



OBTENÇÃO DE ANTIMICROBIANO MALEIMIDA TERT-BUTIL PROTEGIDA

(Msc) Renato Filho da Silva Juvenal; Izabella Rabelo Pereira; (Dr) Egberto Munin; (Dr) Adjaci Uchoa Fernandes

Universidade Anhembi Morumbi

Engenharia Biomédica, Centro em Inovação Tecnologia e Educação (CITÉ),
São José dos Campos - SP, Brasil. Adjaci.fernandes@ulife.com.br

Introdução

As sínteses têm contribuído com a obtenção de novas moléculas, que são designados princípios ativos de novos fármacos, cujas atividades biológicas possibilitam o tratamento e cura de novas patologias ou substituição das que já existem, com menor custo e adversidade nos seus efeitos [1]. O anel de maleimida é o principal responsável pela potente atividade antimicrobiana da molécula, conferindo a capacidade única de alquilar grupos tiol nucleofílicos em enzimas e proteínas-alvo, mecanismo crucial para a sua função como agente biologicamente ativo de amplo espectro [2].

Objetivos

Sintetizar uma maleimida tert-butil protegida com ação antimicrobiana

Metodologia

Como reagente, foi utilizado Tert-Butil 4-aminobenzoate (Sigma-Aldrich) e anidrido maleico (Sigma-Aldrich). Ambos foram dissolvidos em éter etílico, filtrados compondo uma única solução reacional sob agitação por 20 minutos e em temperatura ambiente. Decorrido período, ocorreu formação de precipitado brando, o qual foi filtrado para a obtenção ácido amianico (ácido (Z)-4-((4-(tert-butoxicarbonil)fenil)amino)-4-oxobut-2-enoico). O composto foi mantido em dessecador por 24 horas. Na sequencia, o ácido amiânicco obtido, foi submetido ao meio reacional com anidrido acético/acetato de sódio, e mantido sobre agitação a 60° C por um período de 4h. Decorrido o período reacional, o meio foi vertido em uma solução de hidróxido de amônio (2 mol.L⁻¹) com gelo, sendo aferido em pH 11. Após a neutralização o produto foi extraídos com diclorometano. E o solvente eliminado por rotaevaporação a pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia em sílica gel 230-70 mesh, utilizando como eluente hexano: / acetato de etila (3:7, v/v).

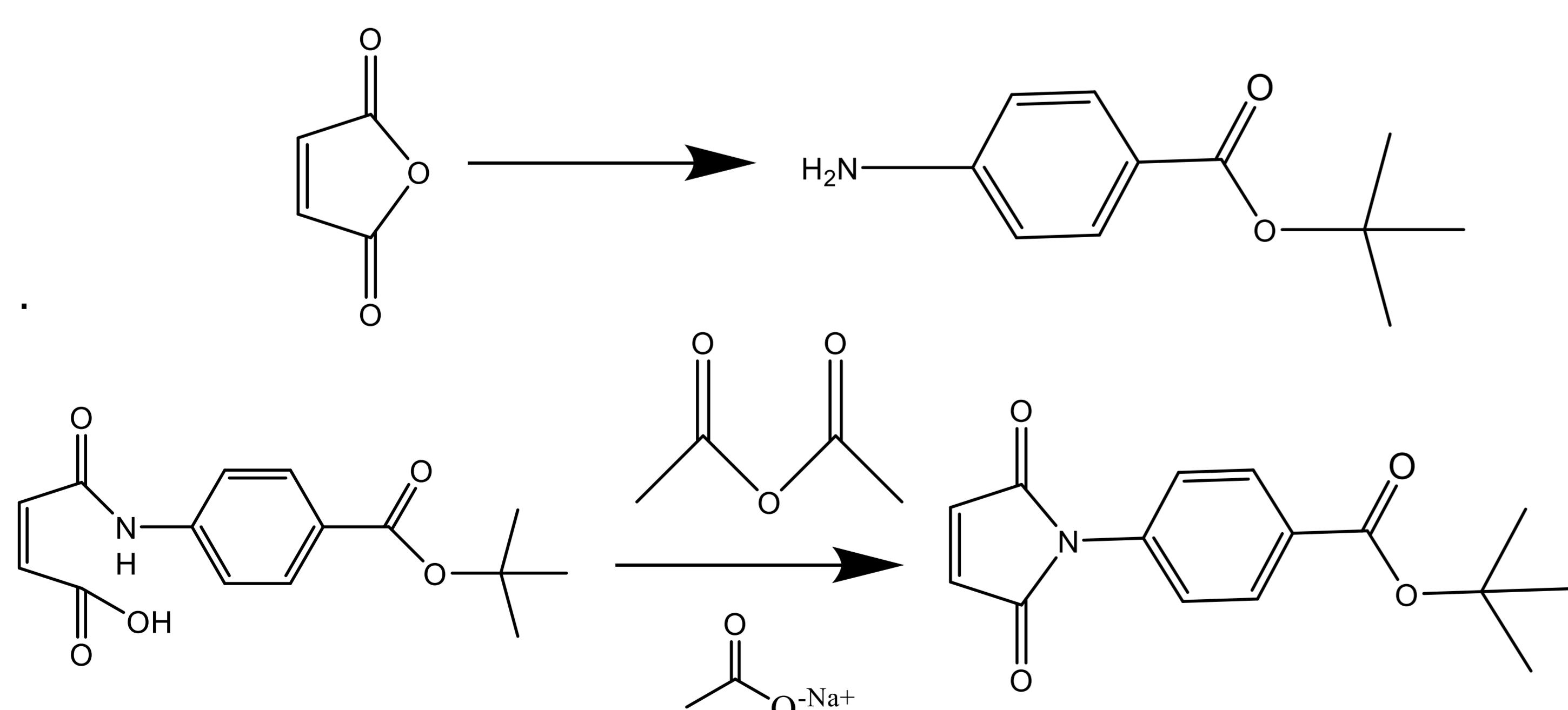


Figura 1. Rota sintética para a obtenção de tert-butil 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)benzoato, Fonte. Autores (2025).

A caracterização estrutural foi realizada por meio de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (¹H RMN). O espectro está apresentado na Figura 2.

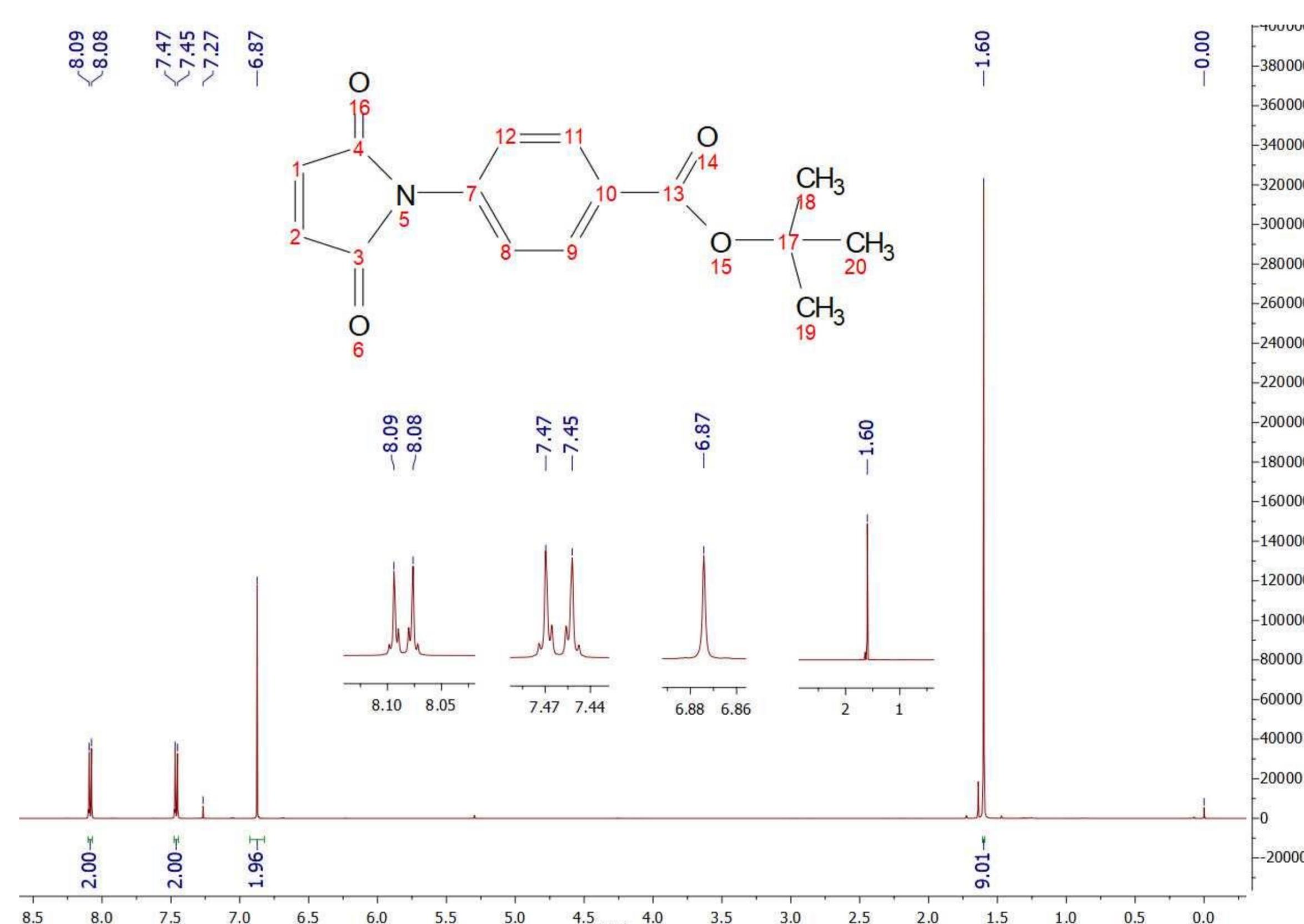


Figura 2: Espectro de ressonância magnética nuclear de Hidrogênio do tert-butil 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)benzoato, obtido em bruker 500 MHz, em CDCl₃ com deslocamento químico (δ) em ppm.

O espectro apresentou dois dubletes tripleteados em δ 8,10 e 7,45 ppm, cada sinal, integra para dois hidrogênios, e são referentes aos hidrogênios do anel benzênico. Na região de δ 6,87 ppm observou-se um singlete correspondente aos dois hidrogênios do anel de maleimida, seguido por um singlete em δ 1,60 ppm, integrando para nove hidrogênios, compatível com o grupo tert-butil do éster.

Conclusões

A rota sintética possibilitou a obtenção de um novo antimicrobiano, tert-butil 4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)benzoato. O qual posteriormente, será determinar sua atividade, e além disto, possibilita a inserção de grupos biodirecionadores, por remoção do grupo protetor tert-butil, e adição nucleofílica na carboxila.

Bibliografia

- Cechinel Filho, V.; et al. Aspectos químicos e potencial terapêutico de imidas cíclicas: uma revisão da literatura. *Química Nova*, v. 26, p. 230-241, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000200016>
- Rosenqvist, P.; et al. The role of the maleimide ring system on the structure-activity relationship of showdomycin. *European Journal of Medicinal Chemistry*. Volume 237, 5 July 2022, 114342. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114342>

Agradecimentos

Programa Institucional de Bolsas da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Center for Research on Redox Processes in Biomedicine (REDOXOME – CEPID-FAPESP, Processo 2013/07937-8), Central analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ-USP).