

Vo1, No.1, 2026 - Abril

**REVISTA  
ATHENA LATINHO-AMERICANA**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA PENICILINA  
VIA ROTA ANIDRA**

Viviane Mallmann

**Revista Athena Latino-Americana**

**DOI: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX**

**ISSN: XXXX-XXXX**

<sup>1</sup>UEMS – Professora Doutora pela Universidade Estadual do Mato Grosso do Sul

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1707-1177>

**CORREO:** [dravivianemallmann@gmail.com](mailto:dravivianemallmann@gmail.com)

Vo.1, No.1, 2026 - Abril

# SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA PENICILINA VIA ROTA ANIDRA

Doutora Viviane Mallmann



PERIÓDICO CIENTÍFICO INDEXADO INTERNACIONALMENTE

ISSN  
International Standard Serial Number  
XXXX-XXXX  
[www.athena-latino-americana.com](http://www.athena-latino-americana.com)

Editora e Revista  
Athena Latino-Americana  
CPF: 639.619.621-20  
Naviraí – Mato Grosso do Sul  
Rua: Botocudos, 365 – Centro  
CEP: 79950-000

## RESUMO

Padronizou-se e executou-se com sucesso a rota anidra para síntese da Penicilina G a partir de 6-aminopenicilânico (6-APA) e cloreto de ácido fenilacético. A reação foi conduzida em clorofórmio seco com piridina como base sequestrante de HCl, sob controle de temperatura (0–5 °C durante a adição do agente acilante) e atmosfera inerte desejável. Após agitação em gelo e posterior aquecimento ambiente, realizou-se lavagem sequencial (HCl 5%, água, solução salina), secagem com MgSO<sub>4</sub> e evaporação do solvente, obtendo-se a Penicilina G bruta. A manutenção de condições anidras foi crucial para preservar o anel β-lactâmico. A <sup>1</sup>H-RMN em DMSO-d<sub>6</sub> mostrou sinais compatíveis com Penicilina G intacta (próton β-lactâmico, NH amídico, sinais aromáticos e tiazolidínicos), sem evidência significativa de degradação. Os procedimentos e controles experimentais demonstraram viabilidade técnica da rota, fornecendo base sólida para otimizações de rendimento, pureza e escalonamento nas próximas etapas do projeto de doutorado.

## ABSTRACT

*Resumo: Padronizou-se e executou-se com sucesso a rota anidra para síntese da Penicilina G a partir de 6-aminopenicilânico (6-APA) e cloreto de ácido fenilacético. A reação foi conduzida em clorofórmio seco com piridina como base sequestrante de HCl, sob controle de temperatura (0–5 °C durante a adição do agente acilante) e atmosfera inerte desejável. Após agitação em gelo e posterior aquecimento ambiente, realizou-se lavagem sequencial (HCl 5%, água, solução salina), secagem com MgSO<sub>4</sub> e evaporação do solvente, obtendo-se a Penicilina G bruta. A manutenção de condições anidras foi crucial para preservar o anel β-lactâmico. A <sup>1</sup>H-RMN em DMSO-d<sub>6</sub> mostrou sinais compatíveis com Penicilina G intacta (próton β-lactâmico, NH amídico, sinais aromáticos e tiazolidínicos), sem evidência significativa de degradação. Os procedimentos e controles experimentais demonstraram viabilidade técnica da rota, fornecendo base sólida para otimizações de rendimento, pureza e escalonamento nas próximas etapas do projeto de doutorado.*

**Keywords:** Penicillin G; 6-Aminopenicillanic acid (6-APA); Anhydrous synthesis

## INTRODUÇÃO

No contexto do presente relatório semestral do Doutorado, a estratégia adotada envolve a síntese e purificação de um bloco estrutural precursor (2-fenilacetamida), seguido de sua conversão em cloreto de ácido fenilacético e posterior acilação do 6-APA para obtenção da Penicilina G sob condições anidras. A etapa descrita neste relatório corresponde à consolidação da metodologia de acilação controlada do 6-APA, empregando clorofórmio seco como solvente e piridina como base orgânica sequestrante de HCl, evitando a introdução de água no sistema e, consequentemente, prevenindo a abertura do anel β-lactâmico. A padronização dessa rota sintética representa etapa fundamental para os objetivos gerais do projeto, que visam não apenas a obtenção da Penicilina G a partir de intermediários previamente sintetizados, mas também o domínio das condições reacionais necessárias para futuras modificações estruturais e aplicações em síntese orgânica avançada. Assim, o desenvolvimento de uma metodologia anidra, reprodutível e quimicamente seletiva constitui avanço estratégico dentro da proposta de pesquisa.

## ROTEIRO DA SÍNTESE ANIDRA DA PENICILINA G

### Materiais e reagentes:

- 1,00 g de 6-APA;

- 0,87 g de cloreto de ácido fenilacético (5,1 mmol);
- 0,45 mL de piridina (5,56 mmol);
- 10 mL de clorofórmio seco (CHCl<sub>3</sub>);
- Banho de gelo
- Funil de separação, balão de fundo redondo, agitador magnético.

### Procedimento passo a passo:

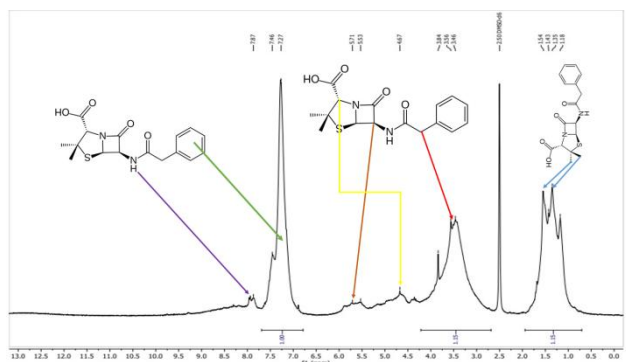
1. Foi dissolvido 1,00 g de 6-APA em 5 mL de clorofórmio seco, em balão seco sob atmosfera inerte ou tampado.
2. Em seguida, foi adicionado 0,45 mL de piridina lentamente com agitação; a mistura não ficou completamente homogênea sendo resfriada a 0 °C (banho de gelo).
3. Separadamente, foi dissolvido 0,87 g de cloreto de ácido fenilacético (recém preparado) em 5 mL de clorofórmio seco; esta solução foi adicionada gota a gota à mistura contendo o 6-APA + piridina, mantendo a temperatura abaixo de 5 °C, o procedimento durou entre 30–60 min, com agitação constante.
4. Após completada toda a adição, a mistura foi mantida sob agitação por 2 horas em gelo, e depois mais 1 hora à temperatura ambiente.
5. Para a procedimento de lavagem e neutralização, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação e lavada com:
  - 10 mL de solução de HCl 5% (para remover piridina e seu sal);
  -

10 mL de água destilada; • 10 mL de solução salina (NaCl saturado).

6. O procedimento de secagem da fase orgânica foi realizada com sulfato de magnésio anidro (MgSO<sub>4</sub>). 7. Por fim, a fase orgânica foi filtrada e o solvente (clorofórmio) foi evaporado sob vácuo. 8. O resíduo obtido é penicilina G bruta. Notas importantes

- A reação precisa ser anidra para evitar destruição do anel β-lactâmico.
- A piridina neutraliza o HCl formado sem introduzir água;
- O uso de atmosfera inerte é opcional, mas desejável para maior rendimento;
- A recristalização pode ser alcançada com etanol frio ou acetato de etila.

## CARACTERIZAÇÃO



ATRIBUIÇÃO DE SINAIS – <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) – PENICILINA G

Grupo / Próton	δ (ppm)	Observação
Aromáticos (Ar-H)	7,4 – 7,1	5H do anel fenila
NH da amida	~7,5	Sinal largo (br s)
H β-lactâmico	5,3 – 5,1	Próton chave do anel β-lactâmico
CH <sub>2</sub> benzílico (Ph-CH <sub>2</sub> -CO-NH)	4,3 – 4,0	2H; multiplete típico
CH (C-6 tiazolidina)	4,4 – 4,2	Próton do carbono ligado ao CO <sub>2</sub> H
CH / CH <sub>2</sub> do anel tiazolidina	3,8 – 3,0	Vizinhos a S e N
CH <sub>3</sub> (duas metilas)	1,5 – 1,1	6H; metilas do anel tiazolidina
DMSO (solvente)	2,50	Pico do solvente
OH do ácido	10 – 12	Geralmente não aparece (troca em DMSO)

O espectro de <sup>1</sup>H RMN em DMSO-d<sub>6</sub> da amostra sintetizada apresenta um padrão totalmente consistente com a estrutura da penicilina G.

O multiplete intenso entre 7,4–7,1 ppm (seta verde) corresponde aos cinco prótons aromáticos do anel fenila, enquanto o sinal largo em ~7,5 ppm (seta roxa) é atribuído ao próton do NH da amida –CO–NH–CH<sub>2</sub>–Ph, que conecta a cadeia fenilacética ao núcleo 6-aminopenicilânico. A presença clara desse NH demonstra que a ligação amida lateral permanece intacta, sem hidrólise.

Na região de campo baixo, observa-se um sinal desblindado em ~5,3–5,1 ppm (seta laranja), atribuído ao próton β-lactâmico, localizado no anel de quatro membros. Este sinal é característico de β-lactamas intactas; sua presença indica que o anel β-lactâmico não sofreu abertura.

Os sinais em ~4,3–4,0 ppm incluem o CH<sub>2</sub> benzílico (seta vermelha, Ph–CH<sub>2</sub>–CO–NH–), típico de grupos benzilamida, e o próton do carbono quiral C-6 do anel tiazolidina (seta amarela), ligado ao grupo carboxílico terminal. A região entre 3,8–3,0 ppm (setas azuis) corresponde aos demais prótons do anel tiazolidina (CH e CH<sub>2</sub> vizinhos ao S e ao N). Finalmente, os múltiplos entre 1,5–1,1 ppm (setas azuis nas metilas) são atribuídos às duas metilas do anel tiazolidina, compatíveis com CH<sub>3</sub> alifáticos.

A ausência de sinais bem definidos para o OH ácido (esperado em 10–12 ppm) é atribuída à troca prótica rápida em DMSO-d<sub>6</sub>, o que é comum para grupos carboxílicos. Em conjunto, o conjunto de deslocamentos químicos, integrações e padrões de multiplicidade confirma a presença da penicilina G com anel β-lactâmico e anel tiazolidina intactos e com a cadeia lateral fenilacética corretamente ligada ao núcleo β-lactâmico.

## CONCLUSÃO

As atividades desenvolvidas no presente período permitiram a consolidação de uma etapa central do projeto de Doutorado, com a padronização e execução bem-sucedida da síntese anidra da Penicilina G a partir do 6-aminopenicilânico (6-APA) e do cloreto de ácido fenilacético previamente obtido. A condução da reação sob condições rigorosamente anidras, utilizando clorofórmio seco e piridina como base orgânica sequestrante de HCl, mostrou-se adequada para preservar a integridade estrutural do núcleo β-lactâmico, etapa crítica para o sucesso sintético.

O controle de temperatura durante a adição do agente acilante, bem como o procedimento cuidadoso de lavagem, secagem e evaporação do solvente, contribuíram para a obtenção do produto bruto com características compatíveis com a estrutura esperada. A caracterização por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN em DMSO-d<sub>6</sub> confirmou de forma inequívoca a formação da Penicilina G, evidenciada pela presença do sinal característico do próton β-lactâmico, pelos sinais correspondentes ao anel aromático fenílico, pela identificação do NH amídico e pelos deslocamentos químicos atribuídos ao anel tiazolidínico. A ausência de sinais indicativos de degradação relevante do sistema β-lactâmico reforça a eficiência das condições experimentais adotadas.

Os resultados obtidos demonstram a viabilidade técnica da rota proposta, validando a estratégia sintética empregada e estabelecendo base sólida para as próximas etapas do projeto, que incluem otimização de rendimento, aprimoramento da pureza do produto final, estudos comparativos e ampliação de escala. Dessa forma, o semestre em questão representou avanço significativo na consolidação metodológica da pesquisa, fortalecendo os fundamentos experimentais necessários para o cumprimento dos objetivos gerais do Doutorado.

## REFERÊNCIAS

- 1- Sheehan, J. C.; Henery-Logan, M. A. "The Preparation of Penicillin Derivatives from 6-Aminopenicillanic Acid." J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 4758–4763.
- 2- Baldwin, J. E.; Ng, S. S. "Semisynthetic Penicillins: Chemical Methods and Mechanistic Aspects of Acylation of 6-APA." Chem. Rev. 2003, 103, 1197–1220.
- 3- Fersht, A. "Structure and Mechanism in Protein Science" (relevant chapters on  $\beta$ -lactam chemistry and stability). W. H. Freeman, 1999.
- 4- March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 6th ed.; acylation and amide bond formation; Wiley, 2007.
- 5- Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. "Spectrometric Identification of Organic Compounds", 7th ed.; sections on  $^1\text{H}$  NMR interpretation for heterocycles and amides; Wiley, 2005.
- 6- Vogel, A. I.; Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th ed.; procedures for anhydrous acylations and workup techniques; Longman, 1989.
- 7- Payne, D. J.; et al. " $\beta$ -Lactam Antibiotics: Mechanisms of Action, Resistance and Chemical Stability." Nat. Rev. Microbiol. 2015, 13, 649–660.