

SÍNTESE E AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DE NOVOS COMPOSTOS A PARTIR DA REAÇÃO DE AMIDAS BROMADAS DERIVADAS DE AROILACETONITRILAS COM AMINAS

Júlia Rossi Mantovani (IC) e Manuel Salustiano Almeida Saavedra (Orientador)

Apoio: PIBIC Mackenzie

RESUMO

O objetivo dessa pesquisa foi sintetizar e avaliar novas moléculas com rotas de síntese específicas e com alvos diferentes dos atualmente utilizados nos antibióticos do mercado que são objeto de resistência bacteriana. É um estudo feito na Pequena Empresa Neguebe Química & Biológica SA (parceria da Empresa Hebron Farmacêutica SA com a Universidade Presbiteriana Mackenzie). O estudo partiu da reação de amidas bromadas obtidas a partir da furoilacetonitrila e benzoilacetonitrila com aminas, considerando o relato na literatura que átomos de halogênio no anel aromático e na cadeia lateral de compostos orgânicos aumenta sua atividade antimicrobiana. Para isso, as aroilacetonitrilas obtidas pela reação dos ésteres com acetonitrila em meio básico sofreram bromação para que as amidas bromadas fossem formadas e pudessem sofrer uma última reação com grupos alqui- e arilaminos para substituição do halogênio, sendo realizadas as sínteses orgânicas de: esterificação, adição-eliminação, bromação e substituição via SN_2 . Para todos os processos, foram realizados espectros de massa para caracterizar o composto final 3-(furan-2-il)-2-[[furan-2-il]metil]amino}-3-oxopropanamida, derivado da furoilacetonitrila, e sua estrutura foi comprovada no pico de m/z: 249,14 Dalton. Os compostos 2-[[furan-2-il]metil]amino}-3-oxo-3-fenilpropanamida, 2-bromo-3-oxo-3-fenilpropanamida e 2-bromo-3-(furan-2-il)-3-oxopropanamida foram enviados para análise e formação de espectros de massa e RMN- 1H , porém os resultados não foram entregues até a confecção deste relatório.

Palavras-chave: Amidas bromadas. Aroilacetonitrila. Antimicrobianos.

ABSTRACT

The objective of this research was to synthesize and evaluate new molecules with specific synthesis routes and with targets different from those currently used in antibiotics on the market that are subject to bacterial resistance. It is a study done at the Pequena Empresa Neguebe Química & Biológica SA (a partnership between Empresa Hebron Farmacêutica SA and Universidade Presbiteriana Mackenzie). The study started from the reaction of brominated amides obtained from furoylacetonitrile and benzoylacetonitrile with amines, considering the report in the literature that halogen atoms in the aromatic ring and in the side chain of organic compounds increases their antimicrobial activity. For this, the aroylacetonitriles obtained by the reaction of esters with acetonitrile in basic environment underwent bromination so that the brominated amides were formed and could undergo a final reaction with alkyl- and arylamino groups for halogen substitution, and organic syntheses were performed: esterification, nucleophilic addition, bromination and SN_2 substitution. For all processes, mass spectrum were performed to characterize the final compound 3-(furan-2-yl)-2-[[furan-2-yl)methyl]amino}-3-oxopropanamide, derived from furoylacetonitrile, and its structure was proven at peak 249.14 Dalton. The compounds 2-[[furan-2-yl)methyl]amino}-3-oxo-3-phenylpropanamide, 2-bromo-3-oxo-3-phenylpropanamide, and 2-bromo-3-(furan-2-yl)-3-oxopropanamide were submitted for analysis and formation of mass spectra and H-NMR, but the results were not delivered until the writing of this report.

Keywords: Brominated amides. Aroylacetonitrile. Antimicrobial.

1. INTRODUÇÃO

Antimicrobianos são compostos produzidos por microrganismos que possuem atividade bactericida, destruindo a bactéria por meio da inibição de reações vitais ou da destruição da parede bacteriana, ou bacteriostática, inibindo a proliferação das bactérias patógenas (ANVISA, 2001).

A resistência bacteriana é consequência inevitável e irreversível da habilidade dessas bactérias de se adaptarem ao meio, estando diretamente ligada ao uso indiscriminado de antimicrobianos, que aumentam a pressão seletiva e a oportunidade de exposição da bactéria, facilitando o desenvolvimento de mecanismos de resistência (SANTOS, 2004). Esse problema é considerado um dos maiores riscos para a saúde pública no século XXI, estimando-se que há cerca de 700 mil mortes por ano consequentes dessas mutações (OMS, 2020).

Em 2021, estudos afirmaram que os antimicrobianos foram prescritos em 59% dos casos de internação por COVID-19, independente da presença de infecção bacteriana (WEI, W. *et al*, 2020). Além disso, a Organização Mundial da Saúde atestou em 2018 que o Brasil estava em 17º lugar em consumo de antimicrobianos, assumindo liderança nas Américas Central, Norte e Sul e na Europa (OMS, 2018) e o Conselho Federal de Farmácia realizou uma pesquisa que afirmou que 77% dos brasileiros se automedicam (CFF, 2019), um dos principais fatores que desencadeiam a resistência bacteriana.

Uma das grandes causas para o uso indiscriminado dos antimicrobianos é a falta de informações e orientações para o paciente, que tende a suspender o tratamento ao primeiro sinal de melhora apresentado e a não administrar o medicamento no horário certo (DEL FIOLE *et al*, 2010).

Diversas áreas da sociedade são afetadas em decorrência da resistência microbiana, como, por exemplo, os hospitais, tendo em vista que pacientes podem demandar maior tempo de internação ou outros tratamentos mais caros. Outro grande problema é o uso indiscriminado de antibióticos para a melhora do desempenho de animais de produção, que aumenta a probabilidade de microrganismos resistentes e, ainda, faz com que bactérias da flora intestinal humana desenvolvam resistência devido a alimentação com as carnes e derivados dos animais que passaram por longos tratamentos com antimicrobianos (BATALHA, 2019).

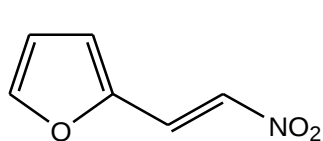
Assim, desenvolver e sintetizar novas alternativas de antimicrobianos com maior potência e que atuem de forma mais seletiva torna-se importante para que a resistência microbiana não cresça tão rápido e para que os efeitos colaterais nocivos causados pela maioria dos antimicrobianos convencionais diminuam.

Esse projeto teve como objetivo buscar novas rotas de síntese para a produção de moléculas que fossem alternativas seguras, eficazes e com custo reduzido para atuar no enfrentamento de infecções bacterianas baseando-se nos trabalhos desenvolvidos anteriormente pelos pesquisadores da Pequena Empresa Neguebe Química & Biológica SA.

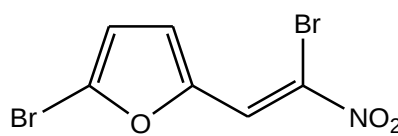
2. REFERENCIAL TEÓRICO

Na literatura Castanedo *et al* (2002) e Olazabal *et al* (2002) relatam que átomos de halogênios adicionados ao anel aromático ou na cadeia lateral de compostos orgânicos aumenta a atividade antimicrobiana destes. Os autores citados fizeram pesquisas com o 2-(2-nitrovinil)furano e 2-bromo-2-nitrovinil)furano e comprovaram que o composto bromado possui uma ação mais potente contra fungos e bactérias em comparação com a outra molécula, resultado que foi considerado nesse projeto que teve como objetivo desenvolver novos compostos que apresentassem, na mesma estrutura, mais de um dos átomos com propriedades antimicrobianas.

Figura 1: Estrutura dos compostos furânicos com ação antimicrobiana



2-(2-nitrovinil)furano



2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinil)furano

Fonte: CASTANEDO et al, 2002; OLAZABAL et al, 2002

O composto 2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinil)furano demonstrou potente ação contra bactérias e fungos selvagens na determinação da Concentração Inibitória Mínima ($\mu\text{g/mL}$), com resultados mostrados na tabela 1.

Tabela1: Resultados da determinação da Concentração Inibitória Mínima ($\mu\text{g/mL}$) do composto 2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinil)furano em termos de CIM 50 e CIM 90 frente as cepas selvagens de bactérias e fungos.

Micro-organismos	CIM 50($\mu\text{g/mL}$)	CIM 90($\mu\text{g/mL}$)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7,84	14,97
<i>Escherichia coli</i>	7,53	15,26
<i>Enterobacter spp</i>	5,30	17,16
<i>Klebsiella spp</i>	10,99	21,34
<i>Proteus mirabilis</i>	9,36	25,15
<i>Salmonella typhimurium</i>	7,43	17,68

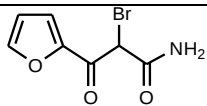
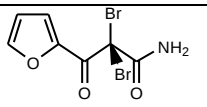
<i>Staphylococcus aureus</i>	5,91	12,94
<i>Bacillus subtilis</i>	2,27	5,08
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,99	4,55
<i>Candida albicans</i>	3,11	7,95
<i>Candida parasilosis</i>	3,56	6,93
<i>Candida krusei</i>	1,92	2,84

Fonte: CASTANEDO et al., 2002; OLAZABAL et al., 2002

Além disso, a literatura atesta as propriedades antimicrobianas de amidas substituídas derivadas do ácido cinâmico (NARASIMHAN et al., 2004), sendo que 17 compostos foram testados contra cinco microrganismos, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Bacillus subtilis*, e os halogenados apresentaram os resultados mais notáveis, com valores entre 2,25 e 2,69 do log (1/MIC) μgMmL^{-1} demonstrando potencial para aplicações práticas, como intermediários para síntese de novos antimicrobianos.

Assim, o projeto é iniciado com a síntese de aroilacetonitrilas seguido pela bromação delas, levando em consideração os bons resultados antimicrobianos obtidos com amidas bromadas da furoilacetonitrila (ESTRADA et al., 2014; GONZÁLEZ-DIAZ et al., 2005; ALMEIDA, 1995), apresentados na tabela abaixo.

Tabela 2: Resultados da determinação da Concentração Inibitória Mínima ($\mu\text{g/mL}$) das amidas bromadas.

Compostos	Concentração Inibitória Mínima ($\mu\text{g/mL}$)			
	<i>E. coli</i>	<i>St. aureus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
	ATCC 25922	ATCC 25923	ATCC 27853	ATCC 10231
	12,5	25	6,25	6,25
	100	200	50	6,25

Fonte: ESTRADA et al., 2014; GONZÁLEZ-DIAZ et al., 2005; ALMEIDA, 1995.

O grupo amida combinado com átomos de bromo e anéis aromáticos com grupos hidroxila, metoxila e nitro aumenta o potencial antimicrobiano das moléculas. Portanto, as amidas bromadas sintetizadas a partir de aroilacetonitrilas podem servir como matérias-primas para a síntese de compostos não relatados na literatura que possam deter grande

potencial antimicrobiano, atendendo à presença nas novas moléculas do grupo amida, de átomos de bromo e anéis aromáticos com grupos hidroxilas, metoxilas e nitro.

A proposta do projeto é sintetizar moléculas com grupos que possam aumentar a potencialidade antimicrobiana dos compostos, considerando que uma mesma molécula seria sintetizada com todos os grupos citados anteriormente, provavelmente aumentando a potência antimicrobiana dela.

3. METODOLOGIA

3.1. TIPO DE ESTUDO

Estudo experimental.

3.2. LOCAL DE ESTUDO E PERÍODO

O projeto foi realizado na Pequena Empresa Neguebe SA, parceria entre a Hebron Farmacêutica SA com a Universidade Presbiteriana Mackenzie, localizada na Universidade do Campus Higienópolis. As sínteses foram realizadas a partir do dia 1 de setembro de 2021 até o dia 15 de junho de 2022.

3.3. DESCRIÇÃO DAS ETAPAS DO ESTUDO

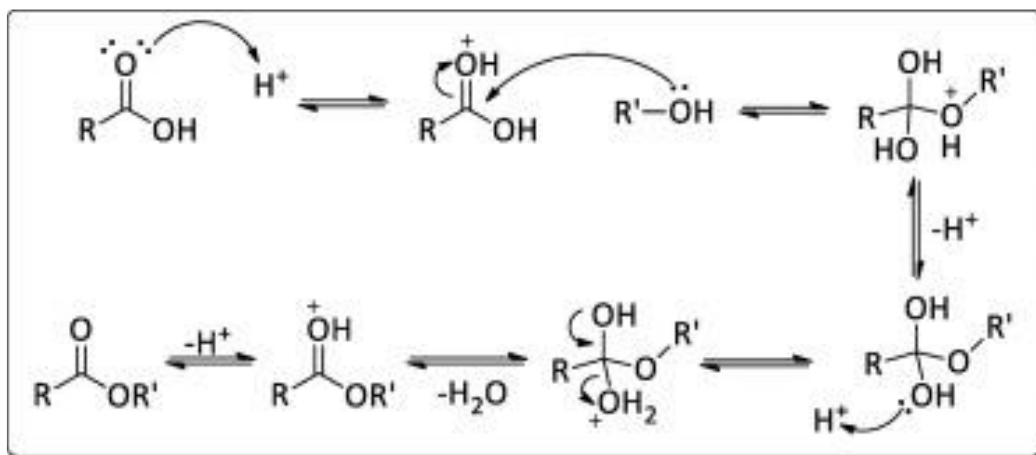
A seleção das moléculas de partida foi feita por meio das estruturas das aroilacetonitrilas substituídas, derivadas dos ácidos aromáticos com diversos substituintes no anel aromático.

Essas aroilacetonitrilas foram transformadas em amidas bromadas empregando o peróxido de benzoíla como catalisador e clorofórmio como solvente. As amidas desenhadas podem apresentar potência antimicrobiana similar à amida da furoilacetonitrila. Ainda, o átomo de bromo possivelmente pode ser substituído por alcinos, aminas, tióis e outros nucleófilos que fornecerão diferentes tipos de derivados.

Neste projeto, foram utilizados derivados do ácido benzóico e do ácido furóico para alcançar as amidas bromadas com alto potencial antimicrobiano.

A primeira reação foi a obtenção dos ésteres pela esterificação de Fischer. Para o ácido benzoico: 0,4 mol (correspondente a 49g) de ácido, 200mL de etanol e 48mL de ácido sulfúrico foram adicionados a um balão de 500mL com agitação manual, onde foram colocadas 3 pedras de ebulição e sofreu refluxo por 6 horas. Uma observação importante é que o ácido sulfúrico foi adicionado a 10mL por vez, já que é uma reação muito exotérmica. Para o ácido furoico, o mesmo procedimento foi seguido, utilizando 0,4 mol de ácido furoico (correspondente a 44,83g) e as mesmas quantidades de etanol e ácido sulfúrico.

Figura 2: Mecanismo geral da esterificação de Fischer



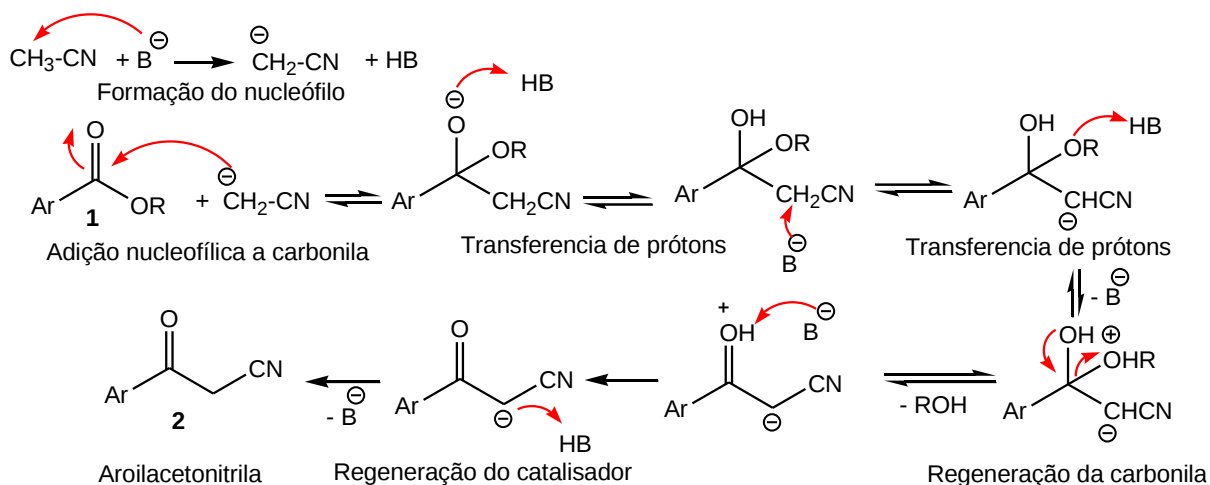
Fonte: CAVALCANTE *et al.*, 2015

Em seguida, os ésteres benzoato de etila e furoato de etila formados foram extraídos com 80mL de éter etílico em funis de separação, que foram agitados 3 vezes, sempre abrindo a válvula para retirar a pressão. Ao separar as soluções em 2 fases, a água com álcool foi retirada dos funis e o processo foi repetido 3 vezes. O líquido foi enxaguado com 200mL de água pura, seguindo o mesmo procedimento, retirando 100mL por vez e foi repetido com 100mL de água adicionada de bicarbonato de sódio. A fase etérea foi seca com Na_2SO_4 anidro, o solvente foi destilado a vácuo e o éster foi obtido por destilação a pressão reduzida.

A segunda reação foi a síntese da benzoílacetonitrila (BAN) e furoilacetonitrila (FAN). Para o BAN, num balão em condições anidras com corrente de argônio, foi adicionado 58g de benzoato de etila, 150mL de tolueno e 27,6g de sódio, enquanto 80mL de tolueno e 128mL de acetonitrila eram gotejadas na reação. Para o FAN, 53,2g de furoato de etila, 150mL de tolueno e 27,6g de sódio foram adicionados a um balão em condições anidras com corrente de argônio e 80mL de tolueno misturado a 128mL de acetonitrila foram gotejadas na reação. A mistura foi agitada por 4 horas em banho de glicerina a $90^\circ C$.

O mecanismo da reação para a formação de aroilacetonitrila está na imagem a seguir.

Figura 3: Mecanismo de formação das aroilacetonnitrilas.



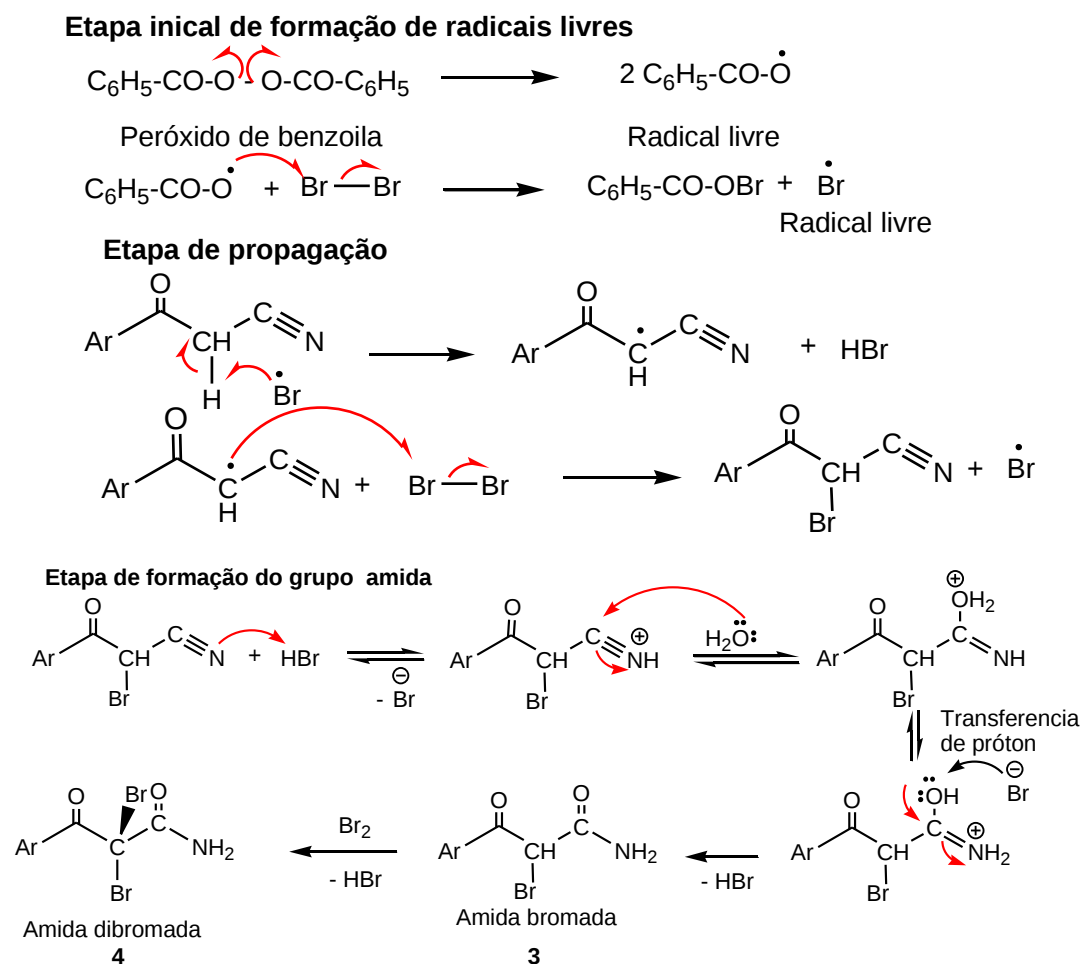
Fonte: Arquivo Pessoal.

Ao final da reação o sólido formado foi dissolvido em água, o tolueno foi separado da solução em um funil de separação, a seguir a solução foi colocada em banho de gelo e foi acidificada até a precipitação completa dos aroilacetonnitrilas, os quais foram filtrados a vácuo, lavados duas vezes com água e uma vez com etanol

A terceira reação foi a síntese da amida bromada por meio da reação de bromação. Para o BAN: 0,01 mol de BAN (correspondente a 1,45g), 20mL de clorofórmio e 2 espátulas de peróxido de benzoíla foram adicionados a um balão com agitação com peixinho, enquanto 0,01 mol de bromo (correspondente a 0,5mL) e 20mL de clorofórmio foram gotejados na solução. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e depois agitada com corrente de ar até a secagem do produto. Para o FAN: 0,02 mol de FAN (correspondente a 2,7g), 20mL de clorofórmio e 1 espátula de peróxido de benzoíla foram adicionados a um balão com agitação com peixinho, enquanto 0,02 mol de bromo (correspondente a 1mL) e 20mL de clorofórmio foram gotejados na solução. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e depois foi passada corrente de ar até a secagem do produto. Uma cromatografia de camada delgada (CDD) foi realizada com os dois compostos para comprovar a pureza.

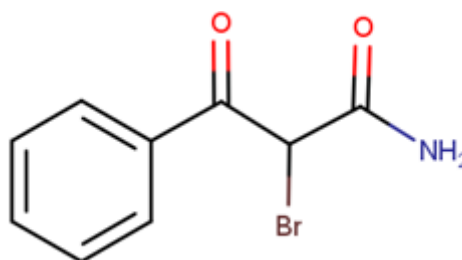
Os produtos obtidos foram o 2-bromo-3-oxo-3-fenilpropanamida, para o BAN, que foi nomeado J3 para facilitar identificação, e 2-bromo-3-(furan-2-il)-3-oxopropanamida, para o FAN, que foi nomeado J2.

Figura 4: Mecanismo de formação das amidas bromadas a partir de aroilacetonitrilas.



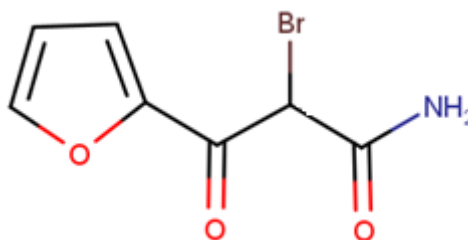
Fonte: Arquivo Pessoal.

Figura 5: Fórmula estrutural do 2-bromo-3-oxo-3-fenilpropanamida.



Fonte: Arquivo Pessoal.

Figura 6: Fórmula estrutural do 2-bromo-3-(furan-2-il)-3-oxopropanamida.



Fonte: Arquivo Pessoal.

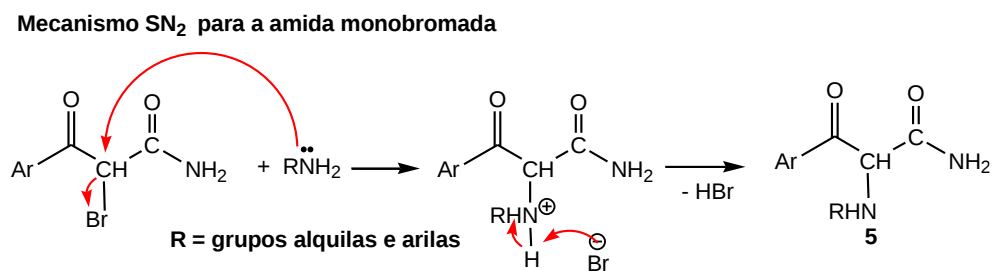
Houve necessidade de recristalização do J3 com etanol para que pudesse ser filtrado com lavagem de etanol em sistema de kitassato e funil de Buchner de vidro com placa porosa. A cromatografia de camada delgada foi realizada e a pureza foi verificada. O rendimento da reação foi de 19,5%.

O produto J2 foi purificado com 1 espátula de carvão ativado e etanol em manta de aquecimento. Foi feita cromatografia de camada delgada para comprovar pureza e o composto foi filtrado em sistema de kitassato e funil de Buchner de vidro com placa porosa. O rendimento da reação foi de 4,8%.

A quarta reação foi a aminação dos produtos para formação das amidas de altas potencialidades antimicrobianas. Para o J3: em balão de 50mL, foi adicionado 0,001 mol de 2-bromo-3-oxo-3-fenilpropanamida (correspondente a 0,24g), 0,001 mol de furfurilamina (correspondente a 0,088mL) e 10mL de etanol com condensador de bolas com passagem de água. A solução foi aquecida em banho-maria e foram contadas 2 horas de refluxo. Para o J2: em balão de 50mL foi adicionado 0,001 mol de 2-bromo-3-(furan-2-il)-3-oxopropanamida (correspondente a 0,231g), 0,001 mol de furfurilamina (correspondente a 0,088mL) e 10mL de etanol com condensador de bolas com passagem de água. A solução foi aquecida em banho-maria e deixada por 2 horas em refluxo. Foi feita uma cromatografia de camada delgada para verificar pureza dos compostos.

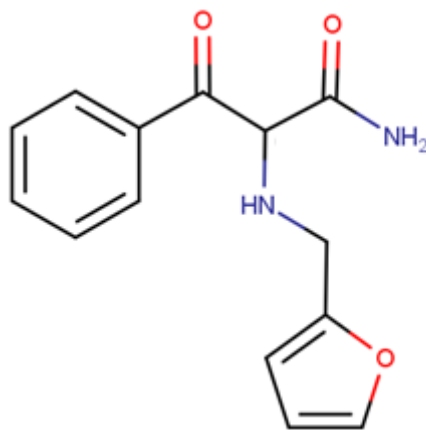
Os produtos obtidos foram o 2-[[furan-2-il]metil]amino}-3-oxo-3-fenilpropanamida, para o BAN, nomeado J3A para facilitar identificação, e 3-(furan-2-il)-2-[[furan-2-il]metil]amino}-3-oxopropanamida, para o FAN, nomeado J2A.

Figura 7: Mecanismo de formação das novas amidas com grupos alqui- e arilaminos como substituintes.



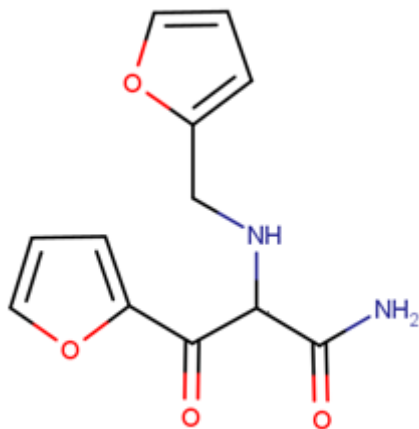
Fonte: Arquivo Pessoal.

Figura 8: Fórmula estrutural do 2-[[furan-2-il]metil]amino}-3-oxo-3-fenilpropanamida.



Fonte: Arquivo Pessoal.

Figura 9: Fórmula estrutural do 3-(furan-2-il)-2-[[furan-2-il]metil]amino}-3-oxopropanamida.



Fonte: Arquivo Pessoal.

A recristalização foi realizada com etanol e necessitou de rotoevaporação pois não houve formação de precipitado no produto J3A. Para o J2A, foi necessária recristalização na manta de aquecimento com diluição em etanol para purificar o composto.

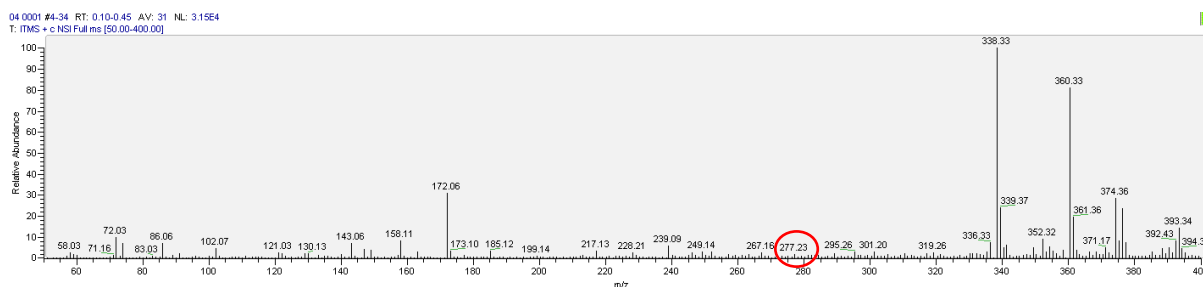
4. RESULTADO E DISCUSSÃO

Amostras das moléculas foram enviadas para o setor responsável pelos espectros de massa e RMN- H^1 .

Deve-se considerar que o espectro de massa foi feito pelo equipamento LTQ-XL Thermo Scientific, com fonte de ionização ESI(+)/ESI(-), sob temperatura de 300°C, força de colisão 20 eV, vazão de injeção 5 μ L/min, voltagem Electrospray de 4,5kV, voltagem capilar de 28 V e voltagem Tube Lens de 60 V. Esses dados interferem diretamente no resultado obtido.

A massa molar do composto 3-(furan-2-il)-2-[[furan-2-il)metil]amino]-3-oxopropanamida é 248,1 e seu espectro de massa (Figura 10) apresentou seu íon molecular no pico 249,14 Dalton. Essa diferença pode ser considerada devido a possíveis impurezas contidas no composto, que deixam as análises prejudicadas e menos precisas. O pico que identifica a molécula está demonstrado em vermelho na figura 10.

Figura 10: Espectro de massa do 3-(furan-2-il)-2-[[furan-2-il)metil]amino]-3-oxopropanamida.



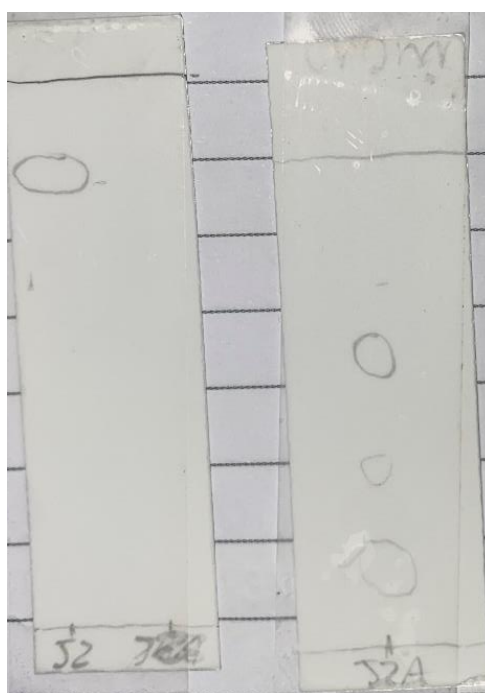
Fonte: Arquivo Pessoal

Os diversos outros picos encontrados na espectroscopia podem ter sido formados por a fragmentação do composto 3-(furan-2-il)-2-[[furan-2-il)metil]amino]-3-oxopropanamida.

A molécula 2-[[furan-2-il)metil]amino]-3-oxo-3-fenilpropanamida não foi enviada para desenvolvimento de espectros pois houve contaminação visível com óleo em todas as tentativas de síntese do produto, impossibilitando análise precisa. Além disso, as moléculas do 2-bromo-3-(furan-2-il)-3-oxopropanamida e 2-bromo-3-oxo-3-fenilpropanamida foram enviadas ao setor responsável pela formação de espectros, mas os resultados não foram entregues até o momento de confecção deste relatório e estarão presentes na XVIII Jornada de Iniciação Científica.

Ainda que os outros espectros não estejam presentes, o cálculo de fator de retenção das cromatografias de camada delgada (CDD) foi feito para todas as reações deste projeto. O fator de retenção (R_F) é um parâmetro definido pela razão entre a distância percorrida pela “mancha” do composto e a distância percorrida pela fase móvel. Esse cálculo torna-se importante pois é por meio dele que podemos verificar se há impurezas no composto estudado.

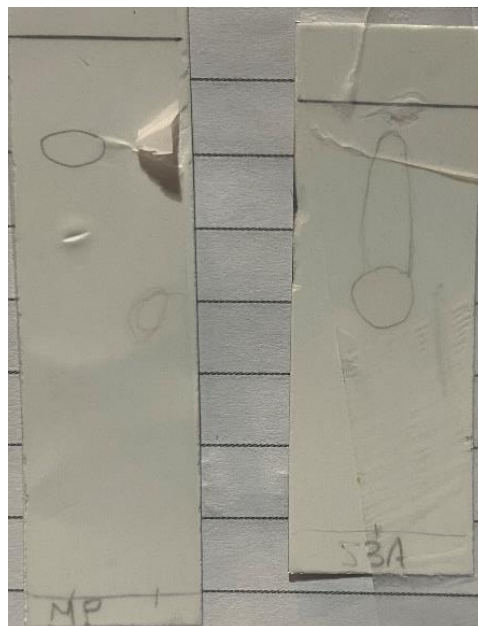
Figura 11: Cromatografia de camada delgada do 2-bromo-3-(furan-2-il)-3-oxopropanamida (J2) e do 3-(furan-2-il)-2-[[furan-2-il]metil]amino}-3-oxopropanamida (J2A) com fase móvel sendo tolueno acetato de etila na proporção 7:3.



Fonte: Arquivo Pessoal.

O fator de retenção do 2-bromo-3-(furan-2-il)-3-oxopropanamida foi de 0,859 e o do 3-(furan-2-il)-2-[[furan-2-il]metil]amino}-3-oxopropanamida foi de 0,627.

Figura 12: Cromatografia de camada delgada do 2-bromo-3-oxo-3-fenilpropanamida (MP) e do 2-[[furan-2-il]metil]amino}-3-oxo-3-fenilpropanamida (J3A)



Fonte: Arquivo Pessoal.

O fator de retenção do 2-bromo-3-oxo-3-fenilpropanamida foi de 0,836 e o do 2-{{(furan-2-il)metil}amino}-3-oxo-3-fenilpropanamida foi de 0,936, devendo-se considerar que o composto final (J3A) está contaminada com óleo/resina.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As reações de esterificação a partir dos ácidos benzoico e furoico forneceram os correspondentes ésteres: benzoato de etila e furoato de etila e a partir deles, foram sintetizadas a benzoilacetonitrila e a furoilacetonitrila.

A partir das aroilacetonitrilas foram sintetizadas as amidas bromadas para servirem como matéria-prima para a obtenção dos compostos aminados como produto final deste trabalho os quais foram enviadas para a caracterização estrutural por médio dos espectros de massa e RMN-¹H.

Para a conclusão do projeto seriam necessárias as análises espectroscópicas das matérias-primas, sua re-purificação em caso de necessidade, além dos testes antimicrobianos “*in vitro*” dos compostos obtidos. Ainda, esse estudo limitou-se por não ter sido possível uma caracterização do composto 2-{{(furan-2-il)metil}amino}-3-oxo-3-fenilpropanamida em razão da contaminação com óleo que não pôde ser separada por coluna cromatográfica devido ao baixo rendimento da reação.

6. REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consenso sobre o uso racional de antimicrobianos. Ministério da Saúde. 2001. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd08_03.pdf Acesso em 01 de agosto de 2022
- ALMEIDA, M.S. Tesis de doctorado. Centro de Bioactivos Químicos. Universidad Central de las Villas. Cuba. 1995. Acesso em 01 de agosto de 2022.
- CASTANEDO, N.R., et al. *Preparation of 2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinyl)-furan and its use as microcide*. European Patent 0678516 A1: 27.11.2002 Centro de Bioactivos Químicos Universidad Central de Las Villas, Santa Clara, Cuba. 2002. Acesso em 01 de agosto de 2022.
- CAVALCANTE, Phelipe Matheus Moraes; SILVA, Renato Luiz da; FREITAS, Jucleiton José Rufino de; FREITAS, Juliano Carlo Rufino de; FREITAS FILHO, João Rufino de. Proposta de preparação e caracterização de ésteres: um experimento de análise orgânica na graduação. *Educación Química*. v.26 p.319-329. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eq.2015.07.003>
- CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). *Quase metade dos brasileiros que usaram medicamentos nos últimos seis meses se automedicou até uma vez por mês*. 2019. Disponível em: <https://www.cff.org.br/noticia.php?id=5267> Acesso em 05 de agosto de 2022
- DEL FIOLE, F. et al. Perfil de prescrições e uso de antibióticos em infecções comunitárias. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 43, n. 01, p. 68-72, 2010.
- ESTRADA, O., CARVAJAL, A., RUBIO, P., FUENTES, I., AREAN, M., ALMEIDA, M. & BARRIOS, V. 2014. *Efecto in vitro de la acetamida furánica bromada sobre aislados de Salmonella enterica de aves*. **Rev Mex Cienc Pecu** [Online], 5. Available: <http://www.tecnicapecuaria.org.mx/publicaciones/publicacion04.php?IdPublicacion=1313>. Acesso em 05 de agosto de 2022
- GONZÁLEZ-DÍAZ, Humberto; TORRES-GÓMEZ, Luis A.; GUEVARA, Yaima; ALMEIDA, Manuel S.; MOLINA, Reinaldo; CASTAÑEDO, Nilo; SANTANA, Lourdes; URIARTE, Eugenio. *Markovian chemicals “in silico” design (MARCH-INSIDE), a promising approach for computer-aided molecular design III: 2.5D índices for the discovery of antibacterials*. **J Mol Model** (2005) 11: 116–123. Acesso em 10 de agosto de 2022
- NARASIMHAN, B., et al. Esters, amides and substituted derivatives of cinnamic acid: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 39 (2004), p: 827-834. Acesso em 01 de agosto de 2022

OLAZÁBAL, M.E., *et al.* *Method of obtaining 2-(2-nitrovinyl)-furan and the use thereof as a coccidiostatic.* (WO 2003051858) 2002. Centro de Bioactivos Químicos Universidad Central de Las Villas, Santa Clara, Cuba. Acesso em 02 de agosto de 2022

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). *Resistência microbiana: saiba o que é e como evitar.* 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/resistencia-microbiana-saiba-o-que-e-e-como-evitar#> Acesso em 06 de agosto de 2022

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). *Relatório sobre Vigilância no Consumo de Antibióticos.* 2018. Acesso em 05 de agosto de 2022

SANTOS, Neusa de Queiroz. *A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar.* 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072004000500007> Acesso em 10 de agosto de 2022

BATALHA, Elisa. Antibióticos sob ameaça. *Radis FioCruz.* 2019. Disponível em: <https://radis.ensp.fiocruz.br/index.php/home/reportagem/antibioticos-sob-ameaca>

Wei, W. *et al.* Limited Role for Antibiotics in COVID-19: Scarce Evidence of Bacterial Coinfection, Disponível em SSRN 3622388, 2020.

Contatos: ju.mantovani@gmail.com (aluno) e manuel.saavedra@mackenzie.br (orientador).