VII EAITI 2017 — Encontro Anual de Iniciação Tecnológica e Inovação
Universidade Estadual de Ponta Grossa | 09 e 10 de novembro de 2017

SÍNTESE E AVALIAÇÃO ANTIMICOBACTERIANA DE OXAZOLIDINONAS

Wellington da Silva (PIBITI/Fundação Araucária/UEL), Marcelle L. F. Bispo (Co-orientadora), Alexandre Orsato (Orientador), orsato@uel.br.

Universidade Estadual de Londrina/Departamento de Química

Ciências Exatas e da Terra. Química. Química Orgânica. Síntese Orgânica.

Palavras Chave: *Oxazolidinonas, fármacos, tuberculose, síntese.*

Resumo

Síntese de novas oxazolidinonas a partir do aminoácido fenilalanina (*L* e *D/L*) com potencial atividade contra a tuberculose. Nesse trabalho, os intermediários **2a**, **2b**, **3a**, **3b**, **3c**, **3d** e **5a** das oxazolidinonas foram sintetizados em bons rendimentos (com exceção de **5a**).

Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa grave causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*[1], que somente no ano de 2014, ocasionou a morte de cerca de 1,5 milhão de pessoas. Portanto, é de extrema urgência o desenvolvimento de novos fármacos capazes de combater essa doença. Devido ao grande potencial frente ao *M. tuberculosis* apresentado pelas oxazolidinonas Linezolida e Sutezolida, o objetivo desse trabalho é obter uma série de oxazolidinonas a partir dos aminoácidos *L* e *D*/L-fenilalanina, que serão posteriormente avaliadas *in vitro* frente ao *M. tuberculosis*.

Material e Métodos

Para a síntese dos ésteres metílicos **2a** e **2b**, foram adicionados os respectivos aminoácidos a uma mistura reacional contendo cloreto de tionila e metanol. A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 1h.
As substâncias **3a**, **3c**, **3b** e **3d** foram obtidas após 24 h de reação, sendo que no caso das duas primeiras, foi adicionado solução saturada de $NaHCO_3$ seguido da adição de cloroformiato de benzila ao material de partida. Enquanto que nas duas últimas, a reação aconteceu em um meio contendo tetrahidrofurano, trietilamina e dicarbonato de di-terc-butila. Na síntese de **5a**, trocou-se a atmosfera de um balão de fundo redondo contendo **3a**, adicionou-se THF seco e resfriou-se a mistura a 0 ºC. Então, adicionou-se a substância **4a** (recém-preparada com 2-bromobutano, magnésio metálico e esferas de iodo em THF) e retirou-se o banho de gelo, mantendo-se a reação à temperatura ambiente por 44h sob agitação.

Resultados Obtidos

A rota sintética proposta para a preparação da série de oxazolidinonas (**6a-d**) está representada na **Figura 1**. Até o presente momento, foram sintetizadas as substâncias **2a**, **2b**, **3a**, **3b**, **3c**, **3d** e **5a**. Iniciou-se a rota sintética com a preparação dos aminoésteres **2a-b**, que foram obtidos puros na forma de sólidos brancos em rendimentos quantitativos, sendo então caracterizados por ponto de fusão [p.f. experimental: 154-158ºC e 155-158ºC (corrigidos)], que são condizentes com a literatura.[2]

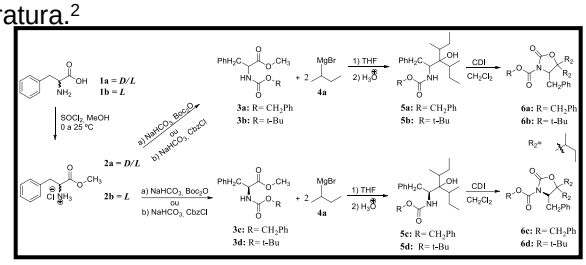


Figura 1. Rota sintética para a obtenção das oxazolidinonas (**6a-d**).

Posteriormente, realizou-se a síntese das substâncias **3a**, **3b**, **3c** e **3d,** que foram obtidas como produtos impuros e, portanto, foram purificadas por cromatografia em coluna [**3a** e **3b** – isocrática: hexano/AcOEt (8:2); **3c** e **3d** – gradiente: hexano/acetato de etila], obtendo-se os produtos desejados em 84%, 50%, 44% e 54% de rendimento, respectivamente. Além disso, as substâncias **3a** e **3b** foram caracterizadas por RMN de ^{1}H, enquanto que **3c** e **3d** se encontram no aguardo de resultados. Na síntese do aminoálcool **5a**, não houve o consumo total do material de partida. Então, o produto foi purificado por cromatografia em coluna (gradiente: hexano/acetato de etila), obtendo-se um óleo transparente com 16 % de rendimento. Apesar do espectro de RMN de ^{1}H dessa amostra ter apresentado impurezas, foi possível identificar alguns sinais que eram esperados para a substância **5a**. Outras tentativas da obtenção de **5a**, bem como dos aminoálcoois **5b-d**, serão realizadas em breve.

Conclusão

Até o momento, foram sintetizadas as substâncias **2a**, **2b**, **3a**, **3b**, **3c**, **3d** e **5a** sendo que as substâncias **2a**, **2b**, **3a**, **3b**, **3c** e **3d** apresentaram bons rendimentos (100%, 97%, 84%, 50%, 44%, 54% respectivamente). Além disso, as substâncias **2a**, **2b**, **3a**, **3b** e **5a** foram caracterizadas por ponto de fusão ou RMN de ^{1}H.

Agradecimentos

A Fundação Araucária pela concessão da bolsa PIBIC e ao Laboratório Multiusuário de Espectroscopia - UEL pelos dados de RMN.

---

[1] Nogueira, A. F.; Facchinetti, V.; Souza, M. V. N. e Vasconcelos, T. R. A. *Rev. Bras. Farm.* **2012**, *93*, 3.
[2] Tandon, V. K.; Yadav, D. B.; Singh, R. V.; Chaturvedi, A. K. e Shukla, P. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5324.