

Patrícia Maciel Alves

**Síntese, caracterização e avaliação da atividade antimicrobiana de
novos terpenóides derivados do farnesol**

Itajubá-MG

2022

Patrícia Maciel Alves

**Síntese, caracterização e avaliação da atividade antimicrobiana de
novos terpenóides derivados do farnesol**

Exame de Qualificação apresentado ao
Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em
Química de Minas Gerais, Universidade Federal
de Itajubá, como parte dos requisitos para a
obtenção do título de Mestre em Química.

Área de concentração: Síntese Orgânica/Química
Medicinal

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Frota Saraiva

Coorientador: Prof. Dra. Daniela Sachs

Itajubá-MG

2022

Patrícia Maciel Alves

**Síntese, caracterização e avaliação da atividade antimicrobiana de
novos terpenóides derivados do farnesol**

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Daniel Cristian Ferreira Soares

Prof. Dr. Inácio Luduvico

Prof. Dra. Mara Rúbia Costa Couri

Itajubá-MG

2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu irmão Luis Gustavo, por todo suporte dado nesse período, à minha família, em especial minha tia Soraia e aos meus primos Douglas, Higor e Hiago que me apoiaram e me incentivaram a estar aqui.

Ao professor Dr. Maurício Frota Saraiva que me orientou e foi uma grande inspiração para mim, sendo sempre educado e gentil. À professora Daniela Sachs, que sempre foi muito atenciosa comigo e por disponibilizar o laboratório de microbiologia para a realização dos testes biológicos.

Aos amigos do laboratório LaSIMBio que estiveram comigo, me ensinaram, me ajudaram e muitas vezes me fizeram rir até quando eu não estava bem. Em especial à Nálaly, ao Gabriel e à Emily por terem compartilhado esse momento no mestrado comigo e ao Antônio que trabalhou e me ajudou nas sínteses desse projeto.

À minha amiga Tainara Aparecida que foi a pessoa que primeiro me incentivou e acreditou em mim para fazer o mestrado e me ajudou na realização dos testes biológicos.

À Universidade Federal de Itajubá pela bolsa institucional concedida e pela estrutura disponibilizada para que o projeto pudesse ser realizado.

Ao programa de Pós-graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais pela oportunidade de participar do programa e a todos os professores com quem pude ter aula.

Aos técnicos do Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear da Universidade Federal de Alfenas e da Central Analítica da Fiocruz pela realização das análises de RMN e HRMS.

À banca examinadora professor Dr. Daniel Cristian Ferreira Soares, professor Dr. Inácio Luduvico e professora Dra. Mara Rúbia Costa Couri.

RESUMO

As bactérias são capazes de se tornarem resistentes a alguns fármacos. Com o crescente uso de antibacterianos, e muitas vezes administrados indiscriminadamente, tem-se observado um aumento na velocidade com que essa resistência ocorre e se propaga. A resistência bacteriana se torna um problema para a saúde mundial devido a complicações clínicas que esses patógenos ocasionam, como infecções sem tratamento adequado, agravando ou prolongando doenças. Além de tornarem os tratamentos atuais, muitas vezes obsoletos e ineficientes. Nesse cenário, a pesquisa e desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos se tornam importantes. Dentro deste contexto, o presente trabalho descreve síntese, caracterização e avaliação antibacteriana de dezesseis derivados do farnesol, sendo oito farnesilaminoálcoois (**2a-h**), dois intermediários mesilados (**3a-b**), dois derivados azida (**4a** e **4b**), dois derivados acetilados (**5a** e **5b**) e uma amina (**6**). Os compostos sintetizados foram obtidos em rendimentos que variaram de 21 a 92 % e foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho, RMN de ^1H e de ^{13}C e espectrometria de massas de alta resolução (ESI-HRMS). Testou-se a ação antibacteriana dos compostos **2a**, **2b**, **2c**, **2d**, **2e**, **2f**, **5a** e **5b**, os testes realizados para a avaliação foram concentração mínima inibitória (CMI) e a concentração mínima bacteriostática (CMB), todos produtos apresentaram certa atividade biológica com exceção do composto **5b**, que não apresentou nenhuma bioatividade dentro das concentrações analisadas.

Palavras-chave: Bactéria; Resistência Bacteriana; Farnesol; Farnesilaminoálcoois.

ABSTRACT

Bacteria are capable of becoming resistant to some drugs. With the increasing use of antibacterials, often administered indiscriminately, an increase in the speed with which this resistance occurs and propagates has been observed. Bacterial resistance becomes a problem for global health due to clinical complications that these pathogens cause, such as infections without adequate treatment, and aggravating or prolonging diseases. In addition to making current treatments often obsolete and inefficient. In this scenario, the research and development of new antimicrobial agents become important. Within this context, the present work describes the synthesis, characterization, and antibacterial evaluation of sixteen farnesol derivatives, eight of which are farnesylaminoalcohols (**2a-h**), two mesylate intermediates (**3a** and **3b**), two azide derivatives (**4a** and **4b**), two acetylated derivatives (**5a** and **5b**) and an amine (**6**). The synthesized compounds were obtained in yields ranging from 21 to 92% and were characterized by infrared spectroscopy, ^1H , ^{13}C NMR, and high-resolution mass spectrometry (ESI-HRMS). The antibacterial action of compounds **2a**, **2b**, **2c**, **2d**, **2e**, **2f**, **5a**, and **5b** was tested, the tests performed for the evaluation were the minimum inhibitory concentration (MIC) and the minimum bacteriostatic concentration (CMB), all products showed some biological activity except for compound **5b**, which did not show any bioactivity within the concentrations analyzed.

Keywords: Bacteria; Bacterial Resistance; Farnesol; Farnesylaminoalcohols.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Desenhos das bactérias de Leeuwenhoek descritas em sua carta	2
Figura 2. Exemplo de bactérias e seu formato (a) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , bacilo. (b) <i>Streptococcus</i> , cocos. (c) <i>Spirillum volutans</i> , spirilla.	2
Figura 3. Paredes celulares de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas.	3
Figura 4: Estrutura química de um anel beta-lactâmico.	8
Figura 5: Exemplos de fármacos beta-lactâmicos.	8
Figura 6. Estruturas da Penicilina G (azul) e D-Ala-D-Ala (vermelho).	9
Figura 7: Exemplos de fármacos correspondentes a primeira, segunda, terceira e quarta geração de quinolonas.	10
Figura 8: Estrutura química básica de uma oxazolidinona.	11
Figura 9: Exemplos de fármacos correspondentes a primeira, segunda e terceira geração de oxazolidinonas.	11
Figura 10. Estrutura da estreptomicina.	12
Figura 11. Mecanismo de captação de aminoglicosídeos por células bacterianas Gram-negativas e inibição da síntese proteica.	13
Figura 12. Estruturas da azitromicina e claritromicina.	14
Figura 13. Estruturas da clindamicina e da ceftiofona.	14
Figura 14. Estimativa da distribuição por região, de mortes causadas por infecção bacteriana para o ano de 2050.	18
Figura 15. Biossíntese dos terpenóides pela via do mevalonato (MVA) e via do metileritritolfosfato (MEP).	24
Figura 16. Representação dos isômeros do farnesol: A) trans,trans-Farnesol; B) 2-trans,6-cis-Farnesol; C) 2-cis,6-trans-Farnesol e D) cis,cis-Farnesol.	25
Figura 17. Farnesol agindo sinergicamente para aumentar o potencial terapêutico da vancomicina.	27
Figura 18. Espectro na região do infravermelho do brometo de farnesila (1).	32
Figura 19. Espectro na região do Infravermelho do composto 2a	35
Figura 20. Espectro na região do infravermelho do composto 2c	36
Figura 21. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 2a , em CDCl_3 , 300 MHz.	37
Figura 22. Espectro de correlação homonuclear COSY do composto 2a em CDCl_3 , 300 MHz.	38
Figura 23. Superposição dos espectros de RMN ^{13}C e DEPT-135 do composto 2a , em CDCl_3 , 75MHz.	39
Figura 24. Proposta de mecanismo para a formação do produto 3a (Hao-Zhao Wei, Quan-Zhen Li, 2020).	40
Figura 25. Espectro na região do infravermelho do composto 3a	41

Figura 26. Espectro na região do infravermelho do composto 4a	43
Figura 27. Espectro na região do infravermelho do composto 4b	43
Figura 28. Espectro na região do infravermelho do composto 5a	45
Figura 29. Espectro de RMN de ^1H do composto 5a , em CDCl_3 , 300 MHz.	46
Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5a , em CDCl_3 , 75 MHz.	46
Figura 31. Espectro na região do infravermelho do composto 6	48
Figura 32. Rota sintética para a formação do brometo de farnesila (1).	53
Figura 33. Rota sintética para a formação dos farnesilaminoálcoois (2a-h).	53
Figura 34. Rota sintética para a formação dos intermediários mesilados (3a e 3b).	60
Figura 35. Rota sintética para a formação dos compostos azidas (4a e 4b).	62
Figura 36. Rota sintética para a formação dos compostos acetilados (5a e 5b).	63
Figura 37. Rota sintética para a formação da diamina (6).	65
Figura 38. Espectro na região do infravermelho do composto 1 (Brometo de Farnesila)	75
Figura 39. Espectro na região do infravermelho do composto 2a	75
Figura 40. Espectro de RMN de ^1H do composto 2a em CDCl_3 , 300 MHz.	76
Figura 41. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 2a em CDCl_3 , 300 MHz.	76
Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2a em CDCl_3 , 75 MHz.	77
Figura 43. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto 2a em CDCl_3 , 75 MHz.	77
Figura 44. Espectro DEPT-135 do composto 2a em CDCl_3 , 75 MHz.	78
Figura 45. Expansão do espectro DEPT-135 do composto 2a em CDCl_3 , 75 MHz.	78
Figura 46. Espectro de massas de alta resolução (ESI-HRMS) do composto 2a	79
Figura 47. Espectro na região do infravermelho do composto 2b	79
Figura 48. Espectro de RMN de ^1H do composto 2b em CDCl_3 , 300 MHz.	80
Figura 49. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 2b em CDCl_3 , 300 MHz.....	80
Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2b em CDCl_3 , 75 MHz.	81
Figura 51. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto 2b em CDCl_3 , 75 MHz.....	81
Figura 52. Espectro DEPT-135 do composto 2b em CDCl_3 , 75 MHz.	82
Figura 53. Expansão do espectro DEPT-135 do composto 2b em CDCl_3 , 75 MHz.....	82
Figura 54. Espectro na região do infravermelho do composto 2c	83
Figura 55. Espectro de RMN de ^1H do composto 2c em CDCl_3 , 300 MHz.....	83
Figura 56. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 2c em CDCl_3 , 300 MHz.	84
Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2c em CDCl_3 , 75 MHz.....	84
Figura 58. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto 2c em CDCl_3 , 75 MHz.	85

Figura 59. Espectro DEPT-135 do composto 2c em CDCl ₃ , 75 MHz.....	85
Figura 60. Expansão do espectro DEPT-135 do composto 2c em CDCl ₃ , 75 MHz.	86
Figura 61. Espectro de massas de alta resolução (ESI-HRMS) do composto 2c	86
Figura 62: Espectro na região do infravermelho do composto	87
Figura 63. Espectro na região do infravermelho do composto 2d	87
Figura 64. Espectro de RMN de ¹ H do composto 2d em CDCl ₃ , 300 MHz.	88
Figura 65. Expansão do espectro de RMN de ¹ H do composto 2d em CDCl ₃ , 300 MHz.....	88
Figura 66. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 2d em CDCl ₃ , 75 MHz.	89
Figura 67. Expansão do espectro de RMN de ¹³ C do composto 2d em CDCl ₃ , 75 MHz.....	89
Figura 68. Espectro DEPT-135 do composto 2d em CDCl ₃ , 75 MHz.	90
Figura 69. Expansão do espectro DEPT-135 do composto 2d em CDCl ₃ , 75 MHz.....	90
Figura 70. Espectro na região do infravermelho do composto 2e	91
Figura 71. Espectro de RMN de ¹ H do composto 2e em CDCl ₃ , 300 MHz.....	91
Figura 72. Expansão do espectro de RMN de ¹ H do composto 2e em CDCl ₃ , 300 MHz.	92
Figura 73. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 2e em CDCl ₃ , 75 MHz.....	92
Figura 74. Expansão do espectro de RMN de ¹³ C do composto 2e em CDCl ₃ , 75 MHz.	93
Figura 75. Espectro DEPT-135 do composto 2e em CDCl ₃ , 75 MHz.....	93
Figura 76. Expansão do espectro DEPT-135 do composto 2e em CDCl ₃ , 75 MHz.	94
Figura 77. Espectro de massas de alta resolução (ESI-HRMS) do composto 2e	94
Figura 78. Espectro na região do infravermelho do composto 2f	95
Figura 79. Espectro de RMN de ¹ H do composto 2f em DMSO-d ₆ , 300 MHz.	95
Figura 80. Expansão do espectro de RMN de ¹ H do composto 2f em DMSO-d ₆ , 300 MHz.....	96
Figura 81. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 2f em DMSO-d ₆ , 75 MHz.	96
Figura 82. Expansão do espectro de RMN de ¹³ C do composto 2f em DMSO-d ₆ , 75 MHz.....	97
Figura 83. Espectro DEPT-135 do composto 2f em DMSO-d ₆ , 75 MHz.	97
Figura 84. Expansão do espectro DEPT-135 do composto 2f em DMSO-d ₆ , 75 MHz.....	98
Figura 85. Espectro na região do infravermelho do composto 2g	98
Figura 86. Espectro de RMN de ¹ H do composto 2g em CDCl ₃ , 300 MHz.	99
Figura 87. Expansão do espectro de RMN de ¹ H do composto 2g em CDCl ₃ , 300 MHz.....	99
Figura 88. Espectro de RMN de ¹³ C do composto 2g em CDCl ₃ , 75 MHz.	100
Figura 89. Expansão do espectro de RMN de ¹³ C do composto 2g em CDCl ₃ , 75 MHz.	100
Figura 90. Espectro DEPT-135 do composto 2g em CDCl ₃ , 75 MHz.	101
Figura 91. Expansão do espectro DEPT-135 do composto 2g em CDCl ₃ , 75 MHz.	101

Figura 92. Espectro na região do infravermelho do composto 2h .	102
Figura 93. Espectro de RMN de ^1H do composto 2h em CDCl_3 , 300 MHz.	102
Figura 94. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 2h em CDCl_3 , 300 MHz.	103
Figura 95. espectro de RMN de ^{13}C do composto 2h em CDCl_3 , 75 MHz.	103
Figura 96. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto 2h em CDCl_3 , 75 MHz.	104
Figura 97. Espectro DEPT-135 do composto 2h em CDCl_3 , 75 MHz.	104
Figura 98. Expansão do espectro DEPT-135 do composto 2h em CDCl_3 , 75 MHz.	105
Figura 99. Espectro na região do infravermelho do composto 3a .	105
Figura 100. Espectro na região do infravermelho do composto 3b .	106
Figura 101. Espectro na região do infravermelho do composto 4a .	106
Figura 102. Espectro na região do infravermelho do composto 4b .	107
Figura 103. Espectro na região do infravermelho do composto 5a .	107
Figura 104. Espectro de RMN de ^1H do composto 5a em CDCl_3 , 300 MHz.	108
Figura 105. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 5a em CDCl_3 , 300 MHz.	108
Figura 106. Espectro de RMN de ^1H do composto 5a em CDCl_3 , 300 MHz.	109
Figura 107. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto 5a em CDCl_3 , 75 MHz.	109
Figura 108. Espectro DEPT-135 do composto 5a em CDCl_3 , 75 MHz.	110
Figura 109. Expansão do espectro DEPT-135 do composto 5a em CDCl_3 , 75 MHz.	110
Figura 110. Espectro na região do infravermelho do composto 5b .	111
Figura 111. Espectro de RMN de ^1H do composto 5b em CDCl_3 , 300 MHz.	111
Figura 112. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto 5b em CDCl_3 , 300 MHz.	112
Figura 113. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5b em CDCl_3 , 75 MHz.	112
Figura 114. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto 5b em CDCl_3 , 75 MHz.	113
Figura 115. Espectro DEPT-135 do composto 5b em CDCl_3 , 75 MHz.	113
Figura 116. Expansão do espectro DEPT-135 do composto 5b em CDCl_3 , 75 MHz.	114
Figura 117. Espectro na região do infravermelho do composto 6 .	114

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Doenças causadas por bactérias e suas características.	4
Tabela 2. Lista de bactérias de prioridade para a pesquisa e desenvolvimento de novos antibacterianos.	19
Tabela 3. Classificação dos terpenos.	20
Tabela 4. Aspecto físico e rendimento dos farnesilaminoálcoois sintetizados.	34
Tabela 5. Concentração mínima inibitória dos compostos testados para <i>S. aureus</i> e <i>E. coli</i>	49
Tabela 6. Concentração mínima bacteriostática dos compostos testados para <i>S. aureus</i> e <i>E. coli</i>	50

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese dos derivados farnesilaminoálcoois (2a-h).	28
Esquema 2. Síntese dos intermediário mesilados (3a e 3b) e dos derivados (4a e 4b), (5a e 5b) e 6	29
Esquema 3. Rota sintética para a formação do brometo de farnesila.	30
Esquema 4. Mecanismo para a síntese do brometo de farnesila.	30
Esquema 5. Proposta de mecanismo para a formação do composto 2a	33
Esquema 6. Proposta de mecanismo para a formação do composto 2f	33
Esquema 7. Proposta de mecanismo para a formação do produto 4a	42
Esquema 8. Rota sintética para o composto 5a	44
Esquema 9. Mecanismo para a formação do composto 5a (HILL et al., 1998).	44
Esquema 10. Rota sintética para o composto 6	47
Esquema 11. Proposta de mecanismo da reação de redução da azida.	48

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

DNA	Ácido Desoxirribonucleico (do inglês <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
RNA	Ácido Ribonucleico (do inglês <i>Ribonucleic Acid</i>)
IST	Infecções Sexualmente Transmissíveis
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CBM	Concentração Bactericida Mínima
D-Ala-D-Ala	D-Alanil-D-Alanina
PBP	Proteínas Ligadoras de Penicilina (do inglês <i>Penicilin-Binding Proteins</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
tRNA	RNA Transportador (do inglês <i>Transfer Ribonucleic Acid</i>)
mRNA	RNA Mensageiro (do inglês <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>)
LPS	Lipopolissacarídeo (do inglês <i>Lipopolysaccharide</i>)
PABA	Ácido Paraminobenzóico (do inglês <i>Para-Aminobenzoic Acid</i>)
MDR	Multirresistentes (do inglês <i>Multidrug resistance</i>)
XDR <i>Resistant</i>)	Extensivamente Resistente a Drogas (do inglês <i>Extensively Drug</i>
PDR	Resistente a Todos Antibacterianos (do inglês <i>Pandrug-Resistant</i>)
DNP <i>products</i>)	Dicionário de Produtos Naturais (do inglês <i>Dictionary of natural</i>
IspS	Isopreno Sintase (do inglês <i>Isoprene Synthase</i>)
TPS	Terpeno Sintase (do inglês <i>Terpene Synthase</i>)
DMAPP	Dimetilalil Difosfato (do inglês <i>Dimethylallyl Diphosphate</i>)
GPP	Geranil Difosfato (do inglês <i>Geranyl Pyrophosphate</i>)
mTPSs	Monoterpeno Sintase (do inglês <i>Monoterpene Synthase</i>)
FPP	Farnesil Difosfato (do inglês <i>Farnesyl Diphosphate</i>)
sTPS	Sesquiterpeno sintase (do inglês <i>Sesquiterpene Synthase</i>)
GGPP	Geranilgeranil Difosfato (do inglês <i>Geranylgeranyl Diphosphate</i>)
MEP	Metileritritolfosfato (do inglês <i>Methylerythritol Phosphate</i>)
GFPP	Geranilfarnesil Difosfato (do inglês <i>Geranylfarnesyl Diphosphate</i>)
SrTPS	Sesterterpeno Sintase

MVA	Mevalonato (do inglês <i>Mevalonate</i>)
SQS	Esqualeno Sintase (do inglês <i>Squalene Synthase</i>)
SQE	Esqualeno Epoxidase (do inglês <i>Squalene Epoxidase</i>)
OSCs	Oxidosqualeno (do inglês <i>Oxidoqualene Cyclases</i>)
PYS	Fitoeno Sintase (do inglês <i>Phytoene Synthase</i>)
IPP	Isopentenila Difosfato (do inglês <i>Isopentenyl Diphosphate</i>)
AcAc-CoA	Acetoacetil Coenzima A
AACT Thiolase)	Acetoacetil Coenzima A Tiolase (do inglês <i>Acetoacetyl-Coenzyme A Thiolase</i>)
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril Coenzima A (do inglês <i>Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A</i>)
HMGR	HMG-CoA redutase
MK	Mevalonato Quinase (do inglês <i>Mevalonate Kinase</i>)
PMK	Fosfomevalonato Quinase (do inglês <i>Phosphomevalonate Kinase</i>)
MVD Diphosphate Decarboxylase)	Mevalonato Difosfato Descarboxilase (do inglês <i>Mevalonate Diphosphate Decarboxylase</i>)
MVAP	Mevalonato 5-fosfato
MVAPP	Mevalonato Difosfato
DXS	1-Desoxi-D-xilulose 5-fosfato Sintase
DXR	Reductoisomerase
MCT	2-C-metil-D-eritritol-4-fosfato citidina-transferase
CMK	4-(citidina 5-difosfato)-2-C-metil-D-eritritol Quinase
MDS	2-C-metil-D-eritritol-2,4-ciclodifosfato Sintase
HDS	4-Hidroxi-3-metilbut-2-enil Difosfato Sintase
HDR	4-Hidroxi-3-metilbut-2-enil Difosfato Redutase
G3P	Gliceraldeído 2-fosfato (do inglês <i>Glyceraldehyde 3-Phosphate</i>)
DXP	1-Desoxi-D-Xilulose 5-fosfato
HMBPP	4-Hidroxi-3-metilbut-2-enil Difosfato
Ac ₂ O	Anidrido Acético
HRMS	Espectrometria de Massas de Alta Resolução (do inglês <i>High-Resolution Mass Spectrometry</i>)
IV	Infravermelho

RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN de ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN de ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada (do inglês <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>)
QSM	Molécula <i>quorum sensing</i> (do inglês <i>Quorum Sensing Molecule</i>)
$\text{S}_{\text{N}}2$	Substituição Nucleofílica Bimolecular
THF	Tetrahidrofurano
cm^{-1}	Centímetro Recíproco
ppm	Partes por Milhão
DCM	Diclorometano
CCD	Cromatografia de Camada Delgada
TEA	Trietilamina
DMF	Dimetilformamida
R _f	Fator de Retenção (do inglês <i>Retention Factor</i>)
mm	Milímetro
°C	Grau Celsius
δ	Deslocamento Químico (Para Ressonância Magnética Nuclear)
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
FTIR	Infravermelho com Transformada de Fourier (do inglês <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>)
MHz	Megahertz
Hz	Hertz
ν	Estiramento
δ	Deformação Angular (Para Infravermelho)
s	Singleto
d	Dupleto
t	Tripleto
m	Multipleto
m/z	Relação massa/carga

$[M+H]^+$ Íon Molecular Protonado

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Bactérias e problemas que elas causam.....	1
1.2. Antibacterianos e mecanismos de ação	6
1.3. Resistência Bacteriana.....	16
1.4. Terpenos	19
1.5. Farnesol	25
2. OBJETIVOS.....	28
2.1. Objetivo Geral	28
2.2. Objetivo Específico	28
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
3.1. Síntese e Caracterização do Brometo de Farnesila.....	30
3.2. Síntese e caracterização dos Farnesilaminoálcoois (2a-h)	32
3.3. Síntese e Caracterização dos Compostos 3a e 3b (Mesilação).....	39
3.4. Síntese e Caracterização dos Compostos 4a e 4b.....	41
3.5. Síntese e caracterização dos compostos 5a e 5b.....	44
4. CONCLUSÕES.....	51
5. PARTE EXPERIMENTAL	52
5.1. Materiais e Métodos	52
5.2. Sínteses.....	53
5.2.1. Síntese do Brometo de Farnesila	53
5.2.2. Procedimento Geral para a Síntese dos Farnesilaminoálcoois (2a-h).....	53
5.2.3. Síntese dos Intermediários 3a e 3b (Mesilatos)	60
5.2.4. Síntese dos Compostos 4a e 4b.....	62
5.2.5. Síntese dos compostos 5a e 5b.....	63
5.2.6. Síntese do composto 6	65
6. REFERÊNCIAS.....	68
7. ANEXO A – Estruturas dos compostos sintetizados	74
8. ANEXO B – Espectros dos compostos sintetizados	75

1. INTRODUÇÃO

1.1. Bactérias e problemas que elas causam

Nos anos de 1670 Anthony van Leeuwenhoek, trabalhando com os microscópios, os quais ele mesmo construíra, identificou certos microrganismos. As cartas descrevendo o que vira em suas pesquisas se encontram arquivadas na Royal Society. Algumas observações feitas por van Leeuwenhoek foram:

24 de abril de 1676... O quarto tipo de animáculos que fluava entre os outros três tipos eram incrivelmente pequenos, na verdade tão pequenos que julguei que se todos esses 100 fossem esticados um contra o outro, não atingiriam o comprimento de um pequeno grão de areia. Sendo isso verdade, então dez mil dessas criaturas vivas não seriam capazes de preencher o volume de um pequeno grão de areia.

4 de junho... Eu vi uma grande multidão de criaturas vivas em uma gota de água, totalizando nada menos que 8 ou 10 mil, e elas aparecem aos meus olhos através do microscópio como areia comum a olho nu.

6 de agosto... Isso foi para mim, entre todas as maravilhas que descobri na natureza, a mais maravilhosa de todas; e devo dizer de minha parte, que nenhum prazer maior chegou aos meus olhos do que esses espetáculos de tantos milhares de criaturas vivas em uma pequena gota de água movendo-se entre si, cada criatura individual com seu movimento particular. E se eu dissesse que havia cem mil em uma gotícula, eu não estaria errado. Outros vendo isso multiplicariam o número por dez vezes, mas eu digo o mínimo. Meu método para ver os animáculos mais pequenos eu não comunico aos outros; nem como ver muitos animais ao mesmo tempo. Isso só guardo para mim. (ANTHONY VAN LEEUWENHOEK, 1676)

Essas observações são consideradas a descoberta das bactérias. Qualquer dúvida que restasse sobre que tipo de microrganismos Anthony van Leeuwenhoek descrevera foram sanadas em 1683 por meio de uma carta enviada à Royal Society. Nessa carta Anthony van Leeuwenhoek descreveu a forma dos microrganismos que ele visualizara. (Porter, 1976)

O maior tipo tinha a forma de A; esses tinham um movimento muito forte e ágil, e disparavam através da água ou saliva como um lance através da água. Esses eram quase sempre poucos em número. O segundo tipo tinha a forma de B. Esses muitas vezes girava como um pião, e às vezes levava um curso como mostrado entre C e D. Eles foram mais numerosos que o primeiro. No terceiro tipo não consegui distinguir bem a figura: às vezes parecia oval e outras vezes era redondo. Esses eram tão pequenos que eu não podia vê-los maiores do que a figura E; no entanto, eles foram em frente tão agilmente, e eles pairaram tão juntos, que não há nada melhor que eu posso compará-los do que um grande enxame de mosquitos ou moscas, voando perto e longe entre si. Esses últimos pareciam-me ser vários milhares numa quantidade de água, ou saliva (misturada com o referido material) não maior que um grão de areia. Além disso havia uma grande quantidade de estrias ou fios de diferentes comprimentos, mas da mesma espessura, alguns dobrados, outros retos, como na figura F, e que estavam desordenadamente emaranhados. Porque eu tinha visto anteriormente na água animais vivos que tinham a mesma forma, fiz todo esforço para ver se havia alguma vida neles; mas não pude distinguir o menor movimento que parecia algo vivo em qualquer um

deles. O maior tipo, dobrava-se em curvas enquanto se moviam como na figura G. (**Figura 1**). (ANTHONY VAN LEEUWENHOEK, 1683)

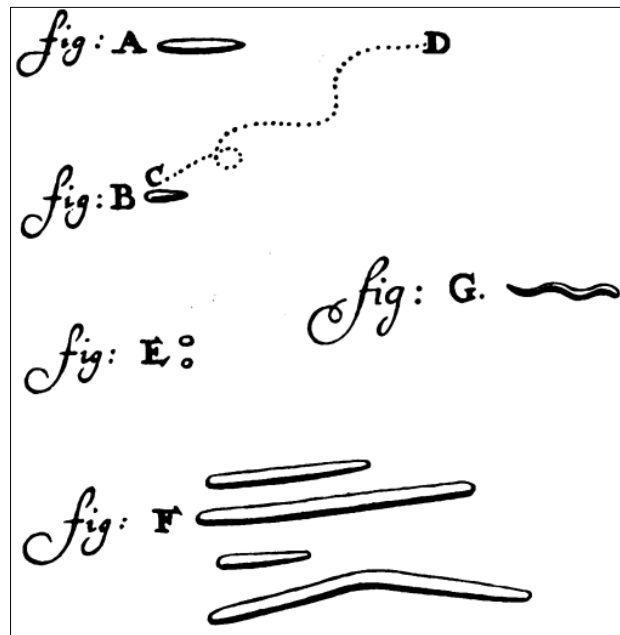


Figura 1. Desenhos das bactérias de Leeuwenhoek descritas em sua carta

Fonte: (Porter, 1976)

O desenho e as descrições feitas desses microrganismos por Anthony van Leeuwenhoek condizem com o conhecimento que se tem atualmente sobre a morfologia das bactérias.

As bactérias são os organismos mais simples e abundantes existentes na terra, e são considerados muito semelhantes aos primeiros seres vivos que evoluíram. São seres microscópicos e os únicos a possuírem células procarióticas. Elas podem ser encontradas em três estruturas básicas: na forma de bastonetes conhecidas como bacilos, na forma esférica conhecidas como cocos e em forma helicoidal conhecidas como spirilla como mostrado na figura 2. (*Bacterial Introduction*, 2016)

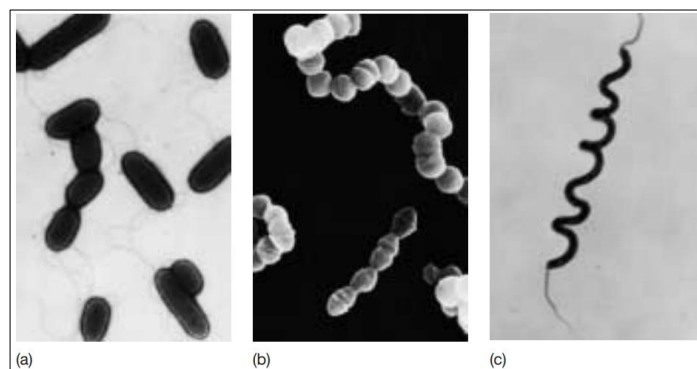


Figura 2. Exemplo de bactérias e seu formato (a) *Pseudomonas aeruginosa*, bacilo. (b) *Streptococcus*, cocos. (c) *Spirillum volutans*, spirilla.

Fonte: (*Bacterial Introduction*, 2016)

Muitas células bacterianas têm 1 µm ou menos de diâmetro, o DNA circular se encontra em uma zona do citoplasma chamada nucleóide. A divisão celular é a forma como as bactérias se reproduzem por meio da fissão binária. As enzimas responsáveis pela respiração celular estão ligadas às membranas celulares. Os ribossomos se encontram no citoplasma das bactérias e são as únicas organelas que as bactérias possuem. Seus flagelos são estruturas simples, constituído apenas por uma única fibra de proteína flagelina. As bactérias fotossintéticas podem realizar fotossíntese aeróbica e anaeróbica.

A parede celular bacteriana é elástica, protege a célula de rompimentos, preserva o formato celular da bactéria. (Huang et al., 2008; J. W. Johnson et al., 2013) Ela é formada pelo polímero peptidoglicano, uma cadeia de moléculas do polissacarídeo glicano unidos por ligações cruzadas polipeptídicas. (J. W. Johnson et al., 2013) A composição dessa parede é suficientemente forte para neutralizar a pressão osmótica da célula. (Huang et al., 2008)

Há dois tipos de camadas de peptidoglicano, que permite identificar as bactérias em bactérias Gram Positivas e Gram Negativas, utilizando o processo coloração de Gram. Bactérias Gram-positivas possuem a camada de peptidoglicano espessa em volta da superfície externa da célula, ao serem submetidas a coloração de Gram e coram na cor roxa. Bactérias Gram-negativas possuem uma fina camada de peptidoglicano situada entre duas membranas plasmáticas e coram na cor vermelha (**Figura 3**). (Rohde, 2019)

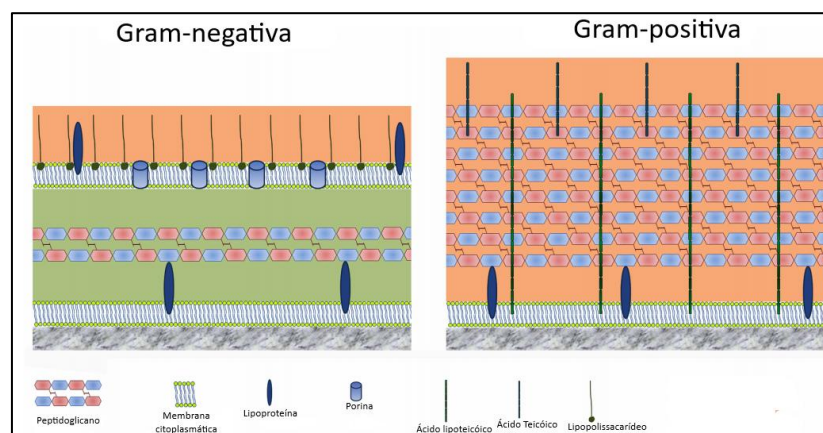


Figura 3. Paredes celulares de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas.

Fonte: Adaptado (Rohde, 2019)

Apesar de sua importância para a vida na terra muitas doenças infecciosas são causadas por bactérias dentre as quais algumas são fatais. Algumas das doenças importantes ocasionada por bactérias são:

Tabela 1. Doenças causadas por bactérias e suas características.

Doença	Bactéria Patogênicas	Características
Antraz	<i>Bacillus anthracis</i>	O vetor de transmissão é o animal e pode ocorrer por contato ou por ingestão, é fatal em casos raros de surto.
Botulismo	<i>Clostridium botulinum</i>	A transmissão ocorre via ingestão de alimentos contaminados, pois essa bactéria produz uma substância tóxica que pode levar morte.
Clamídia,	<i>Chlamydia trachomatis</i>	É uma infecção sexualmente transmissível (IST), atinge principalmente a uretra, porém pode se disseminar para o trato respiratório ocasionando doenças pulmonares. Nos últimos 20 anos se tornou a IST com maior número de casos no mundo.
Cólera	<i>Vibrio cholerae</i>	Essa doença acomete o intestino delgado sua transmissão ocorre por meio de alimentos contaminados, causando diarreia e desidratação. Simples higienização e saneamento básico são fundamentais para que surtos de cólera não aconteçam.
Cáries dentais	<i>Streptococcus</i>	Várias dessas bactérias se acumulam nos dentes e formam placas bacterianas, essas secretam ácidos que desmineralizam o esmalte dos dentes.
Difteria	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Sua transmissão se dá pelo por meio de secreções nasais por contágio com pessoas infectadas. Causa inflamação e lesões em membranas, mais comumente nas amígdalas, laringe e nariz.
Gonorreia	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	É uma IST, infecta o útero e normalmente não é fatal.

Hanseníase	<i>Mycobacterium leprae</i>	O contágio ocorre via contato com uma pessoa infectada, acomete a pele, mucosas e nervos periféricos, podendo acarretar em lesões neurais.
Doença de Lyme	<i>Borrelia burgdorferi</i>	A infecção ocorre quando uma pessoa é mordida por carrapatos infectados pela bactéria. Os sintomas que aparecem após a lesão da mordida são mal-estar, dor de cabeça, febre, dores musculares e podem ter mau funcionamento do cérebro e dos nervos.
Úlcera gástrica	<i>Helicobacter pylori</i>	É uma ferida que pode acometer várias partes do organismo, sendo mais comum o aparecimento no estômago, no duodeno e na junção com o intestino delgado.
Peste bubônica	<i>Yersinia pestis</i>	Essa bactéria vive em pulgas de roedores, uma pessoa infectada apresenta os seguintes sintomas: gânglios linfáticos inchados, calafrios, dor de cabeça, dor no corpo e febre. Hoje em dia, na maioria dos países essa doença está controlada, porém causou a morte de milhões de pessoas no século XIV.
Pneumonia	<i>Streptococcus, Mycoplasma e Chlamydia</i>	É uma infecção aguda que se instala no pulmão, pode causar falta de ar, tosse, febre alta entre outros sintomas e pode ser fatal sem o devido tratamento.
Tuberculose	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	É uma doença infecciosa e de transmissão aérea pela fala, espirro ou tosse de pessoas com tuberculose ativa. Afeta principalmente os pulmões, mas também pode infectar outros órgãos. O aparecimento de cepas resistentes aos antibióticos vem ocasionando um aumento dos casos.
Febre tifóide	<i>Salmonella typhi</i>	Essa doença é transmitida por meio de água ou

		alimentos contaminados. Entre alguns dos sintomas mais comuns estão alterações intestinais, dor de cabeça, náuseas e vômitos.
Tifo	<i>Rickettsia typhi</i>	A transmissão ocorre pela picada de insetos infectados, essa doença está presente em todo mundo, porém é mais recorrente em regiões com péssimas condições de higiene e sanitárias.

Em função da descoberta dessas doenças provocadas por bactérias, nas últimas décadas muitas pesquisas foram, e ainda estão sendo desenvolvidas, a fim de se chegar a fármacos que atuem como bons agentes terapêuticos, sendo seletivos, ou seja, tóxicos apenas para os microrganismos e não tóxico ao ser humano.

O aumento e aperfeiçoamento dos antimicrobianos que tem sido durante décadas introduzidos na sociedade, significou grande conquista na áreas da saúde, pois foram fundamentais contra patógenos, causadores de infecções e doenças, muitas das quais que durante anos foram consideradas como fatais.

1.2. Antibacterianos e mecanismos de ação

Antibacterianos são definidos como agentes capazes de inibir o crescimento (citostático) ou matar bactérias (citotóxicos), (Etebu & Ariekpar, 2016a; Kohanski et al., 2010a) podem ser obtidos de substâncias naturais: compostos produzidos por outros microrganismo ou plantas, por síntese química parcial, também conhecida como semissíntese, na qual um composto de origem natural passa por algumas modificações sintéticas e por síntese química total, na qual uma molécula é produzida inteiramente por via sintética, ou seja, todos os processos de “construção” da molécula são feitos em laboratório. (Larsson & Flach, 2021a; Lerminiaux & Cameron, 2019a; Reygaert, 2018)

Antigamente apenas compostos de origem natural eram usados no tratamento de doenças, mesmo sem o devido conhecimento do princípio ativo responsável pela propriedade terapêutica. Porém no início do século XX substâncias sintéticas passaram a ser introduzidas no tratamento de doenças infecciosas.

A introdução desses quimioterápicos no início dos anos 1920 tem como precursor dois grandes nomes da ciência: o ganhador do prêmio Nobel de fisiologia e medicina em 1908, Paul Ehrlich, um bacteriologista que criou o termo “bala mágica” para se referir a substâncias com afinidades por um patógeno e que quando administradas se direcionam seletivamente para um alvo específico sem afetar o hospedeiro e Alexander Fleming descobridor da penicilina como um agente antimicrobiano em 1928. (Regea, 2018)

Essas pesquisas se mostraram bem sucedidas, e a partir de então a indústria farmacêutica, utilizando desses conhecimentos prévios, avançou em seus estudos para a obtenção de novos quimioterápicos antibacterianos.

Nos últimos anos aumentou-se então a demanda por esses fármacos, desta maneira muitas classes de antimicrobianos foram desenvolvidas permitindo um amplo acesso a esses medicamentos. (Regea, 2018) Com um número maior de compostos com atividade antimicrobiana, eles foram agrupados dentro de certas características, as quais foram classificadas como se segue:

I. Referente ao seu espectro de ação

Relaciona-se com o espectro de biotividade em diferentes espécies de bactérias. Sendo amplo espectro quando o fármaco é ativo em uma grande variedade de espécies bacterianas e baixo espectro quando é ativo em poucas variedades de espécies bacterianas.

II. Referente à estrutura química

Relaciona-se com a composição química do fármaco. Antibacterianos com similaridades em sua composição, têm entre si, o mesmo mecanismo de ação e espectro de ação parecidos.

III. Referente ao efeito sobre o microrganismo

Podem ser classificados como bacteriostáticos ou bactericidas. Antibacterianos bacteriostáticos podem se tornar bactericidas de acordo com a concentração utilizada na dose terapêutica. Essas definições são atribuídas ao composto, ao serem avaliados de acordo com a Concentração Inibitória Mínima (CIM) e a Concentração Bactericida Mínima (CBM).

IV. Referente ao seu mecanismo de ação

Que relaciona-se à ação do agente antimicrobiano sobre as bactérias que faz com que se tenha uma resposta biológica.

Esses mecanismos estão relacionados a danos causados na membrana citoplasmática, modificando sua permeabilidade, interferência na síntese da parede celular, favorecimento de mudanças durante a síntese de proteínas, impedimento da síntese de ácidos nucleicos e prejudicando a replicação do cromossomo.

Algumas classes de antibacterianos e seus mecanismos de ação são apresentados a seguir:

BETA-LACTAMAS

Os constituintes desta classe de antibióticos contém em sua estrutura um anel beta-lactâmico (**Figura 4**). (Etebu & Arikekpar, 2016b).

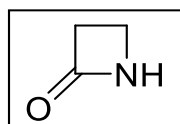


Figura 4: Estrutura química de um anel beta-lactâmico.

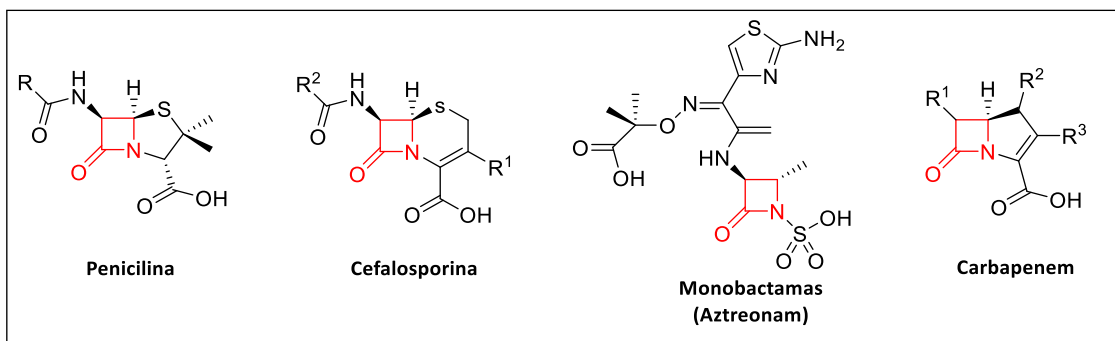


Figura 5: Exemplos de fármacos beta-lactâmicos.

Os fármacos beta-lactâmicos atuam inibindo a atividade catalítica da transpeptidase ligando-se às enzimas que reticulam os peptidoglicanos, assim interferem na síntese da parede celular bacteriana impedindo a formação da ligação peptídica, danificando-a. O fármaco contendo um anel amida cíclico é análogo ao dipeptídeo terminal D-Alani-D-Alanina do peptidoglicano, sua ação inibitória está associada às semelhanças, estruturais e esteroquímicas entre a beta-lactama e o substrato enzimático D-Ala-D-Ala (D-Alanil-D-Alanina) (**Figura 5**) o qual age como substrato para a

tranpeptidase conhecida como proteínas de ligação à penicilina PBP (Penicillin-Binding Proteins). (Kohanski et al., 2010b; Lima et al., 2020)

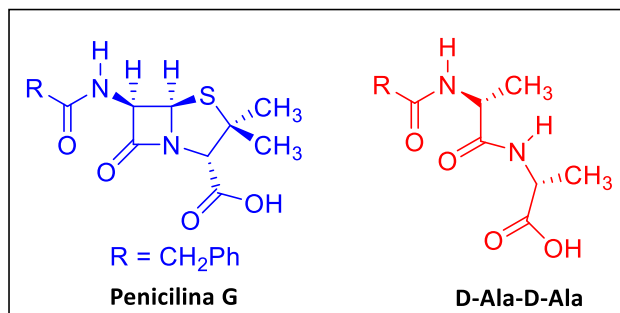


Figura 6. Estruturas da Penicilina G (azul) e D-Ala-D-Ala (vermelho).

Fonte: Adaptado (Lima et al., 2020)

O complexo proteico de ligação transpeptidase-penicilina promove a liberação de autolisinas capazes de destruir a parede celular. Essa classe de antimicrobianos são, desta maneira, considerados agente bactericidas.

QUINOLONAS

As quiolonas são antibacterianos sintéticos derivadas do ácido nalidíxico, obtido pela primeira vez em 1962 como um sub-produto da síntese da cloroquina. Estes compostos atuam como inibidores de topoisomerase, e são utilizadas em tratamentos de infecções causadas tanto por bactérias gram-positivas como gram-negativas. (Bush et al., 2020) O ácido nalidíxico assim como o ácido oxolínico fazem parte da primeira geração de quinolonas. Devido ao surgimento de cepas resistentes e sua toxicidade, seu uso para tratamento de infecções leves não é mais indicado. Há ainda, compostos de segunda, terceira e quarta geração desta classe, como exemplo: a ciprofloxacina, levofloxacina e gemifloxacina respectivamente (**Figura 7**).

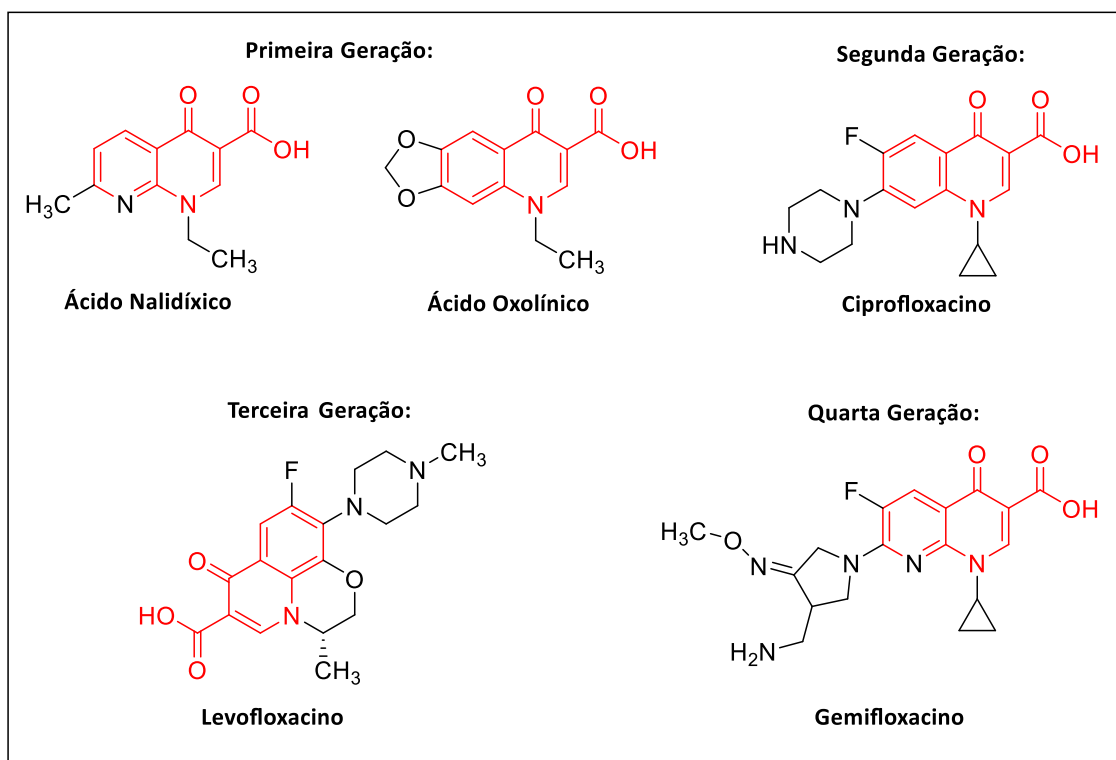


Figura 7: Exemplos de fármacos correspondentes a primeira, segunda, terceira e quarta geração de quinolonas.

As quinolonas inibem a atividade enzimática da topoisomerase II e topoisomerase IV, ela se liga a essas enzimas no momento da clivagem do DNA, impedindo que as fitas sejam novamente unidas e como resultado há a quebra das fitas do DNA, sendo fatal para a bactéria. A topoisomerase II é o alvo preferencial das quinolonas em bactérias gram-negativas enquanto que em bactérias gram-positivas o alvo primário é a enzima topoisomerase IV. (Drlica et al., 2008; Kohanski et al., 2010a)

GLICOPEPTÍDEOS

Essa classe de antibacterianos é composta por produtos naturais e por peptídeos glicosilados semi-sintéticos. O principal fármaco dessa classe é a vancomicina. Mas compreende também derivados de lipoglicopeptídeos como, telavancina, dalbavancina e oritavancina. (Zeng et al., 2016)

Glicopeptídeos inibem, em bactérias gram-positivas, a síntese da parede celular. Isso ocorre por meio da ligação com o dipeptídeo terminal D-alanil-D-alanina do monômero lipídico II, impossibilitando assim, a formação da rede de camada de peptidoglicano. Em bactérias Gram-negativas, as moléculas de glicopeptídeos não

atravessam a membranda externa, sendo impedidas de chegar até o alvo do lipídio II. (Zeng et al., 2016)

OXAZOLIDINONAS

Os compostos pertencentes a esta classe de antibacterianos apresentam a estrutura básica da 2-oxazolidinona (**Figura 8**), são substâncias eficazes contra um amplo espectro de bactérias Gram-positivas multirresistentes. O primeiro fármaco pertencente a esta classe foi a linezolida, que teve seu uso clínico aprovado pelo FDA no ano 2000. Dentre as oxazolidinonas encontram-se também a tedizolida, pertencente a segunda geração de oxazolidinonas e a radazolida que possui boa eficiência contra cepas resistentes a linezolida (**Figura 9**). (Foti et al., 2021)

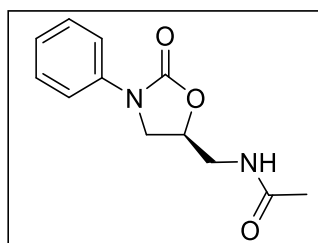


Figura 8: Estrutura química básica de uma oxazolidinona.

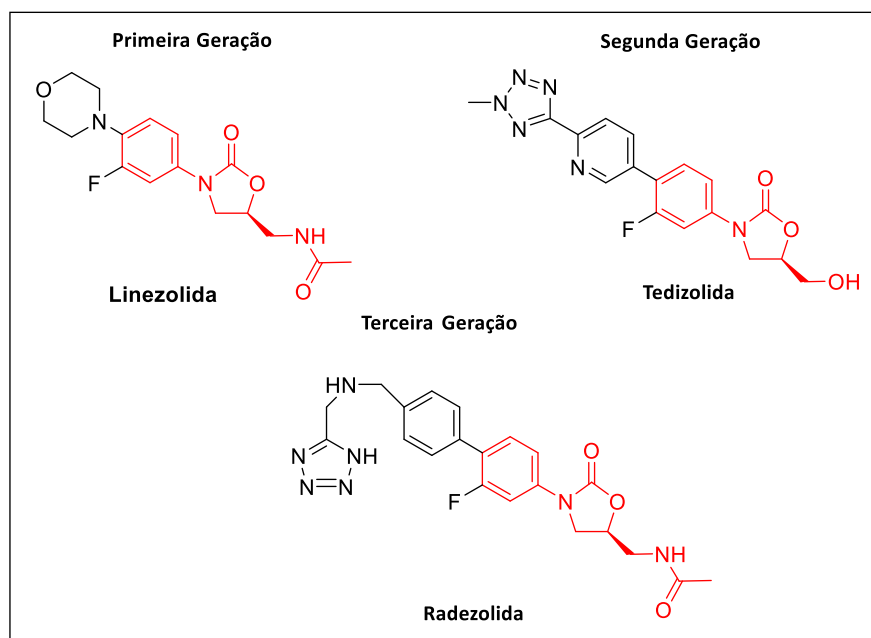


Figura 9: Exemplos de fármacos correspondentes a primeira, segunda e terceira geração de oxazolidinonas.

As oxazolidinonas atuam inibindo a biossíntese de proteínas bacterianas se ligando à subunidade ribossômica 50S, na porção 23S e não interage com a subunidade 30S. O mecanismo de ação desse composto se diferencia dos demais inibidores de

síntese proteica, pois ocorre em uma fase inicial e envolve a ligação do *N*-formilmetionil-tRNA ao ribossomo, impedindo a ligação do tRNA no sítio A, assim há o impedimento do processo de tradução. (Foti et al., 2021)

AMINOGLICOSÍDEOS

O primeiro antimicrobiano da classe dos aminoglicosídeos descoberto foi a estreptomicina (**Figura 10**) no ano de 1940. No mundo há em torno de quinze fármacos dessa classe aprovados para uso clínico, dentre eles encontram-se neomicina, canamicina, gentamicina, sisomicina, ampicacina e plazomicina. O surgimento de novas classes de antimicrobianos fez com que houvesse uma diminuição no uso de aminoglicosídeos, entretanto sua utilização passou a ser novamente interessante devido ao aumento de cepas bacterianas multirresistentes.

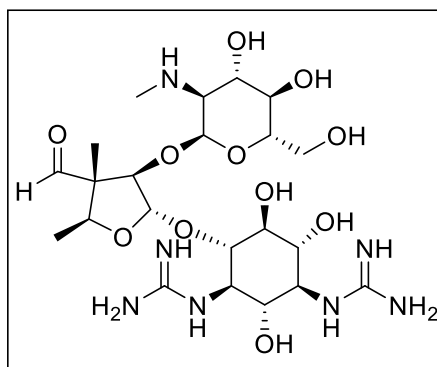


Figura 10. Estrutura da estreptomicina.

Os aminoglicosídeos são agentes bactericidas e apresentam atividade contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas e até mesmo patógenos multirresistentes. Seu principal mecanismo de ação é a inibição de síntese proteica.

Os aminoglicosídeos são compostos hidrofílicos para entrarem na célula, passam por um processo que inclui três etapas, a primeira etapa é formação de uma ligação iônica, os aminoglicosídeos carregados positivamente se ligam eletrostaticamente na superfície da célula. Em bactérias Gram-negativas, há a ligação nos lipopolissacarídeos (LPS) e nos fosfolipídeos da membrana externa enquanto que nas Gram-positivas essa ligação ocorre nos fosfolipídeos e no ácido teicóico. Conforme essas ligações ocorrem há uma movimentação de cátions bivalentes, aumenta-se a permeabilidade da célula permitindo que o fármaco acesse o espaço periplasmático (**Figura 11**).

Na segunda etapa, poucas moléculas de aminoglicosídeos conseguem chegar ao citoplasma, onde leva-se a síntese de proteínas a erros e então as proteínas são mal traduzidas. Essa proteínas com erro de tradução causam danos na membrana, permitindo o acesso de mais aminoglicosídeos aumenta-se assim as falhas dos processos biológicos celulares (**Figura 11**).

Em uma terceira e última etapa há o maior deslocamento do composto para o citoplasma, a velocidade com que a perturbação durante a síntese e os erros de tradução tornam-se ainda maior levando a morte bacteriana (**Figura 11**). (Serio et al., 2018)

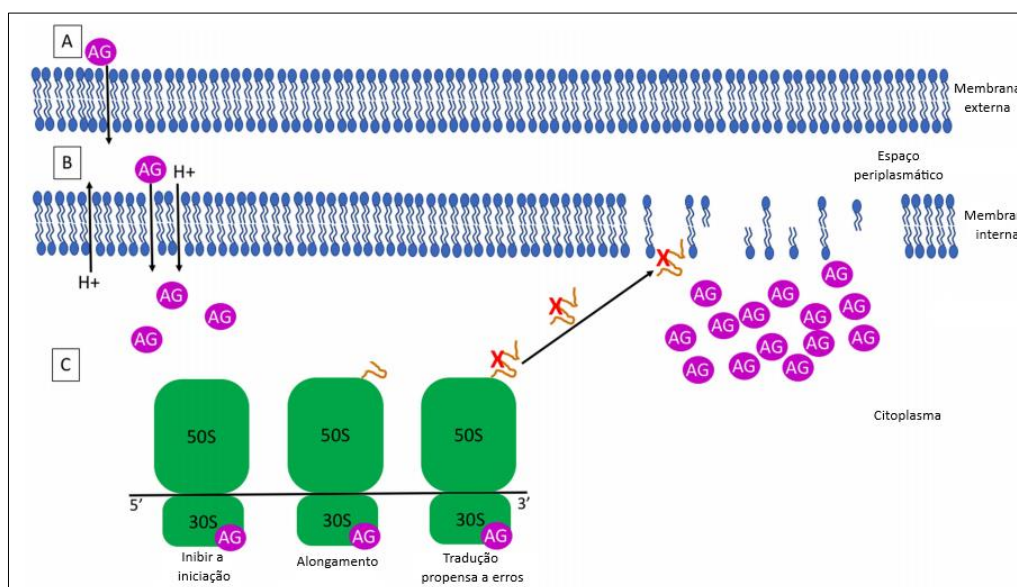


Figura 11. Mecanismo de captação de aminoglicosídeos por células bacterianas Gram-negativas e inibição da síntese proteica.

Fonte: Adaptado (Serio et al., 2018)

MACROLÍDEOS

Os macrolídeos são compostos hidrofóbicos que possuem um anel lactona macrocíclico. Moléculas dessa classe são toxinas produzidas por organismos marinhos, porém o uso dessas substâncias proveniente de forma natural é limitado devido sua toxicidade. Para reduzir os efeitos derivados de macrolídeos foram desenvolvidos sinteticamente.

Os antibacterianos dessa classe atuam como bacteriostático e bactericida contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, o primeiro macrolídeo decoberto e usado

como antibacteriano foi a eritromicina. Outros fármacos da classe dos macrolídeos são a azitromicina e claritromicina (**Figura 12**).

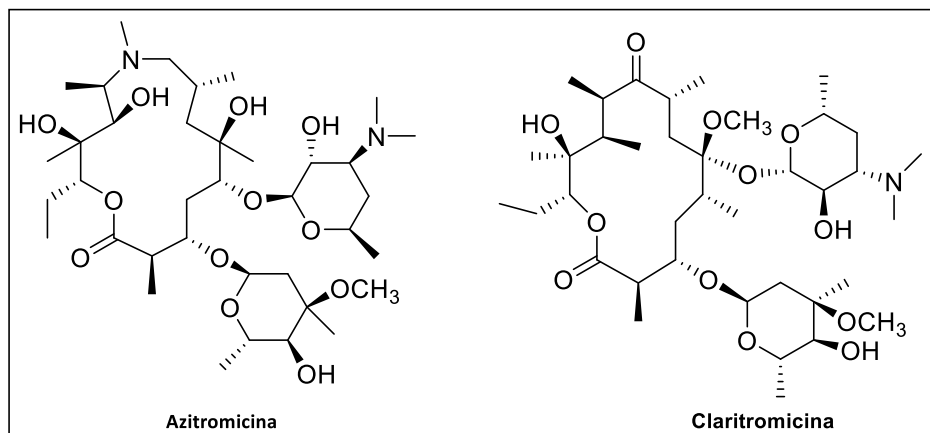


Figura 12. Estruturas da azitromicina e claritromicina.

Os macrolídeos atuam comprometendo a síntese proteica. A interferência da síntese proteica ocorre via ligação do fármaco à molécula de RNA ribossômica 23S, no interior da subunidade ribossômica 50S. Após o fármaco se ligar, esse impede a tradução do mRNA, durante síntese da cadeia peptídica, impedindo a adição do próximo aminoácido pelo tRNA. (Lenz et al., 2021)

LINCOSAMIDAS

A estrutura básica das lincosamidas é constituída por aminoácidos e porções de açúcar. Os compostos desse grupo de ocorrência natural são a lincomicina e a celesticetina. Os derivados clorados apresentam alta atividade biológica. Essa classe de antimicrobianos são ativas contra bactérias anaeróbicas. O principal fármaco desta classe é a clindamicina, mas também há as celesticetinas, desalicetina e *N*-desmetilcelesticetina (**Figura 13**).

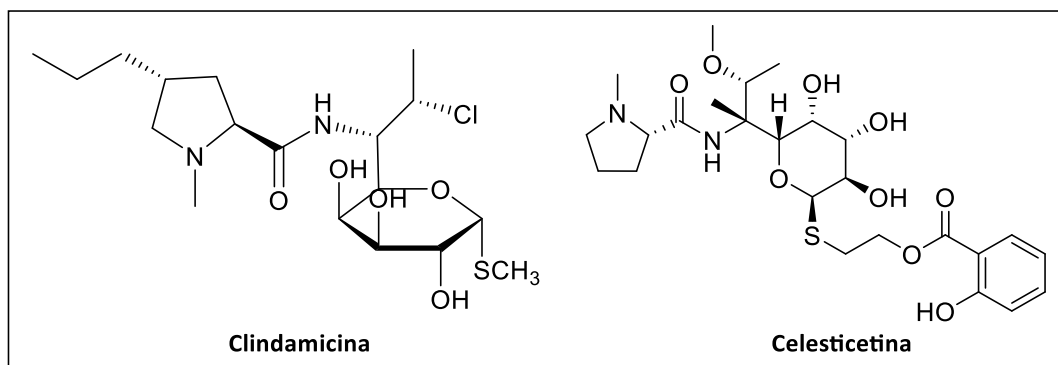


Figura 13. Estruturas da clindamicina e da celesticetina.

SULFONAMIDAS

As sulfonamidas são uma classe de antimicrobianos usados no tratamento de infecções bacterianas humanas e em animais. O primeiro antimicrobiano desta classe inserido no uso clínico foi o prontosil, no começo do ano de 1930. Há mais de 150 sulfonamidas, são bacteriostáticos e bactericidas. (Nunes et al., n.d.). Essas substâncias possuem em suas estruturas grupos de SO_2NH_2 e/ou SO_2NH , característicos de sulfanilamida e anéis heterocíclicos distintos de seis ou cinco membros

Hoje em dia o sulfametoxazol é o antimicrobiano da classe das sulfonamidas mais utilizado para o tratamento de infecções bacterianas.

São fármacos que apresentam atividade contra bactérias Gram-positivas e algumas Gram-negativas. Eles atuam como um antagonista competitivo e são análogos estruturais do ácido *p*-aminobenzóico (PABA), durante a síntese do ácido fólico. As sulfonamidas substituem o PABA na enzima diidropteroato sintetase, assim há a inibição da formação de diidrofolato, tetraidrofolato e atuam impedindo o crescimento, divisão e replicação do DNA. (Ovung & Bhattacharyya, n.d.)

TETRACICLINAS

A primeira tetraciclina descoberta foi elucidada em 1948. O fármaco X pertence a primeira geração das tetraciclinas, são obtidos de cepas de *Streptomyces*, via semisíntese outras moléculas dessa classe de antibacterianos foram sintetizadas. Os fármacos da segunda e terceira geração são minociclina e tigeciclina, respectivamente.

A ação terapêutica desses fármacos se deve ao grupo carboxamida vizinho a um grupo β -ceto-enol (carbonos 1-3), dimetilamina- α -orientada (carbono 4) e os grupos oxigenados na metade inferior das tetraciclinas (carbonos 10-12).

As tetraciclinas são fármacos que atuam inibindo a síntese de proteínas. A inibição ocorre, ao se ligarem ao RNA 16S (rRNA) e à proteína S7 do ribossomo bacteriano 30S, há a inibição alostérica da ligação do RNA de transferência aminoacilado (AA-tRNA) ao seu sítio de ligação (sítio A) no ribossomo. Interrompendo-se assim a síntese peptídica. (Giguère et al., 2013)

1.3. Resistência Bacteriana

A resistência bacteriana é uma característica de certo microorganismo, quando esse é considerado resistente, ou seja, não é suscetível a ação de um agente antibacteriano.

Algumas definições mais específicas também são encontradas na literatura como MDR, XDR e PDR. Há duas definições para MDR, a primeira é descrita quando um organismo, em testes *in vitro* de suscetibilidade antimicrobiana, apresenta resistência à vários agentes antimicrobianos, sendo necessário que sejam resistentes a três ou mais classes de antimicrobianos. (Falagas et al., 2006) A segunda definição para MDR é quando um microorganismo se mostra resistente a um agente antibacteriano específico e importante. (Siegel et al., 2007)

As bactérias que são classificadas como XDR além de serem resistentes a vários antimicrobianos também apresentam grande probabilidade de serem resistentes a todos ou quase todos medicamentos aprovados. Dois critérios são usados para categorizar as bactérias XDR. O primeiro é pela quantidade de fármacos aos quais elas são resistentes e o segundo é se ela apresenta resistência a um ou mais antibacterianos chave. (Magiorakos et al., 2012)(FALAGAS, KOLETISI, et al., 2006)

Organismos classificados como PDR são considerados resistentes a todos agentes antimicrobianos aprovados por órgãos reguladores e úteis para uso clínico. (Magiorakos et al., 2012)

Bactérias se tornam resistentes naturalmente, antes mesmo da introdução dos antibacterianos usados em larga escala para o tratamento de doenças infecciosas já se conhecia esse mecanismo de sobrevivência. (Dcosta et al., 2011)(Martinez, 2009) Um fator que contribuiu para a seleção natural de cepas bacterianas resistentes antes da era dos antimicrobianos foi o mecanismo de competição por recursos naturais. (Larsson & Flach, 2021a)

A recente inserção de antibacterianos para tratamentos clínicos mudou drasticamente as condições para evolução bacteriana bem como a propagação da resistência adquirida. Este fato, aumentou a seleção das bactérias principalmente em ambientes poluídos com altas concentrações de antibacterianos. (Larsson & Flach, 2021a)

Os meios que levam uma bactéria se tornar resistente, são a seleção natural e a transferência horizontal de gene. A mudança das condições que levam a ocorrência da evolução bacteriana tem promovido transferência horizontal de genes, desta maneira espécies bacterianas adquirem um novo material genético, que pode apresentar resistência a medicamentos. (Lerminiaux & Cameron, 2019b)

Na transferência horizontal de genes os microrganismos são capazes de coletar e compartilhar uma grande variedade de genes que podem codificar certas características úteis para a sobrevivência no ambiente em que vivem. (Lerminiaux & Cameron, 2019b)

Quando as bactérias estão sob grande pressão seletiva, como na presença de substâncias antimicrobianas a transferência horizontal de genes permite alterações genéticas mais rápidas do que mutações espontâneas importantes para sobrevivência. Além da possibilidade da transferência do genes da virulência e da aptidão para formar biofilmes, colaborando para a manifestação de novas infecções. (Lerminiaux & Cameron, 2019b)

As viagens intercontinentais se tornam grandes propagadoras da disseminação de patógenos resistentes já que que diferentes espécies de bactérias se misturam e assim são capazes de compartilhar entre si seus material genético gerando em grande velocidade novas cepas mais resistentes. (Neill, 2014)

No mundo, infecções causadas por resistência a antimicrobianos matam cerca de 700.000 pessoas por ano e esse número deve chegar a 10.000.000 em 30 anos. Dados que alertam para um grande desafio na área da saúde nos próximos anos (**Figura 11**). (Neill, 2014) (Lerminiaux & Cameron, 2019b)

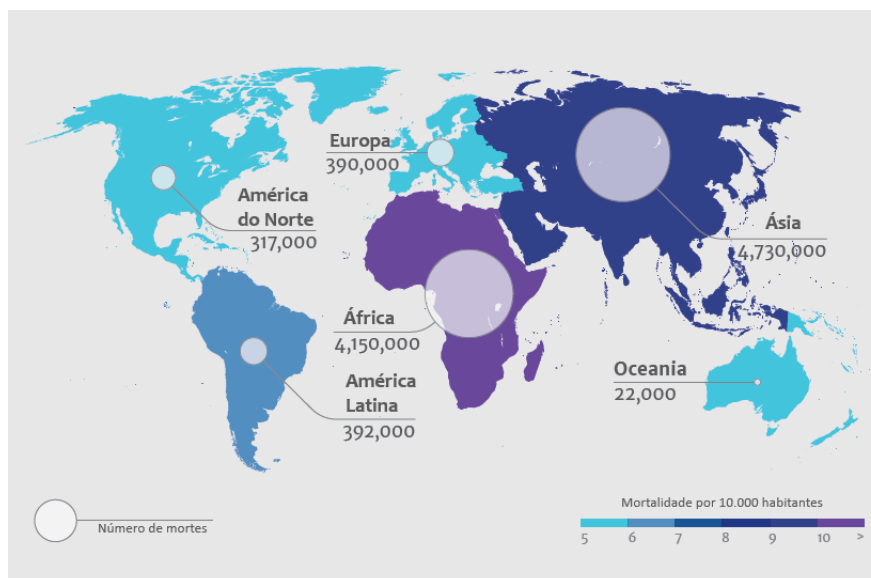


Figura 14. Estimativa da distribuição por região, de mortes causadas por infecção bacteriana para o ano de 2050.

Fonte: Adaptado (Neill, 2014)

Apesar de ser um problema global, cada país enfrenta dificuldades específicas em relação a resistência bacteriana devido às diferentes condições que cada lugar possui. A frequência e a quantidade do consumo de medicamentos antibacterianos estão diretamente ligados às variações nos problemas em cada país. (Neill, 2014)

Cada país apresenta seu próprio padrão de consumo de medicamentos, sendo que em alguns houve aumento especificamente na utilização de antimicrobianos e em outros teve uma diminuição. Apesar desses, o uso global desta classe de medicamentos aumentou cerca de 40% entre os anos de 2000 e 2010. Países como Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul contribuíram com 75% desse aumento. (Neill, 2014)

Para que a atividade biológica de um antimicrobiano seja eficaz é importante que apresente certas condições como: a célula alvo do fármaco estar presente e intacta, a quantidade do antibacteriano ser suficiente para produzir a ação biológica e o fármaco não sofrer alterações que o torne inativo. Como consequência a alguma dessas mudanças a bactéria adquire resistência ao antibiótico.

No ano de 2017 a Organização Mundial da Saúde publicou uma lista de patógenos resistentes a antibacterianos e estabeleceu uma ordem de prioridade para pesquisa e desenvolvimento para novos tratamentos de acordo com o grau de prioridade. (Shrivastava et al., 2018)

Os critérios para a escolha destes patógenos foram selecionados pelo grupo que coordenou as pesquisas e são eles: mortalidade, cuidados com a saúde e carga comunitária, prevalência de resistência, tendência de resistência por 10 anos, transmissibilidade, evitabilidade em ambientes hospitalares e comunitários e tratabilidade. (Shrivastava et al., 2018)

Cada critério tinha como base dados da Universidade de Tübingen, revisões da literatura, 23 sistemas internacionais de vigilância de bactérias resistentes a antibióticos e diretrizes internacionais com foco no tratamento e prevenção de infecções causadas por bactérias resistentes. (Shrivastava et al., 2018) A lista de prioridade estabelecida é apresentada na **tabela 2**.

Tabela 2. Lista de bactérias de prioridade para a pesquisa e desenvolvimento de novos antibacterianos.

Fonte: Adaptado (Shrivastava et al., 2018)

Prioridade	Bactéria	Medicamento
1-Crítico	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carpabenem
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carpabenem
	<i>Enterobacteriaceae</i>	Carpabenem
		Cefalosporina de terceira geração
	<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomicina
2-Alto	<i>Staphylococcus aureus</i>	Meticilina
		Vancomicina
	<i>Helicobacter pylori</i>	Claritromicina
	<i>Campylobacter</i>	Fluoroquinolona
	<i>Salmonella spp.</i>	Fluoroquinolona
3-Médio	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Cefalosporina de terceira geração
		Fluoroquinolona
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilina
	<i>Shigella spp.</i>	Fluoroquinolona

1.4. Terpenos

Os terpenos compreendem uma das maiores famílias de compostos naturais descobertos e classificados no mundo, estima-se que mais de 80.000 moléculas fazem parte desse grupo, (He et al., 2020) segundo dados essa classe de substâncias corresponde a aproximadamente um terço dos compostos catalogados pelo dicionário de compostos naturais (DNP). Seu nome deriva da terebintina, um líquido com cheiro característico, extraído de resinas de coníferas. (Łukowski et al., 2022)

A estrutura do terpeno é formada por subunidades do 2-metilbuta-1,3-dieno (C_5H_8), também conhecido como isopreno, a unidade mais simples dos terpenóides. A classificação dos terpenos é baseada na quantidade de estruturas isoprênicas que ele possui (**Tabela 3**). (CHRISTIANSON, 2017, GUIMARÃES, MEIRELES, et al., 2019, NAGEGOWDA, GUPTA, 2020) A regra do isopreno elucidada em 1953 formulou que o esqueleto de carbono de todos terpenóides são formados pela ligação isoprênica, via condensação. (Ruzicka, 1994) Forma-se então terpenos com cadeias carbônicas maiores do que suas unidades simples. A condensação mais comum é conhecida como cabeça-cauda, mas também podem ocorrer condensação cabeça-cabeça e cauda-cauda.

Tabela 3. Classificação dos terpenos.

Fonte: Adaptado (Ludwiczuk et al., 2017)

Nome	Número de unidades isoprênicas	Número de átomos de carbono	Fórmula Geral
Hemiterpenos	1	5	C_5H_8
Monoterpenos	2	10	$C_{10}H_{16}$
Sesquiterpenos	3	15	$C_{15}H_{24}$
Diterpenos	4	20	$C_{20}H_{32}$
Sestertepenos	5	25	$C_{25}H_{40}$
Triterpenos	6	30	$C_{30}H_{48}$
Tetraterpenos	8	40	$C_{40}H_{64}$
Politerpenos	>8	>40	$(C_5H_8)_{n+8}$

Esses produtos naturais são isolados de espécies vegetais, animais e microbianas, mas a grande maioria origina-se principalmente das plantas, alguns desses compostos possuem importante função como metabólitos primários e metabólitos secundários, atuando como sinalizadores da comunicação entre as plantas e na defesa contra herbívoros e patógenos. (Nagegowda & Gupta, 2020) Deste modo, cada classe de terpeno origina-se de fontes distintas, podem ser uma ou mais, assim como possuem propriedades, características e aplicação diferentes.

I. Hemiterpenos

Os hemiterpenos são os terpenos mais simples com cinco carbonos em sua estrutura. São encontrados em folhas de árvores como conífera, choupo, carvalho e salgueiro. (Ludwiczuk et al., 2017) O isopreno, um importante hemiterpeno, age como sinalizador e como molécula de defesa. Na indústria é utilizado na síntese de borrachas, em produtos farmacêuticos, como aromatizantes e há pesquisas sobre sua atividade como potenciais biocombustíveis. (Yeom et al., 2018) O isopreno é sintetizado pela

enzima isopreno sintase (IspS) pertencendo à classe I terpeno sintase (TPS) e a subfamília TPS-b que converte DMAPP em isopreno. (Li et al., 2017)

II. Monoterpenos

Os monoterpenos são compostos acíclicos ou monocíclicos que contêm cadeias de dez carbonos. São conhecidos por possuírem um forte odor e são os principais constituintes dos óleos essenciais de plantas aromáticas, esses terpenos são os mais utilizados na indústria cosmética, perfumaria, alimentícia e farmacêutica.

Os monoterpenos são formados a partir do geranyl difosfato (GPP) pela ação da enzima monoterpene sintase (mTPSs), pertencente às subfamílias TPS-b ou d1. Alguns representantes desse grupo são mentol, limoneno, geraniol, linalol, eucaliptol, borneol e cânfora. (Ruan et al., 2016)

III. Sesquiterpenos

Os sesquiterpenos é a classe com maior quantidade de terpenos, são compostos por um esqueleto com quinze carbonos. Podem ser acíclicos, monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos e são gerados a partir do farnesil difosfato (FPP) através da ação catalítica da enzima sesquiterpene sintase (sTPSs) pertencente à subfamília TPS-a1, a2, d1,d2, d3 ou e/f. (Chen et al., 2011)

As lactonas sesquiterpênicas são quimicamente diferentes dos sesquiterpenos, suas características são: um sistema de α -metileno, γ -lactona, carbonilas α,β -insaturadas ou epóxidos. Assim, tanto os sesquiterpenos quanto as lactonas sesquiterpênicas apresentam atividades biológicas distintas, atuando como agentes antitumorais, antiinflamatórios e antimicrobianos. (Chadwick et al., 2013)

Os sesquiterpenóides mais comuns são cariofileno, farneseno, α -humuleno, zingibereno, santalenes e santalols. Muitas dessas moléculas constituem os aromas das flores. (Nagegowda & Gupta, 2020)

IV. Diterpenos

Os diterpenos incluem um grupo de compostos com vinte carbonos em seu esqueleto, formado a partir do geranylgeranyl difosfato (GGPP), origina-se da via MEP através da ação enzimática da diterpene sintase, pertencente às subfamílias TPS-c, d3, e/f, g ou h. Podem ser lineares, bicíclicos, tricíclicos, tetracíclicos, pentacíclicos ou macrocíclicos. (Nagegowda & Gupta, 2020)

Estão envolvidos no metabolismo primário e secundário das plantas. A giberelina, fitohormônios e a cadeia lateral de fitol da clorofila fazem parte do metabolismo primário, enquanto as fitoalexinas apresentam resistência contra pragas e patógenos. (Zerbe & Bohlmann, 2015)

Mais de 13.000 diterpenos já foram catalogados. Muitos dos quais são utilizados como medicamentos, fragrâncias e sabores. (S. R. Johnson et al., 2019) Os principais diterpenóides consumidos hoje em dia são o taxol, um fármaco anticancerígeno, o esclareol, isolado da *Salvia sclarea* e utilizado em fragrâncias para perfumes e o steviol, isolado da *stevia rebaudiana* e utilizado como adoçante natural. (Philippe et al., 2014)

V. Sesterterpenos

Os sesterterpenos têm em seu esqueleto 25 carbonos. Sua estrutura pode ser de forma linear, monocíclica, bicíclica, tricíclica, tetracíclica e macrocíclica. São derivados do difosfato de geranilfarnesildifosfato (GFPP), formado pela ação da sesterterpeno sintase (SrTS) presentes nos plastídios. (Sun et al., 2016) Esses compostos são mais raros e consequentemente menos explorados.

VI. Triterpenos

Os triterpenos possuem um esqueleto com trinta carbonos. São formados pela condensação cabeça-cabeça de duas moléculas de FPP derivada da via MVA. Essa reação é catalisada pela enzima esqualeno sintase (SQS). Após a formação do esqualeno é possível que se forme novas estruturas como a 2,3-oxidoesqualeno por meio da ação enzimática do esqualeno epoxidase (SQE) e estruturas tetracíclicas ou pentacíclicas pela ação da oxidosqualeno ciclase (OSCs). (Phillips et al., 2006)

Há mais de 20.000 triterpenos catalogados. Esse grupo de terpenóides não apresentam uma função essencial para o crescimento e desenvolvimento da vegetação do qual se origina, mas podem existir na forma de triterpeno glicosídeos que possuem função de defesa e qualidade alimentar das plantas. Possuem aplicações comerciais na indústria alimentícia, cosmética, farmacêutica e em setores de biotecnologia. (Thimmappa et al., 2014)

VII. Tetraterpenos

Os tetraterpenos são constituídos por um esqueleto composto de quarenta carbonos. É formado a partir da condensação cabeça-cabeça de duas moléculas de GGPP através da ação enzimática da fitoeno sintase (PYS).

Os compostos mais conhecidos desse grupo são os carotenóides, sendo o segundo pigmento mais abundante na terra. (Nisar et al., 2015) Pode-se encontrar carotenos incolores, amarelo, laranja e vermelho em frutas, flores e vegetais. Alguns exemplos incluem o β -caroteno das cenouras e batata-doce, o licopeno do tomate e melancia, capsantina de pimentas vermelhas e a luteína de flores de calêndula. A função dos carotenóides é a regulação do crescimento e desenvolvimento além de participar na montagem dos fotossistemas. (Nisar et al., 2015)

Os carotenóides também são úteis para os humanos, pois agem como antioxidantes e reduzem a degeneração macular relacionada à idade do olho. Na indústria de alimentos são usados como corantes. (Nagegowda & Gupta, 2020)

Todos os terpenóides citados acima são oriundos dos oligômeros isoprenos simples, o difosfato de isopentenila (IPP) e seu isômero difosfato de dimetil alila (DMAPP). Há duas vias biossintéticas pela qual esses precursores podem ser sintetizados. A via do mevalonato (MVA) dá origem ao IPP a partir do acetil-CoA e a via do metileritritolfosfato (MEP) forma IPP e DMAPP a partir do piruvato. (Nagegowda & Gupta, 2020)

Seis etapas enzimáticas estão envolvidas na via do mevalonato (MVA), as enzimas em questão são: acetoacetil-CoA (AcAc-CoA), tiolase (AACT), 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) sintase, HMG-CoA redutase (HMGR), mevalonato quinase (MK), fosfomevalonato quinase (PMK) e mevalonato difosfato descarboxilase (MVD). Essas enzimas convertem a acetil CoA em AcAc-CoA, HMG-CoA, ácido mevalônico (MVA), mevalonato 5-fosfato (MVAP), mevalonato difosfato (MVAPP) e IPP, respectivamente (**Figura 15**).

Na via do metileritritolfosfato estão envolvidas sete etapas enzimáticas que incluem 1-desoxi-D-xilulose-5-fosfato sintase (DXS), reductoisomerase (DXR), 2-C-metil-D-eritritol 4-fosfato citidina-transferase (MCT), 4-(citidina 5-difosfato)-2-C-metil-D-eritritol quinase (CMK), 2-C-metil-D-eritritol-2,4-ciclodifosfato sintase (MDS), 4-hidroxi-3-metilbut-2-enil difosfato sintase (HDS) e 4-hidroxi-3-metilbut-2-enil difosfato redutase (HDR).

A via MEP se inicia com a condensação do piruvato e gliceraldeído 3-fosfato (G3P) para formar DXP através do DXS. O DXP é convertido em 4-hidroxi-3-metilbut-2-enil difosfato (HMBPP) por uma ação em sequência do DXR, MCT, CMK, MDS e HDS. Ao final o HMBPP é convertido simultaneamente em IPP e DMAPP catalisado pelo HDR (**Figura 15**).

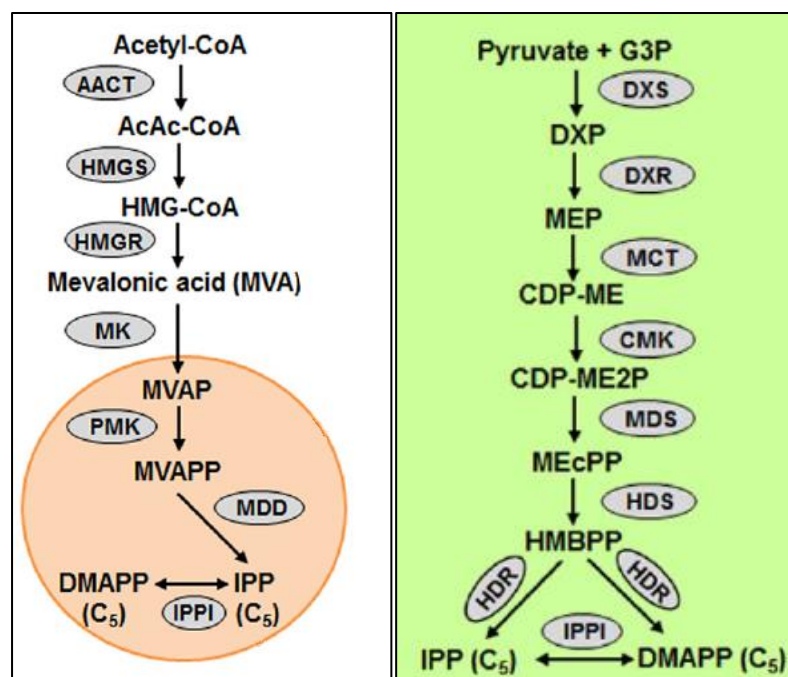


Figura 15. Biossíntese dos terpenóides pela via do mevalonato (MVA) e via do metileritritolfosfato (MEP).

Fonte: Adaptado (Nagegowda & Gupta, 2020)

Os terpenóides formados a partir dos precursores IPP e DMAPP sofrem modificações enzimáticas em sua estrutura básica, como hidroxilação, desidrogenação, acilação ou glicosilação. Assim apresentam diferentes funções químicas, como álcool, aldeído, fenol, peróxidos, carbonilas, carboxilas, cetona e éter. As mudanças das funções orgânicas faz haver diferenciações nas atividades biológicas que esses compostos venham apresentar.

As atividades biológicas dos terpenos se correlacionam com as estruturas químicas dessas moléculas. As mais bioativas tendem a apresentar uma estrutura fenólica, no qual o comprimento das cadeias alifáticas dos terpenos e as duplas ligações são de grande importância. A presença de um grupo aldeído, cetona ou a posição do grupo hidroxila aumentam a bioatividade. Isômeros α tendem a ser menos ativos que os isômeros β e os isômeros *cis* são mais ativos em relação aos isômeros *trans*. (Dorman & Deans, 2000)

Os terpenos são os principais constituintes dos óleos essenciais das plantas. (Guimarães et al., 2019) Os Estudos desses óleos essenciais durante os últimos anos tem identificado muitos componentes com atividades biológicas, como antimicrobiana. Esse fato desperta o interesse da indústria, principalmente a alimentícia e a de cosmético,

uma vez que muitos antimicrobianos sintéticos estão associados a algum tipo de efeito adverso, não sendo possível seu uso como aditivos. (Guimarães et al., 2019)

Testes *in vitro* mostram que os terpenóides apresentam atividades inibitórias contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. O caráter lipofílico dos terpenos permite que atravessem com facilidade a parede e membrana celular podendo causar ruptura da membrana, vazamento do conteúdo celular, desnaturação de proteínas citoplasmáticas e inativação de enzimas celulares, esses eventos ocasionam a morte celular bacteriana. (Raut & Karuppayil, 2014)

As pesquisas com terpenos na área da saúde aumentam cada vez mais devido a descoberta de potenciais atividades antifúngicas, anti-inflamatórias, analgésicas, antibacterianas, anti-hiperglicêmicas, antitumorais, antivirais e antiparasitárias.

1.5. Farnesol

O farnesol é um terpeno classificado como sesquiterpeno, sua fórmula molecular é $C_{15}H_{26}O$, é uma molécula acíclica e é nomeado pela IUPAC como 3,7,11-trimetil-2,6,10-trien-1-ol. (Wang et al., 2011) Possui quatro isômeros: *trans,trans*-Farnesol (**Figura 3A**), 2-*trans*,6-*cis*-Farnesol (**Figura 3B**), 2-*cis*,6-*trans*-Farnesol (**Figura 3C**) e *cis,cis*-Farnesol (**Figura 3D**). (de Araújo Delmondes et al., 2019a)

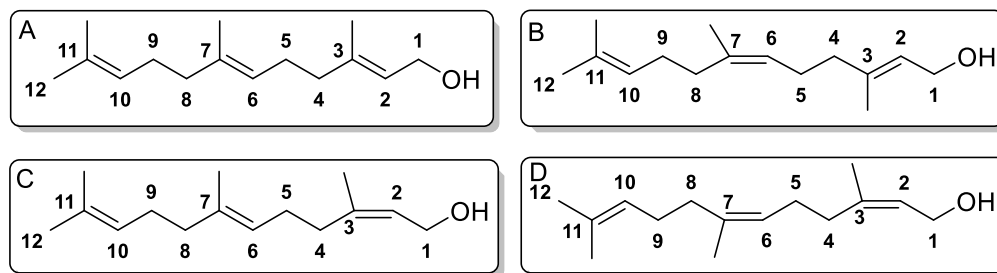


Figura 16. Representação dos isômeros do farnesol: A) *trans,trans*-Farnesol; B) 2-*trans*,6-*cis*-Farnesol; C) 2-*cis*,6-*trans*-Farnesol e D) *cis,cis*-Farnesol.

O farnesol é produzido de forma natural pelas plantas via farnesil difosfato. (Costa et al., 2021) Ele atua na via do mevalonato. É convertido em farnesil difosfato, a partir do qual os produtos da via do mevalonato, colesterol, coenzima Q e dolicol, são sintetizados. (Szucs et al., 2013)

O álcool farnesol pode ser produzido natural ou sinteticamente e apresenta diferentes vias de formação seja em leveduras ou bactérias, seja na produção industrial. Seu caráter antimicrobiano foi descrito dependente do tempo de administração e da

concentração. Seus derivados também apresentam atividades terapêuticas. O microrganismo mais conhecido por produzir o farnesol é o fungo *Candida albicans*, mas também pode ser encontrado em muitos tipos de óleos essenciais extraídos de plantas como por exemplo *Pluchea dioscoridis*, *Zea mays* e *Pittosporum undulatum*. (Derengowski et al., 2009a; Rodrigues & Černáková, 2020)

Essa substância apresentou potenciais atividades biológicas, podendo ter aplicações farmacológicas. Encontra-se na literatura que essa molécula se mostra mais eficiente contra bactérias Gram-positivas do que Gram-negativas, devido a sua origem natural, já que bactérias Gram-negativas possuem certa resistência a antibióticos naturais. (de Araújo Delmondes et al., 2019b; Veras et al., 2017)

É eficiente na inibição de patógenos humanos, seu mecanismo de ação contra as bactérias Gram-positivas especificamente ocorre por meio de danos causados à membrana celular bacteriana, os microrganismos se tornam mais vulneráveis à ação dos antimicrobianos, pois há perda da porção lipídica e o meio intracelular se torna mais suscetível a ação dos agentes antibacterianos. (de Araújo Delmondes et al., 2019b; Derengowski et al., 2009b)

O farnesol foi a primeira molécula *quorum sensing* a ser indentificada em um organismo eucariótico, sendo que apenas o isômero (*E,E*)-farnesol apresenta essa característica, é secretada pela levedura *Candida albicans*. (Nowacka et al., 2020) Essa propriedade se torna interessante no combate à bactérias quando se deseja tratar infecções causadas por uma comunidade delas, ou seja, infecções causadas por biofilmes.

A molécula de farnesol *quorum sensing* pode acometer o biofilme em sua fase de adesão, proliferação, maturação ou de dispersão. O controle dessas moléculas QSM é um fator importante na morfogênese, patogênese, formação do biofilme, bioluminescência e alguns fatores de virulência. (Rodrigues & Černáková, 2020)

Apesar de ser um composto com grande potencial terapêutico, novas formas de uso devem ser estudadas mais a fundo, pois é uma molécula hidrofóbica e de baixa solubilidade em água, isso faz com que sua biodisponibilidade seja limitada. Pode-se usar estratégias como encapsular tal composto, a fim de protegê-lo em sistemas aquosos e permitindo que ele entre em contato com seu alvo, usar análogos ou derivados e

combiná-la sinergicamente com fármacos comumente utilizados como antibióticos. (Nowacka et al., 2020)

Dizová et al, mostram a inibição de biofilme que acontece quando farnesol é combinado com fluconazol. (Dižová et al., 2018) Para impedir infecções bacterianas em tecidos, ocasionadas por implantes, o farnesol pode ser usado juntamente com a vancomicina, neste caso observa-se um aumento na ação terapêutica desse fármaco, diminuindo assim a quantidade de medicamento administrado e reduzindo os riscos que o crescimento de biofilmes podem causar. (Nowacka et al., 2020) O farnesol penetra o biofilme pela parede celular, formando poros na superfície o que facilita o acesso da vancomicina ao meio intracelular bacteriano (**Figura 17**).

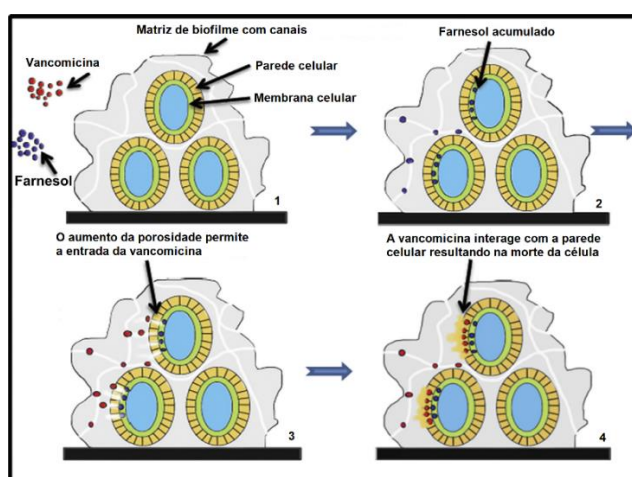


Figura 17. Farnesol agindo sinergicamente para aumentar o potencial terapêutico da vancomicina.

Fonte: Modificado (Bhattacharyya et al., 2014)

Apesar do grande potencial apresentado pelo farnesol em atuar contra bactérias em suas diversas formas, seja como células plancônicas, em biofilmes, ou isoladas clinicamente, as quais apresentam resistência a antibióticos (de Araújo Delmondes et al., 2019b) ele apresenta uma característica altamente lipofílica, a qual pode dificultar a sua utilização como um fármaco. Diante do exposto, esse trabalho descreve a síntese, caracterização e avaliação da atividade antibacteriana de derivados do farnesol, a fim de se obter novos derivados desse terpeno promissor, que possam ser mais ativos e que apresentem propriedades físico-químicas, como uma menor lipofilia, que possa contribuir para melhoria de suas propriedades antibacterianas.

2. OBJETIVOS

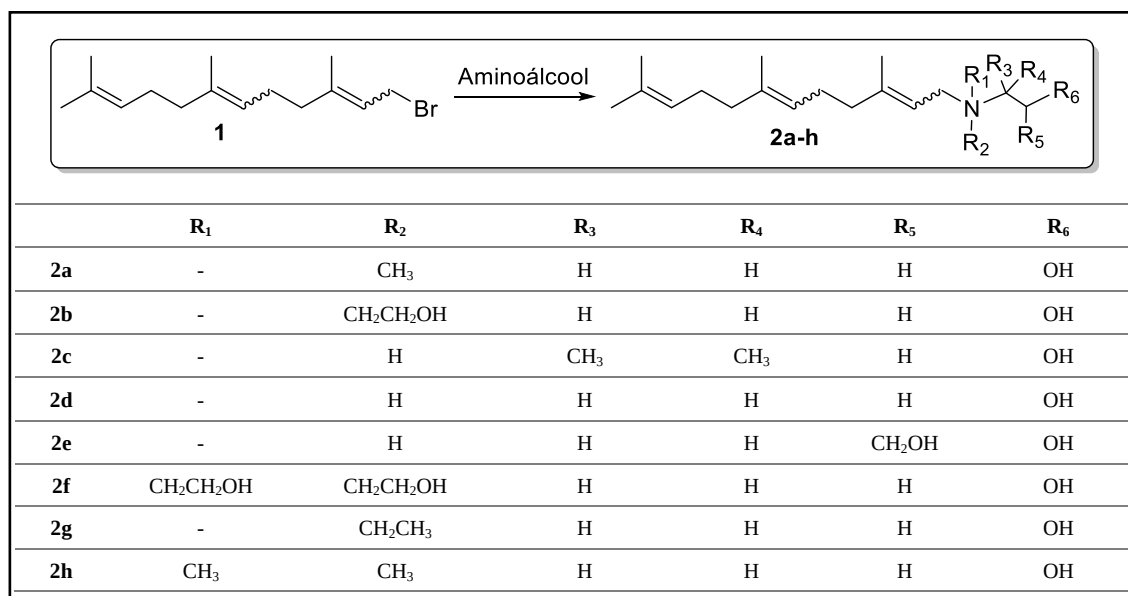
2.1. Objetivo Geral

Planejamento, síntese, caracterização e avaliação da atividade antibacteriana de 16 derivados do farnesol, dentre os quais 8 são inéditos: **2a**; **2c**; **2e**; **4a-b**; **5a-b**; **6**.

2.2. Objetivo Específico

Síntese do brometo terpênico (**1**) (1-bromo-3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrieno);

Síntese de 8 análogos farnesilaminoálcoois (**2a-h**), utilizando os seguintes aminoálcoois: 2-(metilamino)etanol (**2a**), dietanolamina (**2b**), 2-amino-2-metil-1-propanol (**2c**), etanolamina (**2d**), ($\pm$)-3-amino-1,2-propanediol (**2e**), trietanolamina (**2f**), 2-(etilamino)etanol (**2g**) e 2-dimetilaminoetanol (**2h**).



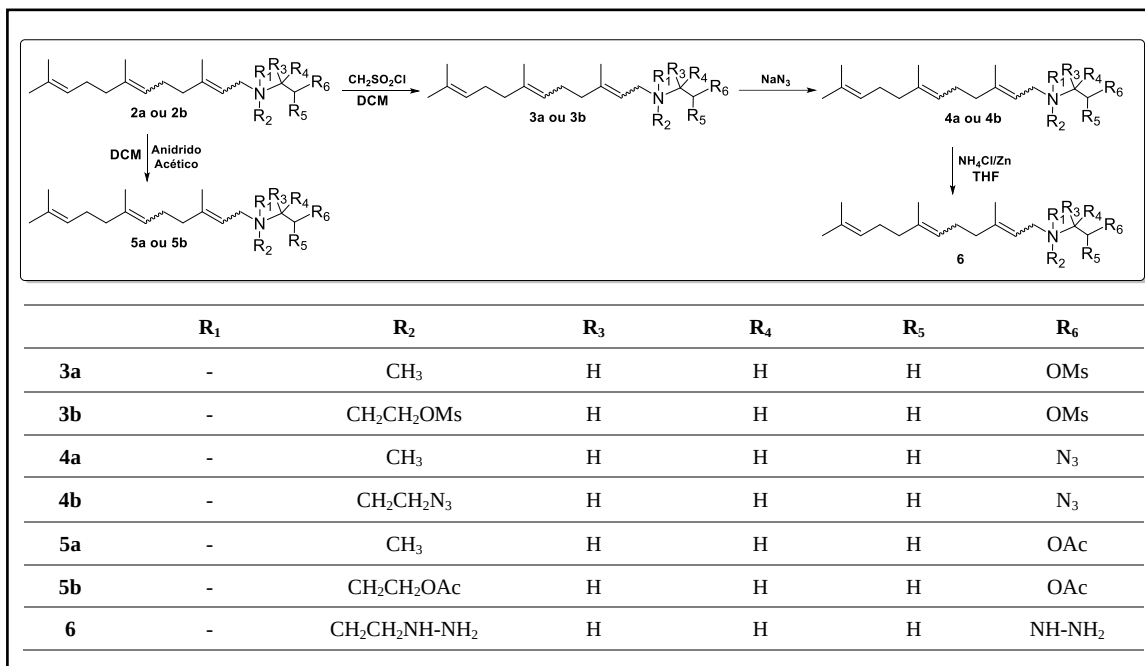
Esquema 1. Síntese dos derivados farnesilaminoálcoois (**2a-h**).

Síntese dos intermediários mesilados **3a** e **3b**;

Síntese de derivados dos compostos azida **4a** e **4b**, utilizando azida de sódio (NaN₃) como nucleófilo;

Síntese de derivados acetilados **5a** e **5b** utilizando anidrido acético (Ac₂O);

Síntese da diamina **6**.



Esquema 2. Síntese dos intermediário mesilados (**3a** e **3b**) e dos derivados (**4a** e **4b**), (**5a** e **5b**) e **6**.

Purificação dos compostos por cromatografia em coluna;

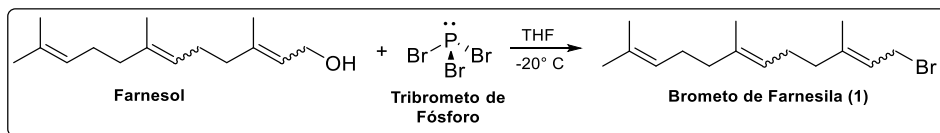
Caracterização por espectroscopia na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C e espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) realizada apenas para os compostos inéditos;

Determinar a concentração mínima inibitória (CMI) e a concentração mínima bactericida (CMB) para os compostos sintetizados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

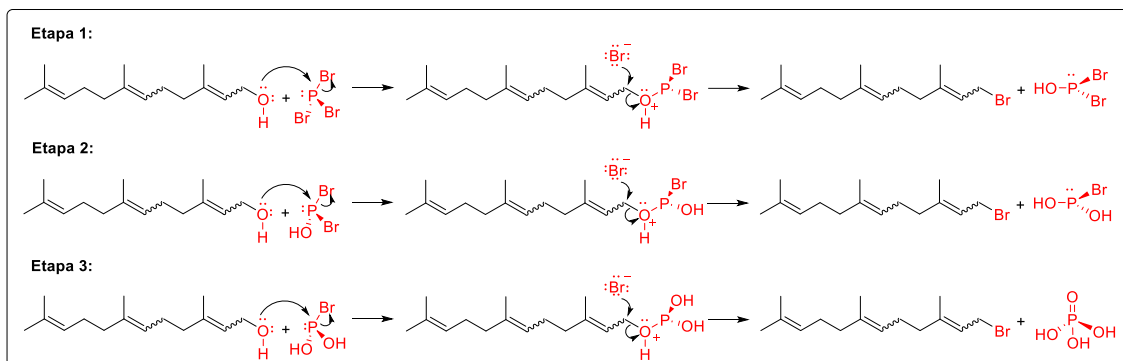
3.1. Síntese e Caracterização do Brometo de Farnesila

Inicialmente realizou-se a síntese do brometo de farnesila no qual a reação se processa via um mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), ocorrendo a substituição da hidroxila alílica pelo átomo de bromo, a fim de se obter um melhor grupo abandonador, como mostrado no **Esquema 3**.



Esquema 3. Rota sintética para a formação do brometo de farnesila.

A reação se inicia com um ataque nucleofílico do par de elétrons do oxigênio ao átomo de fósforo do tribrometo de fósforo (PBr_3) seguido da saída do íon brometo. Logo após, um par de elétrons do íon brometo gerado ataca o carbono alílico, ocorrendo a saída do grupo abandonador. O processo se repete até que todos os átomos de bromo do PBr_3 tenham se ligado a uma cadeia terpenica, ao final ocorre a formação do ácido fosforoso (H_3PO_3) como subproduto da reação (**Esquema 4**).



Esquema 4. Mecanismo para a síntese do brometo de farnesila.

Utilizou-se tetrahidrofurano (THF) como solvente. Não realizou-se purificação por cromatografia em coluna de sílica, pois como previamente observado pelo grupo, esse processo resultaria na degradação do brometo formado. Devido a isso, apenas realizou a purificação através de extração líquido-líquido, na qual a fase orgânica é uma mistura de hexano/éter etílico na proporção 1:1 e a fase aquosa é uma solução de bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$) 5%, utilizado com a finalidade de neutralizar o ácido fosforoso formado e o tribrometo de fósforo residual que ainda possa estar presente na solução ao final da reação.

A caracterização do brometo terpênico foi realizada por análise do espectro de infravermelho (IV) do produto.

A **figura 18** mostra o espectro na região do infravermelho do brometo de farnesila (**1**). Nesse espectro não há uma banda larga, característica do modo vibracional da ligação O-H do álcool presente no reagente de partida, que geralmente é observada na região entre 3200 a 3590 cm^{-1} , indicando a saída do grupo hidroxila do álcool terpênico. Porém não é possível observar a banda referente ao modo vibracional do estiramento da ligação C-Br, pois este se encontra entre 650 a 400 cm^{-1} fora do limite de utilidade do cristal de seleneto de zinco (ZnSe) utilizado no espectrômetro empregado para obtenção dos espectros. Em 1656 cm^{-1} observa-se uma banda referente ao estiramento (ν) da ligação C=C de alcenos da cadeia terpênica. As bandas em 1445 e 1377 cm^{-1} são referentes a deformação angular simétrica (δ_{as}) das ligações dos grupos metilênico (CH_2) e metílico (CH_3), respectivamente.

Observa-se em 1200 cm^{-1} uma banda correspondente ao estiramento da ligação C-O de éteres, pode-se supor então que essa absorção se dá pela presença, ou de solvente THF residual na amostra ou de uma possível formação de éter pelo farnesol. Pelas placas de cromatografia de camada delgada (CCD) nota-se a presença de dois sinais com R_f 's diferentes, sendo o R_f do composto **1** (brometo de farnesila) 0,8 e do subproduto 0,37, apontando para a formação de um segundo produto menos polar. Todavia, como esse produto não foi isolado, não fez-se nenhuma outra caracterização que confirmassem a formação do éter a partir do reagente de partida.

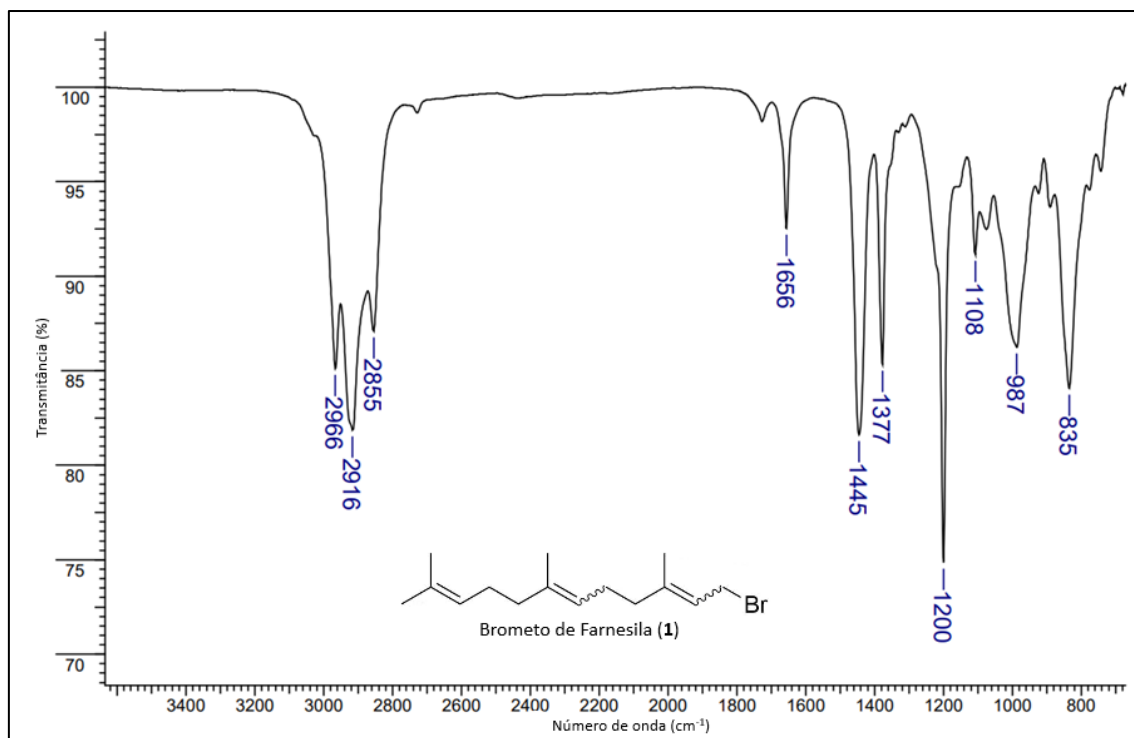


Figura 18. Espectro na região do infravermelho do brometo de farnesila (1).

3.2. Síntese e caracterização dos Farnesilaminoálcoois (2a-h)

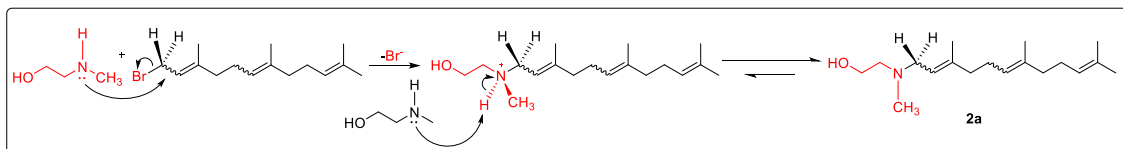
Os derivados farnesilaminoálcoois foram sintetizados a partir do brometo de farnesila e aminoálcoois. Os aminoálcoois usados como nucleófilos foram utilizados em excesso, a proporção empregada entre o brometo terpênico e o aminoálcool foi 1:10 (**Esquema 5**).

A utilização de uma proporção 1:1 (aminoálcool/brometo de farnesila) levaria a formação de um composto dialquilado. Pois, após a adição de um grupo alquila o nitrogênio da amina torna-se ainda mais nucleofílico. Isso explica a tendência do nitrogênio em formar aminas secundárias, terciárias e quaternárias. Este tipo de comportamento das aminas tem sido amplamente observado em nosso grupo de pesquisa.

Por outro lado o excesso de aminoálcool utilizado reduz a probabilidade de colisão de um mesmo nucleófilo com mais de uma molécula do brometo, aumentando consequentemente a proporção de formação de derivados monossustituídos.

A reação se processa via mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2). No **esquema 5** é apresentado uma proposta de mecanismo para a formação do composto **2a**, a mesma ideia pode ser aplicada aos demais compostos (**2b**, **2c**, **2d**, **2e** e

2g). Neste mecanismo, um par de elétrons não ligante do nitrogênio do aminoálcool realiza um ataque nucleofílico ao carbono α do brometo de farnesila, conduzindo a formação de uma amina terciária protonada. Em seguida ocorre uma reação ácido-base, na qual um par de elétrons do nitrogênio do aminoálcool presente em excesso no meio reacional pode atuar como uma base abstraindo um próton do intermediário protonado.

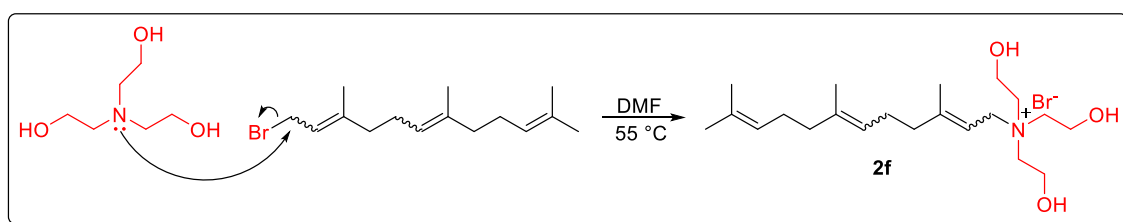


Esquema 5. Proposta de mecanismo para a formação do composto **2a**.

Após a purificação por cromatografia em coluna do composto **2a**, isolou-se um sólido rosa. Este composto não foi caracterizado.

Enquanto os compostos **2a**, **2b**, **2c**, **2d**, **2e** e **2g** são formados a 0 °C à temperatura ambiente, os compostos **2f** e **2h** são sintetizados a 55 °C, pois os aminoálcoois utilizados são nucleófilos volumosos, assim o impedimento estérico faz com que a energia de ativação para a formação do produto seja maior, sendo necessário uma maior temperatura na a síntese dessas moléculas.

A proposta de mecanismo para a síntese do composto **2f** e **2h** é semelhante ao do composto **2a**, descrito anteriormente, o que o difere dos demais é que após o ataque nucleofílico do nitrogênio ao carbono α do brometo não há a formação de uma amina protonada, logo a etapa de desprotonação não ocorre, prosseguindo desta forma para o produto final (**Esquema 6**).



Esquema 6. Proposta de mecanismo para a formação do composto **2f**.

Após a síntese dos derivados farnesilaminoálcoois **2a-h** realizou-se uma extração líquido-líquido para remover o excesso de aminoálcool utilizado, bem como o possível bromidrato formado a partir deste reagente. Esse processo não foi realizado para o composto **2f**, pois o produto se mostrou solúvel em água. Em seguida fez-se a purificação por cromatografia em coluna, no qual utilizou como eluente a mistura dos

seguintes solventes: diclorometano, metanol e hidróxido de amônio, em proporções adequadas a cada um dos compostos. A purificação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada de sílica (CCDS) (eluente: DCM/MeOH 9:1 + 3 gotas de hidróxido de amônio).

Tabela 4. Aspecto físico e rendimento dos farnesilaminoálcoois sintetizados.

Composto/código	Aspecto Físico	Rendimento (%)
2a	Óleo Amarelo	70
2b	Óleo Amarelo	45
2c	Óleo Amarelo	33
2d	Óleo Amarelo	25
2e	Óleo Amarelo	36
2f	Óleo Amarelo	75
2g	Óleo Amarelo	79
2h	Óleo Amarelo	85

O baixo rendimento de alguns compostos pode ser atribuído a formação de derivados farnesilaminoálcoois *N,N'*-difarnesilados bem como a dificuldade na purificação destes compostos por cromatografia em coluna.

As caracterizações dos farnesilaminoálcoois **2a-h** foram realizadas por meio de espectroscopia na região do infravermelho (IV), espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas de alta resolução (ESI-HMRS) para os compostos inéditos.

Os espectros na região do infravermelho, obtidos para os compostos farnesilaminoálcoois são muito semelhantes. A título de exemplo, serão apresentados e discutidos os espectros dos compostos **2a** e **2c**. Os demais espectros podem ser encontrados no anexo B.

Observa-se no espectro na região do infravermelho obtido para o composto **2a** (**Figura 19**) bandas referentes a cadeia terpênica, dentre as quais destaca-se: banda de média intensidade em uma frequência de 1665 cm^{-1} atribuída ao estiramento (ν) da ligação C=C, bem como bandas referentes a porção aminoálcool como: banda larga em 3341 cm^{-1} referente ao estiramento (ν) da ligação O-H, bandas em 1074 cm^{-1} referente ao estiramento (ν) da ligação C-N e em 1031 cm^{-1} referente ao estiramento assimétrico (ν_{as}) da ligação C-O.

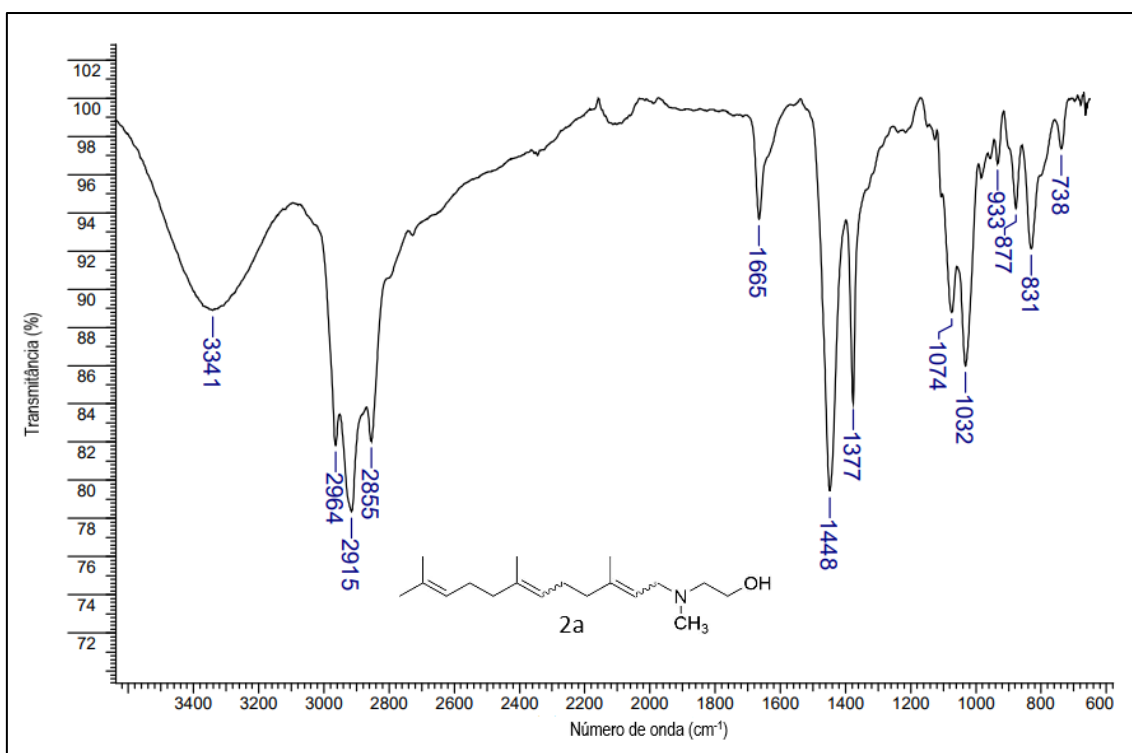


Figura 19. Espectro na região do Infravermelho do composto **2a**.

O espectro na região do infravermelho do composto **2c** (**Figura 20**) apresenta bandas de absorção com intensidade e em frequências semelhantes ao do composto **2a**. Entretanto, além destas, a banda em 3296 cm^{-1} , referente ao estiramento (ν) da ligação O-H, possui uma forma distinta da banda comumente encontrada para hidroxilas, isso ocorre, pois ela se encontra parcialmente sobreposta pela banda referente ao estiramento (ν) da ligação N-H da amina secundária.

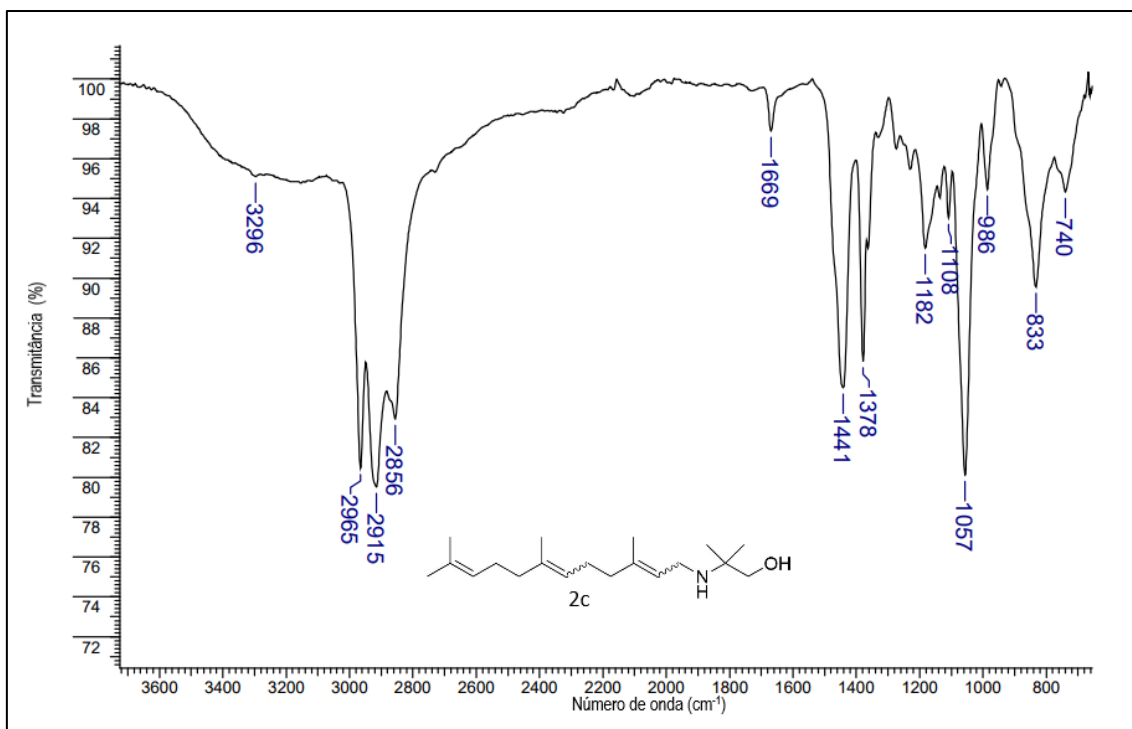


Figura 20. Espectro na região do infravermelho do composto **2c**.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para esse grupo de moléculas sintetizadas também são bem semelhantes, visto que certos sinais se encontram em deslocamentos químicos na mesma região. Assim, a título de exemplo, será apresentado o espectro do composto **2a**. Os demais espectros podem ser encontrados no anexo B.

Pela expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **2a** (**Figura 21**) identifica-se a presença de sinais referentes a cadeia terpênica farnesila: tripleto centrado em $\delta = 5,26$ ppm ($J_{2-1} = 7,0$ Hz) referente ao hidrogênio vinílico H_2 ; tripleto distorcido com integral igual a dois centrado $\delta = 5,06$ ppm referente aos hidrogênios alílicos H_7 e H_{12} ; duplete centrado em $\delta = 3,18$ ppm referente aos hidrogênios alílicos H_1 , que acoplam com o hidrogênio vinílico H_2 e possui uma constante de acoplamento $J_{1-2} = 7,1$ Hz; um multiplete na região $\delta = 1,95$ - $2,11$ ppm referente aos hidrogênios metilênicos H_5 , H_6 , H_{10} e H_{11} ; três simpletos entre $\delta = 1,58$ - $1,67$ ppm referentes aos hidrogênios H_3 , H_8 , H_{13} e H_{15} .

A porção aminoálcool é evidenciada pelos seguintes sinais: tripleto centrado em $\delta = 3,68$ ppm referente aos hidrogênios metilênicos $\text{H}_{3'}$, que acoplam com os hidrogênios metilênicos $\text{H}_{2'}$; um simpleto em $\delta = 3,31$ ppm referente ao deslocamento químico do hidrogênio $\text{H}_{4'}$ da hidroxila; tripleto em $\delta = 2,66$ ppm referente aos

hidrogênios metilênicos H_2' , que acoplam com os hidrogênios H_3' ; um simpleto em $\delta = 2,34$ ppm referente aos hidrogênios metílicos $H_{1'}$.

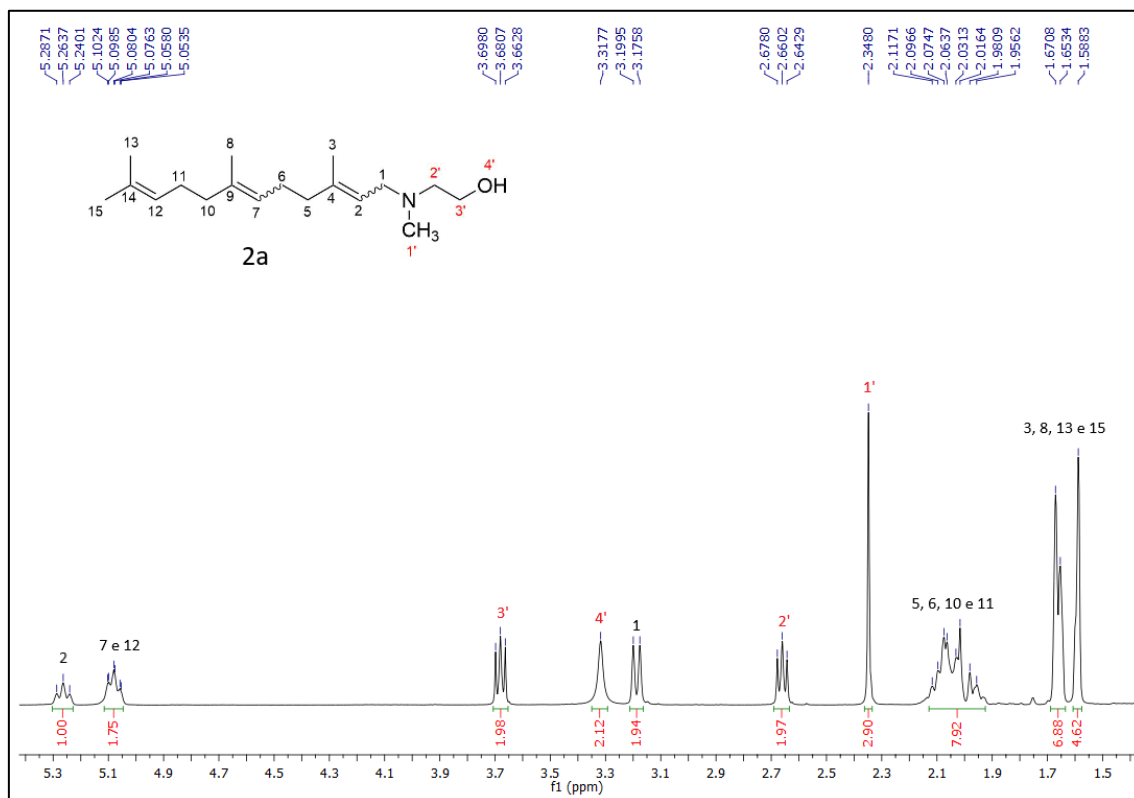


Figura 21. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **2a**, em $CDCl_3$, 300 MHz.

No espectro de RMN bidimensional de correlação homonuclear $^1H/^1H$ (COSY) (**Figura 22**) foi possível identificar os acoplamentos entre $H_2/H_{1'}$, $H_3'/H_{2'}$ e o acoplamentos entre os hidrogênios metílicos H_3 , H_2 , H_8 , H_{13} e H_{15} com os hidrogênios vinílicos H_2 , H_7 e H_{12} .

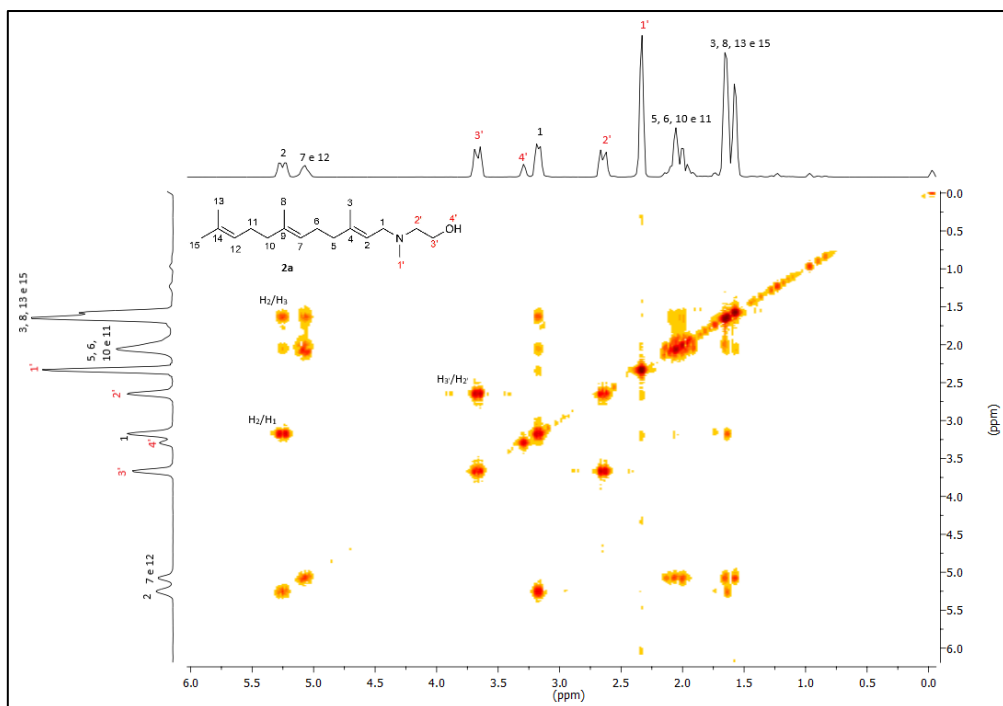


Figura 22. Espectro de correlação homonuclear COSY do composto **2a** em CDCl_3 , 300 MHz.

Nos espectros de RMN de ^{13}C para esses compostos observam-se sinais desdobrados, isso se deve ao fato dos produtos obtidos estarem como uma mistura de isômeros. No geral, a diferença de deslocamento químico dos sinais desdobrados são pequenas, porém há dois sinais, em 32,28 ppm e 23,59 ppm que apresentam maior diferença de deslocamento químico em relação aos seu isômeros, sendo essa diferença entre 4,00 e 6,00 ppm.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **2a** (**Figura 23**) observa-se os sinais referentes aos carbonos da cadeia terpênica: na região mais desblindado do deslocamento químico tem-se sinais dos carbonos vînilicos C_4 ($\delta = 141,42$ ppm); C_9 ($\delta = 135,63$ ppm); C_{14} ($\delta = 131,55$ ppm); C_2 ($\delta = 119,00$ ppm); a atribuição dos sinais em 124,47 ppm e 123,88 ppm podem ser feitas para o carbono C_7 ou C_{12} , para os carbonos alílicos C_1 ($\delta = 55,05$ ppm); C_5/C_{10} ($\delta = 39,98$ ppm, para o isômero *E*); C_5/C_{10} ($\delta = 32,19$ ppm, para o isômero *Z*); C_6 ($\delta = 26,91$ ppm) e C_{11} ($\delta = 26,52$ ppm).

Os carbonos da porção aminoálcool são evidenciados pelos sinais: $\text{C}_{1'}$ ($\delta = 41,37$ ppm); $\text{C}_{3'}/\text{C}_{2'}$ ($\delta = 58,21$ ppm).

É possível confirmar as atribuições dos carbonos no espectro de RMN de ^{13}C pelo espectro DEPT-135 (**Figura 23**), no deslocamento químico referentes ao carbonos com dupla ligação não há picos dos carbonos C_4 , C_9 e C_{14} , enquanto os grupos metílicos

correspondente aos carbonos C₂, C₇ e C₁₂ apresentam-se com fase positiva, assim como os grupos metílicos referentes aos carbonos C_{1'}, C₃, C₈, C₁₃ e C₁₅ e com fase negativa os grupos metilênicos C₁, C₅, C₆, C₁₀, C₁₁, C_{3'} e C_{2'}.

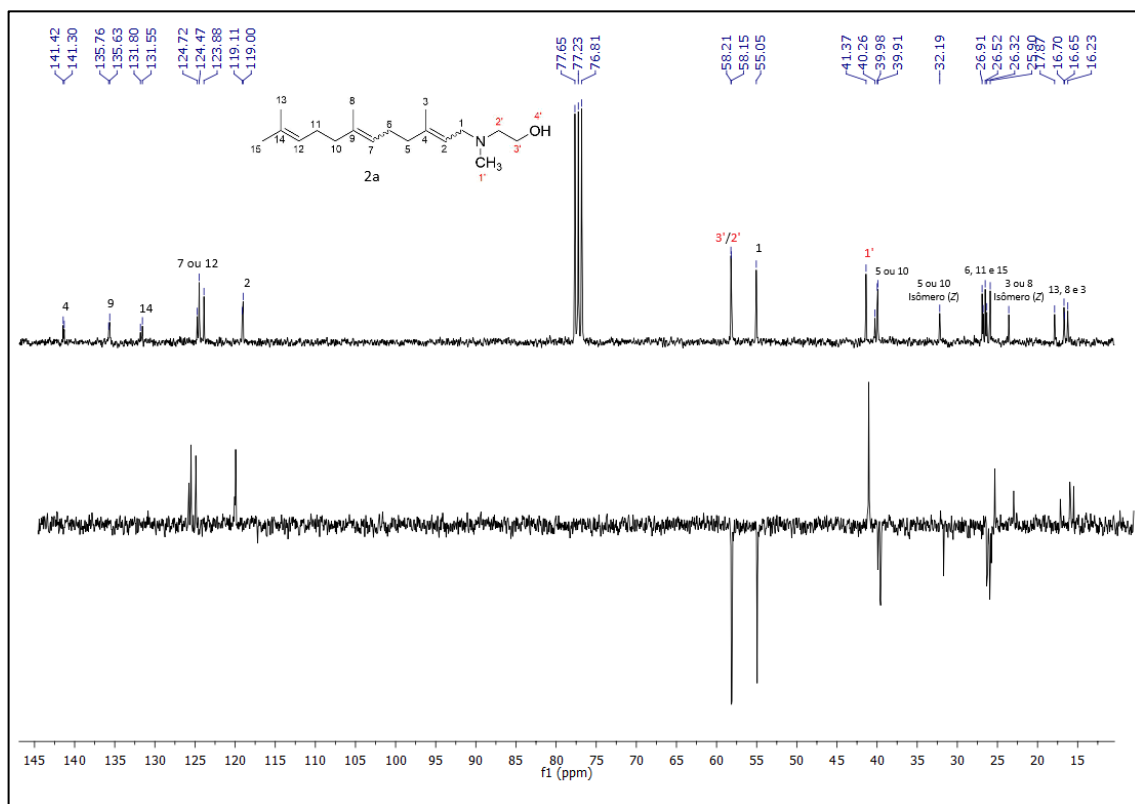


Figura 23. Superposição dos espectros de RMN ¹³C e DEPT-135 do composto **2a**, em CDCl₃, 75MHz.

3.3. Síntese e Caracterização dos Compostos 3a e 3b (Mesilação)

O objetivo desta etapa foi a transformação da hidroxila presente no aminoálcool por um bom grupo abandonador. Para isso, utilizou-se como reagente o cloreto de metanossulfonila, a fim de transformar o grupo hidroxila no ester metanossulfonato, por meio de uma reação de mesilação.

A reação se processa via mecanismo de Substituição Nucleofílica Bimolecular (S_N2). A primeira etapa é a desprotonação do cloreto de metassulfonila pela base trietilamina (TEA) seguido pela saída do íon cloreto. Em uma próxima etapa o átomo de enxofre sofre um ataque nucleofílico pelo oxigênio do álcool. O intermediário sofre uma transferência de próton do hidrogênio da hidroxila para o ânion metileno (CH₂).

Assim há a transformação da hidroxila (OH) em um melhor grupo abandonador que poderá sofrer o ataque de outro nucleófilo. Para ilustrar o mecanismo foi utilizado

como exemplo o mecanismo para a formação do composto **3a** a partir do intermediário **2a** (**Figura 24**).

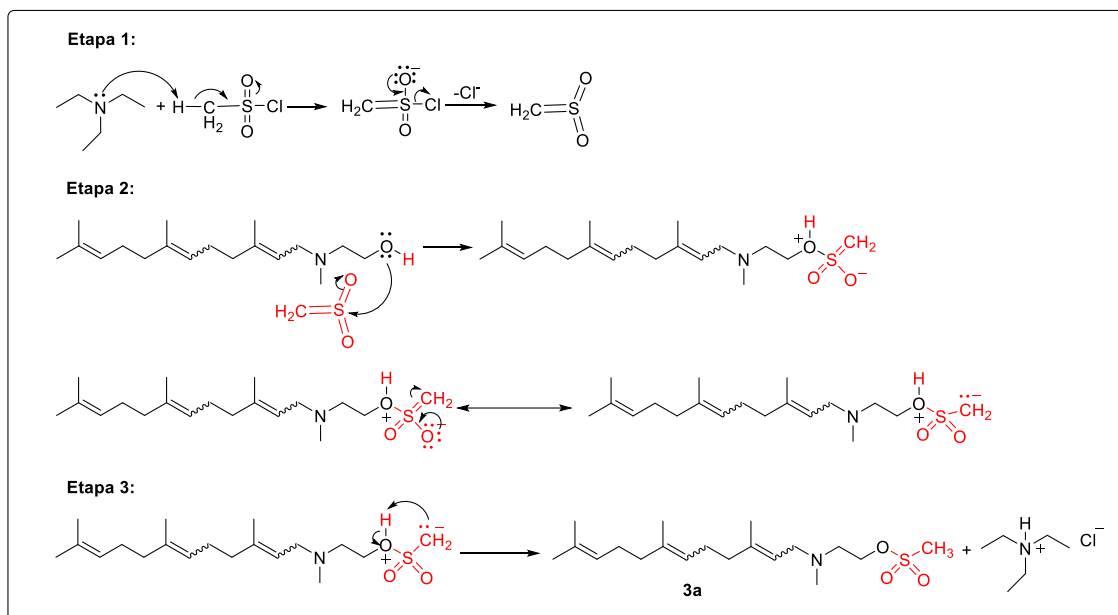


Figura 24. Proposta de mecanismo para a formação do produto **3a** (Hao-Zhao Wei, Quan-Zhen Li, 2020).

A **figura 25** apresenta o espectro na região do infravermelho do composto **3a**. Não há banda correspondente a hidroxila na região acima de 3000 cm^{-1} como observa-se no espectro de infravermelho do composto **2a** (**Figura 19**). A banda de forte intensidade em 1172 cm^{-1} é referente ao estiramento simétrico (ν_s) do grupo $\text{S}(=\text{O})_2$. As demais bandas observadas no espectro são semelhantes as observadas no espectro do composto **3a** e já foram discutidas na seção 3.2.

O espectro de infravermelho do composto mesilado **3b** é muito semelhante ao do composto **3a** mostrado na **figura 25** e se encontra no anexo B. Assim, foi apresentado o espectro de infravermelho do composto **3a** para exemplificar a formação do produto mesilado.

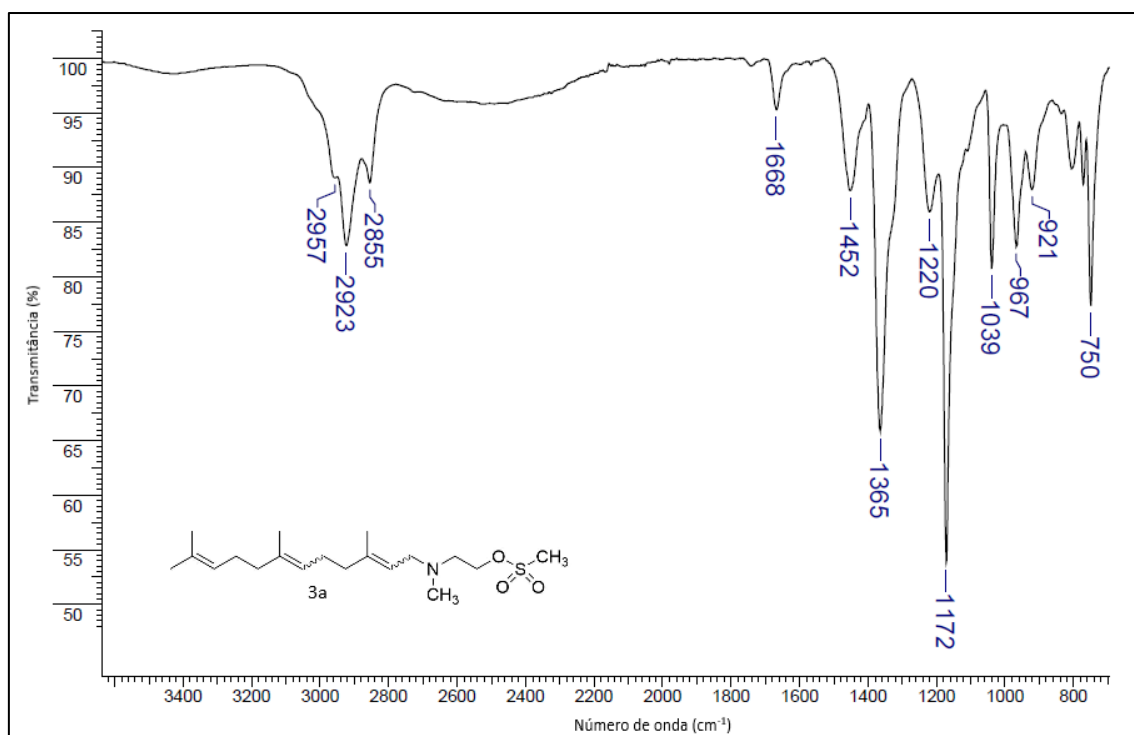


Figura 25. Espectro na região do infravermelho do composto **3a**.

Não foi possível obter o espectro de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **3a** e **3b** devido a instabilidade que eles apresentam. Os espectros recebidos mostram que as amostras enviadas sofreram degradação, não sendo possível fazer seu tratamento nem análise.

O composto **3a** apresenta-se como um óleo amarelo e foi obtido com um rendimento de 83 %.

O composto **3b** apresenta-se como um óleo amarelo e foi obtido com um rendimento de 92 %.

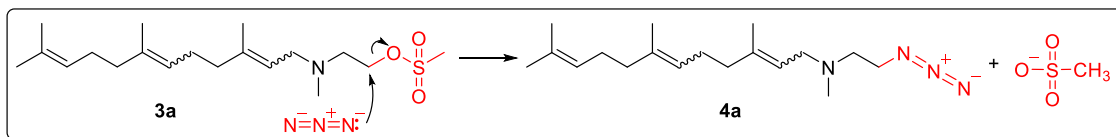
3.4. Síntese e Caracterização dos Compostos **4a** e **4b**

Para esta próxima reação os compostos **3a** e **3b** sofreram um ataque nucleofílico por um grupo azida, utilizando como reagente a azida de sódio (NaN_3). O grupo azida presente no composto **4a** obtido, fora em um etapa posterior reduzido a amina.

A azida possui características que a torna um excelente nucleófilo, como uma carga negativa, alta polarizabilidade além de ser pouco volumosa. Essas características contribuem para que a reação se processe via mecanismo de Substituição Nucleofílica Bimolecular ($\text{S}_\text{N}2$). Um par de elétrons do nitrogênio da azida ataca o carbono α ao

substituinte metanossulfonato, ocorrendo de forma concomitante a saída do grupo abandonador (**Esquema 7**).

O mecanismo para a formação do composto **4b** é o mesmo para a formação do composto **4a**, por esse motivo este foi usado como exemplo.



Esquema 7. Proposta de mecanismo para a formação do produto **4a**.

As **figuras 26 e 27** apresentam os espectros na região do infravermelho dos compostos **4a** e **4b**, respectivamente. Quando comparado ao espectro na região do infravermelho do material de partida, composto **3a** (**Figura 25**), o principal ponto de distinção é a presença de uma banda em 2100 cm^{-1} para **4a** e 2096 cm^{-1} para **4b**, característica do estiramento (ν) do grupo azida (N_3), além da ausência de uma banda de forte intensidade em 1172 cm^{-1} referente ao estiramento simétrico (ν_s) do grupo $\text{S}(=\text{O})_2$, presente nos compostos de partida (**3a** e **3b** respectivamente). As observações descritas evidenciam a ocorrência da reação.

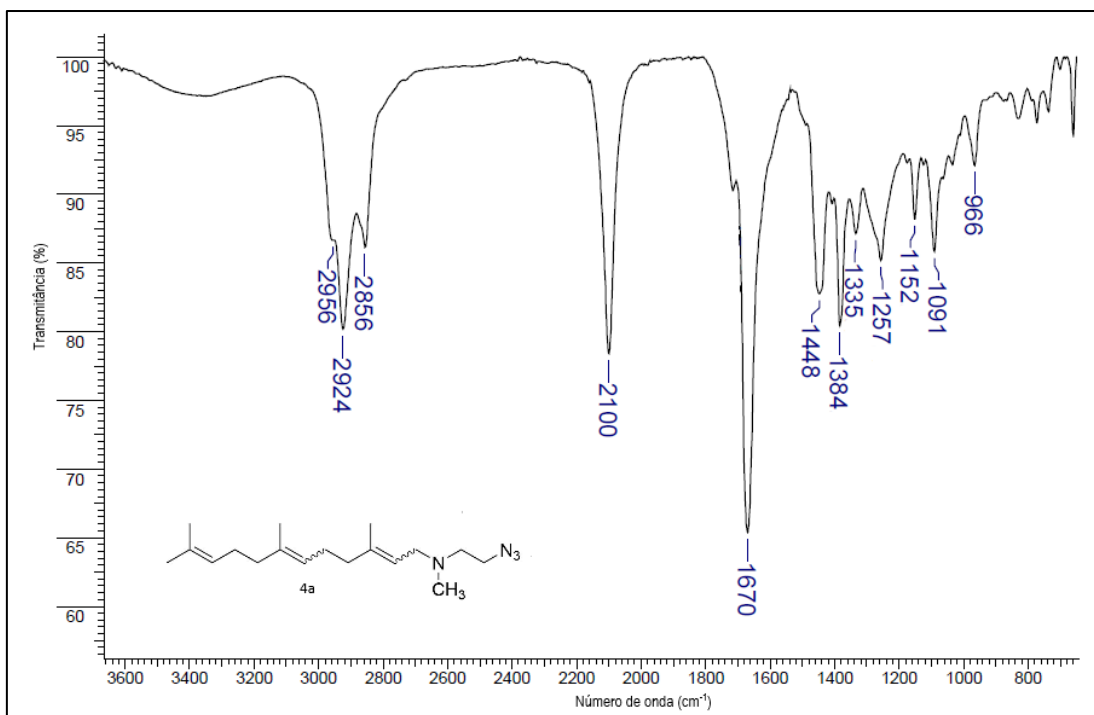


Figura 26. Espectro na região do infravermelho do composto **4a**.

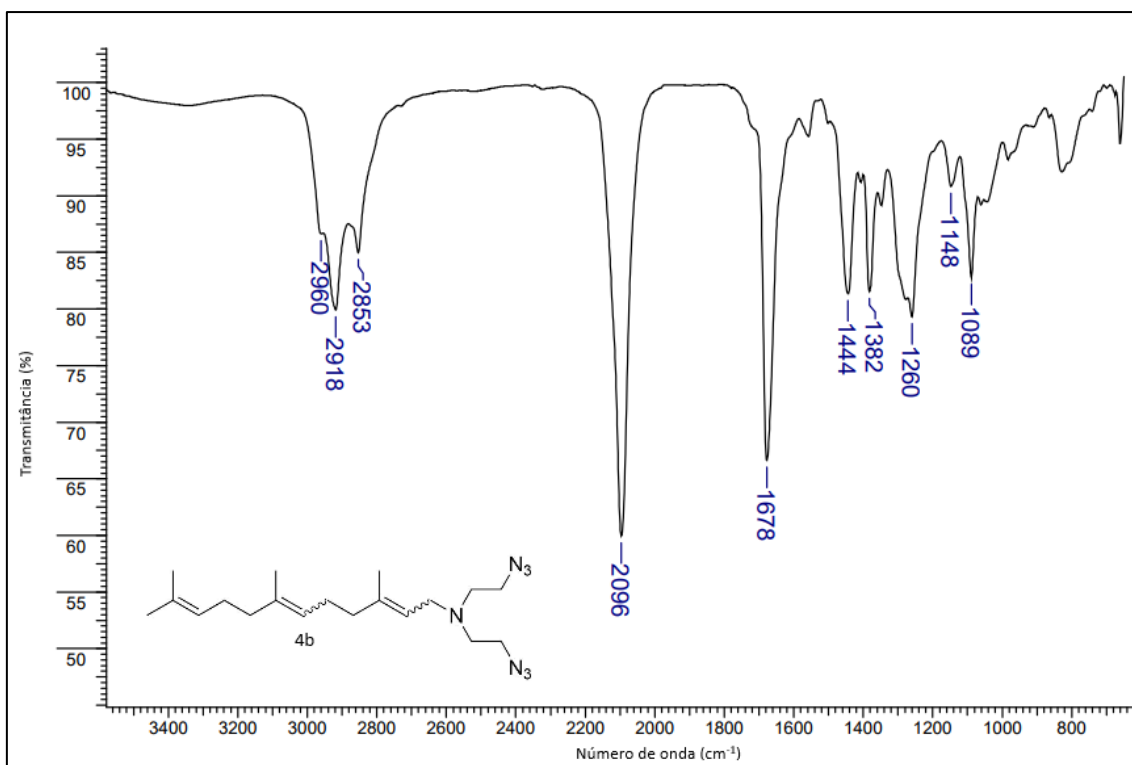


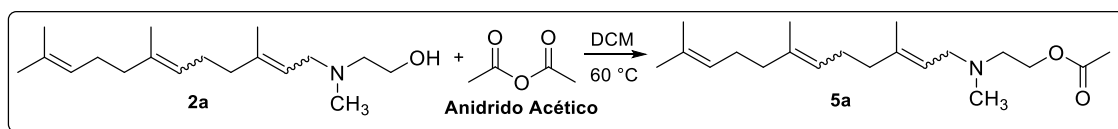
Figura 27. Espectro na região do infravermelho do composto **4b**.

O composto **4a** apresenta-se como um óleo amarelo e foi obtido com um rendimento de 70 %.

O composto **4b** apresenta-se como um óleo amarelo e foi obtido com um rendimento de 64 %.

3.5. Síntese e caracterização dos compostos 5a e 5b

Os compostos **5a** e **5b** foram sintetizados através de uma reação de acetilação (**Esquema 8**).

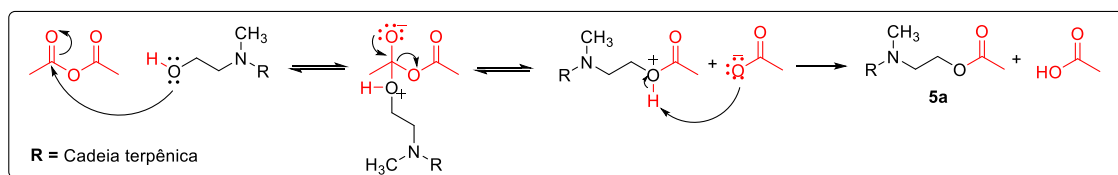


Esquema 8. Rota sintética para o composto **5a**.

A facilidade da acetilação de álcoois com anidrido acético faz com que sua metodologia seja bem conhecida e bastante utilizada. Ela é fundamental para a síntese de ésteres e é utilizada para proteção de álcoois.

A reação se passa via substituição nucleofílica acílica, na qual a carbonila possui um sítio eletrofílico e o oxigênio da hidroxila atua como nucleófilo. A primeira etapa é adição do nucleófilo seguida da eliminação do grupo abandonador.

Ao atacar o carbono, a ligação π entre carbono e oxigênio se rompe e o carbono passa a ter hibridização sp^3 , o par de elétrons do oxigênio refaz a ligação π carbono-oxigênio ocorrendo de forma simultânea a saída do ânion carboxilato. Ao final da reação há a formação do produto (**5a** ou **5b**) e ácido acético que é eliminado na extração. Para título de ilustração o **Esquema 9** apresenta o mecanismo para a formação do composto **5a**, porém esse mecanismo é o mesmo para o composto **5b**.



Esquema 9. Mecanismo para a formação do composto **5a** (HILL et al., 1998).

Observa-se no espectro na região do infravermelho do composto **5a** (**Figura 28**) uma banda forte em 1232 cm^{-1} referente ao estiramento assimétrico (ν_{as}) do grupo acetila C-C(=O)-O, uma banda em 1742 cm^{-1} correspondente ao estiramento (ν) da ligação C=O do éster e a banda em 1034 cm^{-1} é referente a absorção de estiramento (ν) da ligação C-N do grupo amina.

O espectro na região do infravermelho do composto **5b** é semelhante ao da **Figura 28** e encontra-se no anexo B.

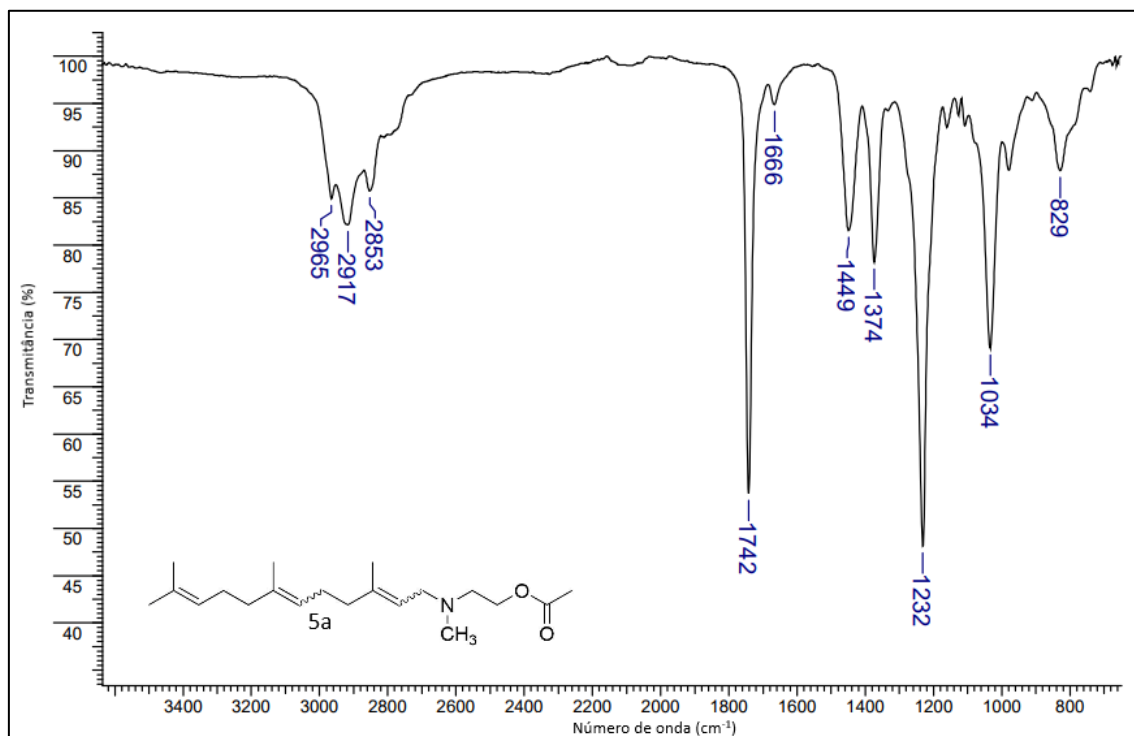


Figura 28. Espectro na região do infravermelho do composto **5a**.

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C têm sinais semelhantes aos dos derivados fanesilaminoálcoois previamente descritos e nas mesmas regiões no que se refere a cadeia terpênica, como essas absorções já foram discutidas na seção 3.2 a discussão será direcionada para a região que diferencia e evidencia a formação do composto **5a**.

No espectro de RMN de ^1H (**Figura 29**) é possível identificar um simpleto em $\delta = 2,26$ ppm referente aos 3 hidrogênios $\text{H}_{1'}$ da metila (CH_3) ligada ao nitrogênio. Os hidrogênios metilênicos $\text{H}_{2'}$ e $\text{H}_{3'}$ corresponde aos tripletos centrados em $\delta = 2,61$ ppm e $\delta = 4,16$ ppm, respectivamente. Os hidrogênios metílicos do grupo acila $\text{H}_{5'}$ estão sobreposto aos sinais dos hidrogênios metilênicos H_5 , H_6 , H_{10} e H_{11} em um multiplete entre 1,95 ppm e 2,10 ppm com integral 11.

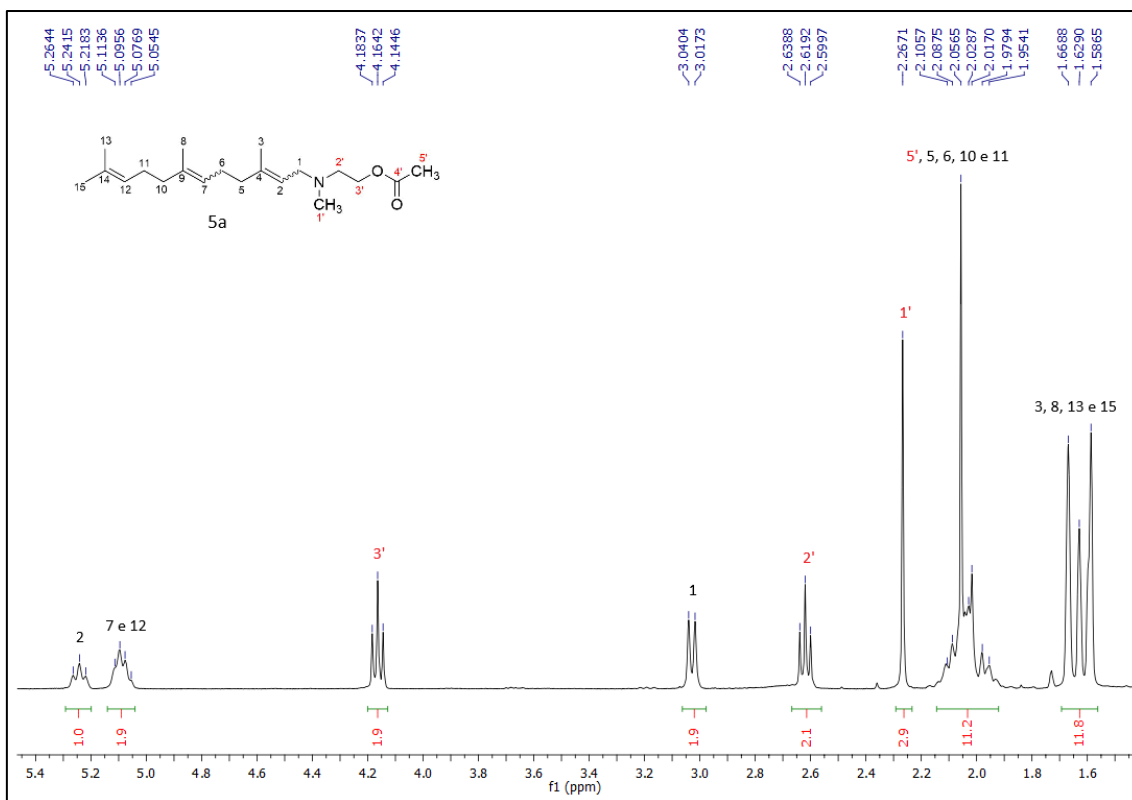


Figura 29. Espectro de RMN de ¹H do composto 5a, em CDCl₃, 300 MHz.

No espectro de RMN de ¹³C (**Figura 30**) observam-se os sinais correspondentes aos carbonos do grupo acila C₄' em $\delta = 171,31$ ppm e ao carbono C₅' em $\delta = 21,23$ ppm.

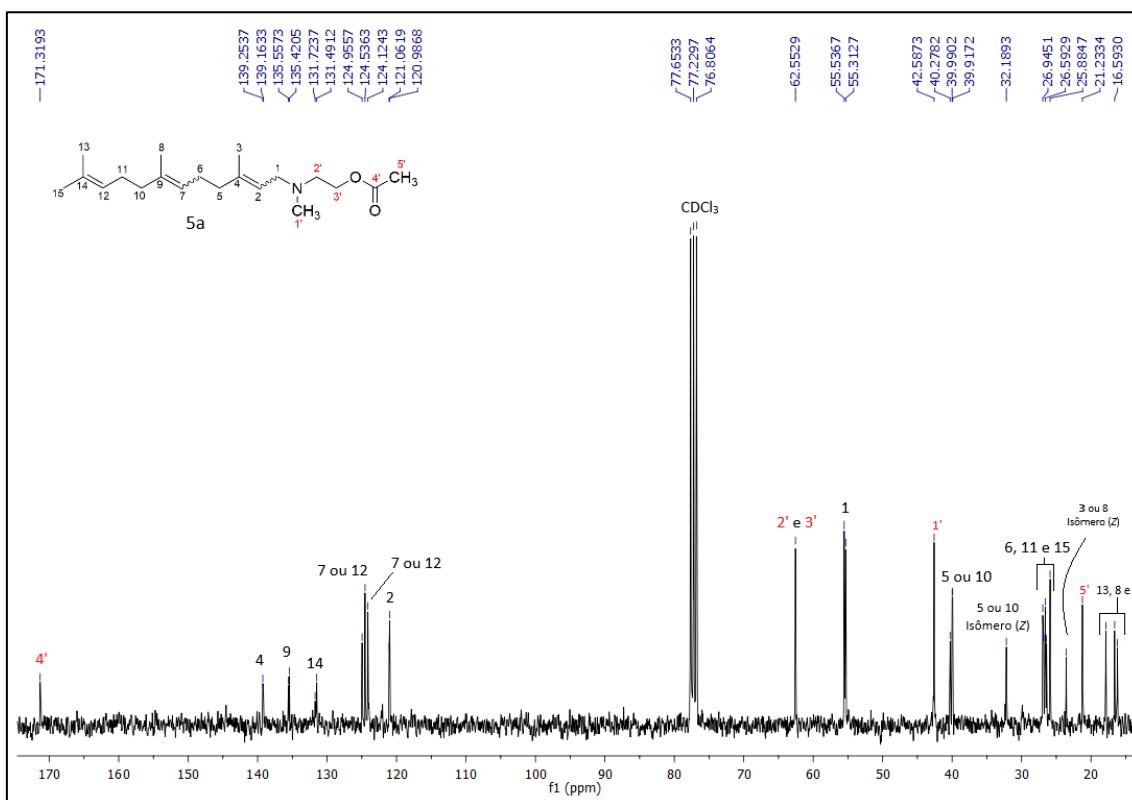


Figura 30. Espectro de RMN de ¹³C do composto 5a, em CDCl₃, 75 MHz.

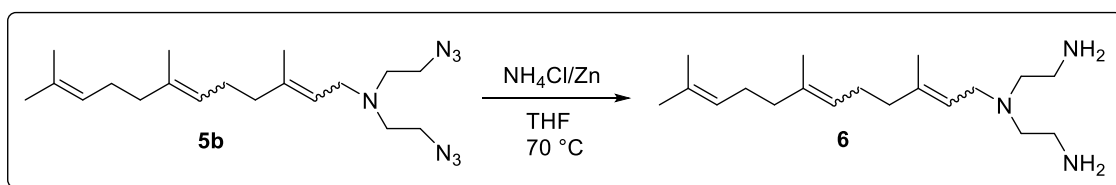
Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **5b** encontra-se no anexo B e apresenta sinais em deslocamentos químicos semelhantes ao da **Figura 30**.

O composto **5a** apresenta-se como um óleo amarelo e foi obtido com um rendimento de 85 %.

O composto **5b** apresenta-se como um óleo amarelo e foi obtido com um rendimento de 55 %.

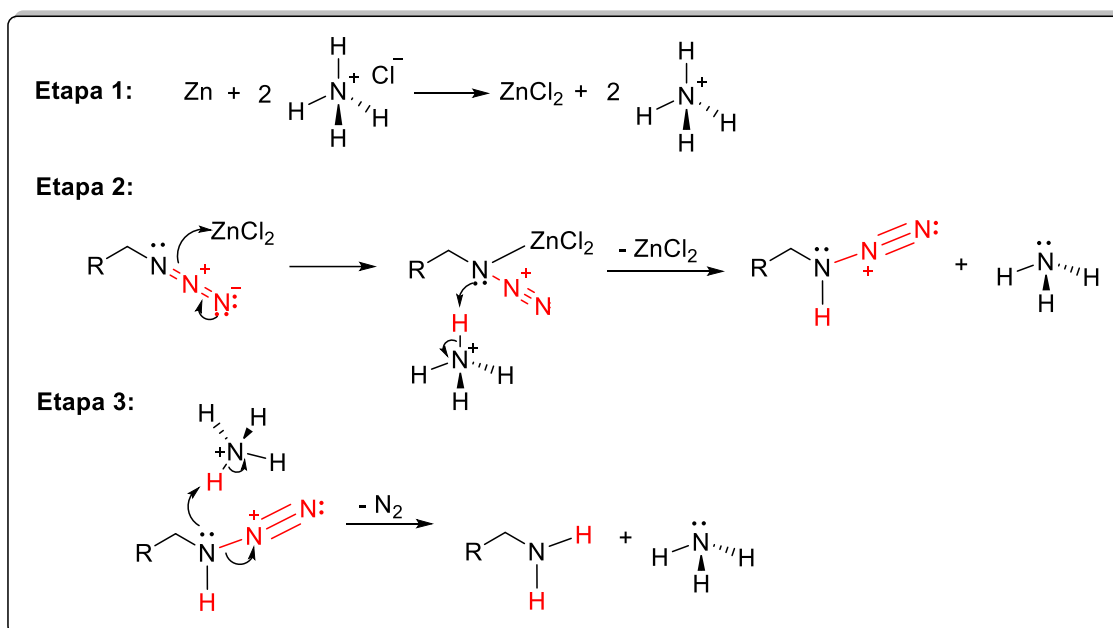
3.6. Síntese e caracterização do composto 6

A síntese do composto **6** foi realizada por meio da redução do composto **5a**, (**Esquema 10**).



Esquema 10. Rota sintética para o composto **6**.

A primeira etapa da reação é a formação do cloreto de zinco que atuará como catalisador. O mecanismo inicia-se na etapa dois, na qual uma ligação π entre os nitrogênios se rompe e liga ao cloreto de zinco, processo esse que ocorre junto a formação da tripla ligação entre os outros nitrogênios. Há a protonação do nitrogênio concomitante a saída do cloreto de zinco. Na etapa 3 ocorre uma segunda protonação e a saída de N_2 , culminando com a formação do composto **6** (**Esquema 11**).



Esquema 11. Proposta de mecanismo da reação de redução da azida.

O espectro na região do infravermelho do composto **6** (**Figura 31**) apresenta uma banda em 3253 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação N-H característica de amina primária. A banda em 1089 cm^{-1} é referente a absorção de estiramento C-N do grupo amina. Observa-se a porção terpênica da molécula pela banda em 1658 referente a ligação C=C.

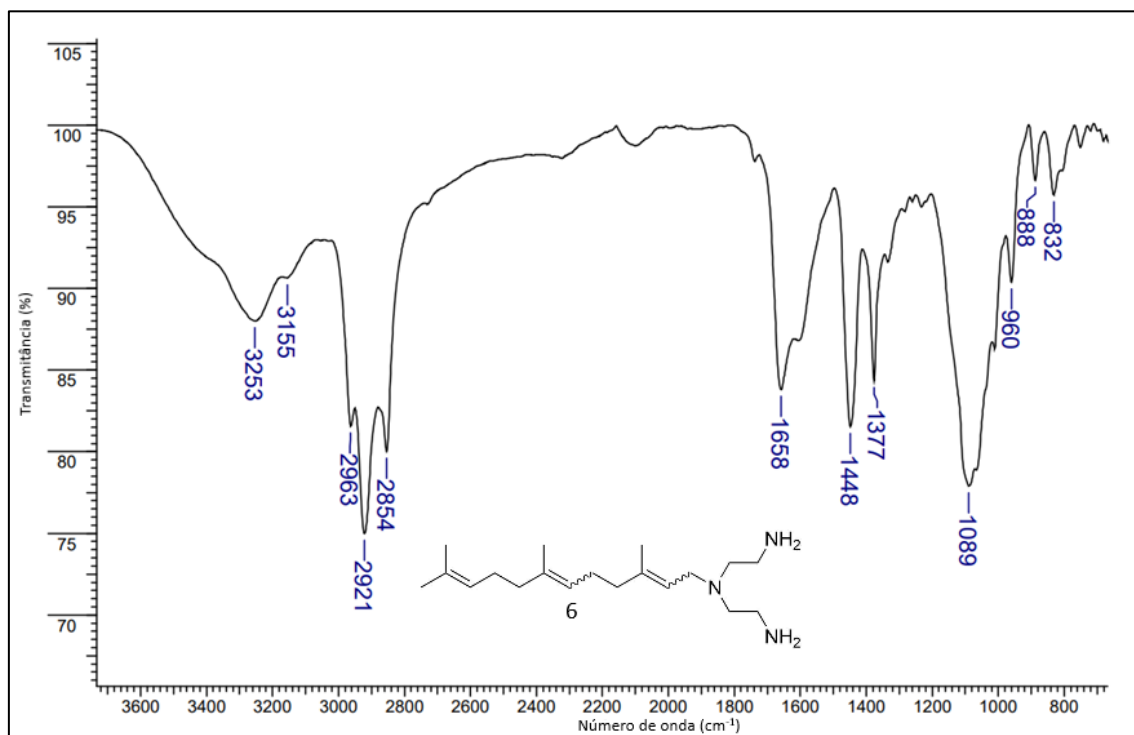


Figura 31. Espectro na região do infravermelho do composto **6**.

3.6 Avaliação da atividade antibacteriana dos derivados do Farnesol

Os compostos **2a**, **2b**, **2c**, **2d**, **2e**, **2f**, **5a** e **5b** descritos neste trabalho foram avaliados quanto as suas atividades antibacterianas. Todos os compostos foram diluídos em dimetilsulfóxido, Ao adicioná-los no meio BHI, observou-se certa turbidez sem que houvesse precipitação das substâncias.

Pela avaliação de CMI, observa-se que apenas o composto **5b** não apresentou inibição de nenhuma bactéria testada, enquanto que o composto **2f**, inibiu a *Escherichia coli* em uma concentração de 589.238 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ e o composto **5a** inibiu a *Staphylococcus aureus* com uma concentração de 198.664 $\mu\text{mol.L}^{-1}$. Os demais compostos inibiram a *Staphylococcus aureus*, em concentrações entre 128.552 e 482.216 $\mu\text{mol.mL}^{-1}$, apenas para o composto **2c** dialquilado observou-se uma inibição menos de 128.552 $\mu\text{mol.L}^{-1}$. Para a *Escherichia coli* a inibição variou em uma faixa entre 216.532-1.745.820 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ (Tabela 4).

Tabela 5. Concentração mínima inibitória dos compostos testados para *S. aureus* e *E. coli*.

	CMI ($\mu\text{mol.L}^{-1}$) <i>Staphylococcus aureus</i>	CMI ($\mu\text{mol.L}^{-1}$) <i>Escherichia coli</i>
2a	457.963	457.963
2b	413.578	827.156
2c - Mono	436.455	1.745.820
2c - Di	128.552	514.209
2d	482.216	482.216
2e	433.065	216.532
2f	>1.178.477	589.238
2g	218.061	436.123
5a	198.664	> 1.589.319
5b	> 1.300.918	> 1.300.918
Vancomicina	2.759	NA
Ciprofloxacina	NA	96.580

Os ensaio de CMB indicaram que apenas os compostos **5a** e **5b** não apresentaram ação bacteriostática para ambas bactérias testadas. Os demais compostos apresentaram atividade contra a bactéria *Staphylococcus aureus* em concentrações entre 218.061 e 1.178.477 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ e para *Escherichia coli* o CMB foi de 216.532-1.745.820 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ (Tabela 5).

Tabela 6. Concentração mínima bacteriostática dos compostos testados para *S. aureus* e *E. coli*.

	CMB ($\mu\text{mol.L}^{-1}$) <i>Staphylococcus aureus</i>	CMB ($\mu\text{mol.L}^{-1}$) <i>Escherichia coli</i>
2a	457.963	457.963
2b	827.156	827.156
2c - Mono	436.455	1.745.820
2c - Di	257.104	1.028.418
2d	482.216	241.108
2e	433.065	216.532
2f	1.178.477	589.238
2g	218.061	872.246
5a	> 1.589.319	> 1.589.319
5b	> 1.300.918	> 1.300.918
Vancomicina	2.759	NA
Ciprofloxacina	NA	96.580

4. CONCLUSÕES

Este trabalho descreve a síntese e caracterização de quinze compostos derivados do farnesol, sendo um brometo de farnesila composto **1**, oito farnesilaminoálcoois, (**2a-h**), obtidos em rendimentos baixos a bons que variaram de 25 a 85 %, dois intermediários mesilados (**3a** e **3b**) com rendimentos de 83 e 92%, dois copostos azidas (**4a** e **4b**) com rendimentos de 70 e 64 %, dois derivados acetilados compostos (**5a** e **5b**) com rendimentos de 85 e 76 % e uma diamina (**6**) com rendimento de 21 %. Os baixos rendimentos podem ser atribuídos a formação de derivados *N,N'*-dialquenilados, bem como a dificuldade no processo de purificação dos mesmos por cromatografia em coluna.

Dentre os compostos, submetidos a avaliação da atividade antimicrobiana, apenas o composto **5b** não apresentou nenhuma atividade biológica. Para os demais o CMI contra *Staphylococcus aureus* variou de 128.552-482.216 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ e para *Escherichia coli* foi de 216.532-1.745.820 $\mu\text{mol.L}^{-1}$. Pelo teste de CMB a concentração bacteriostática entre os compostos variou de 218.061 a 1.178.477 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ para a *Staphylococcus aureus* e 216.532 a 1.745.820 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ para *Escherichia coli*.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Materiais e Métodos

Os reagentes químicos usados na síntese foram utilizados sem tratamento prévio. As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando-se cromatofolhas de sílica-gel com suporte de alumínio da Sigma-Aldrich e da Macherey-Nagel. Utilizou-se vapores de iodo como revelador.

Os compostos sintetizados foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando sílica-gel 60 (0,063-0.200 mm) (70-230 mesh).

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro da marca PERKIN-ELMER, modelo Spectrum 100, com cristal seleneto de zinco (ZnSe), do Instituto de Física e Química da Universidade Federal de Itajubá. Foram realizadas 16 varreduras com resolução de 4 cm^{-1} a temperatura ambiente e com intervalo de absorção entre 4000 a 650 cm^{-1} . Foram registrados as bandas significativas e os valores para as absorções foram registrados em números de onda, utilizou o centímetro recíproco (cm^{-1}) como unidade.

Os espectros de RMN ^1H (300 MHz) e RMN ^{13}C (75 MHz) foram obtidos em um equipamento Bruker Advance ACX300, na Universidade Federal de Alfenas-UNIFAL. Os deslocamentos químicos (δ) foram referidos em parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.

Os espectros de massa de alta resolução (ESI-HRMS) foram obtidos para os compostos inéditos e realizados pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). O equipamento utilizado foi o espectrômetro Bruker MicroTOF e a técnica utilizadas foi a ionização por eletrospray.

O reagente de partida utilizado para a síntese do brometo de farnesila foi uma mistura de isômeros do 3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrien-1-ol, no qual o isômero predominante é o (*E,E*)-3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrien-1-ol correspondendo a cerca de 48 a 62% do produto, sendo o restante referente aos isômeros (*Z,Z*)-3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrien-1-ol, (*E,Z*)-3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrien-1-ol e (*Z,E*)-3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrien-1-ol.

5.2. Sínteses

5.2.1. Síntese do Brometo de Farnesila

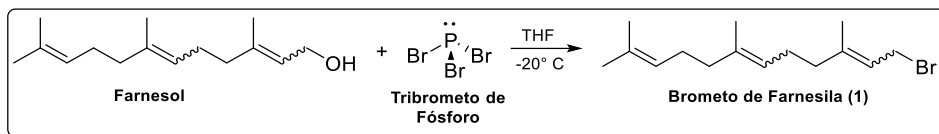


Figura 32. Rota sintética para a formação do brometo de farnesila (**1**).

Para a síntese do brometo de farnesila (**Figura 32**) adicionou-se 6 mmol do álcool terpênico farnesol em um balão de 10 mL e solubilizou-o em 2 mL de tetrahydrofurano anidro. Em um segundo balão preparou uma solução de tribrometo de fósforo. Utilizou-se 2 mmol desse composto e solubilizou em 2 mL de tetrahydrofurano anidro.

Inseriu-se o balão contendo a solução de farnesol em um sistema refrigerado a -20 °C sob agitação. Adicionou-se solução de tribrometo de fósforo lentamente à solução de farnesol durante 10 minutos. Após a adição, a mistura permaneceu sob agitação por mais 30 minutos, preparou-se uma placa de CCDS (eluente: heptano/AcOEt, 9:1; revelador: vapores de iodo), a qual foi possível observar o consumo completo do farnesol.

Em um funil de separação adicionou-se 5 mL de bicarbonato de sódio 5%, 10 mL de hexano/éter etílico 1:1. Retirou-se o gás formado (dióxido de carbono) e esperou até a separação das fases. Coletou-se a fase aquosa e a fase orgânica foi lavada mais 2 vezes com água destilada. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) e o solvente evaporado sob pressão reduzida em um rotaevaporador.

O brometo de farnesila obtido não foi purificado por cromatografia em coluna.

5.2.2. Procedimento Geral para a Síntese dos Farnesilaminoálcoois (**2a-h**)

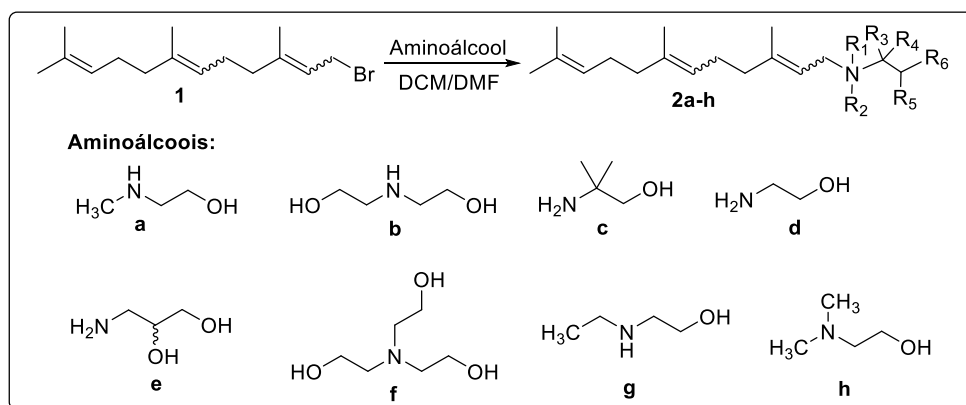


Figura 33. Rota sintética para a formação dos farnesilaminoálcoois (**2a-h**).

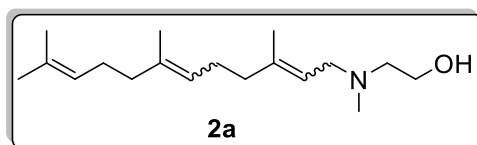
Para a síntese dos derivados do farnesol (**Figura 33**) solubilizou-se o brometo de farnesila em diclorometano (DCM) ou *N,N*-dimetilformamida (DMF) de acordo com o solvente no qual foi solubilizado o respectivo reagente aminoálcool. Em seguida, adicionou-se lentamente por uma hora a solução dos respectivos aminoálcoois, 2-(metilamino)etanol (**a**), 2-amino-2-metil-1-propanol (**2c**), 2-(etilamino)etanol (**2g**) ou 2-dimetilaminoetanol (**2h**) previamente solubilizados em DCM ou dietanolamina (**2b**), etanolamina (**2d**), (±)-3-amino-1,2-propanediol (**2e**) ou trietanolamina (**2f**) previamente solubilizados em DMF.

A reação permaneceu sob agitação a -20 °C durante a adição do brometo. Após o término da adição, a temperatura do meio reacional foi elevando-se até a temperatura ambiente permanecendo por 24 horas, quando observou-se por cromatografia em camada delgada de sílica (CCDS) (eluente: DCM/MeOH 9:1 revelador: vapores de iodo) o consumo completo do brometo de partida.

A mistura reacional foi adicionado 10 mL de diclorometano e a fase orgânica foi lavada com água destilada (2x5mL) para remover o excesso do aminoálcool. Por fim coletou-se as fases orgânica e aquosa. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e filtrada.

O produto foi transferido para um balão de fundo redondo e o solvente evaporado em um rotaevaporador sob pressão reduzida. O produto formado foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluente: DCM/MeOH/NH₄OH). Fornecendo os respectivos derivados **2a-h**.

Composto 2a:



2-(metil(3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il)amino)etan-1-ol

Fórmula Molecular: C₁₈H₃₃NO

Massa Molecular: 279,4980 g.mol⁻¹

Aspecto Físico: óleo amarelo

Rendimento: 70 %

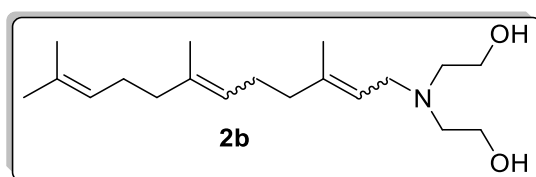
IV (FTIR cm^{-1}): 3341 (ν , O-H); 2964-2915-2855 (ν_s , C-H); 1665 (ν , C=C); 1448 (δ_s , CH_2); 1377 (δ_s , CH_3); 1074 (ν , C-N); 1032 (ν_{as} , C-O).

RMN DE ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,59 (s, 3H, CH_3); 1,65-1,67 (d, 9H, $3\times\text{CH}_3$, $J = 5.2$ Hz); 1,95-2.11 (m, 8H, $4\times\text{CH}_2$); 2,34 (s, 3H, CH_3); 2,64-2,67 (t, 2H, $2\times\text{CH}_2$); 3,17-3,19 (d, 2H, CH_2 , $J = 7.1$ Hz); 3,31 (s, 1H, OH); 3,66-3,69 (t, 2H, CH_2); 5,05-5,10 (td, 2H, $2\times\text{CH}$, $J = 6.1$ Hz); 5,24-5,28 (t, 1H, CH, $J = 7.0$ Hz).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 16,23 (CH_3); 16,70 (CH_3); 17,87 (CH_3); 23,58 ($2\times\text{CH}_3$); 25,89 (CH_3); 26,52 (CH_2); 26,91 (CH_2); 32,18 ($2\times\text{CH}_2$); 39,9 ($2\times\text{CH}_2$); 41,37 (CH_3); 55,04 (CH_2); 58,21 ($2\times\text{CH}_2$); 118,99 (CH); 123,88 (CH); 124,46 (CH); 131,55 (C); 135,62 (C); 141,42 (C).

ESI-HRMS: m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 280,2562$, encontrado 280, 2635.

Composto 2b:



2,2'((3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il)amino)bis(etan-1-ol)

Fórmula Molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_2$

Massa Molecular: 309,4940 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspecto Físico: óleo amarelo

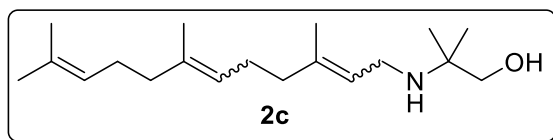
Rendimento: 45 %

IV (FTIR cm^{-1}): 3361 (ν , O-H); 2962-2915-2855 (ν_s , C-H); 1665 (ν , C=C); 1445 (δ_s , CH_2); 1377 (δ_s , CH_3); 1072 (ν , C-N); 1034 (ν_{as} , C-O).

RMN DE ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,56-1,65 (m, 12H, $4\times\text{CH}_3$); 1,91-2,08 (m, 8H, $4\times\text{CH}_2$); 2,72-2,76 (t, 4H, $2\times\text{CH}_2$, $J = 5.3$ Hz); 3,05 (s, 2H, $2\times\text{OH}$); 3,27-3,30 (d, 2H, CH_2 , $J = 6.9$ Hz); 3,65-3,69 (t, 4H, $2\times\text{CH}_2$, $J = 5.2$ Hz); 5,03-5,07 (t, 2H, $2\times\text{CH}$, $J = 6.6$ Hz); 5,20-5,25 (t, 1H, CH, $J = 6.9$ Hz).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 16,23 (CH_3); 16,70 (CH_3); 17,88 (CH_3); 23,60 ($2\times\text{CH}_3$); 25,91 (CH_3); 26,52 (CH_2); 26,90 (CH_2); 32,18 ($2\times\text{CH}_2$); 39,90 ($2\times\text{CH}_2$); 51,89 ($2\times\text{CH}_2$); 55,74 (CH_2); 59,10 ($2\times\text{CH}_2$); 118,86 (CH); 123,85 (CH); 124,66 (CH); 131,58 (C); 135,78 (C); 141,33 (C).

Composto 2c:



2-metil-2-((3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il)amino)propan-1-ol

Fórmula Molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}$

Massa Molecular: 293,2719 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspecto Físico: óleo amarelo

Rendimento: 33 %

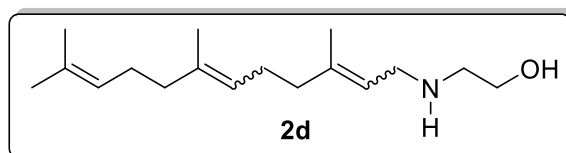
IV (FTIR cm^{-1}): 3296 (ν , O-H e ν , N-H); 2965-2915-2856 (ν_s , C-H); 1669 (ν , C=C); 1441 (δ_s , CH_2); 1378 (δ_s , CH_3); 1108 (ν , C-N); 1157 (ν_{as} , C-O).

RMN DE ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,05 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$); 1,58-1,68 (m, 12H, $4\times\text{CH}_3$); 1,91-2,11 (m, 10H, $5\times\text{CH}_2$); 3,08-3,10 (d, 2H, CH_2 , $J = 6.7$ Hz); 3,26-3,29 (t, 1H, OH); 5,05-5,09 (t, 2H, $2\times\text{CH}_2$, $J = 5.4$ Hz); 5,19-5,23 (t, 1H, CH, $J = 6.8$ Hz).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 16,19 (CH_3); 16,44 (CH_3); 17,88 (CH_3); 20,88 (CH_3); 23,58 (CH_3); 24,17 ($2\times\text{CH}_3$); 25,91 (CH_3); 26,59 (CH_2); 26,90 (CH_2); 32,15 (CH_2); 39,64 ($2\times\text{CH}_2$); 53,88 (CH_2); 68,61 (CH_2); 122,97 (CH); 124,11 (CH); 124,50 (CH); 131,51 (C); 135,40 (C); 138,04 (C).

ESI-HRMS: m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 294,2752$, encontrado 294,2796.

Composto 2d:



2-((3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il)amino)etan-1-ol

Fórmula Molecular: C₁₇H₃₁NO

Massa Molecular: 265,4410 g.mol⁻¹

Aspecto Físico: óleo amarelo

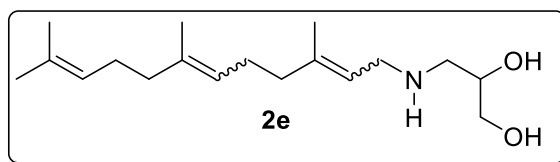
Rendimento: 25 %

IV (FTIR cm⁻¹): 3305 (ν, O-H e ν, N-H); 2965-2915-2854 (ν_s, C-H); 1668 (ν, C=C); 1446 (δ_s, CH₂); 1377 (δ_s, CH₃); 1107 (ν, C-N); 105 (ν_{as}, C-O).

RMN DE ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,58-1,66 (m, 12H, 4xCH₃); 1,92-2,14 (m, 8H, 4xCH₂); 2,75-2,78 (t, 2H, CH₂); 2,92 (s, 2H, OH e NH); 3,24-3,27 (d, 2H, CH₂, *J* = 6.6 Hz); 3,64-3,67 (t, 2H, CH₂); 5,09-5,10 (d, 2H, 2xCH, *J* = 4.1 Hz); 5,22-5,26 (t, 1H, CH, *J* = 6.5 Hz).

RMN DE ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 16,20 (CH₃); 16,52 (CH₃); 17,88 (CH₃); 23,58 (CH₃); 25,90 (CH₃); 26,59 (CH₂); 26,90 (CH₂); 32,16 (CH₂); 38,89 (CH₂); 46,65 (CH₂); 50,58 (CH₂); 60,82 (CH₂); 121,92 (CH); 124,03 (CH); 124,48 (CH); 131,53 (C); 135,46 (C); 139,02 (C).

Composto 2e:



3-((3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il)amino)propan-1,2-diol

Fórmula Molecular: C₁₈H₃₃NO₂

Massa Molecular: 295,5670 g.mol⁻¹

Aspecto Físico: óleo amarelo

Rendimento: 36 %

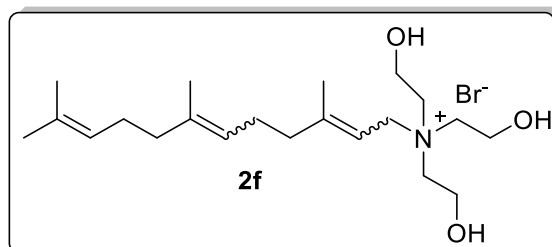
IV (FTIR cm^{-1}): 3307 (ν , O-H e ν , N-H); 2964-2915-2854 (ν_s , C-H); 1667 (ν , C=C); 1446 (δ_s , CH_2); 1376 (δ_s , CH_3); 1109 (ν , C-N); 1041 (ν_{as} , C-O).

RMN DE ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,59-1,72 (m, 12H, 4x CH_3); 1,93-2,09 (m, 8H, 4x CH_2); 2,65-2,83 (ddd, 2H, CH_2 , $J = 19.8, 12.2, 5.7$ Hz); 3,26-3,29 (t, 5H, CH_2 , 2xOH e NH); 3,54-3,71 (ddd, 2H, CH_2 , $J = 16.5, 11.5, 4.2$ Hz); 3,78-3,84 (dt, 1H, CH, $J = 3.8$ Hz); 5,06-5,10 (t, 2H, 2xCH, $J = 6.1$ Hz); 5,21-5,25 (t, 1H, CH, $J = 6.5$ Hz).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 16,20 (CH_3); 16,52 (CH_3); 17,88 (CH_3); 23,59 (CH_3); 25,89 (CH_3); 26,64 (CH_2); 26,88 (CH_2); 32,18 (CH_2); 39,91 (CH_2); 46,99 (CH_2); 51,66 (CH_2); 65,83 (CH_2); 69,73 (CH); 121,25 (CH); 122,30 (CH); 124,50 (CH); 131,53 (C); 135,54 (C); 139,66 (C).

ESI-HRMS: m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 296, 2511$, encontrado 296, 2581.

Composto 2f:



***N,N,N*-tri(2-hidroxietil)-3,7,11-trimetilddodeca-2,6,10-trien-1-amino**

Fórmula Molecular: $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{NO}_3^+\text{Br}^-$

Massa Molecular: 434,4590 g.mol $^{-1}$

Aspecto Físico: óleo amarelo

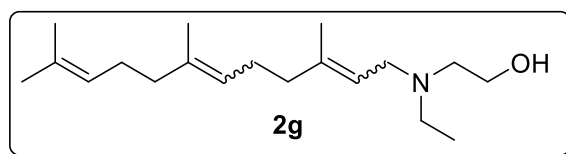
Rendimento: 80 %

IV (FTIR cm^{-1}): 3341 (ν , O-H); 2966-2916-2856 (ν_s , C-H); 1659 (ν , C=C); 1447 (δ_s , CH_2); 1377 (δ_s , CH_3); 1077 (ν , C-N); 1046 (ν_{as} , C-O).

RMN DE ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,55-1,72 (m, 12H, 4xCH₃); 1,81 (s, 3H, 3xOH); 2,91-2,11 (m, 8H, 2xCH₂); 3,82 (s, 6H, 3xCH₂); 4,08-4,11 (d, 2H, CH₂, $J = 7.6$ Hz); 5,07 (s, 2H, 2xCH); 5,26-5,29 (t, 6H, 3xCH₂, $J = 4.8$ Hz); 5,39-5,48 (m, 1H, CH).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 15,90 (CH₃); 16,74 (CH₃); 17,59 (CH₃); 23,62 (CH₃); 25,54 (CH₃); 25,70 (CH₂); 26,09 (CH₂); 31,53 (CH₂); 54,76 (3xCH₂); 58,78 (CH₂); 60,73 (3xCH₂); 111,88 (CH); 123,41 (CH); 124,30 (CH); 130,78 (C); 135,17 (C); 148,14 (C).

Composto 2g:



2-((E,E,E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il)amino)etan-1-ol

Fórmula Molecular: C₁₉H₃₅NO

Massa Molecular: 293,4950 g.mol⁻¹

Aspecto Físico: óleo amarelo

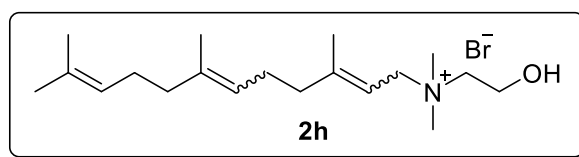
Rendimento: 79 %

IV (FTIR cm⁻¹): 3401 (ν , O-H); 2966-2922-2855 (ν_s , C-H); 1667 (ν , C=C); 1447 (δ_s , CH₂); 1377 (δ_s , CH₃); 1145 (ν , C-N); 1043 (ν_{as} , C-O).

RMN DE ^1H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,00-1,05 (t, 3H, CH₃, $J = 7.2$ Hz); 1,59-1,67 (m, 12H, 4xCH₃); 1,93-2,10 (m, 8H, 4xCH₂); 2,51-2,60 (m, 4H, 2xCH₂); 3,10-3,12 (d, 2H, CH₂, $J = 6.0$ Hz); 3,53-3,56 (t, 2H, CH₂, $J = 5.1$ Hz); 5,07-5,11 (td, 2H, 2xCH, $J = 6.5$ Hz); 5,19-5,23 (t, 1H, CH, $J = 6.2$ Hz).

RMN DE ^{13}C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12,26 (CH₃); 16,23 (CH₃); 16,55 (CH₃); 17,88 (CH₃); 23,76 (CH₃); 25,92 (CH₃); 26,59 (CH₂); 26,94 (CH₂); 32,20 (CH₂); 39,92 (CH₂); 47,33 (CH₂); 50,66 (CH₂); 54,49 (CH₂); 58,46 (CH₂); 121,12 (CH); 124,10 (CH); 124,53 (CH); 131,53 (C); 135,56 (C); 138,92 (C).

Composto 2h:



N-(2-hidroxietil)-*N,N*-3,7,11-pentametildodeca-2,6,10-trien-1-amino

Fórmula Molecular: C₁₉H₃₆NO⁺Br⁻

Massa Molecular: 374,4070 g.mol⁻¹

Aspecto Físico: óleo amarelo;

Rendimento: 85 %

IV (FTIR cm⁻¹): 3307 (ν, O-H); 2966-2917-2856 (ν_s, C-H); 1661 (ν, C=C); 1448 (δ_s, CH₂); 1377 (δ_s, CH₃); 1088 (ν, C-N); 1035 (ν_{as}, C-O).

RMN DE ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,57 (s, 6H, 2xCH₃); 1,65 (s, 6H, 2xCH₃); 1,81-2,13 (m, 8H, 4xCH₂); 2,60 (s, 3H, CH₃); 3,23-3,24 (d, 5H, CH₃ e OH, *J* = 3.6 Hz); 3,65 (s, 2H, CH₂); 4,04-4,17 (dd, 4H, 2xCH₂, *J* = 12.7 Hz); 5,02-5,07 (td, 2H, 2xCH); 5,29-5,40 (m, 1H, CH).

RMN DE ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 16,26 (CH₃); 17,61 (CH₃); 17,88 (CH₃); 23,64 (CH₃); 25,89 (CH₃); 26,33 (CH₂); 26,85 (CH₂); 32,18 (CH₂); 39,91 (CH₂); 41,13 (CH₃); 50,72 (CH₃); 56,20 (CH₂); 63,44 (CH₂); 65,55 (CH₂); 110,86 (CH); 123,13 (CH); 124,22 (CH); 131,52 (C); 136,23 (C); 152,17 (C).

5.2.3. Síntese dos Intermediários 3a e 3b (Mesilatos)

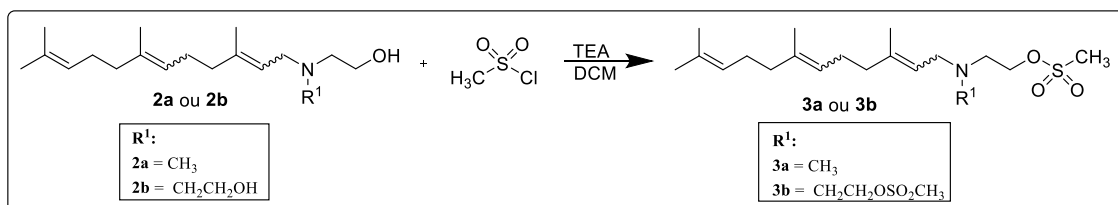


Figura 34. Rota sintética para a formação dos intermediários mesilados (**3a** e **3b**).

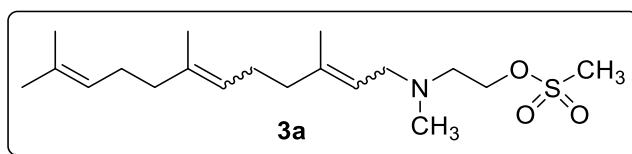
Gotejou-se uma solução, presente em um primeiro balão, de trietanolamina em diclorometano em peneira molecular por 1 hora sobre um segundo balão contendo o composto **2a** (0,24 mmol) ou **2b** (0,16 mmol), solubilizado em diclorometano em

peneira molecular e cloreto de metassulfonila (0,48 mmol). Esse balão foi colocado sobre um banho de gelo a -20 °C e deixado sob agitação por 24 horas. A baixa temperatura se manteve durante a adição da solução de trietanolamina (0,50 mmol), logo em seguida a temperatura elevou-se a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD.

Fez-se extração líquido-líquido com diclorometano (1x10mL) e água destilada (3x15mL). Secou a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro, filtrou e evaporou o solvente sob pressão reduzida.

Esses intermediários não foram purificados por cromatografia em coluna.

Composto 3a:



2-(metil(3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il)amino)etilmetassulfonato

Fórmula Molecular: C₁₉H₃₅NO₃S;

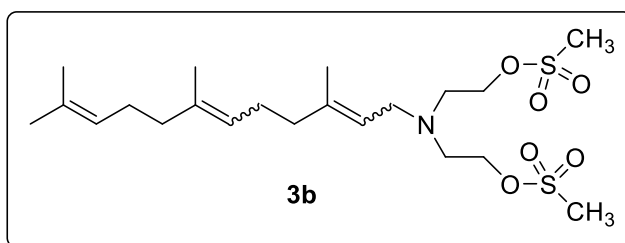
Massa Molecular: 357,5530 g.mol⁻¹

Aspecto Físico: óleo amarelo;

Rendimento: 83%

IV (FTIR cm⁻¹): 2957-2923-2855 (ν_s, C-H); 1668 (ν, C=C); 1452 (δ_s, CH₂); 1365 (δ_s, CH₃); 1220 (ν, C-N); 1172 (ν_s, S(=O)₂); 1039 (ν_{as}, C-O).

Composto 3b:



((3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il)azanodiil)bis(etano-2,1-diil)dimetassulfonato

Fórmula Molecular: C₂₁H₃₉NO₆S₂

Massa Molecular: 465,6640 g.mol⁻¹

Aspecto Físico: óleo amarelo;

Rendimento: 92%

IV (FTIR cm⁻¹): 2964-2923-2855 (ν_s, C-H); 1665 (ν, C=C); 1449 (δ_s, CH₂); 1366 (δ_s, CH₃); 1223 (ν, C-N); 1171 (ν_s, S(=O)₂); 1040 (ν, C-O).

5.2.4. Síntese dos Compostos 4a e 4b

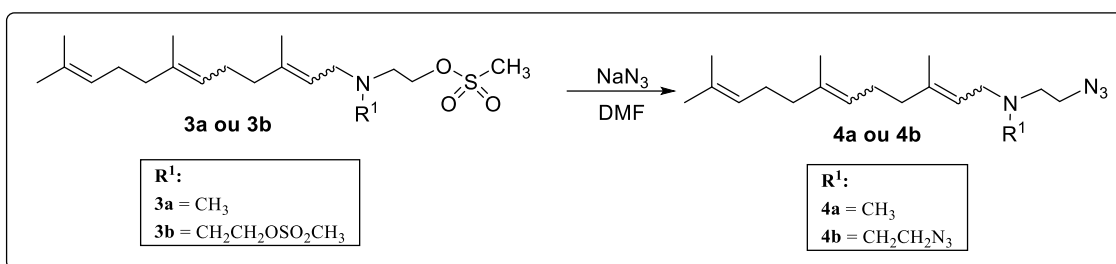


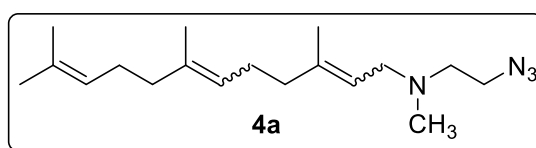
Figura 35. Rota sintética para a formação dos compostos azidas (**4a** e **4b**).

Solubilizou-se os produtos **3a** (0,30 mmol) e/ou **3b** (0,17 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (DMF). Preparou-se uma solução de azida de sódio em um segundo balão, contendo 0,39 mmol e 0,25 mmol para a reação com os compostos **3a** e **3b**, respectivamente, em DMF. Essa solução foi adicionada ao primeiro balão. A mistura foi mantida sob agitação a 74 °C por 24 horas.

Removeu-se o solvente (DMF) por pressão reduzida em um rotaevaporador e fez a extração líquido-líquido com diclorometano (DCM) (1x10mL) e água destilada (3x5mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente (DCM) evaporado por pressão reduzida. Observou o consumo do produto de partida por CCDS (eluente DCM/MeOH 9:1, revelador I₂).

Prosseguiu a purificação por cromatografia em coluna utilizando como eluente a mistura dos solventes: diclorometano/metanol.

Composto 4a:



***N*-(2-azidaetil)-*N*,3,7,11-tetrametil-2,6,10-trien-1-amina**

Fórmula Molecular: $C_{18}H_{32}N_4$;

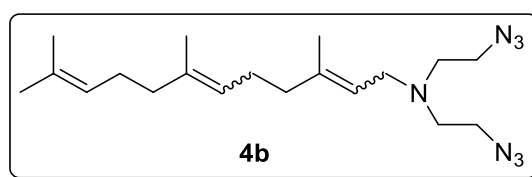
Massa Molecular: 304,4820 g.mol⁻¹

Aspecto Físico: óleo amarelo;

Rendimento: 70%

IV (FTIR cm⁻¹): 2956-2924-2856 (ν_s, C-H); 2100 (ν, -N=N=N); 1670 (ν, C=C); 1448 (δ_s, CH₂); 1384 (δ_s, CH₃); 1091 (ν, C-N).

Composto 4b:



N-N-bis(2-azidaetil)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-amina

Fórmula Molecular: $C_{19}H_{33}N_7$

Massa Molecular: 359,5220 g.mol⁻¹

Aspecto Físico: óleo amarelo

Rendimento: 64%

IV (FTIR cm⁻¹): 2960-2918-2853 (ν_s, C-H); 2096 (ν, -N=N=N); 1668 (ν, C=C); 1444 (δ_s, CH₂); 1382 (δ_s, CH₃); 1089 (ν, C-N).

5.2.5. Síntese dos compostos 5a e 5b

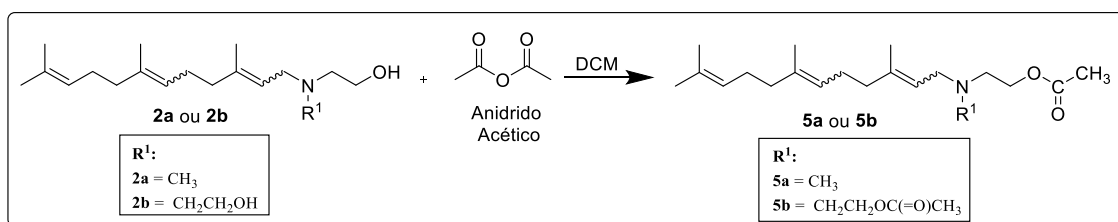


Figura 36. Rota sintética para a formação dos compostos acetilados (5a e 5b).

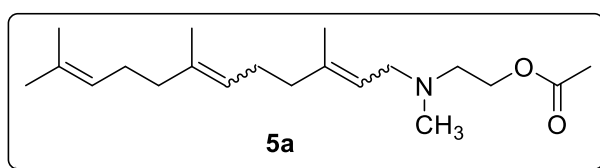
Em um balão, equipado com condensador de refluxo, solubilizou-se composto **2a** ou **2b** (0,20 mmol) em DCM em peneira molecular e adicionou 0,59 mmol de anidrido acético ao meio reacional. A mistura foi mantida sob agitação e refluxo por 3 horas a 60 °C. Para evidenciar o fim da reação foi feita cromatografia em camada

delgada a cada 1 hora, usando como eluente a mistura de solventes diclorometano/metanol 9:1 e o revelador foi vapores de iodo.

A purificação foi realizada por meio de extração líquido-líquido, utilizando DCM (1x10mL) e água destilada (3x5mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida em um rotaevaporador.

Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica, utilizando como eluente: diclorometano/metanol/hidróxido de amônio.

Composto 5a:



2-(metil(3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il)amino)etil acetato

Fórmula Molecular: C₂₀H₃₅NO₂

Massa Molecular: 321,5050 g.mol⁻¹

Aspecto Físico: óleo amarelo

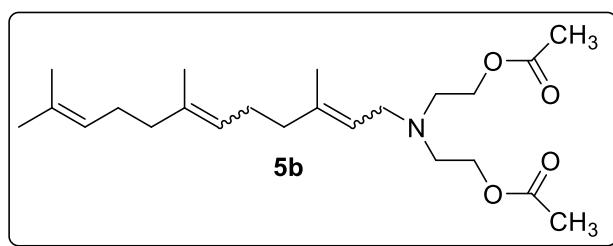
Rendimento: 85%

IV (FTIR cm⁻¹): 2965-2917-2853 (ν, C-H); 1742 (ν, C=O); 1449 (δ_{as}, CH₂); 1374 (δ_{as}, CH₃); 1232 (ν_{as}, C-O-C); 1034 (ν, C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,58-1,66 (m, 12H, 4xCH₃); 1,95-2,10 (m, 11H, 4xCH₂ e CH₃); 2,26 (s, 3H, CH₃); 2,59-2,63 (t, 2H, CH₂, J = 5.9 Hz); 3,01-3,04 (d, 2H, CH₂, J = 6.9 Hz); 4,14-4,18 (t, 2H, CH₂, J = 5.9 Hz); 5,05-5,11 (m, 2H); 5,21-5,26 (t, 1H, CH, J = 6.9 Hz).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 16,20 (CH₃); 16,59 (CH₃); 17,86 (CH₃); 21,23 (CH₃); 23,57 (CH₃); 25,88 (CH₃); 26,59 (CH₂); 26,94 (CH₂); 32,18 (CH₂); 39,91 (CH₂); 42,58 (CH₃); 55,53 (CH₂); 62,55 (CH₂); 120,98 (CH); 124,12 (CH); 124,53 (CH); 131,49 (C); 135,42 (C); 139,25 (C); 171,31 (C).

Composto 5b:



((3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il)azanedil)bis(etane-2,1-diil)diacetato

Fórmula Molecular: C₂₃H₃₉NO₄;

Massa Molecular: 393,5680 g.mol⁻¹

Aspecto Físico: óleo amarelo;

Rendimento: 76 %

IV (FTIR cm⁻¹): 2964-2916-2855 (ν, C-H); 1739 (ν, C=O); 1668 (ν, C=C); 1443 (δ_s, CH₂); 1368 (δ_s, CH₃); 1228 (ν_{as}, C-O-C); 1036 (ν, C-N).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,59-1,72 (m, 12H, 4xCH₃); 1,95-2,05 (m, 14H, 4xCH₂ e 2xCH₃); 2,72-2,77 (t, 4H, 2xCH₂); 3,16-3,18 (d, 2H, CH₂, J = 6.5 Hz); 4,09-4,14 (td, 4H, 2xCH₂, J = 2.3 Hz); 5,06-5,10 (td, 2H, 2xCH); 5,18-5,22 (td, 1H, CH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 16,21 (CH₃); 16,60 (CH₃); 17,88 (CH₃); 21,21 (2xCH₃); 23,82 (CH₃); 25,90 (CH₃); 26,36 (2xCH₂); 26,65 (CH₂); 26,80 (CH₂); 32,19 (CH₂); 39,92 (CH₂); 52,58 (CH₂); 62,88 (2xCH₂); 120,91 (CH); 121,96 (CH); 124,51 (CH); 130,81 (C); 131,78 (C); 139,14 (C); 171,25 (2xC).

5.2.6. Síntese do composto 6

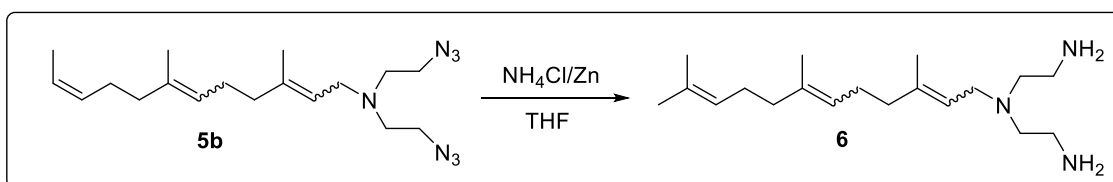


Figura 37. Rota sintética para a formação da diamina (6).

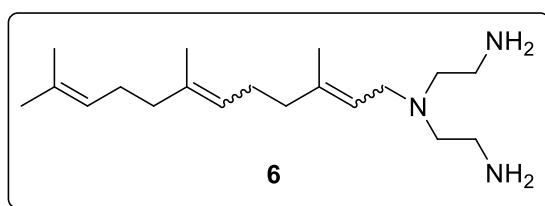
Solubilizou-se em um balão 0,3 mmol do composto **5b** em THF. Logo depois adicionou-se 2,0 mmol de NH₄Cl e 3,4 mmol de Zn. Colocou-se essa reação sob um

sistema de refluxo e agitação a 70 °C por 24 horas. Para evidenciar o fim da reação foi feita cromatografia em camada delgada a cada 1 hora, usando como eluente a mistura de solventes diclorometano/metanol 9:1 e vapores de iodo como revelador.

Retirou-se o balão dorefluxo e adicionou 3,0 mL de acetato de etila 0,2 mL de NH₄OH. Logo após, filtrou a solução. Realizou-se uma extração com 10 mL de acetato de etila e 5 mL de água destilada.

Purificou o produto por cromatografia em coluna de sílica. Utilizando como eluente: diclorometano/metanol/hidróxido de amônio.

Composto 6:



***N*-(2-aminoetil)-*N*-(3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il)etano-1,2-diamina**

Fórmula Molecular: C₁₉H₃₇N₃

Massa Molecular: 307,5260 g.mol⁻¹

Aspecto Físico: óleo amarelo

Rendimento: 21 %

IV (FTIR cm⁻¹): 3253-3155 (ν, N-H); 2963-2921-2854 (ν_s, C-H); 1658 (ν, C=C); 1448 (δ_s, CH₂); 1377 (δ_s, CH₃); 1089 (ν, C-N).

5.3 Ensaios Biológicos

5.3.1 Concentração Mínima Inibitória (CMI)

Utilizou-se para os ensaios biológicos amostras bacterianas de *Staphylococcus aureus* ATCC e *Escherichia coli*. Semeou-se as bactérias em placas de *Truptic Soy Agar* (TSA) ou *Brain Heart Infusion* (BHI) e foram incubadas por 24 h a 37 °C. Depois adicionou-se colônias de *S. aureus* do repique em 5 mL de solução salina até a turbidez de 0,5 McFarland. Realizou-se o mesmo procedimento para a *E. coli*.

Em uma placa estéril de 96 poços, adicionou-se 180 µL de meio BHI nos poços 1, 2, 3, 5, 6, 7 e 12 da fileira A, completou-se as colunas com 100 µL do meio,

incluindo agora a coluna 9. A coluna 11, colocou-se 100 µL de BHI os poços das fileiras A, B, C e D, nos poços E, F, G e H adicionou-se 90 µL de BHI e 10 µL de DMSO.

Realizou-se os testes nos compostos **2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 4b e 5b**. Dilui-se 2,5 mg de cada amostra em 250 µL de DMSO com auxílio de um vortex. Adicionou-se 20 µL de um primeiro composto nos poços 1A, 2A e 3A e 20 µL de um segundo composto nos poços 5A, 6A e 7A, obtendo-se nessa fileira a concentração final de 512 µg.mL⁻¹. Fez-se a diluição seriada transferindo 100 µL da solução da fileira A para a fileira B, repetindo esse processo até a linha H, prosseguindo com o descarte dos últimos 100 µL. Ao poço 12A, utilizou-se 20 µL do controle, sendo uma solução de vancomicina para bactéria gram-positiva (*S. aureus*) ou uma solução de ciprofloxacina para bactéria gram-negativa (*E. coli*). Realizou-se então uma diluição seriada, transferindo 100 µL do poço 12A para o poço 12B, depois do poço 12B para o 12C, e assim até o poço 12H, onde descartou-se os últimos 100 µL.

Nos poços das colunas 1, 2, 3, 5, 7, 11 e 12 adicionou-se 100 µL no inóculo. A placa foi levada a estufa, a 37 °C, por 24 h. Após esse período, retirou-se uma alíquota de cada poço para a realização do teste de CMB e prosseguiu com a aplicação de 10 µL de resazurina. Levou-se a placa novamente para a estufa, na qual foi deixada por 1 hora para por fim, fazer a interpretação da coloração.

5.3.2 Concentração Mínima Bactericida (CMB)

A aviação da CMB foi feita em placa de Petri contend ágar TSA, utilizou-se uma placa para cada substância testada. Dividiu-se a placa em 9 partes, cada parte correspondendo a uma diluição. Adicionou-se 10 µL do composto em solução com a bactéria no correspondente campo de sua diluição, levou a placa para a estufa, a 37 °C, por 24 h. Após esse período observou se houve ou não crescimento bacteriano e qual a concentração correspondente.

6. REFERÊNCIAS

- Bacterial introduction*. (2016). <https://www.researchgate.net/publication/315948104>
- Bhattacharyya, S., Agrawal, A., Knabe, C., & Ducheyne, P. (2014). Biomaterials Sol e gel silica controlled release thin films for the inhibition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Biomaterials*, 35, 509–517.
- Bush, N. G., Diez-Santos, I., Abbott, L. R., & Maxwell, A. (2020). Quinolones: Mechanism, lethality and their contributions to antibiotic resistance. In *Molecules* (Vol. 25, Issue 23). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules25235662>
- Chadwick, M., Trewin, H., Gawthrop, F., & Wagstaff, C. (2013). Sesquiterpenoids lactones: Benefits to plants and people. *International Journal of Molecular Sciences*, 14, 12780–12805.
- Chen, F., Tholl, D., Bohlmann, J., & Pichersky, E. (2011). The family of terpene synthases in plants: a mid-size family of genes for specialized metabolism that is highly diversified throughout the kingdom. *The Plant Journal*, 66, 212–229.
- Christianson, D. W. (2017). Structural and Chemical Biology of Terpenoid Cyclases. *Chemical Reviews*, 117, 11570–11648.
- Costa, A. F., Silva, L. D. C., & Amaral, A. C. (2021). Farnesol: An approach on biofilms and nanotechnology. *Medical Mycology*, 59(10), 958–969.
- Dcosta, V. M., King, C. E., Kalan, L., Morar, M., Sung, W. W. L., Schwarz, C., Froese, D., Zazula, G., Calmels, F., Debruyne, R., Golding, G. B., Poinar, H. N., & Wright, G. D. (2011). Antibiotic resistance is ancient. *Nature*, 477, 457–461.
- de Araújo Delmondes, G., Bezerra, D. S., de Queiroz Dias, D., de Souza Borges, A., Araújo, I. M., Lins da Cunha, G., Bandeira, P. F. R., Barbosa, R., Melo Coutinho, H. D., Felipe, C. F. B., Barbosa-Filho, J. M., Alencar de Menezes, I. R., & Kerntopf, M. R. (2019a). Toxicological and pharmacologic effects of farnesol (C₁₅ H₂₆ O): A descriptive systematic review. *Food and Chemical Toxicology*, 129, 169–200.
- de Araújo Delmondes, G., Bezerra, D. S., de Queiroz Dias, D., de Souza Borges, A., Araújo, I. M., Lins da Cunha, G., Bandeira, P. F. R., Barbosa, R., Melo Coutinho, H. D., Felipe, C. F. B., Barbosa-Filho, J. M., Alencar de Menezes, I. R., & Kerntopf, M. R. (2019b). Toxicological and pharmacologic effects of farnesol (C₁₅ H₂₆ O): A descriptive systematic review. *Food and Chemical Toxicology*, 129, 169–200.
- Derengowski, L. S., De-souza-silva, C., Braz, S. V, Mello-de-sousa, T. M., Báó, S. N., Kyaw, C. M., & Silva-pereira, I. (2009a). Antimicrobial effect of farnesol, a *Candida albicans* quorum sensing molecule, on *Paracoccidioides brasiliensis* growth and morphogenesis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 9, 1–9.

- Derengowski, L. S., De-souza-silva, C., Braz, S. v, Mello-de-sousa, T. M., Bão, S. N., Kyaw, C. M., & Silva-pereira, I. (2009b). Antimicrobial effect of farnesol, a *Candida albicans* quorum sensing molecule, on *Paracoccidioides brasiliensis* growth and morphogenesis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 9, 1–9.
- Dižová, S., Černáková, L., & Bujdáková, H. (2018). The impact of farnesol in combination with fluconazole on *Candida albicans* biofilm: regulation of ERG20, ERG9, and ERG11 genes. *Folia Microbiologica*, 63(3), 363–371.
- Dorman, H. J. D., & Deans, S. G. (2000). Antimicrobial agents from plants: Antibacterial activity of plant volatile oils. *Journal of Applied Microbiology*, 88, 308–316.
- Drlica, K., Malik, M., Kerns, R. J., & Zhao, X. (2008). Quinolone-mediated bacterial death. In *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (Vol. 52, Issue 2, pp. 385–392). <https://doi.org/10.1128/AAC.01617-06>
- Etebu, E., & Arikekpar, I. (2016a). Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *IJAMBR*, 4, 90–101.
- Etebu, E., & Arikekpar, I. (2016b). Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *IJAMBR*, 4, 90–101.
- Falagas, M. E., Koletsi, P. K., & Bliziotis, I. A. (2006). The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Medical Microbiology*, 55, 1619–1629.
- Foti, C., Piperno, A., Scala, A., & Giuffrè, O. (2021). Oxazolidinone antibiotics: Chemical, biological and analytical aspects. In *Molecules* (Vol. 26, Issue 14). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules26144280>
- Giguère, S., Prescott, J. F., & Dowling, P. M. (2013). *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, Fifth Edition*.
- Guimarães, A. C., Meireles, L. M., Lemos, M. F., Guimarães, M. C. C., Endringer, D. C., Fronza, M., & Scherer, R. (2019). Antibacterial Activity of Terpenes and Terpenoids Present in Essential Oils. *Molecules*, 24, 2471.
- Hao-Zhao Wei, Quan-Zhen Li, Y. W. and M. S. (2020). Rapid construction of cyclopenta[b]naphthalene frameworks from propargylic alcohol tethered methylenecyclopropanes. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 18, 7396–7400.
- He, H., Bian, G., Herbst-Gervasoni, C. J., Mori, T., Shinsky, S. A., Hou, A., Mu, X., Huang, M., Cheng, S., Deng, Z., Christianson, D. W., Abe, I., & Liu, T. (2020). Discovery of the cryptic function of terpene cyclases as aromatic prenyltransferases. *Nature Communications*, 11, 1–13.
- Huang, K. C., Mukhopadhyay, R., Wen, B., Gitai, Z., Wingreen, N. S., & Fisher, M. E. (2008). *Cell shape and cell-wall organization in Gram-negative bacteria*. www.pnas.org/cgi/content/full/

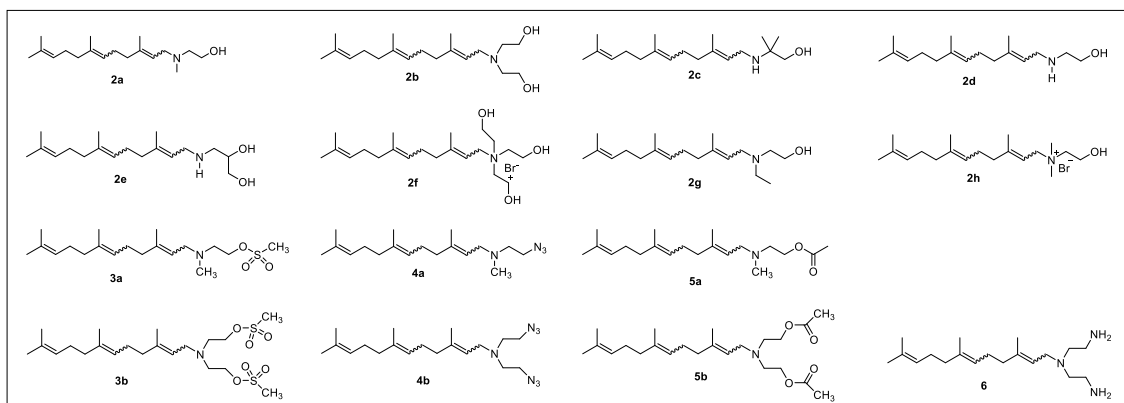
- Johnson, J. W., Fisher, J. F., & Mobashery, S. (2013). Bacterial cell-wall recycling. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1277(1), 54–75. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06813.x>
- Johnson, S. R., Bhat, W. W., Bibik, J., Turmo, A., Hamberger, B., Consortium, E. M. G., & Hamberger, B. (2019). A database-driven approach identifies additional diterpene synthase activities in the mint family (Lamiaceae). *Journal of Biological Chemistry*, 294, 1349–1362.
- Kohanski, M. A., Dwyer, D. J., & Collins, J. J. (2010a). How antibiotics kill bacteria: From targets to networks. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 8, Issue 6, pp. 423–435). <https://doi.org/10.1038/nrmicro2333>
- Kohanski, M. A., Dwyer, D. J., & Collins, J. J. (2010b). How antibiotics kill bacteria: From targets to networks. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 8, Issue 6, pp. 423–435). <https://doi.org/10.1038/nrmicro2333>
- Larsson, D. G. J., & Flach, C. F. (2021a). Antibiotic resistance in the environment. *Nature Reviews Microbiology*, 1–13. [10.1038/s41579-021-00649-x](https://doi.org/10.1038/s41579-021-00649-x)
- Larsson, D. G. J., & Flach, C. F. (2021b). Antibiotic resistance in the environment. *Nature Reviews Microbiology*, 1–13.
- Lenz, K. D., Klosterman, K. E., Mukundan, H., & Kubicek-Sutherland, J. Z. (2021). Macrolides: From toxins to therapeutics. In *Toxins* (Vol. 13, Issue 5). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/toxins13050347>
- Lerminiaux, N. A., & Cameron, A. D. S. (2019a). Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Canadian Journal of Microbiology*, 65, 34–44.
- Lerminiaux, N. A., & Cameron, A. D. S. (2019b). Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Canadian Journal of Microbiology*, 65, 34–44.
- Li, M., Xu, J., Algarra Alarcon, A., Carlin, S., Barbaro, E., Cappellin, L., Velikova, V., Vrhovsek, U., Loreto, F., & Varotto, C. (2017). In Planta Recapitulation of Isoprene Synthase Evolution from Ocimene Synthases. *Molecular Biology and Evolution*, 34, 2583–2599.
- Lima, L. M., Silva, B. N. M. da, Barbosa, G., & Barreiro, E. J. (2020). β -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. In *European Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 208). Elsevier Masson s.r.l. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112829>
- Lin, W., Zhang, X., He, Z., Jin, Y., Gong, L., & Mi, A. (2002). Reduction of azides to amines or amides with zinc and ammonium chloride as reducing agent. *Synthetic Communications*, 32(21), 3279–3284. <https://doi.org/10.1081/SCC-120014032>
- Ludwiczuk, A., Skalicka-Woźniak, K., & Georgiev, M. I. (2017). Terpenoids. *Pharmacognosy: Fundamentals, Applications and Strategy*, 233–266.

- Łukowski, A., Jagiełło, R., Robakowski, P., Adamczyk, D., & Karolewski, P. (2022). Adaptation of a simple method to determine the total terpenoid content in needles of coniferous trees. *Plant Science*, 314, 111090.
- Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., Harbarth, S., Hindler, J. F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B., Paterson, D. L., Rice, L. B., Stelling, J., Struelens, M. J., Vatopoulos, A., Weber, J. T., & Monnet, D. L. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 18, 268–281.
- Martinez, J. L. (2009). The role of natural environments in the evolution of resistance traits in pathogenic bacteria. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 276, 2521–2530.
- Nagegowda, D. A., & Gupta, P. (2020). Advances in biosynthesis, regulation, and metabolic engineering of plant specialized terpenoids. *Plant Science*, 294, 110457.
- Neill, J. O. '. (2014). *Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations The Review on Antimicrobial Resistance Chaired*. <https://wellcomecollection.org/works/rdpck35v/items>
- Nisar, N., Li, L., Lu, S., Khin, N. C., & Pogson, B. J. (2015). Carotenoid Metabolism in Plants. *Molecular Plant*, 8, 68–82.
- Nowacka, M., Kowalewska, A., & Kregiel, D. (2020). Farnesol-Containing Macromolecular Systems for Antibiofilm Strategies. *Surfaces*, 3, 197–210.
- Nunes, O. C., Manaia, C. M., Kolvenbach, B. A., Philippe, &, & Corvini, F.-X. (n.d.). *Living with sulfonamides: a diverse range of mechanisms observed in bacteria*. <https://doi.org/10.1007/s00253-020>
- Organic Chemistry Organic Chemistry-online support.* (n.d.). www.oxfordtextbooks.co.uk/orc/clayden2e/
- Ovung, A., & Bhattacharyya, J. (n.d.). *Sulfonamide drugs: structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions*. <https://doi.org/10.1007/s12551-021-00795-9/Published>
- Philippe, R. N., De Mey, M., Anderson, J., & Ajikumar, P. K. (2014). Biotechnological production of natural zero-calorie sweeteners. *Current Opinion in Biotechnology*, 26, 155–161.
- Phillips, D. R., Rasbery, J. M., Bartel, B., & Matsuda, S. P. (2006). Biosynthetic diversity in plant triterpene cyclization. *Current Opinion in Plant Biology*, 9, 305–314.
- Porter, J. R. (1976). Antony van Leeuwenhoek: Tercentenary of His Discovery of Bacteria. In *BACTERIOLOGICAL REVIEWS* (Vol. 40, Issue 2). <https://journals.asm.org/journal/br>
- Raut, J. S., & Karuppayil, S. M. (2014). A status review on the medicinal properties of essential oils. *Industrial Crops and Products*, 62, 250–264.

- Regea, G. (2018). Review on Antibiotics Resistance and its Economic Impacts. *Journal of Pharmacology & Clinical Research*, 5, 1–11.
- Reygaert, W. C. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 4, 482–501.
- Rodrigues, C. F., & Černáková, L. (2020). Farnesol and tyrosol: Secondary Metabolites with a Crucial quorum-sensing role in candida Biofilm Development. *Genes*, 11, 2–15.
- Rohde, M. (2019). The Gram-Positive Bacterial Cell Wall. *Microbiology Spectrum*, 7(3). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0044-2018>
- Ruan, J. X., Li, J. X., Fang, X., Wang, L. J., Hu, W. L., Chen, X. Y., & Yang, C. Q. (2016). Isolation and Characterization of Three New Monoterpene Synthases from *Artemisia annua*. *Frontiers in Plant Science*, 7, 1–10.
- Ruzicka, L. (1994). The isoprene rule and the biogenesis of terpenic compounds. 1953. *Experientia*, 50(4), 395–405.
- Serio, A. W., Keepers, T., Andrews, L., & Krause, K. M. (2018). Aminoglycoside Revival: Review of a Historically Important Class of Antimicrobials Undergoing Rejuvenation. *EcoSal Plus*, 8(1). <https://doi.org/10.1128/ecosalplus.esp-0002-2018>
- Shrivastava, S. R., Shrivastava, P. S., & Ramasamy, J. (2018). World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *JMS - Journal of Medical Society*, 32, 76–77.
- Siegel, J. D., Rhinehart, E., Jackson, M., & Chiarello, L. (2007). Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *American Journal of Infection Control*, 35, S165–S193.
- Sun, P., Schuurink, R. C., Caissard, J. C., Hugueney, P., & Baudino, S. (2016). My Way: Noncanonical Biosynthesis Pathways for Plant Volatiles. *Trends in Plant Science*, 21, 884–894.
- Szucs, G., Murlasits, Z., Torok, S., Kocsis, G. F., Pálóczi, J., Görbe, A., Csont, T., Csonka, C., & Ferdinandy, P. (2013). Cardioprotection by Farnesol: Role of the Mevalonate Pathway. *Cardiovasc Drugs Ther*, 27, 269–277.
- Thimmappa, R., Geisler, K., Louveau, T., O'Maille, P., & Osbourn, A. (2014). Triterpene Biosynthesis in Plants. *Annual Review of Plant Biology*, 65, 225–257.
- Veras, H., Rodrigues, F. F. G., A., B. M., Menezes, I. R. A., Coutinho, H. D. M., & Costa, J. G. M. (2017). Enhancement of aminoglycosides and B-lactams antibiotic activity by essential oil of *Lippia sidoides* Cham. and the Thymol. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, S2790–S2795.
- Wang, C., Kim, J. Y., Choi, E. S., & Kim, S. W. (2011). Microbial production of farnesol (FOH): Current states and beyond. *Process Biochemistry*, 46, 1221–1229.

- Yeom, S. J., Kim, M., Kim, S. K., Lee, D. H., Kwon, K. K., Lee, H., Kim, H., Kim, D. M., & Lee, S. G. (2018). Molecular and biochemical characterization of a novel isoprene synthase from *Metrosideros polymorpha*. *BMC Plant Biology*, 18, 1–10.
- Zeng, D., Debabov, D., Hartsell, T. L., Cano, R. J., Adams, S., Schuyler, J. A., McMillan, R., & Pace, J. L. (2016). Approved glycopeptide antibacterial drugs: Mechanism of action and resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(12). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026989>
- Zerbe, P., & Bohlmann, J. (2015). Plant diterpene synthases: Exploring modularity and metabolic diversity for bioengineering. *Trends in Biotechnology*, 33, 419–428.

7. ANEXO A – Estruturas dos compostos sintetizados



8. ANEXO B – Espectros dos compostos sintetizados

Caracterização do composto 1 (Brometo de Farnesila)

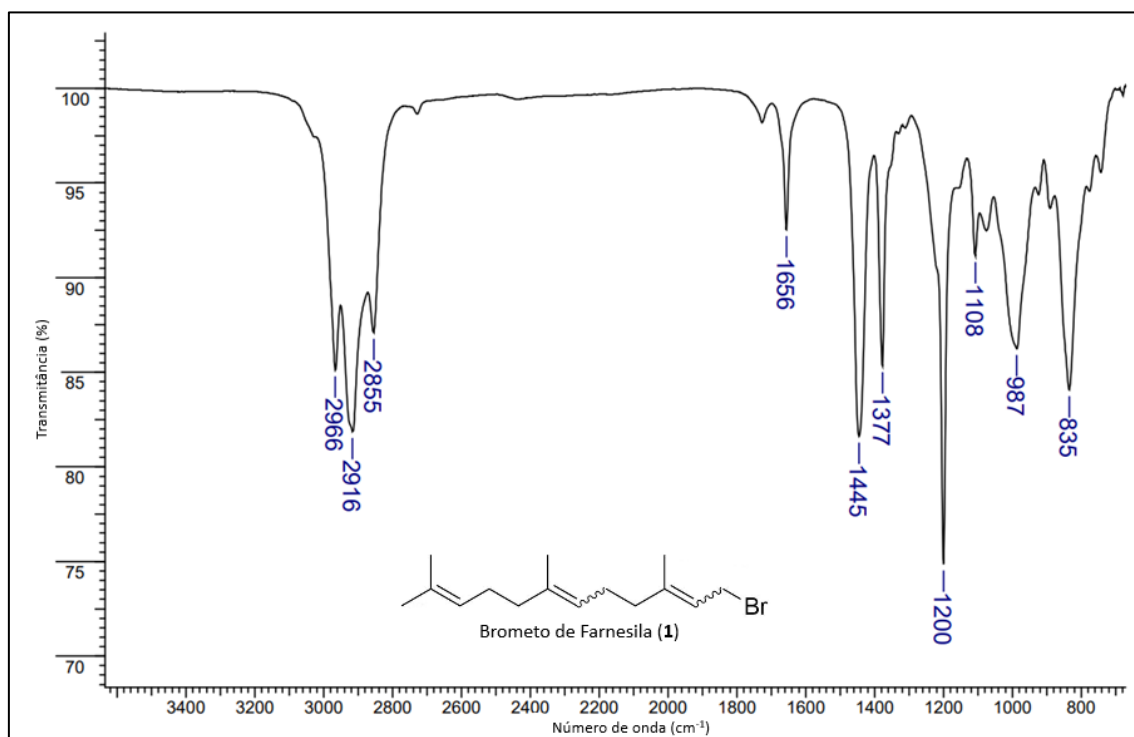


Figura 38. Espectro na região do infravermelho do composto 1 (Brometo de Farnesila).

Caracterização do composto 2a

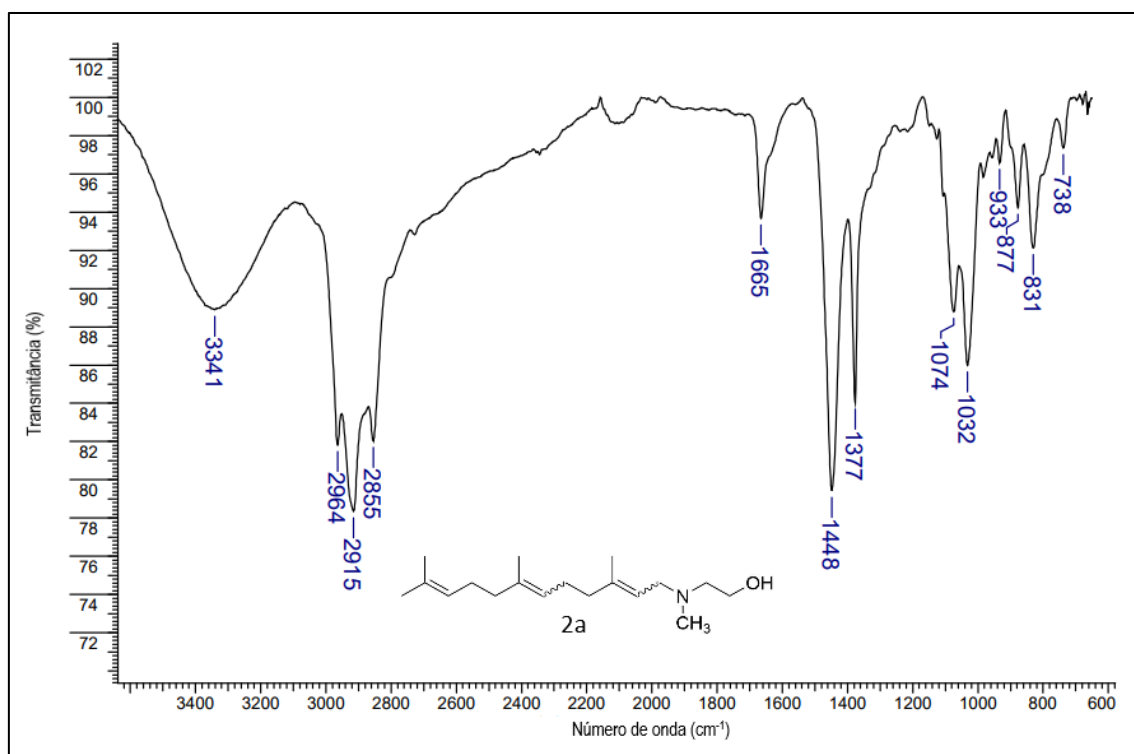


Figura 39. Espectro na região do infravermelho do composto 2a.

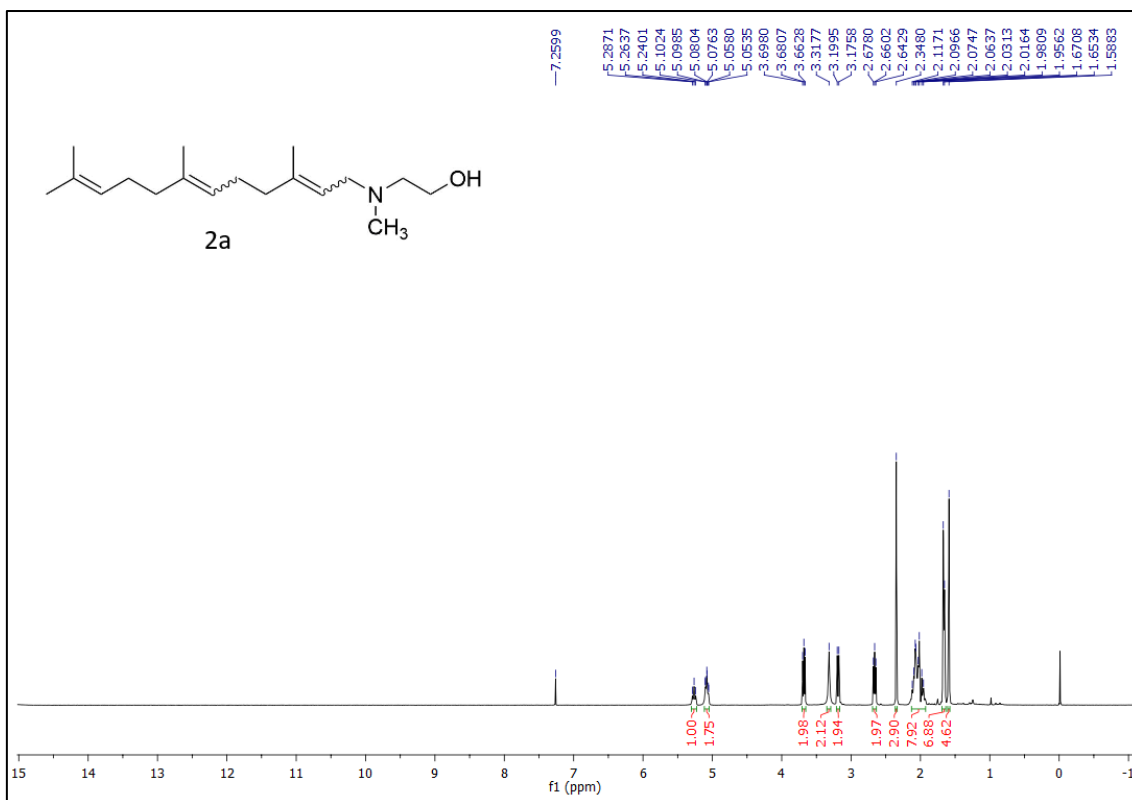


Figura 40. Espectro de RMN de ^1H do composto **2a** em CDCl_3 , 300 MHz.

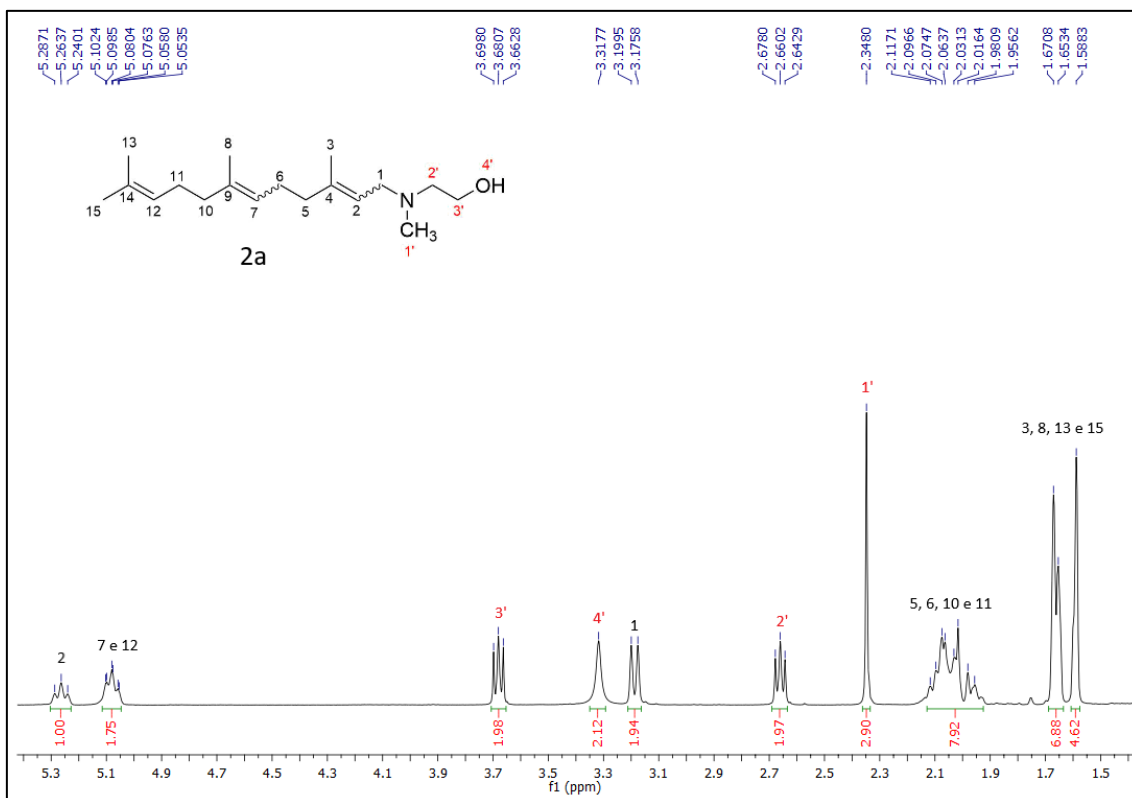


Figura 41. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **2a** em CDCl_3 , 300 MHz.

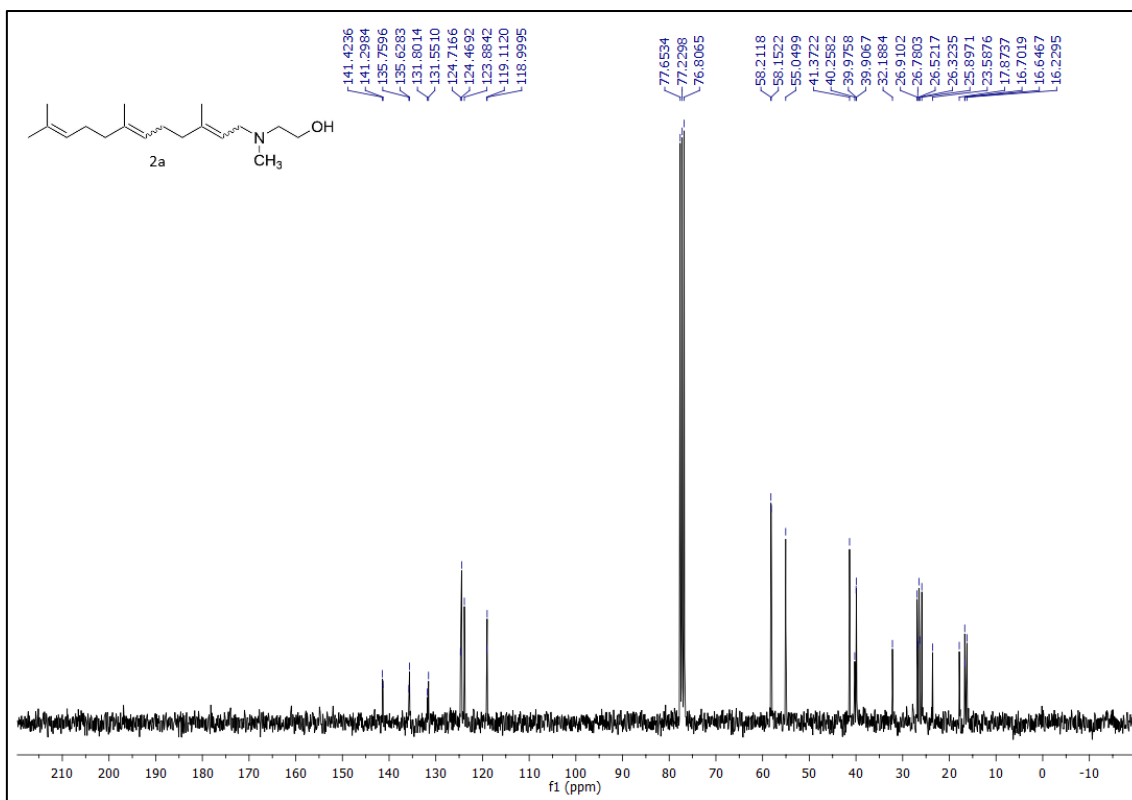


Figura 42. Espectro de RMN de ¹³C do composto 2a em CDCl₃, 75 MHz.

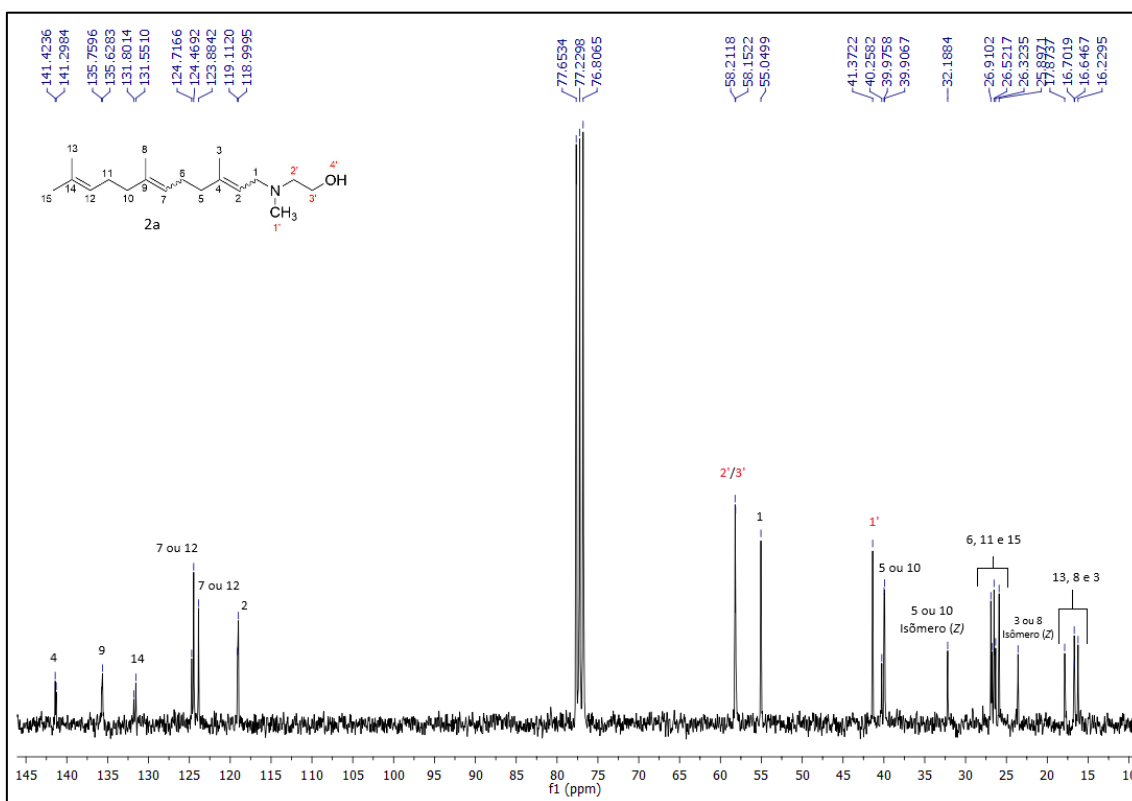


Figura 43. Expansão do espectro de RMN de ¹³C do composto 2a em CDCl₃, 75 MHz.

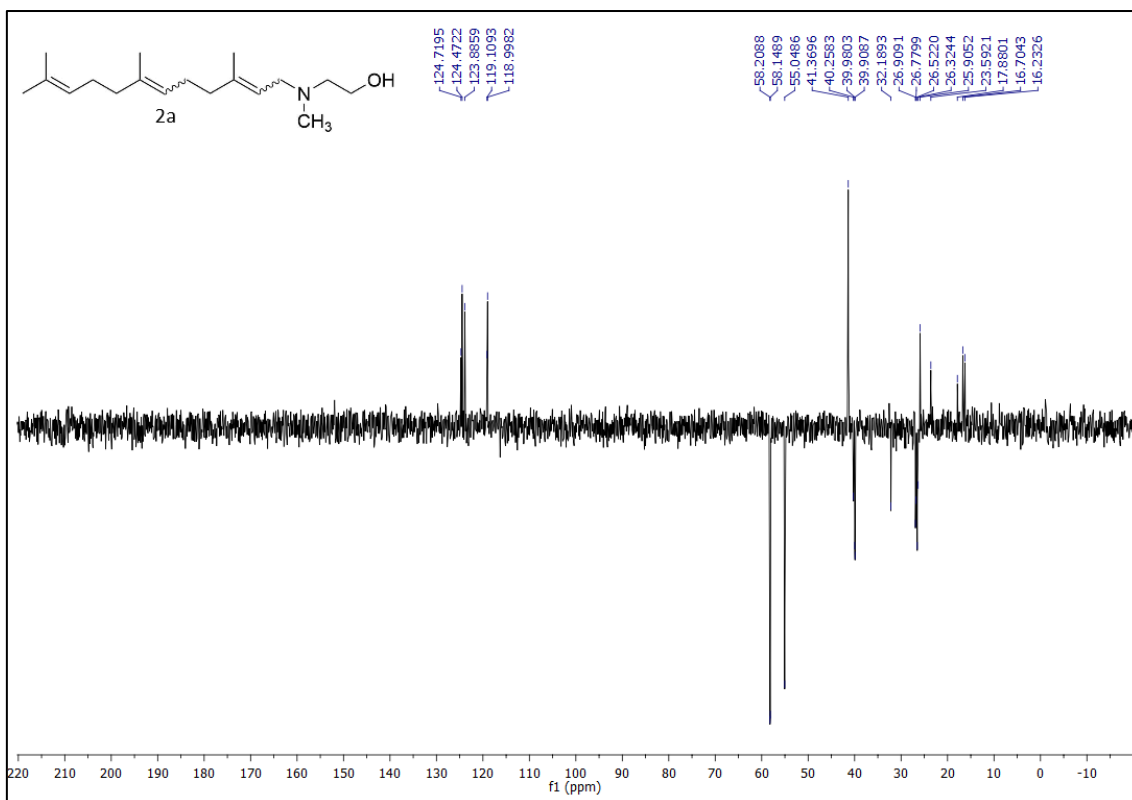


Figura 44. Espectro DEPT-135 do composto **2a** em CDCl_3 , 75 MHz.

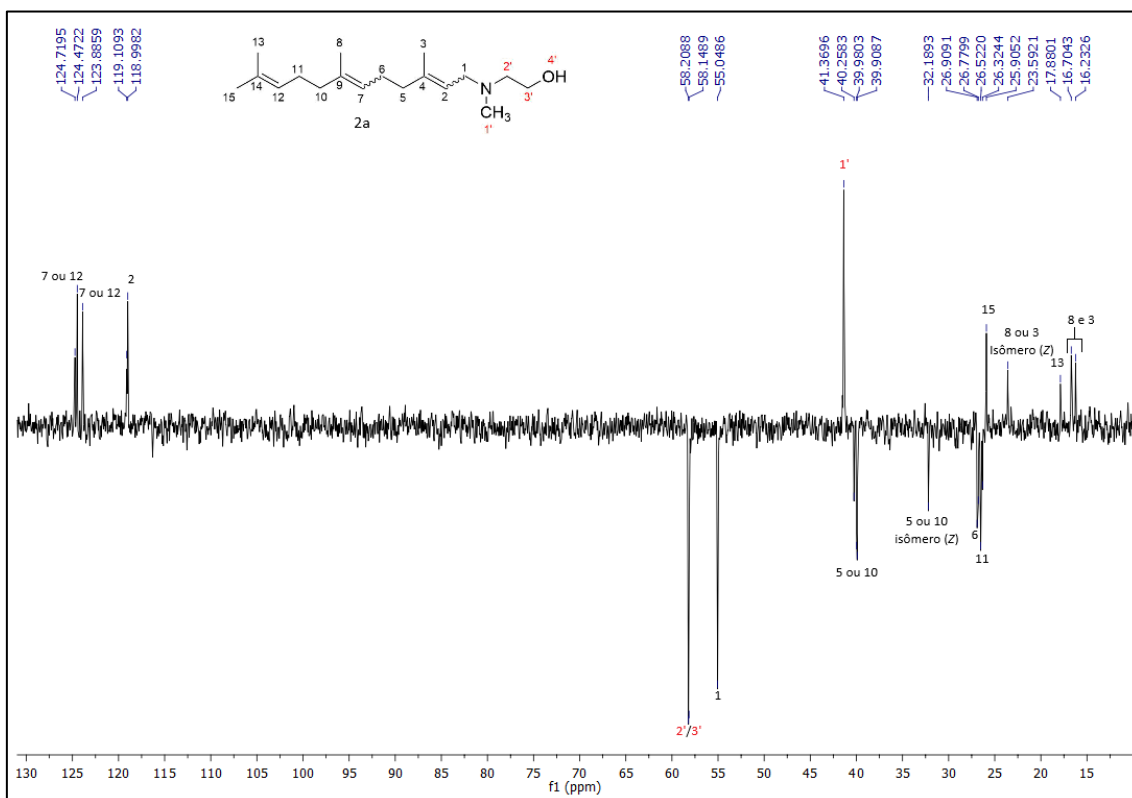


Figura 45. Expansão do espectro DEPT-135 do composto **2a** em CDCl_3 , 75 MHz.

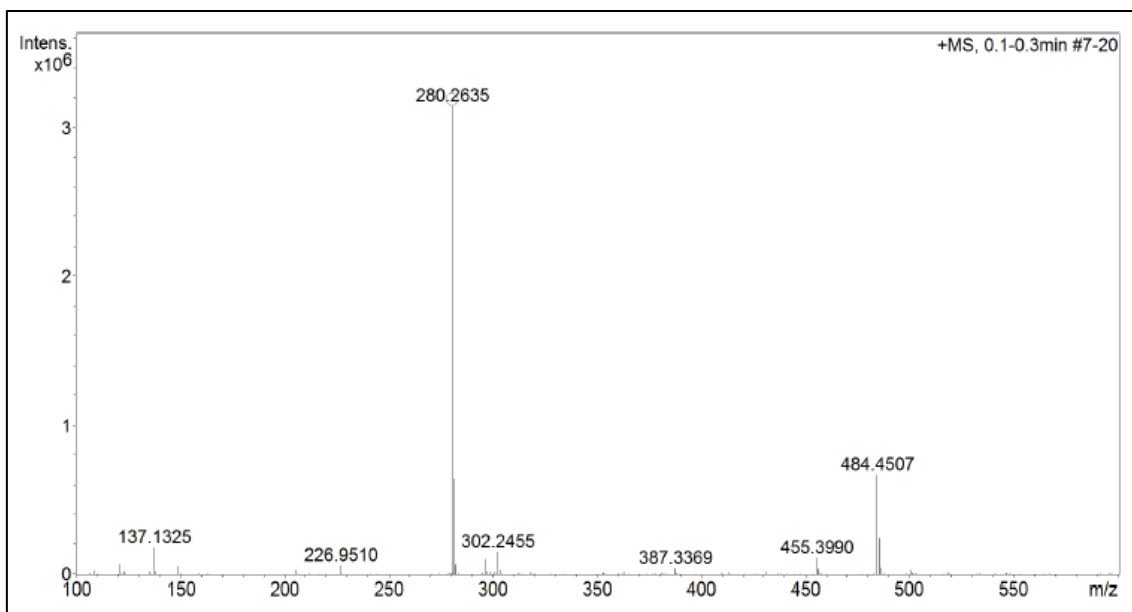


Figura 46. Espectro de massas de alta resolução (ESI-HRMS) do composto 2a.

Caracterização do composto 2b

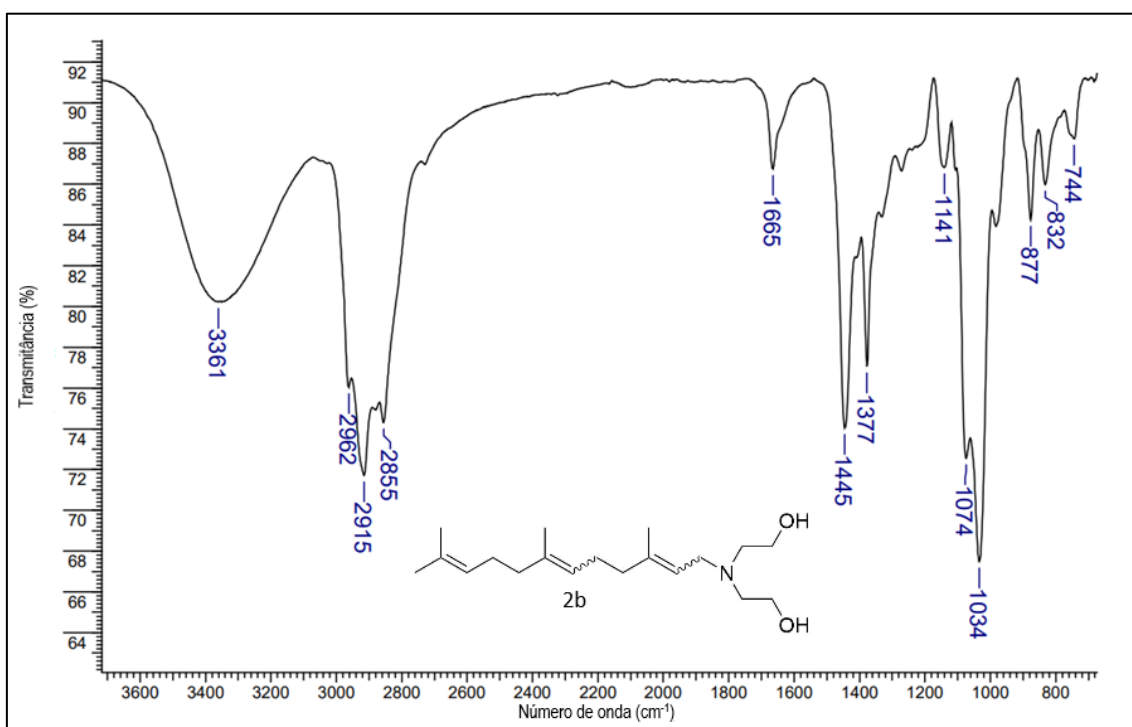


Figura 47. Espectro na região do infravermelho do composto 2b.

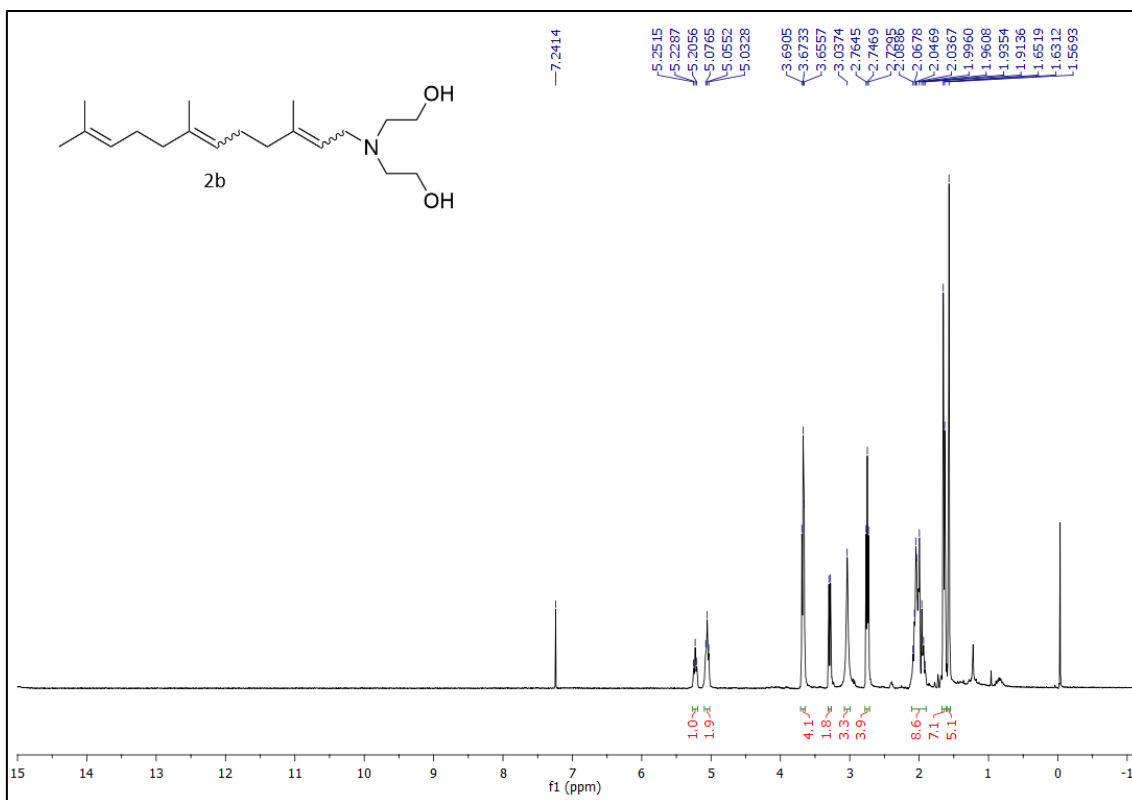


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H do composto **2b** em CDCl_3 , 300 MHz.

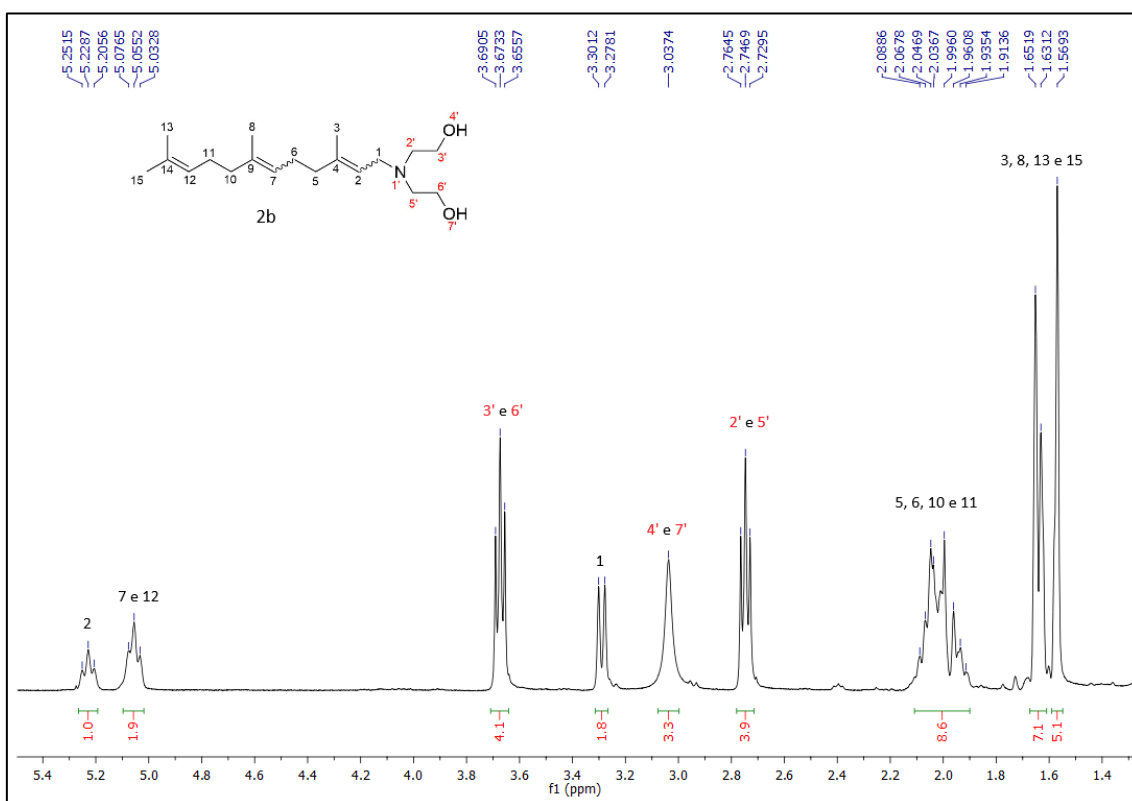


Figura 49. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **2b** em CDCl_3 , 300 MHz.

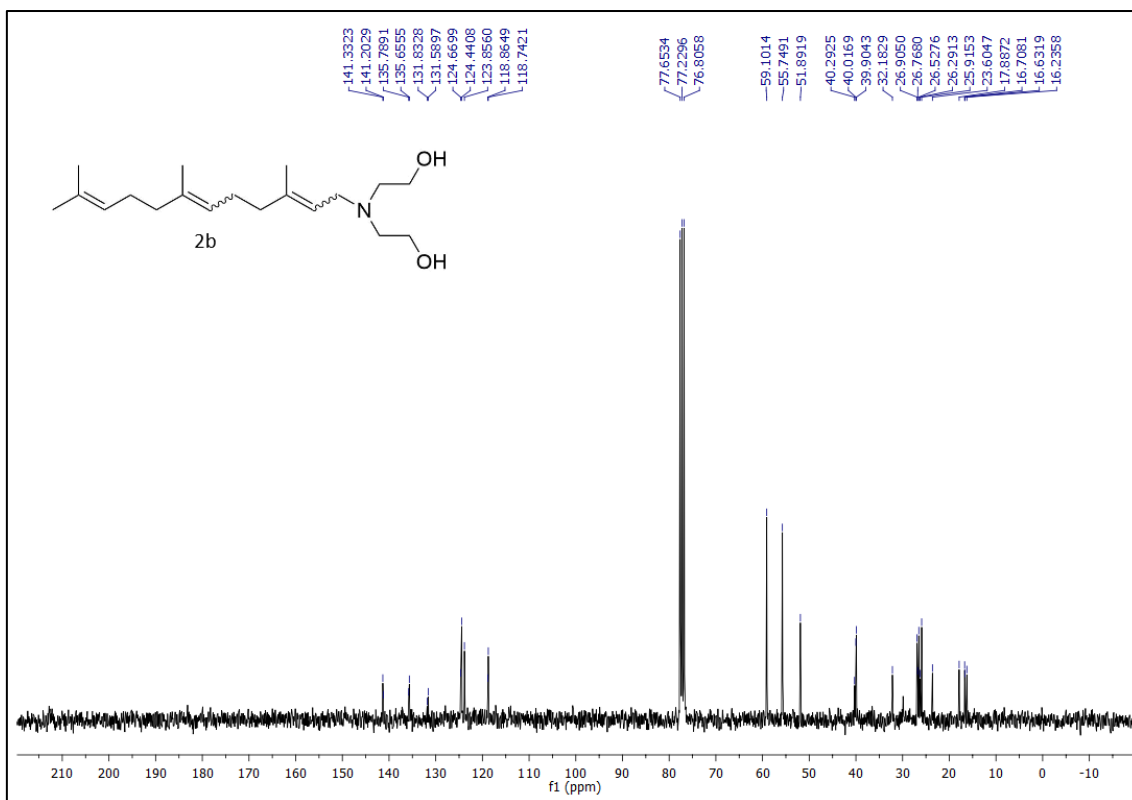


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2b** em CDCl_3 , 75 MHz.

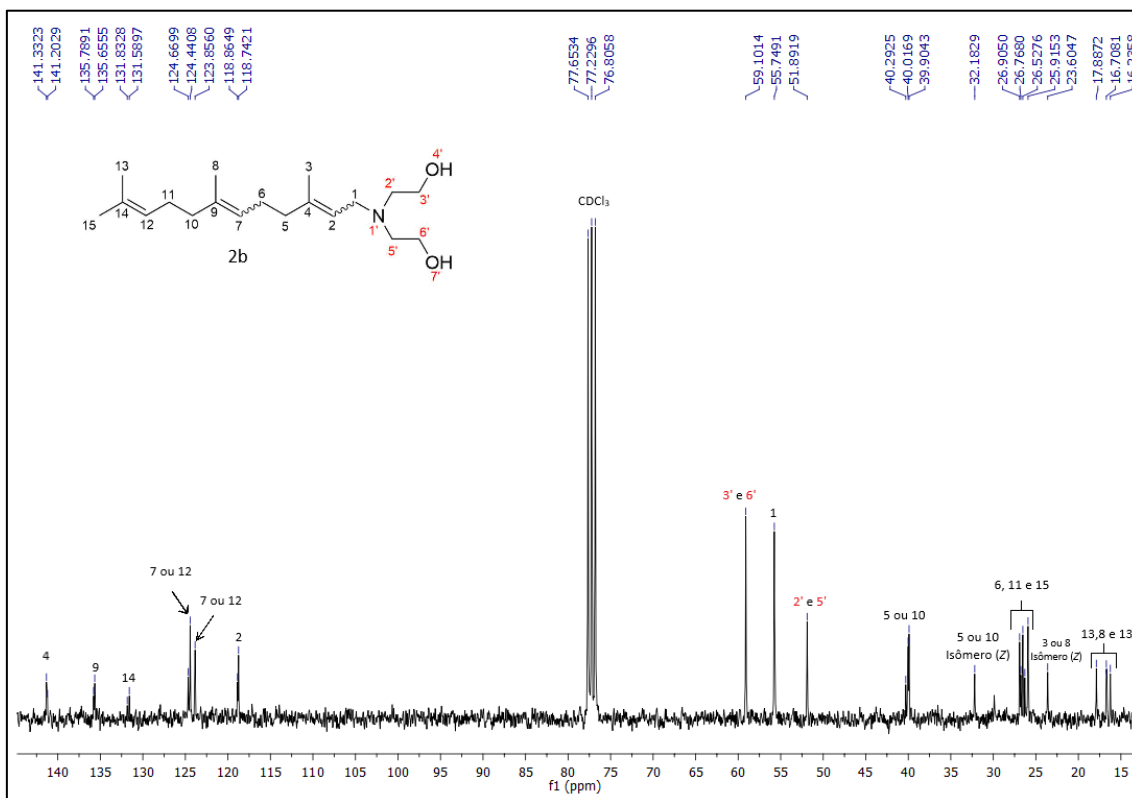


Figura 51. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **2b** em CDCl_3 , 75 MHz.

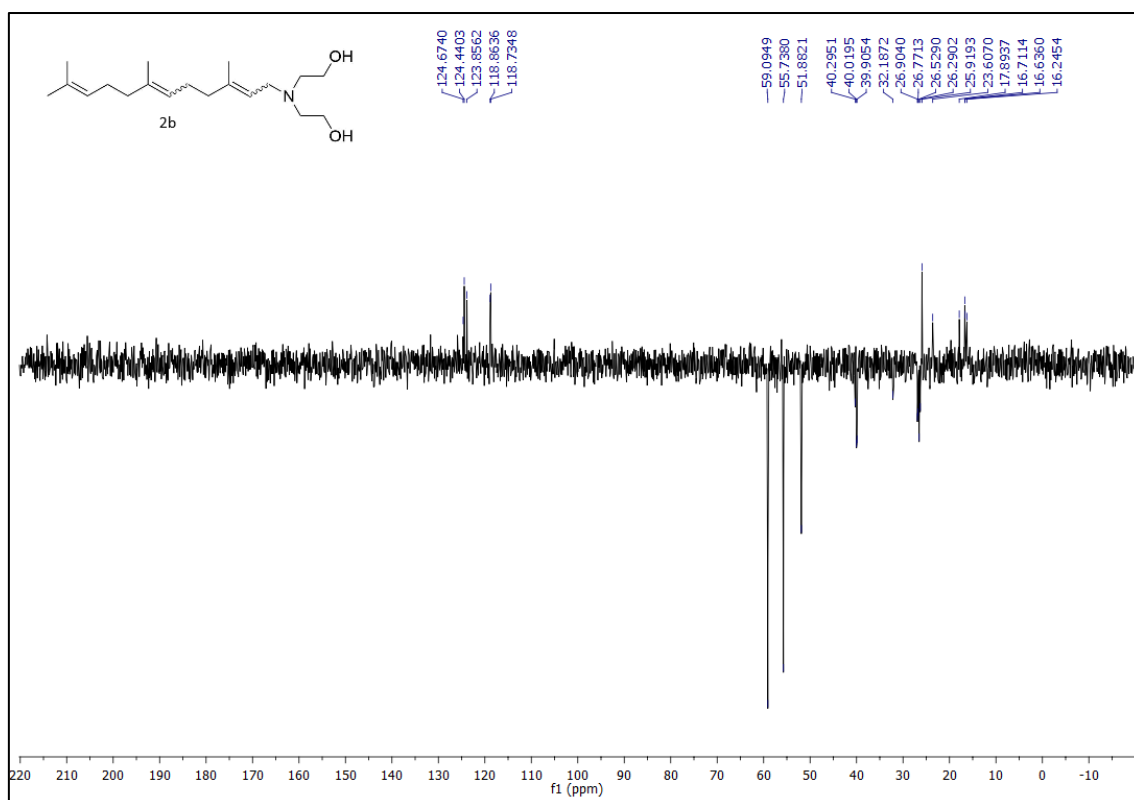


Figura 52. Espectro DEPT-135 do composto **2b** em CDCl_3 , 75 MHz.

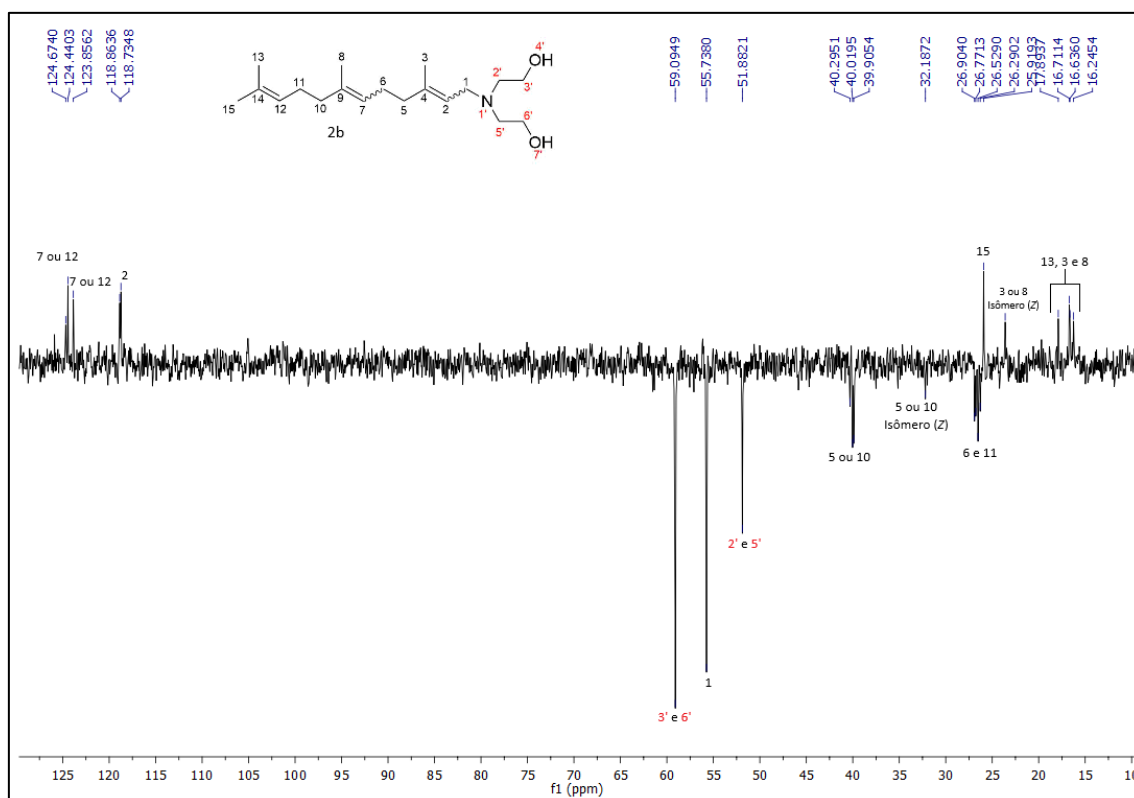


Figura 53. Expansão do espectro DEPT-135 do composto **2b** em CDCl_3 , 75 MHz.

Caracterização do composto **2c**

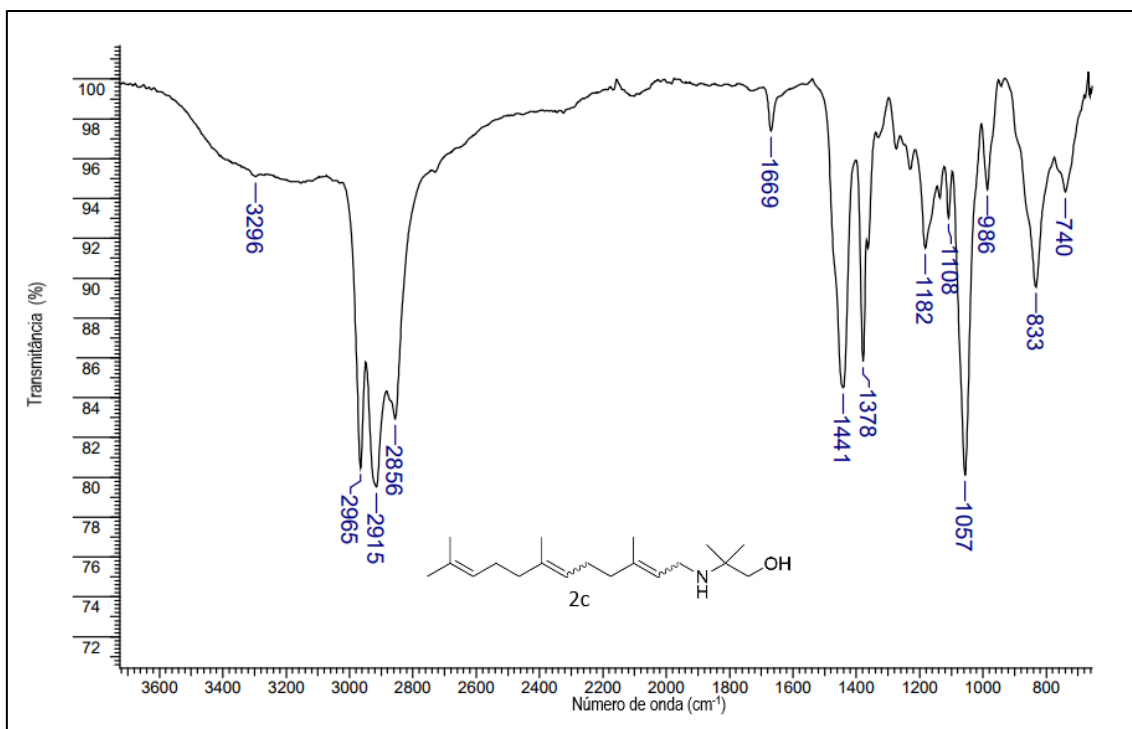


Figura 54. Espectro na região do infravermelho do composto 2c.

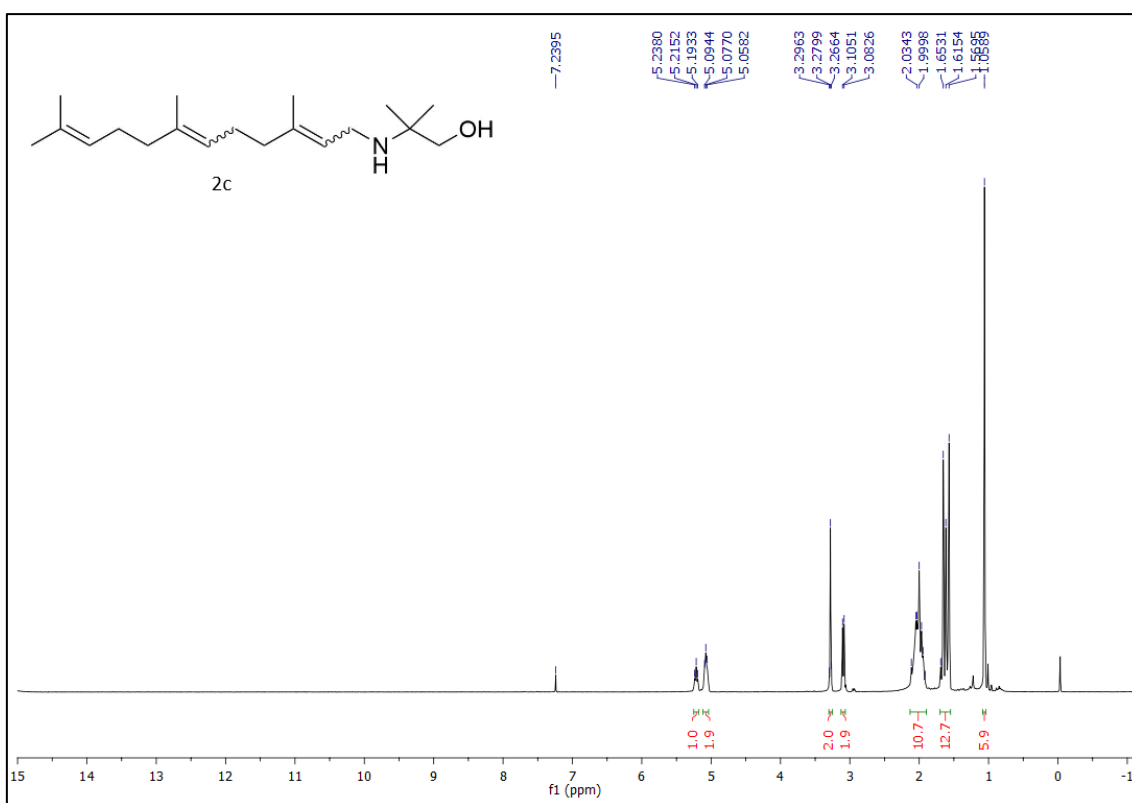


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H do composto 2c em CDCl_3 , 300 MHz.

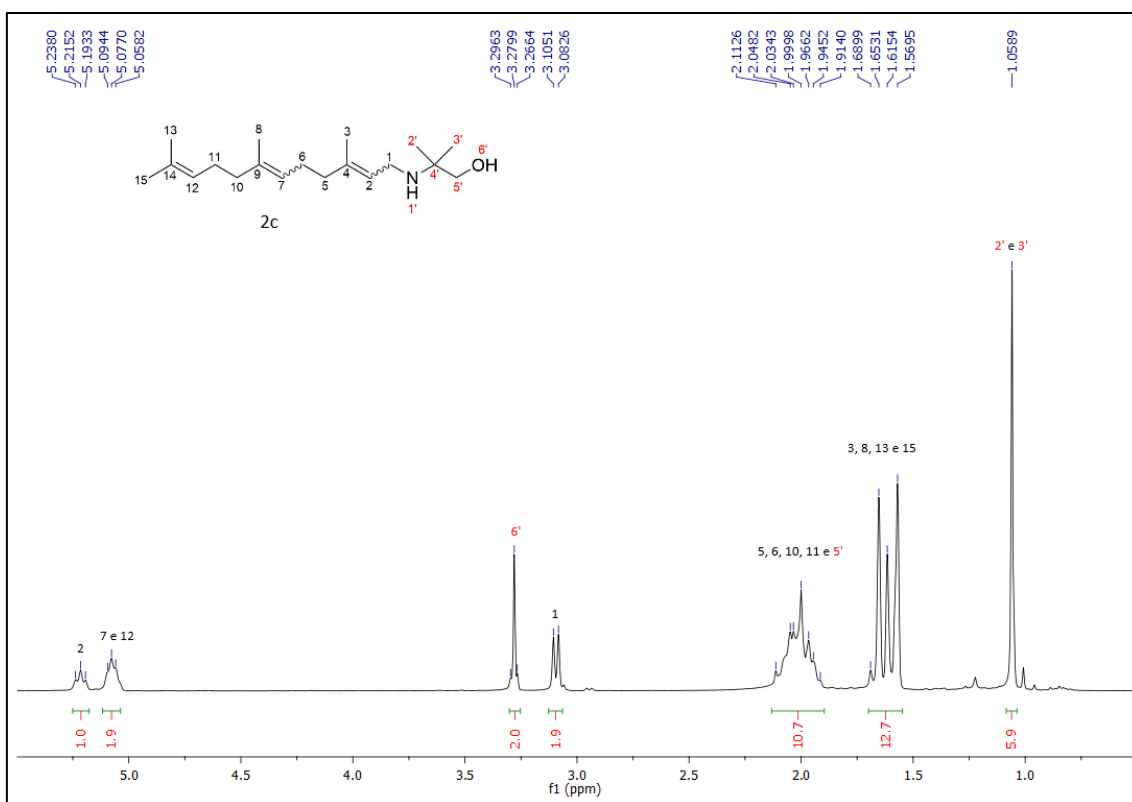


Figura 56. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **2c** em CDCl_3 , 300 MHz.

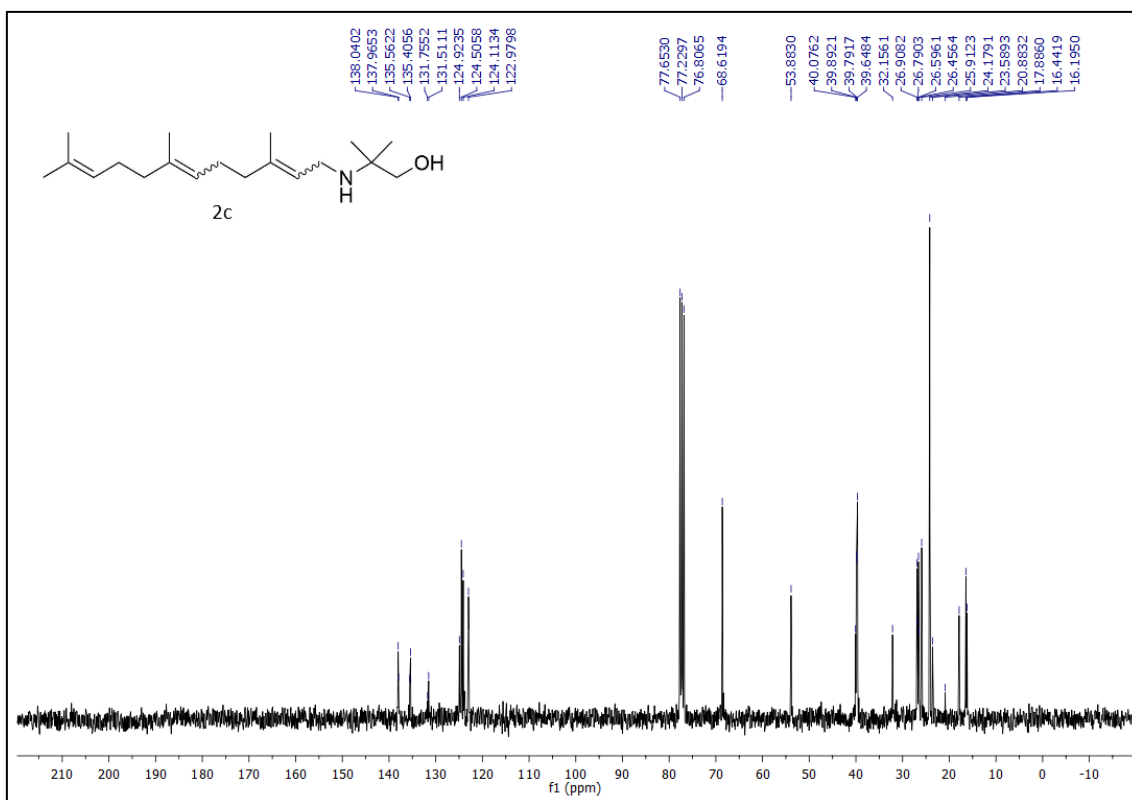


Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2c** em CDCl_3 , 75 MHz.

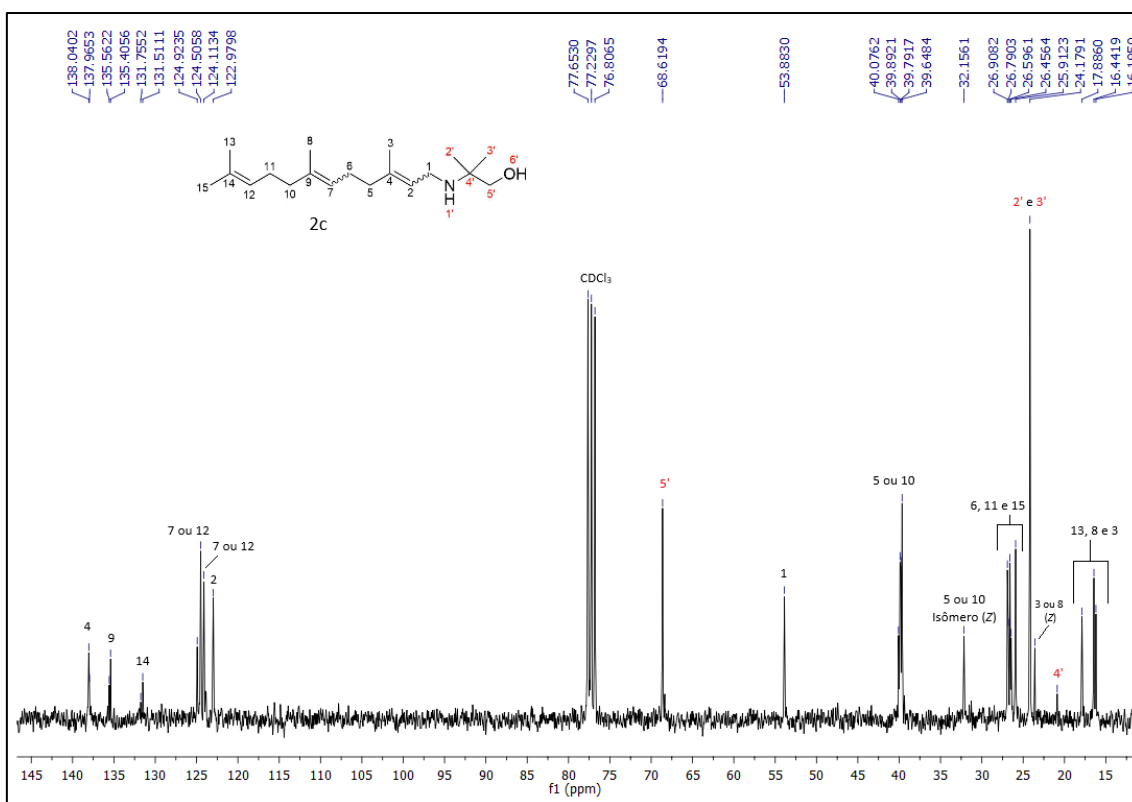


Figura 58. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **2c** em CDCl_3 , 75 MHz.

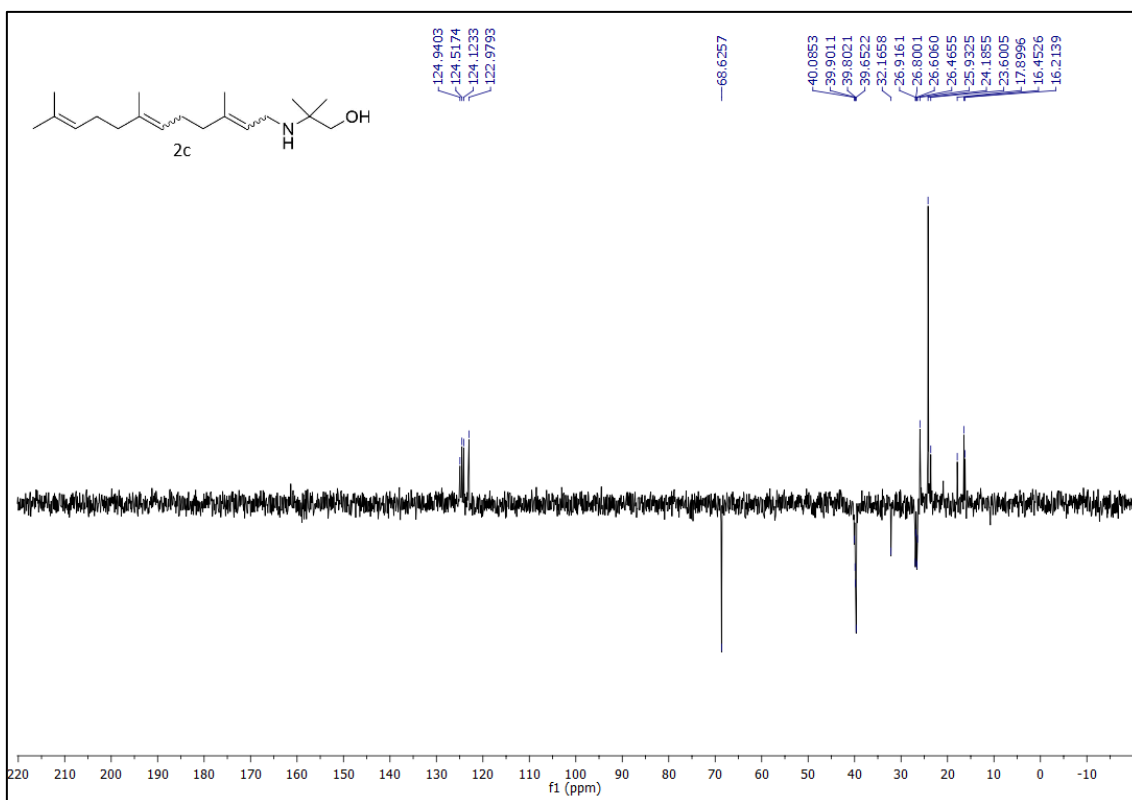


Figura 59. Espectro DEPT-135 do composto **2c** em CDCl_3 , 75 MHz.

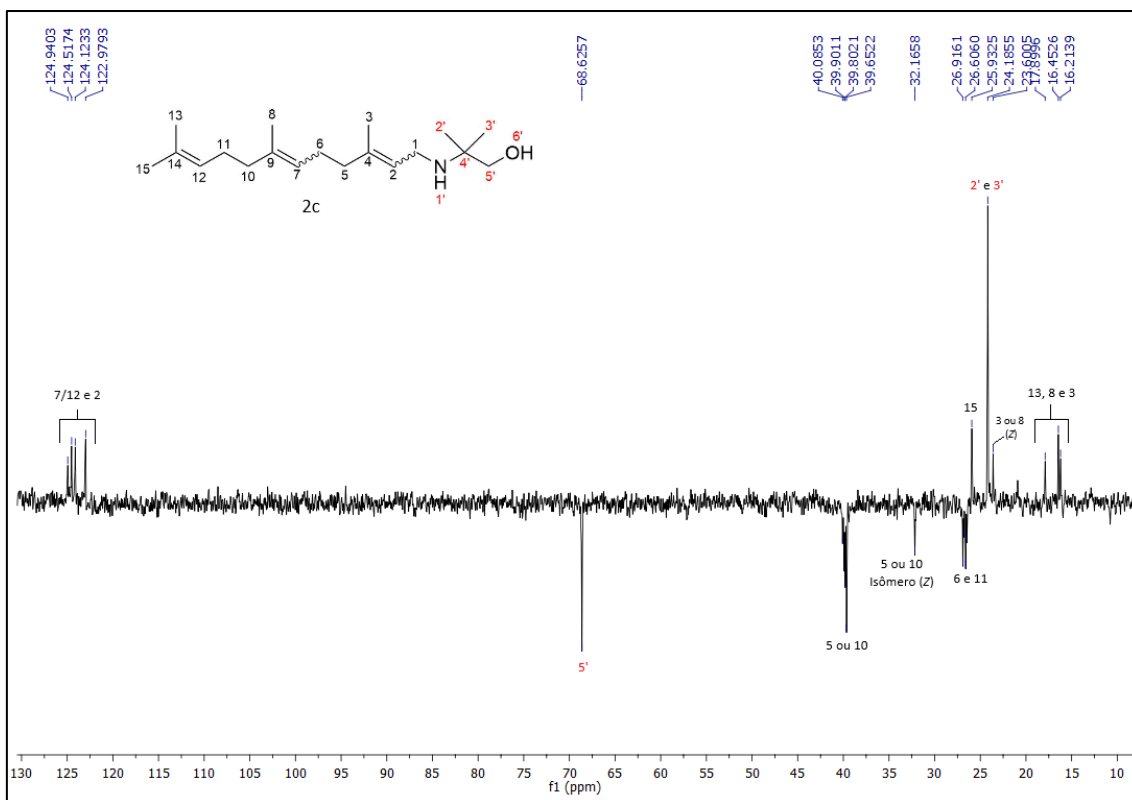


Figura 60. Expansão do espectro DEPT-135 do composto **2c** em CDCl_3 , 75 MHz.

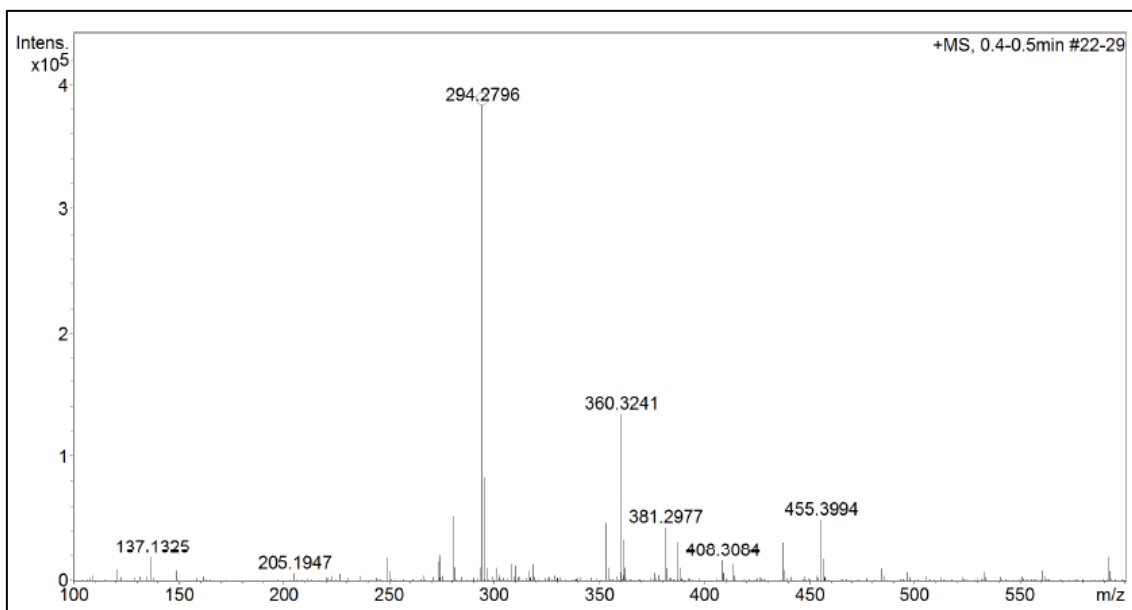


Figura 61. Espectro de massas de alta resolução (ESI-HRMS) do composto **2c**.

2c Di

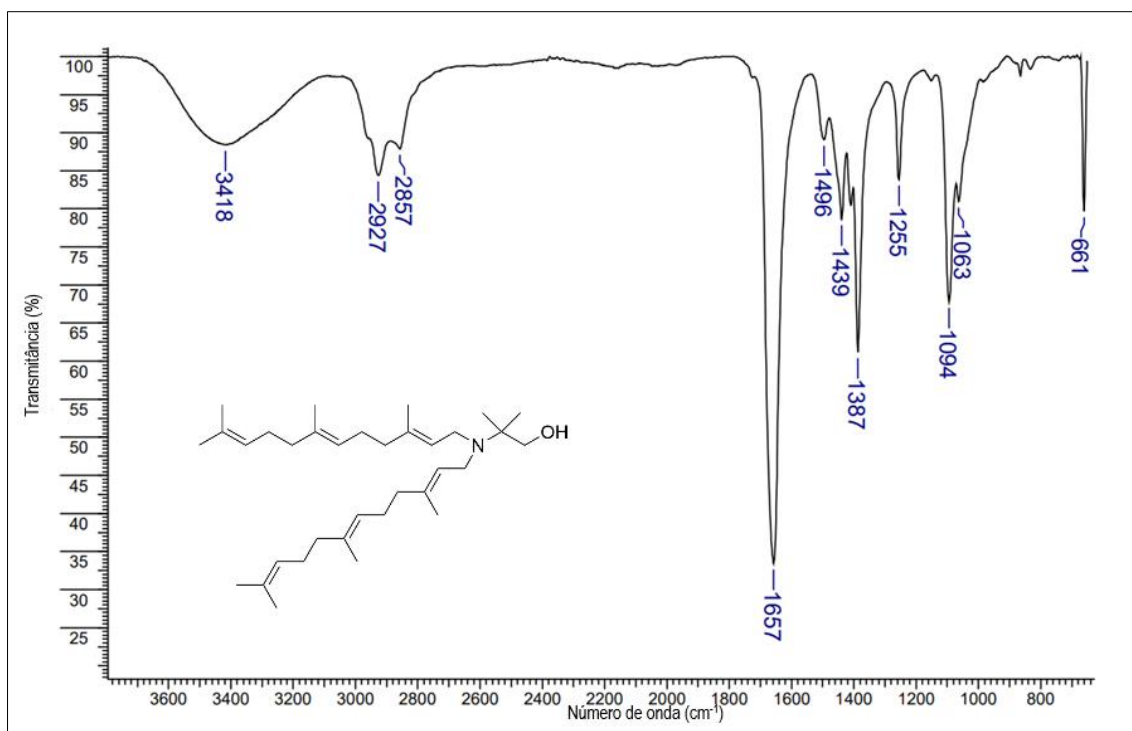


Figura 62: Espectro na região do infravermelho do composto .

Caracterização do composto 2d

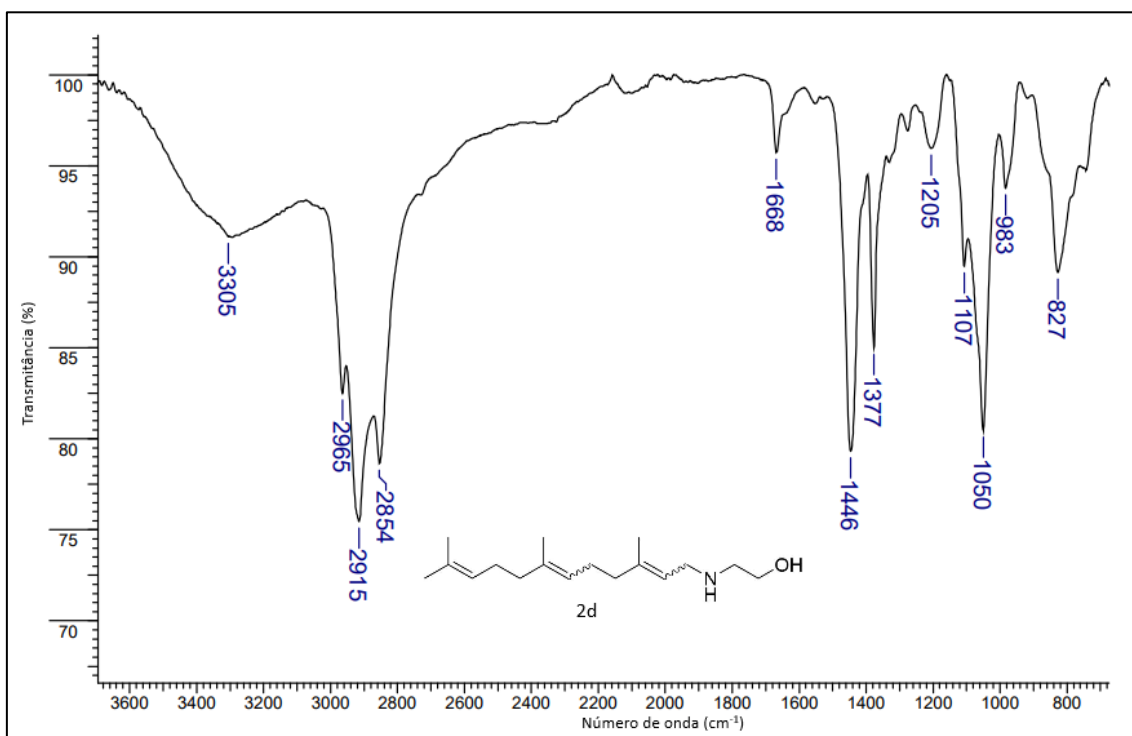


Figura 63. Espectro na região do infravermelho do composto 2d.

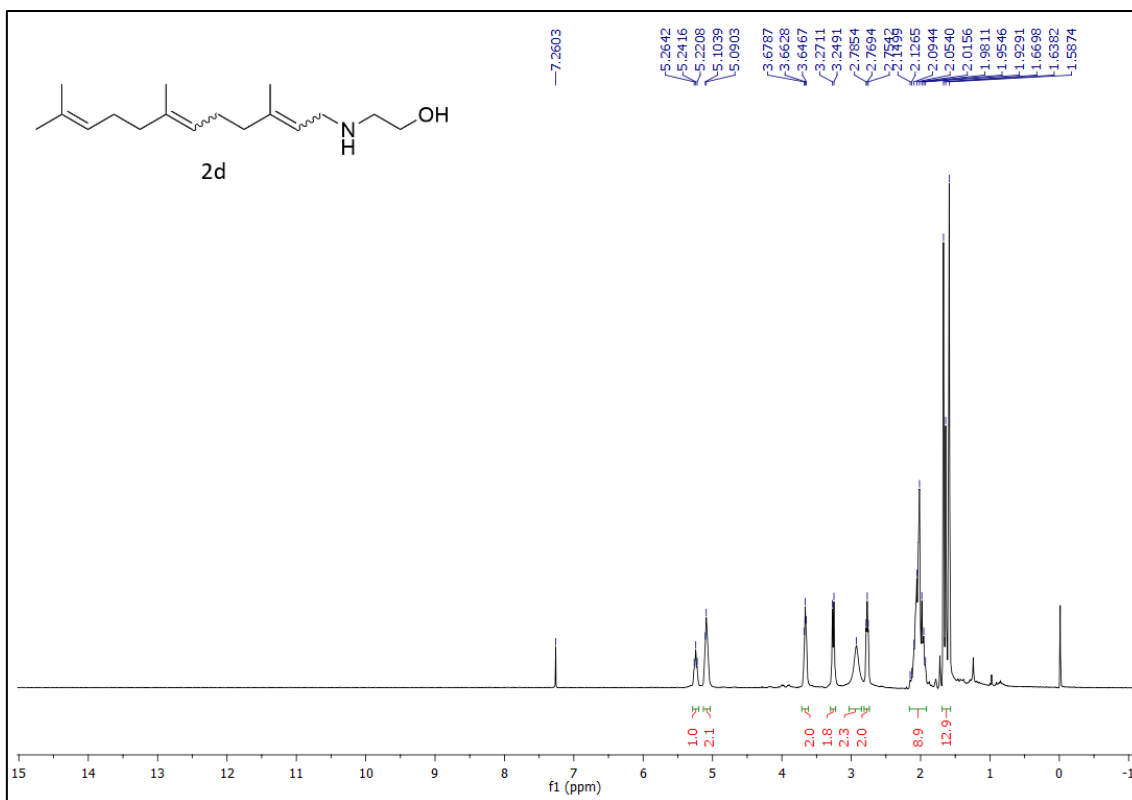


Figura 64. Espectro de RMN de ^1H do composto **2d** em CDCl_3 , 300 MHz.

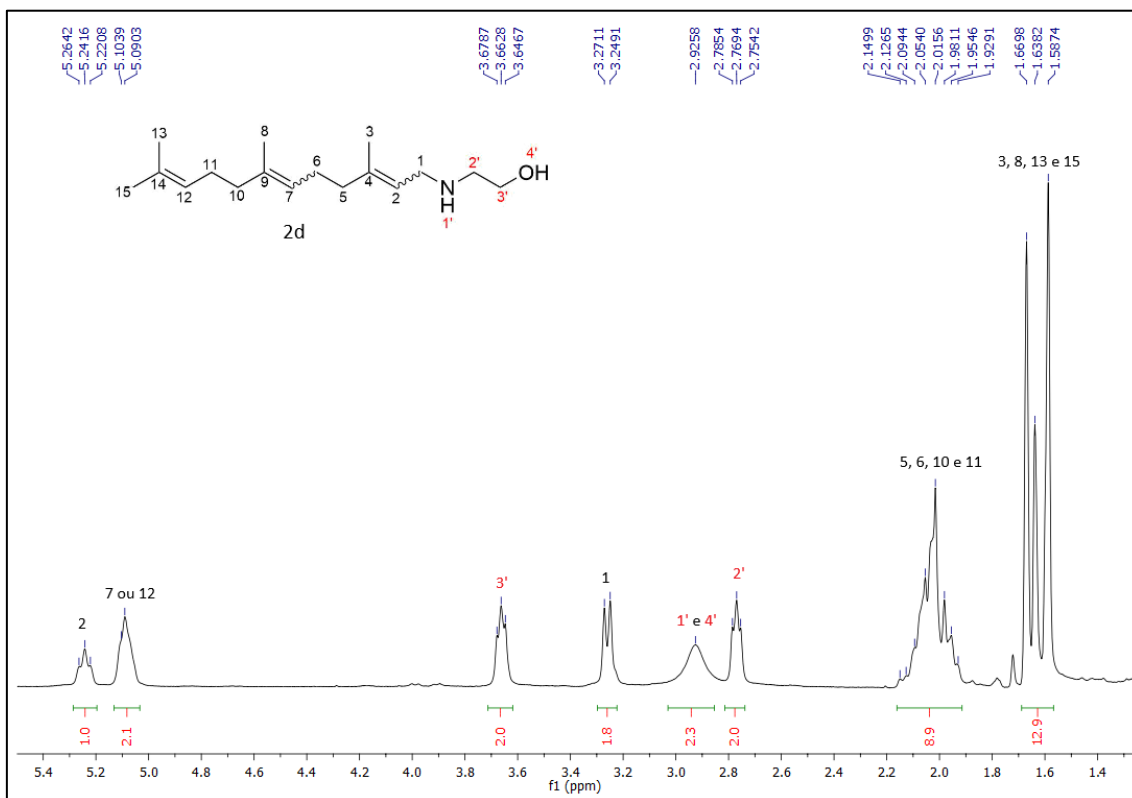


Figura 65. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **2d** em CDCl_3 , 300 MHz.

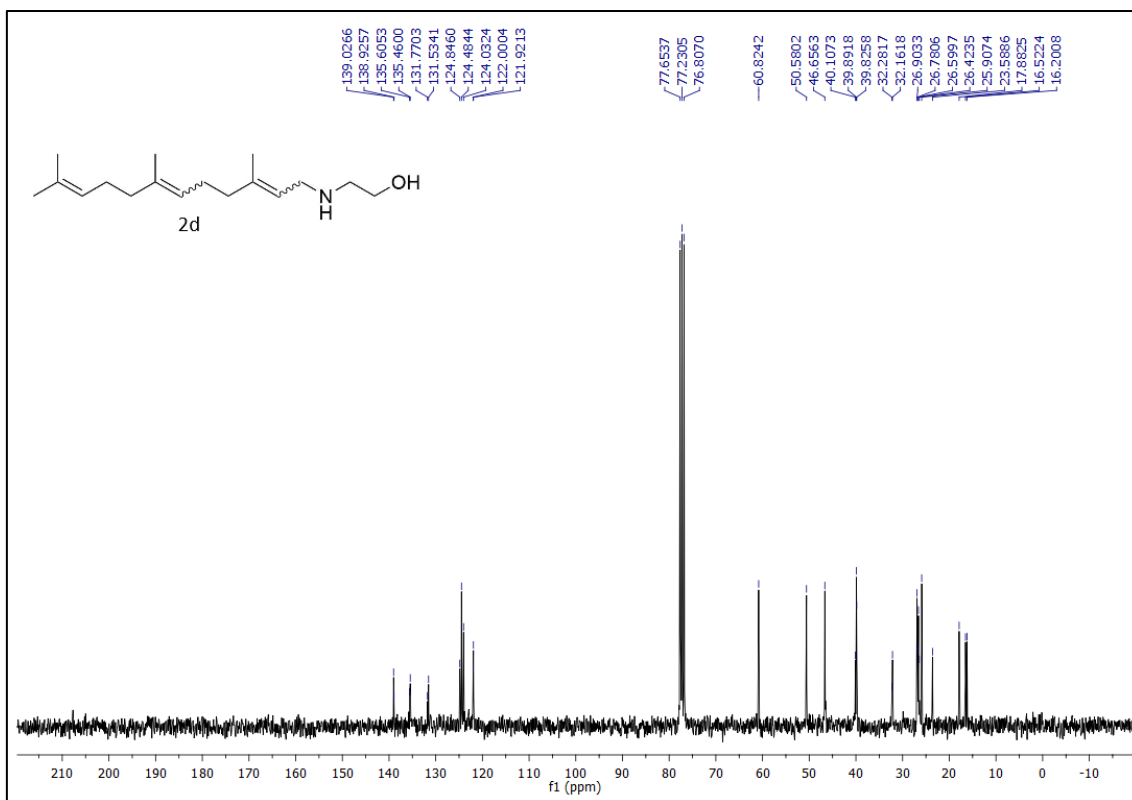


Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2d** em CDCl_3 , 75 MHz.

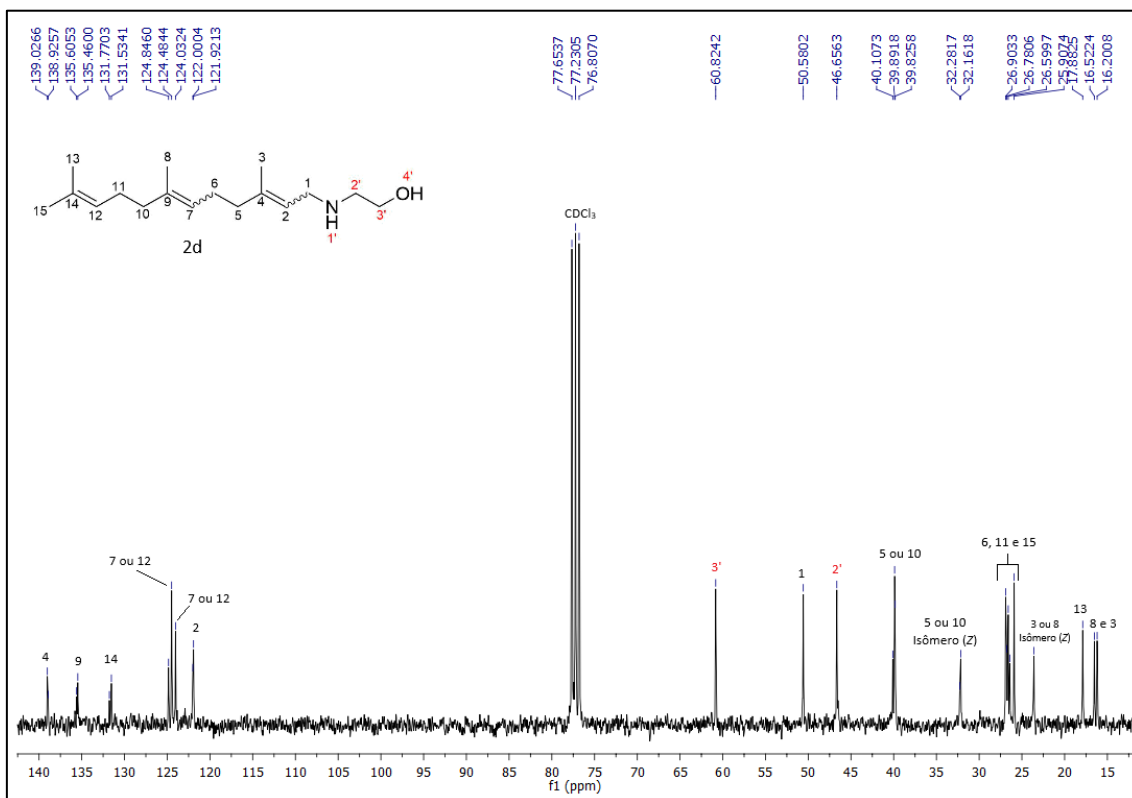


Figura 67. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **2d** em CDCl_3 , 75 MHz.

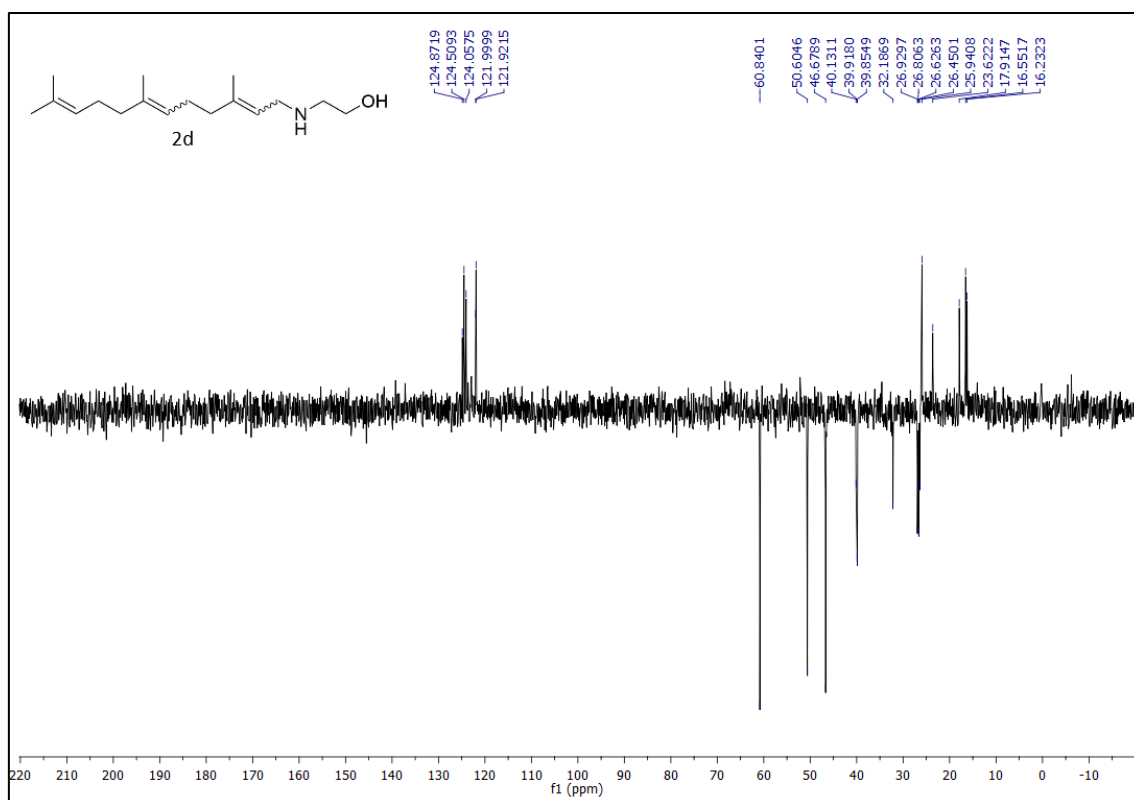


Figura 68. Espectro DEPT-135 do composto **2d** em CDCl_3 , 75 MHz.

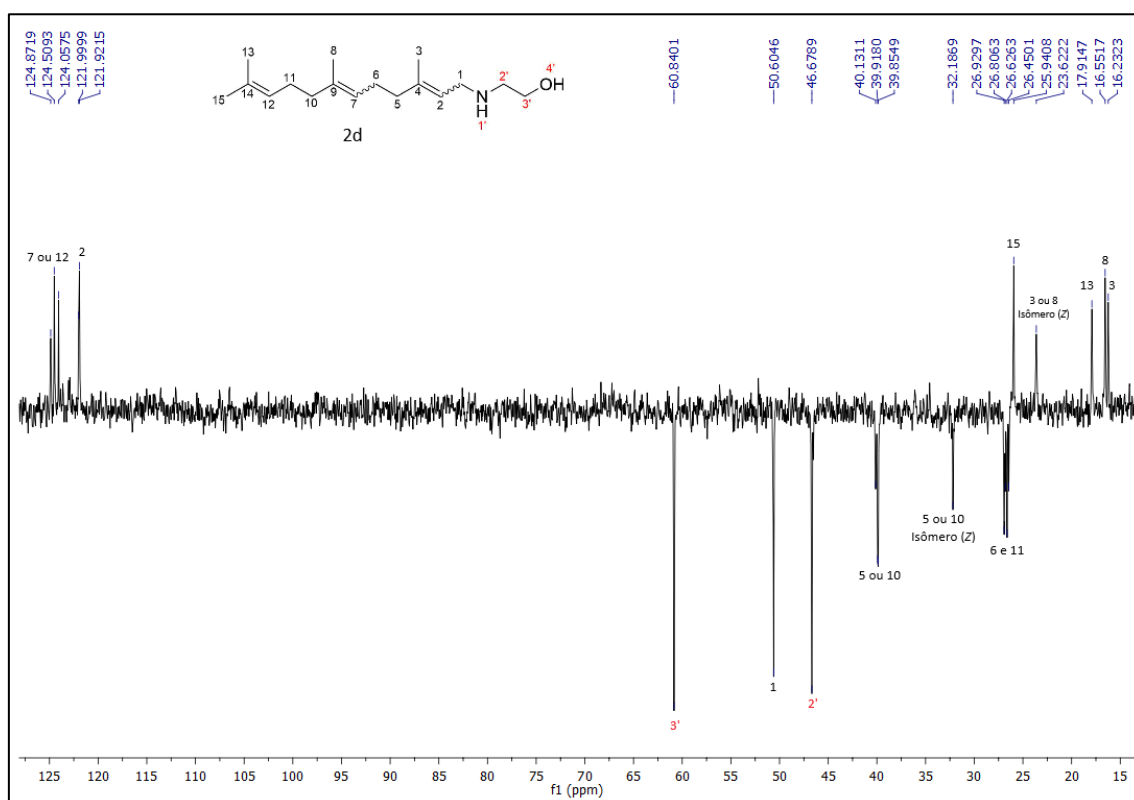
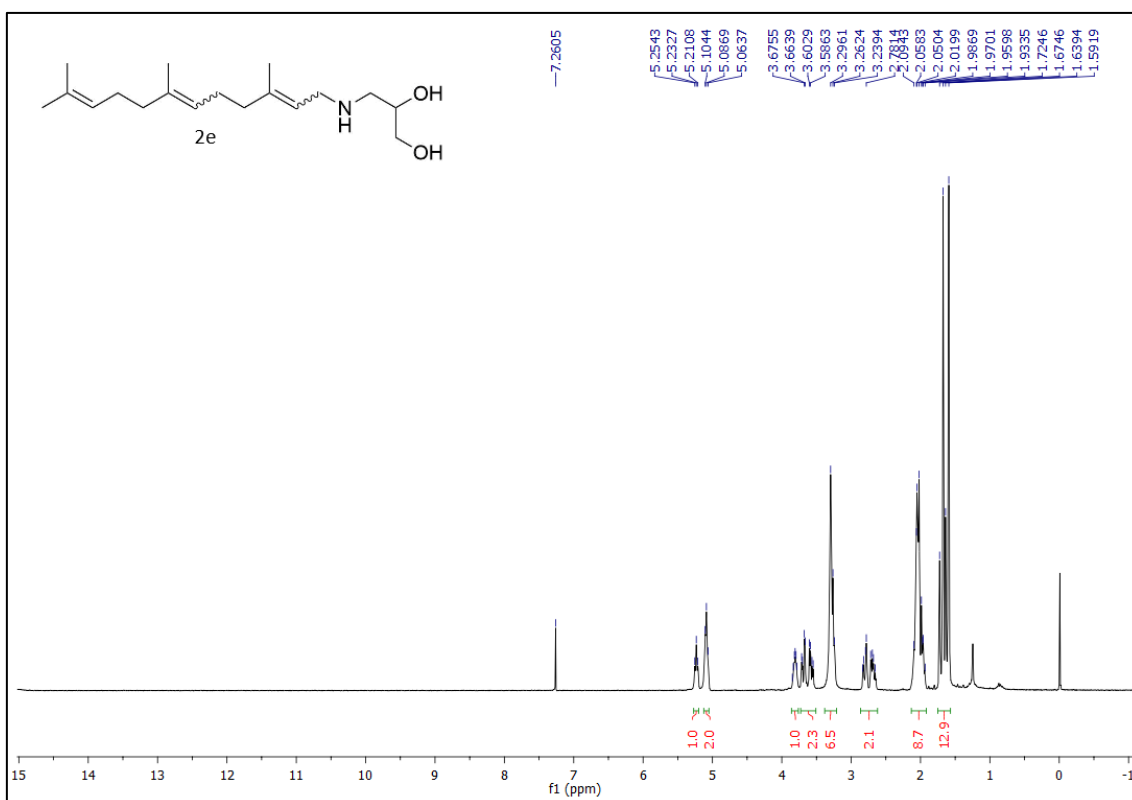
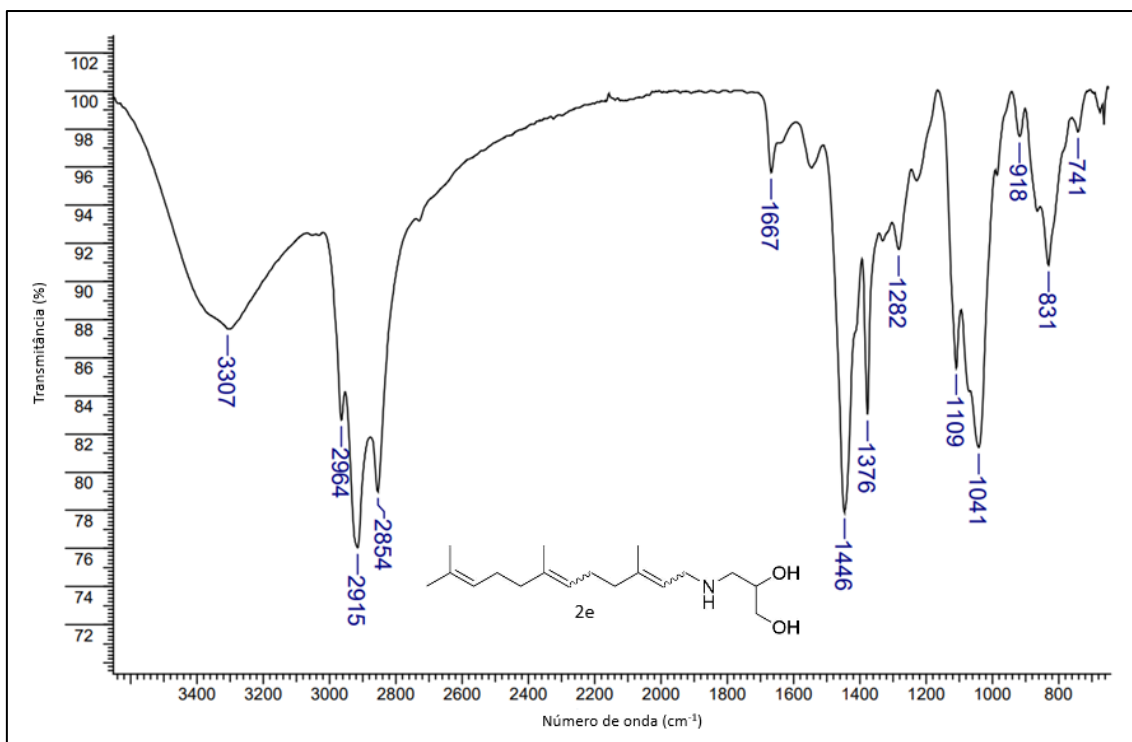
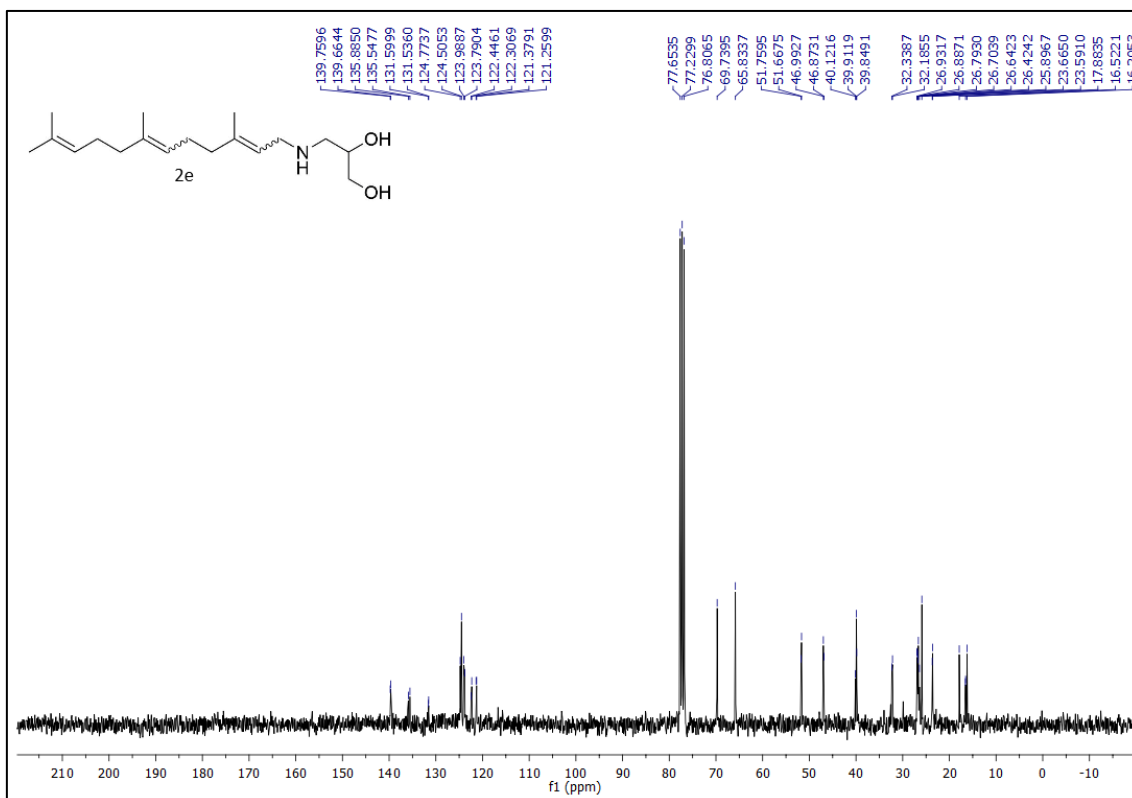
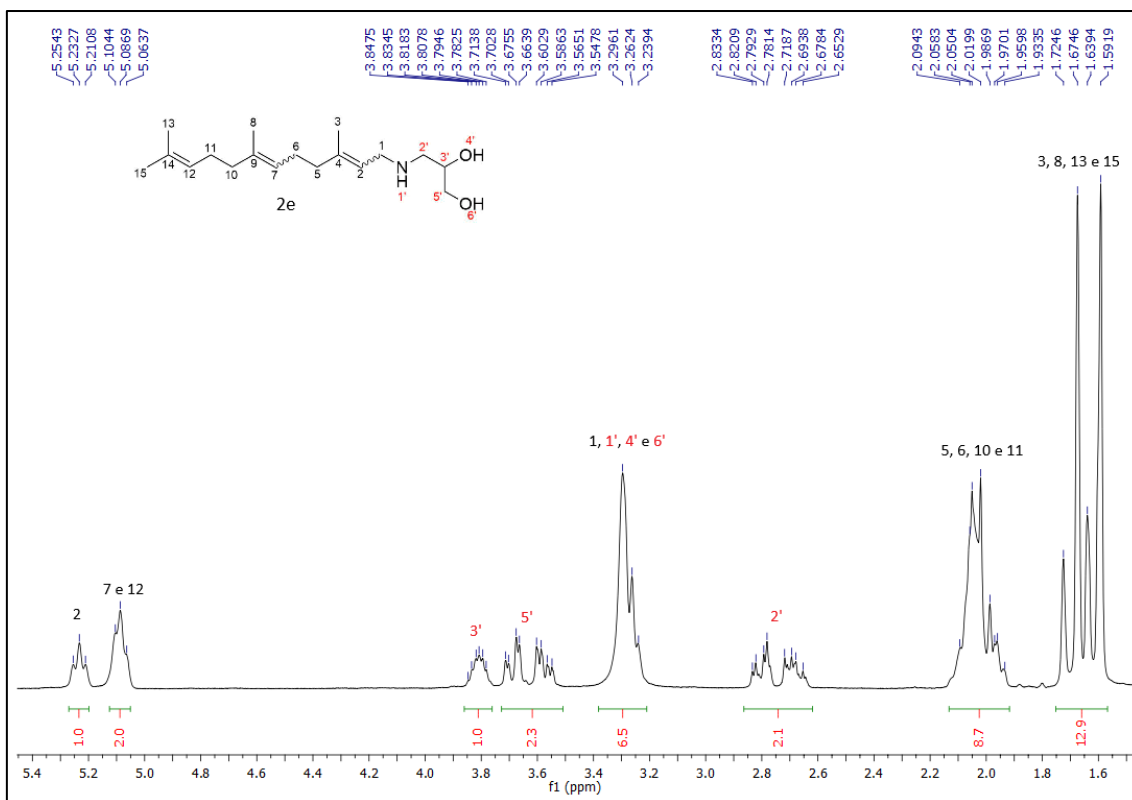


Figura 69. Expansão do espectro DEPT-135 do composto **2d** em CDCl_3 , 75 MHz.

Caracterização do composto **2e**





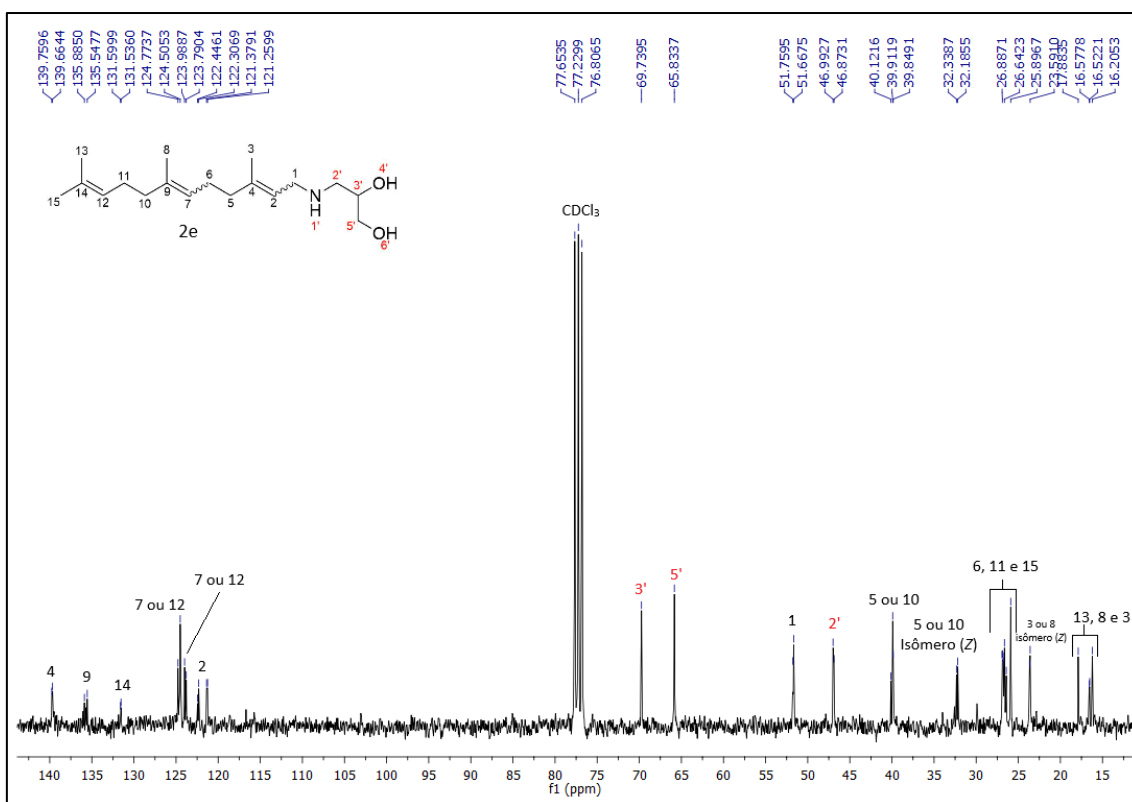


Figura 74. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **2e** em CDCl_3 , 75 MHz.

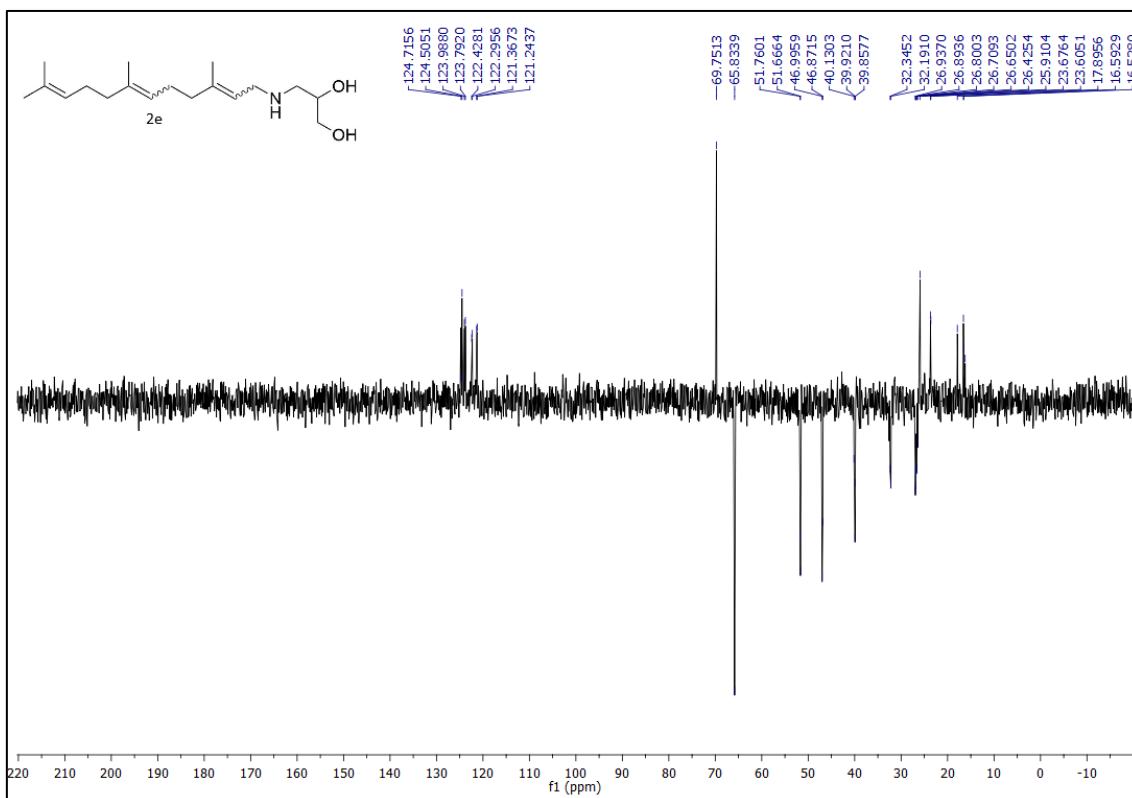


Figura 75. Espectro DEPT-135 do composto **2e** em CDCl_3 , 75 MHz.

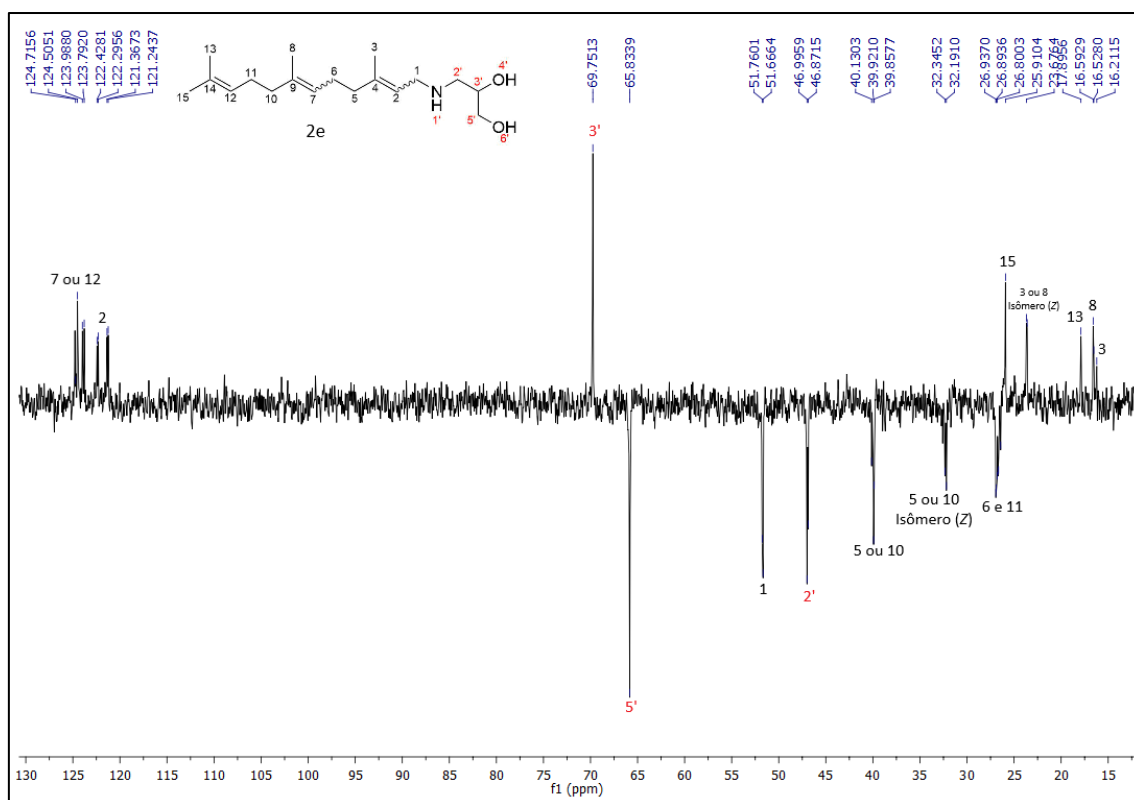


Figura 76. Expansão do espectro DEPT-135 do composto **2e** em CDCl_3 , 75 MHz.

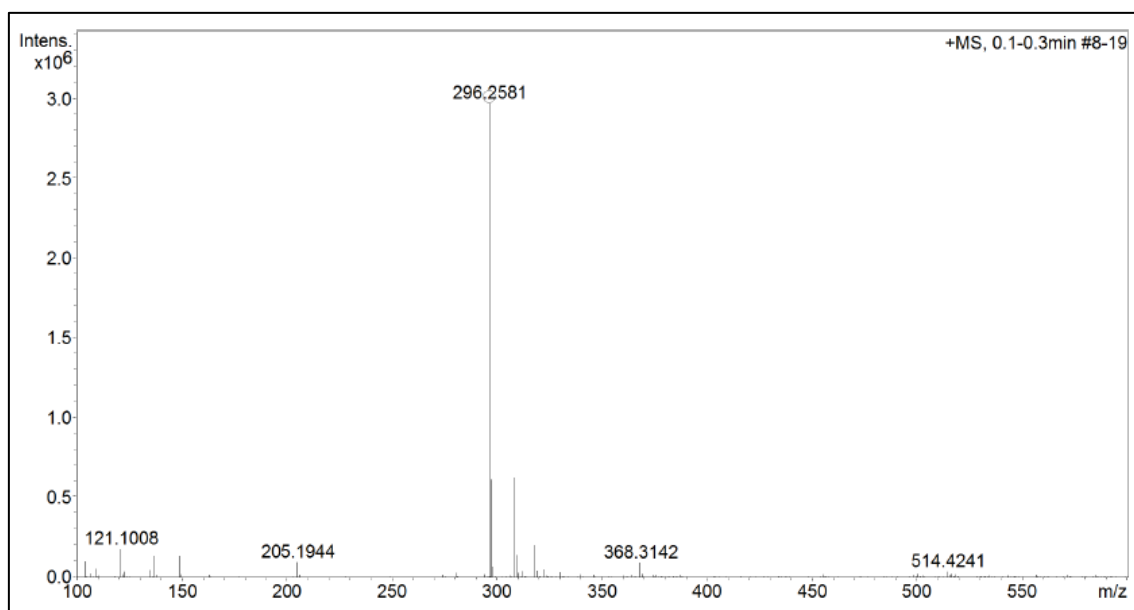


Figura 77. Espectro de massas de alta resolução (ESI-HRMS) do composto **2e**.

Caracterização do composto **2f**

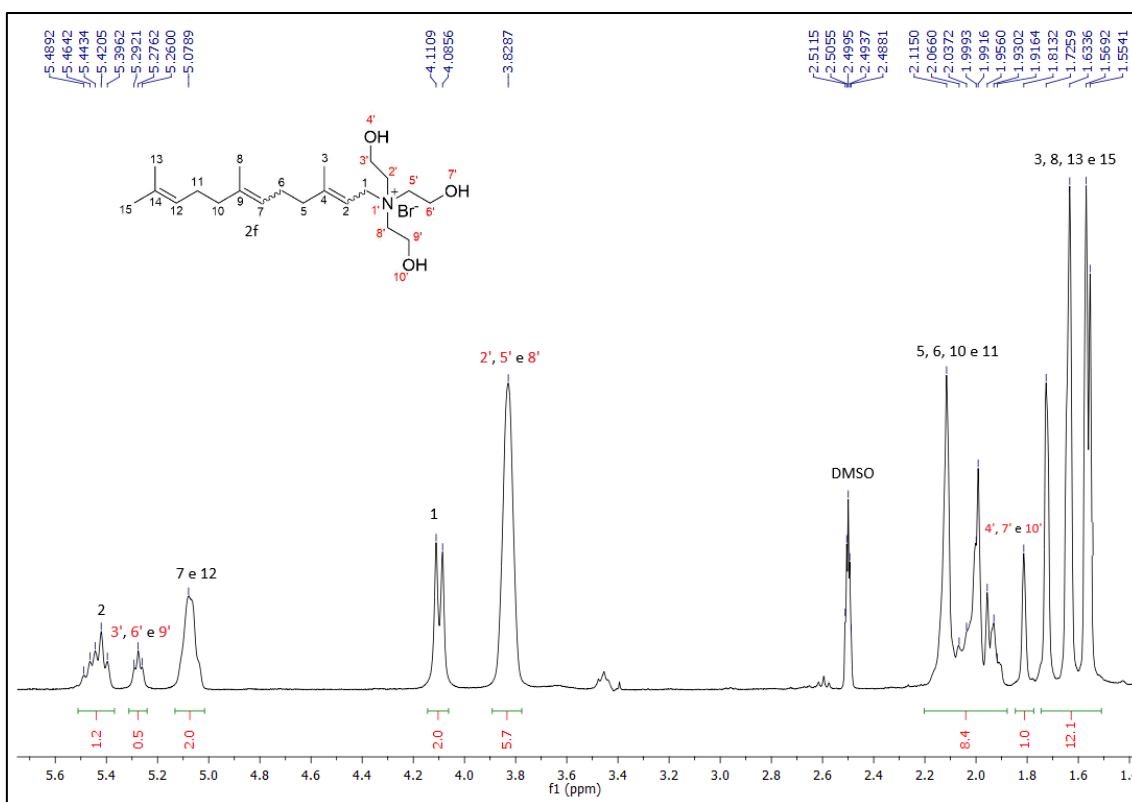


Figura 80. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **2f** em DMSO- d_6 , 300 MHz.

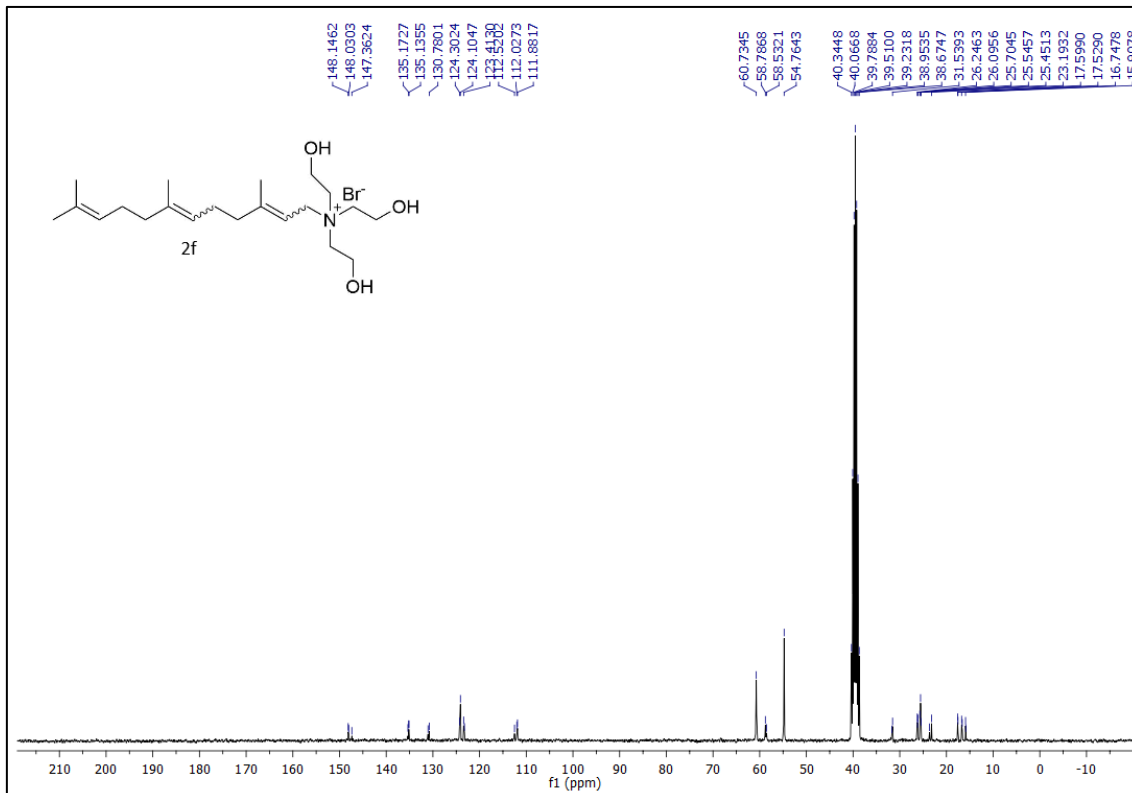


Figura 81. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2f** em DMSO- d_6 , 75 MHz.

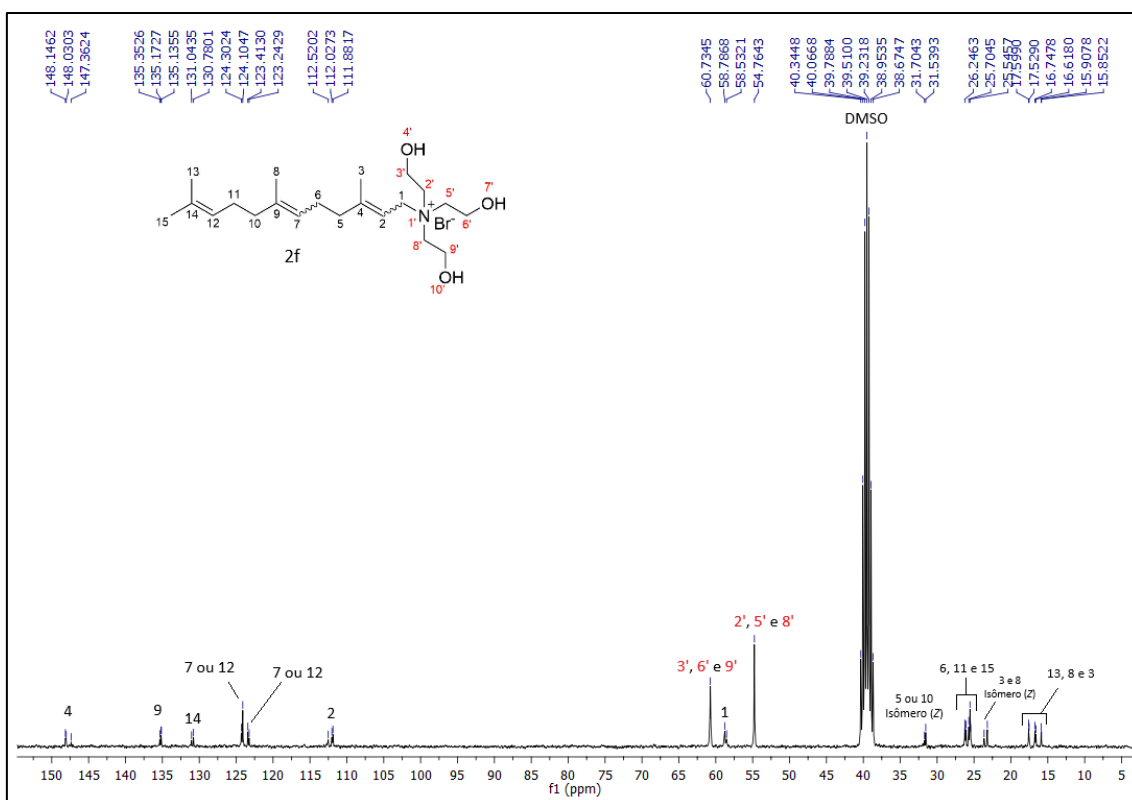


Figura 82. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **2f** em DMSO- d_6 , 75 MHz.

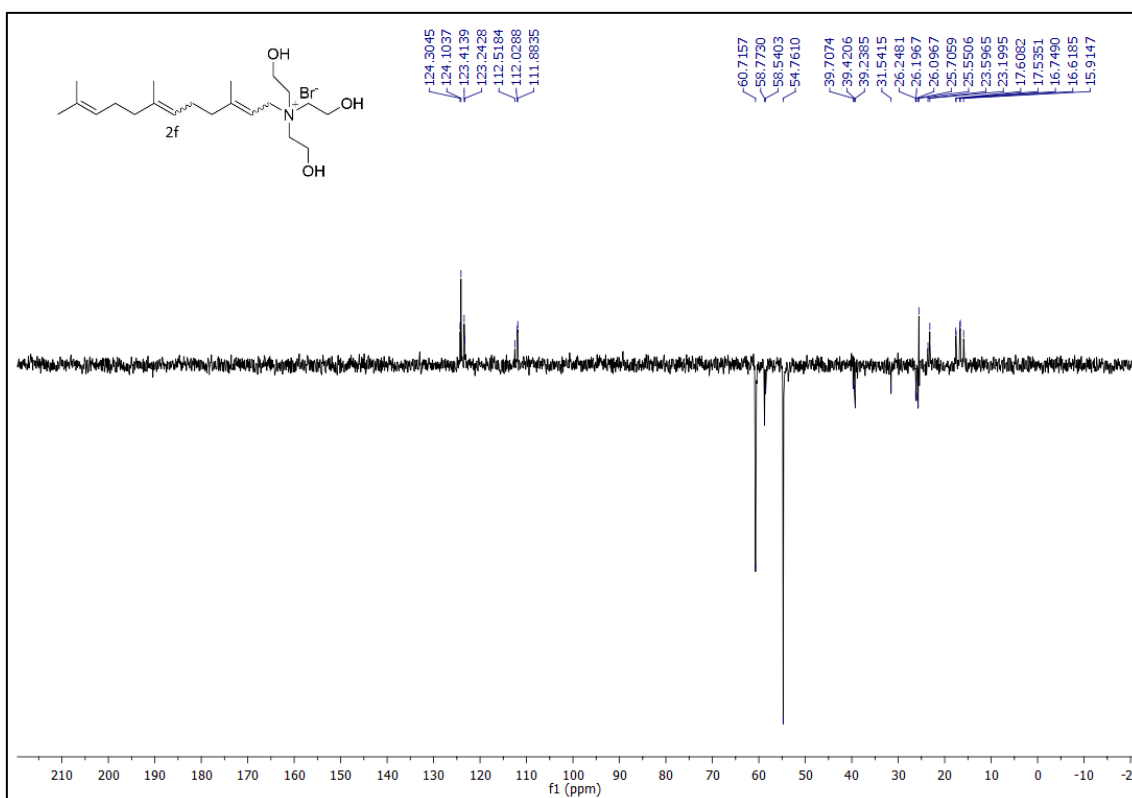


Figura 83. Espectro DEPT-135 do composto **2f** em DMSO- d_6 , 75 MHz.

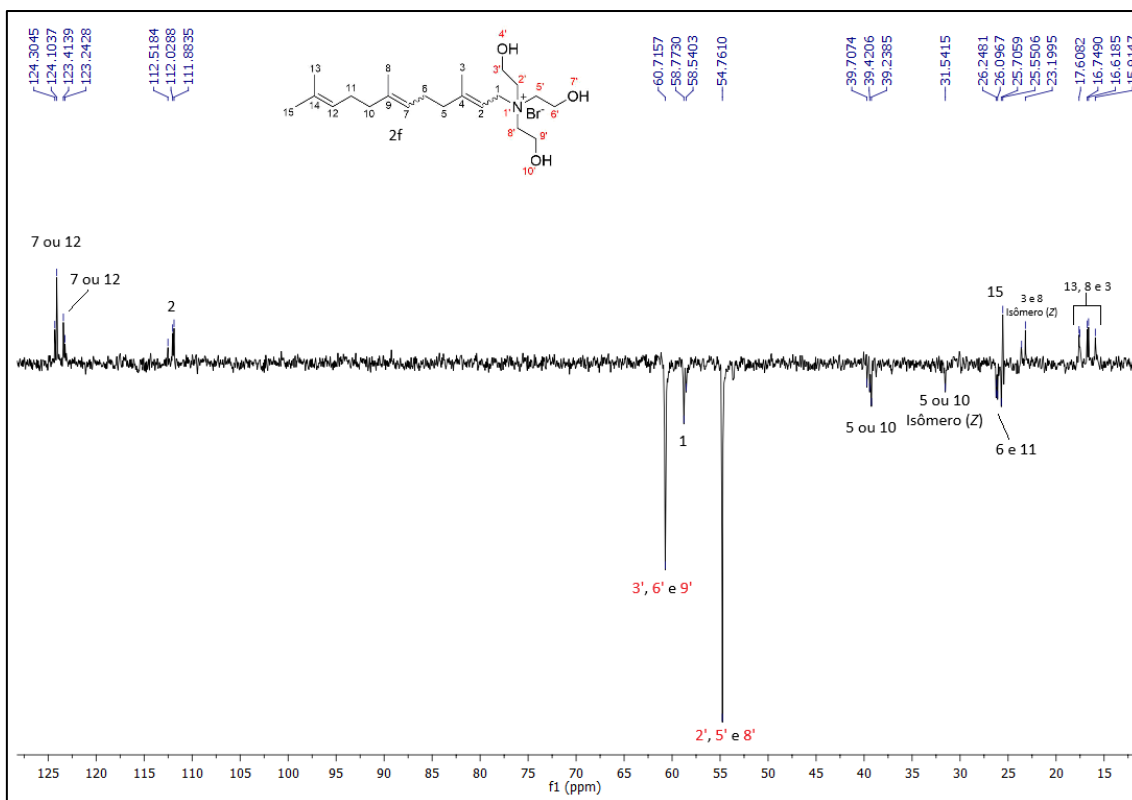


Figura 84. Expansão do espectro DEPT-135 do composto **2f** em DMSO-d₆, 75 MHz.

Caracterização do composto **2g**

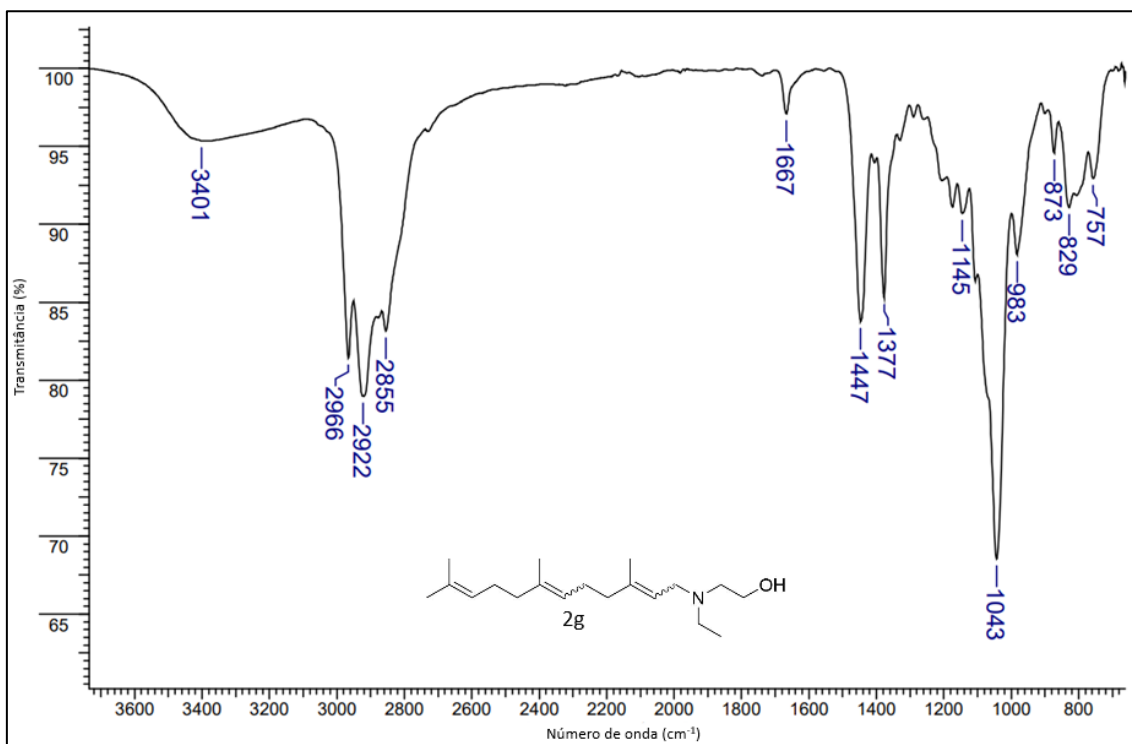


Figura 85. Espectro na região do infravermelho do composto **2g**.

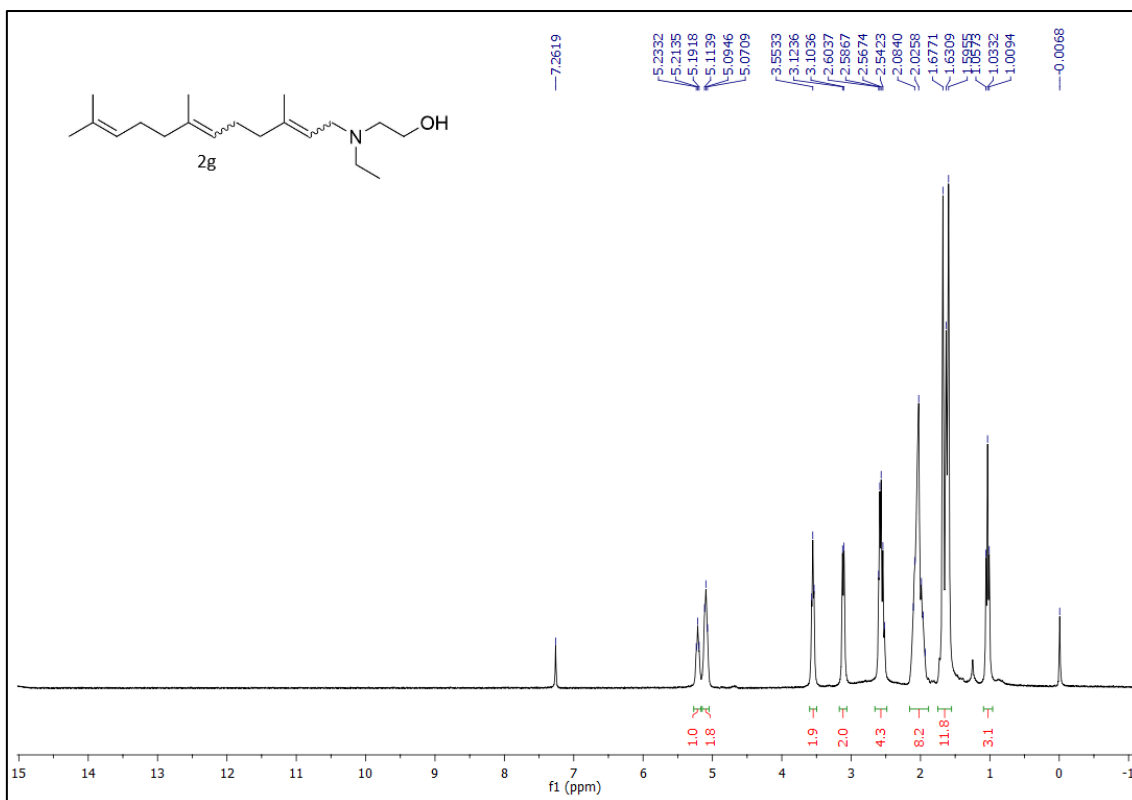


Figura 86. Espectro de RMN de ^1H do composto **2g** em CDCl_3 , 300 MHz.

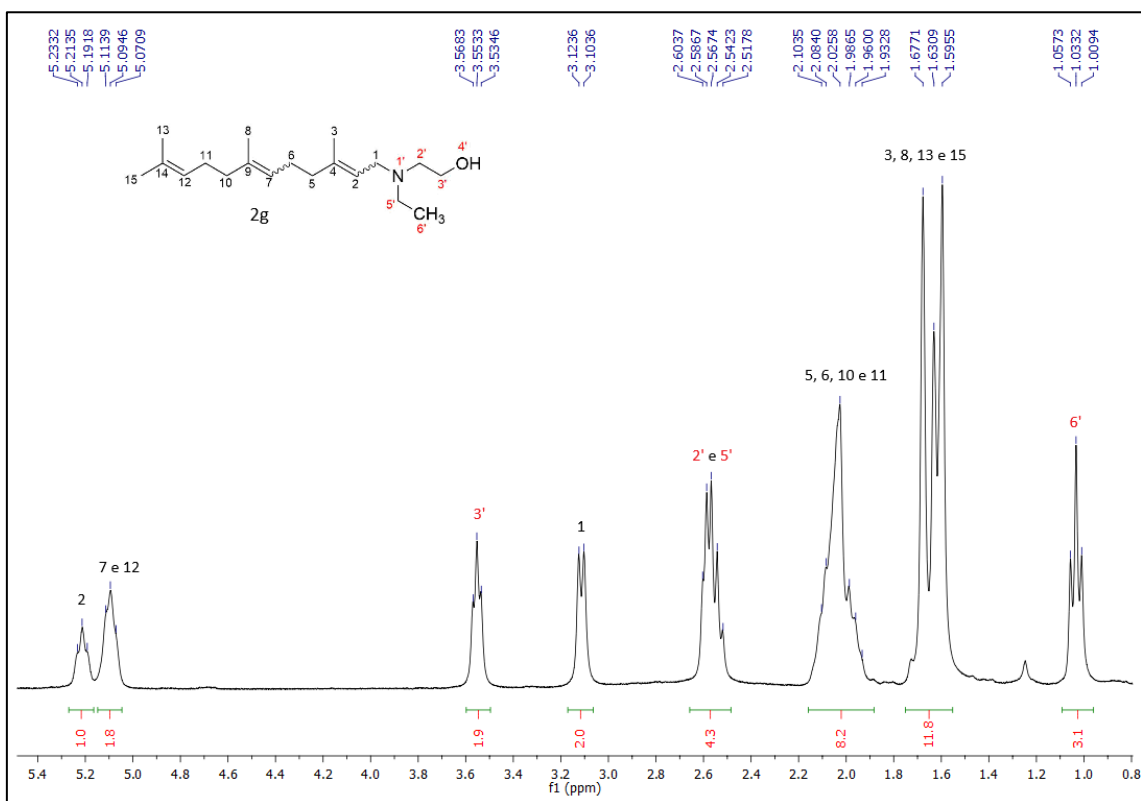


Figura 87. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **2g** em CDCl_3 , 300 MHz.

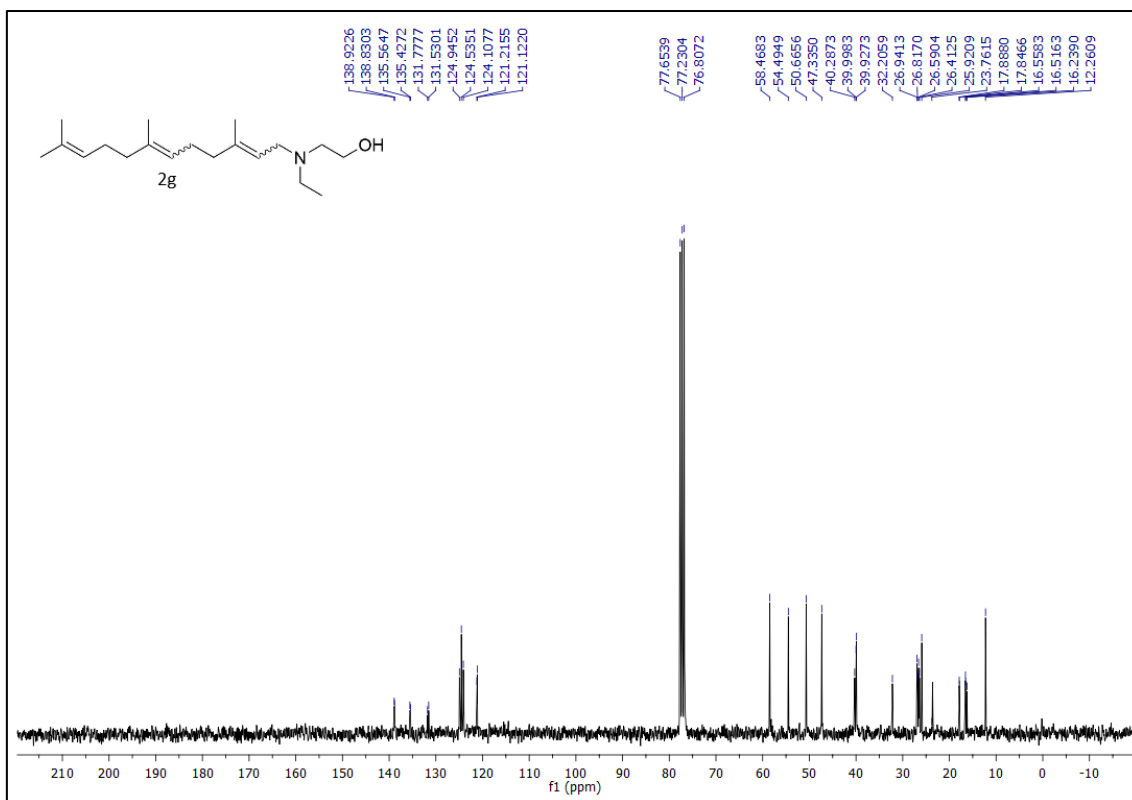


Figura 88. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2g** em CDCl_3 , 75 MHz.

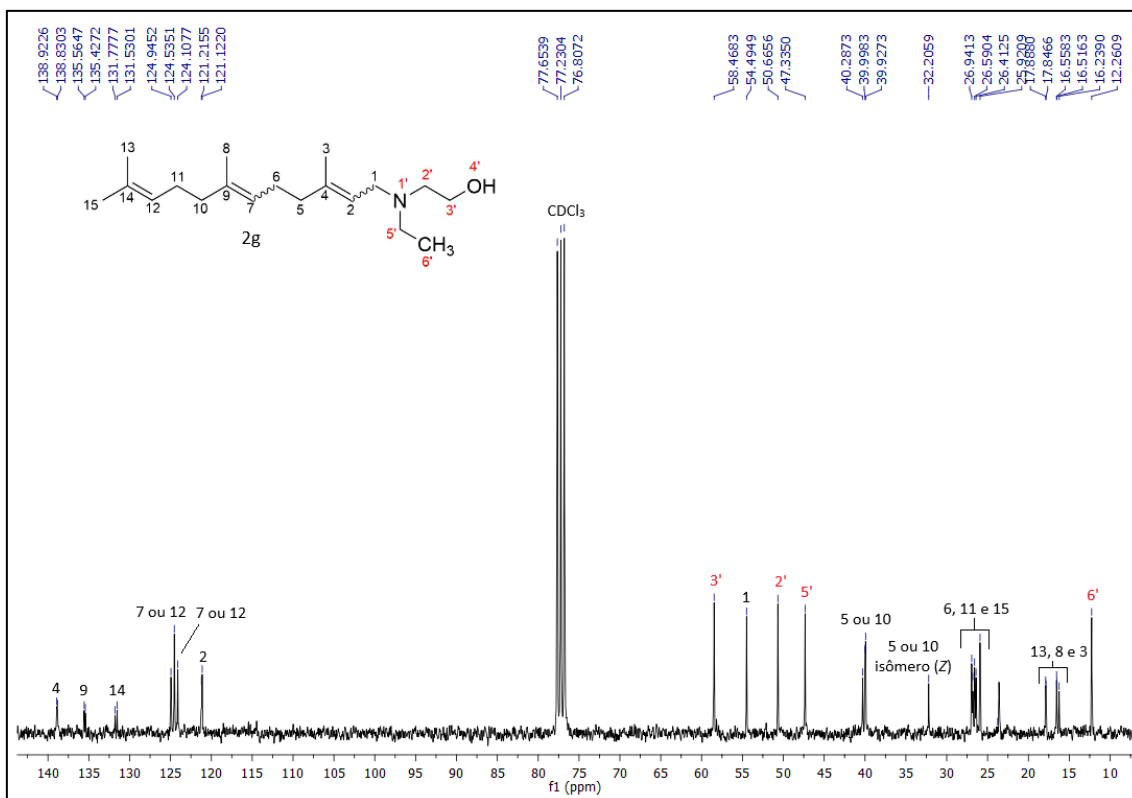


Figura 89. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **2g** em CDCl_3 , 75 MHz.

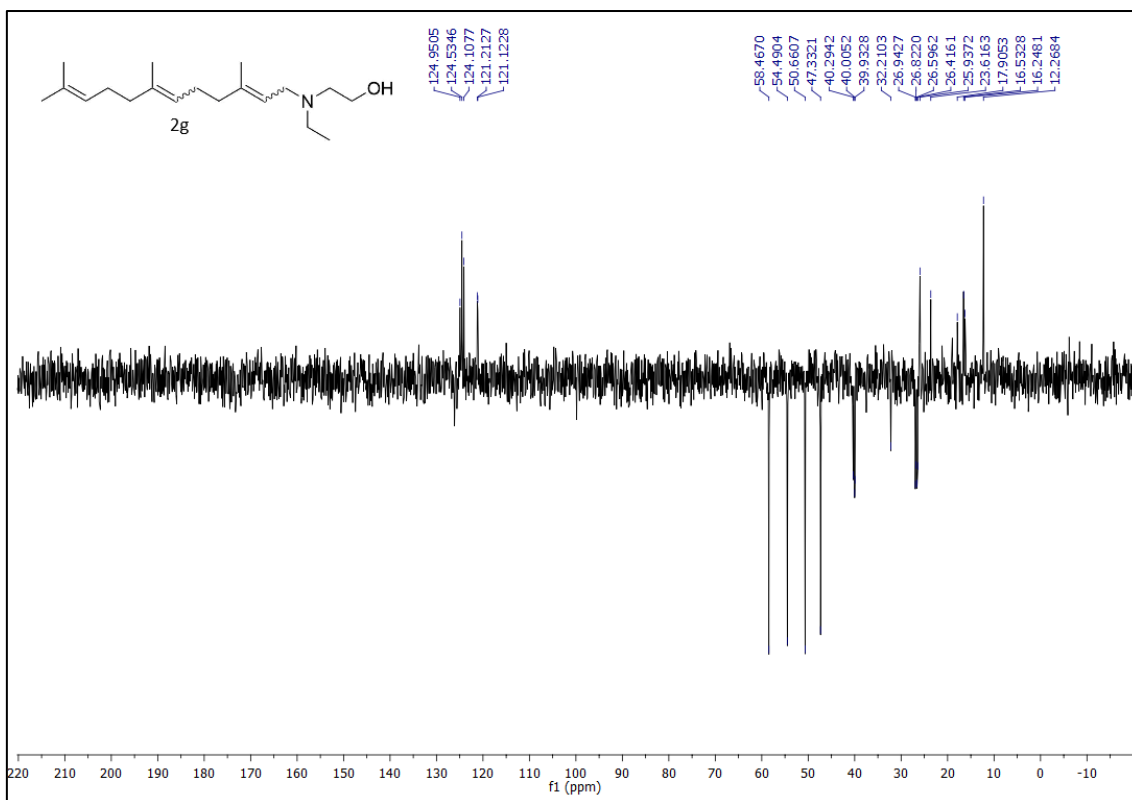


Figura 90. Espectro DEPT-135 do composto **2g** em CDCl_3 , 75 MHz.

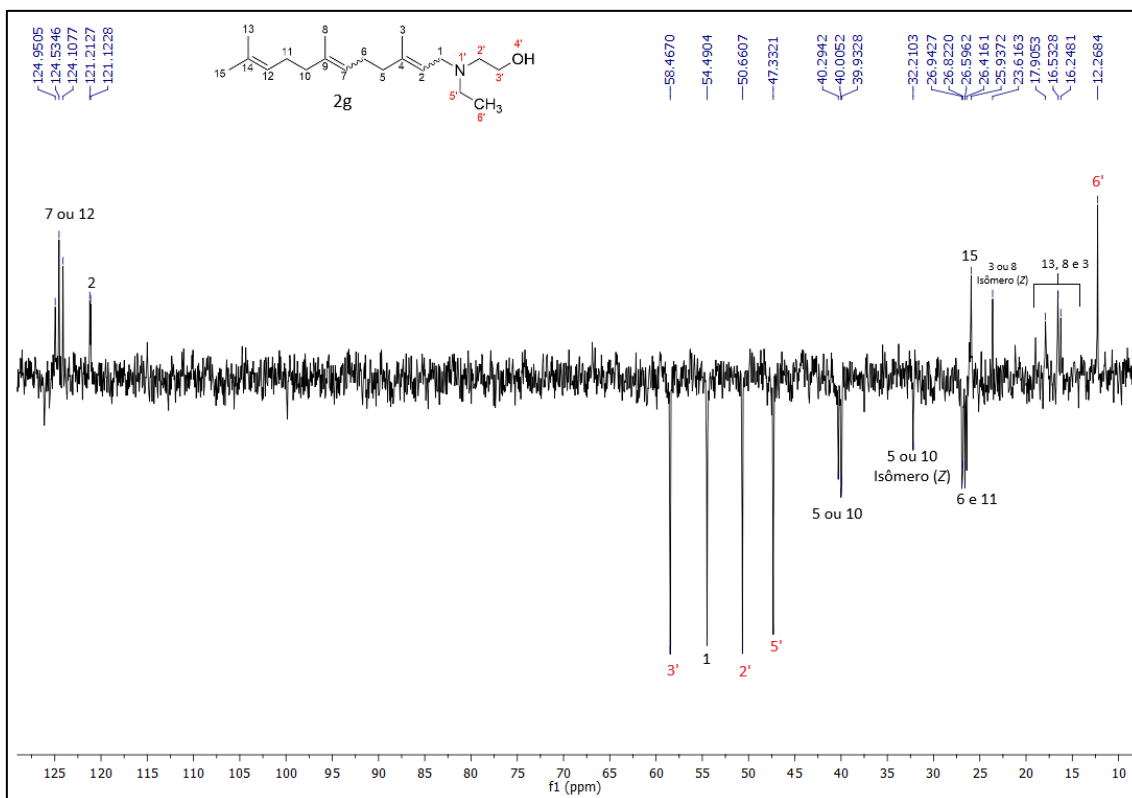


Figura 91. Expansão do espectro DEPT-135 do composto **2g** em CDCl_3 , 75 MHz.

Caracterização do composto **2h**

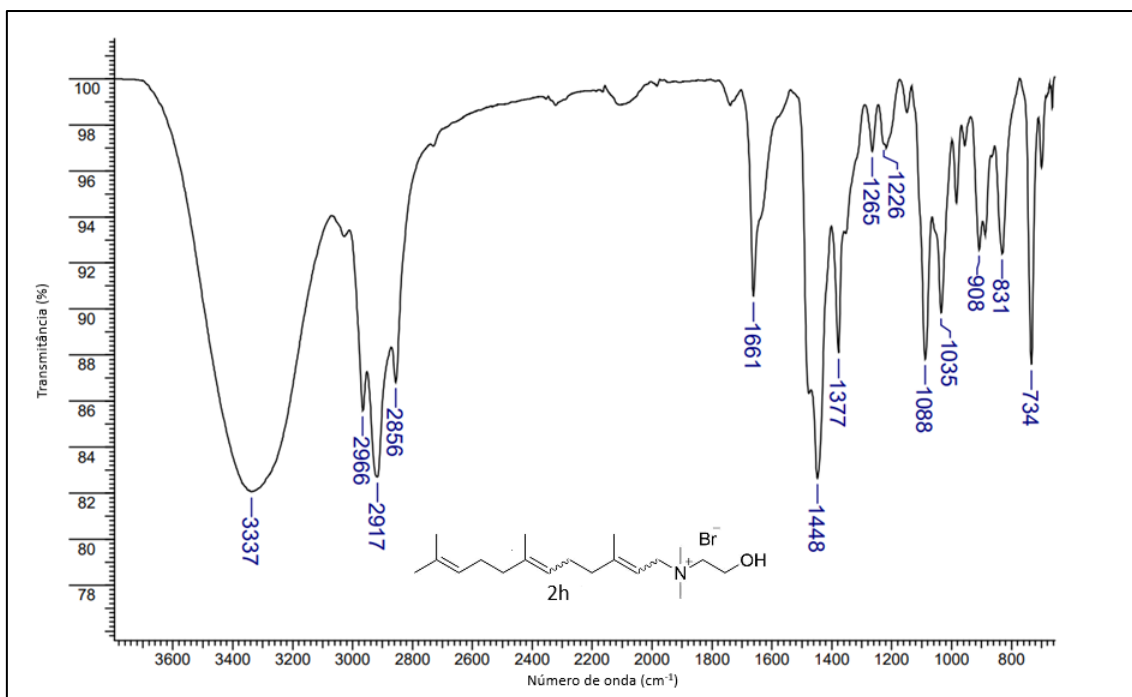


Figura 92. Espectro na região do infravermelho do composto **2h**.

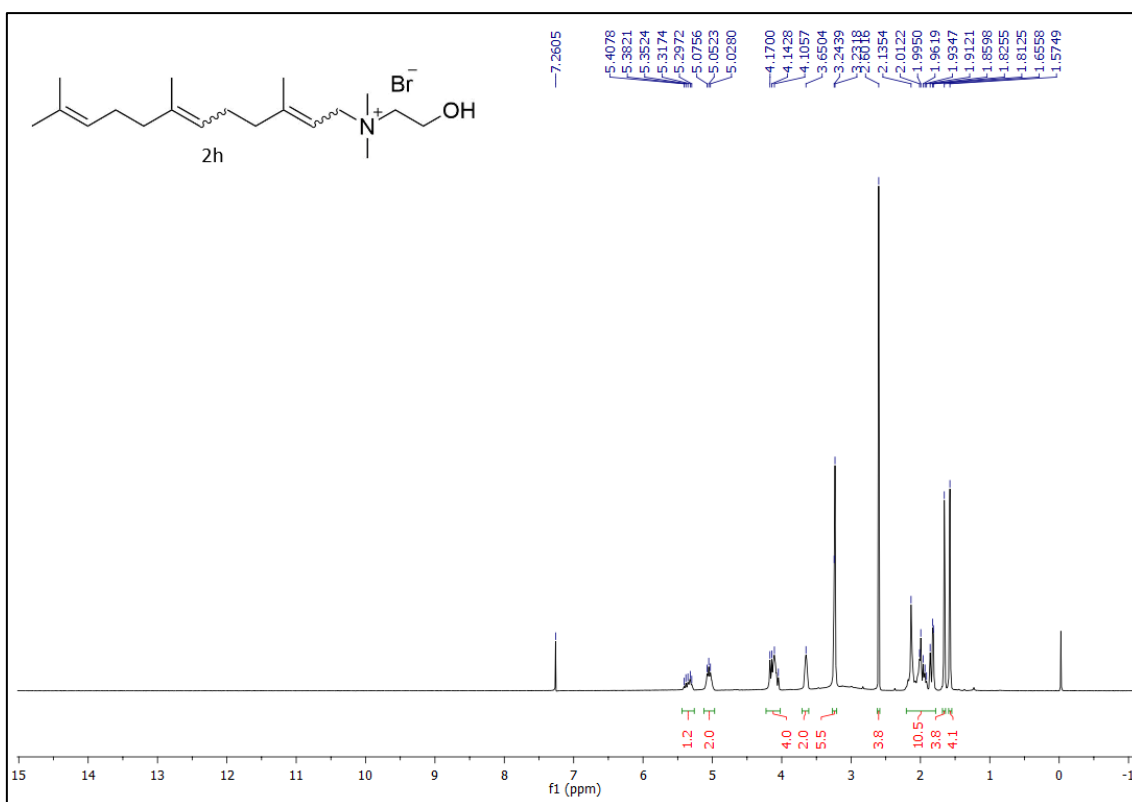


Figura 93. Espectro de RMN de ^1H do composto **2h** em CDCl_3 , 300 MHz.

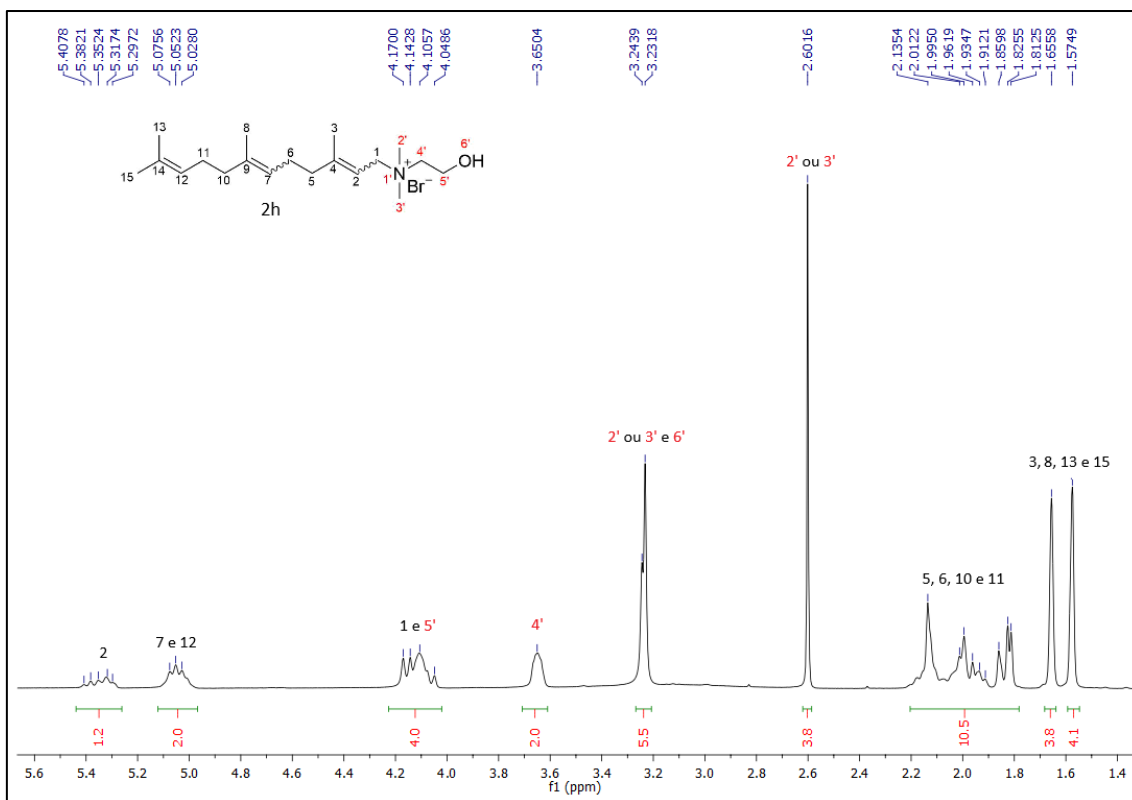


Figura 94. Expansão do espectro de RMN de ¹H do composto **2h** em CDCl₃, 300 MHz.

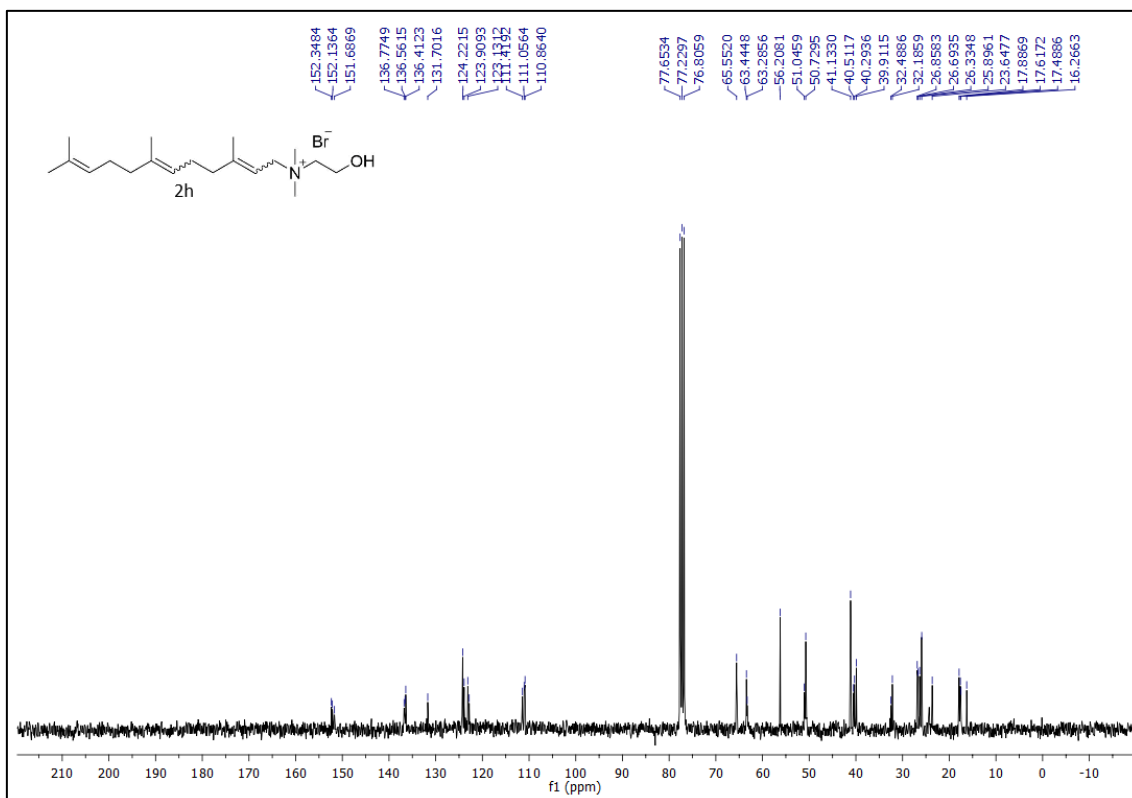


Figura 95. espectro de RMN de ¹³C do composto **2h** em CDCl₃, 75 MHz.

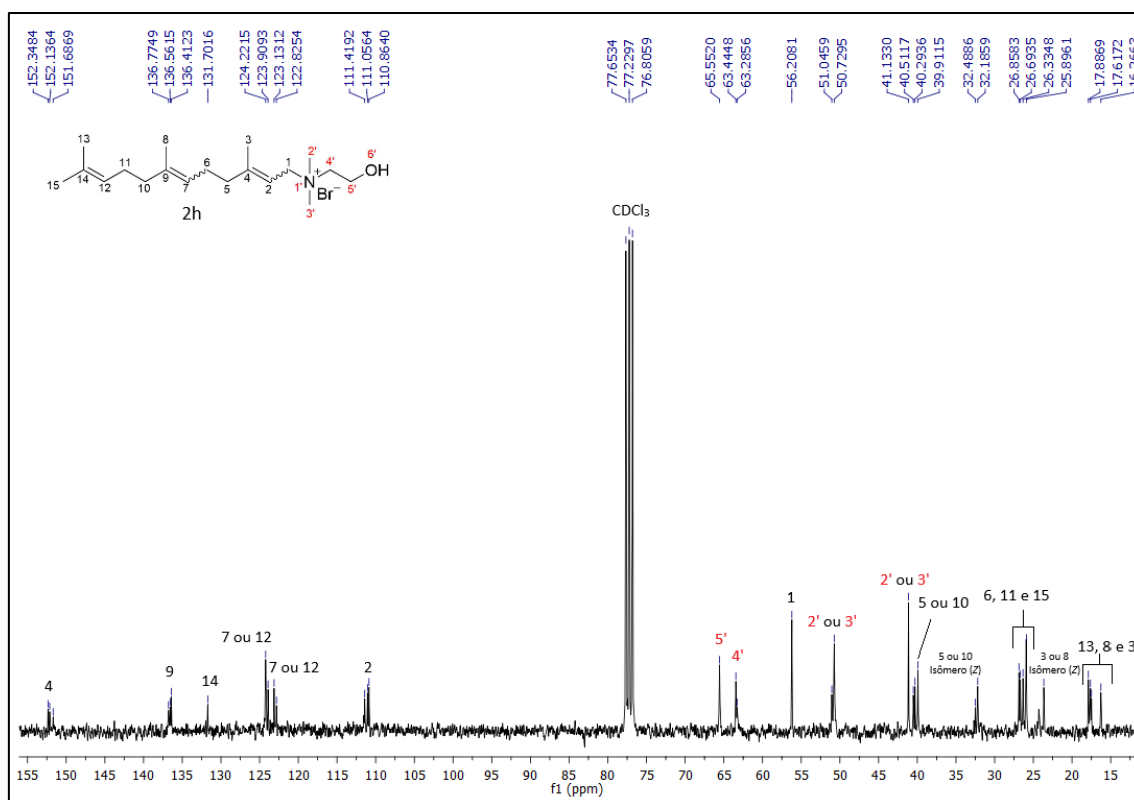


Figura 96. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **2h** em CDCl_3 , 75 MHz.

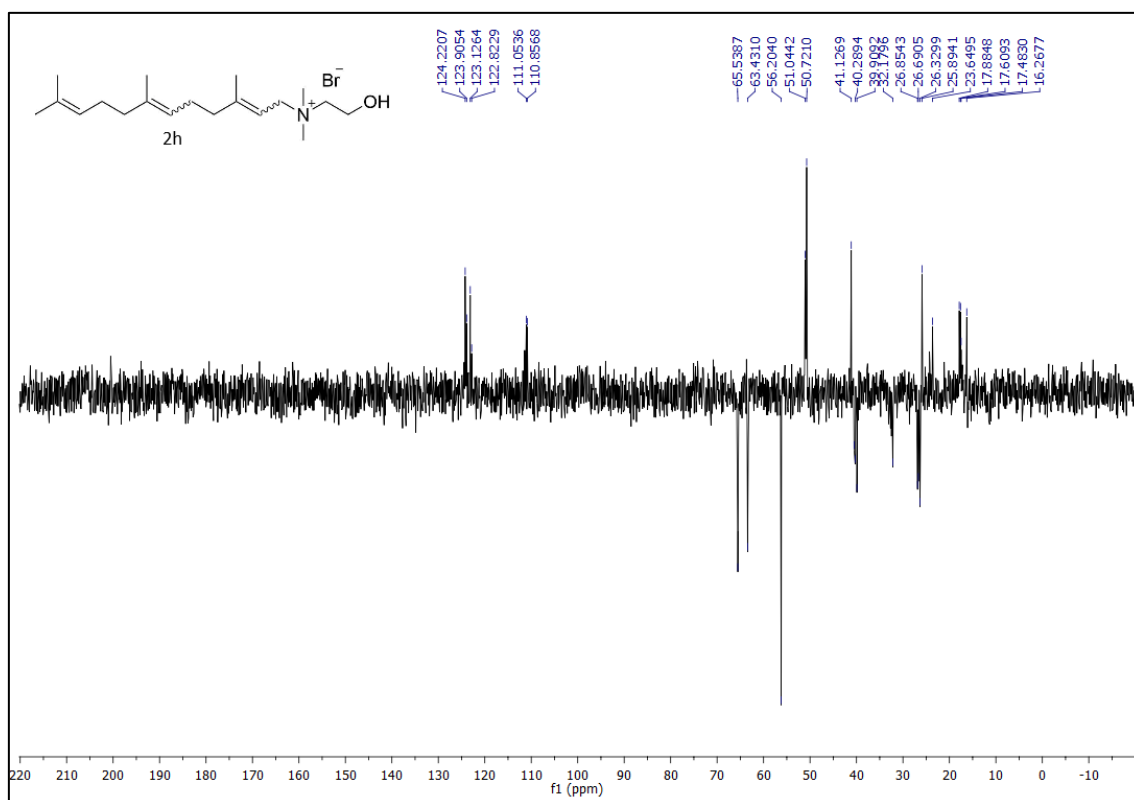


Figura 97. Espectro DEPT-135 do composto **2h** em CDCl_3 , 75 MHz.

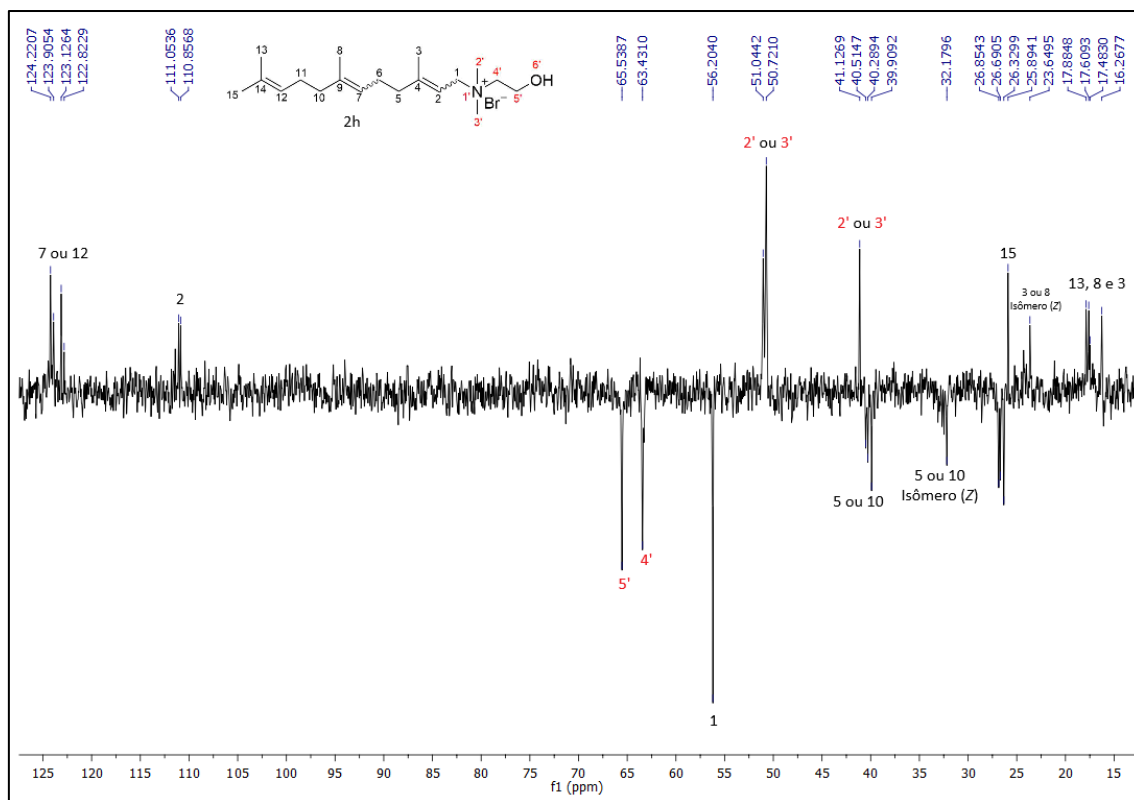


Figura 98. Expansão do espectro DEPT-135 do composto **2h** em CDCl_3 , 75 MHz.

Caracterização do composto **3a**

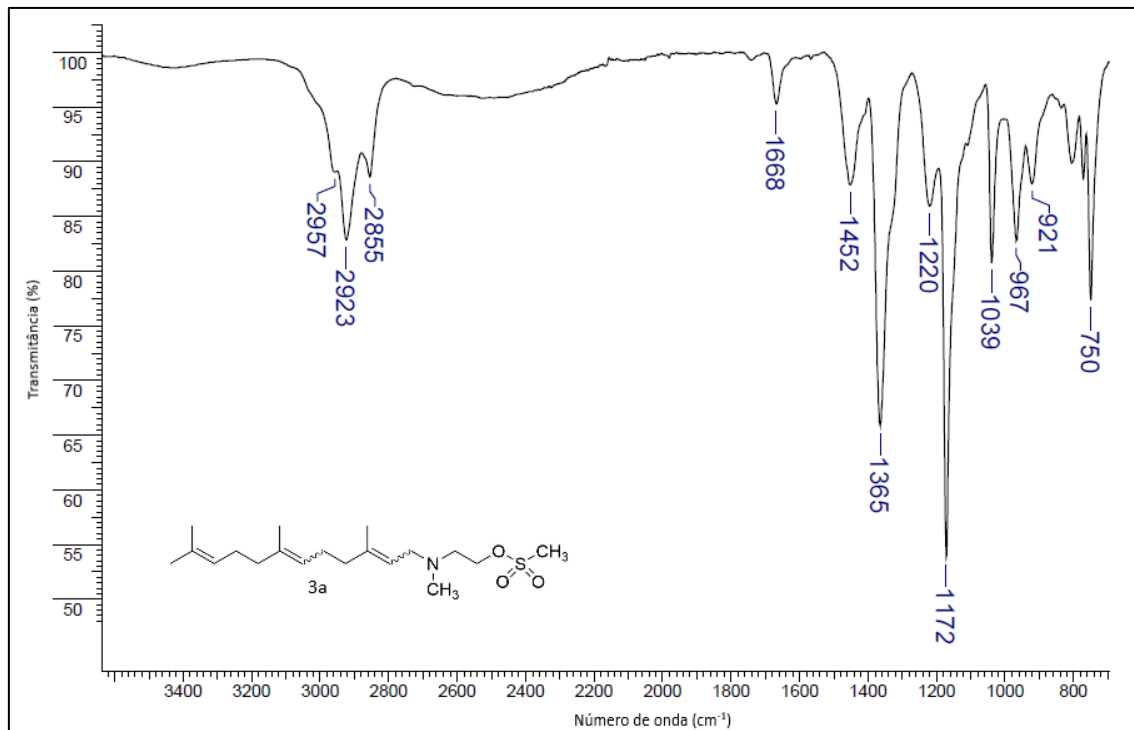


Figura 99. Espectro na região do infravermelho do composto **3a**.

Caracterização do composto 3b

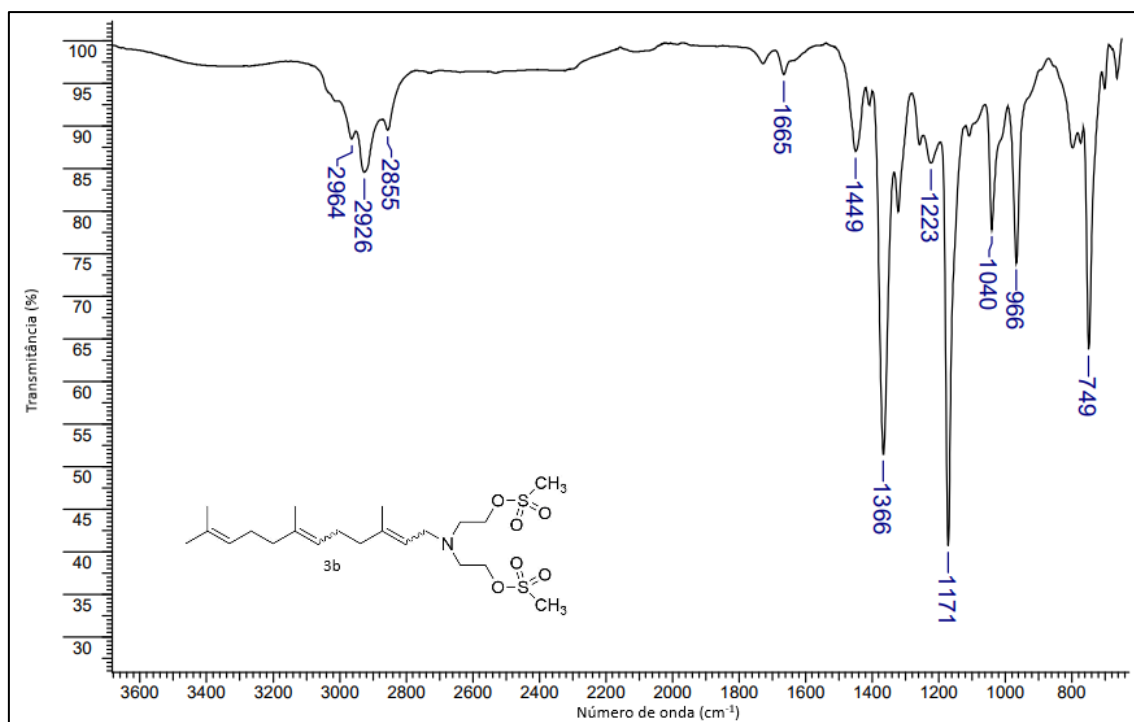


Figura 100. Espectro na região do infravermelho do composto 3b.

Caracterização do composto 4a

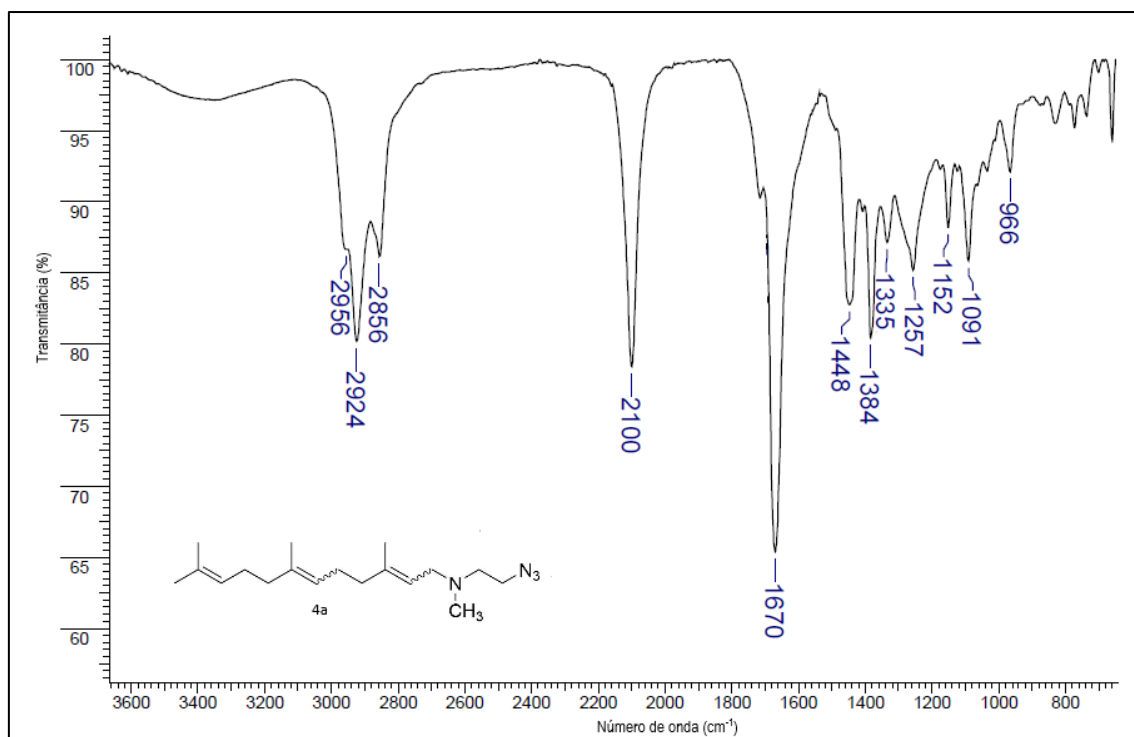


Figura 101. Espectro na região do infravermelho do composto 4a.

Caracterização do composto 4b

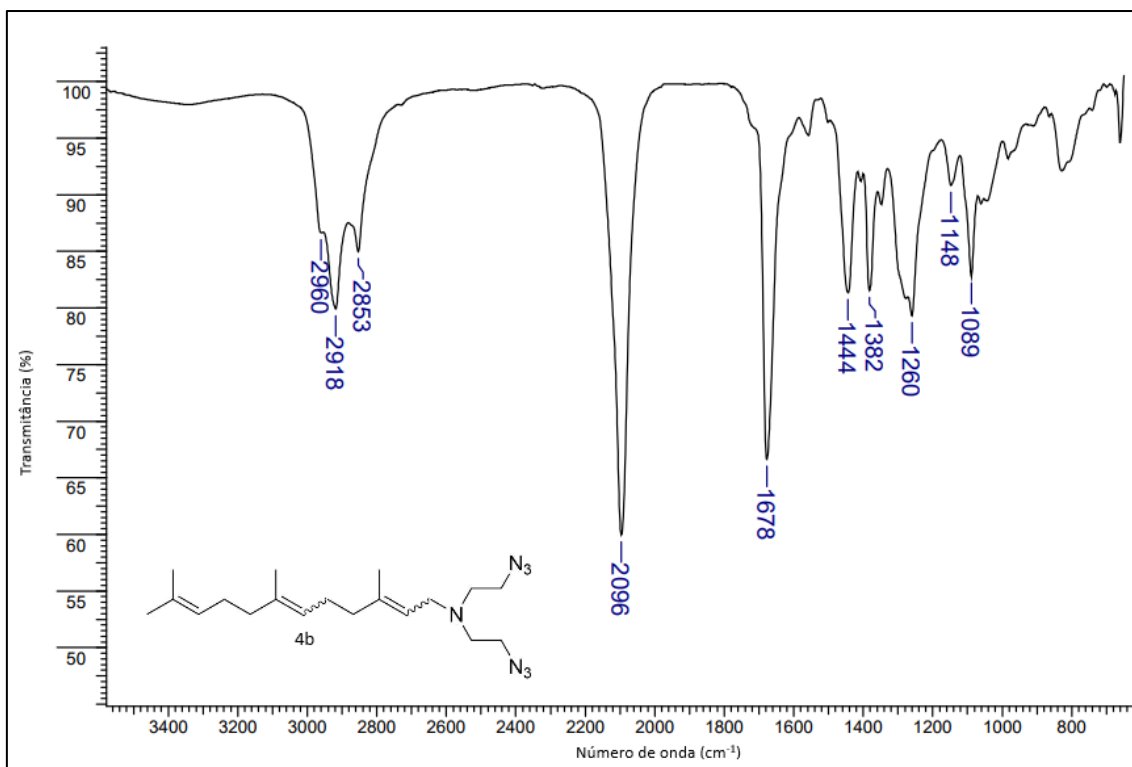


Figura 102. Espectro na região do infravermelho do composto **4b**.

Caracterização do composto 5a

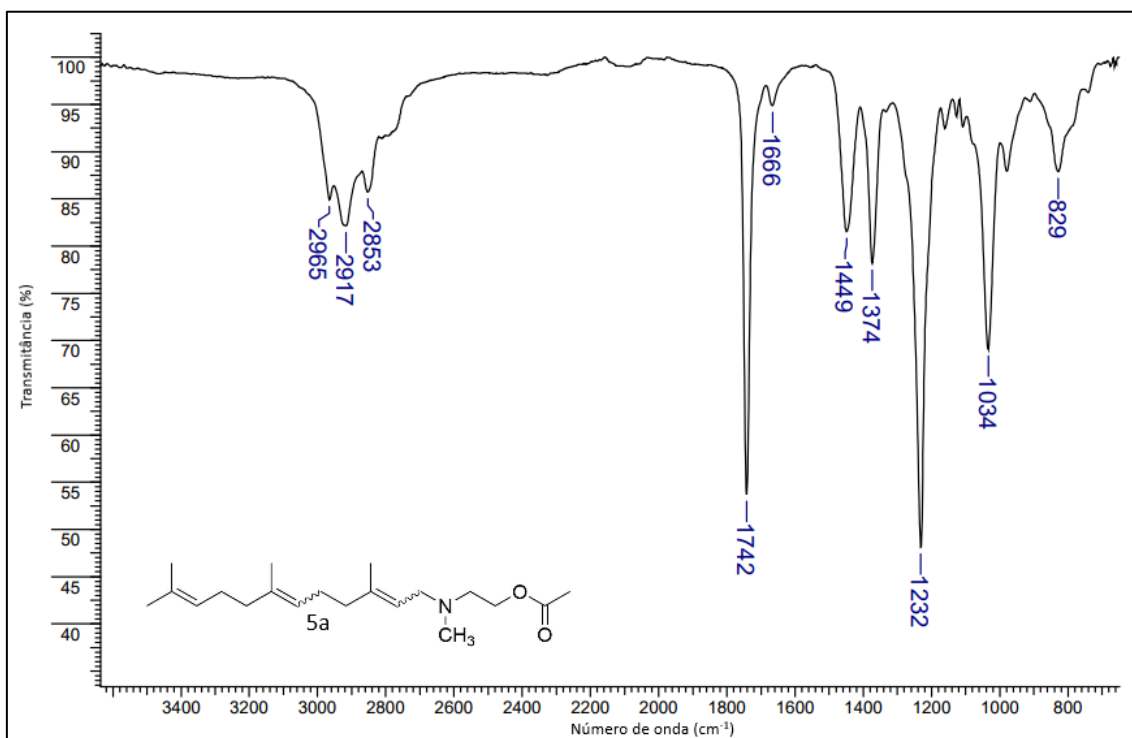


Figura 103. Espectro na região do infravermelho do composto **5a**.

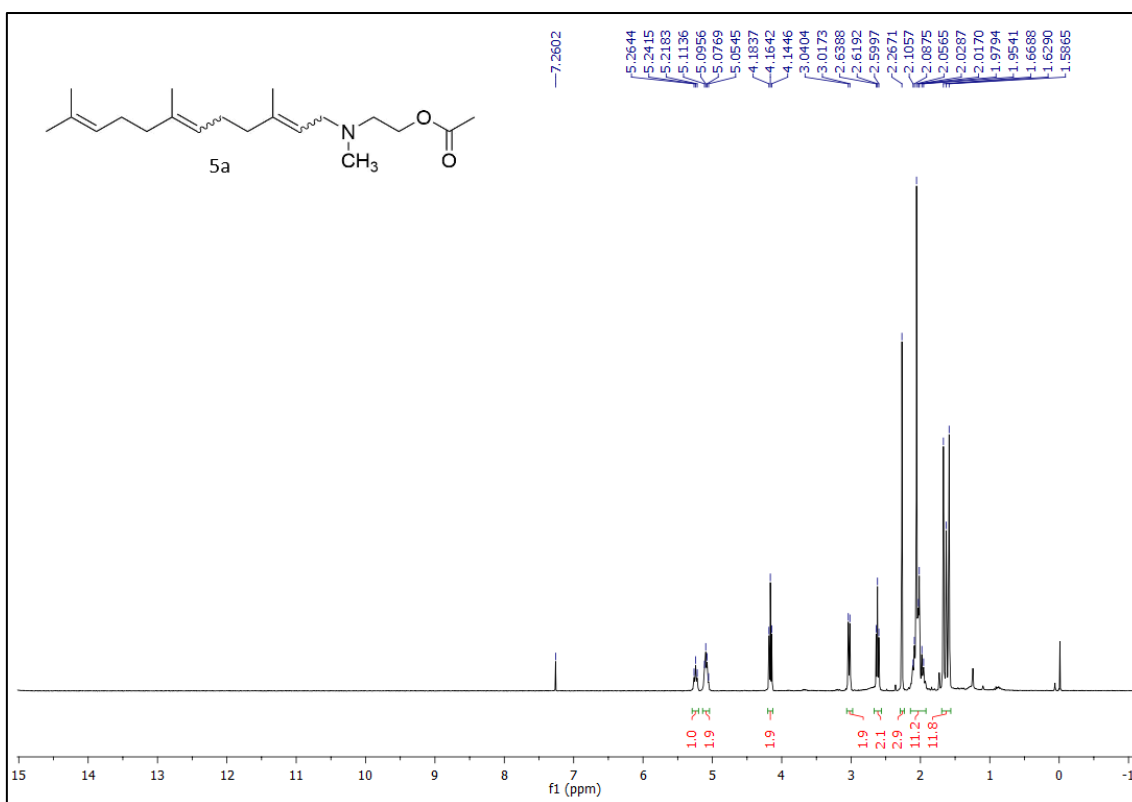


Figura 104. Espectro de RMN de ^1H do composto **5a** em CDCl_3 , 300 MHz.

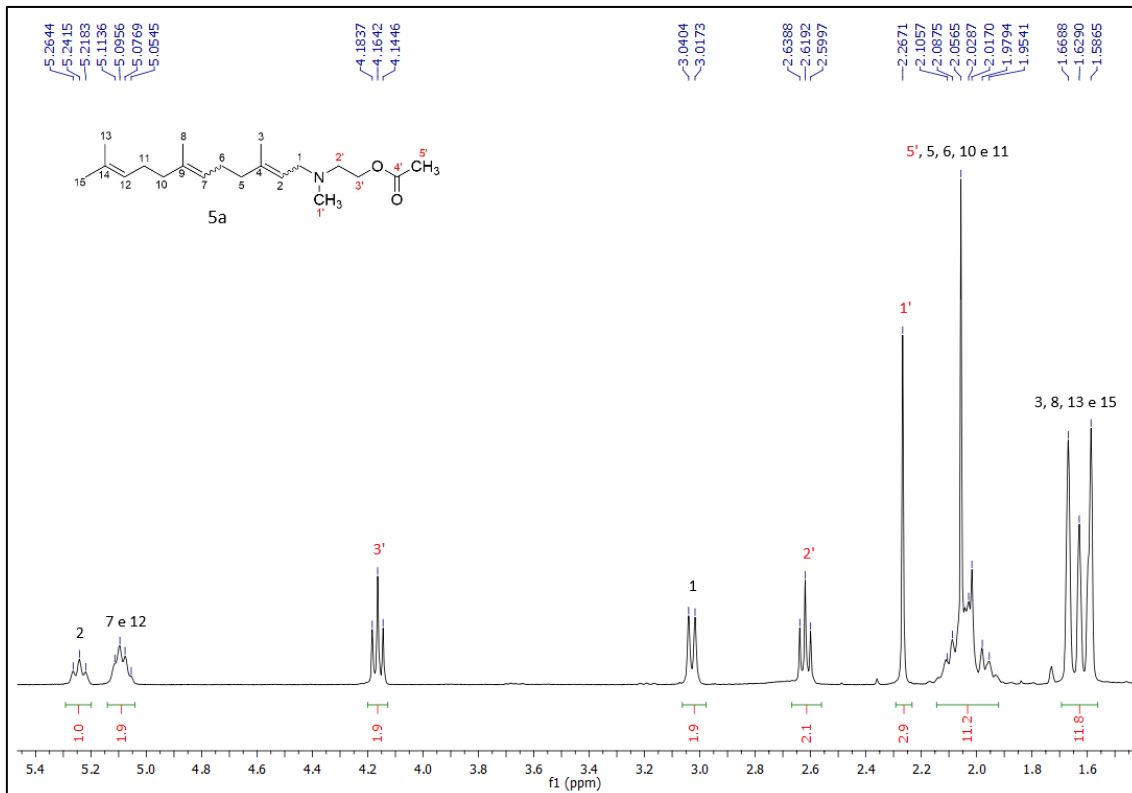


Figura 105. Expansão do espectro de RMN de ^1H do composto **5a** em CDCl_3 , 300 MHz.

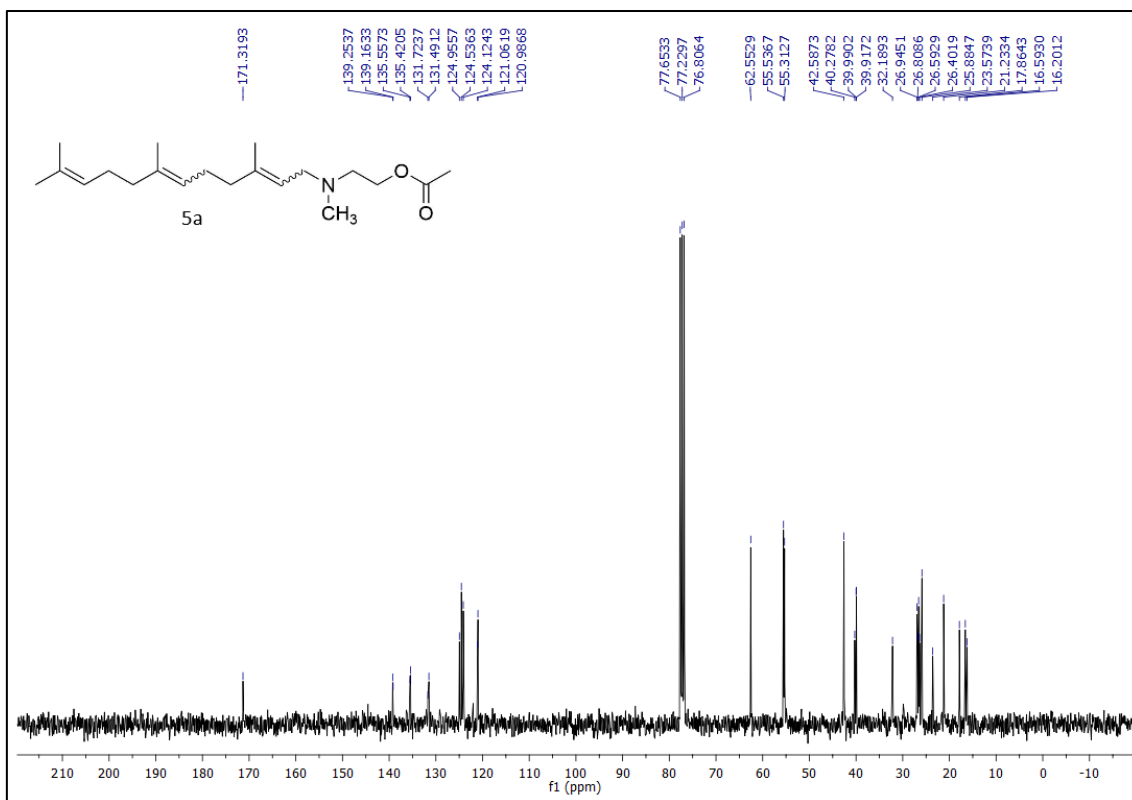


Figura 106. Espectro de RMN de ^1H do composto **5a** em CDCl_3 , 300 MHz.

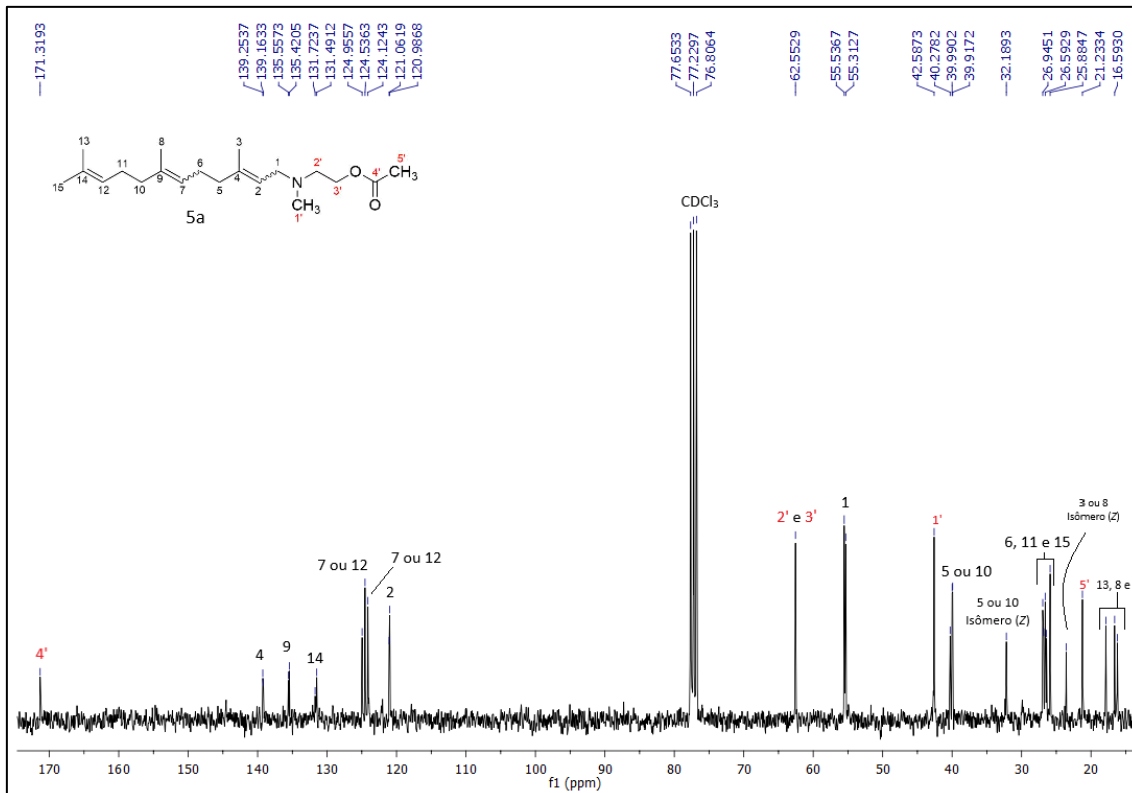


Figura 107. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **5a** em CDCl_3 , 75 MHz.

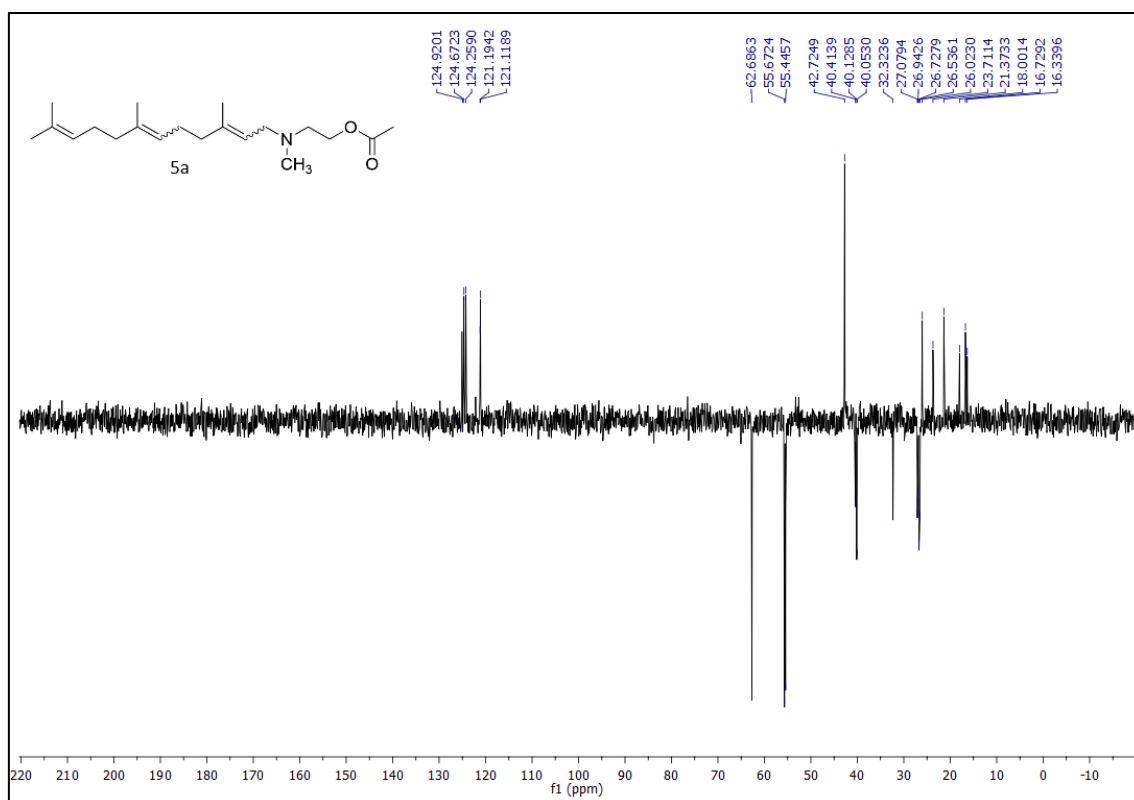


Figura 108. Espectro DEPT-135 do composto **5a** em CDCl_3 , 75 MHz.

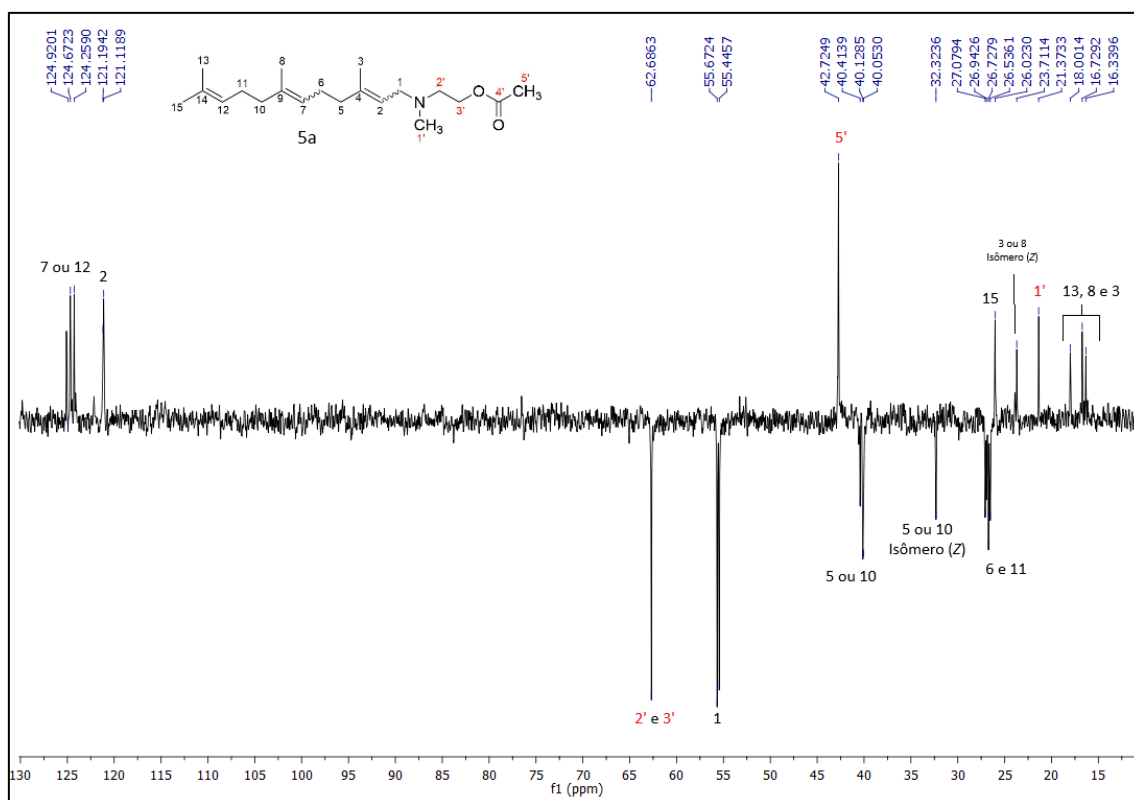


Figura 109. Expansão do espectro DEPT-135 do composto **5a** em CDCl_3 , 75 MHz.

Caracterização do composto **5b**

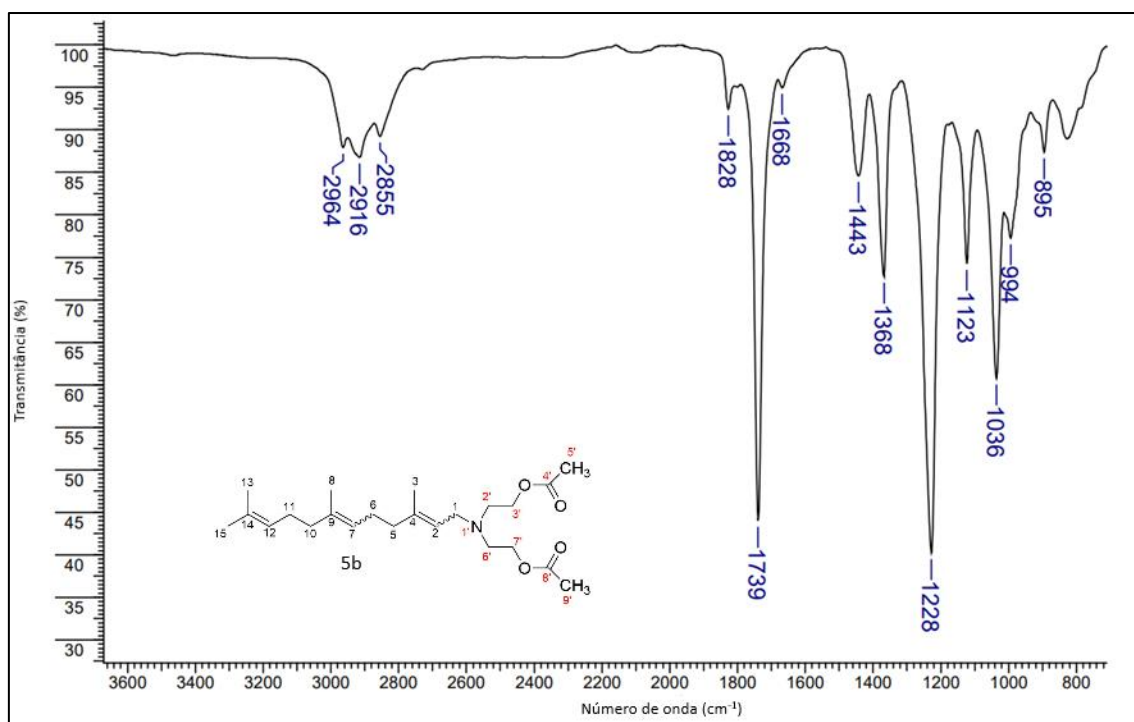


Figura 110. Espectro na região do infravermelho do composto **5b**.

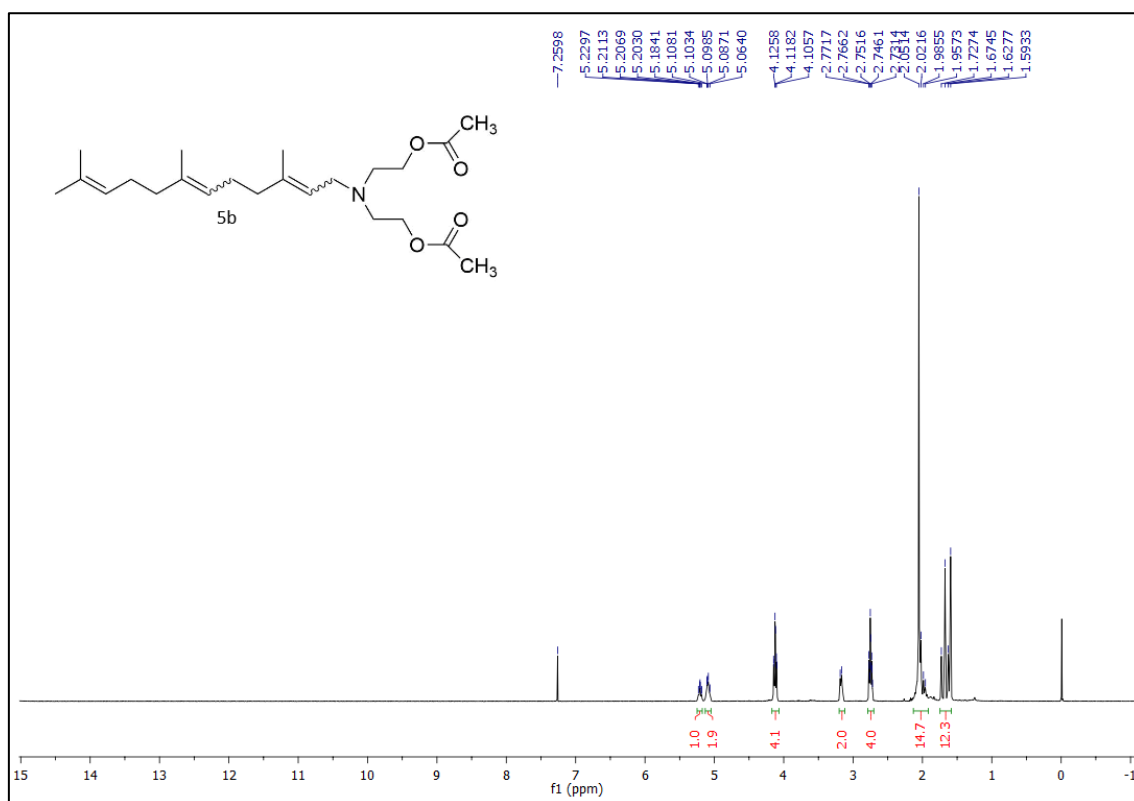


Figura 111. Espectro de RMN de ¹H do composto **5b** em CDCl₃, 300 MHz.

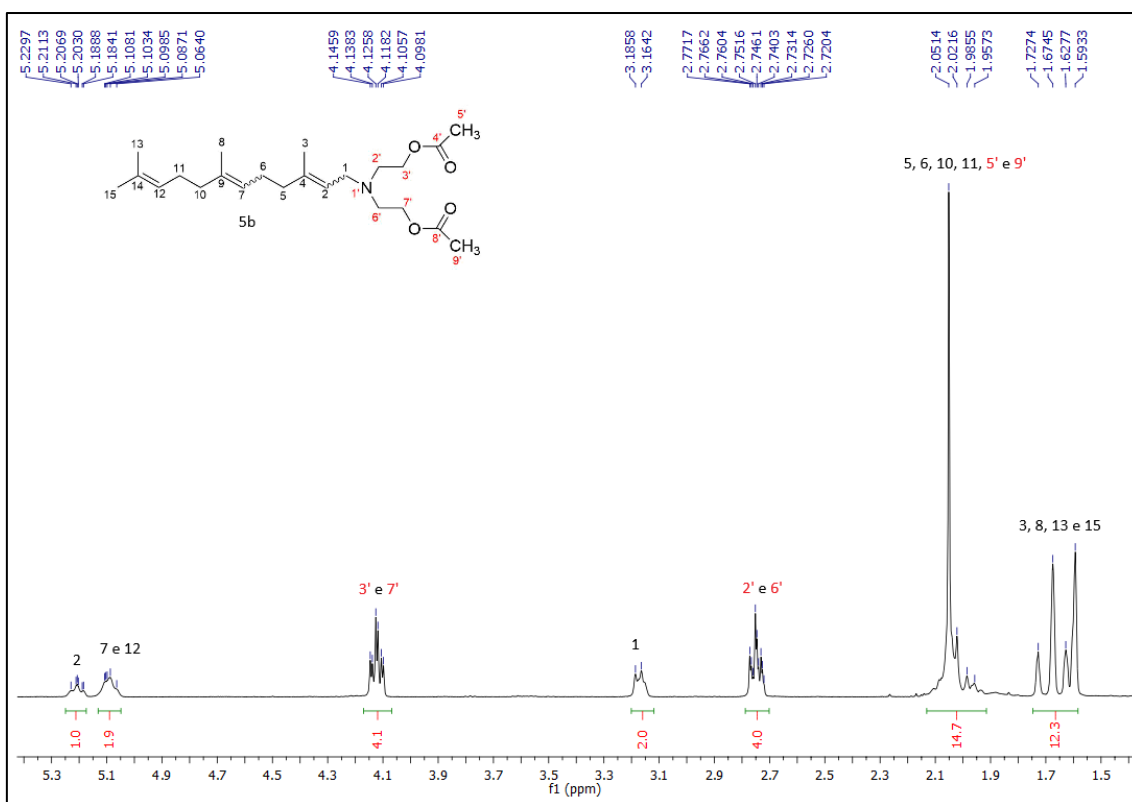


Figura 112. Expansão do espectro de RMN de ¹H do composto **5b** em CDCl₃, 300 MHz.

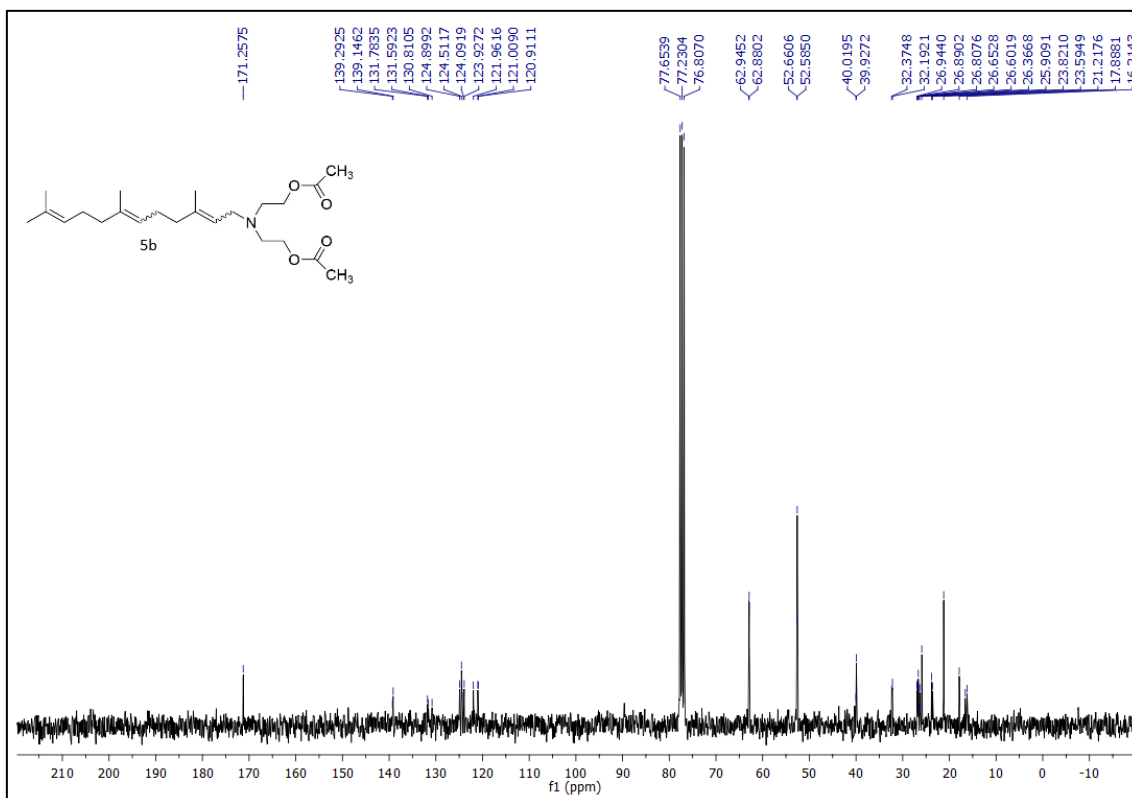


Figura 113. Espectro de RMN de ¹³C do composto **5b** em CDCl₃, 75 MHz.

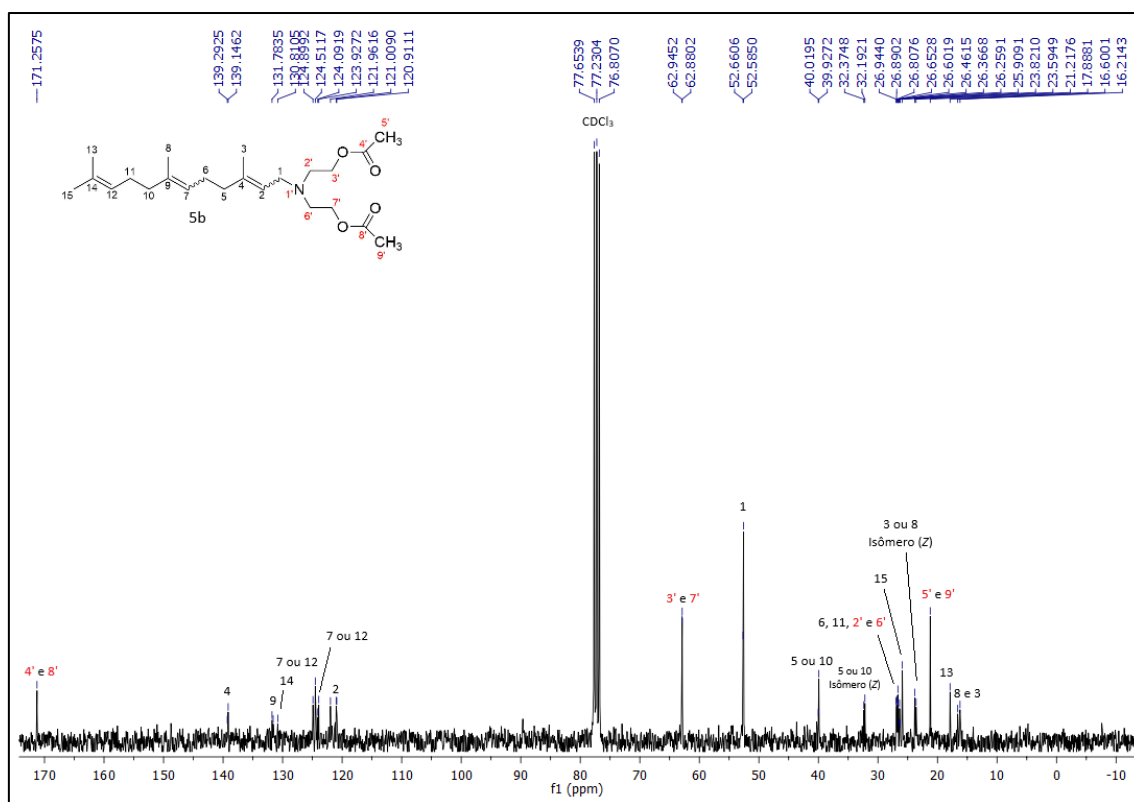


Figura 114. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **5b** em CDCl_3 , 75 MHz.

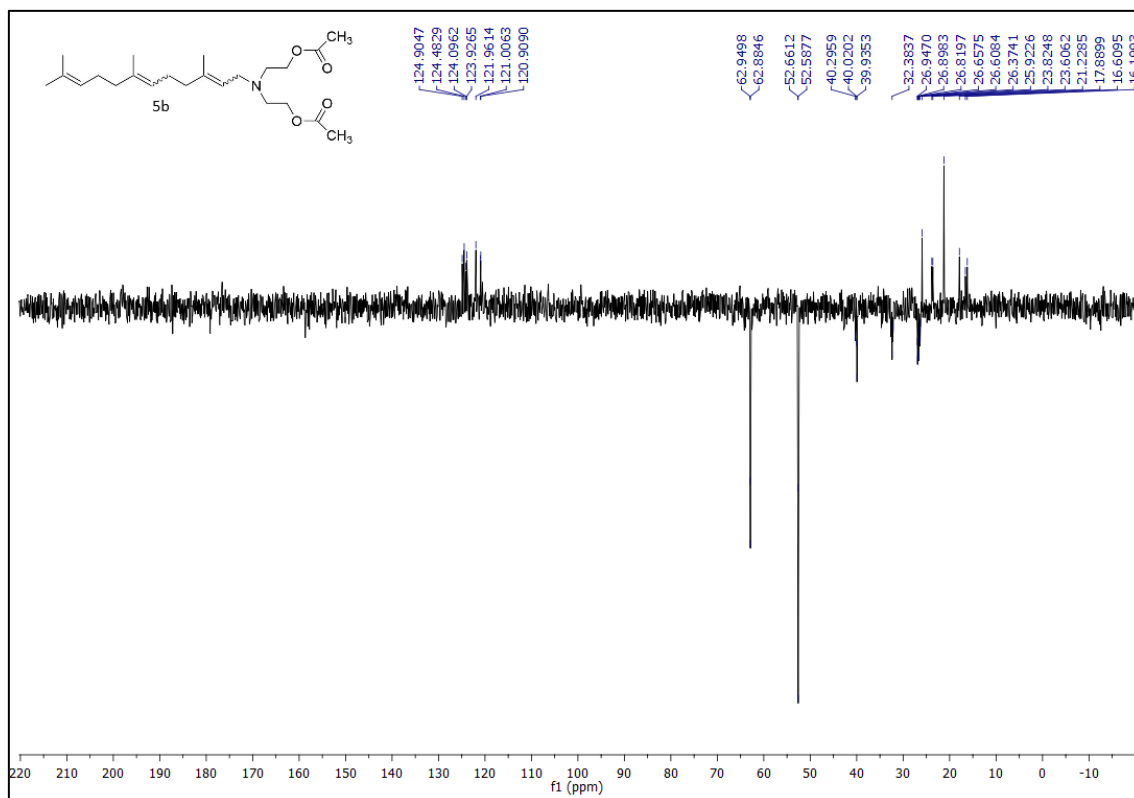


Figura 115. Espectro DEPT-135 do composto **5b** em CDCl_3 , 75 MHz.

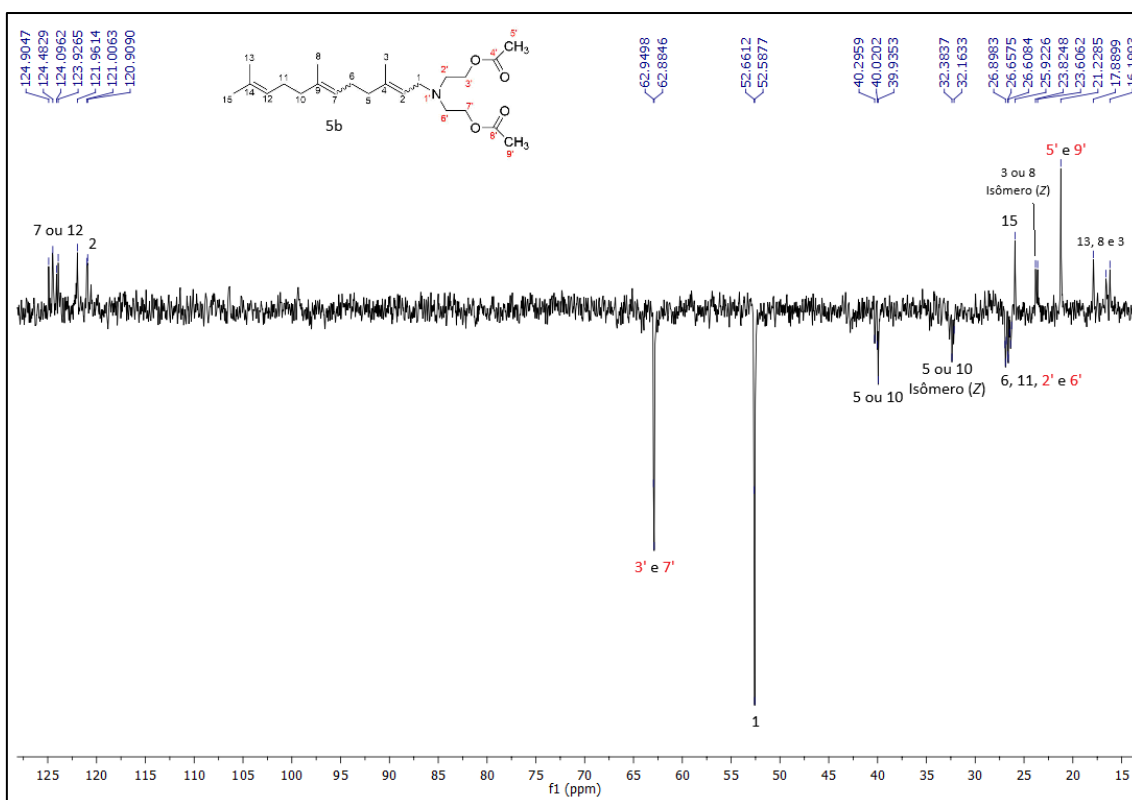


Figura 116. Expansão do espectro DEPT-135 do composto **5b** em CDCl_3 , 75 MHz.

Caracterização do composto 6

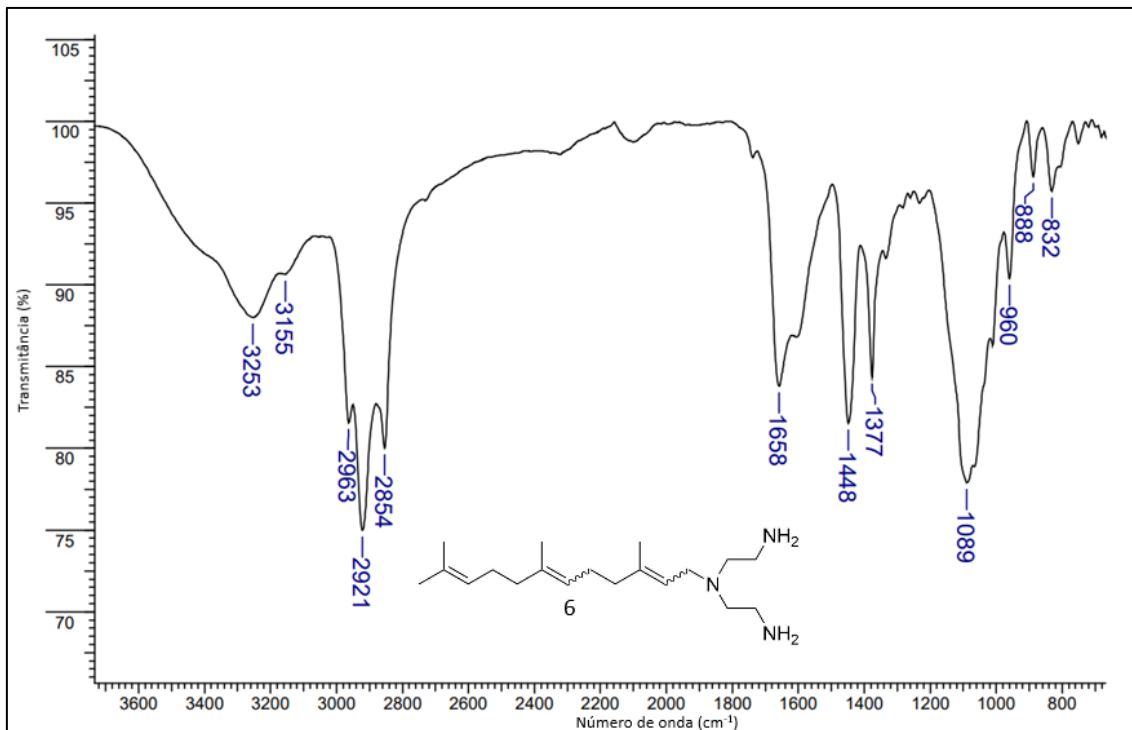


Figura 117. Espectro na região do infravermelho do composto **6**.