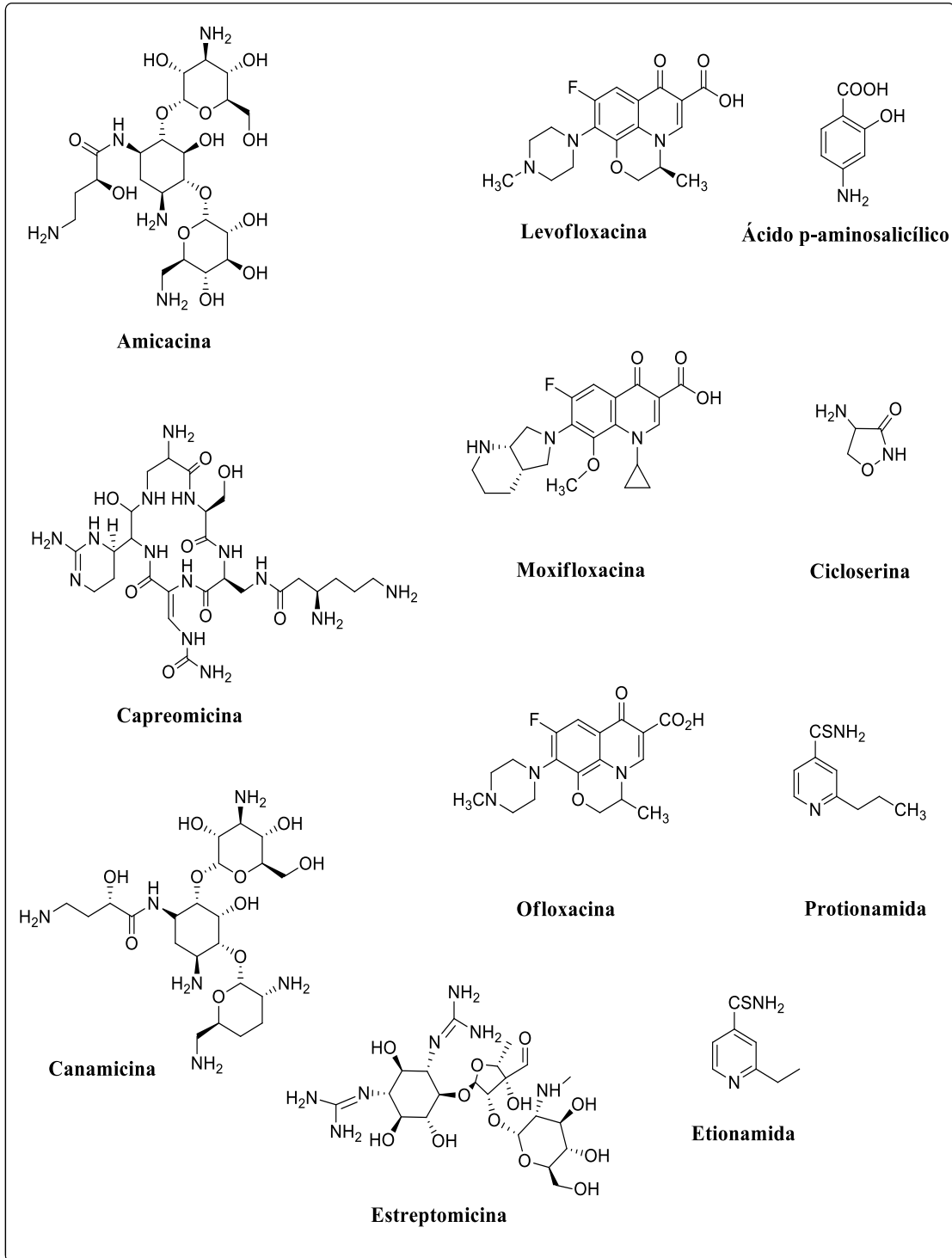
**Figura 3** – Fármacos de primeira escolha utilizados no tratamento da tuberculose.



A falta de informação e, conseqüentemente, o abandono do tratamento antes do previsto pode desencadear o desenvolvimento de bactérias resistentes aos fármacos de primeira escolha. Quando isso ocorre, faz-se necessário o uso de fármacos de segunda escolha (**Figura 4**) que possuem alto custo, menor eficácia, maior toxicidade e que necessitam de um maior período de tratamento do que os fármacos utilizados no esquema padrão, podendo chegar a 24 meses de duração. (BRANCO; PINTO; BOECHAT, 2012).

Segundo a OMS, atualmente existem dois níveis de resistência bacilar: i) tuberculose multirresistente (MDR-TB, do inglês, *Multidrug-resistant tuberculosis*), que ocorre quando a bactéria da TB é resistente aos dois fármacos mais potentes do tratamento de primeira escolha, a isoniazida e a rifampicina; ii) tuberculose extremamente resistente (XDR-TB, do inglês, *extensively drug-resistant tuberculosis*), que são cepas resistentes a esses dois fármacos, e a pelo menos um dos três fármacos injetáveis de segunda escolha (Amicacina, Capreomicina e Canamicina) e a uma fluoroquinolona, o que dificulta ainda mais o tratamento da TB. Em 2017, a OMS estimou 558 mil casos de MDR-TB em todo mundo, dentre esses, 8,5% eram XDR-TB (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019; ZHAO et al., 2016).

**Figura 4 – Fármacos de segunda escolha usados no tratamento da TB resistente.**



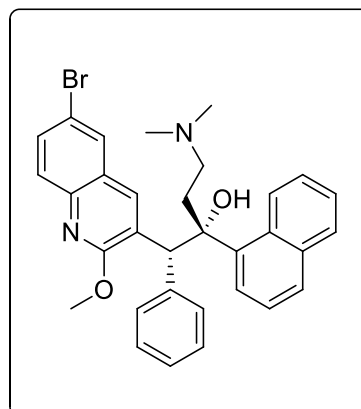
### 1.3 – Desenvolvimento de novos fármacos anti-TB: sua importância para a saúde pública

Embora já existam fármacos para o tratamento da tuberculose, são poucas as opções terapêuticas disponíveis, dentre as quais ainda apresentam uma

série de efeitos adversos e um longo período de tratamento, o que pode provocar o advento de bacilos resistentes aos quimioterápicos usados. Portanto, torna-se de fundamental relevância o desenvolvimento de novas moléculas potencialmente ativas contra o *M. tuberculosis*. Entretanto, uma vez que a tuberculose é mais prevalente em países em desenvolvimento, as indústrias farmacêuticas não apresentam um grande interesse pelo desenvolvimento de novos fármacos anti-TB, pois tal investimento não geraria um retorno financeiro satisfatório (BRANCO; PINTO; BOECHAT, 2012). No entanto, grupos de pesquisas que são financiados por entidades governamentais e até mesmo privadas estão em busca de novas moléculas com potencial atividade antimicrobacteriana. Nesse contexto, várias substâncias vêm sendo estudadas nos últimos anos.

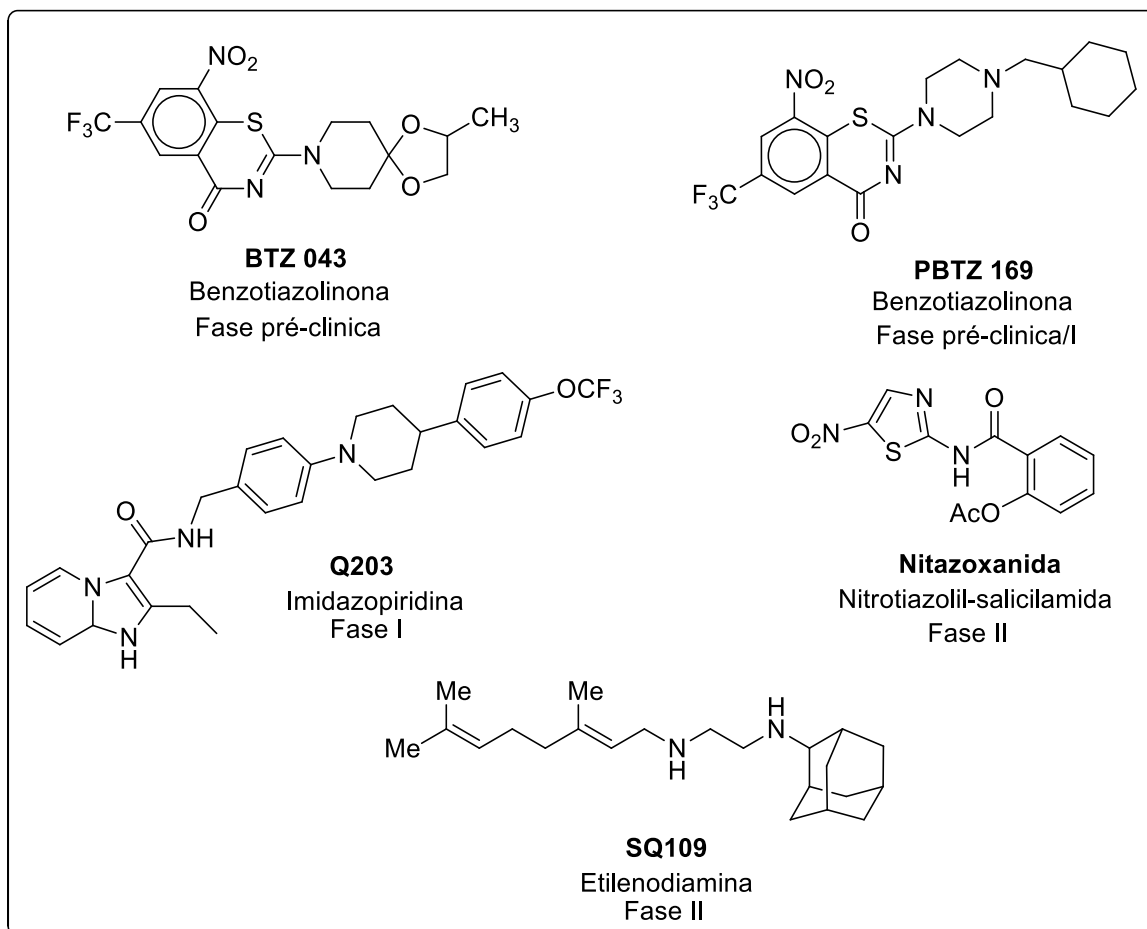
Recentemente, em 2013, a Bedaquilina (**Figura 5**) foi aprovada pelo *Food and Drugs Administration* (FDA), agência que regulamenta medicamentos e alimentos nos Estados Unidos, para o tratamento de TB multirresistente (WORLEY; ESTRADA, 2014). Esse fármaco pertence à classe de antimicrobianos diarilquinolinas (DARQs), que exibe um mecanismo de ação diferente de todos os fármacos apresentados, pois inibe a ATP (trifosfato de adenosina) sintase, uma importante enzima mitocondrial responsável pela produção de energia no interior da célula. Testes em humanos resultaram em tolerância adequada e uma boa absorção oral diante de uma exposição limitada (ANDRIES, 2005).

**Figura 5** — Estrutura da Bedaquilina



Outros candidatos a fármacos estão em fase de testes clínicos para serem aprovados e incluídos no tratamento da TB. Alguns exemplos estão representados na **Figura 6**.

**Figura 6** — Candidatos a fármacos para tratamento da TB.



Os candidatos BTZ 043 e PBTZ 169 são da classe das benzotiazolinonas. Essas substâncias requerem ativação de um grupo nitro aromático para atividade antituberculosa e atuam como inibidores irreversíveis da enzima decaprenil- fosforibose-2'-epimerase (DprE1), necessária para a síntese da D-arabinofuranose, um componente do arabinogalactano e arabinomanano presentes na parede celular da micobactéria. O candidato Q203, é uma imidazopiridina que atua na cadeia respiratória, provocando uma rápida depleção de ATP intracelular ( $IC_{50} = 1,1 \text{ nM}$ ), o que causa a interrupção da homeostase de ATP em cepas MDR-TB dormentes a um  $IC_{50}$  de 10 nM (HOAGLAND et al., 2016). A substância SQ109 apresenta algumas limitações farmacológicas devido à sua estrutura anfipática, porém apresenta inibição da síntese de menaquinona, respiração celular e síntese de ATP. Esses múltiplos mecanismos de atividades antituberculosas sugerem que o SQ109 seria um agente efetivo para adicionar terapias frente a cepas de MDR-TB (LI et al., 2014).

No contexto da descoberta de novos candidatos para o tratamento da TB, substâncias com o grupo farmacofórico oxazolidinônico tem se mostrado uma

viável opção, uma vez que o seu potencial para o tratamento de doenças causadas por bactérias já é descrito na literatura, conforme será demonstrado na sessão a seguir.

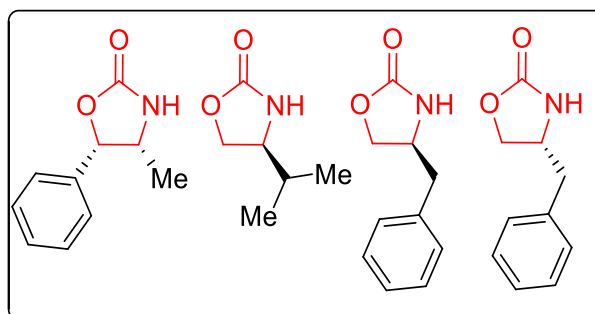
## **1.4 – Oxazolidinonas**

### **1.4.1 – Aspectos gerais, aplicações e síntese**

As oxazolidinonas são heterociclos de 5 membros que contém um átomo de oxigênio, um de nitrogênio e uma carbonila em sua estrutura. Vale salientar que existem vários arranjos possíveis entre os heteroátomos e a carbonila, mas dentre eles, as 1,3-oxazolidin-2-onas (**Figura 7**, destacadas em vermelho) se destacam no campo da síntese orgânica e no desenvolvimento de substâncias bioativas (**Figura 7**). Portanto, a partir de então, serão denominadas apenas como oxazolidinonas e serão foco neste trabalho.

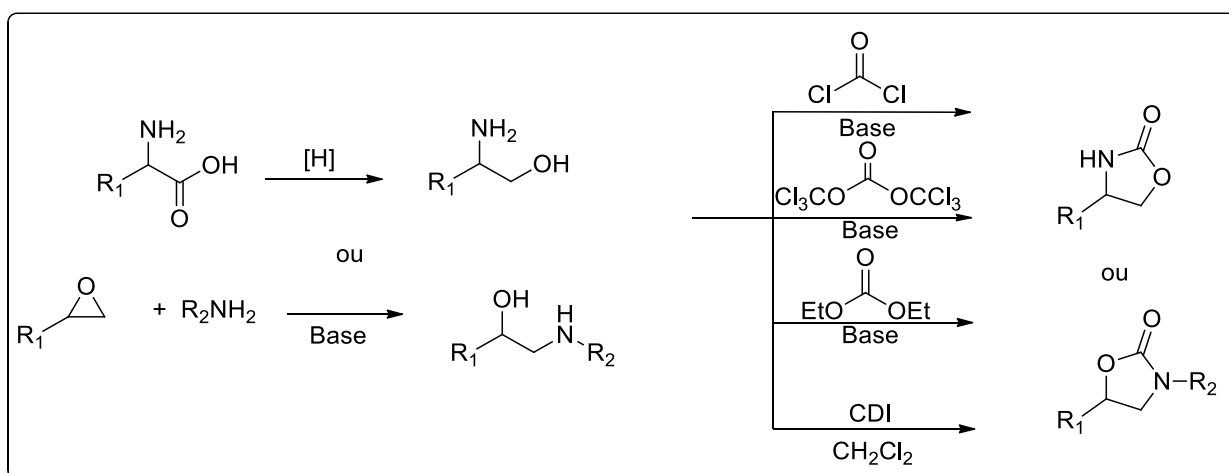
Na química, as oxazolidinonas são amplamente utilizadas como auxiliares quirais, componentes comuns em síntese assimétrica, sendo capazes de promover indução de quiralidade no substrato. No início da década de 1980, Evans e colaboradores, sintetizaram e introduziram as oxazolidinonas no grupo de auxiliares quirais e, desde então, novas estruturas vêm sendo estudadas e desenvolvidas em busca de auxiliares mais eficientes. (ZADSIRJAN; HERAVI, 2018. EVANS; ENNIS; MATHRE, 1982).

**Figura 7** — Oxazolidinonas (destacadas em vermelho) comercialmente disponíveis, usadas como auxiliares quirais.



Esta classe química é frequentemente sintetizada a partir de 1,2-aminoálcoois, que podem ser obtidos através da redução de aminoácidos naturais (MARTINS, 2009) ou através da abertura de epóxidos com diferentes aminas em meio básico (POSNER; ROGERS, 1977). Em seguida, para a obtenção do núcleo oxazolidinônico (**Esquema 1**), emprega-se um agente de carbonilação, que apresenta dois bons grupos de saída ligados a uma carbonila altamente eletrofílica, tais como: fosgênio (EVANS; BARTROLI; SHIH, 1981), trifosgênio (AHN; LEE; LIM, 1992), carbonatos de dialquila (GAGE; EVANS, 1990) e 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (ANG et al., 2014).

**Esquema 1** — Principais métodos de obtenção das oxazolidinonas.



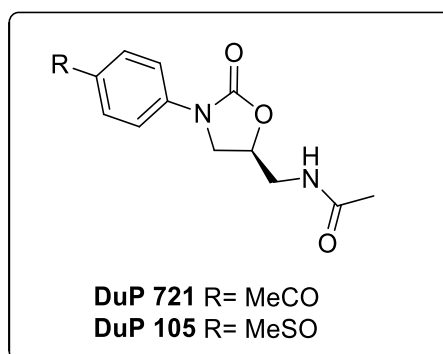
O emprego de fosgênio, um gás incolor, que devido a sua alta toxicidade foi utilizado como arma química na primeira guerra mundial, deve ser evitado (EVANS; BARTROLI; SHIH, 1981). Como alternativa mais segura ao uso desse gás,

tem-se o trifosgênio, que por ser um sólido a temperatura ambiente, torna a sua manipulação menos arriscada, embora sua decomposição em altas temperaturas seja como a do fosgênio (AHN; LEE; LIM, 1992). Os carbonatos de dialquila podem ser manuseados de forma segura sem as precauções especiais, devido à sua toxicidade moderada em comparação com os agentes convencionais de carbonilação (fosgênio/trifosgênio). Por suas condições reacionais mais brandas e baixa toxicidade, o 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) se mostra uma alternativa viável para a ciclização de aminoálcoois.

#### **1.4.2 – Oxazolidinonas: um importante grupo farmacofórico no desenvolvimento de fármacos antimicrobianos**

Desde sua descoberta como auxiliares quirais, têm se dado várias aplicações às oxazolidinonas, porém, nos últimos anos, a sua utilização vem tomando destaque na área da química medicinal, principalmente no desenvolvimento de fármacos antimicrobianos, sobretudo no combate de bactérias Gram-positivas resistentes aos fármacos comumente utilizados nos tratamentos de importantes doenças bacterianas.

Os primeiros protótipos da classe de antimicrobianos oxazolidinônicos foram sintetizados em 1978 por El DuPont de Nemours & Co. Inc., os quais apresentaram atividade contra determinados agentes patogênicos de plantas. Anos mais tarde, em 1987, foram sintetizadas duas substâncias, DuP 721 e DuP 105 (**Figura 8**), que foram ativas frente a bactérias Gram-positivas, especialmente em cepas de *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus faecalis* resistentes (GREGORY et al., 1987. BOZDOGAN; APPELBAUM, 2004). Ambas foram submetidas a testes clínicos de fase I, porém os mesmos foram descontinuados, uma vez que houve aparecimento de efeitos tóxicos severos (BRICKNER et al., 1996).

**Figura 8** — Estrutura das Oxazolidinonas DuP 721 e DuP 105

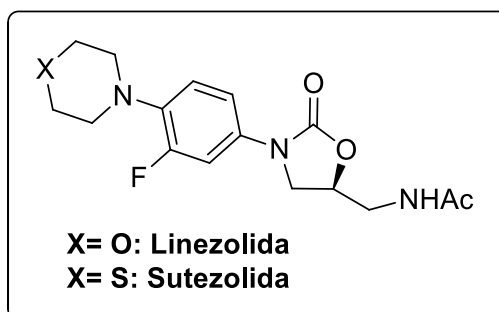
Com as toxicidades apresentadas pelas moléculas DuP 721 e DuP 105, mas sabendo da potente atividade contra bactérias resistentes e a necessidade por novos fármacos capazes de combater tais micro-organismos, a estrutura das oxazolidinonas foi otimizada para diminuir os seus efeitos adversos e aumentar sua atividade antimicrobiana (BRICKNER et al., 1996). Nesta busca, o laboratório americano *UpJohn* (atualmente *Pfizer*) desenvolveu novos análogos, dando destaque à linezolida (ZYVOX ®, **Figura 9**). Devido à sua potência antibacteriana e bons resultados nos testes clínicos, a linezolida foi aprovada pelo FDA em 2000, sendo indicada para o tratamento de doenças causadas por bactérias Gram-positivas aeróbicas, e algumas Gram-negativas, que são resistentes a outros antibióticos (LABORATÓRIOS PFIZER LTDA, 2013).

As oxazolidinonas possuem um mecanismo de ação diferente dos demais antibióticos, inibindo uma fase precoce da síntese de proteínas bacterianas, antes da iniciação da cadeia. O ribossomo é constituído por duas subunidades feitas de RNAs envolvidas por proteínas: 30S e 50S. Essas duas subunidades se reúnem para realizar a síntese proteica. As oxazolidinonas se ligam a subunidade 50S, diminuindo a sua afinidade pela subunidade 30S, o que inibe o processo de síntese proteica (BOZDOGAN; APPELBAUM, 2004).

Com base na estrutura química da linezolida, o mesmo laboratório americano *UpJohn*, buscando otimizar a sua atividade farmacológica frente a outras bactérias, bem como minimizar seus efeitos adversos, desenvolveu a sutezolida, um análogo estrutural desse fármaco, que contém um átomo de enxofre no lugar do átomo oxigênio presente no anel morfolínico (**Figura 9**). Em 2019, a sutezolida se encontra em fase II/III de testes clínicos contra o *M. tuberculosis*. Testes *in vitro* demonstraram que a sutezolida tem potência comparável ao fármaco de primeira escolha isoniazida (**Figura 3**) e é,

aproximadamente, quatro vezes mais ativa do que a linezolida frente a cepas sensíveis de *M. tuberculosis*, além de apresentar importante atividade frente a cepas resistentes a diversos fármacos anti-TB de primeira escolha (CLINICALTRIALS, 2019). Os testes *in vivo* ratificam a superioridade da sutezolida sobre a linezolida, uma vez que a primeira foi capaz de diminuir o número de unidades formadoras de colônias (UFC) em pulmões de murinos, de forma mais eficiente e com uma dose aproximadamente cinco vezes menor. Além disso, os estudos clínicos de fase I mostraram que a sutezolida foi bem tolerada em todas as doses avaliadas (BRANCO; PINTO; BOECHAT, 2012).

**Figura 9** — Estrutura das Oxazolidinonas: Linezolida / Sutezolida



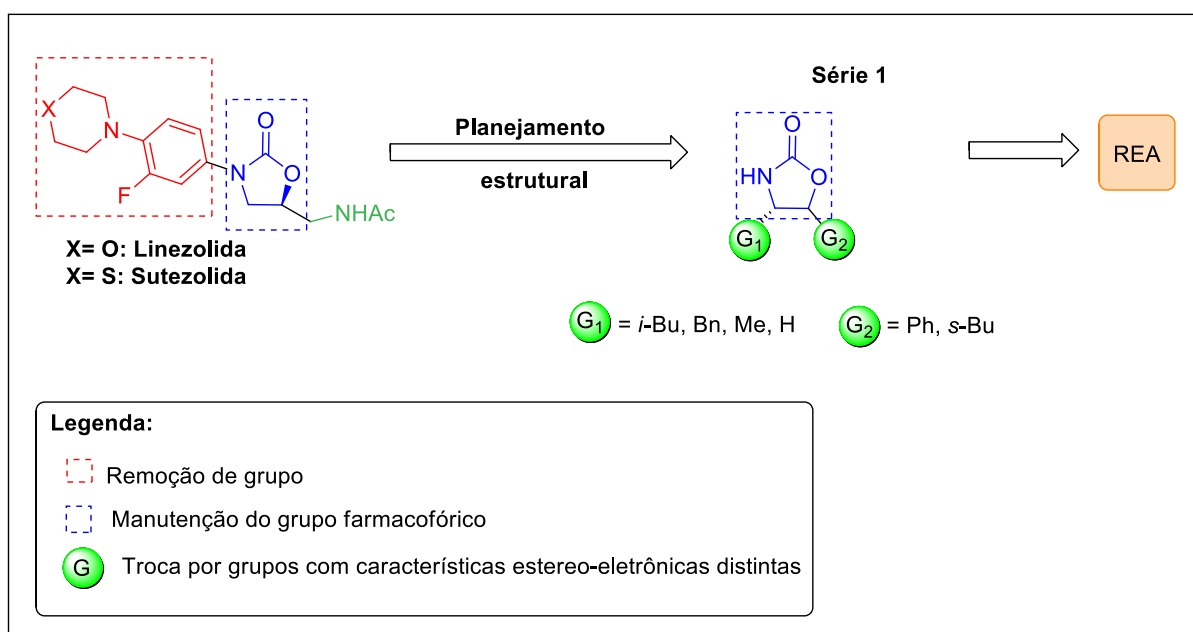
Portanto, sabendo do potencial dos candidatos a fármacos anti-TB linezolida e sutezolida, grupos de pesquisa estão buscando novas moléculas contendo o grupamento farmacofórico oxazolidinona para o tratamento de TB, que tenham menores efeitos adversos e maior potência ativa frente ao *M. tuberculosis*, sobretudo frente a cepas resistentes aos fármacos já disponíveis (BRANCO; PINTO; BOECHAT, 2012).

### 1.5 – Planejamento estrutural de oxazolidinonas com potencial atividade antimicobacteriana.

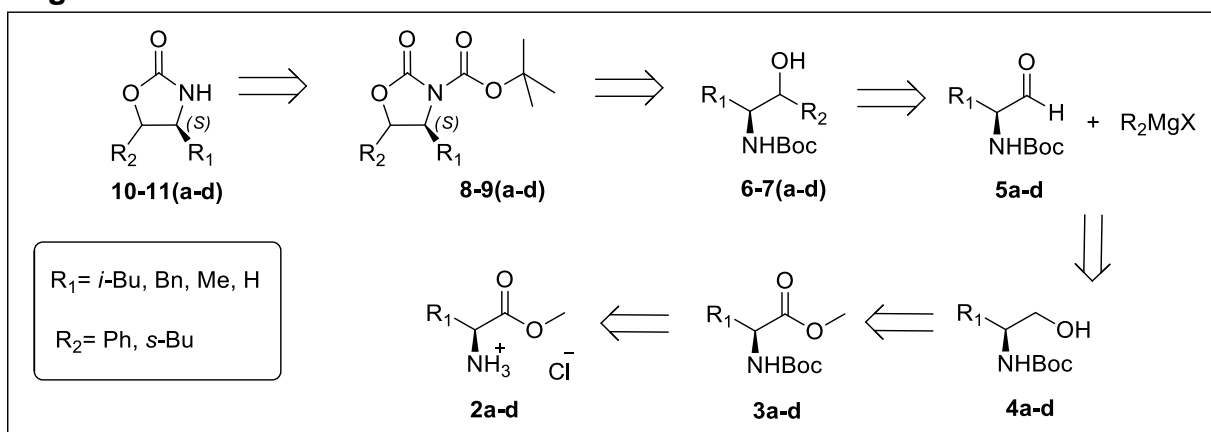
Tendo em vista o potencial do grupamento farmacofórico oxazolidinona presente nos candidatos a fármacos anti-TB linezolida e sutezolida, propôs-se sintetizar novas substâncias contendo tal núcleo que sejam capazes de combater eficientemente a TB. Em uma primeira série de substâncias proposta, houve a manutenção do grupo farmacofórico oxazolidinônico (**Figura 10, em azul**), a remoção do grupamento 3-fluor-4-(tio)morfolina-fenil ligado ao N(3) do anel

oxazolidinônico, (**Figura 10**, *em vermelho*), de modo a promover uma simplificação molecular na estrutura, e introdução de grupos com diferentes características estereoeletrônicas (alifáticos, aromáticos) nas posições C(4) e C(5), (**Figura 10**, G1 e G2 *em verde*, respectivamente), visando verificar a influência desses substituintes sobre a atividade antimicrobiana através da realização de um estudo de relação estrutura-atividade (REA).

**Figura 10** — Planejamento estrutural dos derivados oxazolidinônicos da Série 1 com potencial atividade antimicrobiana.

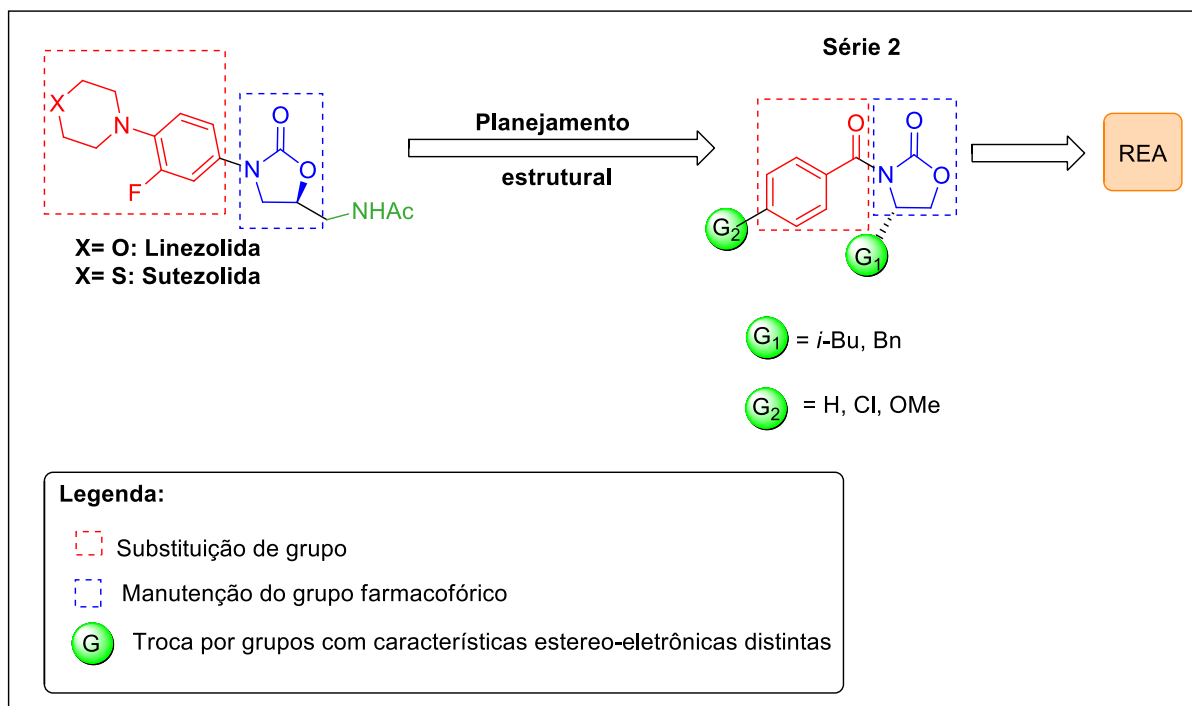


A primeira série de oxazolidinonas pode ser sintetizada a partir de aminoácidos comercialmente disponíveis. A obtenção das oxazolidinonas **10-11(a-d)** (**Figura 11**) é possível com a desproteção do nitrogênio das oxazolidinonas **8-9(a-d)** em meio ácido, que por sua vez são obtidas por meio da ciclização das substâncias **6-7(a-d)** com carbonildiimidazol (CDI). Para a obtenção destes últimos compostos, os aminoaldeídos **5a-d** são submetidos a reação de Grignard com diferentes haletos de alquilmagnésio para formação de uma nova ligação C—C. Tais aminoaldeídos são obtidos por meio da oxidação dos aminoálcoois **4a-d**, que são obtidos a partir da reação de redução dos aminoésteres protegidos com carbamato de *t*-butila **3a-d**, que por fim, são obtidos através da esterificação de aminoácidos **2a-d**.

**Figura 11** — Retrossíntese dos derivados oxazolidinônicos da Série 1.

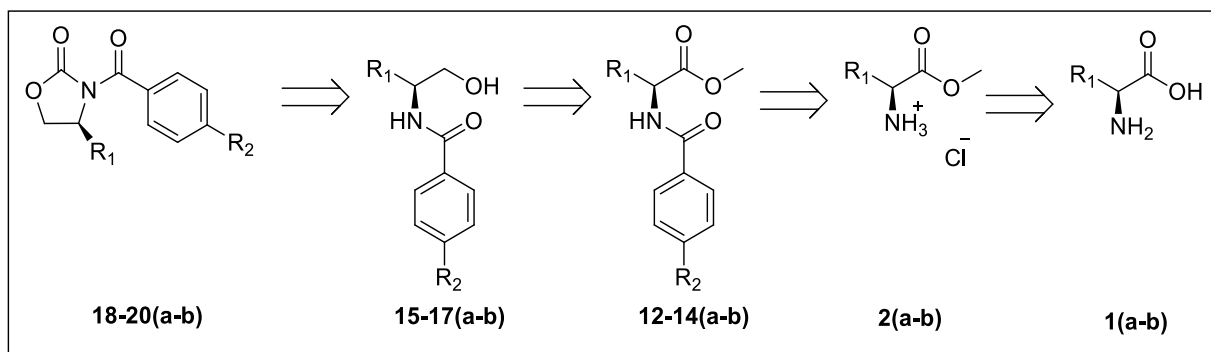
Em uma segunda série proposta, o grupo farmacofórico oxazolidinônico também foi mantido (**Figura 12**, em azul), mas, dessa vez, o grupamento 3-fluor-4-(tio)morfolina-fenil ligado ao N(3) do anel oxazolidinônico (**Figura 12**, em vermelho) foi substituído por cloretos de benzoíla diferentemente substituídos. Além disso, houve a introdução de grupos com diferentes características estereoelétricas (alifáticos, aromáticos) apenas na posição C(4) (**Figura 12**, em verde), a fim de se avaliar a influência dos substituintes para a atividade biológica dessa classe de substâncias por meio de um estudo de REA.

**Figura 12** — Planejamento estrutural dos derivados oxazolidinônicos da Série 2 com potencial atividade antimicobacteriana.



A segunda série de oxazolidinonas pode ser sintetizada a partir de aminoácidos comercialmente disponíveis. Primeiramente, as oxazolidinonas **18-20(a-b)** podem ser obtidas a partir da ciclização das substâncias **15-17(a-b)** com CDI. Essas substâncias, por sua vez, são obtidas através da redução dos respectivos ésteres **12-14(a-b)**, os quais podem ser preparados a partir de reações dos cloridratos dos aminoésteres **2a-b** (Figura 11) com diferentes cloretos de benzoíla, que são preparados a partir da esterificação dos aminoácidos de interesse **1a-b** (Figura 13).

**Figura 13** — Retrossíntese dos derivados oxazolidinônicos da Série 2.



## 2. OBJETIVOS

### 2.1 – Objetivo geral

- ✓ Sintetizar substâncias contendo o núcleo oxazolidinônico com potencial atividade antimicobacteriana.

### 2.2 – Objetivos específicos

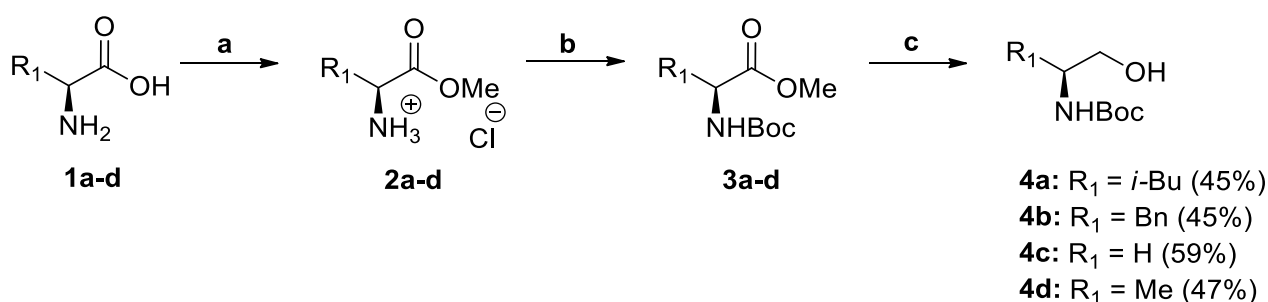
- ✓ Síntese de aminoaldeídos a partir de aminoácidos comercialmente disponíveis para serem usados como substratos para reações de Grignard.
- ✓ Síntese e caracterização de aminoálcoois com diversos grupos protetores (carbamato de *t*-butila e grupos benzoíla *para*-substituídos).
- ✓ Síntese das oxazolidinonas correspondentes a partir dos aminoálcoois previamente obtidos;

### 3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 – Preparação dos intermediários-chave $\beta$ -hidroxicarbamatos (4a-d)

Iniciou-se a tentativa de síntese das oxazolidinonas propostas com a preparação dos intermediários  $\beta$ -hidroxicarbamatos **4a-d**. Primeiramente, os aminoácidos correspondentes (L-leucina **1a**, L-fenilalanina **1b**, glicina **1c** e L-alanina **1d**) foram submetidos às reações de esterificação, obtendo-se os aminoésteres **2a-d**, que por sua vez, sofreram reações de carbamoilação com carbonato de di-*tert*-butila ((Boc)<sub>2</sub>O), obtendo-se assim as substâncias **3a-d**. Por fim, as mesmas foram reduzidas com borohidreto de sódio (NaBH<sub>4</sub>) e metanol, fornecendo os intermediários-chave  $\beta$ -hidroxicarbamatos **4a-d**, conforme descrito no **Esquema 2**.

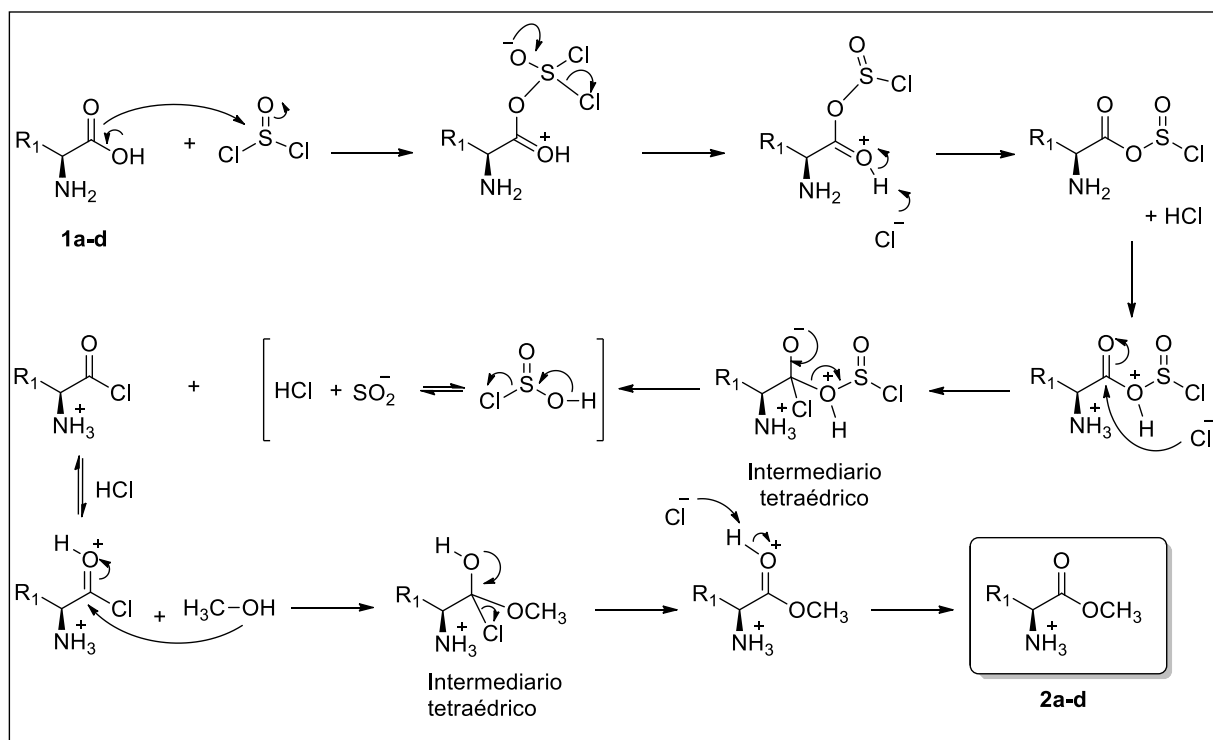
**Esquema 2** — Rota sintética utilizada para preparação dos intermediários-chave  $\beta$ -hidroxiamidas **4a-d**.



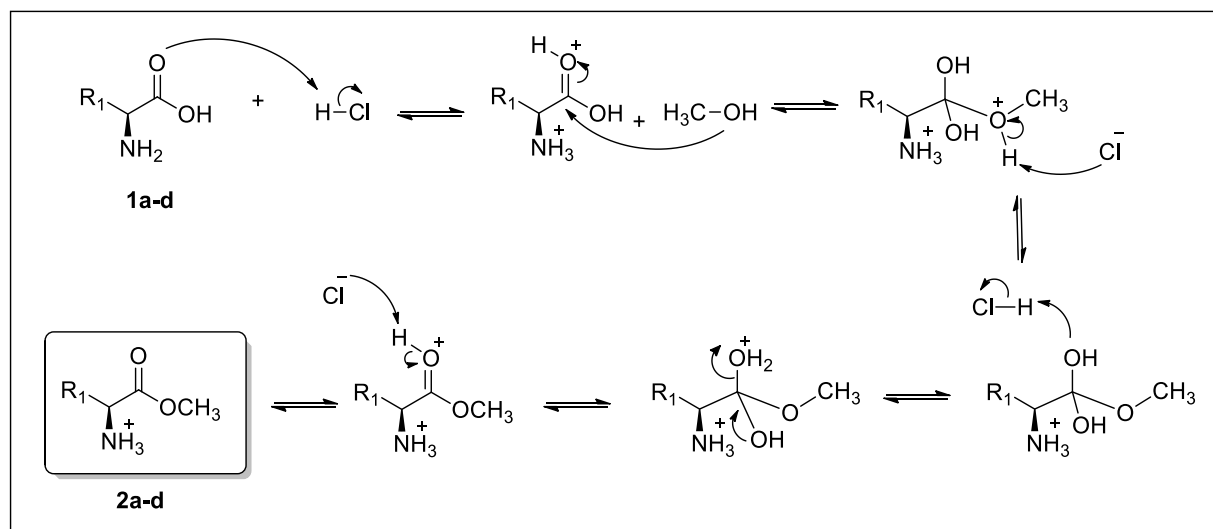
*Condições reacionais:* (a) SOCl<sub>2</sub>, MeOH, 0°C, 1h, rend: 90-100%. (b) THF, ((Boc)<sub>2</sub>O), Et<sub>3</sub>N, 24h; (c) NaBH<sub>4</sub>, THF, MeOH, 20 min, Refluxo, rend: 45-59% (2 etapas);

A primeira etapa da rota sintética desenvolvida envolveu uma reação de esterificação dos respectivos aminoácidos **1a-d**. Para realizar tal reação, optou-se por utilizar uma mistura de cloreto de tionila (SOCl<sub>2</sub>, **Esquema 3**) em metanol como agente de esterificação, pois é bem descrito na literatura que tal condição apresenta melhores rendimentos do que reações de esterificação que se processam com excesso de álcool sob catálise ácida (método de Fischer, **Esquema 4**) (HAPKE; KRAL; SPANNENBERG, 2011). Esse fato pode ser explicado através da comparação entre os mecanismos propostos para essas duas reações.

**Esquema 3 — Metodologia A:** Proposta de mecanismo para esterificação com  $\text{SOCl}_2$  em metanol.



**Esquema 4 — Metodologia B:** Proposta de mecanismo para esterificação de Fisher.



Analisando os mecanismos propostos acima, pode-se enumerar alguns motivos pelos quais a metodologia A ( $\text{SOCl}_2$  em metanol) é mais eficiente do que a metodologia B (esterificação de Fisher). Primeiramente, no método A, acontece a formação de um cloreto de acila como intermediário na reação, sendo esse muito mais reativo do que o ácido carboxílico inicial, permitindo que o metanol, que é um nucleófilo fraco, ataque a carbonila sem a necessidade de adição de um ácido como

catalisador. Uma vez que o cloreto de acila é formado, esse rapidamente reage com o nucleófilo (metanol) presente no meio, deslocando o equilíbrio no sentido da formação do éster. Além disso, o dióxido de enxofre ( $\text{SO}_2$ ), que é formado no meio reacional é liberado em forma de gás, o que desloca o equilíbrio no sentido da formação do éster. Outro subproduto formado nessa reação é o ácido clorídrico ( $\text{HCl}$ ), que seria facilmente removido do meio através de extração em meio aquoso, mas no caso dos substratos utilizados, isso não é necessário, pois o  $\text{HCl}$  é utilizado para protonação dos grupamentos amino, obtendo-se assim os cloridratos correspondentes. Na esterificação de Fisher (método B), utiliza-se um ácido forte como catalisador para promover a protonação da carbonila, tornando-a mais susceptível ao ataque nucleofílico. A grande desvantagem dessa reação é que o processo de hidrólise dos ésteres em meio ácido (reação reversa) precisa ser minimizado para que os produtos sejam obtidos em rendimentos satisfatórios. Para tal, costuma-se aumentar o número de equivalentes do álcool ou realizar destilação azeotrópica da água formada durante a reação, visando deslocar o equilíbrio da reação para formação do éster.

A segunda etapa da rota sintética proposta foi a proteção do grupo amino dos aminoésteres obtidos com carbonato de di-*terc*-butila ( $(\text{BOC})_2\text{O}$ ), obtendo-se os intermediários **3a-d**, que foram submetidos à próxima etapa reacional sem prévia purificação (**Esquema 2**).

A próxima etapa consistiu na redução da carbonila dos aminoésteres **3a-d**. Usualmente, o agente redutor hidreto de lítio alumínio ( $\text{LiAlH}_4$ ) é empregado para reduções de ésteres, por ser mais reativo do que o  $\text{NaBH}_4$ . Essa maior reatividade pode ser explicada, pois o  $\text{Li}^+$  é um ácido de Lewis mais forte que o  $\text{Na}^+$ , além do Alumínio nesse caso ser mais eletropositivo que o Boro, sendo assim  $\text{AlH}_4^-$  é um doador de hidreto mais reativo que o  $\text{BH}_4^-$ . No entanto, essa alta reatividade implica também em uma alta sensibilidade à umidade, inflamabilidade, potencial explosivo e perigo em seu manuseio, levando à necessidade de manutenção de atmosfera anidra para o meio reacional. Portanto, o  $\text{NaBH}_4$  é amplamente utilizado em escala industrial, por ser menos sensível à umidade e ser mais seguro no manuseio, oferecendo reações mais brandas se comparadas com o  $\text{LiAlH}_4$ .

A baixa reatividade do  $\text{NaBH}_4$  frente a ésteres pode ser contornada com a presença de aditivos no meio reacional, tais como metanol e etanol. Uma vez que o mesmo reage com o agente redutor, levando a formação do íon metil tetrahidro

borato ( $\text{BH}_3(\text{OMe})^-$ ), que é mais reativo do que o  $\text{NaBH}_4$  (C. P. et al., 2018), permitindo a redução de ésteres em meios mais seguros, obtendo álcoois em moderados ou bons rendimentos (BOECHAT et al., 2004). Por esses motivos, optou-se pelo uso de  $\text{NaBH}_4$  como agente redutor, para redução dos ésteres a álcoois primários. Sendo assim, utilizando-se dessa metodologia as  $\beta$ -hidroxiamidas **4a-d** foram obtidos como sólidos brancos, após purificação em coluna cromatográfica, em rendimentos que variaram de 45 a 59% em 2 etapas.

A obtenção desses intermediários-chave **4a-d** foi confirmada por meio dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figuras S5 a S8, Apêndice B**), que estão em conformidade com os dados reportados na literatura (DA COSTA et al., 2012; JADHAV et al., 2011; ZADSIRJAN; HERAVI, 2018; GOPINATH; NILAYA; MURALEEDHARAN, 2011; MAY; WILLOUGHBY; HOYE, 2008). Tais espectros mostraram sinais em  $\delta$  1,41-1,44 (9H, s) referentes aos hidrogênios do grupo *t*-butila, proveniente da reação de carbamoilação no nitrogênio com  $(\text{BOC})_2\text{O}$ , além de hidrogênios metilênicos ligados a hidroxila em  $\delta$  3,49-3,68 (1H, dd) e simpletos largos em  $\delta$  3,71-5,02 (1H, s) característicos dos hidrogênios das hidroxilas presentes nas moléculas. Vale ressaltar ainda que não foram observados os simpletos em torno de  $\delta$  3,70 (9H, s) referentes aos hidrogênios das metoxilas dos ésteres **3a-d**, que foram utilizados como materiais de partida.

### **3.2 – Tentativas de oxidação dos $\beta$ -hidroxiamidas (4a-d) visando à obtenção dos aminoaldeídos (5a-d)**

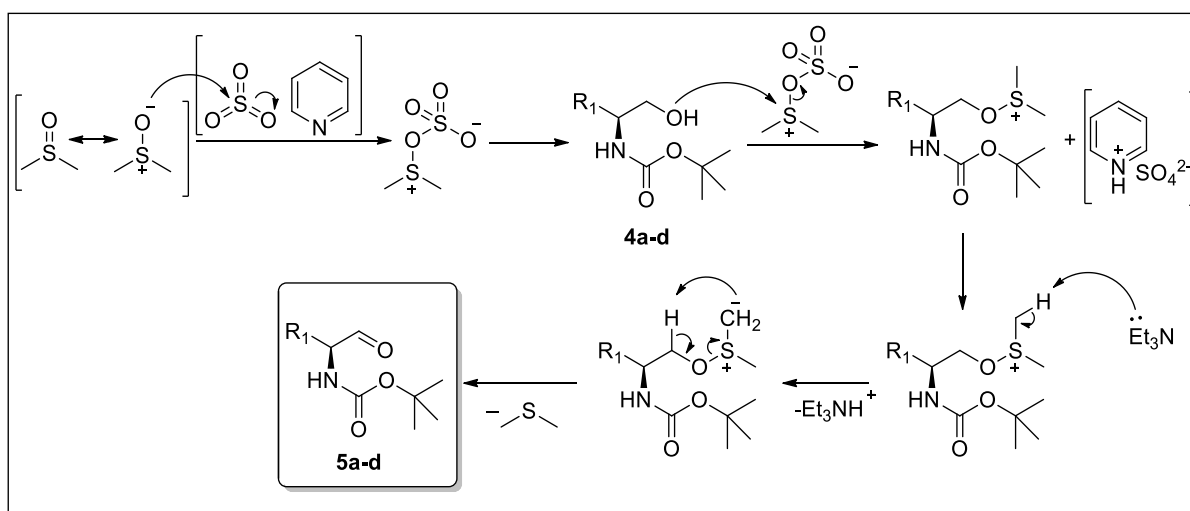
Primeiramente, destaca-se que a obtenção dos aldeídos desejados poderia ser realizada por meio da redução dos ésteres correspondentes **3a-d**, utilizando-se para tal o reagente hidreto de diisobutilalumínio ( $\text{DiIBAlH}$ ) (YOON; GYOUNG, 1985). Em condições de baixas temperaturas ( $-78^\circ\text{C}$ ), tal reagente possibilita a redução parcial do éster com segurança, onde o aldeído não é liberado para continuar com o processo de redução. Em temperaturas mais elevadas, o intermediário tetraédrico formado sofre eliminação, reduzindo os ésteres a álcoois primários (SMITH; MARCH, 2001). Apesar de ser largamente utilizada, tal metodologia apresenta como desvantagens o alto custo do reagente redutor e a necessidade de se trabalhar a temperaturas muito baixas, o que faz com que seja necessária a utilização de banhos refrigerantes durante todo o período da reação.

Devido às desvantagens supracitadas, optou-se pela obtenção dos aldeídos **5a-d** através da oxidação dos respectivos  $\beta$ -hidroxiamidas **4a-d**.

Diferentes metodologias para oxidação de álcoois a aldeídos são descritas na literatura. Inicialmente, pode-se destacar a metodologia de Swern, que consiste na reação dos respectivos álcoois com DMSO e o reagente eletrofílico cloreto de oxalila. Esse método é amplamente utilizado, pois fornece bons rendimentos e alta seletividade em relação ao produto carbonílico, sem excesso de oxidação para o ácido carboxílico correspondente. Entretanto, o cloreto de oxalila reage violentamente com o DMSO a temperatura ambiente, liberando bastante calor. Para controlar e tornar mais segura a manipulação da reação, faz-se necessário o controle da temperatura do meio reacional, mantendo-a sempre abaixo de menos 60°C (MANCUSO; HUANG; SWERN, 1978). Uma segunda desvantagem dessa metodologia é a descontinuidade do reagente cloreto de oxalila pelos fornecedores.

Com o objetivo de buscar alternativas mais seguras e ainda com rendimentos satisfatórios, optou-se pela metodologia descrita por Parikh e Doering (1967), que consiste na oxidação de álcoois a aldeídos em temperatura ambiente, utilizando-se para isso DMSO e complexo de trióxido de enxofre piridina ( $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$ ) (PARIKH; DOERING, 1967). Esta metodologia está associada com a ativação do DMSO, que é realizada pelo reagente eletrofílico  $\text{SO}_3\cdot\text{py}$ , conforme demonstrado no **Esquema 5**.

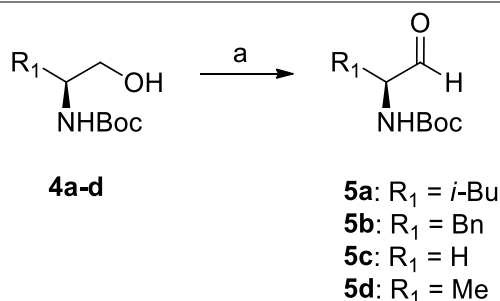
**Esquema 5** — Proposta de mecanismo da metodologia descrita por Parikh e Doering.



Apesar de serem relatados na literatura bons rendimentos em trabalhos que se usam essa metodologia (NAKAJIMA; SAITO; UBUKATA, 2002), os

intermediários  $\beta$ -hidroxiamidas **4a-d** não forneceram os produtos esperados com a pureza adequada quando submetidos a essas condições reacionais (**Tabela 1**).

**Tabela 1:** Tentativas de oxidação dos substratos **4a-d**.



**Condições reacionais:** (a) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMSO, Base, SO<sub>3</sub>.Py, 0°C.

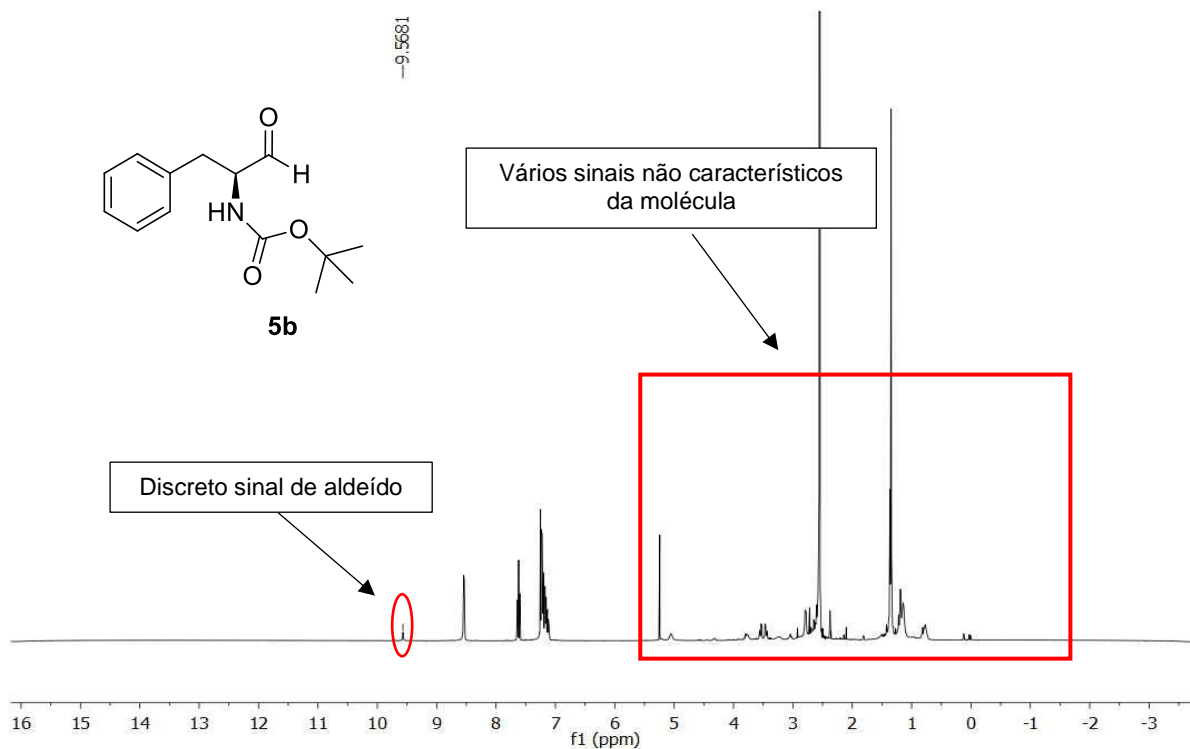
Entrada	Base	Nº eq.(Base)	SO <sub>3</sub> .py	Produto
1	DIPEA	5	3	n.o
2	Et <sub>3</sub> N	5	4	n.o
3	Et <sub>3</sub> N	6	5	<b>5a, 5b, 5c</b>

\* n.o – Não observado

Na entrada 1, utilizou-se a metodologia descrita por Ferreira e colaboradores (FERREIRA, 2012), para oxidação de diferentes  $\beta$ -hidroxiamidas, afim de obter os produtos **5a-d**. No entanto, após análises de RMN de <sup>1</sup>H não foi possível identificar o sinal característico do hidrogênio aldeídico, que normalmente apresenta deslocamento químico entre 9 e 11 ppm. Com o objetivo de otimizar a reação, optou-se então por utilizar a metodologia descrita por Nicolau e colaboradores (NICOLAOU et al., 2009) (entrada 2), onde foi utilizada a mesma quantidade de equivalentes de base, mas a DIPEA foi substituída por trietilamina (Et<sub>3</sub>N) e, além disso, aumentou-se o número de equivalentes do agente oxidante. Embora o autor tenha relatado bons rendimentos para os seus substratos, tal metodologia não forneceu os produtos desejados. Ainda assim, decidiu-se aumentar o número de equivalentes tanto da base quanto do agente oxidante (entrada 3). Com essa alteração foi possível observar um discreto sinal em 9,6 ppm nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H, correspondentes ao hidrogênio dos aldeídos **5a-c**. No entanto, tais espectros apresentavam sinais que não eram característicos das substâncias esperadas, o que indicou a presença de impurezas na amostra (**Figura 14**, destacado em vermelho). Como tais substratos são

enantiomericamente puros, optou-se por não realizar purificação por cromatografia em coluna, para que o centro de quiralidade da molécula fosse preservado.

**Figura 14** — Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado **5c**.

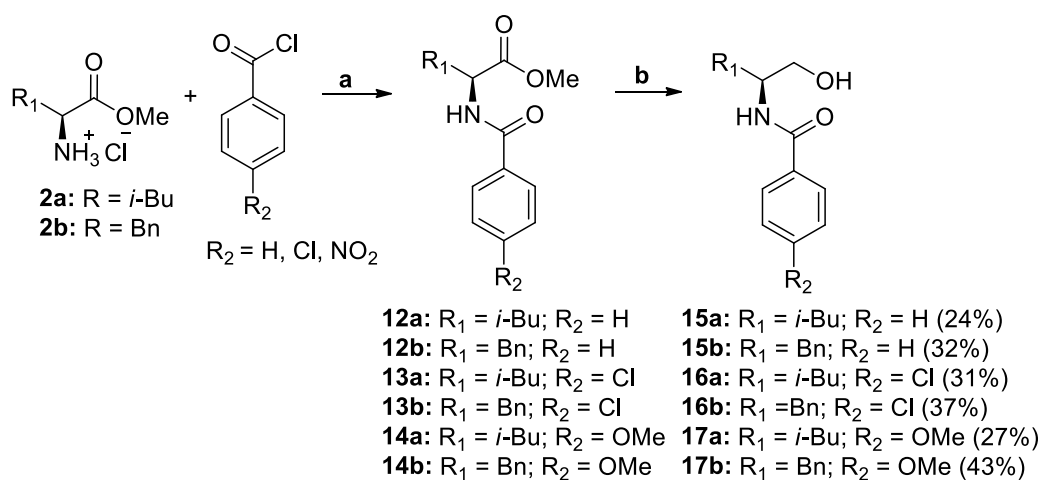


Após essas tentativas de oxidação, não foi possível obter as substâncias desejadas e, portanto, decidiu-se não prosseguir com a reação subsequente, que seria a reação com diferentes reagentes de Grignard. Sendo assim, optou-se por adotar uma rota sintética alternativa para a obtenção de outras moléculas contendo o grupo farmacofórico oxazolidinônico.

### 3.3 – Preparação de novos intermediários-chave 15-17(a-b)

A nova rota sintética proposta para a obtenção de oxazolidinonas **18-20(a-b)**, tem início com a preparação dos intermediários  $\beta$ -hidroxiamidas **15-17(a-b)** (**Esquema 6**). Para tal, primeiramente, os aminoésteres **2a-b**, sofreram reações com cloretos de benzoila diferentemente substituídos, obtendo-se assim as substâncias **12-14(a-b)**. Finalmente, o grupo éster foi submetido à redução, conforme descrito no item **2.2.3**, obtendo-se os intermediários-chave **15-17(a-b)**.

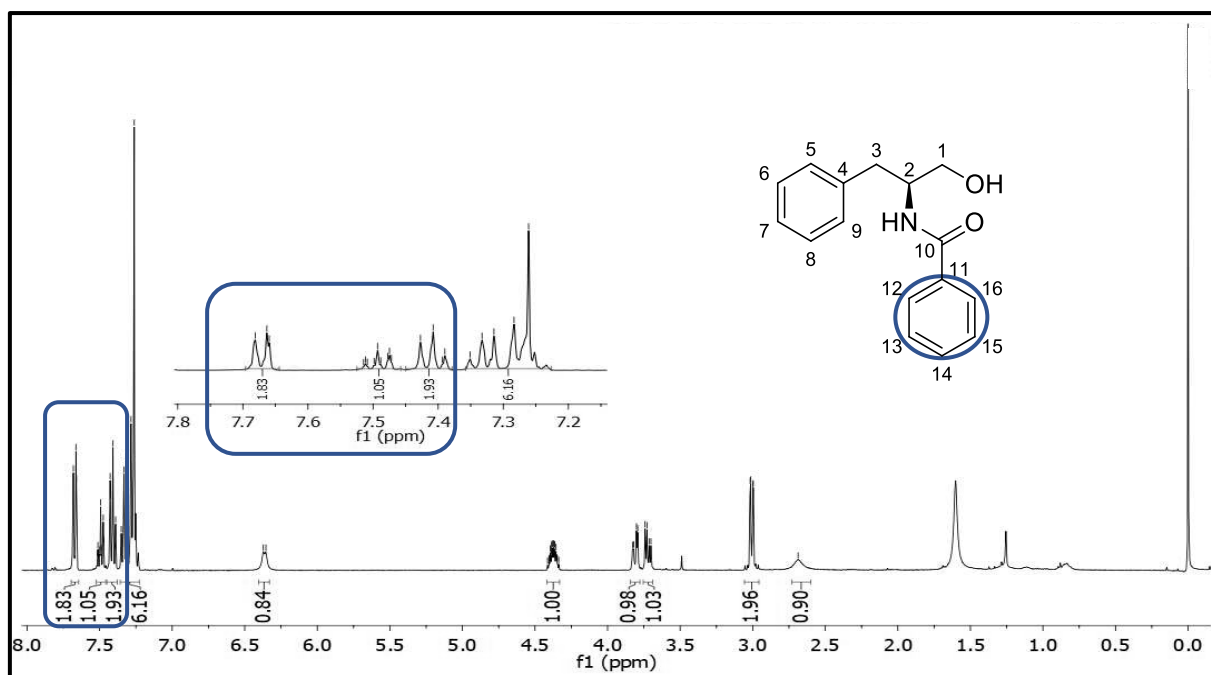
**Esquema 6** — Rota sintética utilizada para preparação dos novos intermediários-chave **15-17(a-b)**.



Condições reacionais: (a) Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C a t.a, 4h; (c) NaBH<sub>4</sub>, THF, MeOH, 30 min, Refluxo, rend: 24 a 43% (2 etapas);

Os ésteres obtidos **12-14(a-b)** foram utilizados na próxima etapa sem prévia purificação. As β- hidróxiamidas **15-17(a-b)** foram obtidas com rendimentos que variaram de 24 a 43% (em duas etapas). Essas substâncias foram caracterizadas por RMN de <sup>1</sup>H, onde foram observados sinais entre δ 6,91 a 7,78 ppm (4 ou 5H), referentes aos hidrogênios aromáticos do grupo benzoíla (destacados em azul) e, além disso, foi observada a ausência do sinal da metoxila do éster correspondente em δ 3,66 (3H, s), presente no material de partida. **(Figura 15)**

**Figura 15** — Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da  $\beta$ -hidroxiamida **15b**.

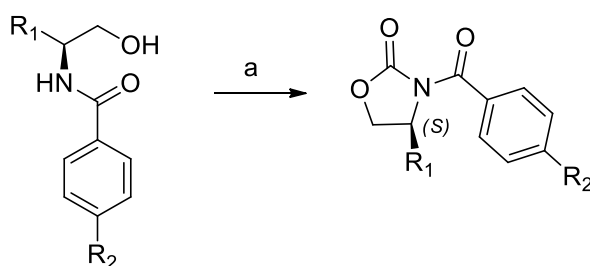


### 3.4 – Preparação das oxazolidinonas 18-20(a-b)

Uma vez sintetizados os intermediários-chave **15-17(a-b)** foram submetidos à reação de ciclização com carbonildiimidazol (CDI) para a obtenção das oxazolidinonas desejadas **18-20(a-b)** (Esquema 7).

**Esquema 7** — Rota sintética proposta para preparação das oxazolidinonas **18-20(a-b)**.

**b).**



**15a:**  $\text{R}_1 = i\text{-Bu}$ ;  $\text{R}_2 = \text{H}$

**15b:**  $\text{R}_1 = \text{Bn}$ ;  $\text{R}_2 = \text{H}$

**16a:**  $\text{R}_1 = i\text{-Bu}$ ;  $\text{R}_2 = \text{Cl}$

**16b:**  $\text{R}_1 = \text{Bn}$ ;  $\text{R}_2 = \text{Cl}$

**17a:**  $\text{R}_1 = i\text{-Bu}$ ;  $\text{R}_2 = \text{OMe}$

**17b:**  $\text{R}_1 = \text{Bn}$ ;  $\text{R}_2 = \text{OMe}$

**18a:**  $\text{R}_1 = i\text{-Bu}$ ;  $\text{R}_2 = \text{H}$  (41%)

**18b:**  $\text{R}_1 = \text{Bn}$ ;  $\text{R}_2 = \text{H}$  (69%)

**19a:**  $\text{R}_1 = i\text{-Bu}$ ;  $\text{R}_2 = \text{Cl}$  (62%)

**19b:**  $\text{R}_1 = \text{Bn}$ ;  $\text{R}_2 = \text{Cl}$  (58%)

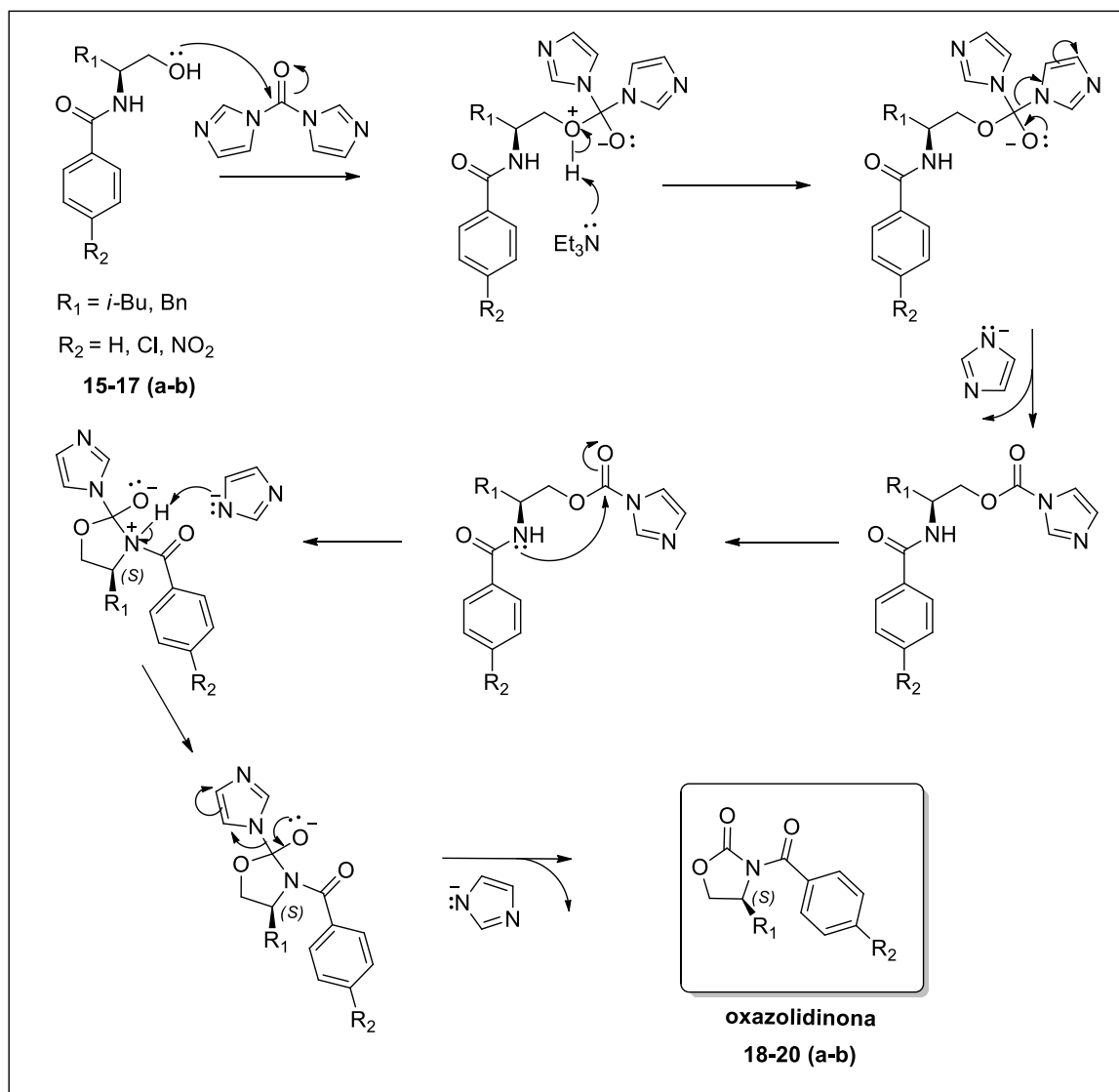
**20a:**  $\text{R}_1 = i\text{-Bu}$ ;  $\text{R}_2 = \text{OMe}$  (29%)

**20b:**  $\text{R}_1 = \text{Bn}$ ;  $\text{R}_2 = \text{OMe}$  (21%)

Condições reacionais: (a) CDI,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  à t.a., 24h. Rendimento: 21 a 69%

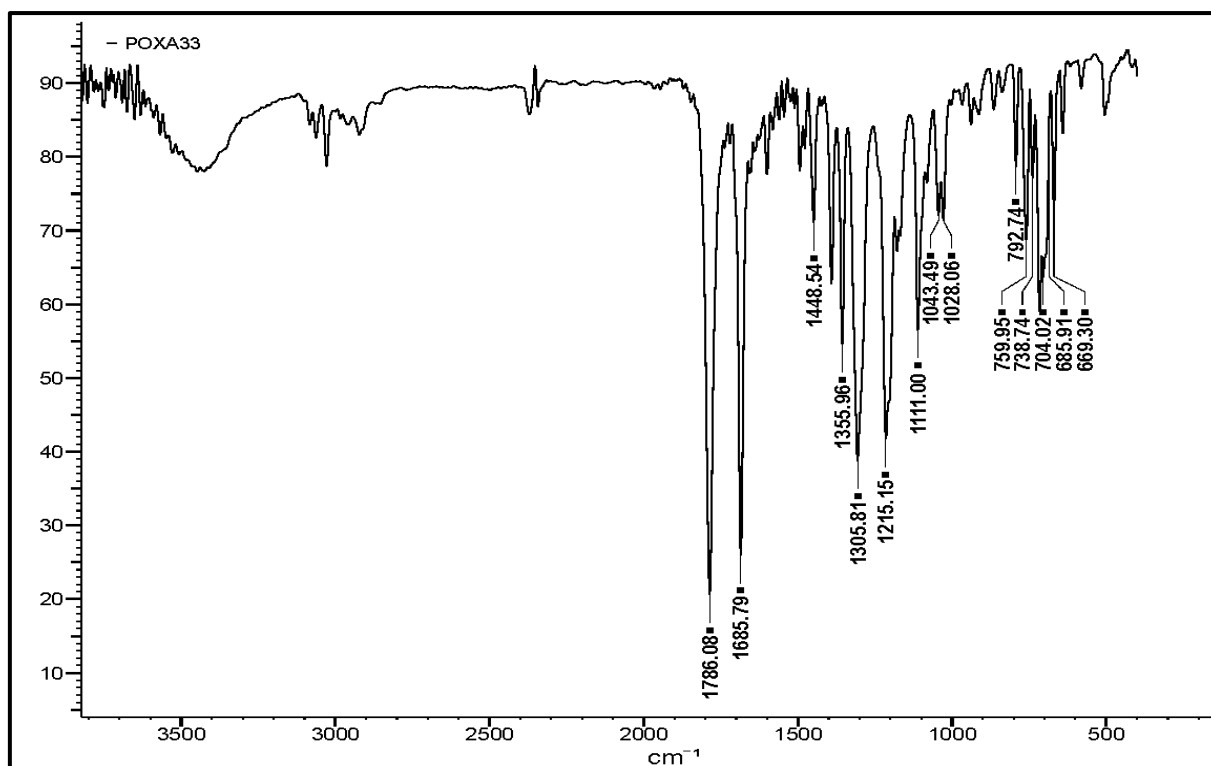
Para unir dois nucleófilos ao grupo carbonila, formando assim o grupo oxazolidinônico esperado, é bem descrito na literatura o uso de Fosgênio ( $\text{COCl}_2$ ), porém esse agente químico embora apresente um alto valor industrial, é altamente tóxico, sendo utilizado até mesmo como gás venenoso na Primeira Guerra Mundial. Buscando meios reacionais mais seguros e menos agressivos, optou-se utilizar a metodologia descrita por Ang e colaboradores (ANG et al., 2014). No mecanismo apresentado (**Esquema 8**), primeiramente a hidroxila ataca a carbonila do CDI, formando um intermediário tetraédrico. Com trietilamina no meio ocorre a desprotonação do oxigênio, possibilitando o colapso do tetraedro, eliminando o primeiro grupo imidazol. Em um segundo passo, ocorre o ataque do nitrogênio à carbonila formando novamente um intermediário tetraédrico e o grupo imidazol que está no meio promove a desprotonação do nitrogênio. Regenera-se a carbonila eliminando o segundo grupo imidazol, formando a oxazolidinona correspondente. Essa reação é descrita na literatura por ser de fácil purificação e isolamento dos produtos obtidos em bons rendimentos.(DEEGAN et al., 1999)

**Esquema 8** — Proposta de mecanismo para a reação de obtenção de oxazolidinonas através da ciclicização de  $\beta$ -hidroxiamidas por CDI



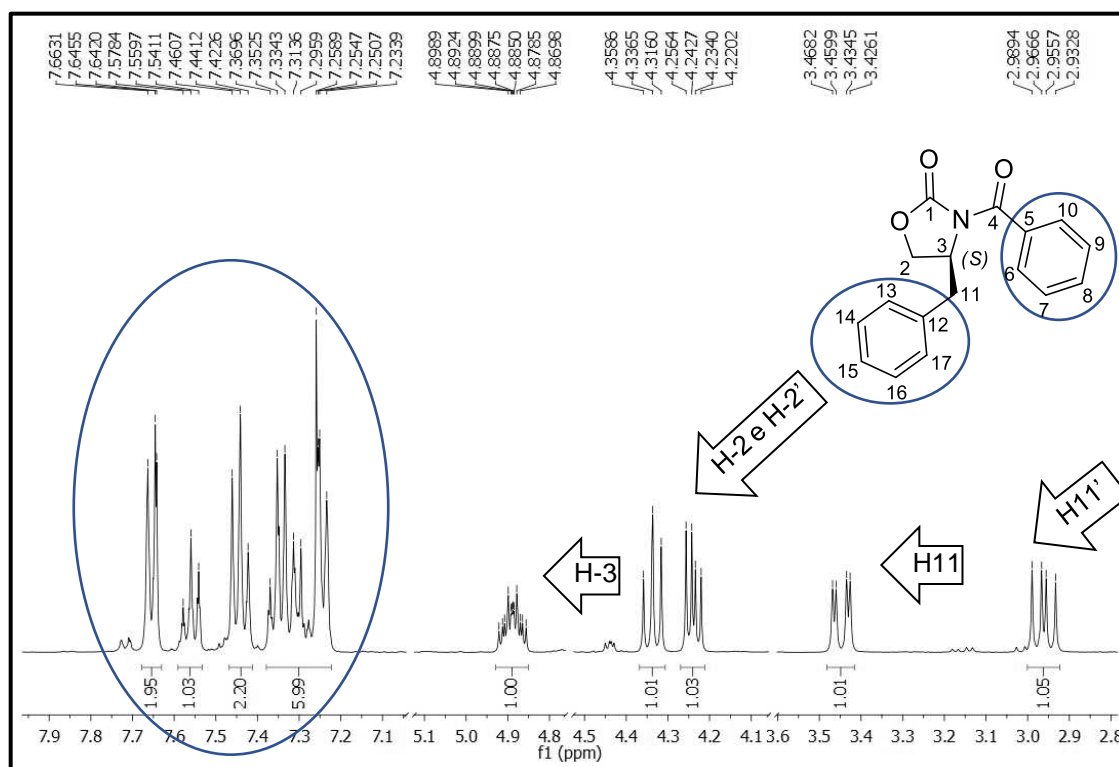
A confirmação das estruturas das oxazolidinonas **18-20(a-b)** foi elucidada por experimentos de espectrometria de IV, RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT-135 (**Figuras S15 a S36, Apêndice D**). A título de exemplo, será mostrado a caracterização espectroscópica da substância **18b**. Iniciou-se a análise espectroscópica a partir do espectro de absorção na região do IV obtido para essa substância (**Figura 16**). Em fase sólida (pastilha de KBr), a banda de estiramento C=O da carbonila do anel oxazolininônico, pode ser observado na região de  $1786\text{ cm}^{-1}$ . Além disso, observa-se uma banda de estiramento do C=O em  $1686\text{ cm}^{-1}$ , relativa a presença de amina terciária referente a carbonila da porção benzoila.

**Figura 16** — Espectro de infravermelho (pastilha de KBr) do composto **18b**.



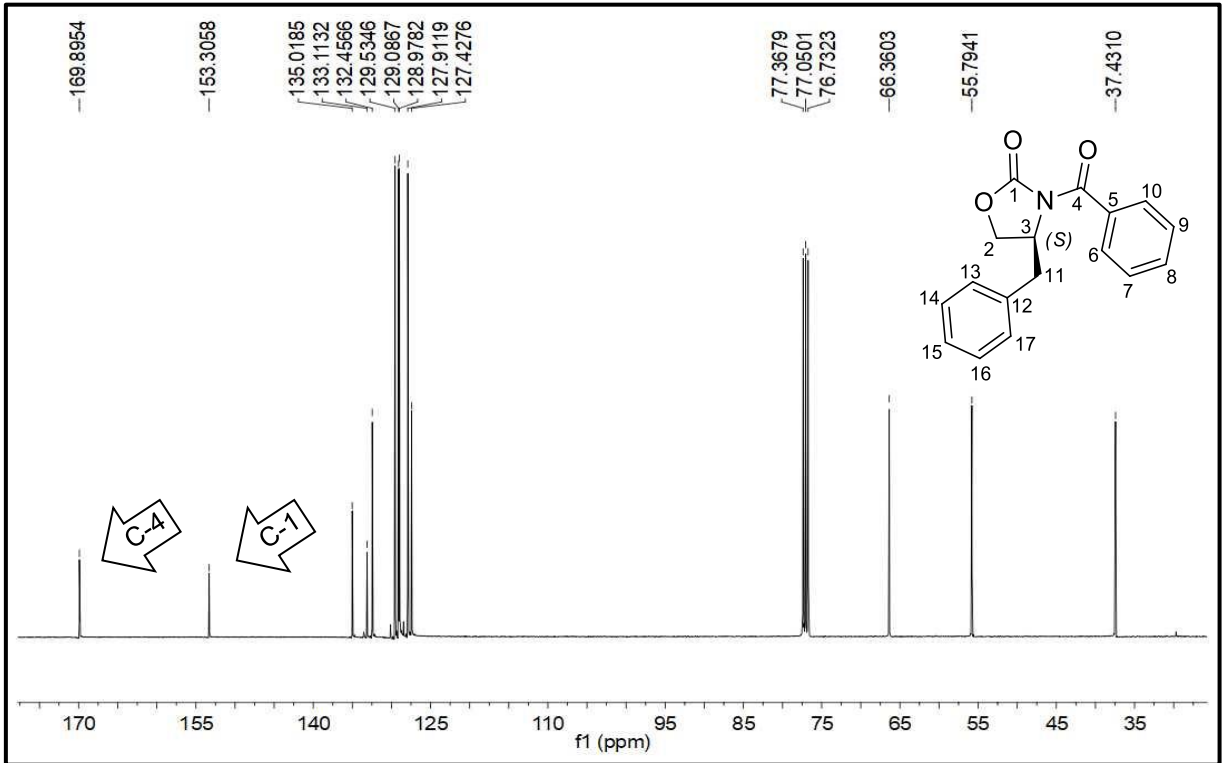
No espectro de RNM de  $^1\text{H}$  foram observados sinais referentes aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos do anel oxazolidinônico em  $\delta$  4,24 (dd,  $J=9,0$  e  $5,5$  Hz) e em 4,34 (t,  $J=8,5$  Hz), assim como o metileno do grupo benzila como em  $\delta$  2,96 (dd,  $J=13,5$  e  $9,1$  Hz) e 3,45 (dd,  $J=13,5$  e  $3,4$  Hz) (**Figura 17**), apresentando deslocamento em relação ao material de partida, onde tais hidrogênios se apresentaram como um multipletto em  $\delta$  3,01. Os outros dez hidrogênios se encontram na região entre  $\delta$  7,23 e 7,66, correspondentes aos hidrogênios ligados aos anéis da porção benzila e benzoíla.

**Figura 17** — Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da oxazolidinona **18b**.

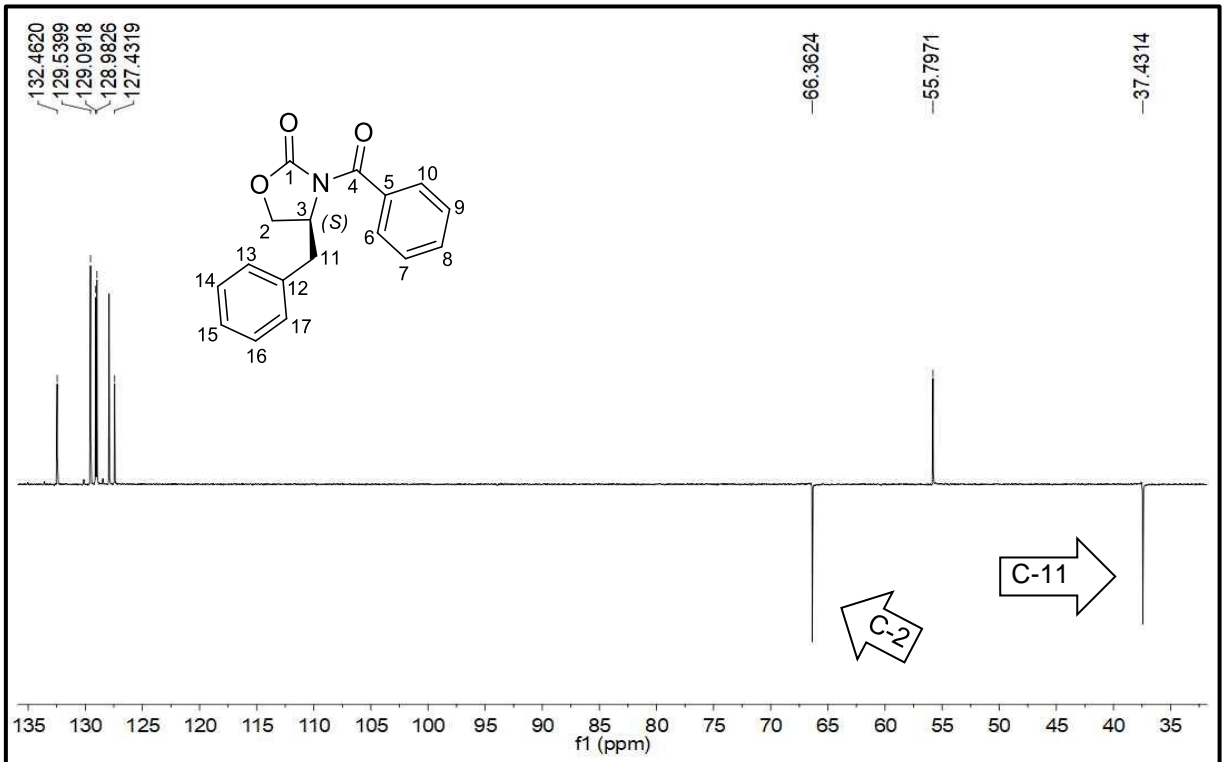


No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da substância **18b** foi observada a presença do sinal em  $\delta$  153,3, referente à carbonila do anel oxazolidinônico (C-1). A carbonila da porção benzoíla (C-4) está presente em  $\delta$  169,9 (**Figura 18**). Ambos os sinais descritos estavam ausentes no espectro de DEPT-135, confirmando a ausência de hidrogênio ligado a eles (**Figura 19**). Ainda no espectro de DEPT-135, observou-se a presença de dois sinais em fase negativa (-), o primeiro em  $\delta$  37,4 referente ao metileno benzilidênico (C11) e o segundo em  $\delta$  66,4, relativo ao metileno presente no anel oxazolidinônico (C2). O sinal de fase positiva em  $\delta$  55,8 corresponde ao metino do anel oxazolidinônico (C3). Os demais sinais de fase positiva na região entre em  $\delta$  127,4 e 135,0 correspondem aos carbonos aromáticos da porção benzila e benzoíla.

**Figura 18** — Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da oxazolidinona **18b**.



**Figura 19** — Expansão do espectro de RMN DEPT-135 da oxazolidinona **18b**.



## 4. METODOLOGIA

### 4.1 – Materiais e Equipamentos

Solventes e reagentes para síntese das substâncias propostas foram tratados, secos e destilados, quando pertinente e requerido pelas metodologias adotadas, de acordo com os processos descritos na literatura (FERREIRA, 1992).

O acompanhamento das reações foi realizado através da cromatografia em camada delgada (CCD), em cromatofolhas de alumínio de sílica gel 60 F-254 com espessura de 0,25mm com indicador para UV (254 nm), marca Merck. Os eluentes foram preparados volume a volume (v/v) e a revelação das substâncias em CCD foi realizada em lâmpada de UV (254-366nm) ou em solução etanólica de Ninhidrina a 2% (p/V) ou em solução etanólica de ácido fosfomolibdico a 10% (p/V). Para a purificação de substâncias por cromatografia em coluna aberta foi utilizada sílica gel 60 (0,040-0,0630 mm, Merck).

Os pontos de fusão (P.F.) dos compostos foram determinados em aparelho digital da Microquímica Ltda. mod. MQAPF-302.

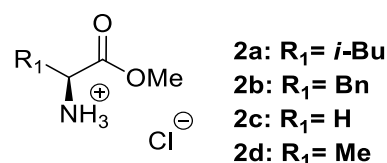
Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos no Laboratório de Espectroscopia (LABSPEC) da Universidade Estadual de Londrina (UEL) no espectrofotômetro infravermelho por transformada de Fourier, marca Shimadzu, modelo IR PRESTIGE-21 e no espectrofotômetro infravermelho por transformada de Fourier, marca Shimadzu modelo FTIR-8300. Foram utilizadas pastilhas de KBr, previamente seco em estufa à 80°C por 24h. Para a fabricação das pastilhas, utilizou-se 1 mg de amostra para 20 mg de KBr. Então, os sólidos foram homogeneizados e a mistura foi prensada na forma de uma pastilha. Os números de onda das absorções foram expressos em  $\text{cm}^{-1}$ .

Os espectros de RMN foram obtidos em um espectrômetro Bruker modelo Ascend III, operando a 400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ , equipado com sondas multinucleares de 5 mm. Estes espectros foram registrados utilizando  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$  e  $\text{D}_2\text{O}$  como solventes e TMS como padrão interno. Para calibração do espectro RMN de  $^1\text{H}$  foram adotados os valores de 0,00 ppm para TMS, 7,26 ppm para  $\text{CHCl}_3$ , 2,50 ppm para DMSO e 4,79 ppm para  $\text{H}_2\text{O}$ . Enquanto que para os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram adotados os valores de 77,16 ppm para  $\text{CDCl}_3$ . As

áreas dos sinais foram obtidas por integração eletrônica, e suas multiplicidades foram descritas da seguinte forma: simpleto (s), simpleto largo (sl), duplete (d), duplo duplete (dd), tripleto (t), quarteto (q), multiplete (m) e duplete largo (dl). As constantes de acoplamento ( $J$ ) foram relatadas em Hz.

## 4.2 – Metodologia Sintética

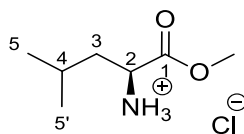
### 4.2.1 – Metodologia geral para a síntese dos intermediários cloridratos de aminoésteres metílicos a partir dos respectivos aminoácidos (2a-d)



Em um balão de fundo redondo de 25 mL contendo 10 mL de metanol, foram gotejados lentamente 19,1 mmol (5 eq.) de cloreto de tionila, mantendo-se a solução em banho de gelo e sob agitação magnética constante durante toda a adição. Posteriormente, foram adicionados, em uma única porção, 3,8 mmol (1 eq.) dos respectivos *L*-aminoácidos **1a-d** à mistura reacional. Em seguida, o banho de gelo foi retirado e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética constante à temperatura ambiente por 1h. Após esse período, o término da reação foi confirmado por meio de CCD (neutralização com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, mini-extração com acetato de etila)<sup>1</sup>, utilizando-se como eluente uma mistura de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (8:2) e como reveladores luz UV, seguida de solução etanólica de ninhidrina a 2% (p/V). Então, o excesso de solvente foi removido à pressão reduzida e o solvente residual foi retirado na linha de alto-vácuo. Os produtos foram obtidos em rendimentos quantitativos e com pureza satisfatória.

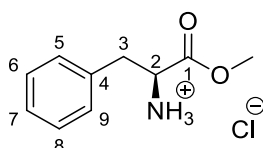
<sup>1</sup> Mini-extração: Em um microtubo, após retirada de uma alíquota da reação, adiciona-se solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> até neutralização. Posteriormente, adiciona-se 0,5 mL de acetato de etila, então, agita-se a mistura vigorosamente. A fase orgânica (camada superior) é aplicada na placa de sílica com o auxílio de um capilar de vidro para realização da CCD.

#### 4.2.1.1 – Cloridrato de (S)-2-amônio-4-metilpentanoato de metila (2a)



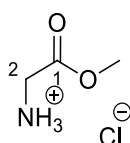
Sólido branco. **RMN de  $^1\text{H}$  [400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]**  $\delta$ : 8,79 (3H, s,  $\text{NH}_3$ ); 4,07 (1H, sl, H-2); 3,78 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 1,94 (2H, m, H-3); 1,83 (1H, m, H-4); 0,96 (6H, d,  $J=6,0\text{Hz}$ , H-5 e H-5'). **Lit.: RMN de  $^1\text{H}$  [300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]**  $\delta$ : 8,8 (3H, s,  $\text{NH}_3$ ); 4,09 (1H, m, H-2); 3,83 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 1,84-2,02 (3H, m, H-4 e H-3); 1,00 (6H, d,  $J=6,0\text{ Hz}$ , H-5 e H-5'). (MANDAL; MCMURRAY, 2007). (**Apêndice A – Figura S1**)

#### 4.2.1.2 – Cloridrato de (S)- 2-amônio-3-fenilpropanoato de metila (2b)



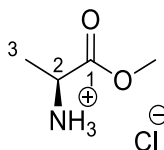
Sólido branco. **RMN de  $^1\text{H}$  [400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ]**  $\delta$ : 8,74 (3H, s,  $\text{NH}_3$ ); 7,31 (5H, m, H-5, H-6, H-7, H-8 e H-9); 4,24 (1H, t,  $J=6,30\text{ Hz}$ , H-2); 3,66 (3H, sl,  $\text{OCH}_3$ ); 3,21 (1H, dd,  $J=14,0$  e  $5,7\text{ Hz}$ , H-3); 3,10 (1H, dd,  $J=14,0$  e  $7,5\text{ Hz}$ , H-3). **Lit.: RMN de  $^1\text{H}$  [400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ]**  $\delta$ : 8,89 (3 H, s,  $\text{NH}_3$ ); 7,29 (5H, m, H-5, H-6, H-7, H-8 e H-9); 4,20 (1H, dd,  $J=7,6$  e  $5,5\text{ Hz}$ , H-2), 3,62 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3,25 (1H, dd,  $J=13,9$  e  $5,5\text{ Hz}$ , H-3); 3,11 (1H, dd,  $J=13,9$  e  $7,7\text{ Hz}$ , H-3). (TAUCHMAN; CÍSAŘOVÁ; ŠTĚPNIČKA, 2010) (**Apêndice A – Figura S2**)

#### 4.2.1.3 – Cloridrato de 2-amônio-etanoato de metila (2c)



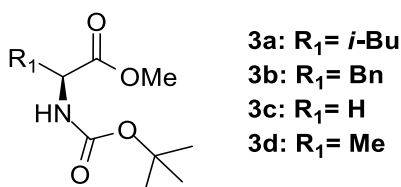
Sólido branco. **RMN de  $^1\text{H}$  [400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ]**  $\delta$ : 8,56 (3H, s  $\text{NH}_3$ ); 3,78 (2H, s, H-2); 3,73 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ). **Lit.: RMN de  $^1\text{H}$  [400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ]**  $\delta$ : 8,69 (3 H, s,  $\text{NH}_3$ ); 3,77 (2H, s, H-2); 3,73 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ). (TAUCHMAN; CÍSAŘOVÁ; ŠTĚPNIČKA, 2010) (**Apêndice A – Figura S3**)

#### 4.2.1.4 – Cloridrato de (S)-2-amônio-propanoato de metila (2d)



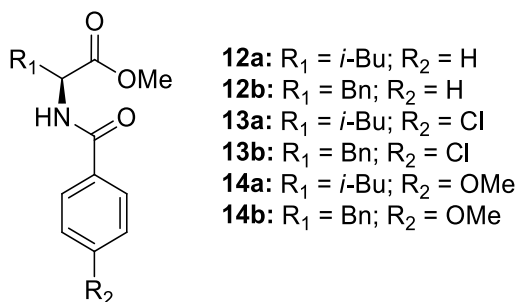
Sólido branco. **RMN de  $^1\text{H}$  [400,15 MHz,  $\text{D}_2\text{O-d}_6$ ]**  $\delta$ : 4,23 (1H, q,  $J = 7,3$  Hz, H-2), 3,85 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 1,57 (3H, d,  $J = 7,3$  Hz, H-2); **Lit.: RMN de  $^1\text{H}$  [400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ]**  $\delta$ : 8,75 (3 H, s,  $\text{NH}_3$ ); 4,05 (1H, q,  $J = 7,2$  Hz, H-2), 3,74 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 1,44 (3H, d,  $J = 7,2$  Hz, H-3). (TAUCHMAN; CÍSAŘOVÁ; ŠTĚPNIČKA, 2010). **(Apêndice A – Figura S4)**

#### 4.2.2 – Metodologia geral para a síntese dos intermediários de aminoésteres metílicos protegidos (3a-d)



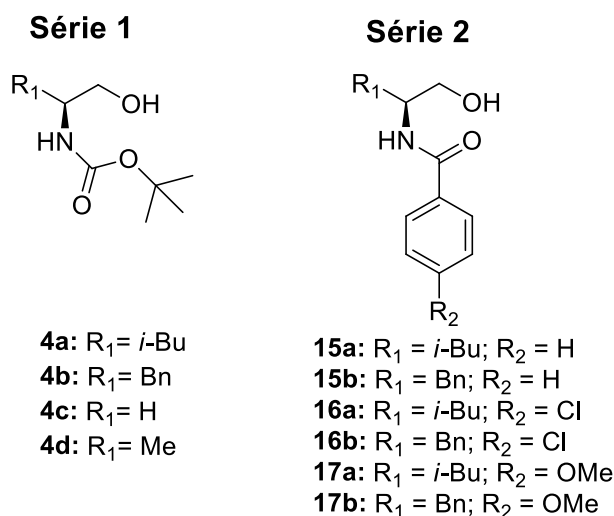
Para a síntese das substâncias **3a-d**, em um balão de fundo redondo de 25mL, os respectivos cloridratos de aminoésteres **2a-d** (2,2 mmol) foram solubilizados em 5,0 mL de tetrahydrofurano (THF). Então, foi adicionada a trietilamina (2,6 mmol; 1,2 eq.), mantendo-se a mistura sob agitação magnética constante. Logo em seguida, o dicarbonato de di-*tert*-butila ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ; 3,3 mmol; 1,5 eq.) foi adicionado ao meio reacional, o qual foi mantido sob agitação a temperatura ambiente por 24 h. Após esse período, o término da reação foi verificado por CDD, através da adição de alguns mililitros de água destilada à uma alíquota retirada do meio reacional, seguida por uma mini-extração com acetato de etila. A placa foi eluída em uma mistura de acetato de etila/hexano (7:3) e revelada com solução alcoólica de ácido fosfomolibdico (PMA) 10% (m/v). Posteriormente, foram adicionados 10,0 mL de água destilada ao balão, e então, realizou-se uma extração com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de sódio anidro. Posteriormente, o solvente foi evaporado à pressão reduzida, obtendo-se os produtos brutos, os quais foram utilizados como substratos para as próximas reações sem purificação prévia.

### 4.2.3 – Metodologia geral para a síntese dos intermediários benzoilados 12-14(a-b)



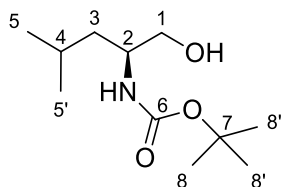
Para a obtenção das substâncias **12-14(a-b)**, em um balão de fundo redondo de 50 mL, contendo 2,4 mmol dos respectivos cloridratos de aminoésteres **2a-d**, foram adicionados 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como solvente e 3,4 mmol de Et<sub>3</sub>N (1,4 eq.). O meio reacional foi resfriado a 0°C, então, uma solução de 2,8 mmol do respectivo cloreto de benzoíla (1,2 eq.) foi adicionada. Após a adição, a temperatura do meio reacional foi elevada gradualmente até a temperatura ambiente, permanecendo sob agitação magnética constante por 24 h. Após esse período, o término da reação foi confirmado por CCD, utilizando-se como eluente uma mistura de acetato de etila/hexano (7:3), sendo revelada com solução alcoólica de ácido fosfomolibdico (PMA) 10% (m/v). Então, a mistura foi lavada com solução aquosa de HCl 1M (2 x 10 mL) e com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente removido à pressão reduzida. Os produtos obtidos foram submetidos à próxima etapa sem prévia purificação.

#### 4.2.4 – Metodologia geral para a síntese dos intermediários $\beta$ -hidroxiamidas (4a-d) e 15-17(a-b)



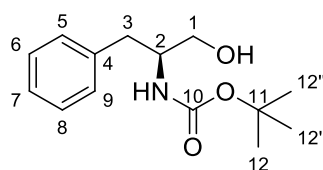
Para obtenção das  $\beta$ -hidroxiamidas **4a-d** e **15-17(a-b)**, em um balão de fundo redondo de 50 mL, contendo os respectivos intermediários **3a-d** e **12-14(a-b)** (13,2 mmol), adicionou-se 20 mL de tetrahidrofurano (THF) e o borohidreto de sódio (NaBH<sub>4</sub>; 66,1 mmol, 5 eq.). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética constante em refluxo por 15 minutos. Depois, foram adicionados 8,0 mL de metanol (MeOH), gota a gota, observando-se uma efervescência no meio reacional. Ao final da adição, manteve-se a reação sob refluxo por mais 20 minutos. O término da reação foi confirmado por meio de CCD (neutralização da alíquota com solução de HCl 1M, seguida de mini-extração com diclorometano), utilizando-se como eluente uma mistura de acetato de etila/hexano (1:1), sendo revelada com solução alcoólica de ácido fosfomolibdico (PMA) 10% (m/v). Confirmado o consumo total do material de partida, o solvente foi removido à pressão reduzida, formando-se uma mistura branca de consistência pastosa. Então, suspendeu-se essa mistura em 40 mL de HCl 1M, a qual foi mantida sob agitação constante a temperatura ambiente por 2 horas. Posteriormente, neutralizou-se o meio reacional com adição de solução aquosa de hidróxido de sódio (NaOH) 2M, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado à pressão reduzida. Ao final do processo, foram obtidos os produtos brutos, que foram então purificados por meio de cromatografia em coluna (gradiente: hexano/acetato de etila).

#### 4.2.4.1 – (S)-terc-butil-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato (4a)



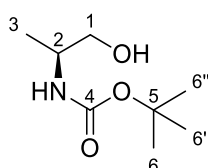
Rendimento: 45%. Sólido branco. **RMN de  $^1\text{H}$  [400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]**  $\delta$ : 4,59 (1H, sl, NH); 3,71 (1H, sl, H-2); 3,64 (1H, m, H-1)\*; 3,49 (1H, dd,  $J=5,9$  e  $10,8\text{Hz}$ , H-1')\*; 2,60 (1H, sl, OH); 1,66 (1H, m, H-4); 1,44 (9H, s, H-8, H-8' e H-8''); 1,30 (2H, m, H-3); 0,92 (6H, dd,  $J=1,8$  e  $6,6\text{Hz}$ , H-5 e H-5'). (\*os hidrogênios podem estar trocados) **Lit.: RMN de  $^1\text{H}$  [400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]**  $\delta$  4,75 (sl, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,98 (bs, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,93 (dd,  $J = 1,4$  Hz,  $J = 6,42$  Hz, 6H) ; (JADHAV et al., 2011) **(Apêndice B – Figura S5)**

#### 4.2.4.2 – (S)-terc-butil-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)carbamato (4b)



Rendimento: 45%. Sólido branco. **RMN de  $^1\text{H}$  [400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]**  $\delta$ : 7,26 (5H, m, H-5, H-6, H-7, H-8 e H-9); 4,77 (1H, d,  $J=7,7$  NH); 3,87 (1H, s, H-2); 3,66 (1H, dd,  $J=3,6$  e  $11,0\text{Hz}$ , H-1)\*; 3,55 (1H, dd,  $J=5,3$  e  $11,0\text{Hz}$ , H-1')\* 2,84 (2H, d,  $J=7,1\text{Hz}$  H-3); 2,46 (1H, sl, OH); 1,41 (9H, s, H-12, H-12' e H-12''). (\*os hidrogênios podem estar trocados) **Lit.: RMN de  $^1\text{H}$  [500,0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]**  $\delta$ : 7,27 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz); 7,20 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz); 5,07 (1H, d,  $J = 7,2$  Hz,); 4,35 (1H, dd,  $J = 9,0$  e  $5,5$  Hz); 3,68 (3H, s); 3,09 (1H, dd,  $J = 13,5$  e  $6,2$  Hz,); 2,89 (1H, dd,  $J = 13,5$  e  $6,2$  Hz,); 1,38 (9H, s); (DA COSTA et al., 2012) **(Apêndice B – Figura S6)**

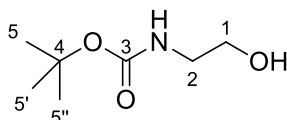
#### 4.2.4.3 – (S)-terc-butil-(1-hidroxi-3-propan-2-il)carbamato (4c)



Rendimento: 59%. Sólido branco. **RMN de  $^1\text{H}$  [400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]**  $\delta$ : 4,68 (1H, s, NH); 3,75 (1H, s, H-2); 3,62 (1H, dd,  $J=3,6$  e  $10,9\text{Hz}$ , H-1)\*; 3,49 (1H, dd,  $J=6,1$  e  $10,9\text{Hz}$ ,

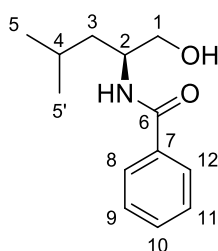
H-1')\*; 2,75 (1H, sl, OH); 1,44 (9H, s, H-6, H-6' e H-6''); 1,13 (3H, d,  $J=6,8\text{Hz}$  H-3). (\*os hidrogênios podem estar trocados) **Lit.:** RMN de  $^1\text{H}$  [400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]  $\delta$  4,74 (sl, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,15 (d,  $J=6.88$  Hz, 3H); (JADHAV et al., 2011) **(Apêndice B – Figura S7)**

#### 4.2.4.4 – Terc-butil-(2-hidoxietil)carbamato (4d)



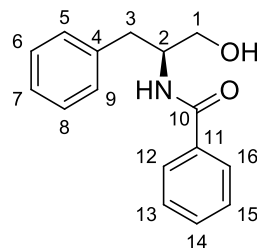
Rendimento: 47%. Sólido branco. RMN de  $^1\text{H}$  [400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]  $\delta$ : 5,02 (1H, sl, NH); 3,68 (2H, t,  $J=5,0\text{Hz}$ , H-1); 3,27 (2H, dd,  $J=5,1$  e  $10,1\text{Hz}$ , H-2); 1,44 (9H, s, H-5, H-5' e H-5''); **Lit.:** RMN de  $^1\text{H}$  [400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]  $\delta$  5,13 (sl, 1H) 3,65 (t, 2H,  $J=5,04$  Hz), 3,25 (dl, 2H), 3,2-3.1 (sl, 1H), 1,42 (s, 9H); (GOPINATH; NILAYA; MURALEEDHARAN, 2011) **(Apêndice B – Figura S8)**

#### 4.2.4.5 – (S)-N-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)benzamida (15a)



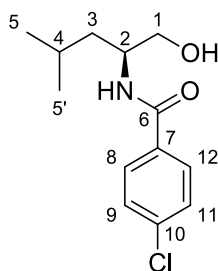
Rendimento: 24%. Sólido branco. P.F. 106-107 °C. RMN de  $^1\text{H}$  [400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]  $\delta$ : 7,78 – 7,76 (2H, m, H-8, H-12); 7,53 – 7,48 (1H, m, H-10); 7,44 – 7,41 (2H, m, H-9, H-11); 6,27 (1H, d,  $J=7,1$  Hz, NH); 4,27 (1H, m, H-2); 3,79 (1H, dd,  $J=11,0$  e  $3,4$  Hz, H-1)\*; 3,65 (1H, dd,  $J=11,0$  e  $5,5$  Hz, H-1')\*; 1,71 (1H, m, H<sub>4</sub>); 1,50 (2H, m, H<sub>3</sub>); 0,97 (6H, dd,  $J=7,0$  e  $1,5\text{Hz}$ , H<sub>5</sub> e H<sub>5'</sub>). (\*os hidrogênios podem estar trocados) **Lit.:** RMN de  $^1\text{H}$  NMR [ $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz]  $\delta$ : 7,80 (2H, d,  $J=7,03$ , Ar); 7,20 - 7,38 (3H, m, Ar); 6,60 (1H, br, d,  $J=7,81$ , -NH); 4,20 (1H, b,m); 3,42-3,62 (2H, m); 1,32-1,62 (3H, m); 0,88 (6H, dd,  $J=2,0$  Hz, -CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) (REDDY et al., 2008) **(Apêndice C – Figura S9)**

#### 4.2.4.6 – (S)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)benzamida (15b)



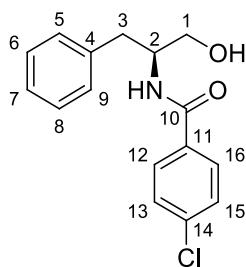
Rendimento: 32%. Sólido branco. **P.F.** 155-157 °C; **Lit:** 158-160 °C. **RMN de <sup>1</sup>H [400 MHz, CDCl<sub>3</sub>]** δ: 7,70 – 7,63 (2H, m, H-12, H-16); 7,52 – 7,46 (1H, m, H-14); 7,45 – 7,38 (2H, m, H-13, H-15); 7,36 – 7,23 (5H, m, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9); 6,36 (1H, d, *J* = 7,2 Hz, NH); 4,45 – 4,26 (1H, m, H-2); 3,81 (1H, dd, *J* = 11,1 e 3,4 Hz, H-1)\*; 3,72 (1H, dd, *J* = 11,1 e 5,1 Hz, H-1')\*; 3,01 (2H, m, H-3). (\*os hidrogênios podem estar trocados) **Lit.: RMN de <sup>1</sup>H NMR [CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz]:** δ 8,10 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,37-7,19 (m, 7H), 7,13 (dd, *J* = 8,3, 11,9 Hz, 1H), 7,0 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,84 (dd, *J* = 3,6, 11,06 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J* = 5,1, 11,06 Hz, 1H), 3,05 (dd, *J* = 4,4, 7,0 Hz, 2H), 2,47 (s, 1H); (MAMAGHANI; MAHMOODI; FALLAH GHASEMI, 2010) **(Apêndice C – Figura S10)**

#### 4.2.4.7 – (S)- 4-cloro-N-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)benzamida (16a)



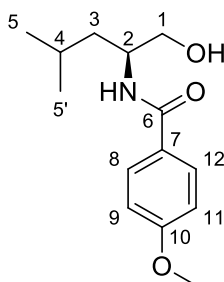
Rendimento: 37%. Sólido branco. **P.F.** 135-136 °C. **RMN de <sup>1</sup>H [400 MHz, CDCl<sub>3</sub>]** δ: 7,72 – 7,70 (2H, m, H-8, H-12); 7,53 – 7,48 (1H, m, H-10); 7,42 – 7,39 (2H, m, H-9, H-11); 6,22 (1H, d, *J* = 7,3 Hz, NH); 4,26 (1H, m, H-2); 3,79 (1H, dd, *J* = 10,9 e 2,7 Hz, H-1)\*; 3,66 (1H, dd, *J* = 10,9 e 5,3 Hz, H-1')\*; 1,71 (1H, m, H<sub>4</sub>); 1,49 (2H, m, H<sub>3</sub>); 0,97 (6H, dd, *J* = 6,6 e 1,7 Hz, H<sub>5</sub> e H<sub>5'</sub>). (\*os hidrogênios podem estar trocados) **(Apêndice C – Figura S11)**

#### 4.2.4.8 – (S)-4-cloro-N-(1-hidroxi-3-phenilpropan-2-il)benzamida (16b)



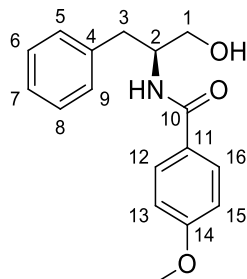
Rendimento: 31%. Sólido branco. **P.F.** 158-159 °C; **Lit:** 168-169 °C. **RMN de  $^1\text{H}$  [400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]**  $\delta$ : 7,61 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz, H-12, H-16); 7,41 – 7,20 (7H, m, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-13, H-15); 6,35 (1H, d,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{NH}$ ); 4,36 (1H, m, H-2); 3,80 (1H, m, H-1)\*; 3,72 (1H, dd,  $J = 9,5$  e  $5,1$  Hz, H-1')\*; 3,00 (2H, d,  $J = 7,3$  Hz, H-3); 2,59 (1H, sl,  $\text{OH}$ ). (\*os hidrogênios podem estar trocados) **Lit.: RMN de  $^1\text{H}$  NMR [ $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz]:**  $\delta$  7,62 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,24 (t,  $J = 9,1$  Hz, 3H), 7,14 (m, 4H), 7,04 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,58 (t,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 3,53 (dd,  $J = 3,5, 11,3$  Hz, 1H), 3,46 (dd,  $J = 4,4, 11,3$  Hz, 1H), 2,84 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 2,59 (s, 1H); (MAMAGHANI; MAHMOODI; FALLAH GHASEMI, 2010) **(Apêndice C – Figura S12)**

#### 4.2.4.9 – (S)-N-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-4-metoxi-benzamida (17a)



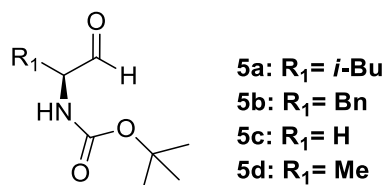
Rendimento: 27%. Sólido branco. **P.F.** 120-122 °C. **RMN de  $^1\text{H}$  [400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]**  $\delta$ : 7,76 – 7,71 (2H, m, H-8, H-12); 6,95 – 6,89 (2H, m, H-9, H-11); 6,17 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{NH}$ ); 4,25 (1H, m, H-2); 3,85 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 3,78 (1H, d,  $J = 10,9$  Hz, H-1)\*; 3,64 (1H, dd,  $J = 9,2$  e  $5,7$  Hz, H-1')\*; 2,94 (1H, sl,  $\text{OH}$ ); 1,73 (1H, m, H-4); 1,48 (2H, m, H-3); 0,97 (6H, dd,  $J = 6,6$  e  $3,2$  Hz, H-5 e H-5'). (\*os hidrogênios podem estar trocados) **(Apêndice C – Figura S13)**

#### 4.2.4.10 – (S)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-4-metoxi-benzamida (17b)



Rendimento: 43%. Sólido branco. **P.F.** 143-145 °C; **Lit:** 142-143 °C. **RMN de <sup>1</sup>H [400 MHz, CDCl<sub>3</sub>]** δ: 7,63 (2H, d, *J* = 8,9 Hz, H-12, H-16); 7,35 – 7,21 (5H, m, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9); 6,91 – 6,84 (2H, m, H-13, H-15); 6,34 (1H, d, *J* = 7,2 Hz, NH); 4,34 (1H, m, H-2); 3,83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 3,78 (1H, m, H-1)\*; 3,69 (1H, dd, *J* = 11,1 e 5,2 Hz, H-1')\*; 2,99 (2H, m, H-3); (\*os hidrogênios podem estar trocados) **Lit.: RMN de <sup>1</sup>H NMR [CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz]:** δ 7,48 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,36-7,26 (m, 8H), 6,54 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,80 (dd, *J* = 3,56, 11,1 Hz, 1H), 3,72 (dd, *J* = 11,1 e 5,1 Hz, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,03 (dd, *J* = 2,2, 7,06 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H); (MAMAGHANI; MAHMOODI; FALLAH GHASEMI, 2010) **(Apêndice C – Figura S14)**

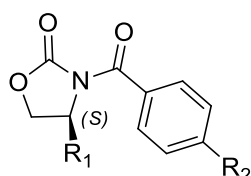
#### 4.2.5 – Metodologia geral para a síntese dos aminoaldeídos (5a-d)



Para as tentativas de obtenção dos aminoaldeídos **5a-d**, em um balão de fundo redondo de 50 mL, contendo o respectivo aminoálcool **4a-d**, em atmosfera inerte de nitrogênio, adicionou-se 13,5 mL de uma solução de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e DMSO secos na proporção de 2:1. O meio reacional foi resfriado a 0 °C e, então, foram adicionados 0,68 mL de Et<sub>3</sub>N (5 eq), deixando-se em agitação por 5 min. Posteriormente, adicionou-se 0,63 g de SO<sub>3</sub>.Py (4 eq), agitando-se a mistura reacional por 2 horas a temperatura ambiente. O fim da reação foi confirmado por CCD, utilizando-se como

eluente uma mistura de acetato de etila/hexano (7:3), sendo revelada com solução alcoólica de ácido fosfomolibdico (PMA) 10% (m/v). Posteriormente, foram adicionados à reação solução aquosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturada, extraiu-se a mistura com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentradas à pressão reduzida.

#### 4.2.6 – Metodologia geral para a síntese das oxazolidinonas 18-20(a-b).



**18a:**  $R_1 = i\text{-Bu}$ ;  $R_2 = \text{H}$

**18b:**  $R_1 = \text{Bn}$ ;  $R_2 = \text{H}$

**19a:**  $R_1 = i\text{-Bu}$ ;  $R_2 = \text{Cl}$

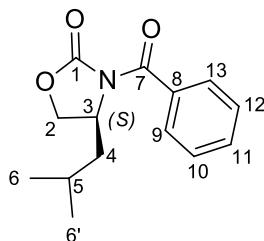
**19b:**  $R_1 = \text{Bn}$ ;  $R_2 = \text{Cl}$

**20a:**  $R_1 = i\text{-Bu}$ ;  $R_2 = \text{OMe}$

**20b:**  $R_1 = \text{Bn}$ ;  $R_2 = \text{OMe}$

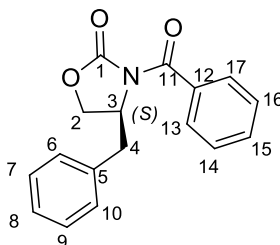
Para a síntese das oxazolidinonas, em um balão de fundo redondo de 25 mL, dissolveu-se 1,57 mmol do respectivo aminoálcool **15-17(a-b)** em 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Posteriormente, acrescentou-se  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,36 mmol; 1,5 eq.) e CDI (3,14 mmol; 2 eq.). A mistura reacional permaneceu sob agitação constante por 48 horas a temperatura ambiente. Após o fim da reação, evidenciado por CCD, utilizando-se como eluente uma mistura de acetato de etila/hexano (1:1), sendo revelada com solução alcoólica de ácido fosfomolibdico (PMA) 10% (m/v), foram adicionados 10 mL de solução aquosa de  $\text{HCl}$  1M. Então, extraiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL) e as fases orgânicas foram reunidas, secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentradas à pressão reduzida. Ao final do processo, os produtos obtidos foram purificados por meio de cromatografia em coluna (gradiente: hexano/acetato de etila/metanol).

#### 4.2.6.1 – (S)-3-benzoil-4-isobutiloxazolidin-2-ona (18a)



Rendimento: 41%. Sólido branco. **P.F.** 130-131 °C. Substância inédita. **IV (pastilha KBr,  $\nu_{\max}$ ):** 1786 (estiramento C=O de carbamato); 1681 (estiramento C=O de amida). **RMN de  $^1\text{H}$  [400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]**  $\delta$ : 7,67 – 7,63 (2H, m, H-9, H-13); 7,56-7,52 (1H, m, H11); 7,45 – 7,40 (1H, m, H10, H-12); 4,73 – 4,65 (1H, m, H-3); 4,53 (1H, t,  $J = 8,3$  Hz, H-2)\*; 4,14 (1H, dd,  $J = 8,7$  e  $5,7$  Hz, H-2')\*; 1,99 (1H, ddd,  $J = 12,8$ ;  $9,0$  e  $3,5$  Hz, H-4)\*; 1,66 (1H, m, H-5); 1,55 (1H, ddd,  $J = 13,2$ ;  $9,1$  e  $5,1$  Hz, H-4')\*; 1,00 (6H, dd,  $J = 7,5$  e  $6,7$  Hz, H-6 e H6'). (\*os hidrogênios podem estar trocados) **RMN de  $^{13}\text{C}$  [100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]**  $\delta$ : 169,9; 153,7; 133,4; 132,6; 129,2; 128,0; 68,1; 53,9; 41,7; 25,1; 23,6; 21,9. (Apêndice D – Figura S15 e S16)

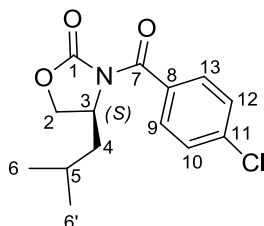
#### 4.2.6.2 – (S)-3-benzoil-4-benziloxazolidin-2-ona (18b)



Rendimento: 69%. Sólido branco. **P.F.** 135-137 °C; **Lit:** 142-145 °C. **IV (pastilha KBr,  $\nu_{\max}$ ):** 1786 (estiramento C=O de carbamato); 1686 (estiramento C=O de amida). **RMN de  $^1\text{H}$  [400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]**  $\delta$ : 7,66 – 7,41 (5H, m, H-13, H-14, H15, H16, H-17); 7,36 – 7,22 (5H, m, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10); 4,91 – 4,84 (1H, m, H-3); 4,31 (1H, t,  $J = 8,5$  Hz, H-2)\*; 4,22 (1H, dd,  $J = 9,0$  e  $5,5$  Hz, H-2')\*; 3,43 (1H, dd,  $J = 13,5$  e  $3,3$  Hz, H-4)\*; 2,95 (1H, dd,  $J = 13,5$  e  $9,1$  Hz, H-4')\*. (\*os hidrogênios podem estar trocados) **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 [100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]**  $\delta$ : 169,3; 153,3; 135,0; 133,1; 132,5 (+); 129,5 (+); 129,1 (+); 129,0 (+); 127,9; 127,4 (+); 66,4 (-); 55,8 (+); 37,4 (-); **Lit.:** **RMN de  $^1\text{H}$  [300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]**  $\delta$  7,67-7,64 (m, 2H); 7,61-7,54 (m, 1H); 7,47-7,42 (m, 2H); 7.38- 7.29 (m, 3H); 7,26-7,23 (m, 2H); 4,89 (dddd,  $J = 9,0, 9,0, 5,4, 3,3$  Hz, 1H); 4,34

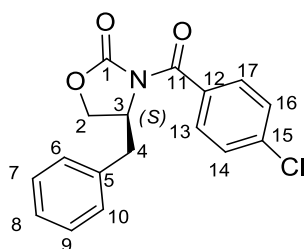
(dd,  $J = 9,0, 9,0$  Hz, 1H); 4,24 (dd,  $J = 9,0, 5,7$  Hz, 1H); 3,45 (dd,  $J = 13,5, 3,3$  Hz, 1H) e 2,96 (dd,  $J = 13,2, 9,0$  Hz, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  [75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]  $\delta$**  169,9; 153,3; 134,9; 133,0; 132,4; 129,5; 129,0; 128,9; 127,9; 127,4; 66,3; 55,8 e 37,4; (MAY; WILLOUGHBY; HOYE, 2008) (**Apêndice D – Figura S18; S19 e S20**)

#### 4.2.6.3 – (S)-3-(4-clorobenzoil)-4-isobutiloxazolidin-2-ona (19a)



Rendimento: 62%. Sólido branco. **P.F.** 138-140 °C. Substância inédita. **IV (pastilha KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ):** 1782 (estiramento C=O de carbamato); 1684 (estiramento C=O de amida). **RMN de  $^1\text{H}$  [400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]  $\delta$ :** 7,62 – 7,57 (2H, m, H-9, H-13); 7,42 – 7,37 (1H, m, H-10, H-12); 4,72 – 4,64 (1H, m, H-3); 4,53 (1H, t,  $J = 8,4$  Hz, H-2)\*; 4,14 (1H, dd,  $J = 8,7$  e 5,8 Hz, H-2')\*; 1,98 (1H, ddd,  $J = 12,8; 9,0$  e 3,5 Hz, H-4)\*; 1,65 (1H, m, H-5); 1,54 (1H, ddd,  $J = 13,2; 9,8$  e 5,1 Hz, H-4')\*; 1,00 (6H, dd, H-6 e H-6').. (\*os hidrogênios podem estar trocados) **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 [100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]  $\delta$ :** 168,9; 153,6; 138,9; 131,7; 130,7 (+); 128,4 (+); 68,2 (-); 53,9 (+); 41,6 (-); 25,0 (+); 23,6 (+); 21,8 (+) (**Apêndice D – Figura S22; S23 e S24**)

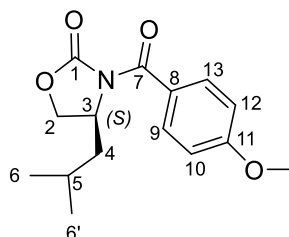
#### 4.2.6.4 – (S)-4-benzyl-3-(4-chlorobenzoyl)oxazolidin-2-one (19b)



Rendimento: 58%. Sólido branco. **P.F.** 122-124 °C. Substância inédita. **IV (pastilha KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ):** 1788 (estiramento C=O de carbamato); 1688 (estiramento C=O de amida). **RMN de  $^1\text{H}$  [400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]  $\delta$ :** 7,61 – 7,56 (2H, m, H-13, H-17); 7,43 – 7,27 (5H, m, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10); 7,22 (2H, dd,  $J = 5,1$  e 3,8 Hz); 4,91 – 4,83 (1H, m, H-3); 4,36 – 4,30 (1H, m, H-2)\*; 4,23 (1H, dd,  $J = 9,0$  e 5,6 Hz, H-2')\*; 3,41 (1H, dd,  $J$

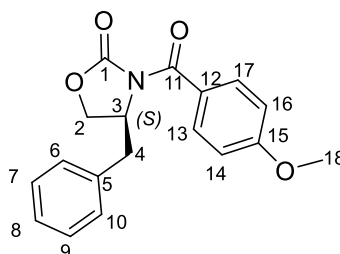
= 13,5 e 3,4 Hz, H-4)\*; 2,96 (1H, dd,  $J = 13,5$  e  $9,0$  Hz, H-4')\*. (\*os hidrogênios podem estar trocados) **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 [100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]**  $\delta$ : 169,0; 153,4; 135,0; 131,5; 130,7 (+); 129,6 (+); 129,1 (+); 128,4 (+); 127,6 (+); 66,6 (-); 55,9 (+); 37,5 (-) **(Apêndice D – Figura S26; S27 e S28)**

#### 4.2.6.5 – (S)-4-isobutil-3-(4-metoxibenzoil)oxazolidin-2-ona (20a)



Rendimento: 29%. Sólido branco. **P.F.** 125-126 °C. Substância inédita. **IV (pastilha KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ):** 1782 (estiramento C=O de carbamato); 1674 (estiramento C=O de amida). **RMN de  $^1\text{H}$  [400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]**  $\delta$ : 7,72 – 7,67 (2H, m, H-9, H-13); 9,64 – 6,88 (2H, m, H-10, H-12); 4,74 – 4,66 (1H, m, H-3); 4,53 (1H, t,  $J = 8,4$  Hz, H-2)\*; 4,12 (1H, dd,  $J = 8,6$  e  $6,5$  Hz, H-2')\*; 3,86 (1H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 1,98 (1H, ddd,  $J = 12,9$ ;  $9,0$  e  $3,6$  Hz, H-4)\*; 1,64 (1H, m, H-5); 1,52 (1H, ddd,  $J = 13,3$ ;  $9,7$  e  $5,1$  Hz, H-4')\*; 0,99 (6H, dd,  $J = 9,2$  e  $6,6$  Hz, H-6 e H-6'). (\*os hidrogênios podem estar trocados) **RMN de  $^{13}\text{C}$  [100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]**  $\delta$ : 169,2; 163,5; 154,1; 132,0; 125,3; 113,4; 68,2; 55,6; 54,0; 41,8; 25,1; 23,6; 21,9. **(Apêndice D – Figura S30; S31)**

#### 4.2.6.6 – (S)-4-benzil-3-(4-metoxibenzoil)oxazolidin-2-ona (20b)



Rendimento: 21%. Sólido branco. **P.F.** 155-156 °C; **Lit:** 152-154 °C. **IV (pastilha KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ):** 1790 (estiramento C=O de carbamato); 1674 (estiramento C=O de amida). **RMN de  $^1\text{H}$  [400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]**  $\delta$ : 7,72 – 7,67 (2H, m, H-13, H-17); 7,36 – 7,19 (5H, m, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10); 6,95 – 6,89 (2H, m, H-14, H-15); 4,93 – 4,85 (1H, m, H-3); 4,32 (1H, t,  $J = 8,5$  Hz, H-2)\*; 4,22 (1H, dd,  $J = 8,9$  e  $6,2$  Hz, H-2')\*; 3,87 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ );

3,41 (1H, dd,  $J = 13,5$  e  $3,3$  Hz, H-4)\*; 2,95 (1H, dd,  $J = 13,5$  e  $9,0$  Hz, H-4')\*. (\*os hidrogênios podem estar trocados) **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 [100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]  $\delta$ :** 169,3; 163,5; 153,8; 135,2; 132,0 (+); 129,7 (+); 129,1 (+); 127,5 (+); 125,1; 113,4; (+); 66,5 (-); 56,1 (+) 55,6 (+); 37,6 (-); **Lit.: RMN de  $^1\text{H}$  [500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]  $\delta$**  7,71 - 7,68 (m, 2H); 7,35 - 7,27 (m, 3H); 7,23 - 7,21 (m, 2H); 6,94 - 6,91 (m, 2H); 4,88 (dddd,  $J = 9,5, 9,5, 6,5$  e  $3,5$  Hz, 1H); 4,32 (dd,  $J = 9,0$  e  $8,0$  Hz, 1H); 4,21 (dd,  $J = 8,5$  e  $6,0$  Hz, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,41 (dd,  $J = 14,0$  e  $3,5$  Hz, 1H); and 2,94 (dd,  $J = 13,5$  e  $9,0$  Hz, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  [125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ]  $\delta$**  169,3, 163,5, 153,9; 135,3; 132,1; 129,7; 129,1; 127,6; 125,2; 113,5; 66,5; 56,1; 55,6; e 37,6; (MAY; WILLOUGHBY; HOYE, 2008) **(Apêndice D – Figura S33; S34 e S35)**

## 5. CONCLUSÕES

Nesse trabalho, os intermediários  $\beta$ -hidroxiamidas **4a-d** foram sintetizados em rendimentos satisfatórios, variando de 39-47% (em duas etapas). Além desses, os intermediários  $\beta$ -hidroxicarbamatos **15-17(a-b)** foram obtidos em rendimentos que variaram de 24 a 43% (em duas etapas). Tais substâncias foram devidamente caracterizadas por RMN de  $^1\text{H}$  e serão encaminhadas para avaliação de atividade antimicobacteriana.

Infelizmente, as tentativas de oxidação dos  $\beta$ -hidroxiamidas **4a-d** aos seus respectivos aminoaldeídos **5a-d** através da metodologia de Parikh e Doering não tiveram o êxito esperado. Portanto, as reações com diferentes reagentes de Grignard não puderam ser realizadas.

Esse insucesso conduziu o trabalho para obtenção dos derivados oxazolidinônicos da Série 2, as oxazolidinonas **18-20(a-b)** foram obtidas em rendimentos globais de 21 a 69% e foram caracterizadas por ponto de fusão, IV, RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT-135.

Sendo assim, obteve-se uma série de seis oxazolidinonas **18-20(a-b)**, sendo quatro delas inéditas na literatura, que foram encaminhadas para avaliação de seu potencial antimicobacteriano para, por fim, realizar um estudo de REA dessa classe de substâncias.

## 6. REFERÊNCIAS

- AHN, K. H.; LEE, S.; LIM, A. Asymmetric Aldol Reactions Employing a Camphor-Derived Chiral Oxazinone Auxiliary absolute stereochemistry of the syn aldol product was. p. 5065–5066, 1992.
- ANDRIES, K. A Diarylquinoline Drug Active on the ATP Synthase of Mycobacterium tuberculosis. **Science**, v. 307, n. 5707, p. 223–227, 14 jan. 2005.
- ANG, W. et al. Discovery of novel bis-oxazolidinone compounds as potential potent and selective antitubercular agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 6, p. 1496–1501, 2014.
- BERTOLLI FILHO, C. **História social da tuberculose e do tuberculoso: 1900-1950**. [s.l: s.n.].
- BOECHAT, N. et al. A simple reduction of methyl aromatic esters to alcohols using sodium borohydride-methanol system. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 31, p. 6021–6022, 2004.
- BOZDOGAN, B.; APPELBAUM, P. C. Oxazolidinones: Activity, mode of action, and mechanism of resistance. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 23, n. 2, p. 113–119, 2004.
- BRANCO, F. S. C.; PINTO, A. C.; BOECHAT, N. The medicinal chemistry of novel molecules in clinical trials for tuberculosis treatment. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 3, 2012.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Panorama da tuberculose no Brasil: A mortalidade em números Brasília**. [s.l: s.n.].
- BRICKNER, S. J. et al. Synthesis and antibacterial activity of U-100592 and U-100766, two oxazolidinone antibacterial agents for the potential treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections. **Journal of medicinal chemistry**, v. 39, n. 3, p. 673–9, 1996.
- C. P., P. et al. Stabilization of NaBH<sub>4</sub> in Methanol Using a Catalytic Amount of NaOMe. Reduction of Esters and Lactones at Room Temperature without Solvent-Induced Loss of Hydride. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 3, p. 1431–1440, 2 fev. 2018.
- CLINICALTRIALS. **ClinicalTrials.gov**. Disponível em:  
<<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=sutezolid&cntry=&state=&city=&dist=>>>.
- COLE, S. T. et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. **Nature**, v. 393, n. 6685, p. 537–544, jun. 1998.
- DA COSTA, C. F. et al. Synthesis and Antitubercular Activity of Novel Amino Acid Derivatives. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 79, n. 2, p. 216–222, 2012.

DA SILVA LIMA, C. H.; FERREIRA BISPO, M. D. L.; DE SOUZA, M. V. N. Pirazinamida: Um Fármaco essencial no Tratamento da Tuberculose. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 3, p. 159–180, 2011.

DANIEL, T. M. The history of tuberculosis. **Respiratory Medicine**, v. 100, n. 11, p. 1862–1870, 2006.

DEEGAN, T. L. et al. Parallel synthesis of 1,2,4-oxadiazoles using CDI activation. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 9, n. 2, p. 209–212, 1999.

EVANS, D. A.; BARTROLI, J.; SHIH, T. L. Enantioselective Aldol Condensations. 2. Erythro-Selective Chiral Aldol Condensations via Boron Enolates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 103, n. 8, p. 2127–2129, 1981.

EVANS, D. A.; ENNIS, M. D.; MATHRE, D. J. Asymmetric alkylation reactions of chiral imide enolates. A practical approach to the enantioselective synthesis of alpha-substituted carboxylic acid derivatives. **Journal of the American Chemical Society**, v. 104, n. 6, p. 1737–1739, mar. 1982.

FERREIRA, M. A. B. **SÍNTESE TOTAL DA (-)-GONIOTRIONINA. ESTUDO TEÓRICO DA INFLUÊNCIA ESTEREOELETRÔNICA NA SELETIVIDADE 1,5 EM REAÇÕES ALDÓICAS ENVOLVENDO  $\beta$ -ALCOXI METILCETONAS.** [s.l.] Universidade Estadual de Campinas, 2012.

FERREIRA, V. F. Alguns aspectos sobre a secagem dos principais solventes orgânicos. **Química**, v. 15, p. 348–350, 1992.

GAGE, J. R.; EVANS, D. A. (S)-4-(phenylmethyl)-2-oxazolidinone. **Organic Syntheses**, v. 68, n. September, p. 77, 1990.

GOPINATH, P.; NILAYA, S.; MURALEEDHARAN, K. M. Highly chemoselective esterification reactions and Boc/THP/TBDMS discriminating deprotections under samarium(III) catalysis. **Organic Letters**, v. 13, n. 8, p. 1932–1935, 2011.

GREGORY, W. A. et al. Oxazolidinones, a new class of synthetic antibacterial agents: In vitro and in vivo activities of DuP105 and DuP 721. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 31, n. 11, p. 1791–1797, 1987.

HAPKE, M.; KRAL, K.; SPANNENBERG, A. On the synthesis of arylpropionic acids and investigations towards the formation of vinyl chlorides by HCl addition during esterification reactions. **Synthesis**, n. 4, p. 642–652, 2011.

HOAGLAND, D. T. et al. New agents for the treatment of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 102, p. 55–72, 2016.

JADHAV, S. V. et al. A facile synthesis and crystallographic analysis of N-protected  $\beta$ -amino alcohols and short peptaibols. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 9, n. 11, p. 4182–4187, 2011.

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA. **ZYVOX®: Linezolida.** Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1)>

0865102013&pIdAnexo=1916191>.

LI, K. et al. Multitarget drug discovery for tuberculosis and other infectious diseases. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 7, p. 3126–3129, 2014.

MAMAGHANI, M.; MAHMOODI, N. O.; FALLAH GHASEMI, S. An efficient synthesis of new chiral oxazolines. **Journal of the Iranian Chemical Society**, v. 7, n. 4, p. 972–977, 2010.

MANCUSO, A. J.; HUANG, S.-L.; SWERN, D. Oxidation of long-chain and related alcohols to carbonyls by dimethyl sulfoxide “activated” by oxalyl chloride. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 43, n. 12, p. 2480–2482, jun. 1978.

MANDAL, P. K.; MCMURRAY, J. S. Pd-C-induced catalytic transfer hydrogenation with triethylsilane. **Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 17, p. 6599–6601, 2007.

MARTINS, D. DE L. Aldol reactions. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 3, p. 186–211, 2009.

MAY, A. E.; WILLOUGHBY, P. H.; HOYE, T. R. Decarboxylative Isomerization of N - acyl-2-oxazolidinones to 2-Oxazolines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 8, p. 3292–3294, abr. 2008.

NAKAJIMA, N.; SAITO, M.; UBUKATA, M. Activated dimethyl sulfoxide dehydration of amide and its application to one-pot preparation of benzyl-type perfluoroimidates. **Tetrahedron**, v. 58, n. 18, p. 3561–3577, 2002.

NICOLAOU, K. C. et al. Total Synthesis and Biological Evaluation of Cortistatins A and J and Analogues Thereof. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 30, p. 10587–10597, 5 ago. 2009.

PARIKH, J. R.; DOERING, W. VON E. Sulfur Trioxide in the Oxidation of Alcohols by Dimethyl Sulfoxide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 89, n. 21, p. 5505–5507, 1967.

PARRISH, N. M.; DICK, J. D.; BISHAI, W. R. Mechanisms of latency in *Mycobacterium tuberculosis*. **Trends in Microbiology**, v. 6, n. 3, p. 107–112, 1998.

POSNER, G. H.; ROGERS, D. Z. Organic reactions at alumina surfaces. Mild and selective opening of epoxides by alcohols, thiols, benzeneselenol, amines, and acetic acid. **Journal of the American Chemical Society**, v. 99, n. 25, p. 8208–8214, dez. 1977.

REDDY, K. R. et al. Oxidative Amidation of Aldehydes and Alcohols with Primary Amines Catalyzed by KI-TBHP. n. 2, p. 3619–3622, 2008.

SMITH, M.; MARCH, J. **Advanced organic chemistry**. [s.l: s.n.].

TAUCHMAN, J.; CÍSAŘOVÁ, I.; ŠTĚPNIČKA, P. Chiral phosphanylferrocenecarboxamides with amino acid pendant groups as ligands for Cu-mediated asymmetric conjugate additions of diethylzinc to chalcones - structural characterisation of precursors to the Cu catalyst. **European Journal of Organic**

**Chemistry**, v. 2010, n. 22, p. 4276–4287, ago. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Tuberculosis**. Disponível em:  
<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>>.

WORLEY, M. V.; ESTRADA, S. J. Bedaquiline: A Novel Antitubercular Agent for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 34, n. 11, p. 1187–1197, nov. 2014.

YOON, N. M.; GYOUNG, Y. S. Reaction of Diisobutylaluminum Hydride with Selected Organic Compounds Containing Representative Functional Groups. **Journal of Organic Chemistry**, v. 50, n. 14, p. 2443–2450, 1985.

ZADSIRJAN, V.; HERAVI, M. M. Oxazolidinones as chiral auxiliaries in the asymmetric 1,4-conjugate addition reaction applied to the total synthesis of natural products: A supplemental mini-review. **Current Organic Synthesis**, v. 15, n. 1, p. 3–20, 2018.

ZHAO, W. et al. Interactions of linezolid and second-line anti-tuberculosis agents against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in vitro and in vivo. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 52, p. 23–28, 2016.

## 7. APÊNDICE

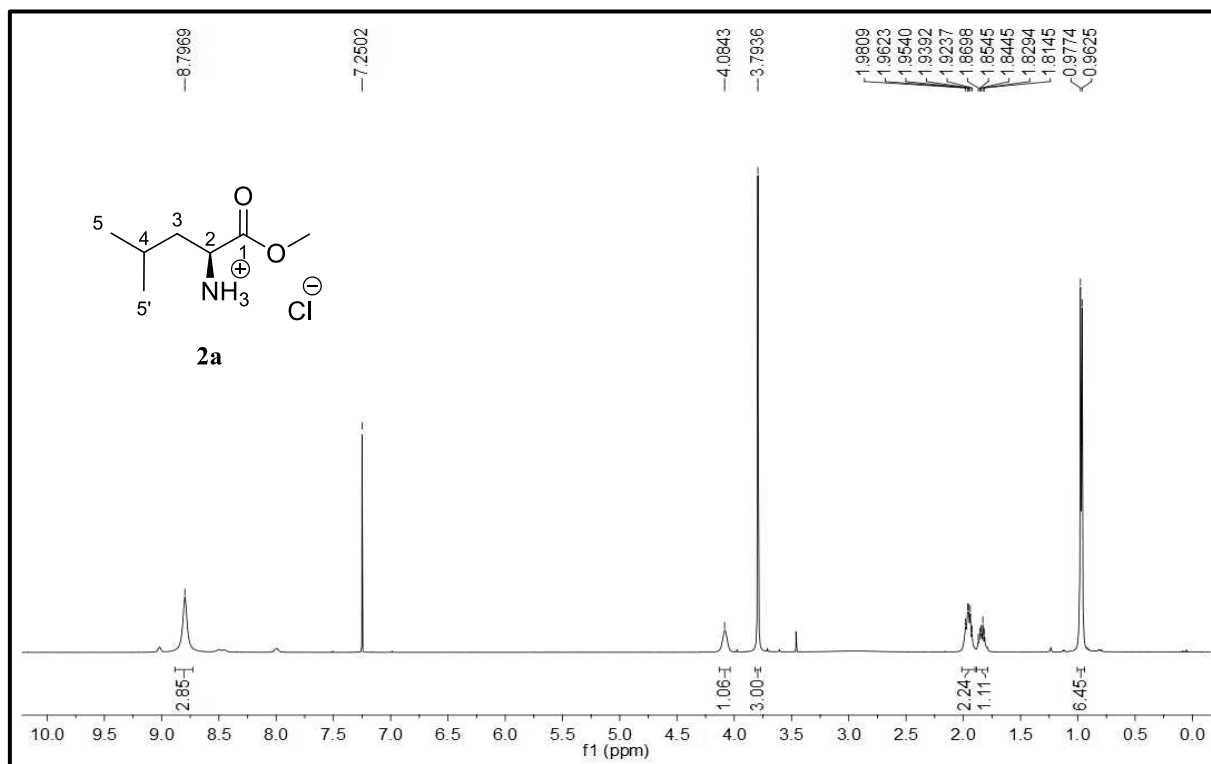
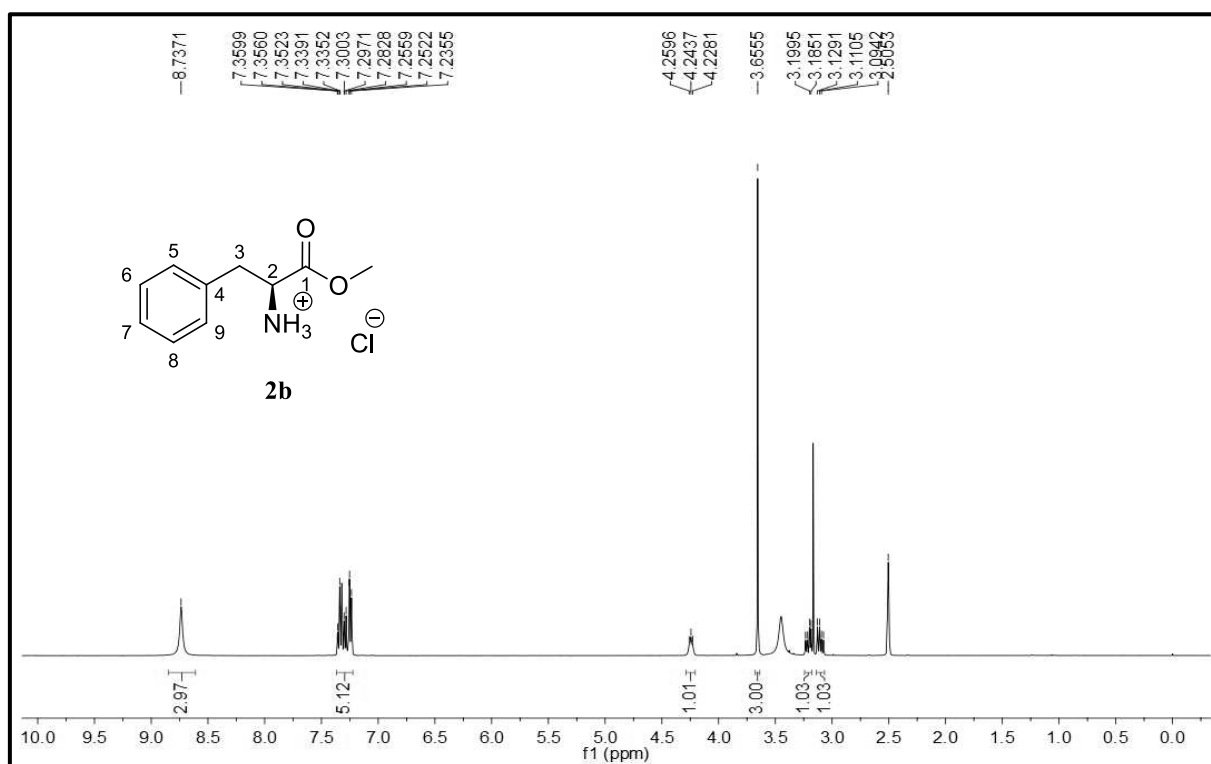
APENDICE A – Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos cloridratos de aminoésteres **2a-d**.Figura S1 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado **2a**Figura S2 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do derivado **2b**.

Figura S3 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-d6) do derivado **2c**.

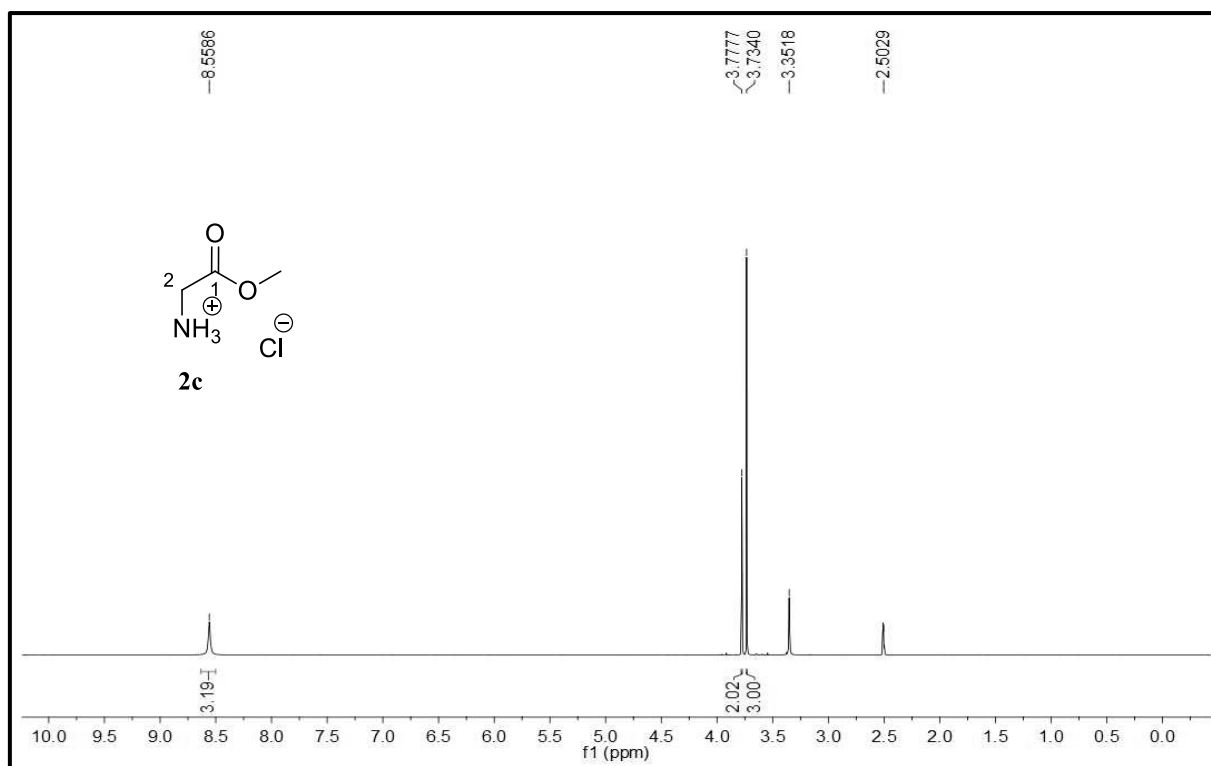
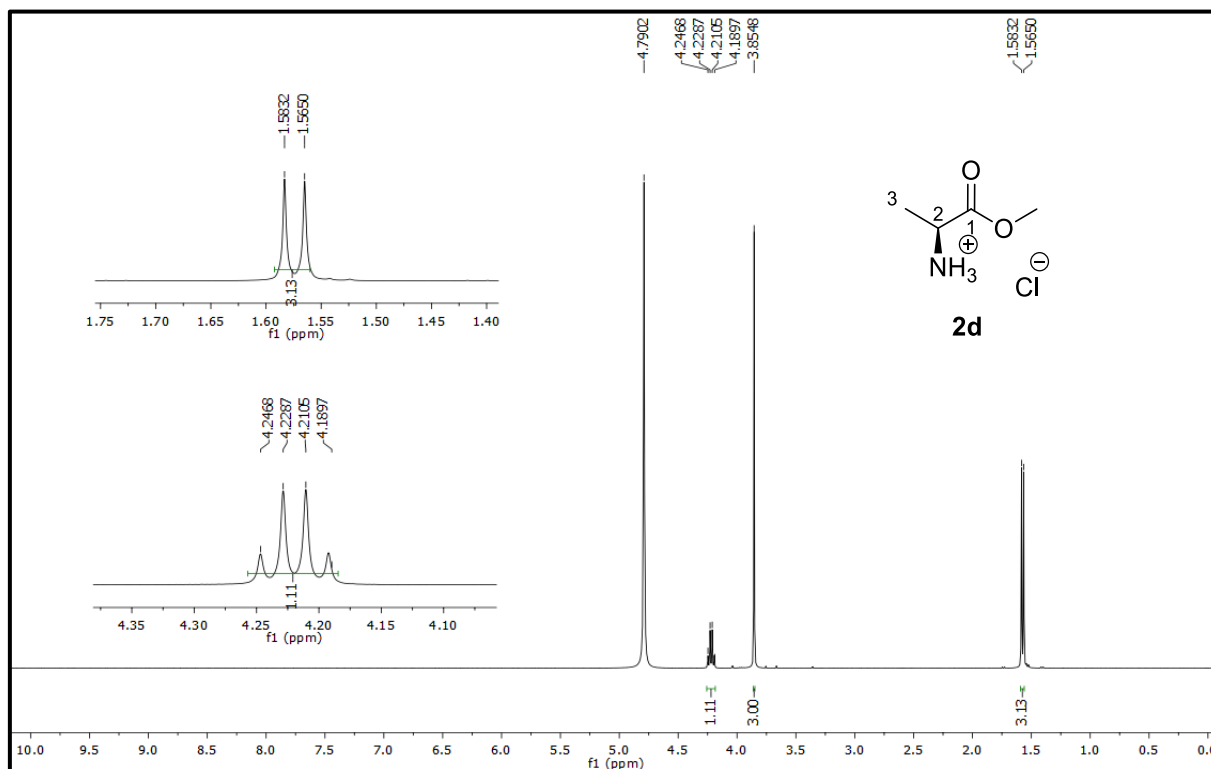
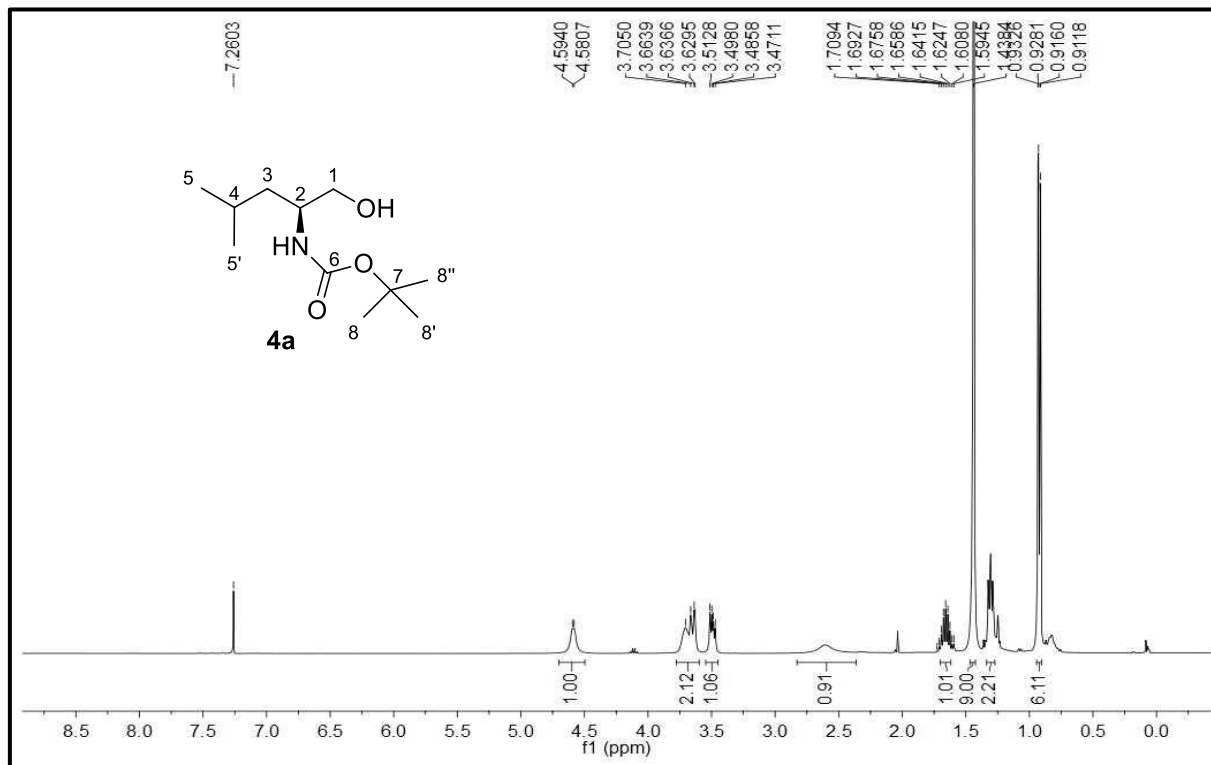


Figura S4 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-d6) do derivado **2d**.

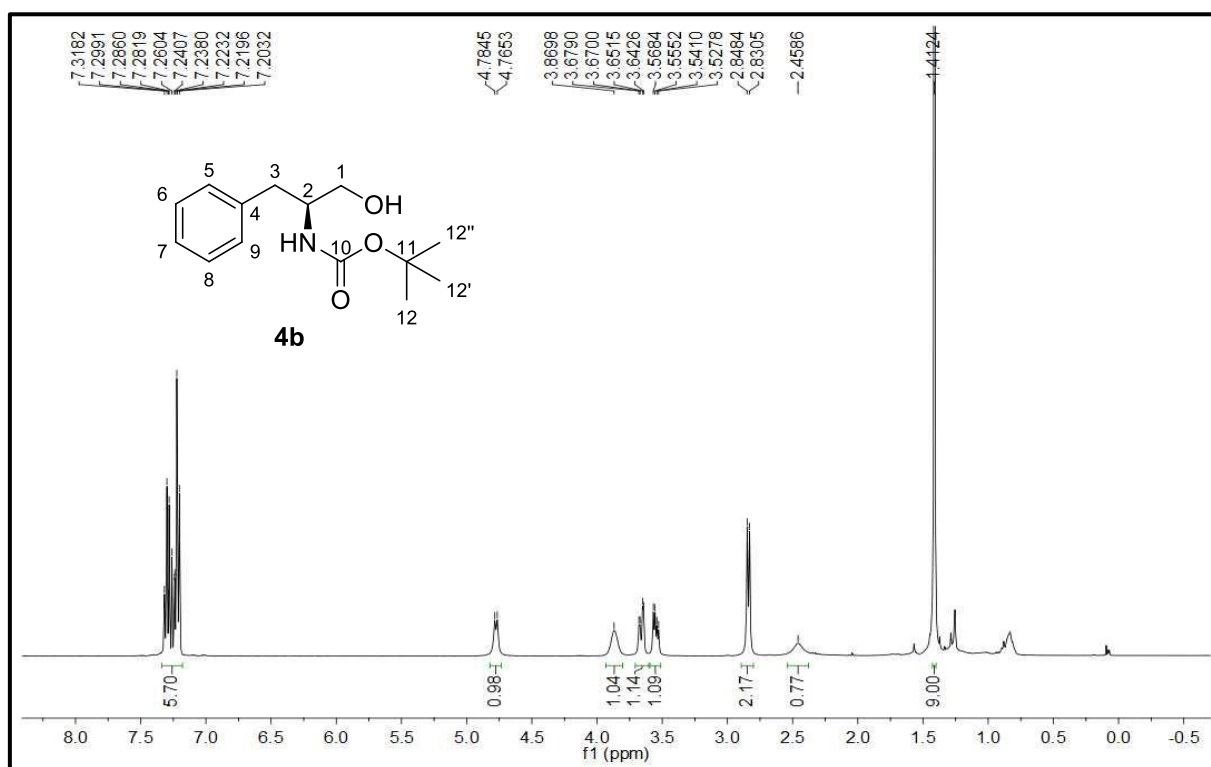


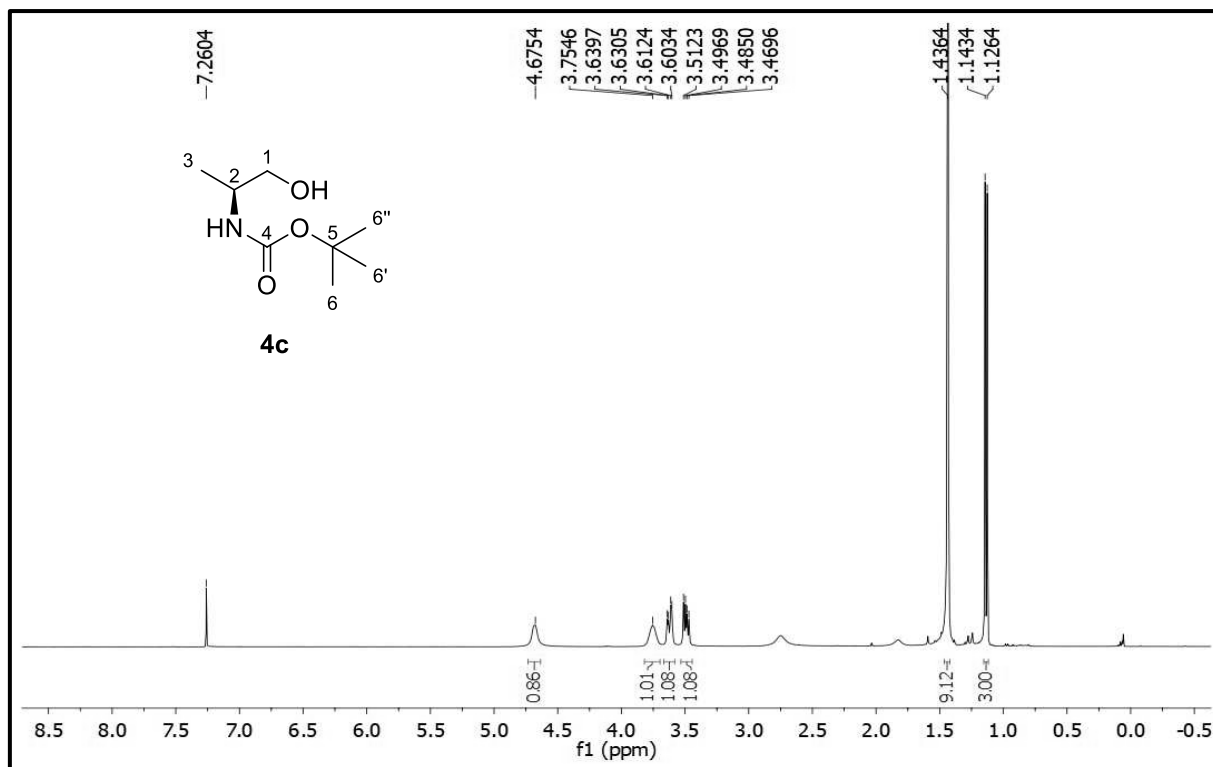
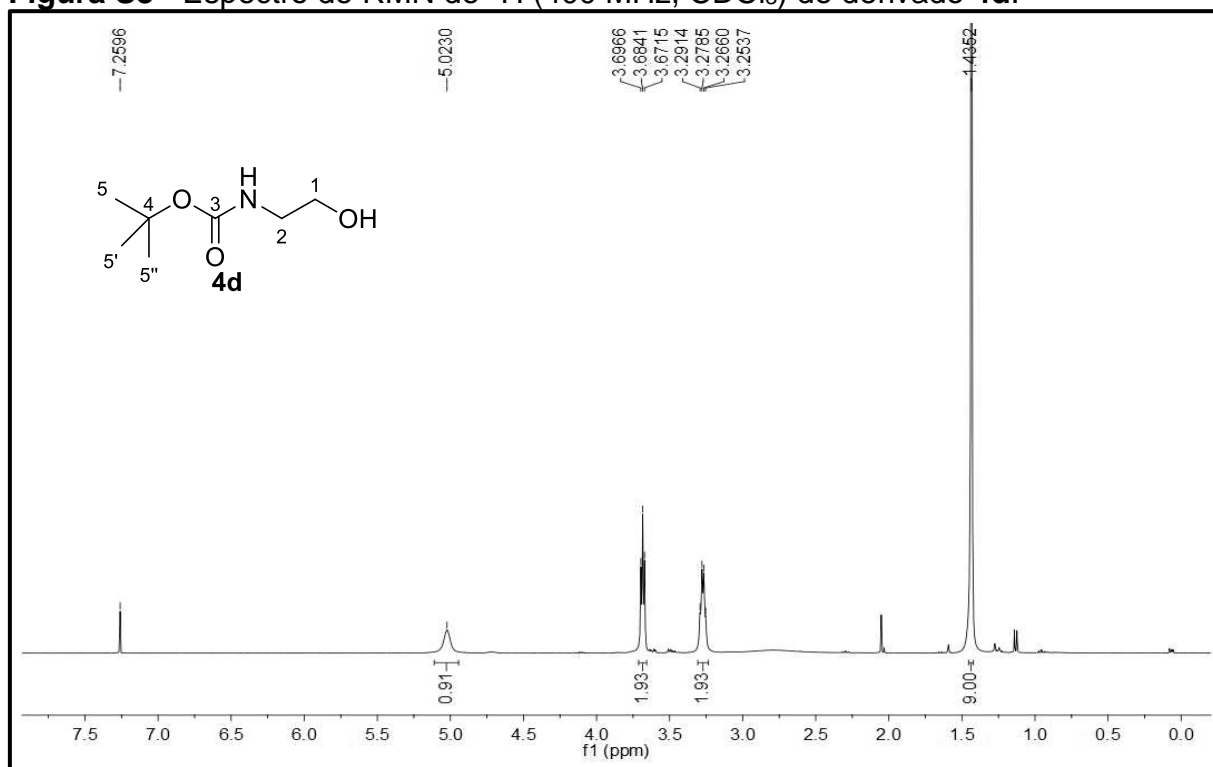
**APÊNDICE B – Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das  $\beta$ -hidroxiamidas **4a-d**.**

**Figura S5 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado **4a**.**



**Figura S6 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado **4b**.**



**Figura S7** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado **4c**.**Figura S8** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado **4d**.

APÊNDICE C - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das  $\beta$ -hidroxiamidas **15-17(a-b)**.

Figura S9 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado **15a**.

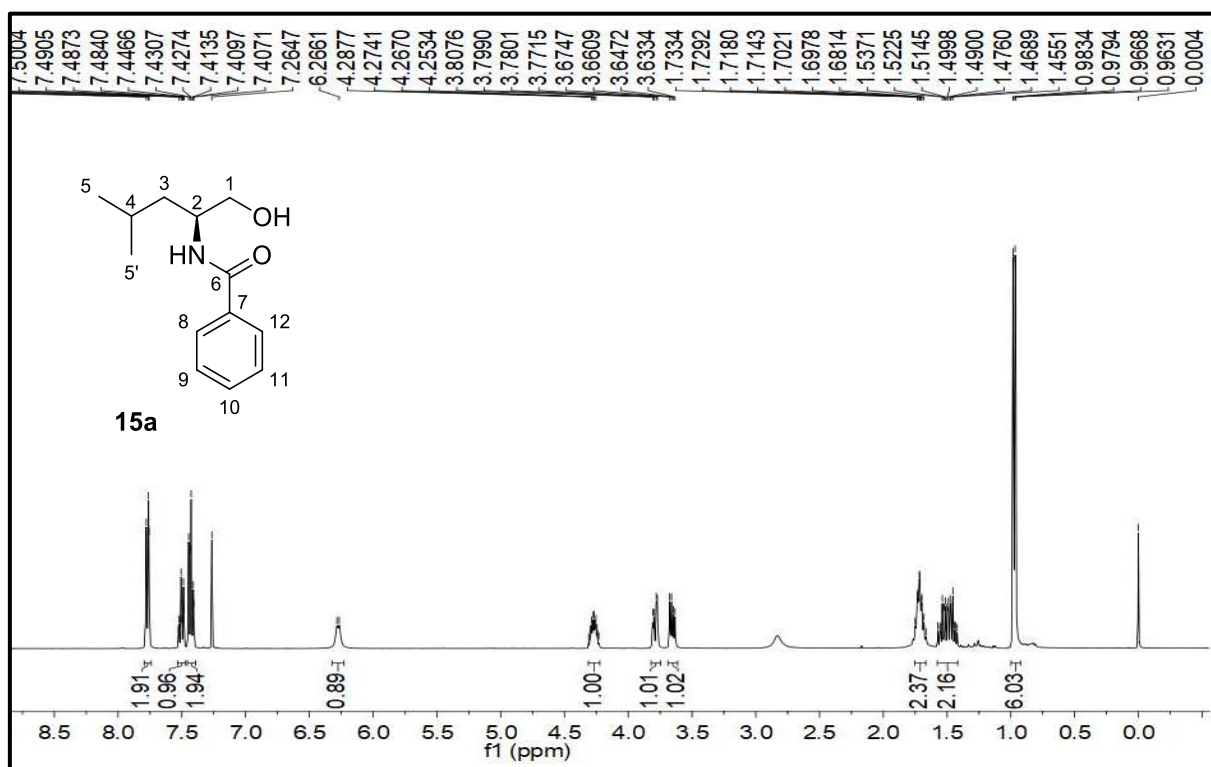


Figura S10 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado **15b**.

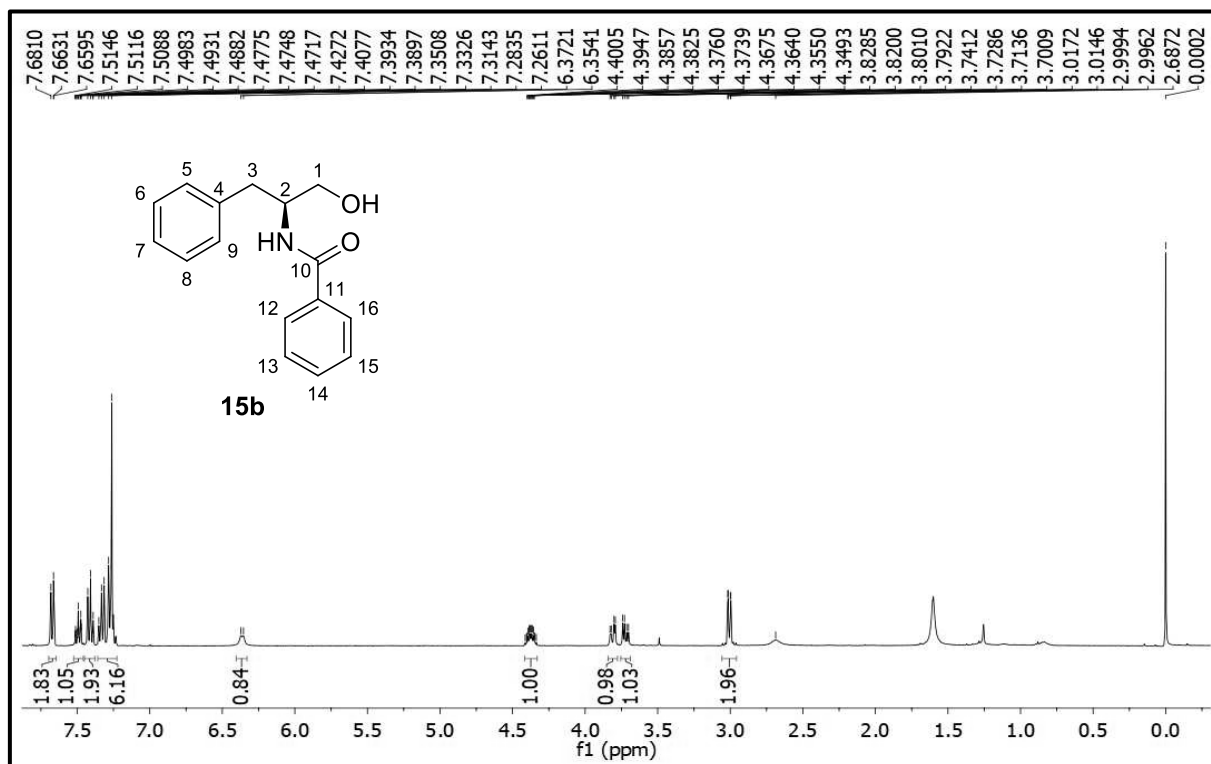


Figura S11 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado **16a**.

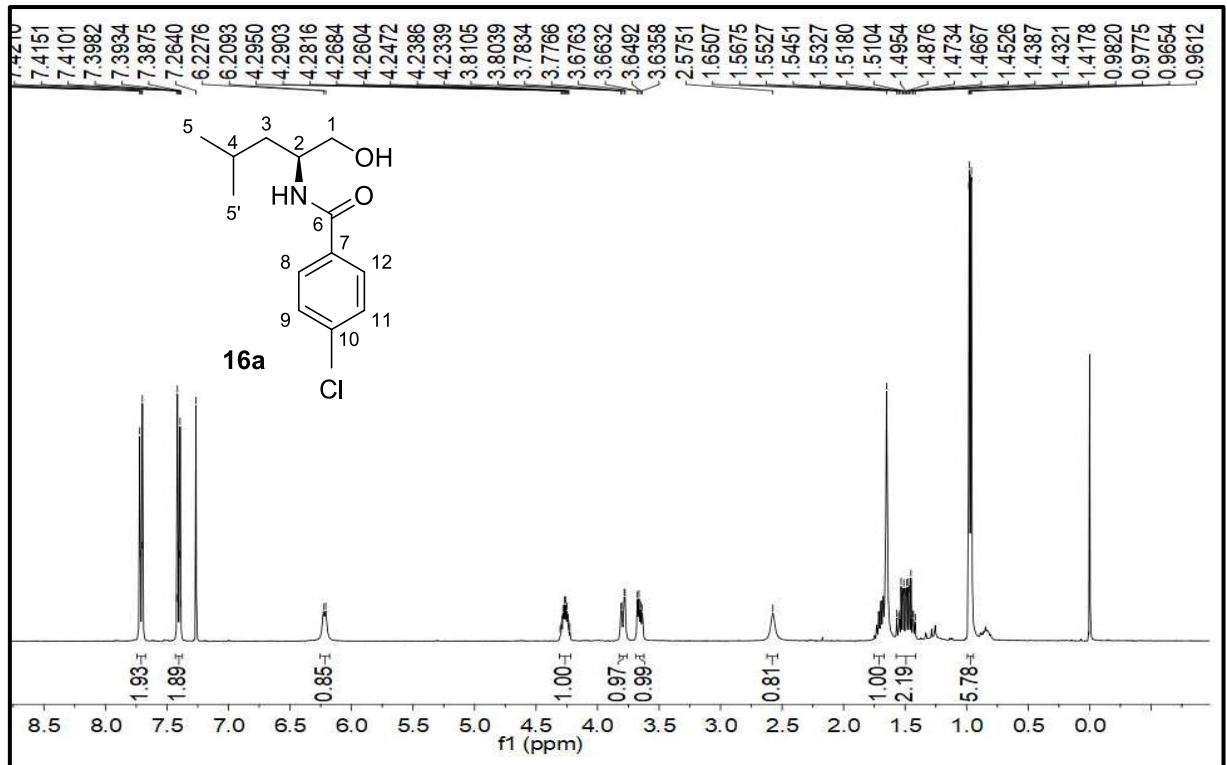


Figura S12 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado **16b**.

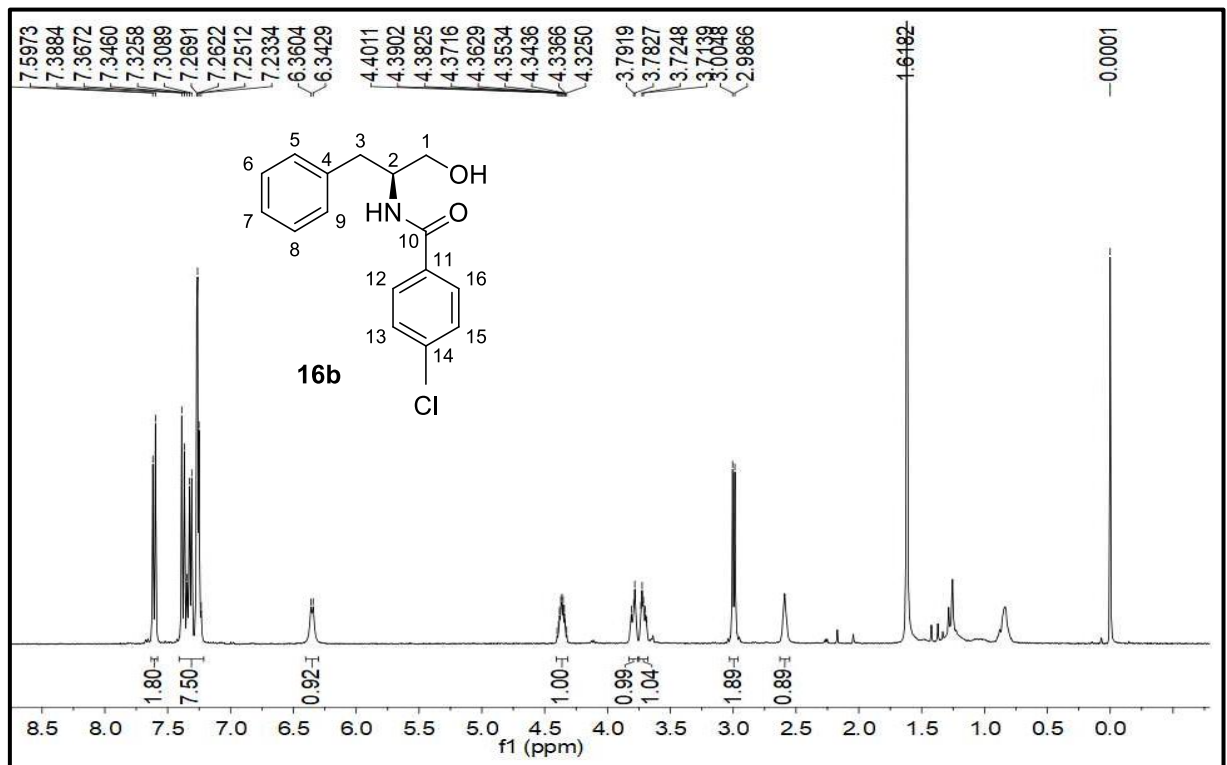


Figura S13 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado **17a**.

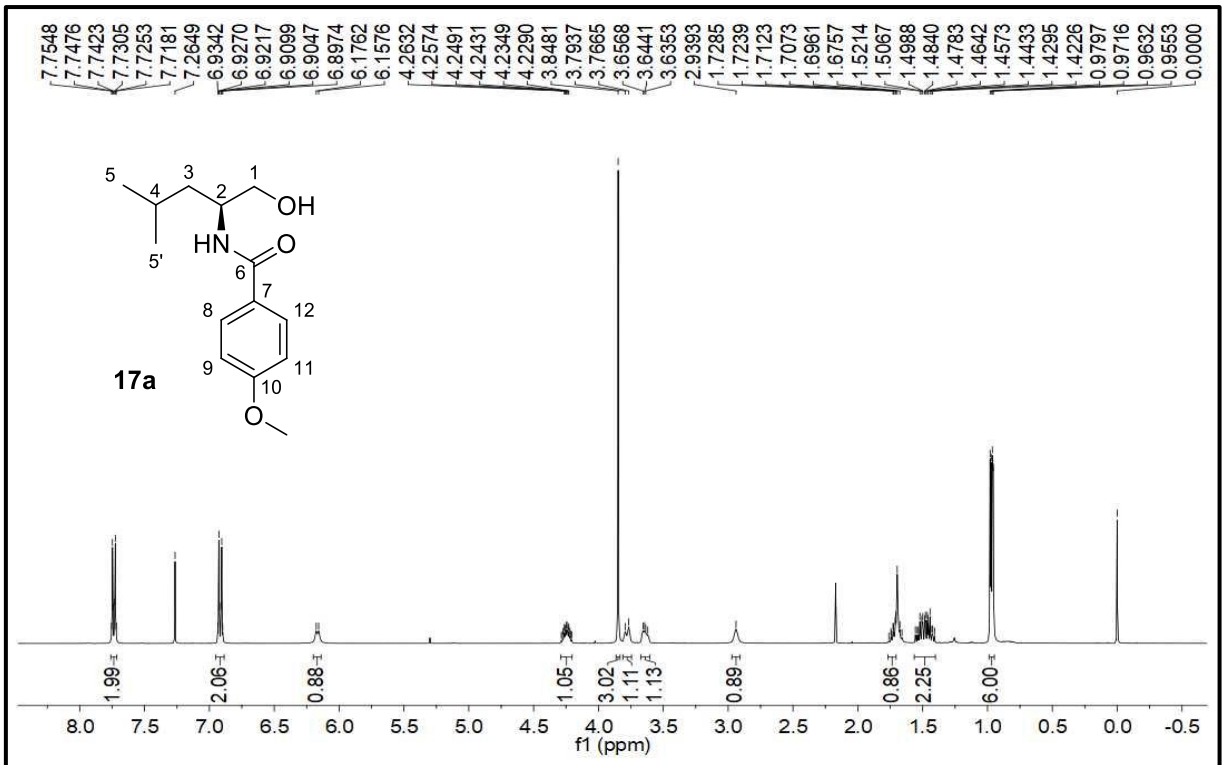
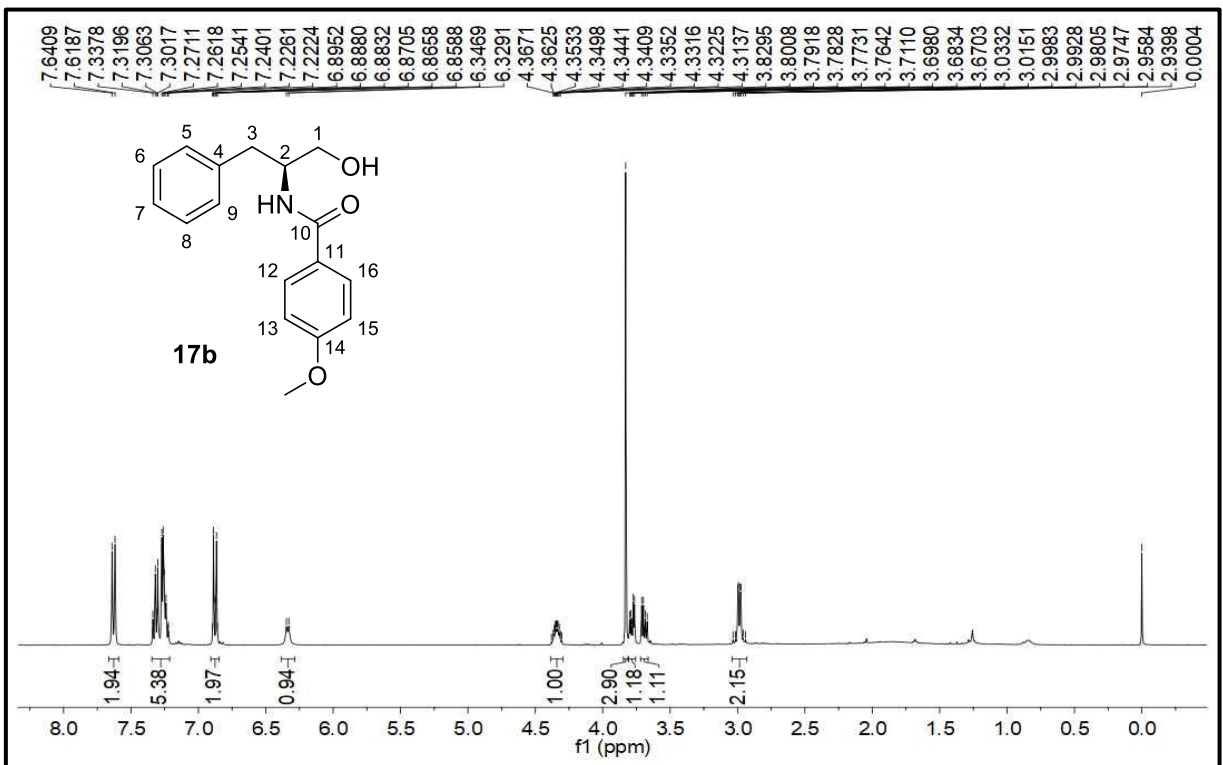
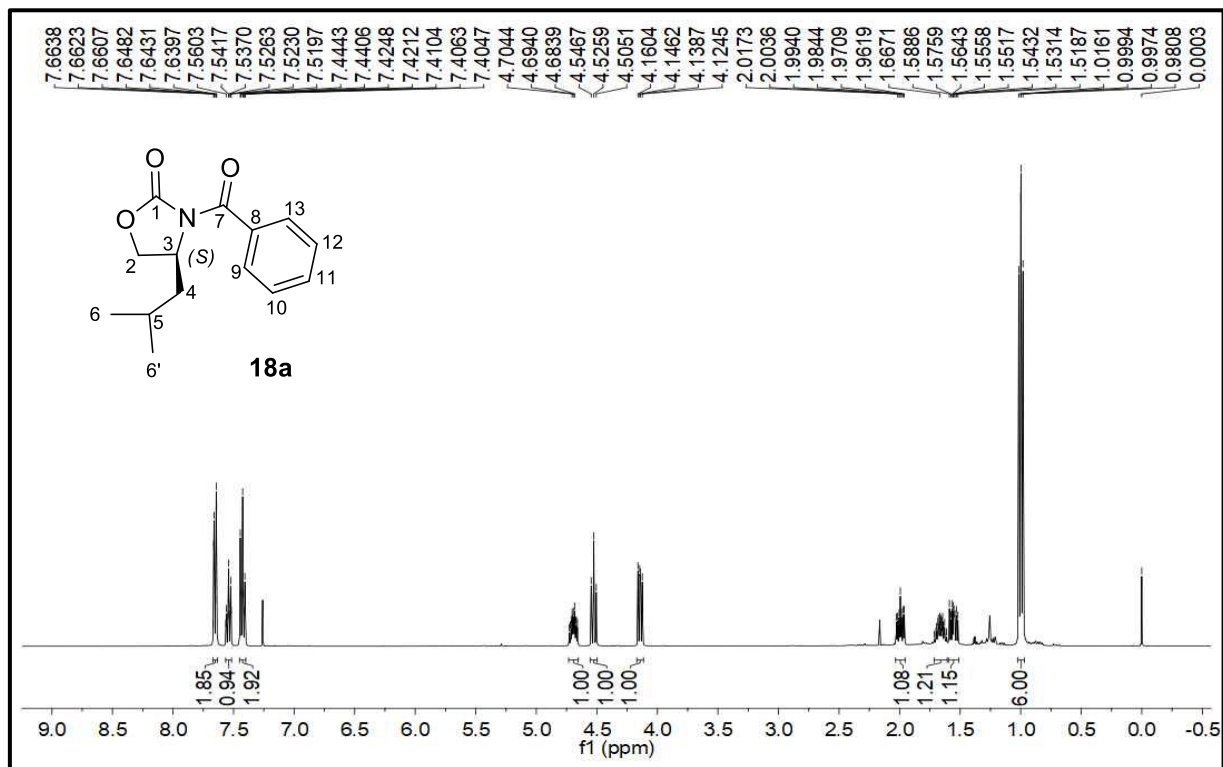


Figura S4 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do derivado **17b**.



**APÊNDICE D - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT-135 e IV das Oxazolidinonas 18-20(a-b).**

**Figura S15 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da oxazolidinona **18a**.**



**Figura S16 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da oxazolidinona **18a**.**

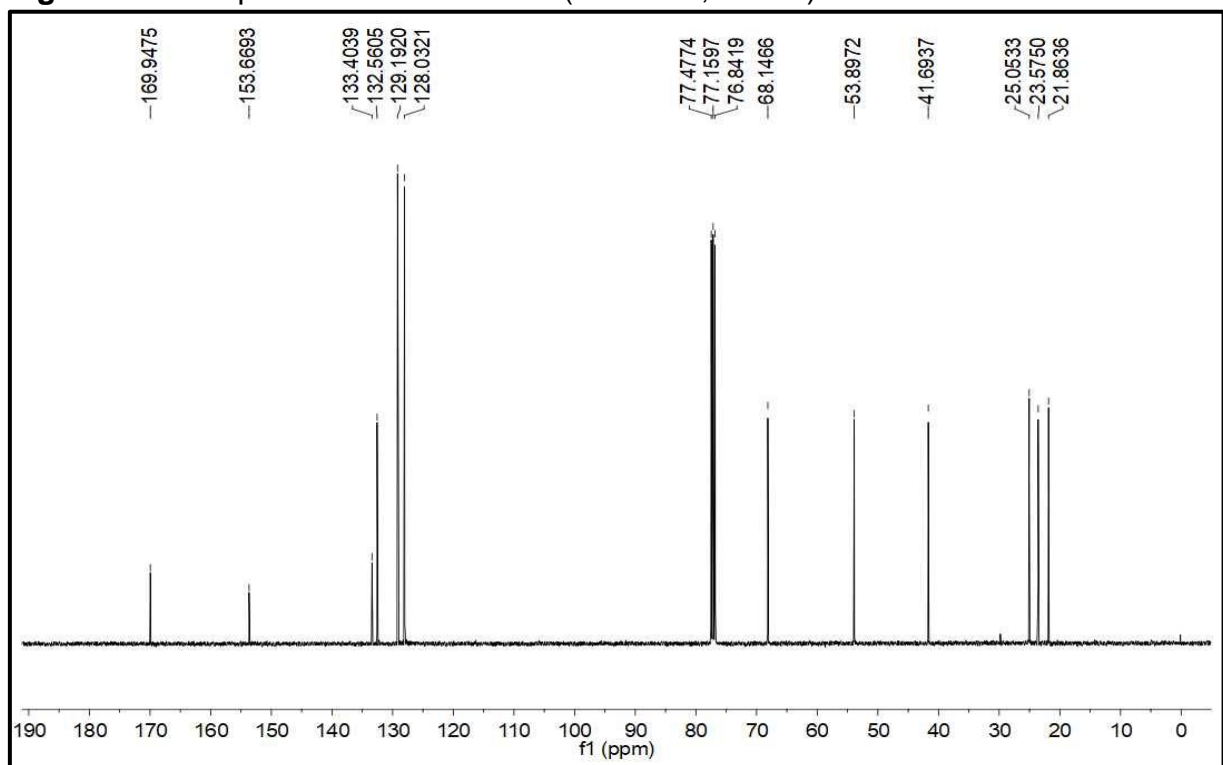


Figura S17 – Espectro na região do infravermelho da oxazolidinona **18a**.

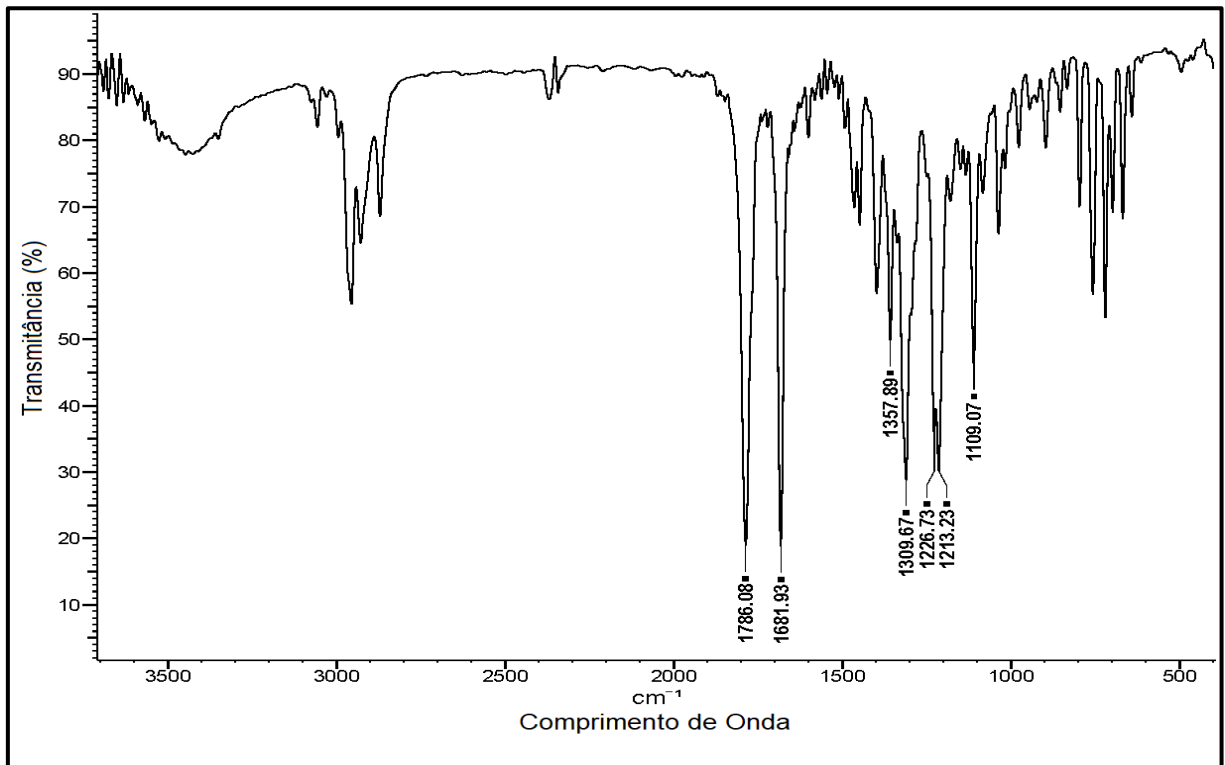


Figura S18 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da oxazolidinona **18b**.

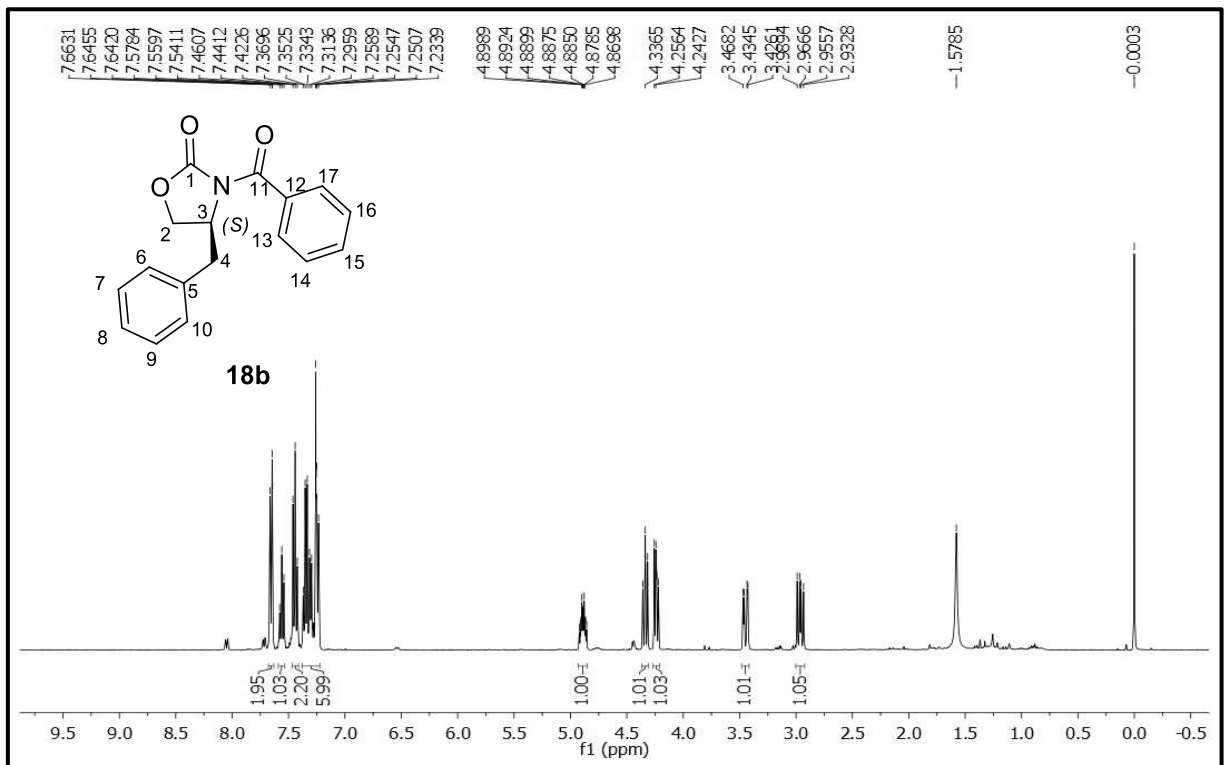


Figura S19 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da oxazolidinona **18b**.

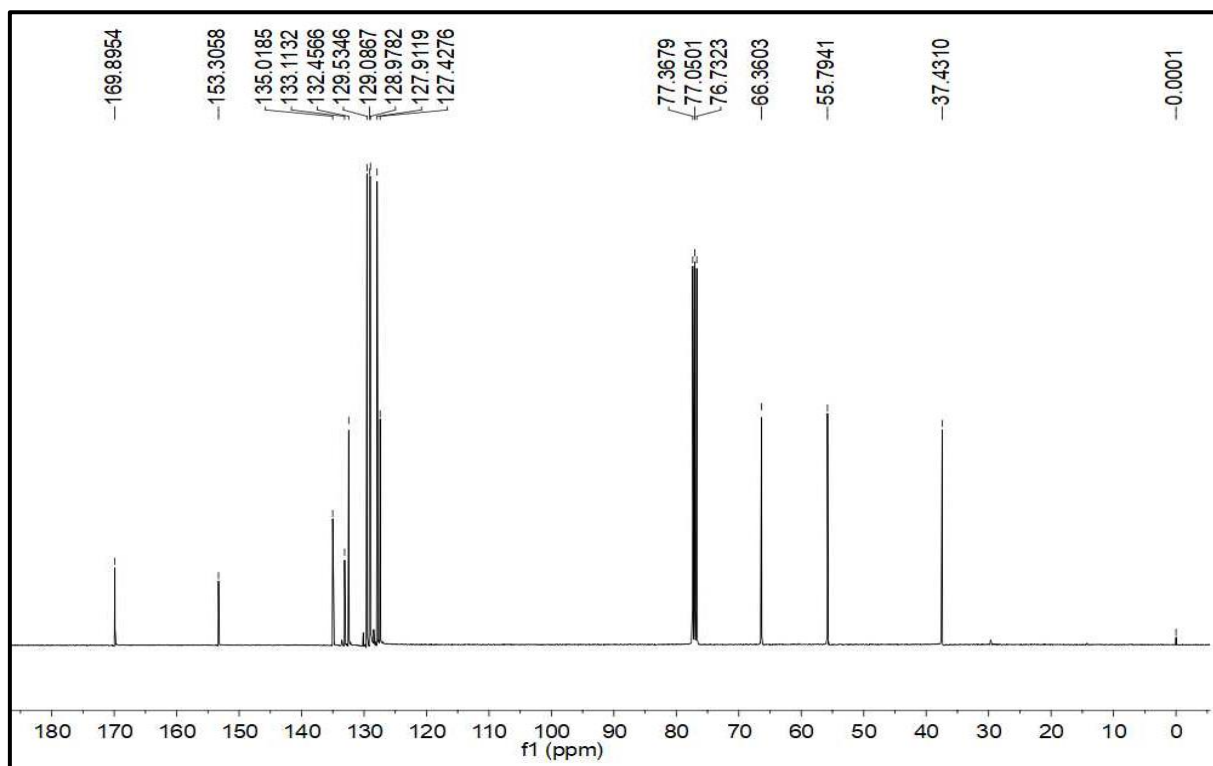


Figura S20 - Espectro de RMN de DEPT 135 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da oxazolidinona **18b**.

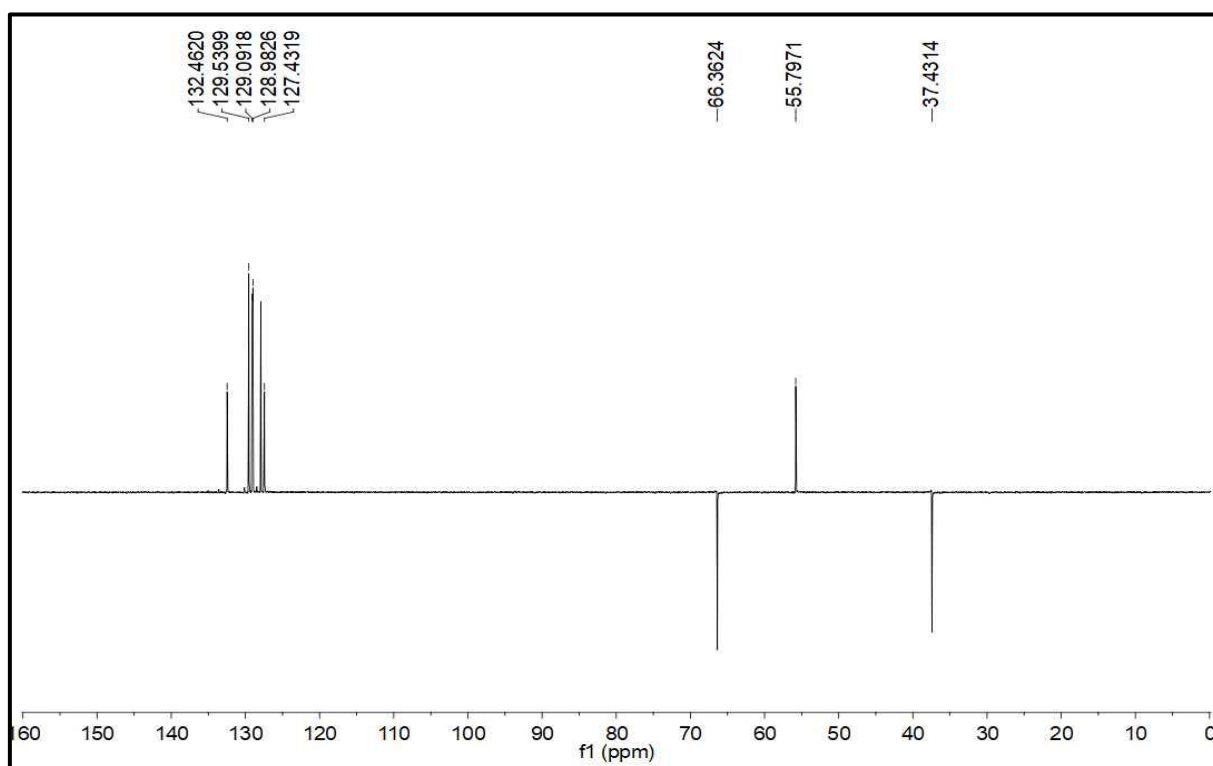


Figura S21 – Espectro na região do infravermelho da oxazolidinona **18b**.

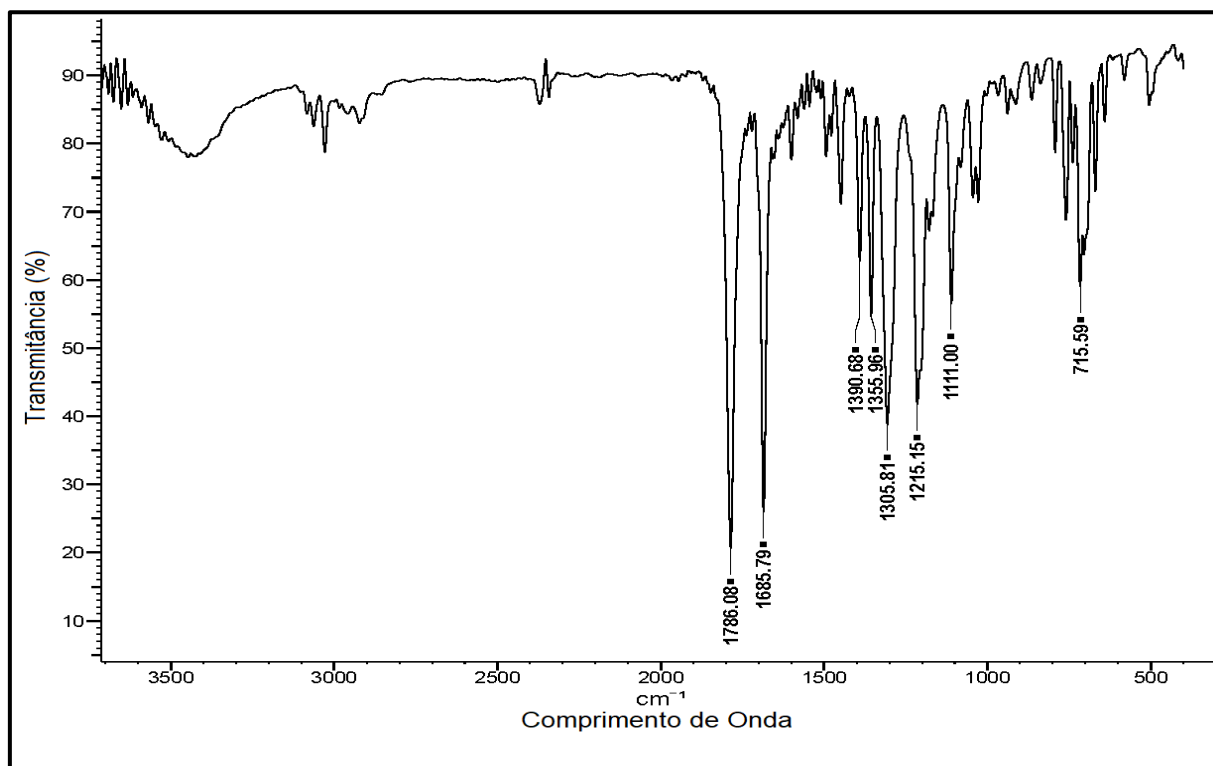


Figura S22 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da oxazolidinona **19a**.

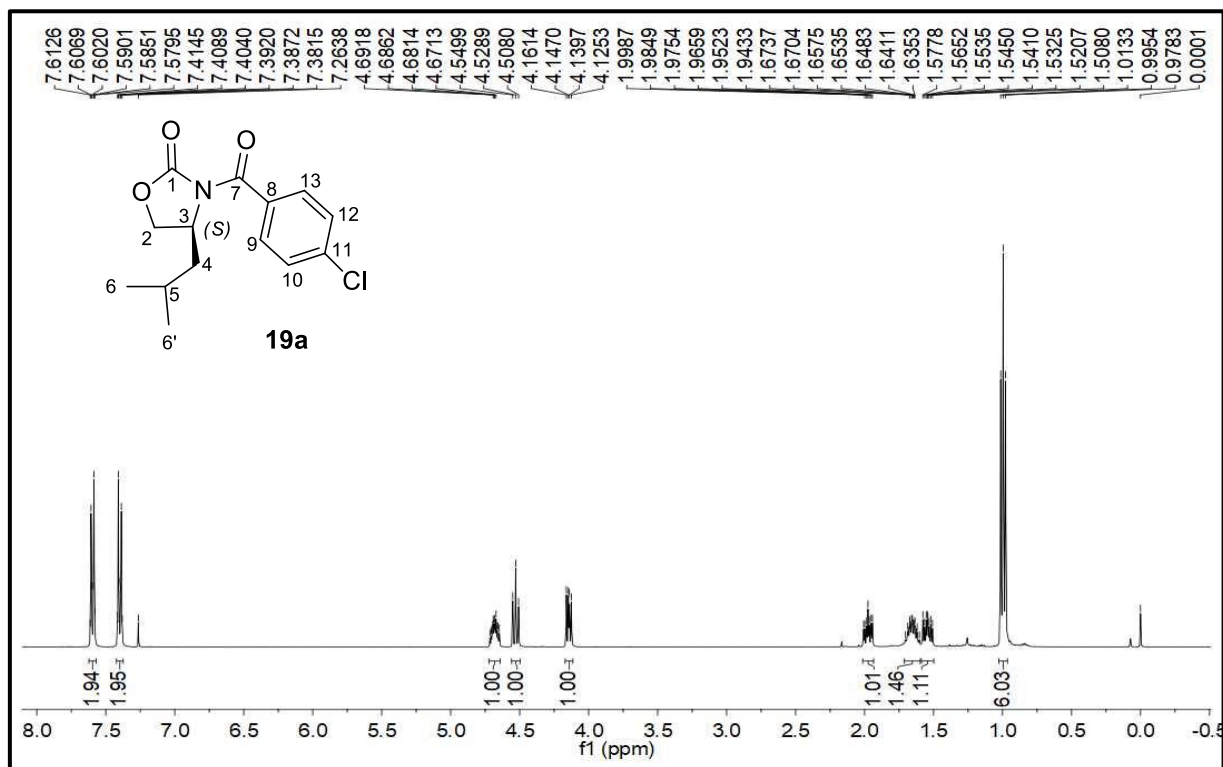


Figura S23 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da oxazolidinona **19a**.

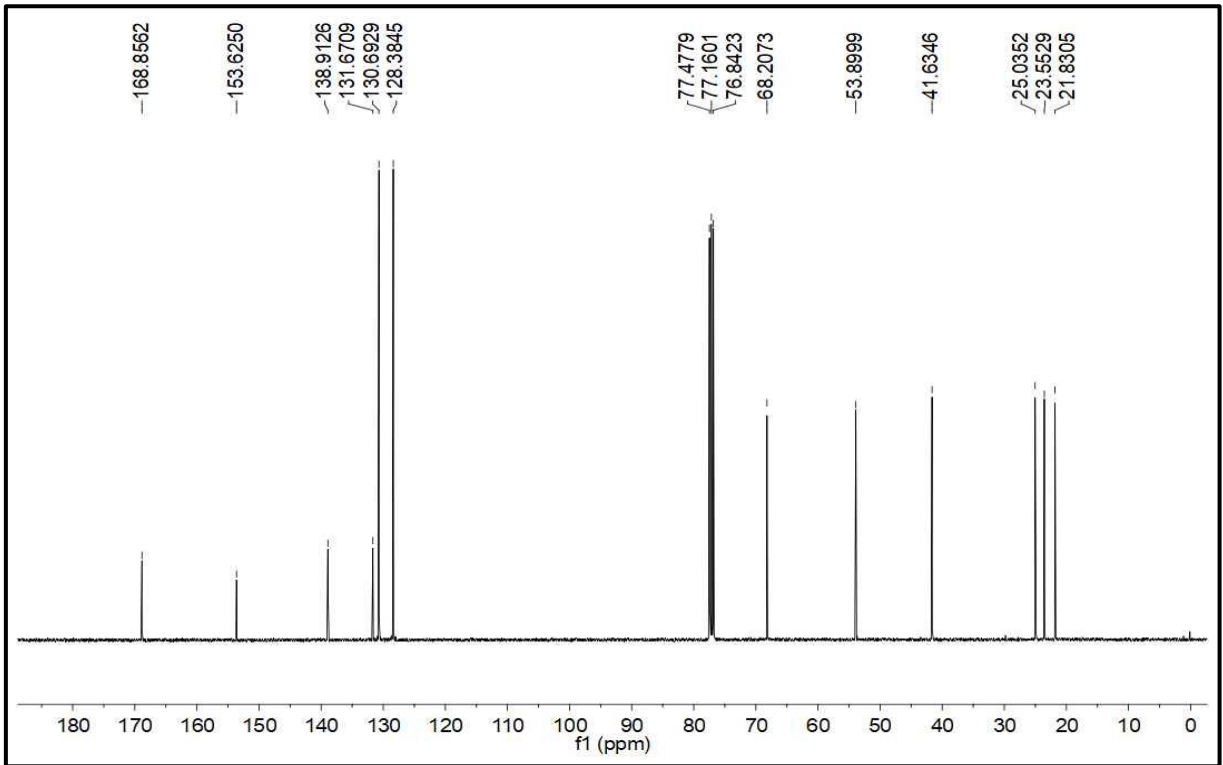


Figura S24 - Espectro de RMN de DEPT 135 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da oxazolidinona **19a**.

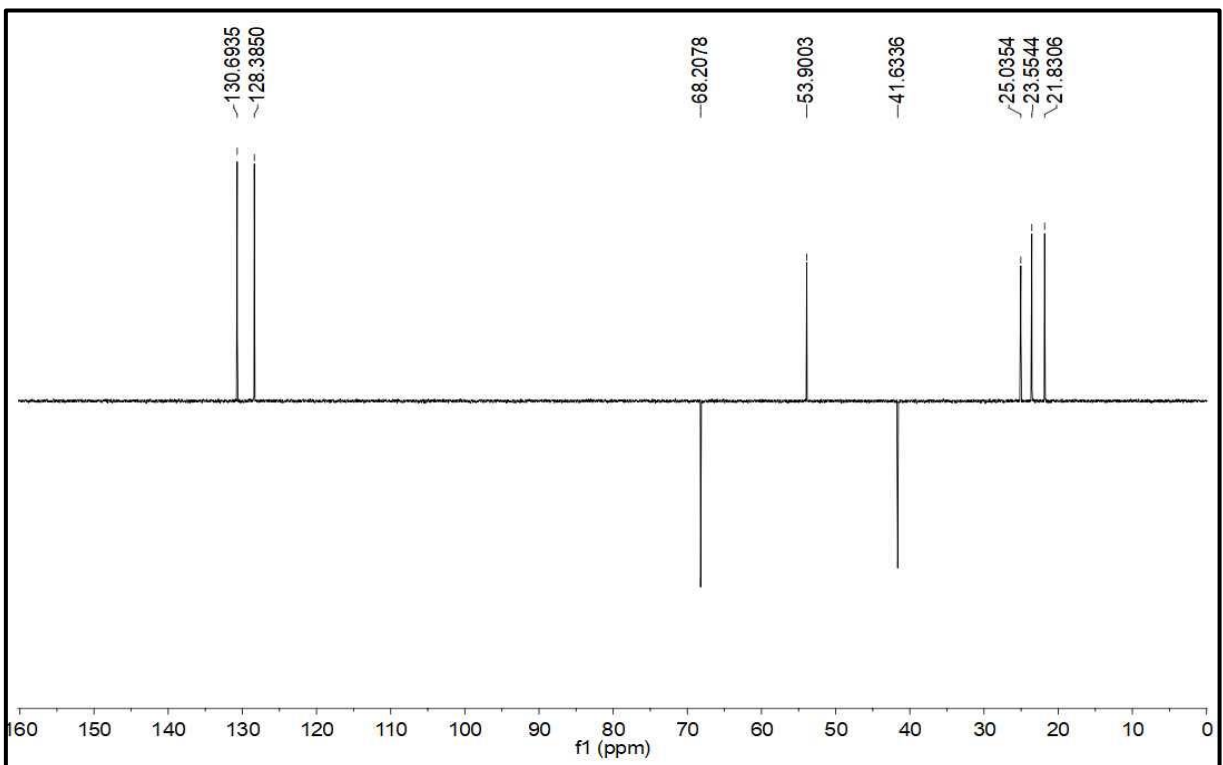


Figura S25 – Espectro na região do infravermelho da oxazolidinona **19a**.

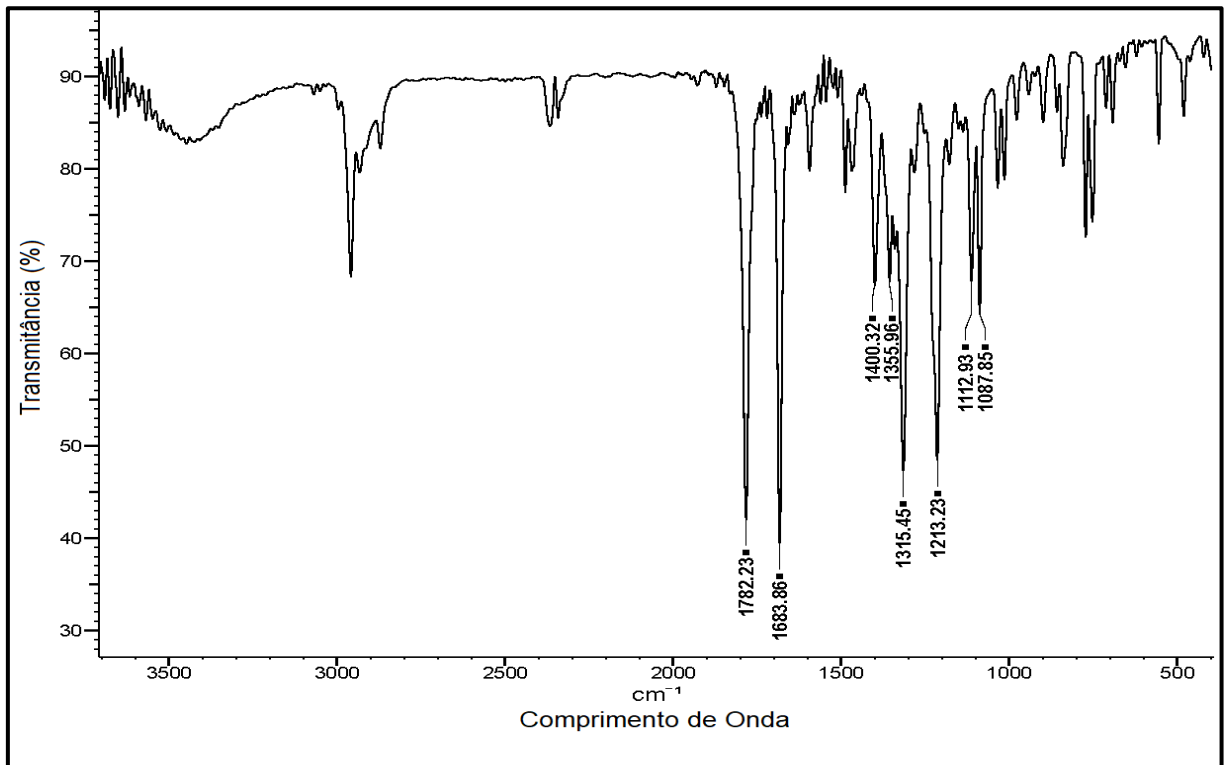


Figura S26 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da oxazolidinona **19b**.

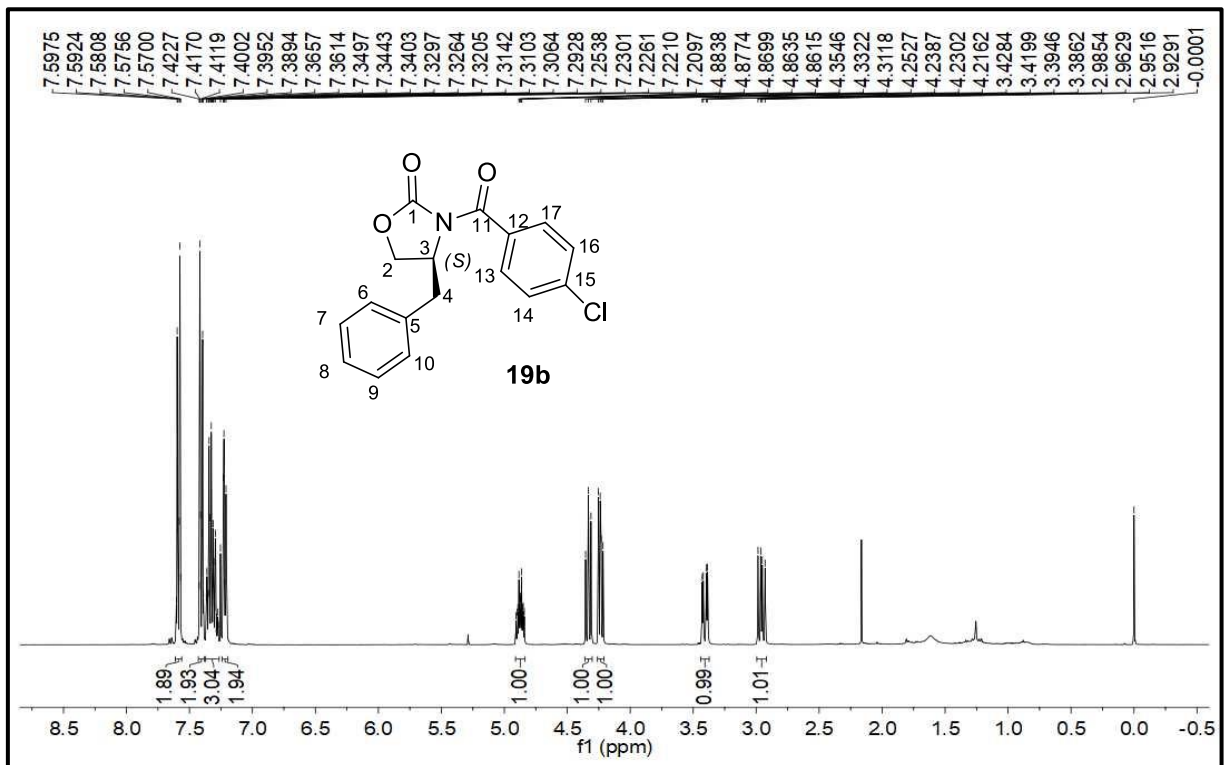


Figura S27 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da oxazolidinona **19b**.

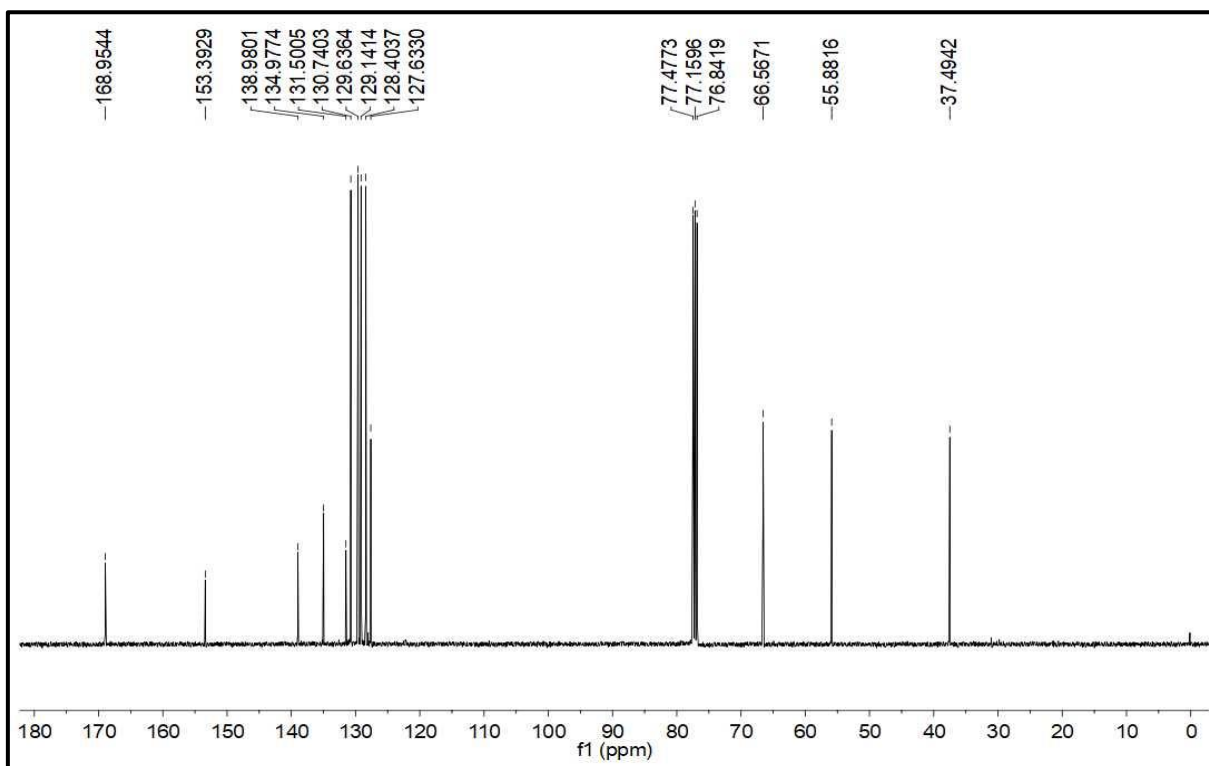


Figura S28 - Espectro de RMN de DEPT 135 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da oxazolidinona **19b**.

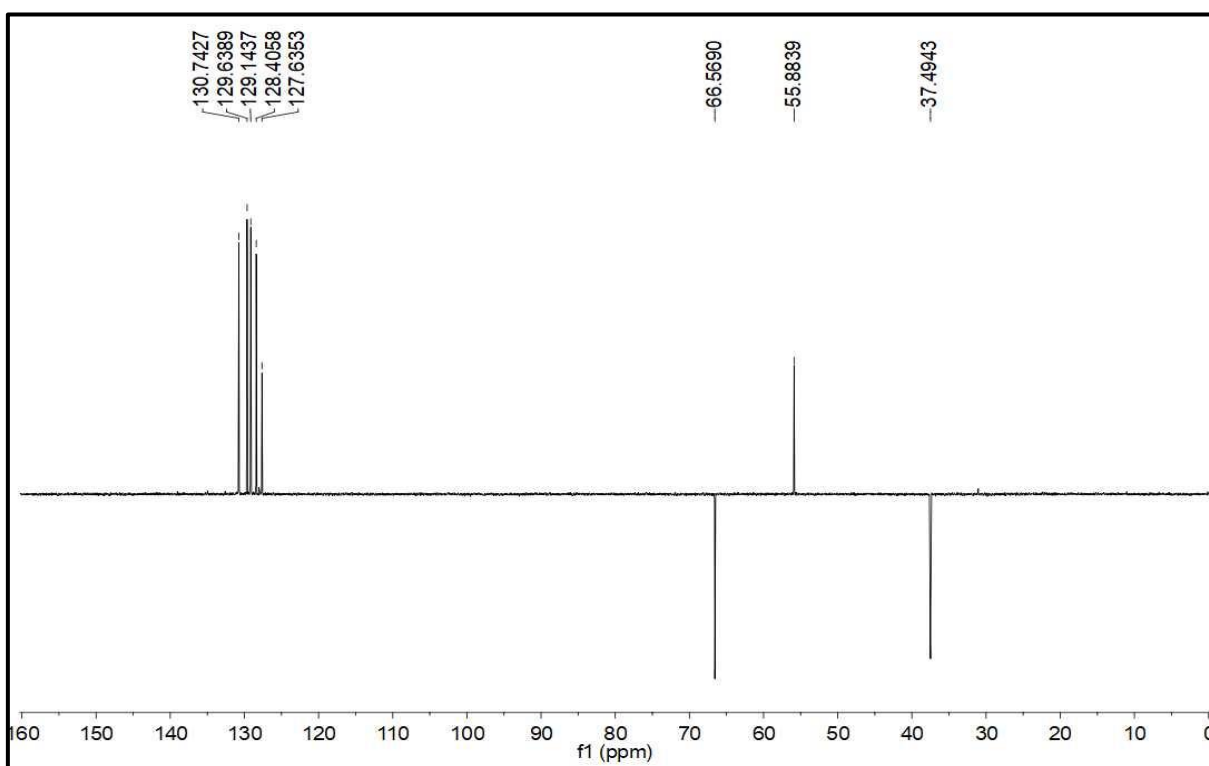


Figura S29 – Espectro na região do infravermelho da oxazolidinona **19b**.

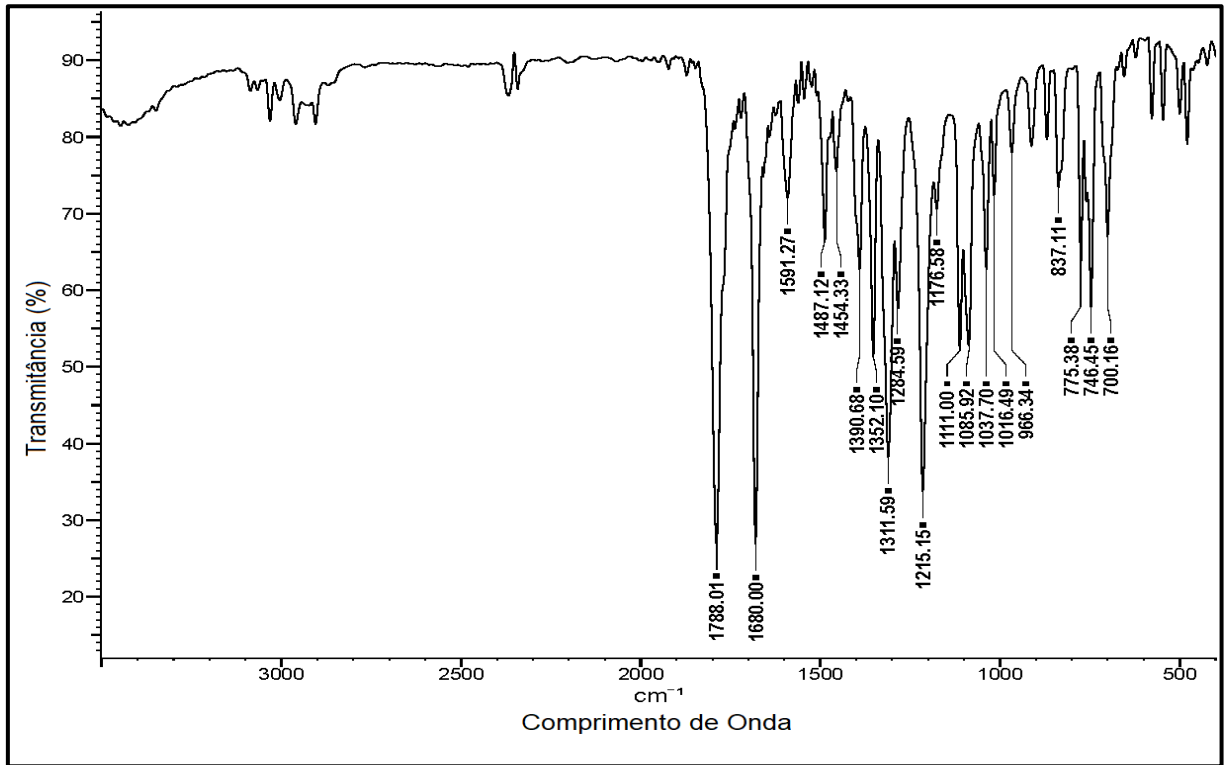


Figura S30 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da oxazolidinona **20a**.

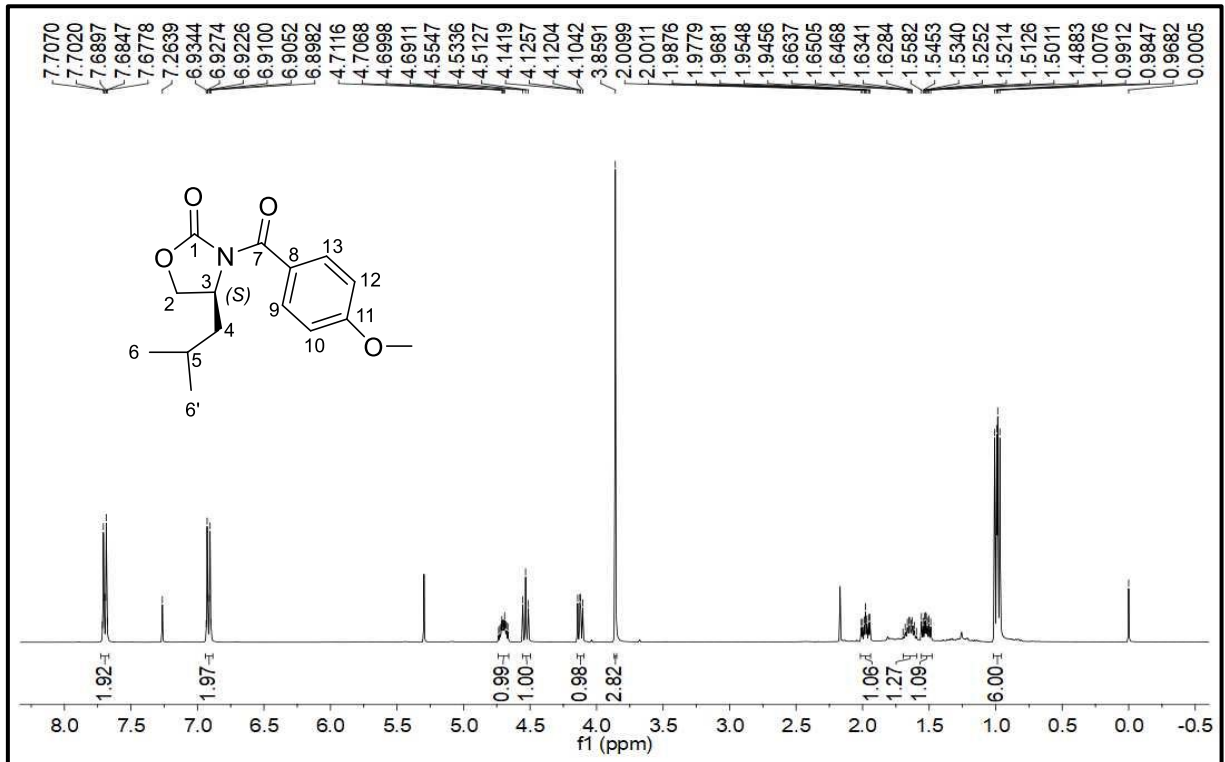


Figura S31 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da oxazolidinona **20a**.

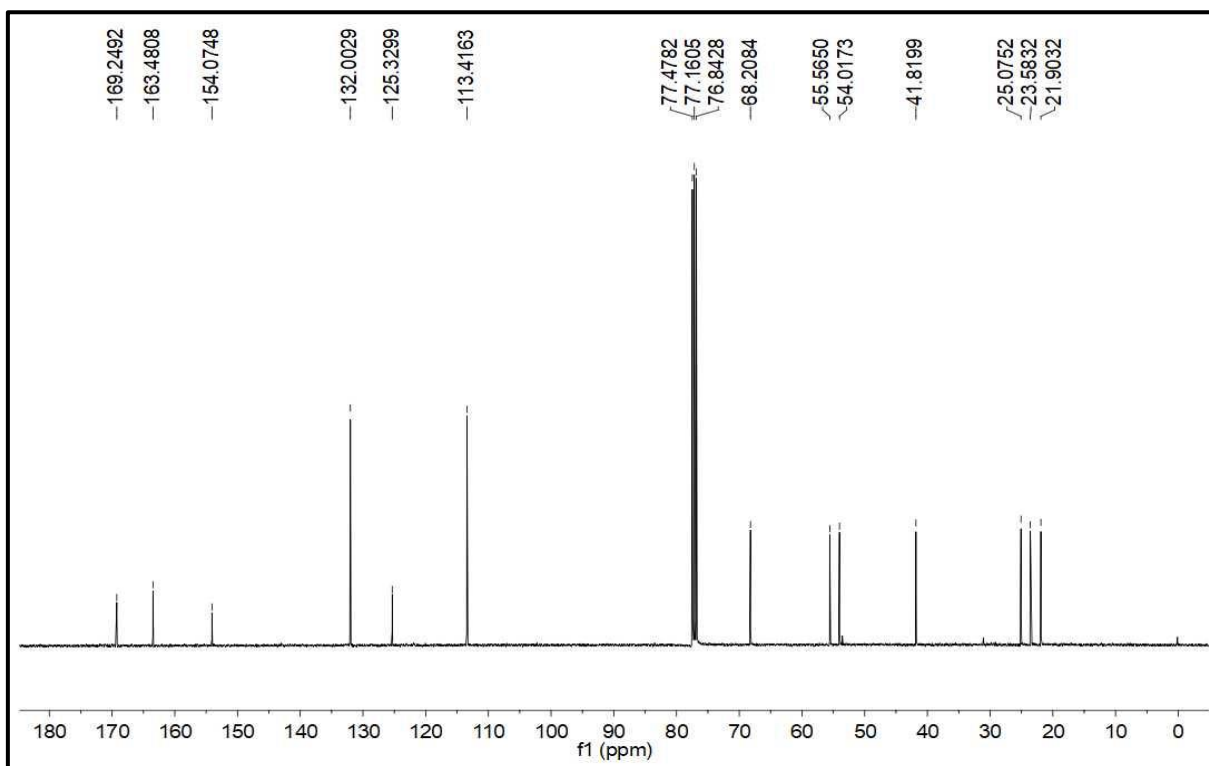


Figura S32 – Espectro na região do infravermelho da oxazolidinona **20a**.

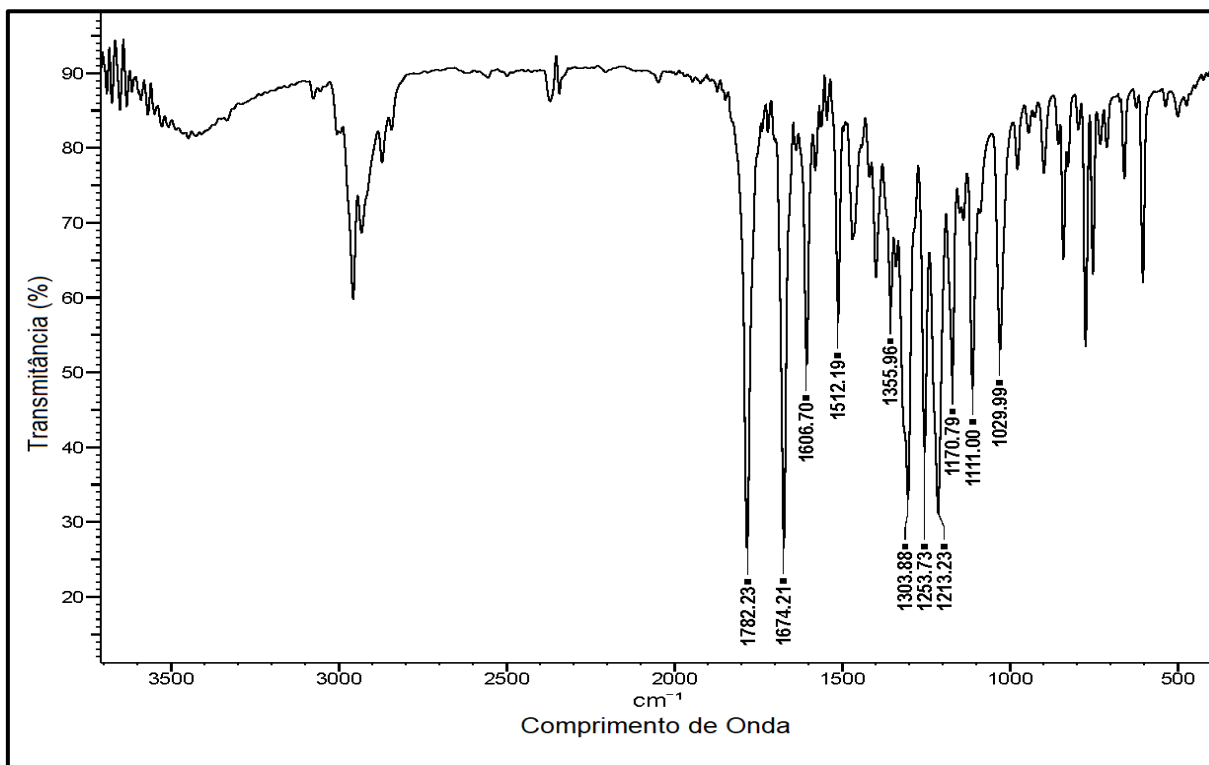


Figura S33 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da oxazolidinona **20b**.

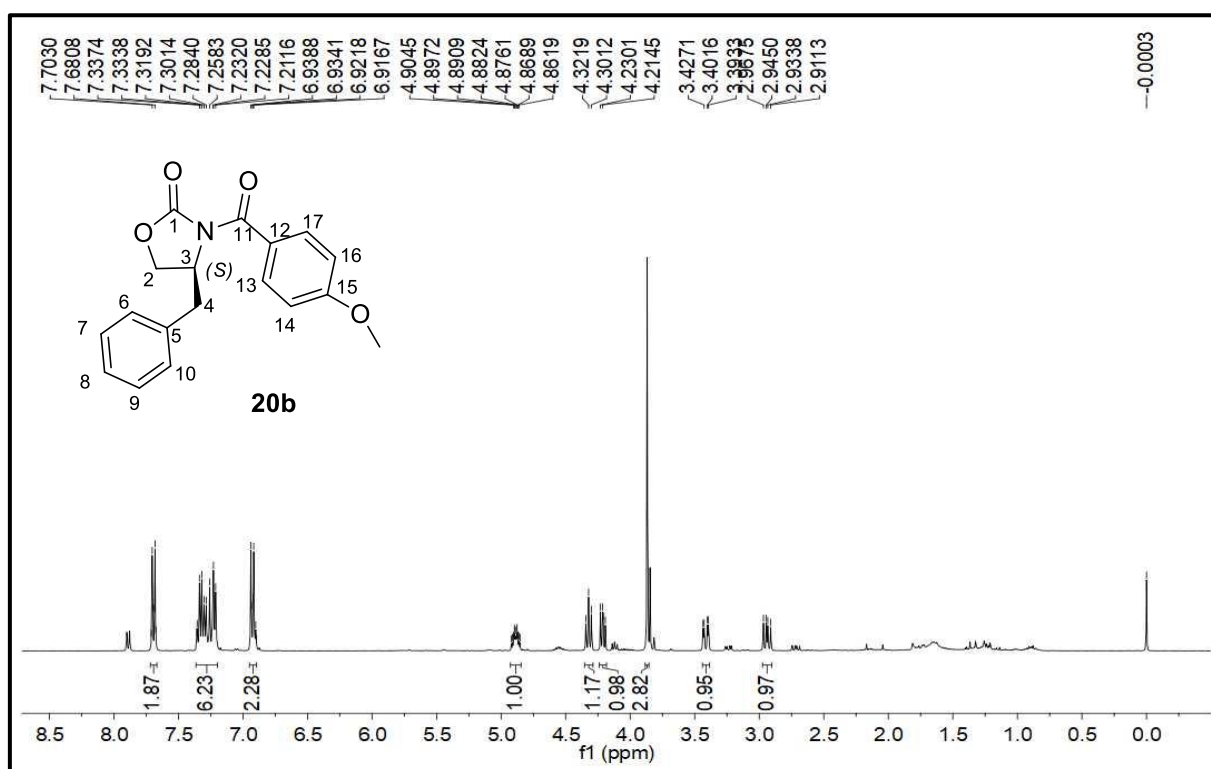
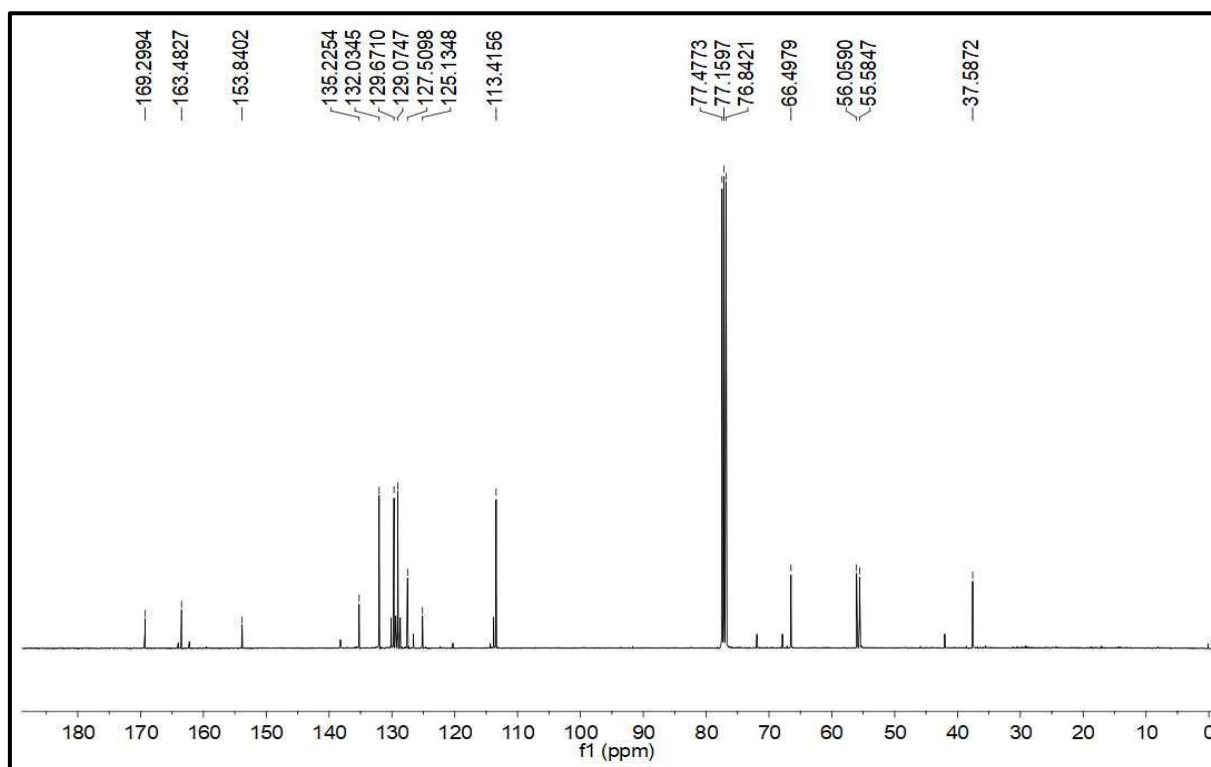
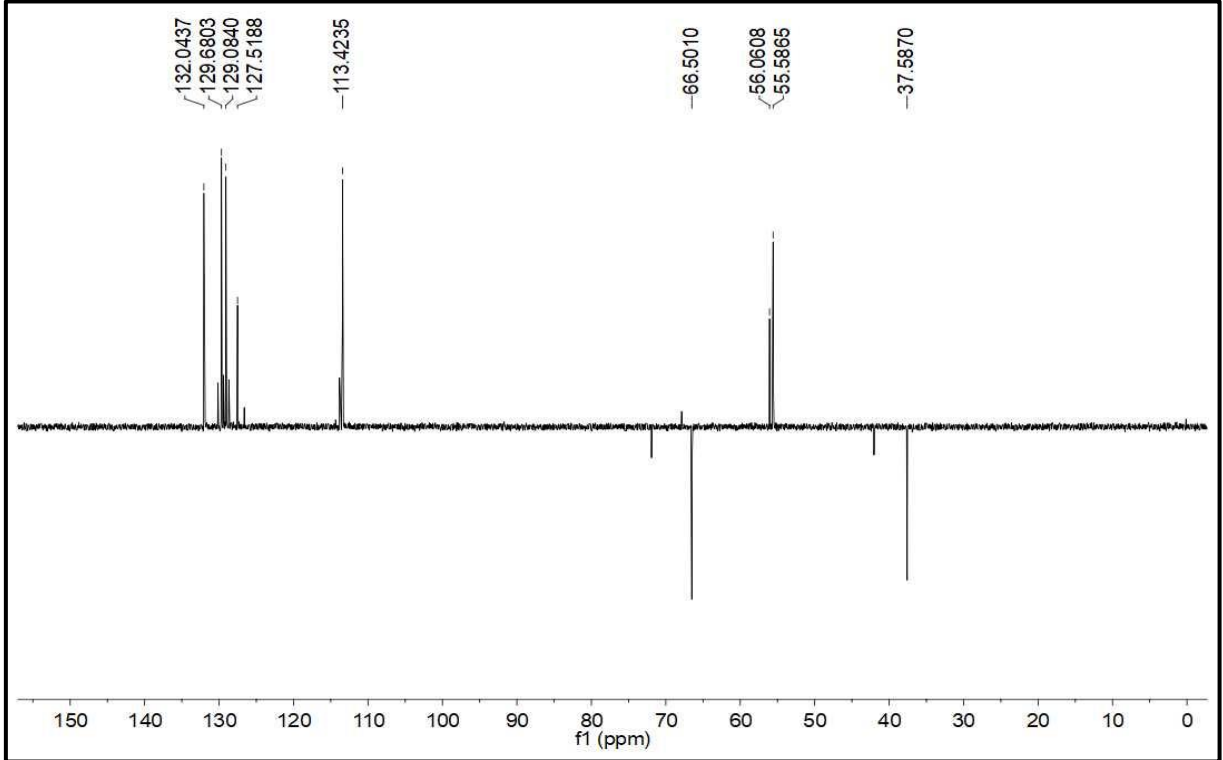


Figura S34 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da oxazolidinona **20b**.



**Figura S35** - Espectro de RMN de DEPT 135 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da oxazolidinona **20b**.



**Figura S36** – Espectro na região do infravermelho da oxazolidinona **20b**.

