



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA-UFU
INSTITUTO DE QUÍMICA
NÚCLEO DE PESQUISA EM PRODUTOS NATURAIS

João Marcelo de Lima Alves

FITOL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E SÍNTESE DE DERIVADOS

Uberlândia – MG

Outubro 2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA-UFU
INSTITUTO DE QUÍMICA
NÚCLEO DE PESQUISA EM PRODUTOS NATURAIS

João Marcelo de Lima Alves

FITOL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E SÍNTESE DE DERIVADOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito do Curso de Química Industrial da Universidade Federal de Uberlândia, para a obtenção do grau de Bacharelado em Química.

Área de concentração: Química Orgânica

Orientação: Prof^ª. Dr^ª. Raquel Maria Ferreira de Sousa

Uberlândia – MG

Outubro 2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA-UFU
INSTITUTO DE QUÍMICA
NÚCLEO DE PESQUISA EM PRODUTOS NATURAIS

João Marcelo de Lima Alves

FITOL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E SÍNTESE DE DERIVADOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito do Curso de Química Industrial da Universidade Federal de Uberlândia, para a obtenção do grau de Bacharelado em Química.

Área de concentração: Química Orgânica

Orientação: Prof^a. Dr^a. Raquel Maria Ferreira de Sousa

Uberlândia, Minas Gerais, de 2022

BANCA EXAMINADORA:

Prof^a. Dr^a. Raquel Maria Ferreira de Sousa (Orientador- UFU)

Prof^o. Dr^o Alberto de Oliveira (Examinador – UFU)

Prof^o. Dr^o Celso de Oliveira Rezende Júnior (Examinador – UFU)

Uberlândia – MG

Outubro 2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Coordenação do Curso de Graduação em Química Industrial

Av. João Naves de Ávila, 2121, Bloco 1A, Sala 1A233 - Bairro Santa Mônica, Uberlândia-MG, CEP 38400-902 Telefone: (34) 3239-4103 - coqin@iqufu.ufu.br



ATA DE DEFESA - GRADUAÇÃO

Curso de Graduação em:	Química Industrial				
Defesa de:	Trabalho de Conclusão de Curso - GQB056				
Data:	31/10/2022	Hora de início:	09:00	Hora de encerramento:	12:20
Matrícula do Discente:	11711QID029				
Nome do Discente:	João Marcelo de Lima Alves				
Título do Trabalho:	Fito: revisão bibliográfica e síntese de derivados				
A carga horária curricular foi cumprida integralmente?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				

Reuniu-se na sala 300 do bloco 5S no campus Santa Mônica da Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Coordenador do Curso de Graduação em Química Industrial, assim composta: Prof.^a Dr.^a Raquel Maria Ferreira de Sousa - **Orientadora**; Prof. Dr. Alberto de Oliveira - Titular; Prof. Dr. Celso de Oliveira Rezende Júnior - Titular e Prof. Dr. Welington de Oliveira Cruz - Suplente.

Iniciando os trabalhos, a presidente da mesa, Profa. Dra. Raquel Maria Ferreira de Sousa, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do curso.

A seguir o(a) senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

(x) Aprovado(a) Nota [94]
() Reprovado(a)

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Raquel Maria Ferreira de Sousa, Professor(a) do Magistério Superior**, em 31/10/2022, às 11:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Celso de Oliveira Rezende Júnior, Professor(a) do Magistério Superior**, em 31/10/2022, às 13:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alberto de Oliveira, Professor(a) do Magistério Superior**, em 31/10/2022, às 15:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4010716** e o código CRC **78C7225F**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por possibilitar a conclusão deste trabalho.

Aos meus pais, Marcelo Alves de Sousa e Corina de Lima Alves, minha madrinha Luzia de Lima por todo esforço, apoio e dedicação para a realização dos meus sonhos e a minha irmã Maria Therese de Lima Alves por todo companheirismo Amo muito vocês. A minha namorada Giovanna Santos de Deus que sempre esteve eu meu lado. Eu te amo muito.

Aos professores pelos ensinamentos adquiridos em especial a minha orientadora Prof.^a. Dr.^a. Raquel Sousa pela orientação, dedicação e enorme paciência durante todo o desenvolvimento das atividades de pesquisa, auxiliando e sanando todas as dúvidas, apresentando técnicas laboratoriais extra grade curricular. Só tenho a agradecer. Obrigado por tudo!

A todos os meus amigos, pelo companheirismo amizade e ajuda. Pelos bons momentos que vivemos juntos durante a graduação.

A todos os pesquisadores e amigos do Núcleo de Pesquisas em Produtos Naturais (NuPPEN) que contribuíram para a construção deste trabalho.

Ao CNPQ pelas bolsas de pesquisa que foram de grande ajuda durante o desenvolvimento do trabalho. À FAPEMIG e CAPES pelo auxílio à pesquisa.

E por fim, agradeço também à UFU e ao Instituto de Química por ter me dado à chance e todas as ferramentas que permitiram chegar hoje ao final desse ciclo de maneira satisfatória.

RESUMO

O desenvolvimento de novos fármacos utilizados no tratamento de infecções causadas por bactérias, é uma necessidade pública, já que estes microrganismos têm adquirido grande resistência aos tratamentos existentes, devido à utilização descontrolada de antibióticos. Somando a isso, outro grande problema de saúde pública é aquele ligado a doenças negligenciáveis, como a leishmaniose, uma vez que existem poucos medicamentos para esse tipo de tratamento. O fitol (3,7,11,15-tetrametilhexadec-2-en-1-ol) é um álcool diterpênico monoinsaturado e acíclico, presente em praticamente todos os organismos que fazem fotossíntese, como algas, plantas e cianobactérias. Resultados presentes na literatura têm mostrado atividade antibacteriana e antileishmania desse terpeno, assim como extratos contendo o fitol como o principal composto ativo e derivados semissintéticos que também tem apresentado diversas aplicações no tratamento de doenças causadas por microrganismos. Com isto, pretende nesse trabalho realizar um levantamento bibliográfica e análise crítica de extratos contendo fitol e derivados semissintéticos, e suas respectivas atividades biológicas com a finalidade de unir informações, facilitando na busca de um protótipo com elevada atividade biológica. Além disso, este trabalho mostra a tentativa de síntese de alguns derivados de fitol, sendo bem sucedida a obtenção do fitol hidrogenado.

Palavras-chaves: Fitol, Atividade Antimicrobiana, Produtos Naturais.

ABSTRACT

The development of new drugs used in the treatment of infections caused by bacteria, in general, is a public need, since these microorganisms have acquired great resistance to existing treatments, due to the uncontrolled use of antibiotics. In addition, another major public health problem is that linked to negligible diseases, such as Leishmaniasis, since there are few drugs for this type of treatment. Phytol (3,7,11,15-tetramethyl-2-hexadecene-1-ol) is a monounsaturated and acyclic diterpene alcohol, present in practically all organisms that perform photosynthesis, such as algae, plants and cyanobacteria. Results present in the literature have shown antibacterial and antileishmanial activity of this terpene, as well as extracts containing phytol as the main active compound and semi-synthetic derivatives that have also presented several applications in the treatment of diseases caused by microorganisms. With this, it is intended in this work to carry out a bibliographic survey and critical analysis of extracts containing phytol and semi-synthetic derivatives, and their respective biological activities already published in order to gather information, facilitating further research in the search for a prototype with high biological activity. Furthermore, this work shows an attempt to synthesize some phytol results, being successful to obtain the hydrogenated phytol.

Keywords: Phytol, Antimicrobial Activity, Natural Products.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Estrutura da clorofila a e b.	12
Figura 2:	Estrutura de alguns Isoprenóides	14
Figura 3:	Rota do Mevalonato	15
Figura 4:	Rota do Metiletritol-fosfato	16
Figura 5:	Síntese de Geranylgeranyl-PP	17
Figura 6:	Degradação da Clorofila	18
Figura 7:	Redução do Geranylgeraniol-PP	19
Figura 8:	Síntese de Tocoferóis (Vitamina E)	20
Figura 9:	Síntese de Filoquinol (Vitamina K1)	21
Figura 10:	Síntese de Fitol a partir de acetileno e acetona	23
Figura 11:	Hidrólise da Clorofila	24
Figura 12:	Atividade biológica de Extratos contendo Fitol	25
Figura 13:	<i>Musa paradisíasa</i>	26
Figura 14:	<i>Periskia bleo</i>	26
Figura 15:	<i>Solanum lycopersicum</i>	27
Figura 16:	Reação de hidrogenação do fitol.	35
Figura 17:	Reação de hidrogenação do fitol.	37
Figura 18:	Reação de oxidação do fitol com dióxido de manganês (MnO ₂)	38
Figura 19:	Reação de oxidação do fitol com permanganato (KMnO ₂)	38
Figura 20:	Cromatogramas das reações e material de partida obtidos por CG-FID. ..	39
Figura 21:	Espectros de massas da análise por CG-EM: a) do composto com tempo de retenção de 45,8 min oriundo da reação de hidrogenação de 24h; b) do dihidrofitol da biblioteca Wiley 139.....	40
Figura 22:	a) Estrutura do Fitol, b) Espectro de RMN ¹ H do Fitol.....	41
Figura 23:	Espectros de RMN ¹ H : a) reação de hidrogenação por 48h; b) Fitol.....	42
Figura 24:	Espectro RMN ¹³ C do Fitol.	43
Figura 25:	Espectros de RMN ¹³ C : a) reação de hidrogenação por 48h; b) Fitol.	44
Figura 26:	Cromatoplasmas da reação de oxidação com MnO ₂	45
Figura 27:	Cromatoplasmas da reação de oxidação com KMnO ₄	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Extratos contendo fitol e suas atividades biológicas.....	28 - 30
Tabela 2:	Fitol e os derivados de (<i>E</i>)fitol e suas respectivas atividades biológicas...	32 - 33

LISTA DE ABREVIACÕES

CCD	Cromatografia e Camada Delgada
CG-EM	Cromatógrafo gasoso acoplado a espectrômetro de massas
CG-FID	Cromatógrafo gasoso acoplado a detector de ionização por chama
FEQ	Faculdade de Engenharia Química
IQ	Instituto de Química
NuPPeN	Núcleo de Pesquisas em Produtos Naturais
TMS	Tetrametilsilano
UFU	Universidade Federal de Uberlândia

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVO.....	13
3. REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO.....	13
3.1 Isoprenóides	13
3.1.1. <i>Metabólitos Secundários</i>	13
3.1.2. <i>Isoprenóides</i>	13
3.1.3. <i>Via do Mevalonato (MEV)</i>	15
3.1.4. <i>Via do Metiletritol-fosfato (MEP)</i>	16
3.2. Metabolismo do Fitol	16
3.2.1. <i>Síntese de Tocoferóis</i>	19
3.2.2. <i>Síntese de Filoquinol</i>	21
3.3. Fontes de Fitol	22
3.4. Extratos contendo Fitol	24
3.5. Derivados Sintéticos de Fitol	31
4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	35
4.1. Materiais	35
4.2. Equipamentos.....	35
4.2.1. <i>CG-FID: Cromatografia Gasosa acoplada a detector por ionização por chama</i>	35
4.2.2. <i>CG-MS: Cromatografia Gasosa acoplada a espectrômetro de massas</i>	35
4.2.3. <i>Ressonância Magnética Nuclear</i>	36
4.3. Reação de Hidrogenação.....	36
4.4. Reação de Oxidação.....	38
4.4.1. <i>MnO₂</i>	38
4.4.2. <i>KMnO₄</i>	38
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	39
5.1. Reação de Hidrogenação.....	39
5.2. Reação de Oxidação.....	44
6. CONCLUSÕES.....	46
REFERÊNCIAS.....	47

1. INTRODUÇÃO

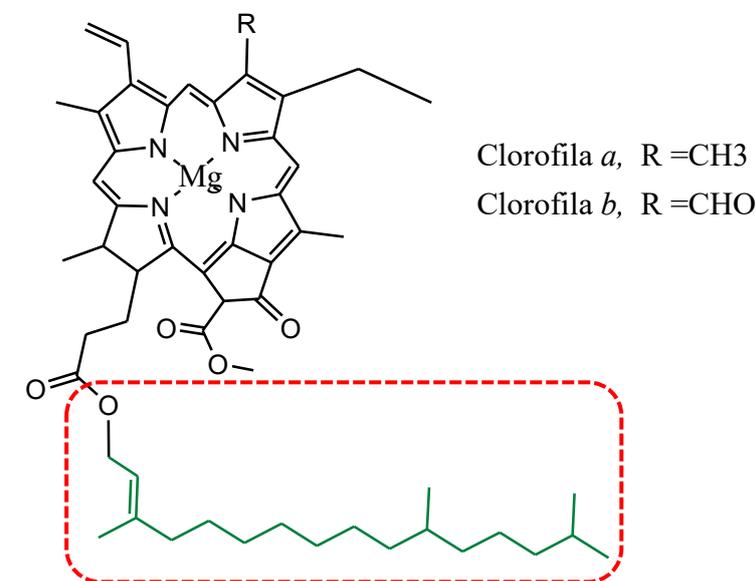
O avanço de doenças causadas por microrganismos resistentes aos tratamentos existentes, tem se apresentado como uma grande problemática pública. Entre os microrganismos podemos destacar a *Staphylococcus aureus* causadoras de diferentes enfermidades, desde pequenas irritações sobre a pele a casos graves levando o indivíduo até a morte. Esta bactéria apresenta enorme facilidade em adquirir resistência aos tratamentos existentes, e se destaca devido a deficiência de novas formas de tratamento (ESKESEN; BELLE; BLOMFELDT, 2018). O gênero *Leishmania* é outro exemplo de microrganismos que adquiriram resistência aos tratamentos existentes. A leishmaniose foi classificada pela Organização Mundial da Saúde em 2015 como negligenciável, por possuir pouco desenvolvimento em novas formas de tratamento, além disso os medicamentos atuais possuem um alto custo de produção e elevada toxicidade, causando diversos efeitos colaterais (WHO, 2018). O estudo sobre novas formas de tratamento para doenças causadas por microrganismos, se tornou uma necessidade pública e o interesse pela fitomedicina vem se tornando cada vez maior devido ao aumento da eficácia de novos fármacos derivados de plantas (SENTHILKUMAR; KUMAR; PANDIAN, 2010).

O fitol (3,7,11,15-tetrametilhexadec-2-en-1-ol) é um álcool diterpênico monoinsaturado e acíclico. Está ligado ao anel da clorofila por uma ligação éster como mostrado na figura 1, sendo, portanto, responsável pelo caráter lipofílico da clorofila. Ele é biossintetizado por praticamente todos os organismos que fazem fotossíntese e está ligado diretamente a síntese da clorofila (ISLAM *et al.*, 2018). O fitol de CAS 150-86-7 é um álcool isoprenóide de 20 carbonos, ou seja, um diterpeno, sua fórmula molecular é $C_{20}H_{40}O$, seu peso molecular é 296,54 g/mol e densidade 0,8543 g/mL. Sua ebulição ocorre entre 132-202° C e seu índice de refração 1,460-1,466. É um líquido viscoso de incolor para amarelo e que possui um leve aroma floral. Sendo utilizado pela indústria como um aromatizante e emoliente principalmente na produção de cosméticos, fragrâncias finas, produtos de limpeza e higiene pessoal (ISLAM *et al.*, 2015). É também uma das matérias-primas importantes na indústria química e na industrial farmacêutica por ser o precursor para a fabricação das formas sintética das vitaminas E e K1.

A clorofila que é uma das principais substâncias orgânicas do planeta sendo produzida cerca de 10^9 toneladas a cada primavera. O Fitol representa cerca de 33% da massa molar da clorofila ou seja, é produzida cerca de 300 milhões de toneladas de Fitol por ano

(HÖRTENSTEINER; KRÄUTLER, 2011). É seguramente o isoprenóide acíclico mais abundante da natureza (ISLAM *et al.*, 2018).

Figura 1 - Estrutura da clorofila a e b.



Fonte: O Autor.

O fitol tem se mostrado uma molécula com grande potencial, apresentando atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Bacillus licheniformis* (INOUE *et al.*, 2005; SAHA; BANDYOPADHYAY, 2020; SAIKIA *et al.*, 2010). Supõe-se que essa atividade esteja relacionada à característica lipofílica da molécula que a permite atravessar as membranas celulares e exercer sua atividade inibitória (ISLAM *et al.*, 2018). O fitol também mostrou atividades antioxidantes, anti-inflamatórias além de ter se revelado como um excelente imunestimulante (LIM *et al.*, 2006; RYU *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2013).

Além disso, extratos de plantas com rica concentração de fitol também tem se revelado como alternativa para diversos tratamentos. A planta *Lacistema pubescens*, demonstrou atividade antileishamiose contra *Leishmania amazonenses* (DA SILVA *et al.*, 2015). E outras evidências nos mostram que derivados semissintéticos do fitol também têm apresentado potencial antimicrobiano, assim como seu precursor. (CHOWDHURY; GHOSH, 2012).

2. OBJETIVO

Aprofundar nos estudos do Fitol, por meio de uma pesquisa bibliográfica e propor possíveis modificações na sua estrutura visando a melhora das atividades biológicas já descritas.

3. REFERÊNCIAL BIBLIOGRÁFICO

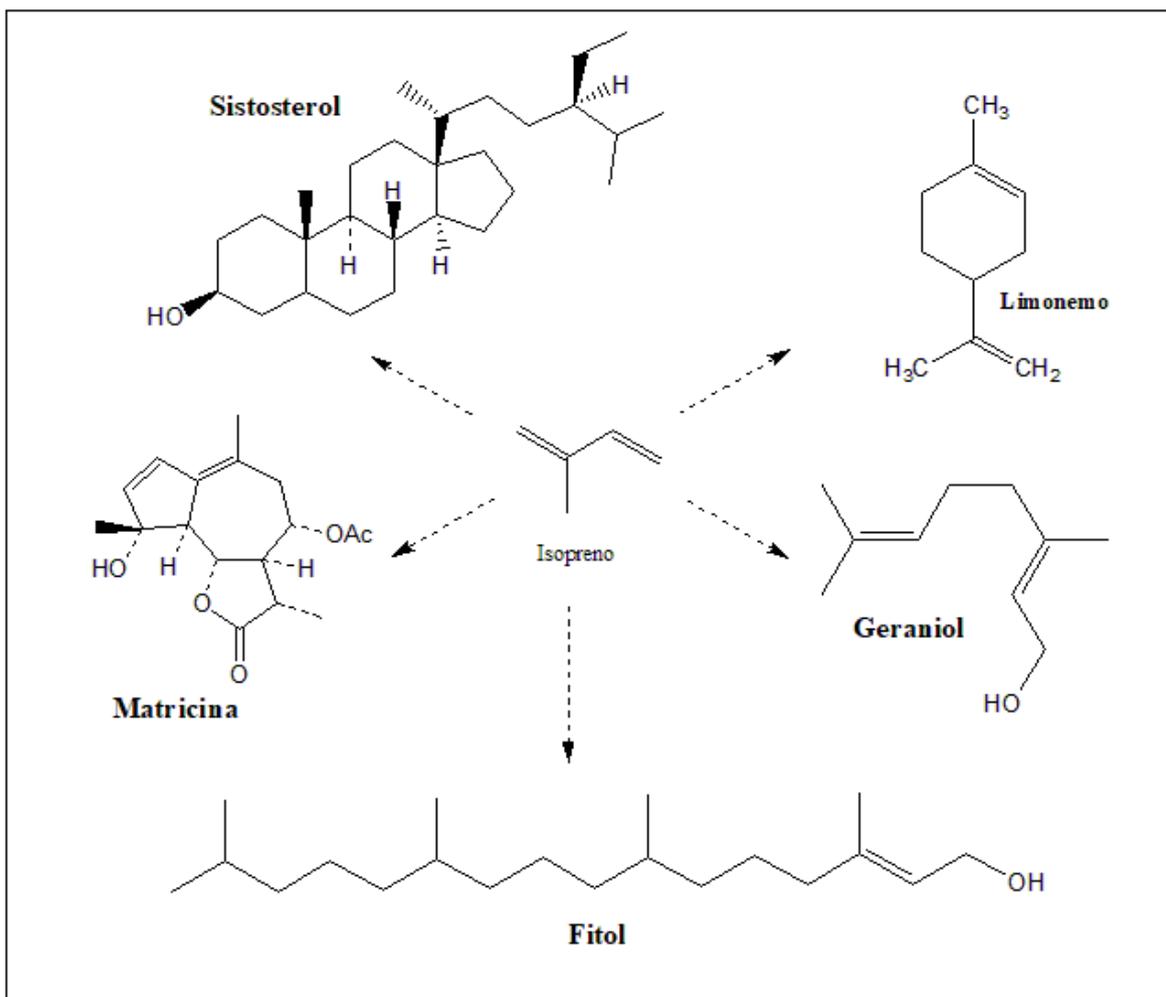
3.1. METABÓLITOS SECUNDÁRIOS

Os metabólitos são compostos biossintetizados para determinada função no organismo das plantas, para o seu desenvolvimento e manutenção da vida. Dependendo da função e especificidade os metabólitos podem ser classificados em primários ou secundários (ou especiais). Os metabólitos primários são compostos essenciais para a sobrevivência como: lipídios, ácidos nucleicos, carboidratos e proteínas, sendo comuns em todas as plantas. Os metabólitos secundários, diferentemente dos primários, são característicos de uma ou mais espécies e são classificados em grupos como os isoprenóides, alcaloides e compostos fenólicos (DEWICK, 2003). A biossíntese dos metabólitos secundários depende de diversos fatores como: índice pluviométrico, radiação solar, altitude, temperatura, clima e solo. Outros fatores como a idade da planta e até mesmo a presença ou não de predadores pode influenciar a biossíntese e armazenamento desses metabólitos (GOBBO-NETO; LOPES, 2007).

3.1.1. *Isoprenoides*

Os isoprenoides também chamados de terpenos são uma classe de metabólitos secundários que tem como característica principal em sua estrutura monômeros de 5 ou mais carbonos baseados em um esqueleto de isopentano (Figura 2). O Fitol, possui uma cadeia de 20 carbonos, com 4 unidades isoprênicas, sendo classificado como um diterpeno (DEWICK, 2003).

Figura 2: Estrutura de alguns Terpenos



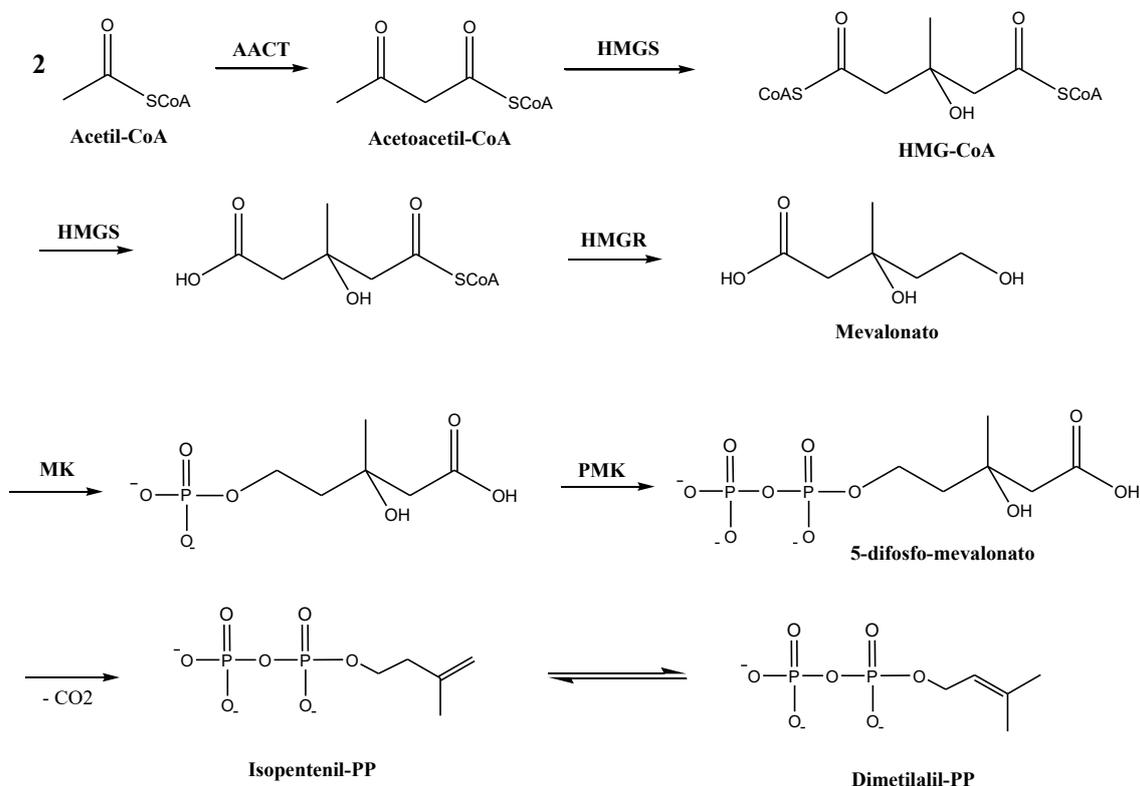
Fonte: O Autor

Os isoprenoides são os compostos responsáveis pela maioria dos odores que as plantas exalam, sendo a classe predominante nos óleos essenciais (BAJPAI; BAEK; KANG, 2012). A biossíntese do isoprenóides ocorre nas plantas através de 2 rotas metabólicas, a via do mevalonato e a via do metiletritol-fosfato que fornecem os “blocos de construção” o isopentenil-PP e dimetilalil-PP para a síntese de isoprenóides como o fitol (Figura 3) (GUTBROD; ROMER; DÖRMANN, 2019).

3.1.2. Via do Mevalonato (MEV)

A via do mevalonato (MEV) está localizada no citosol e nos peroxissomos, e sua primeira etapa consiste na síntese de acetoacetil-CoA através de uma reação de condensação de Claisen entre duas moléculas de acetil-CoA catalisada pela enzima AACT (acetoacetil-CoA tiolase), em seguida ocorre a formação da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA), através de uma condensação aldólica com mais uma molécula de acetil-CoA. Em seguida ocorre a redução da HMG-CoA para Mevalonato, através da proteína HMG-CoA *reductase*. Este sofre 2 fosforilações produzindo o 5-difosfo-mevalonato catalisada pela enzimas mevalonato quinase (MK) e mevalonotofosfoquinase (PMK), que em seguida sofre a descarboxilação formando o isopentenil-PP onde parte e convertido em dimetilalil-PP (Figura 3) (GUTBROD; ROMER; DÖRMANN, 2019).

Figura 3: Rota do Mevalonato

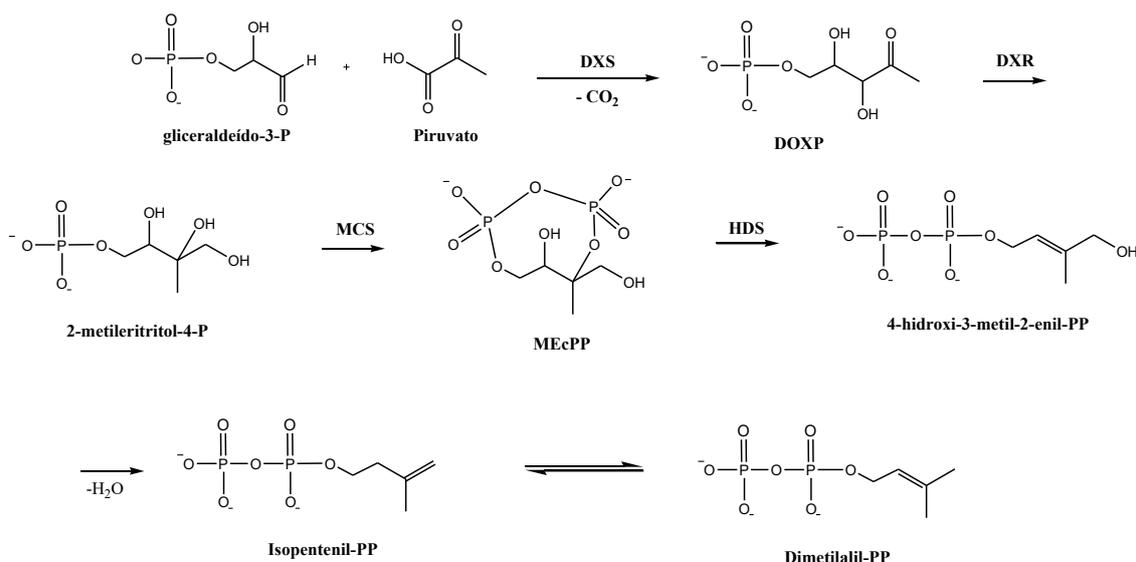


Fonte: Adaptado de Gutbrod, Romer e Dörmann (2019)

3.1.3. Via de Metiletritol-fosfato (MEP)

Em alguns organismos os terpenos são biossintetizados por uma rota alternativa. A via do metileritritol-fosfato (MEP) ocorre inicialmente pela condensação entre gliceraldeído-3-P e o piruvato formando a 1-deoxi-xilulose-5-P (DOXP) e uma descarboxilação catalisada pela DOXP *sintase* (DXS), em seguida ocorre a conversão de DOXP a 2-metileritritol-4P através de um rearranjo. Posteriormente é sintetizado o 2-metil-eritritol-2,4-ciclodifosfato (MEcPP) fosforilando na posição C2 e através de reação intramolecular para produzir um composto cíclico com ação da enzima 2-metil-eritritol-2,4-ciclodifosfato *sintase* (MCS). Através da abertura do anel é produzido o 4-hidroxi-3-metil-2-enil-PP onde através de uma redução é formado o isopentenil-PP que é convertido em dimetilalil-PP de maneira similar a via do mevalonato (Figura 4) (GUTBROD; ROMER; DÖRMANN, 2019).

Figura 4: Rota de Metiletritol-fosfato



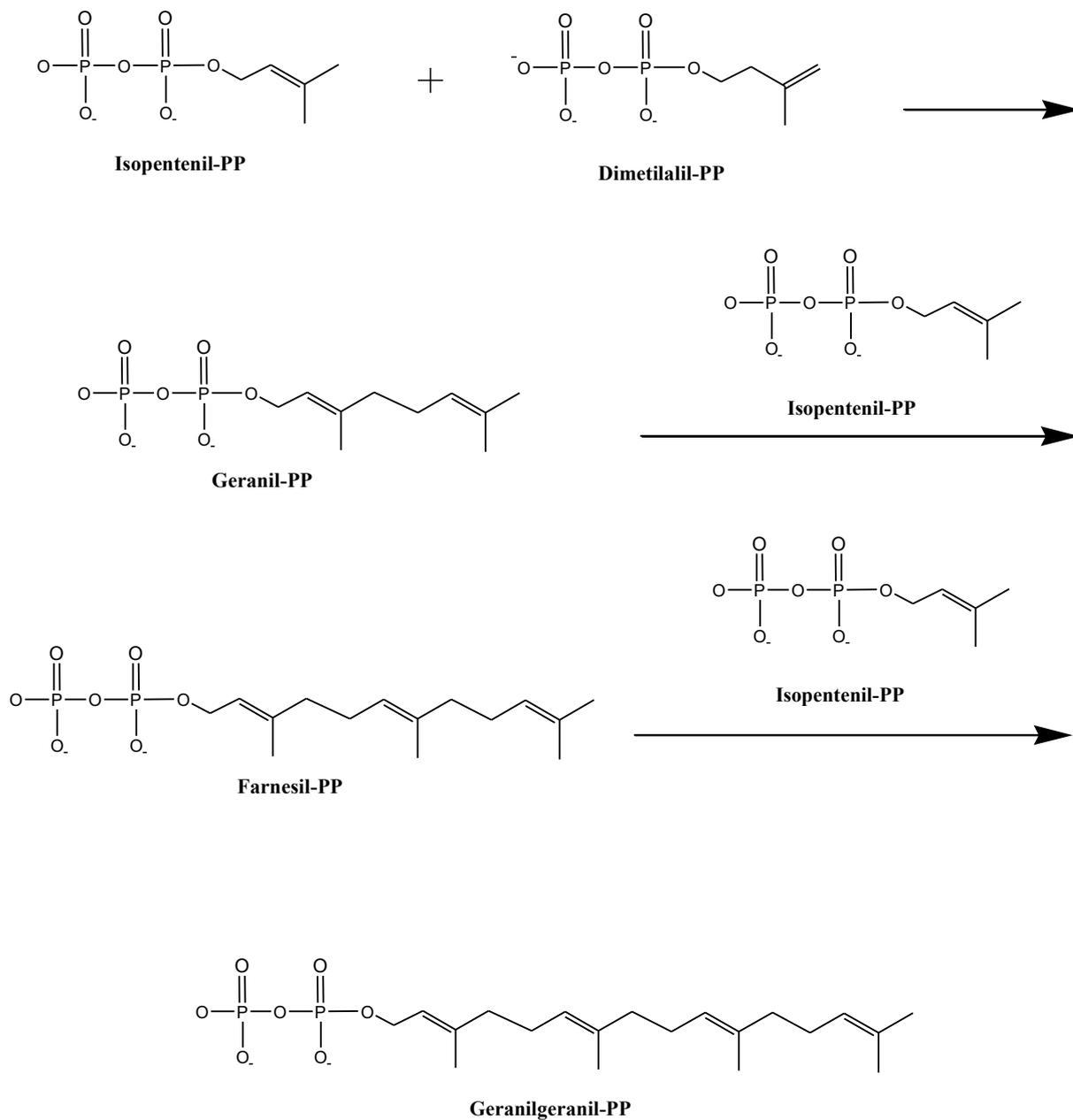
Fonte: Adaptado de Gutbrod, Romer e Dörmann (2019)

3.2. METABOLISMO DO FITOL

O fitol é um álcool isoprenóide com 20 átomos de carbono e uma única insaturação. Em sua forma ativada fitil-PP (Figura 7), o fitol carrega dois grupos fosfatos ligados ao grupo hidroxil e está estruturalmente relacionado ao geranylgeranyl-PP, que é baseado no mesmo esqueleto prenol, porém carrega 3 ligações duplas adicionais formadas por reações sucessivas entre o dimetilalil-PP e 3 unidades de isopentenil-PP derivados da via

do mevalonato ou do metileritritol-fosfato (Figura 5) (GUTBROD; ROMER; DÖRMANN, 2019).

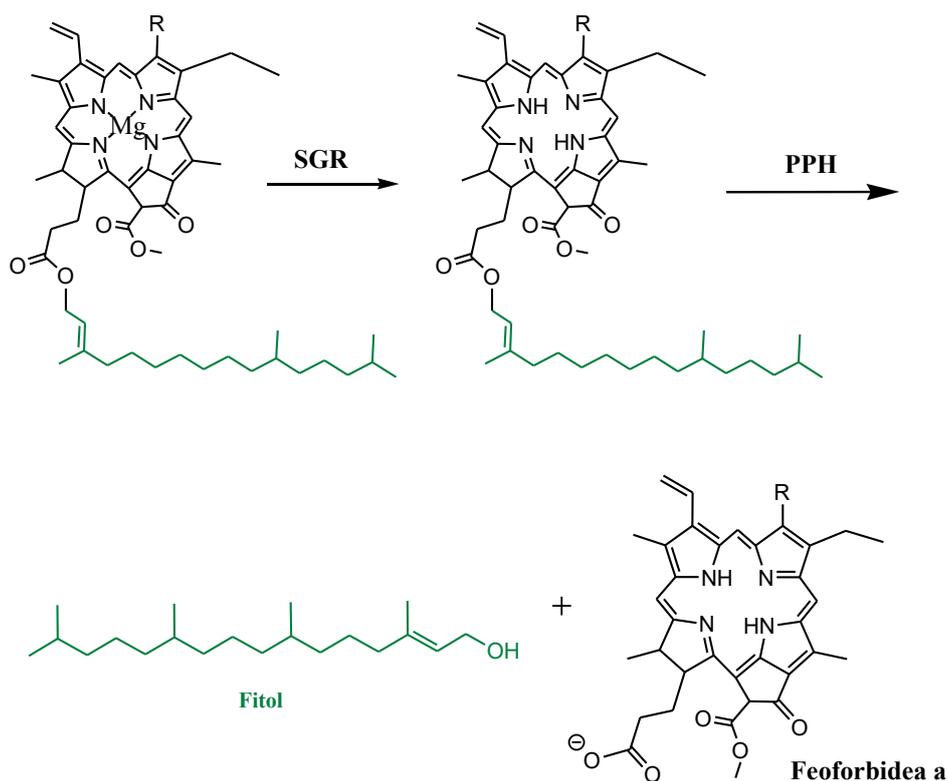
Figura 5: Síntese de Geranilgeranil-PP



Fonte: Adaptado de Gutbrod, Romer e Dörmann (2019)

O fitol é principalmente liberado no organismo das plantas através da degradação da clorofila, que acontece continuamente durante a vida da planta, seja durante o estresse biótico e abiótico, ou durante a senescência foliar. Essa degradação possui um aspecto importantíssimo para a mobilização de nutriente em períodos de escassez sendo fonte abundante de nitrogênio. A etapa inicial para a degradação da clorofila é a remoção do cátion Mg^{2+} resultando na produção da feofitina *a* catalisada pela proteína *stay green* (SGR), que posteriormente é desfitilada pela ação da enzima feofitina feoforbidea hidrolase (PPH), tendo como produtos da reação a feoforbidea *a* e o fitol. (Figura 6) O fitol livre é fosforilado para a formação de fitil-PP, que posteriormente pode ser usada para síntese de tocoferol (vitamina E) e filoquinol (vitamina K1) (GUTBROD; ROMER; DÖRMANN, 2019).

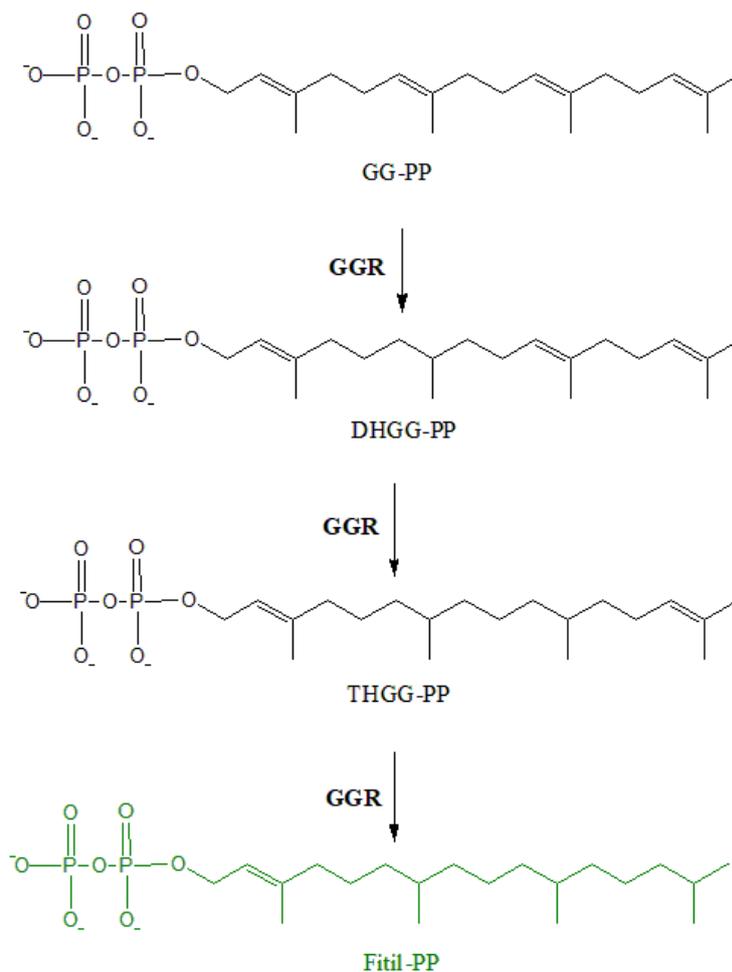
Figura 6: Degradação da Clorofila.



Fonte: Adaptado de Gutbrod, Romer e Dörmann (2019)

O fitil-PP pode ser biossintetizado através de reduções sucessivas catalisada pela enzima geranylgeranyl redutase (GGR) de uma fração de geranylgeranyl-PP, funcionando como uma rota alternativa para o metabolismo vegetal (Figura 7) (GUTBROD; ROMER; DÖRMANN, 2019).

Figura 7: Redução do Geranylgeranyl-PP.



Fonte: Adaptado de Gutbrod, Romer e Dörmann (2019)

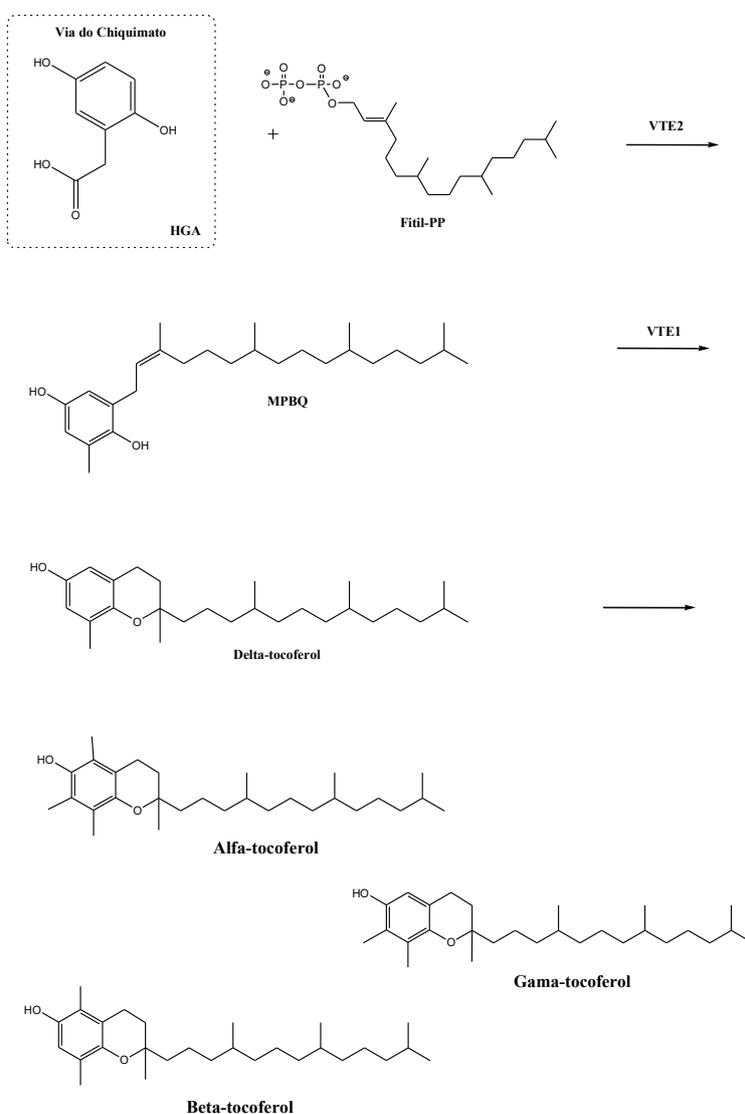
3.2.1. Síntese do Tocoferol (Vitamina E)

Os tococromanóis constituem um grupo de prenilquinóis sintetizados por plantas eucarióticas essenciais para seu metabolismo, estabelecendo a classe de vitaminas E essenciais para a dieta humana. A estrutura básica dos tococromanóis consiste em um anel cromanol derivado da via do chiquimato ao qual uma cadeia lateral prenil apolar está ligada. São sintetizados pelas plantas quatro formas de tococromanóis (tocoferóis,

tocotrienóis, plastocronamol-8 e tocomonoenóis) que se distinguem pela cadeia lateral prenil (Figura 8). O tocoferol carrega em sua estrutura uma cadeia lateral prenilada, totalmente saturada e derivada do fitol. (GUTBROD; ROMER; DÖRMANN, 2019).

O tocoferol é sintetizado através da condensação de ácido homogentísico (HGA) derivado da via do chiquimato formando o 2-metil-6-fitol-benzoquinol (MPBQ) catalisada pela enzima fitiltransferase (VTE2). Através de uma reação intramolecular ocorre o fechamento do anel dando origem ao tocoferol pela ação do tocoferol ciclase (VTE1), que pode ser biossintetizado por 4 formas (γ -tocoferol, δ -tocoferol, β -tocoferol, α -tocoferol) variando de acordo metabolismo específico e necessidade de cada planta. (Figura 8) (GUTBROD; ROMER; DÖRMANN, 2019).

Figura 8: Síntese de Tocoferóis (Vitamina E)

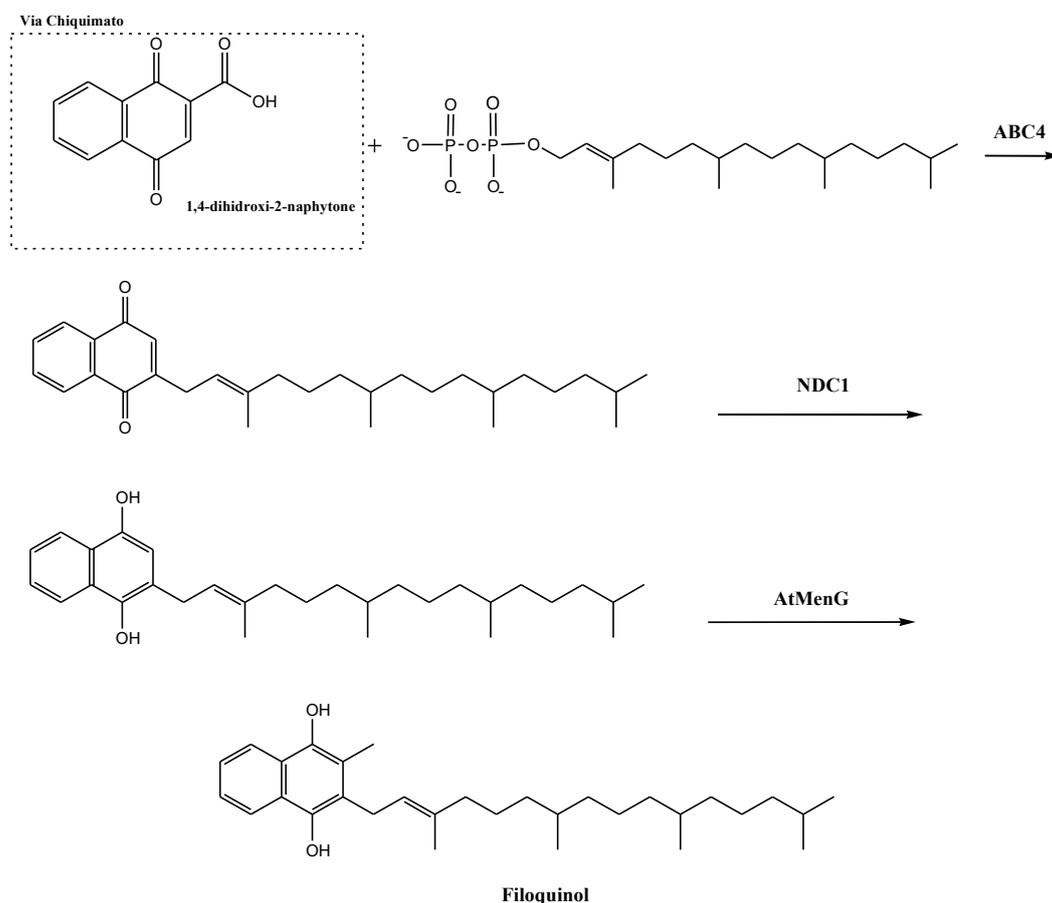


Fonte: Adaptado de Gutbrod, Romer e Dörmann (2019)

3.2.2. Síntese da Filoquinol (Vitamina K1)

O filoquinol sintetizado em todos os organismos. A biossíntese do filoquinol nas plantas ocorre através da condensação catalisada pela enzima DNHA fitiltransferase (ABC4) da forma ativa do fitol com 1,4-dihidroxi-2-nafhoate derivado da via do chiquimato assim como o grupo cabeça dos tococromanóis. A redução do produto formado na reação anterior produz a demetilfiloquinol pela ação da proteína dimetilfiloquinona redutase (NDC1) que por fim é adicionado ao anel um grupo metil produzindo o filoquinol pela dimetilfiloquinona metiltransferase (AtMenG) (Figura 9) (GUTBROD; ROMER; DÖRMANN, 2019).

Figura 9: Síntese de Filoquinol (Vitamina K1)



Fonte: Adaptado de Gutbrod, Romer e Dörmann (2019)

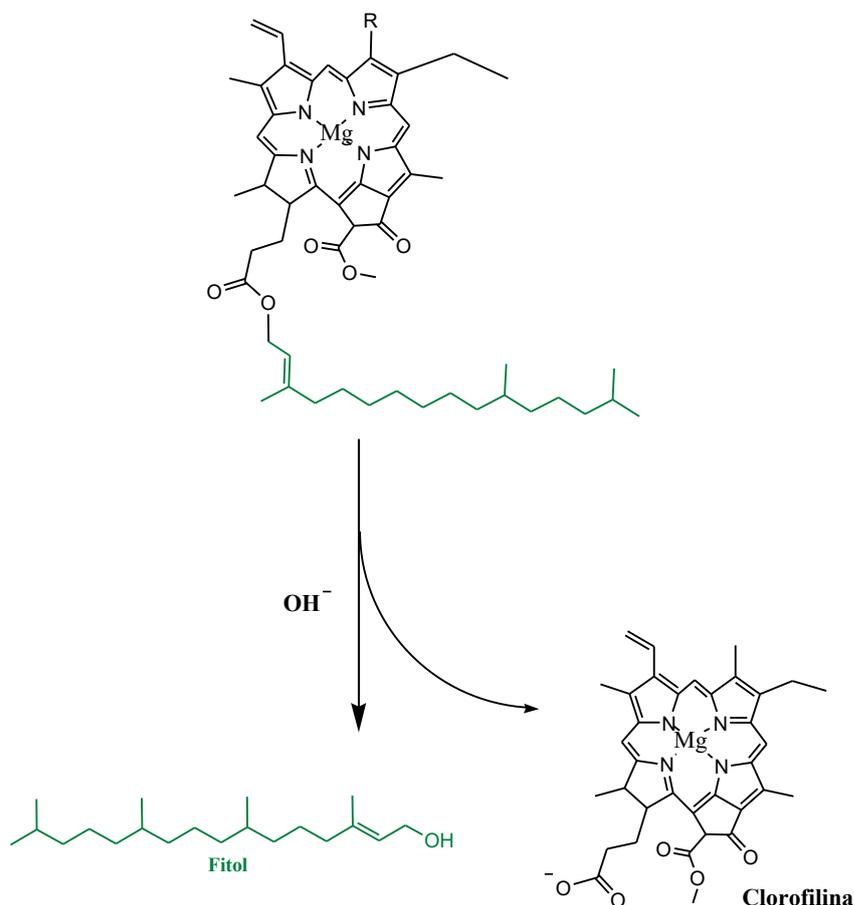
3.3. FONTES DE FITOL

A vasta quantidade de clorofila sintetizada em organismos fotossintéticos faz com o fitol seja seguramente o isoprenoíde mais abundante no planeta (ISLAM *et al.*, 2018), em contrapartida, estudos nos mostram que o fitol livre é encontrado em quantidades relativamente pequenas em extratos de cereais, folhas e frutos (BROWN *et al.*, 1993). De fato, como podemos ver anteriormente, uma alta porcentagem de fitol biossintetizado e convertido metabólitos essenciais para as plantas com os tocoferóis.

O método mais comum de preparação de fitol incluem a síntese química através do acetileno e acetona, onde o principal método utilizado para a formação do esqueleto isoprenoide são as reações de etinação e adição sucessivas. (Figura 10). Métodos que apresentam custo de produção relativamente alta, com alto volume de processos e rendimento limitado. (SATÔ, 1962)

Uma alternativa ao fitol sintético é a obtenção pela hidrólise da clorofila em meio alcalino. Nesta reação dois produtos são formados o fitol e clorofilina. Para a separação dos mesmos é realizando uma extração líquido-líquido onde obtemos na fase orgânica o fitol e na fase aquosa a clorofilina (Figura 11) (FUCHUN *et al*, 2014).

Figura 11: Hidrólise da Clorofila



Fonte: O Autor

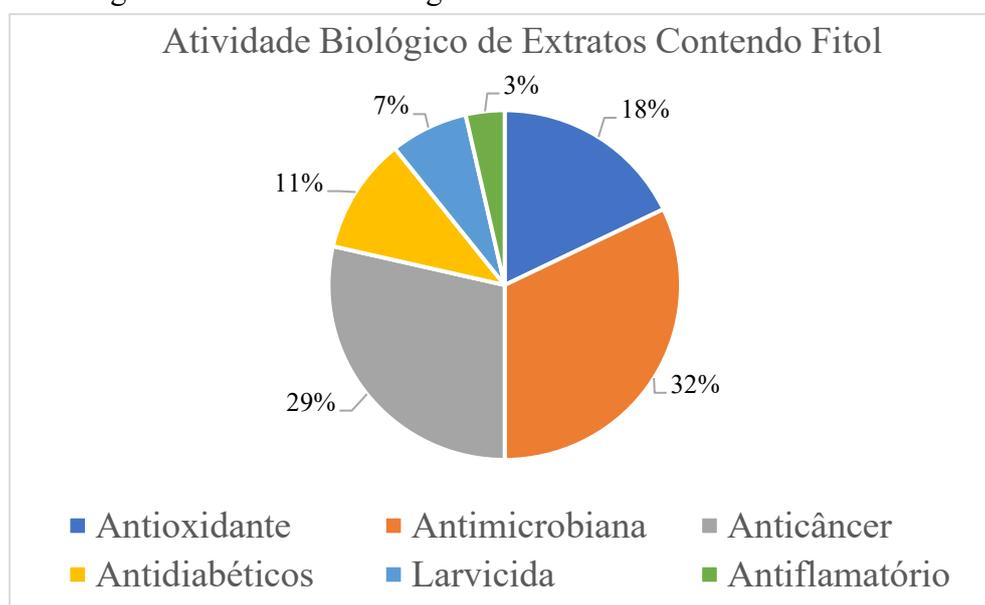
3.4. EXTRATOS CONTENDO FITOL

O fitol se mostra uma molécula com potenciais atividades biológicas. Estudos recentes mostraram sua eficácia não somente contra microrganismos patológicos, mas também atividades anticâncer, antidiabetes assim como características antioxidantes de extratos contendo o fitol como um dos principais compostos ativos.

Realizando um levantamento bibliográfico de 25 trabalhos, utilizando a Base de Dados Scopus (Elsevier), a respeito das atividades biológicas de extratos contendo o Fitol

(Tabela 1), podemos observar a sua ampla atividade biológica e possivelmente um ótimo potencial dessa molécula (Figura 12).

Figura 12: Atividade biológica em diversos extratos contendo o fitol



Fonte: O Autor

Podemos destacar a atividade antimicrobiana como a mais comum dos trabalhos estudados, confirmando a sua alta eficácia contra bactérias e fungos como *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Botrytis cinérea*, entre outros. Os mecanismos por trás dessa atividade ainda são insuficientemente compreendidos. A principal hipótese está ligada a capacidade lipofílica da molécula, que permite atravessar as membranas celulares dos microrganismos com facilidade e exercer sua atividade inibitória (ISLAM *et al.*, 2018).

O extrato hidrometanólico das cascas dos frutos de *Musa paradisiaca* (Figura 13) conhecida popularmente como “Banana-da-Terra” apresentou um grande potencial contra diabetes. O fitol foi identificado como um dos principais compostos fitoquímicos presente nesse extrato. (ABDEL AZIZ *et al.*, 2020). O extrato das folhas de *Pereskia bleo* também conhecida como “Ora-pro-nobis” (Figura 14) apresentou potente efeito citotóxico contra células HeLa (câncer de Colo de Útero) e MDA-MB-231 (câncer de Mama), sendo o fitol um dos principais compostos isolados no extrato (MOHD-SALLEH *et al.*, 2020). Outro recente trabalho demonstrou o fitol como uma das principais moléculas ativas contra larvas de *Aedes aegypti*, no extrato das folhas de tomate (*Solanum lycopersicum*) (Figura 15), mostrando um nova linha de pesquisa bastante promissora para um problema que a sociedade vem tentando resolver a tempos (NITYASREE *et al.*, 2020).

Figura 13: *Musa paradisiaca*.



Fonte: Philips, 2010

Figura 14: *Pereskia Bleo*.



Fonte: Barry Hammel, 2019

Figura 15: *Solanum lycopersicum*.



Fonte: Sanbec, 2005

A tabela 1 mostra mais algumas atividades biológicas de espécies de plantas em que o extrato contém Fitol como um dos principais metabólitos.

Tabela 1: Extratos de plantas contendo Fitol e suas atividades biológicas.

(continua)

Espécie Vegetal	Tipo de Extrato	Órgão	Atividade Biológica	Referências
<i>Amphiroa rigida</i>	Óleo essencial	Alga	Antioxidante e Antimicrobiana	(CIKOŠ <i>et al.</i> , 2021)
<i>Canthium coromandelicum</i>	Metanol e hidroetanólico	Folhas	Antioxidante e Antibacteriana: <i>Salmonella Typhimurium</i> , <i>Shigella flexneri</i> .	(AMALRAJ <i>et al.</i> , 2021)
<i>Dioscorea bulbifera</i>	Metanol	Folhas	Antioxidante e Anticâncer: Mama	(MAINASARA <i>et al.</i> , 2021)
<i>Andropogon virginicus</i>	Acetato de Etila e Hexano	Planta Inteira	Anticâncer: Leucemia	(ANH <i>et al.</i> , 2021)
<i>Nannochloropsis oculata</i>	Hexano	Alga	Antibacteriana: <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Streptococcus uberis</i> e <i>Salmonella sp</i>	(HUSSEIN <i>et al.</i> , 2020)
<i>Eryngium caeruleum</i>	Clorofórmio	Planta inteira	Antidiabéticos	(SADIQ <i>et al.</i> , 2020)
<i>Justicia secunda</i>	Acetato de Etila	Folhas	Antioxidante	(AIMOFUMEH; ANYASOR; ESIABA, 2020)
<i>Verbascum atlanticum</i>	Acetato de Etila	Planta Inteira	Antioxidante	(KHENTOUL <i>et al.</i> , 2020)

Tabela 1: Extratos de plantas contendo Fitol e suas atividades biológicas.

(continuação)

Espécie Vegetal	Tipo de Extrato	Órgão	Atividade Biológica	Referências
<i>Dillenia suffruticosa</i>	Metanol	Folhas	Antioxidante	(DAWOOD SHAH; SEELAN SATHIYA SEELAN; IQBAL, 2020)
<i>Rhizophora mucronata</i>	Acetona	Folhas	Larvicida (Mosquitos <i>Anopheles stephensi</i> , <i>Culex quinquefasciatus</i> e <i>Aedes aegypti</i>)	(KARTHI <i>et al.</i> , 2020)
<i>Solanum lycopersicum</i> (Tomate)	Metanol	Folhas	Larvicida (Mosquitos <i>Aedes aegypti</i>)	(NITYASREE <i>et al.</i> , 2020)
<i>Vernonia amygdalina</i>	Diclorometano	Folhas	Antifúngica: <i>Botrytis cinerea</i>	(YUSOFF <i>et al.</i> , 2020)
<i>Pereskia Bleo</i> (<i>Ora-pro-nobis</i>)	Acetato de Etila	Folhas	Anticâncer: Colo de Útero e Mama	(MOHD-SALLEH <i>et al.</i> , 2020)
<i>Phlomis russeliana</i>	Metanol	Planta Inteira	Antiinflamatório	(OKUR <i>et al.</i> , 2020)
<i>Rhododendron arboreum</i>	Metanol	Flores	Antioxidantes e Antibacteriano: <i>Escherichia coli</i>	(KUMAR <i>et al.</i> , 2020)
<i>Bouea macrophylla</i>	Etanol	Folhas	Antimicrobriano e anticâncer: Colo de Útero e colorretal	(NGUYEN <i>et al.</i> , 2020)
<i>Prunus armeniaca</i> (Damasco)	Oleo essencial	Folhas	Antimicrobriana	(NAFIS <i>et al.</i> , 2020)

Tabela 1: Extratos de plantas contendo Fitol e suas atividades biológicas.

(conclusão)

Espécie Vegetal	Tipo de Extrato	Órgão	Atividade Biológica	Referências
<i>Citrus hystrix</i>	Hexano	Folhas	Anticâncer (Leucemia)	(ANUCHAPREEDA <i>et al.</i> , 2020)
<i>Malva pseudolavatera</i>	Metanol	Folhas	Anticâncer (Leucemia)	(KHOURY <i>et al.</i> , 2020)
<i>Tetracera scandensis</i>	Metanol	Folhas	Antiabético	(NOKHALA <i>et al.</i> , 2020)
<i>Musa paradisiaca</i>	Hidroetanólico	Folhas e Casca do Fruto	Antiabético	(ABDEL AZIZ <i>et al.</i> , 2020)
<i>Arisaema tortuosum</i>	Etanol	Folhas e tubérculo	Antibacteriana: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i> e <i>Salmonella typhimurium</i> .	(KANT; LAL; GHOSH, 2019)
<i>Piper Sarmentosum</i>	Etanol	Folhas	Antibacteriana: <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> Anticancer: Colo de Útero, Mama e Colon Adenocarcinoma	(SAKILAN; DEMAYO; OPANASOPIT, 2019)
<i>Cynometra cauliflora</i>	Etanol	Folhas	Antiobesidade	(SEYEDAN <i>et al.</i> , 2019)
<i>Gyrinops versteegii</i>	Etanol e Clorofórmio	Folhas	Anticancer: Colo de Útero, Mama e Colon Adenocarcinoma	(WARDANA <i>et al.</i> , 2019)

3.5. DERIVADOS SINTÉTICOS DE FITOL

Muito se tem pesquisado a respeito dos compostos derivados de fitol que assim como o álcool diterpeno vem demonstrando grande sucesso. Análogos do fitol apresentaram atividade biológica contra *Mycobacterium tuberculosis*, podendo desempenhar um grande papel no tratamento das doenças causadas por esses microrganismos (SAIKIA *et al.*, 2010). Alguns aldeídos derivados do fitol potencializaram a eficácia de antibiótico contra *E. coli* (UPADHYAY *et al.*, 2014). O ácido fitânico vem se apresentando como um excelente agente antidiabético e anti-hipertensivo (ISLAM *et al.*, 2018). Além disso estudos mostram que os derivados como fitanol, fitanil amina e o ácido pristânico apresentaram excelentes resultados de atividade imunoestimulantes (AACHOUI *et al.*, 2011) (Tabela 2).

A tabela 2 apresenta a estrutura de alguns análogos de fitol e suas respectivas atividades biológicas identificadas.

Tabela 2: fitol e os derivados de (*E*)-fitol e suas respectivas atividades biológicas.

(continua)

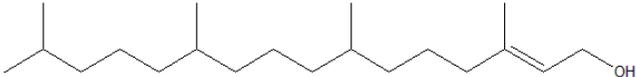
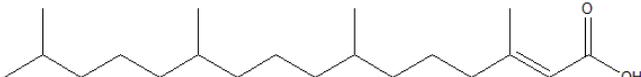
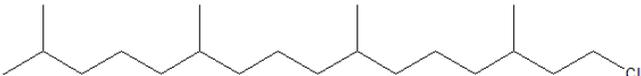
Molécula	Estrutura	Atividade Biológica	Referências
Fitol		<p>Antimicrobiana: <i>Escherichia Coli</i>, <i>Candida albicans</i> e <i>Aspergillus nige</i></p> <p>Antibacteriana: <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>Anticâncer: Fígado</p>	<p>(GHANEIAN <i>et al.</i>, 2015)</p> <p>(PEJIN <i>et al.</i>, 2015)</p> <p>(KIM <i>et al.</i>, 2015)</p>
Ácido Fitânico		Antidiabétes	(ISLAM <i>et al.</i> , 2018)
Cloreto de Fitanila		Antibacteriana: <i>Staphylococcus aureus</i>	(CHOWDHURY; GHOSH, 2012)

Tabela 2: Fitol e os derivados de (*E*)-fitol e suas respectivas atividades biológicas.

(continua)

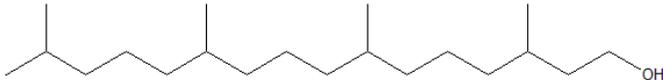
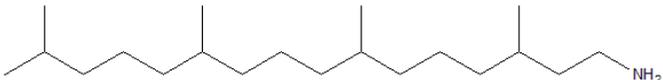
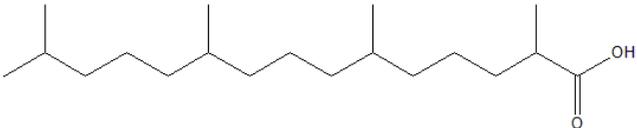
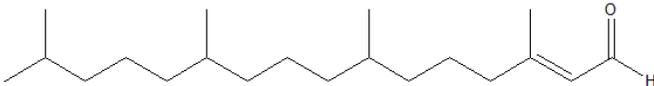
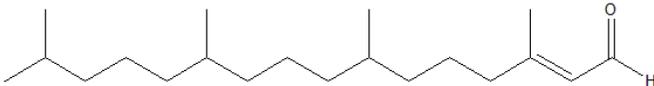
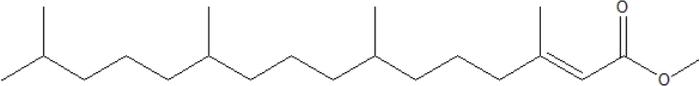
Molécula	Estrutura	Atividade Biológica	Referências
Fitanol		Imunoestimulante	(AACHOUI <i>et al.</i> , 2011)
Fitanil Amina		Imunoestimulante	(AACHOUI <i>et al.</i> , 2011)
Ácido Pristânico		Imunomodulador	(NAKANISHI <i>et al.</i> , 2016)

Tabela 2: Fitol e os derivados de (*E*)-fitol e suas respectivas atividades biológicas.

(conclusão)

Molécula	Estrutura	Atividade Biológica	Referências
Aldeído de Fitol		Antibacteriana: <i>Escherichia coli</i>	(UPADHYAY <i>et al.</i> , 2014)
Aldeído de Fitol		Antibacteriana: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	(SAIKIA <i>et al.</i> , 2010)
Acetato de Fitol		Antibacteriana: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	(PEJIN <i>et al.</i> , 2014)

O fitol e seus derivados exibem uma ampla gama de bioatividades incluindo efeitos ansiolíticos, citotóxicos, moduladores do metabolismo, antioxidantes, indutores de autofagia e apoptose, antioceceptivos, anti-inflamatórios, moduladores imunológicos e antimicrobianos. A abundância de fitol na natureza e suas diversas atividades biológicas o tornam um composto comercialmente importante.

4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1. MATERIAIS

Foram utilizados os seguintes solventes de grau analítico: hexano (marca: Neon); acetato de etila (marca: ApliChem Panreac ITW Companies); etanol (marca: Synth); diclorometano (marca: Vetec Química Fina).

Nas análises em cromatografia em camada delgada (CCD) foram utilizadas cromatoplasas de alumina impregnada com sílica, revelação com luz ultravioleta (254 e 366nm).

4.2. EQUIPAMENTOS

4.2.1. *CG-FID: Cromatografia Gasosa acoplada a detector de ionização por chama.*

As análises de cromatografia a gás acoplada a detector de ionização por chama foram realizadas no Instituto de Química (IQ) da Universidade Federal de Uberlândia UFU. Foi utilizado um cromatógrafo gasoso acoplado a detector por ionização por chama da marca Shimadzu modelo GC - 2014, utilizando a coluna EQUITY-5 30m x 0,25 mm x 0,25 µm para a avaliação do produto obtido e avaliação do tempo de retenção dos compostos formados. Foi utilizada a seguinte metodologia no CG-FID: temperatura do injetor: 220 °C, temperatura do detector: 240 °C, velocidade linear, split 20, pressão 85,3 kPa, fluxo da coluna 1 mL min⁻¹ temperatura inicial da coluna: 60 °C Rampa de aquecimento 3 °C min⁻¹ até 240 °C ficando 40 min nesta temperatura.

4.2.2. *CG-MS: Cromatografia Gasosa acoplada a espectrômetro de massas*

As análises de cromatografia a gás acoplada a espectrômetro de massas foram realizadas na Faculdade de Engenharia Química (FEQ) da Universidade Federal de Uberlândia UFU. Utilizou-se um CG-EM da marca Shimadzu (modelo QP2010) e uma

coluna do tipo DB-5 (30m de comprimento, 0,25mm de largura e 0,25 μ m de película) utilizando o gás hélio como gás de arraste. A análise foi realizada pelo método proposto por Adams (2007), no qual foi utilizado fluxo de 1 mL min⁻¹; temperatura do detector e injetor de 220 e 240°C, respectivamente; modo split de injeção 1:20; temperatura do forno com a programação de 60 a 246°C com taxa de 3°C min⁻¹; energia do impacto de elétrons de 70eV.

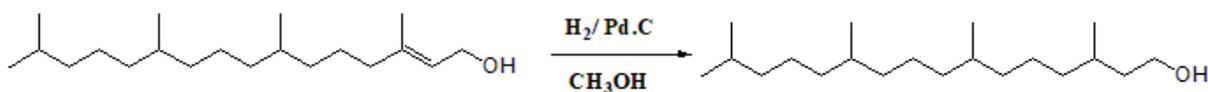
4.2.3. Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN foram obtidos em espectrômetro (Bruker, Ascend TM 400 Avance III HD (9,4 Tesla), utilizando-se clorofórmio deuterado na dissolução das amostras e tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os compostos isolados foram analisados por ressonância magnética nuclear (RMN) uni- (¹H e ¹³C) e por correlação (COSY, HSQC e HMBC). As análises foram realizadas nas frequências de 400 e 100 MHz para hidrogênio e carbono, respectivamente.

4.3. REAÇÃO DE HIDROGENAÇÃO

Foi preparado um derivado do fitol a partir de uma reação de hidrogenação apresentada na Figura 16.

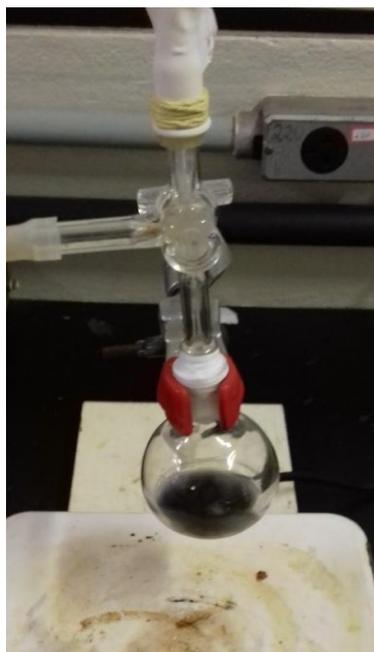
Figura 16 - Reação de hidrogenação do fitol.



Fonte: o autor.

Esta reação foi realizada segundo o método descrito por Mori e colaboradores (2006) com algumas alterações. Em um balão de 10 mL contendo 13 mg do composto fitol em 5 mL de metanol (CH₃OH) foi adicionado 10,0 mg de paládio/carbono (Pd/C) previamente seco em mufla por 1 hora e 30 min a 200° C com rampa de aquecimento 10 °C min⁻¹. A reação foi mantida sob gás hidrogênio através de um balão de borracha, além disso, se manteve sob agitação magnética e a temperatura ambiente como mostrado na Figura 17. Foram feitas duas reações diferindo o tempo de reação entre elas sendo que uma foi mantida por 96 horas e outra por somente 24 horas. A amostra foi filtrada para a retirada do catalisador. As reações foram analisadas em um Cromatógrafo Gasoso com detector por Ionização de Chama (CG-FID).

Figura 17: Reação de hidrogenação do fitol.



Fonte: o Autor

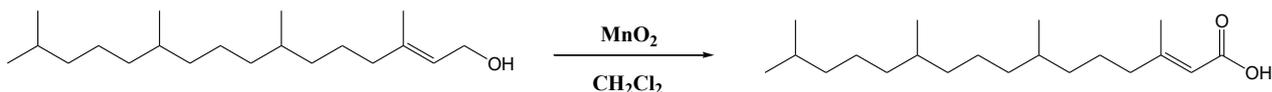
Uma terceira reação de hidrogenação foi realizada com as condições parecidas com as anteriores, com algumas alterações. Esta foi mantida sob gás hidrogênio por 48 horas. Com o auxílio de uma bomba de vácuo, foi retirado todo o oxigênio presente para garantir que não houvesse nenhuma interferência. Essa reação juntamente com o material de partida (fitol) foram monitoradas por cromatografia em camada delgada CCD. O produto da reação foi analisado por RMN, Espectroscopia de Ressonância Magnética usando CDCl_3 como solvente.

4.4. REAÇÃO DE OXIDAÇÃO

A partir do Fitol foram realizadas duas reações de oxidação diferindo entre elas somente o agente oxidante (Figuras 18 e 19).

4.4.1. MnO_2

Figura 18 - Reação de oxidação do fitol com dióxido de manganês (MnO_2)

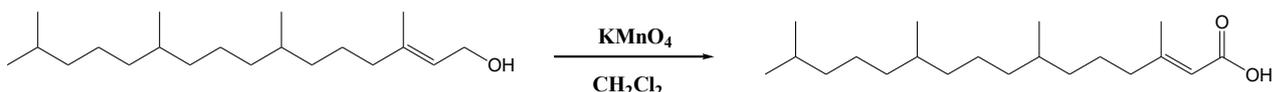


Fonte: O Autor

Esta reação foi realizada segundo o método descrito por Lou e Xu (2002). Em um balão de 15 mL contendo 10,2 mg de fitol em 5 mL de diclorometano (CH_2Cl_2), sob agitação magnética e a temperatura ambiente, foi adicionado 0,01 g de dióxido de manganês (MnO_2) previamente ativado (1 hora em estufa à 120 °C).

4.4.2. $KMnO_4$

Figura 19 - Reação de oxidação do fitol com permanganato ($KMnO_4$).



Fonte: O Autor

Em um balão de 15 mL contendo 10,2 mg de fitol em 5 mL de diclorometano (CH_2Cl_2), sob agitação magnética e a temperatura ambiente, foi adicionado 10 mg de permanganato de potássio ($KMnO_4$) (Figuras 18 e 19).

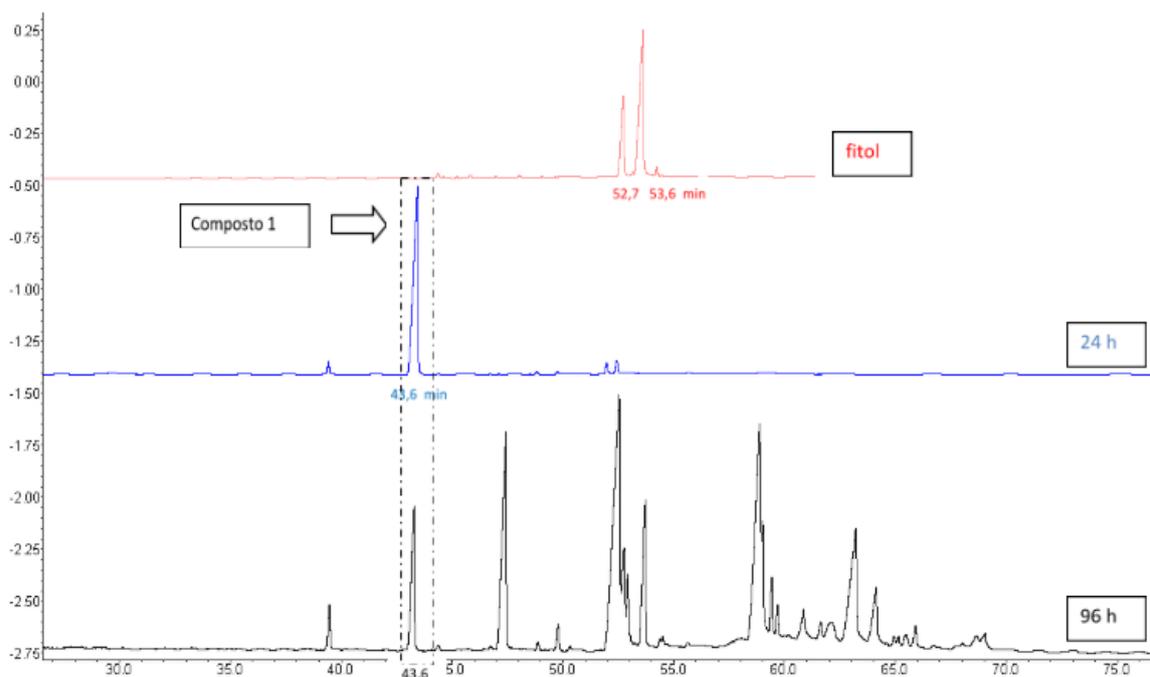
Ambas as reações foram acompanhadas através de cromatografia de camada delgada CCD, com fase móvel composta por mistura de Hexano/Acetato de Etila nas proporções 3:2 e 4,5:0,5.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. REAÇÃO DE HIDROGENAÇÃO

Podemos observar na Figura 20 os cromatogramas obtidos pela análise por CG-FID das reações de 24h e 96h juntamente com o material de partida (Fitol).

Figura 20 – Cromatogramas das reações e material de partida obtidos por CG-FID.



Fonte: O Autor

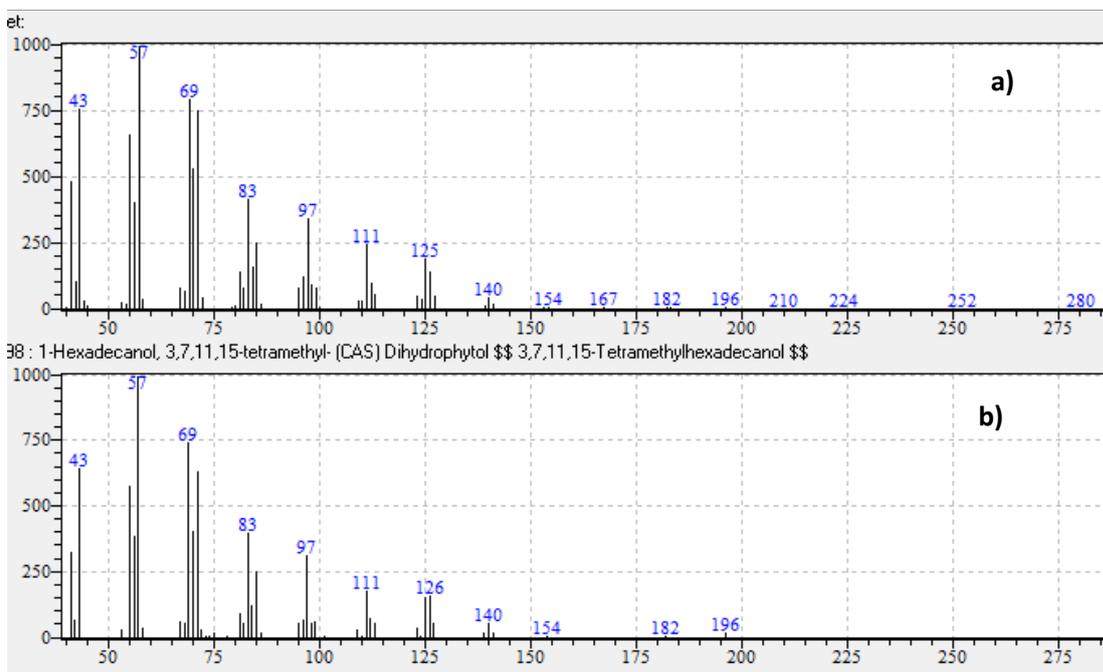
Através do cromatograma do Fitol, verifica-se que o padrão de Fitol utilizado apresenta a mistura de distereisômeros E/Z do Fitol, uma vez que apresenta dois picos. Mais adiante veremos no RMN a comprovação dessa observação. Embora o Fitol utilizado apresente mistura diastereoisomérica, não tem problema nessa etapa do projeto pois a hidrogenação resultará na perda dessa isomeria.

Analisando o cromatograma das reações observou-se a presença de um composto com tempo de retenção de 43,6 min, sendo majoritário somente na reação mantida por 24h. Isso sugere que um tempo maior de reação resulta na formação de subprodutos, embora a reação de 24h também apresentou a formação de compostos indesejado (em torno de 40 min e em torno de 52 min).

Para comprovar a produção do produto hidrogenadoo produto da reação de 24 horas foi analisado em um Cromatógrafo Gasoso Acoplado em um espectrômetro de Massas

(CG-EM). A Figura 21a mostra o espectro de massas do composto e a Figura 21b mostra o espectro de massas da biblioteca utilizada (Wiley 139), apresentando 95% de similaridade.

Figura 21 - Espectros de massas da análise por CG-EM: a) do composto com tempo de retenção de 45,8 min oriundo da reação de hidrogenação de 24h; b) do diidrofitol da biblioteca Wiley 139.



Fonte: o autor

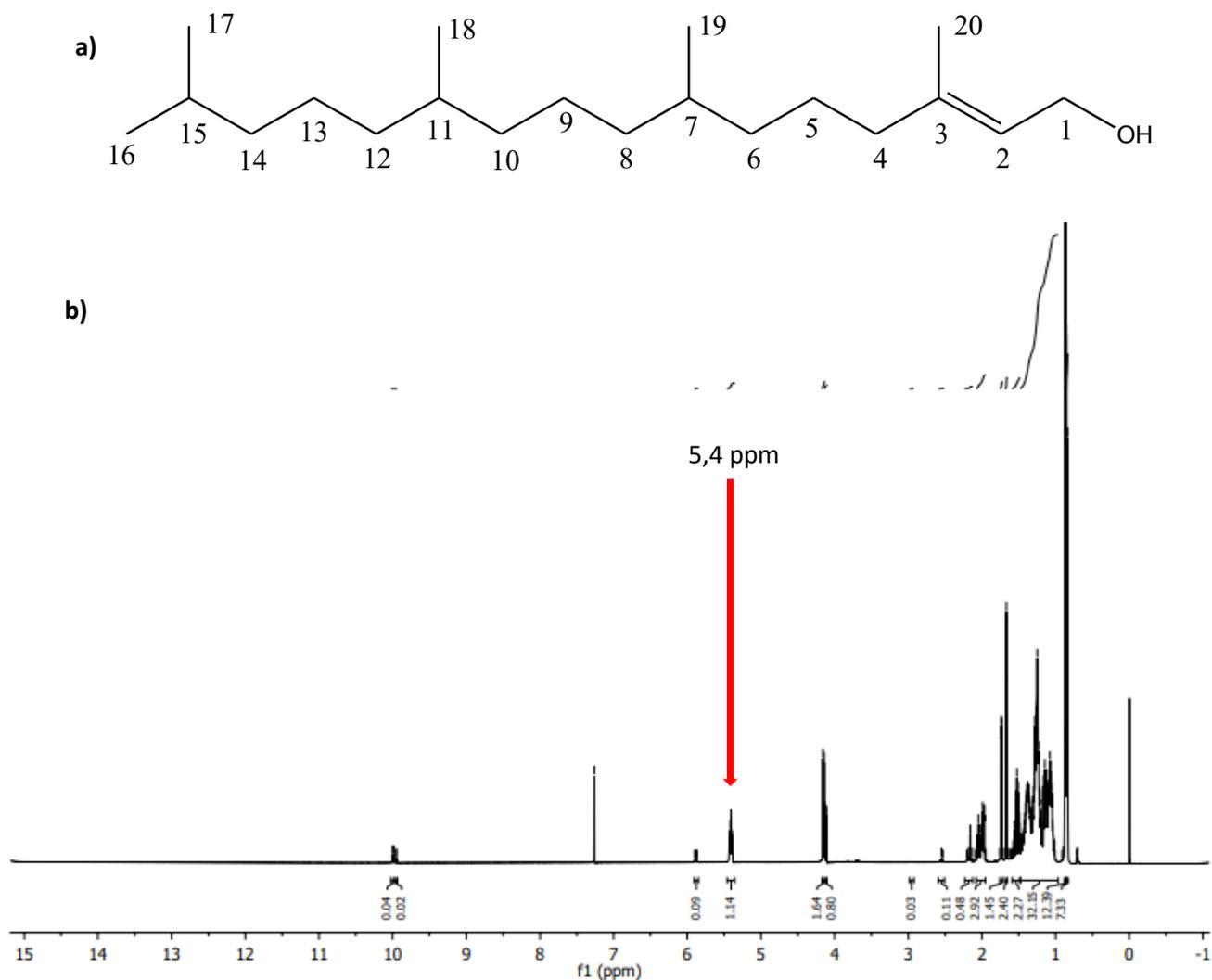
Observando o espectro de massas do composto majoritário na reação de hidrogenação por 24h, o composto foi identificado como sendo o diidrofitol com 95 % de similaridade com a biblioteca Wiley 139. O produto da reação é, portanto, o composto 1 que se havia planejado, como mostrado na Figura 1.

Com a finalidade de evitar a formação de subprodutos, foi realizada uma terceira reação nas mesmas condições anteriores diferindo o tempo de reação. Esta foi mantida por 48 horas sob gás hidrogênio e na ausência de Oxigênio. Essa reação, juntamente com o material de partida (Fitol) foram monitoradas através Espectroscopia de Ressonância Magnética de hidrogênio e carbono (RMN- ^1H e ^{13}C).

Ao monitorar material de partida por espectrometria de ressonância magnética nuclear, foi possível observar no espectro de RMN ^1H o sinal de um hidrogênio do grupo

metino (=CH-) da dupla ligação com deslocamento em 5,4 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao carbono 2, como mostrado na Figura 22.

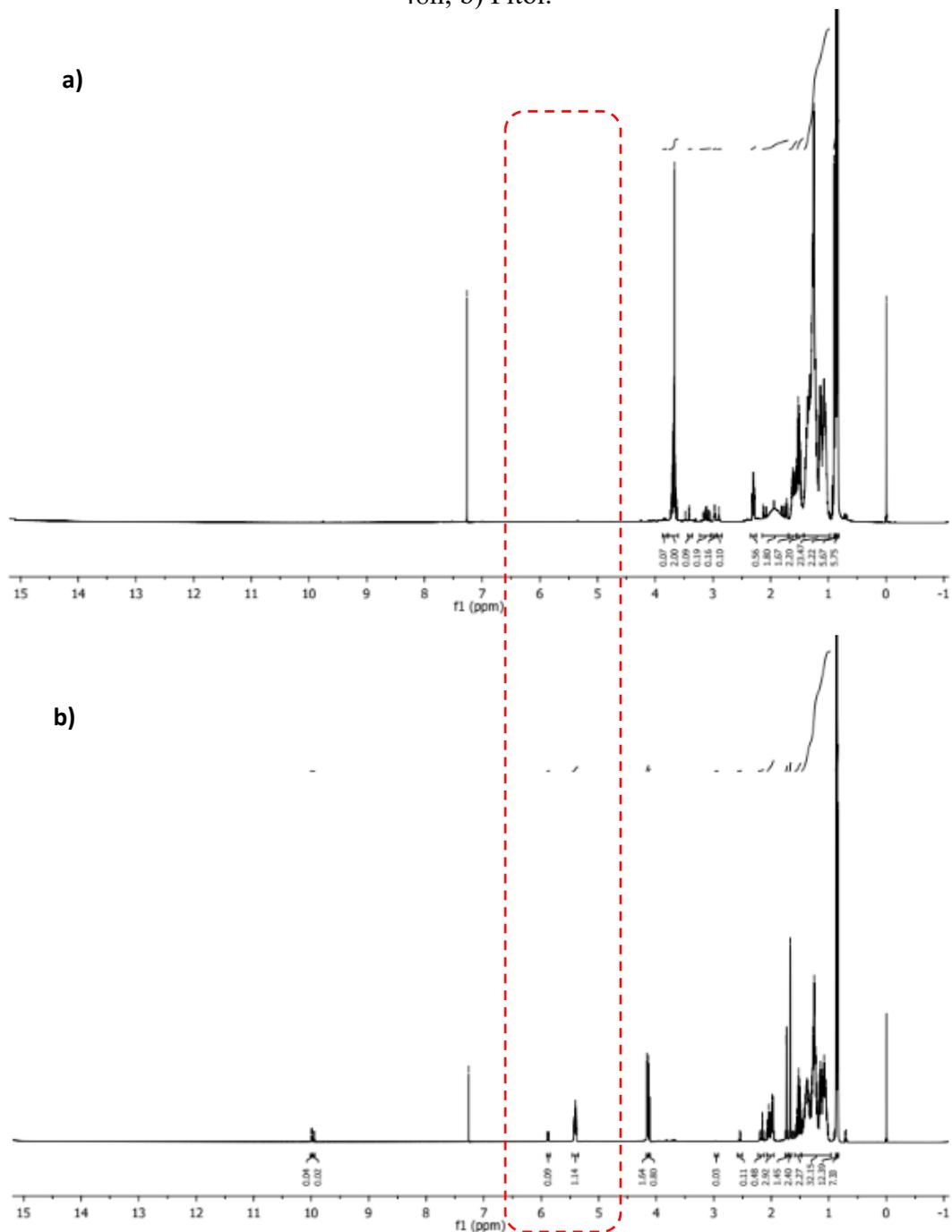
Figura 22: a) Estrutura do Fitol, b) Espectro de RMN ^1H do Fitol



Fonte: o autor

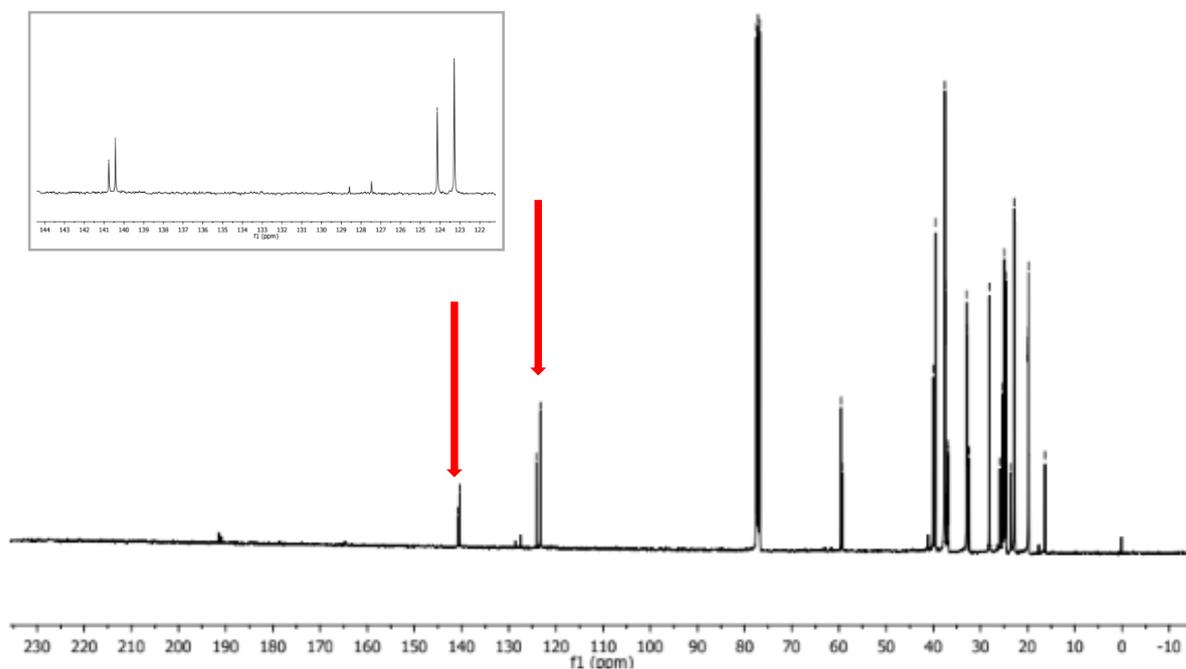
Ao avaliar os sinais do espectro de RMN ^1H da terceira reação podemos observar na Figura 23 que, após a reação ocorre o desaparecimento do sinal com deslocamento em 5,4 ppm referente ao hidrogênio do grupo metino (=CH-). Isso aconteceu pois o ambiente químico desse hidrogênio muda com o rompimento da insaturação e a entrada de outro hidrogênio no grupo na reação de hidrogenação, comprovando assim o sucesso da hidrogenação.

Figura 23: Espectros de RMN ^1H : a) produto isolado da reação de hidrogenação por 48h; b) Fitol.



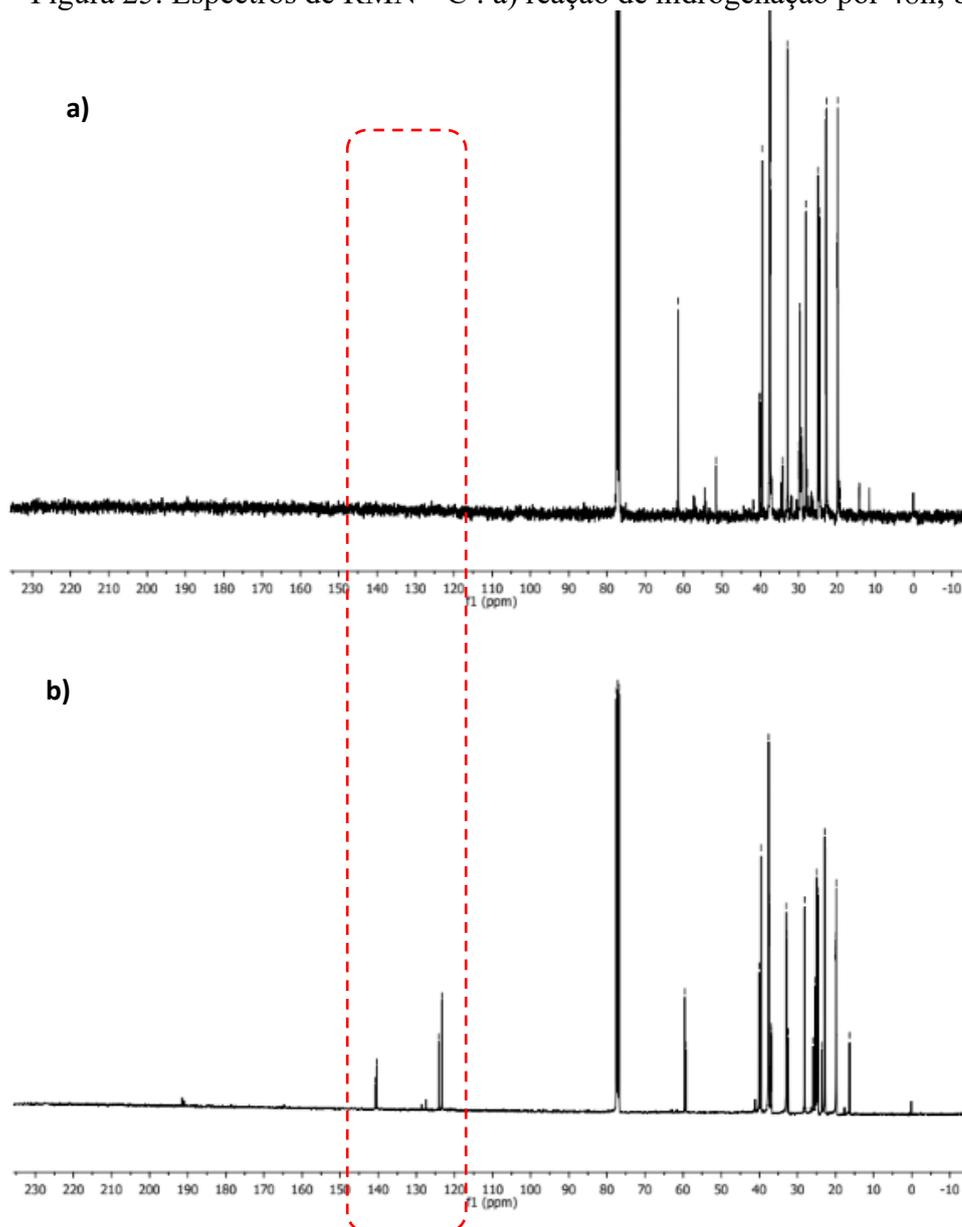
Fonte: O Autor

Através dos sinais observados no espectro de RMN ^{13}C do Fitol, foi possível a identificação dos carbonos da ligação dupla $\text{C}=\text{C}$ de C2 e 3 com deslocamento em 140,6 e 123,71 ppm. Podemos observar na Figura 24 o aparecimento dois sinais muito próximos em cada região, indicando que o fitol utilizado apresenta uma mistura dos estereoisômeros E e Z.

Figura 24: Espectro RMN ^{13}C do Fitol

Fonte: O Autor

Na Figura 25 está mostrado o espectro de RMN ^{13}C da terceira reação de hidrogenação e do fitol. Através desses espectros foi possível comprovar o desaparecimento dos sinais referentes ao carbono da insaturação após a reação de hidrogenação. Tendo assim mais um indício do sucesso da reação.

Figura 25: Espectros de RMN ^{13}C : a) reação de hidrogenação por 48h; b) Fitol

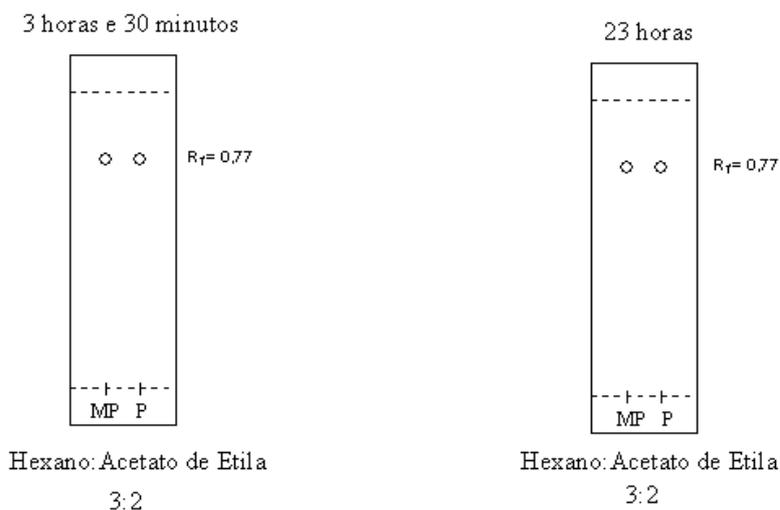
Fonte: o autor

5.2. REAÇÃO DE OXIDAÇÃO

A primeira reação de oxidação foi realizada pelo método de Lou e Xu (2002) utilizando o dióxido de manganês como o agente oxidante.

A reação foi acompanhada através de cromatografia de camada delgada (CCD) e observadas em câmara luz UV (254 e 366 nm) após 3 horas e 30 minutos de reação e após 23 horas de reação. Na Figura 26 se encontra a simulação da cromatoplaça obtida. Observa-se que não ocorreu a reação de oxidação pois não houve mudança de R_f .

Figura 26: Cromatoplasas da reação de oxidação com MnO_2

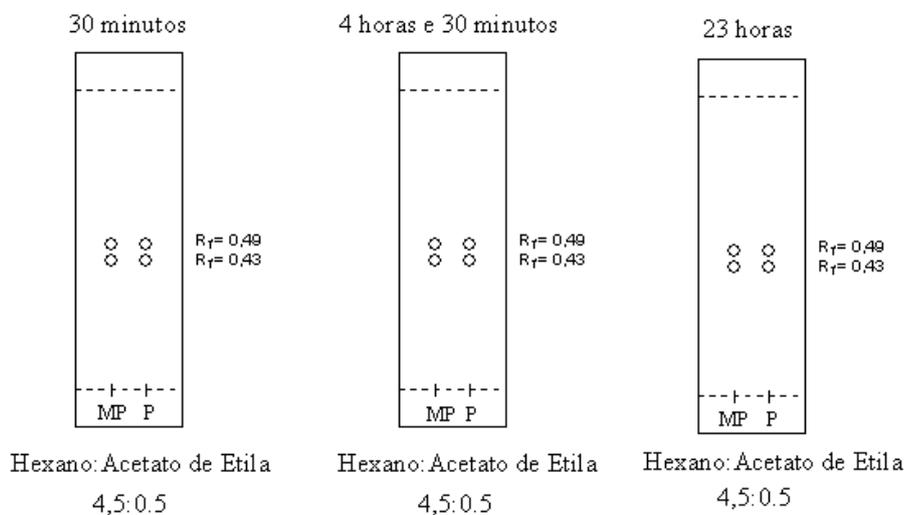


Nota: MP: material de partida (Fitol), P: produto da reação.

Fonte: O Autor

Na segunda reação foi utilizado o permanganato de potássio como agente oxidante. Assim como anteriormente, a reação foi monitorada através de cromatografia de camada delgada e observada por luz UV (254 e 366 nm) após 30 minutos, 4 horas e 30 minutos e 23 horas de reação. Na Figura 27 se encontra a simulação da cromatoplasca obtida. Observa-se que não ocorreu a reação de oxidação pois não houve mudança de R_f .

Figura 27: Cromatoplasas da reação de oxidação com KMnO_4



Nota: MP: material de partida (Fitol), P: produto da reação.

Fonte: O Autor

6. CONCLUSÕES

O desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de doenças causadas por microorganismos, vem se tornando cada vez mais necessário devido a crescente adaptação desses organismos. Os resultados bibliográficos apresentados, mostraram o grande potencial que o Fitol e seus derivados semissintéticos possui frente a diversas patologias, em sua maioria apresentando atividade antimicrobiana e anticâncer. Além de apresentar atividade antioxidante, anti-inflamatória e até mesmo atividade larvicida.

Pode-se notar que a hidrogenação do Fitol ocorreu com sucesso, porém houve a formação de subprodutos. Em contrapartida, na reação de oxidação não tivemos o mesmo sucesso. Com base nos resultados de RMN podemos observar que havia uma mistura dos estereoisômeros *E* e *Z* no material de partida. Essa observação é extremamente importante pois pode interferir em sínteses futuras. Assim se faz necessário o estudo de metodologias, investindo na purificação do material de partida, separando os estereoisômeros.

Com a intenção de aumentar o rendimento para posterior teste biológico, a reação de hidrogenação, deve ser repetida em maiores quantidades. Novas metodologias para a reação de oxidação devem ser estudadas.

O Fitol se mostra um composto bastante promissor com grande potencial cinético e atividade biológica que podem ser melhoradas através de modificações estruturais, agregando resultados nos estudos dessa extraordinária molécula.

REFERÊNCIAS

AACHOUI, Youssef *et al.* Molecular signatures of phytol-derived immunostimulants in the context of chemokine-cytokine microenvironment and enhanced immune response.

Cellular Immunology, [s. l.], v. 271, n. 2, p. 227–238, 2011. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2011.07.001>.

AACHOUI, Youssef *et al.* Synthetic adjuvants for vaccine formulations: Evaluation of new phytol derivatives in induction and persistence of specific immune response.

Cellular Immunology, [s. l.], v. 271, n. 2, p. 308–318, 2011. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2011.07.009>.

ABDEL AZIZ, Sarah M. *et al.* Antihyperglycemic Effects and Mode of Actions of Musa paradisiaca Leaf and Fruit Peel Hydroethanolic Extracts in

Nicotinamide/Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 2020, 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.1155/2020/9276343>

AIMOFUMEH, Esther; ANYASOR, Godswill; ESIABA, Ijeoma. Justicia secunda Vahl leaf fraction protects against acetaminophen-induced liver damage in rats by alleviating oxidative stress and enhancing membrane-bound phosphatase activities. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, [s. l.], v. 10, n. 11, p. 479–489, 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.4103/2221-1691.294087>

AMALRAJ, Singamoorthy *et al.* Chemical characterization, antioxidant, antibacterial and enzyme inhibitory properties of Canthium coromandelicum, a valuable source for bioactive compounds. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, [s. l.], v. 192, p. 113620, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113620>.

ANH, La Hoang *et al.* Antioxidant, anti-tyrosinase, anti- α -amylase, and cytotoxic potentials of the invasive weed andropogon virginicus. **Plants**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 1–17, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/plants10010069>

ANUCHAPREEDA, Songyot *et al.* Antileukemic cell proliferation of active compounds from kaffir lime (Citrus hystrix) leaves. **Molecules**, [s. l.], v. 25, n. 6, p. 1–16, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules25061300>

BAJPAI, Vivek K.; BAEK, Kwang Hyun; KANG, Sun Chul. Control of Salmonella in foods by using essential oils: A review. **Food Research International**, [s. l.], v. 45, n. 2, p. 722–734, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2011.04.052>.

BROWN, P. June *et al.* Diet and Refsum's disease. The determination of phytanic acid and phytol in certain foods and the application of this knowledge to the choice of suitable convenience foods for patients with Refsum's disease. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 295–305, 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.1993.tb00375.x>

CHOWDHURY, Roshni Roy; GHOSH, Swapan K. Phytol-derived novel isoprenoid immunostimulants. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 3, n. MAR, p. 1–11, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00049>

CIKOŠ, Ana-Marija *et al.* Bioprospecting of Coralline Red Alga *Amphiroa rigida* J.V. Lamouroux: Volatiles, Fatty Acids and Pigments. **Molecules**, [s. l.], v. 26, n. 3, p. 520, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26030520>

DA SILVA, Josiane Mello *et al.* The effect of the phytol-rich fraction from *Lacistema pubescens* against *Leishmania amazonensis* is mediated by mitochondrial dysfunction. **Experimental Parasitology**, [s. l.], v. 159, p. 143–150, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exppara.2015.09.009>.

DAWOOD SHAH, Muhammad; SEELAN SATHIYA SEELAN, Jaya; IQBAL, Mohammad. Phytochemical investigation and antioxidant activities of methanol extract, methanol fractions and essential oil of *Dillenia suffruticosa* leaves. **Arabian Journal of Chemistry**, [s. l.], v. 13, n. 9, p. 7170–7182, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2020.07.022>.

DEWICK, Paul M. **The Mevalonate and Deoxyxylulose Phosphate Pathways: Terpenoids and Steroids**. [S. l.: s. n.], 2003. v. 5, Disponível em: <https://doi.org/10.1002/0470846275.ch5>

ESKESEN, Arne Nørgaard; BELLE, Margrethe Astrup; BLOMFELDT, Anita. Predictors of one-year all-cause mortality and infection-related mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. **Infectious Diseases**, [s. l.], v. 50, n. 10, p. 743–748, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/23744235.2018.1470666>.

GHANEIAN, Mohammad Taghi *et al.* Antimicrobial activity , toxicity and stability of phytol as a novel surface disinfectant. **Environmental Health Engineering and Management Journal**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 13–16, 2015. Disponível em: <https://ssrn.com/abstract=2610015>

GOBBO-NETO, Leonardo; LOPES, Norberto P. Plantas medicinais: Fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, [s. l.], v. 30, n. 2, p. 374–381, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000200026>

GUTBROD, Katharina; ROMER, Jill; DÖRMANN, Peter. Phytol metabolism in plants. **Progress in Lipid Research**, [s. l.], v. 74, n. November 2018, p. 1–17, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2019.01.002>.

HÖRTENSTEINER, Stefan; KRÄUTLER, Bernhard. Chlorophyll breakdown in higher plants. **Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics**, [s. l.], v. 1807, n. 8, p. 977–988, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbabi.2010.12.007>.

HUSSEIN, Hanaa Ali *et al.* Phytochemical screening, metabolite profiling and enhanced antimicrobial activities of microalgal crude extracts in co-application with silver nanoparticle. **Bioresources and Bioprocessing**, [s. l.], v. 7, n. 1, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40643-020-00322-w>.

INOUE, Yoshihiro *et al.* Biphasic effects of geranylgeraniol, teprenone, and phytol on the growth of *Staphylococcus aureus*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 49, n. 5, p. 1770–1774, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.49.5.1770-1774.2005>

ISLAM, Muhammad Torequl *et al.* Phytol: A review of biomedical activities. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 121, n. August, p. 82–94, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.08.032>

ISLAM, Md Torequl *et al.* Phytol in a pharma-medico-stance. **Chemico-Biological Interactions**, [s. l.], v. 240, p. 60–73, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.07.010>

KANT, Kamal; LAL, Uma Ranjan; GHOSH, Manik. Antibacterial activity with bacterial growth kinetics and GC-MS studies on leaf and tuber extracts of *Arisaema tortuosum* (Wall.) schott. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, [s. l.], v. 53, n. 3, p. S280–S287, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.5530/ijper.53.3s.98>

KARTHI, Sengodan *et al.* Larvicidal Enzyme Inhibition and Repellent Activity of Red Mangrove *Rhizophora mucronata* (Lam.) Leaf Extracts and Their Biomolecules against Three Medically Challenging Arthropod Vectors. **Molecules**, [s. l.], v. 25, n. 17, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules25173844>

KHENTOUL, Halima *et al.* Chemical constituents and HRESI-MS analysis of an Algerian endemic plant - *Verbascum atlanticum* batt. - extracts and their antioxidant activity. **Natural Product Research**, [s. l.], v. 34, n. 20, p. 3008–3012, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1602829>.

KHOURY, Marianne El *et al.* Malva pseudolavatera Leaf Extract Promotes ROS Induction Leading to Apoptosis in Acute Myeloid Leukemia Cells In Vitro. [s. l.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers12020435>

KIM, Chul Woo *et al.* Activation of Caspase-9/3 and Inhibition of Epithelial Mesenchymal Transition are Critically Involved in Antitumor Effect of Phytol in Hepatocellular Carcinoma Cells. **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 29, n. 7, p. 1026–1031, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ptr.5342>

KUMAR, Sanjay *et al.* Phytochemical Investigation and Antimicrobial Characterization of High Altitude medicinal plant *Rhododendron arboreum* Smith from Uttarakhand Himalaya. **Journal of Physics: Conference Series**, [s. l.], v. 1531, n. 1, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1531/1/012114>

LIM, So Yon *et al.* Phytol-based novel adjuvants in vaccine formulation: I. assessment of safety and efficacy during stimulation of humoral and cell-mediated immune responses. **Journal of Immune Based Therapies and Vaccines**, [s. l.], v. 4, p. 1–11, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1476-8518-4-6>

MAINASARA, Muhammad Murtala *et al.* Secondary Metabolites, Antioxidant, and Antiproliferative Activities of *Dioscorea bulbifera* Leaf Collected from Endau Rompin, Johor, Malaysia. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 2021, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2021/8826986>

- MOHD-SALLEH, Siti Farhanah *et al.* Phytochemical Screening and Cytotoxic Effects of Crude Extracts of Pereskia Bleo Leaves. **Journal of Herbs, Spices and Medicinal Plants**, [s. l.], v. 26, n. 3, p. 291–302, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10496475.2020.1729287>.
- NAFIS, Ahmed *et al.* A comparative study of the in vitro antimicrobial and synergistic effect of essential oils from laurus nobilis l. And prunus armeniaca l. from Morocco with antimicrobial drugs: New approach for health promoting products. **Antibiotics**, [s. l.], v. 9, n. 4, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040140>
- NAKANISHI, Tomonori *et al.* Novel immunomodulatory effects of phytanic acid and its related substances in mice. **Journal of Functional Foods**, [s. l.], v. 21, p. 283–289, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2015.12.028>.
- NGUYEN, Ngoc Hong *et al.* Potential antimicrobial and anticancer activities of an ethanol extract from bouea macrophylla. **Molecules**, [s. l.], v. 25, n. 8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules25081996>
- NITYASREE, B. R. *et al.* Effect of solanum lycopersicum leaf extracts against larvicidal activity of aedes aegypti L. **Biomedicine (India)**, [s. l.], v. 40, n. 4, p. 467–473, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.51248/.v40i4.321>
- NOKHALA, Ahmed *et al.* Investigation of α -glucosidase inhibitory metabolites from Tetracera scandens leaves by GC–MS metabolite profiling and docking studies. **Biomolecules**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 1–17, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom10020287>
- OKUR, Mehmet Evren *et al.* In Vivo Wound Healing and In Vitro Anti-Inflammatory Activity Evaluation of Phlomis russeliana Extract Gel Formulations. **Molecules (Basel, Switzerland)**, [s. l.], v. 25, n. 11, p. 1–17, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules25112695>
- PEJIN, B. *et al.* Further in vitro evaluation of antiradical and antimicrobial activities of phytol. **Natural Product Research**, [s. l.], v. 28, n. 6, p. 372–376, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14786419.2013.869692>
- PEJIN, Boris *et al.* In vitro anti-quorum sensing activity of phytol. **Natural Product Research**, [s. l.], v. 29, n. 4, p. 374–377, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14786419.2014.945088>

RYU, Kwon Ryeol *et al.* Anti-scratching behavioral effect of the essential oil and phytol isolated from artemisia princeps pamp. in mice. **Planta Medica**, [s. l.], v. 77, n. 1, p. 22–26, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250119>

SADIQ, Abdul *et al.* Treating Hyperglycemia From Eryngium caeruleum M. Bieb: In-vitro α -Glucosidase, Antioxidant, in-vivo Antidiabetic and Molecular Docking-Based Approaches. **Frontiers in Chemistry**, [s. l.], v. 8, n. November, p. 1–19, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.558641>

SAHA, Mandira; BANDYOPADHYAY, P. K. In vivo and in vitro antimicrobial activity of phytol, a diterpene molecule, isolated and characterized from Adhatoda vasica Nees. (Acanthaceae), to control severe bacterial disease of ornamental fish, Carassius auratus, caused by Bacillus licheniformis P. **Microbial Pathogenesis**, [s. l.], v. 141, n. November 2018, p. 103977, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.103977>.

SAIKIA, Dharmendra *et al.* Antitubercular potential of some semisynthetic analogues of phytol. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 508–512, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.11.107>.

SAKILAN, J M; DEMAYO, C G; OPANASOPIT, P. Phytochemical Analysis and Determination of Antimicrobial, Antioxidant and Anticancer Activity of the Leaf Ethanolic Extracts of Piper Sarmentosum Roxb. in Lapuyan Zamboanga Del Sur, Philippines. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, [s. l.], v. 10, n. 12, p. 5715, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10>.

SANTOS, Camila Carolina de Menezes Patrício *et al.* Antinociceptive and Antioxidant Activities of Phytol In Vivo and In Vitro Models . **Neuroscience Journal**, [s. l.], v. 2013, p. 1–9, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2013/949452>

SATÔ, Kikumasa; Yoshie Kurihama. Synthesis of Vitamine E (alfa-tocoferol) .pdf. **Química Orgânica Sintética**, [s. l.], v. 20, n. 9, p. 824–836, 1962.

SENTHILKUMAR, C. S.; KUMAR, M. Suresh; PANDIAN, M. Rajasekara. In vitro antibacterial activity of crude leaf extracts from *Tecoma Stans* (L) juss. et kunth, *Coleus Forskohlii* and *Pogostemon Patchouli* against human pathogenic bacteria. **International Journal of PharmTech Research**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 438–442, 2010. Disponível em: [https://sphinxesai.com/sphinxsaivol_2no.1/pharmtech_vol_2no.1/PharmTech_Vol_2No.1PDF/PT=69%20\(438-442\).pdf](https://sphinxesai.com/sphinxsaivol_2no.1/pharmtech_vol_2no.1/PharmTech_Vol_2No.1PDF/PT=69%20(438-442).pdf)

SEYEDAN, Atefehalsadat *et al.* *Cynometra cauliflora* Linn. Attenuates metabolic abnormalities in high-fat diet-induced obese mice. **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 236, n. September 2018, p. 173–182, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.03.001>.

UPADHYAY, Harish C. *et al.* Phytol derivatives as drug resistance reversal agents. **ChemMedChem**, [s. l.], v. 9, n. 8, p. 1860–1868, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cmdc.201402027>

WARDANA, Taufik Adhi Prasetya *et al.* Phytochemical analysis of agarwood (*Gyrinops versteegii* (Gilg.) Domke) leaves extracts as anticancer using GC-MS. **AIP Conference Proceedings**, [s. l.], v. 2194, n. December, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1063/1.5139868>

WHO. Global Health Observatory (GHO) data. 2018. Disponível em: http://www.who.int/gho/neglected_diseases/leishmaniasis/en/. Acesso em: 04/04/2019.

YUSOFF, Siti Fairuz *et al.* Antifungal activity and phytochemical screening of *vernonia amygdalina* extract against *botrytis cinerea* causing gray mold disease on tomato fruits. **Biology**, [s. l.], v. 9, n. 9, p. 1–14, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biology9090286>