

SÍNTESE DE UMA MALEIMIDA PARA O COMBATE A RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

Sarah Santana Faustino Silva¹; Adjaci Uchoa Fernandes² (Dr.)

¹Universidade Anhembi Morumbi, sarah.santana524@gmail.com

²Universidade Anhembi Morumbi, adjaci@hotmail.com

RESUMO:

A terapia fotodinâmica (TFD) é um tratamento que combina luz visível, um fotossensibilizador (Fs) e oxigênio molecular para a induzir morte de um tecido, utilizado na medicina como procedimento de baixa toxicidade e minimamente invasivo ao organismo. Estudos recentes destacam a combinação da TFD com moléculas biologicamente ativas para a criação de pró-fármacos no combate a resistência antimicrobiana (RAM) como as maleimidas que possuem propriedades hidrofóbicas que facilitam a travessia da membrana e atuam a nível enzimático podendo inibir vias metabólicas bacterianas. Diante da necessidade irromper a RAM, surge a demanda para a síntese de novas estruturas mais eficazes. O presente estudo objetivou sintetizar uma maleimida pelo mecanismo reacional de substituição nucleofílica para futura derivação covalente com Fs. O produto foi purificado por extração líquido-líquido e métodos de cromatografia, sendo a estrutura confirmada por ressonância magnética nuclear de prótons. A reação apresentou um rendimento global de 24,81%.

PALAVRAS-CHAVE:

Terapia fotodinâmica, maleimidas, resistência microbiana.

INTRODUÇÃO:

A terapia fotodinâmica (TFD) é um procedimento de morte celular induzido pela combinação da luz visível, um fotossensibilizador (Fs) e oxigênio molecular, utilizado na medicina no tratamento de cânceres e outras enfermidades caracterizado como procedimento de baixa toxicidade e minimamente invasivo ao organismo (Linares *et al.*, 2022). Na literatura, destaca-se o estudo de Uchoa e Trindade (2020) que realizaram derivações covalentes de Fs com compostos que possuem aplicações biológicas e farmacêuticas, como as maleimidas para o desenvolvimento de novas estruturas capazes de múltiplas funções, como o combate a resistência antimicrobiana (RAM).

As maleimidas são utilizadas no combate as bactérias devido a presença de um anel imida e a fórmula genérica -CO-N(R)-CO- conferindo a característica

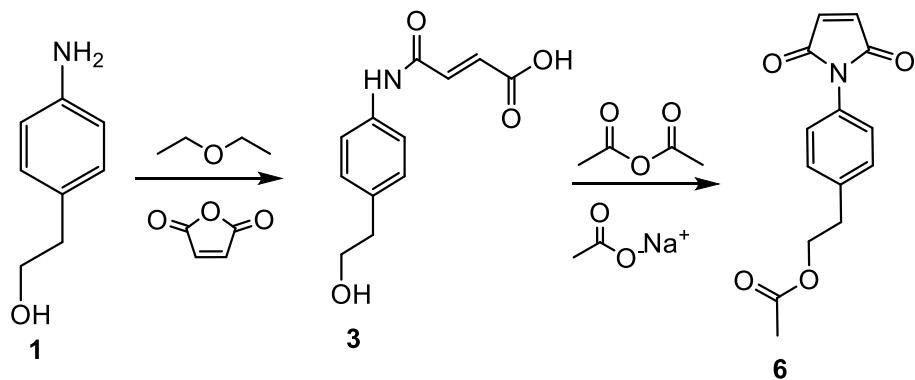


hidrofóbica à estrutura, viabilizando a inserção e permeabilidade de membranas (Ma *et al.*, 2022). Além disso, se ligam de forma irreversível ao grupo tiol presentes em tioproteínas desses microrganismos (Lahnsteiner *et al.*, 2020).

Diante da necessidade de síntese de novas moléculas para irromper a RAM, o presente estudo objetivou sintetizar uma maleimida pela reação de substituição nucleofílica para futura derivação com Fs, uma vez que a união dessas substâncias com a TFD é dita como inovadora.

MÉTODOS

O composto **1** (2-(4-aminofenil)etanol) foi dissolvido em éter etílico e adicionado anidrido maleico para a obtenção do composto **3** (ácido (E)-4-((4-(2-hidroxietil)fenil)amino)-4-oxobut-2-enóico). Em seguida, o composto **3** foi aquecido a 70 °C com agitação por 12 horas, em uma solução de anidrido acético/acetato de sódio, para a obtenção do composto **6** (4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)fenetil acetato). O processo análogo de sínteses está publicado (Magalhães *et al.*, 2019), e apresentado no **Esquema 1**.



Esquema 1 – Rota sintética.

O desenvolvimento deste trabalho contou com as instalações e equipamentos do Centro de Inovação, Tecnologia e Educação (CITÉ) e do laboratório do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ-USP). Os reagentes utilizados foram de alto grau de pureza (P. A.) próprios para síntese química, adquiridos da Sigma-Aldrich®, Synth® e NEON® sem prévia purificação ou tratamento adicional.



RESULTADOS E DISCUSSÕES:

O composto **3** apresentou a característica de precipitado de coloração amarela, sendo purificado por cromatografia em coluna de sílica (CCS) utilizando CHCl₃: CH₃OH, 1:1 como fase móvel. Após sua reação com a solução de anidrido acético/acetato de sódio, o composto **6** produzido apresentou a característica de líquido viscoso de coloração vermelha. Em seguida, o composto **6** foi purificado por extração líquido-líquido, sendo CHCl₃ utilizado como solvente extrator e por CCS sendo CH₂Cl₂ aplicado como fase móvel.

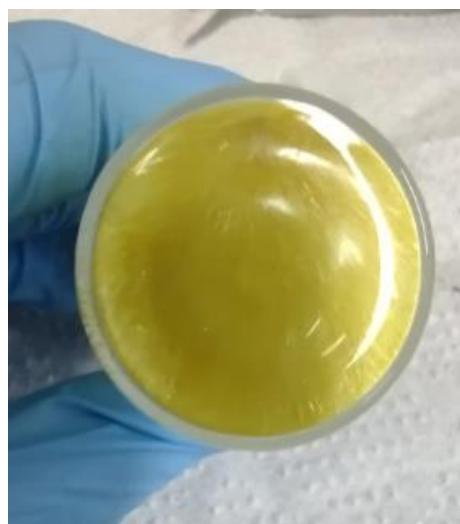


Figura 1 – Maleimida sintetizada.

O composto **6** após purificação apresentou a característica de formação de cristais amarelos em formato de agulhas (**Figura 1**), representando um rendimento de 24,81%. A confirmação da estrutura foi realizada por caracterização de ressonância magnética nuclear de prótons.

CONCLUSÕES:

Neste estudo, foi obtido composto **6** (4-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)fenetil acetato), com rendimento de 24,81%. Esta nova molécula terá sua atividade antimicrobiana estudada e será utilizada no desenvolvimento de novos fotossensibilizadores conjugados a fármaco.



REFERÊNCIAS

UCHOA, A. F; TRINDADE, A. C. Synthesis of N-substituted Maleimides Potential Bactericide. In: **XXVII Brazilian Congress on Biomedical Engineering**, 2020, Vitória. Proceedings of CBEB 2020, 2020. v. 83.

MA, Zhi *et al.* Maleimide structure: a promising scaffold for the development of antimicrobial agents. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 24, n. 1, p. 1-14, 2022.

LAHNSTEINER, Marianne *et al.* Improving the stability of maleimide–thiol conjugation for drug targeting. **Chemistry—A European Journal**, v. 26, n. 68, p. 15867-15870, 2020.

LINARES, Irwin AP *et al.* Cytotoxicity of structurally-modified chlorins aimed for photodynamic therapy applications. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 425, p. 113647, 2022.

FOMENTO

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 e com os insumos do projeto PIPE/FAPESP 2019/16380-3.

