



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE

CURSO DE BACARELADO EM FARMÁCIA

JANINE SIQUEIRA NUNES

**APLICAÇÃO DA *AMBERLYST-15* NA REAÇÃO DE PER-O-ACETILAÇÃO DO
1,2:3,4-DI-ISOPROPILIDENO- α -D-GALACTOPIRANOSE E ESTUDO *IN SILICO***

CUITÉ – PB

2020

JANINE SIQUEIRA NUNES

**APLICAÇÃO DA *AMBERLYST-15* NA REAÇÃO DE PER-O-ACETILAÇÃO DO
1,2:3,4-DI-ISOPROPILIDENO- α -D-GALACTOPIRANOSE E ESTUDO *IN SILICO***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Farmácia da
Universidade Federal de Campina Grande, Centro
de Educação e Saúde, *Campus Cuité*, como
requisito indispensável para a obtenção do título
de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de
Freitas

CUITÉ – PB

2020

N972a

Nunes, Janine Siqueira.

Aplicação da *Amberlyst-15* na reação de Per-*O*-acetilação do 1,2:3,4-di-isopropilideno-d-galactopiranosose e estudo *in silico*. / Janine Siqueira Nunes. – Cuité: CES, 2020.

59 fl. Il.: color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / CES, 2020.

Orientador: Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas.

CDU 577.1(043)

JANINE SIQUEIRA NUNES

**APLICAÇÃO DA AMBERLYST-15 NA REAÇÃO DE PER-O-ACETILAÇÃO DO
1,2:3,4-DI-ISOPROPILIDENO- α -D-GALACTOPIRANOSE E ESTUDO *IN SÍLICO***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, *Campus Cuité*, como requisito indispensável para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Trabalho aprovado em: 27 de Novembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas
Orientador – UAS/CES/UFCG

Prof^a. Dr^a. Maria Emília da Silva Menezes
Examinador I – UAS/CES/UFCG

Prof. Me. Romário Jonas de Oliveira
Examinador II – DQ/UFRPE

Aos meus pais Adriana Siqueira Batista Nunes e Noberto Nunes do Nascimento; à minha querida e estimada avó, Edileuza Siqueira Batista, que sempre me apoiaram e nunca mediram esforços para me ajudarem nos estudos, mesmo diante de tantas dificuldades.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que permitiu que tudo isso acontecesse, por ter me dado saúde e forças para superar as dificuldades ao longo da minha vida, e não somente nesses anos como universitária, mas em todos os momentos.

Aos meus pais Adriana Siqueira e Noberto Nunes, que nunca mediram esforços para ajudarem a realizar meus sonhos. Vocês são e sempre serão meus maiores ídolos, meu maior orgulho, meu amor maior, e é a vocês a quem dedico todas as minhas realizações e alegrias. Amo vocês!

À minha avó, Edileuza Siqueira, por todo amor e carinho, por toda dedicação e auxílio em meus estudos e incentivo para sempre ir mais longe.

À minha irmã Jaqueline Siqueira por toda ajuda e apoio nessa fase universitária e meus irmãos Noberto Junior, Gabrielly Siqueira e Grazielly Siqueira que amo infinitamente.

Ao meu namorado Marcos André Lira, pela sua dedicação em me incentivar, pela sua paciência em esperar dias e dias para poder estar comigo fisicamente, pelo seu carinho, companheirismo, por estar sempre ao meu lado, me apoiando em todas as minhas decisões e por ter me compreendido nos momentos mais difíceis. A quem serei infinitamente agradecida.

A minha Prima Jerciany Batista, pela amizade sincera, por todo apoio e por me fazer gargalhar nos momentos difíceis.

Ao meu grande amigo Pedro Victor Rodrigues, por toda amizade, carinho e apoio em Cuité, ao seu lado passei por inúmeros momentos de muita alegria, de confiança e irmandade. Você é muito especial para mim! Que Deus te cubra de bênçãos.

As amigadas construídas em Cuité, em especial a Joyse Maria Braga, Ana beatriz, Pamela Rodrigues, Flaviana Maria Melo, Marília Barros, Carlos Eduardo e Antônio Raimundo onde cada um com sua singularidade, fez dos meus dias mais felizes, me trazendo conforto, alegrias e boas gargalhadas.

Um agradecimento especial as minhas parceiras de estágio Monike Ellen Caetano e Marília Barros.

Ao meu orientador, Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas, pela dedicação, orientação e contribuição a minha pesquisa.

A banca examinadora, Dr^a. Maria Emília Menezes e Me. Romário Jonas Oliveira, por terem aceitado o convite em participar deste trabalho e pelas valiosas contribuições, pois com certeza enriqueceu grandemente a minha pesquisa.

Ao Centro de Educação e Saúde (CES), da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), pela disponibilização dos laboratórios, bem como toda a estrutura cedida, durante a graduação, que forem imprescindíveis na minha formação profissional.

A todos, que de alguma forma contribuíram para que eu chegasse onde estou.

Muito Obrigada!

RESUMO

Os carboidratos pertencem ao grupo mais abundante de compostos encontrados em fontes naturais, e vários estudos indicam à diversidade de aplicações biológicas dessas biomoléculas. Especificamente, a reação de per-*O*-acetilação é uma importante modificação estrutural do ponto de vista da química dos carboidratos, contudo, ainda há muitas limitações nessa transformação. Uma alternativa para tais limitações é a utilização de catalisadores heterogêneos. Desta forma, este trabalho propõe o desenvolvimento de um novo método para a reação de per-*O*-acetilação do 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose através da catálise heterogênea utilizando a *amberlyst*-15. Inicialmente foi sintetizado o 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose, a partir da D-galactose em meio ácido de acordo com o protocolo de Schmidt. Em seguida, foram realizadas diversas reações com objetivo de otimizar o método avaliando diferentes parâmetros como energia empregada, temperatura e quantidade de *amberlyst*-15. O melhor método obtido foi utilizando 150% de *amberlyst*-15 em banho ultrassônico aquecido, uma vez que levou ao 6-*O*-acetil-1,2:3,4-di-isopropilideno- α -D-galactopiranosose com 94% de rendimento após 60 minutos de reação. O emprego da *amberlyst*-15 nas reações foi eficaz até em quantidades mínimas, porém observou-se um aumento do tempo reacional. O método mostrou-se eficiente, simples e rápido quando comparado a outros métodos utilizando catalisadores homogêneos. A *amberlyst*-15 foi facilmente removida do meio reacional por filtração e pôde ser reutilizada, por quatro ciclos, sem perda significativa da sua atividade catalítica. Os métodos *in silico* apontaram que o 6-*O*-acetil-1,2:3,4-di-isopropilideno- α -D-galactopiranosose apresenta, possivelmente, uma baixa probabilidade de apresentar efeitos tóxicos, boas características para se tornar um bom fármaco, um ótimo potencial de biodisponibilidade oral, e a probabilidade de desempenhar diferentes funções por diferentes mecanismos farmacológicos.

PALAVRAS-CHAVE: Carboidratos; per-*O*-acetilação; D-galactose; *amberlyst*-15; *in silico*.

ABSTRACT

Carbohydrates belong to the most abundant group of compounds found in natural sources, and several studies indicate the diversity of biological applications of these biomolecules. Specifically, the per-*O*-acetylation reaction is an important structural change from the point of view of carbohydrate chemistry, however, there are still many limitations in this transformation. An alternative to such limitations is the use of heterogeneous catalysts. Thus, this work proposes the development of a new method for the per-*O*-acetylation reaction of 1,2: 3,4-di-*O*-isopropylidene- α -D-galactopyranose through heterogeneous catalysis using *amberlyst-15*. Initially, 1,2: 3,4-di-*O*-isopropylidene- α -D-galactopyranose was synthesized from D-galactose in an acidic medium according to the Schmidt protocol. Then, several reactions were carried out in order to optimize the method by evaluating different parameters such as energy employed, temperature and *amberlyst-15* amount. The best method obtained was using 150% *amberlyst-15* in a heated ultrasonic bath, since it led to 6-*O*-acetyl-1,2: 3,4-diisopropylidene- α -D-galactopyranose with 94% yield after 60 minutes of reaction. The use of *amberlyst-15* in the reactions was effective even in minimal amounts, but an increase in reaction time was observed. The method proved to be efficient, simple and fast when compared to other methods using homogeneous catalysts. *Amberlyst-15* was easily removed from the reaction medium by filtration and could be reused for four cycles, without significant loss of its catalytic activity. *In silico* methods pointed out that 6-*O*-acetyl-1,2: 3,4-diisopropylidene- α -D-galactopyranose possibly has a low probability of having toxic effects, good characteristics for becoming a good drug, an excellent potential for oral bioavailability, and the probability of performing different functions through different pharmacological mechanisms.

KEYWORDS: Carbohydrates; per-*O*-acetylation; D-galactose; *amberlyst-15*; *in silico*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplo de Aldose e Cetose.....	19
Figura 2. Estrutura dos monossacarídeos mais conhecidos.	19
Figura 3. Estrutura diferenciando a D-galactose da D-glicose.....	20
Figura 4. Estrutura da Lactose.	20
Figura 5. Moléculas biologicamente ativas contendo carboidratos em sua estrutura.	21
Figura 6. Estrutura do Ácido acetilsalicílico.....	23
Figura 7. Estrutura da <i>amberlyst-15</i>.	28
Figura 8. Espectro de RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto 2	37
Figura 9. Espectro de RMN 13C (CDCl₃, 100 MHz) do composto 2.	38
Figura 10. Espectro de RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz) do composto 3.	41
Figura 11. Espectro de RMN 13C (CDCl₃, 100 MHz) do composto 3.	42

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Processo de acetalização da D-galactose	31
Esquema 2. Processo de otimização na reação de per-<i>O</i>-acetilação	32
Esquema 3. Processo de reuso da <i>amberlyst-15</i>.....	33
Esquema 4. Reação de acetalização da D-galactose (1).	36
Esquema 5. Proposta de mecanismo da reação de acetalização da D-galactose (1).....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Influência da quantidade de amberlyst-15 na reação de per-O-acetilação.	39
Tabela 2. Influência da forma de energia empregada na reação de per-O-acetilação do composto 2.	40
Tabela 3. Avaliação da reutilização da amberlyst-15 em sucessivas reações.	43
Tabela 4. Propriedades farmacológicas, toxicológicas e químicas in silico dos compostos 1-3 calculadas pelo SwissADME e Osiris Preperty Explorer.	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%ABS	Percentual de absorção oral teórico
A-15	<i>Amberlyst-15</i>
Ac₂O	Anidrido acético
Agit. t.a.	Agitação à temperatura ambiente
BHE	Barreira heamatoencefálica
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDC	Centro de controle e prevenção de doenças
CDCl₃	Clorofórmio deuterado
Ce(OTf)₂	Trifluorometanossulfonato de cério (II)
Cu(ClO₄)₂•6H₂O	Hexahidrato de cobre (II) perclorato
CuSO₄	Sulfato de cobre
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
EtOH/H₂SO₄	Etanol/Ácido sulfúrico
FeCl₃	Cloreto férrico (III)
GI	Gastrointestinal
GPCR	Ligante de receptores acoplados à proteína G
H₂O	Água
H₂SO₄	Ácido sulfúrico
HClO₄	Ácido perclórico
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
Log P	Coefficiente de partição
m²/g	Metro quadrado por grama
MHz	Megahertz
MIN	Minutos

mL	Mililitros
MM	Massa molecular
mmol	Milimol
NaHCO₃	Bicarbonato de sódio
nALH	Número de aceptores de ligação hidrogênio
NaOAc	Acetato de Sódio
NaOH/TBAB	Hidróxido de Sódio/Brometo de tetrabutilamônio.
nDLH	Número de doadores de ligação hidrogênio
Pa	Probabilidade de ser ativo
PASS	Previsão do espectro de atividade para substâncias
Pi	probabilidade de ser inativo
ppm	Partes por milhão
QSAR	<i>Quantitative structure-activity relationships</i>
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Próton
RTECS	Registro de Efeitos Tóxicos de Substâncias Químicas
Sc(OTf)₃	Trifluorometanossulfonato de escândio (III)
SO₃H	Grupo Sulfônico
TPSA	Área da superfície polar topológica

LISTA DE SÍMBOLOS

% Porcentagem

))) Banho ultrassônico;

)))Δ Banho ultrassônico com aquecimento.

°C Graus Celsius

α Alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo geral.....	17
2.2 Objetivos específicos.....	17
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	18
3.1 Carboidratos	18
3.2 Per-<i>O</i>-acetilação.....	22
3.3 Química verde	24
3.4 Resina <i>amberlyst</i>.....	26
3.5 Estudo <i>in silico</i>	28
4 METODOLOGIA.....	30
4.1 Local da pesquisa.....	30
4.2 Materiais e métodos.....	30
4.2.1 Procedimento de acetalização da D-galactose.....	31
4.2.2 Procedimento de Per-<i>O</i>-acetilação do 1,2:3,4-di-<i>O</i>-isopropilideno-α-D-galactopiranosose	32
4.2.3 Avaliação do reuso da <i>amberlyst</i>-15	32
4.3 Análises <i>in silico</i>	33
4.3.1 <i>Osiris Property Explorer</i>	34
4.3.2 SwissADME.....	34

4.3.3 PASS online.....34

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO36

6 CONCLUSÃO.....49

REFERÊNCIAS

1 INTRODUÇÃO

Os carboidratos apresentam um papel fundamental em diversos processos biológicos, incluindo comunicação celular, progressão da doença, reconhecimento intercelular e identificação de grupos sanguíneos (WANG et al., 2018; BLASZCZYK; HOMAN; TANG, 2019). No mais, os compostos contendo uma ou mais unidades de carboidratos são abundantemente empregados nas indústrias química, farmacêutica, cosmética e alimentícia (FARRÁN et al., 2015).

As propriedades biológicas e industriais dos carboidratos os tornam objeto de inúmeros estudos que abrangem desde sua preparação até o mapeamento de suas funções nas vias metabólicas e o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos (BERA et al., 2015). No entanto, muitas vezes, faz-se necessário realizar algumas modificações estruturais no carboidrato original para otimizar suas atividades como, por exemplo, o protocolo de per-*O*-acetilação de carboidratos (EL NEMR; RAGAB; EL SIKAILY, 2016; YAN; GUO; LIANG, 2017), que tem potencial de gerar substratos de baixo custo e de grande importância para preparação de diversos glicosídeos, oligossacarídeos e glicoconjugados de ocorrência natural (CARDOZO et al., 2015; LIN et al., 2016).

Dentre os catalisadores utilizados na reação de per-*O*-acetilação, destacam-se o acetato de sódio (NaOAc), hidróxido de sódio/brometo de tetrabutilamônio (NaOH/TBAB), imidazol, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) (MUKHERJEE et al., 2016), iodo (YAN; GUO; LIANG, 2017) e piridina (LIN et al., 2016). No entanto, a utilização desses catalisadores apresentam desvantagens, por exemplo, reações desse tipo necessitam do uso de solventes orgânicos tóxicos, atmosfera inerte e a maioria dos catalisadores são prejudiciais ao meio ambiente (MUKHERJEE et al., 2016).

Tendo em vista o cenário, faz-se necessário a busca por novos catalisadores, que sejam eficientes, não tóxicos e facilmente recicláveis (MUKHERJEE et al., 2016), visando garantir a melhoria constante dos processos de síntese e direcioná-los a atender os princípios da Química Verde (MISRA; TIWARI; MADHUSUDAN, 2005), que tem como objetivo a redução ou eliminação do uso de substâncias perigosas, por meio do planejamento, desenvolvimento e aplicação de produtos e processos químicos que não causem danos ao ambiente, o que gera uma série de desafios, que estão pautados na diminuição da poluição e os problemas ambientais sobre os seres vivos, a eliminação de metodologias químicas prejudiciais ao ambiente e substituí-las por outras menos agressivas, sustentáveis, reutilizáveis

e não persistentes, a implementação de processos sintéticos para substâncias de alta eficácia, com redução da toxicidade para a saúde humana e o meio ambiente, redução do uso de energia e utilizar reagentes preferencialmente na escala catalítica (GOMES et al., 2018).

Uma interessante abordagem que adequa-se aos pré-requisitos inerentes a química verde é a utilização de catalizadores heterogêneos, uma, uma vez que, podem ser recuperados das misturas reacionais e ainda serem reutilizados, geralmente, em diversos ciclos catalíticos, tornando o processo econômico e mais sustentável. Outra vantagem desses tipos de catalisadores é que os mesmos possuem baixo custo de produção, robustez notável, disponibilidade de vários métodos de preparação, alta resistência a condições comuns de reação (umidade, ar, pressão e temperatura) e longa vida útil (SUDARSANAM et al., 2018).

No universo dos catalisadores heterogêneos destaca-se a *amberlyst-15*, devido seu potencial de atuação como catalisador altamente seletivo, que vem sendo utilizado em diversas reações, cabendo citar as reações de eterificação, esterificação, acetilação, hidratação, hidrólise, alquilação e oligomerização (ANTUNES et al., 2015; PRABHUDEVA et al., 2018). Além disso, a *amberlyst-15* apresenta compatibilidade ambiental, baixa toxicidade, capacidade de reutilização, estabilidade não corrosiva e pode ser usada durante um longo período (PANDE; SAMANT, 2012), o que a torna um material de elevado interesse em aplicações visando o desenvolvimento de substâncias com potencial atividade biológica.

Ao mesmo tempo, a química medicinal se empenha para oferecer ferramentas que possam facilitar o processo de descoberta de novos fármacos, A dificuldade no desenvolvimento de um novo fármaco não se remete apenas na sua criação, mas também aos estudos ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) pois 30 a 50% dos novos medicamentos testados falharam em algum desses estágios, apresentando características de baixa biodisponibilidade efeitos tóxicos e colaterais acarretando perda de tempo e milhões de reais para as indústrias farmacêuticas (DAINA; MICHIELIN; ZOET, 2017).

Portanto, como alternativa para resolver ou pelo menos minimizar tais problemas, os estudos *in silico* nas áreas de ADME apresentam-se como uma alternativa satisfatória, uma vez que proporcionam redução nos gastos de tempo e investimentos em ensaios biológicos, fornecendo assim fármacos com maior probabilidade de se tornarem drogas mais específicas e seguras (TYZACK; KIRCHMAIR, 2019).

Tendo em vista a importância dos carboidratos e seus derivados, o presente projeto visou propor estudar as condições reacionais para síntese do 6-*O*-acetil-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose mediante a reação de per-*O*-acetilação empregando a

resina *amberlyst-15*. Além de realizar o levantamento teórico de suas propriedades farmacodinâmicas, farmacocinéticas e toxicológicas a partir de diferentes ferramentas de estudos *in silico* utilizando métodos simples e eficazes para colaborar com a descoberta de novos agentes com boas características farmacológicas e que sejam seguras para o homem e meio ambiente.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Desenvolver um método rápido, eficiente e economicamente sustentável para promover a reação de per-*O*-acetilação do 1,2:3,4-di-isopropilideno- α -D-galactopiranosose utilizando a resina *amberlyst-15* como catalisador heterogêneo e realizar estudos *in silico*.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar a reação de acetalização da D-galactose utilizando acetona em meio ácido;
- Estudar a influência de diferentes parâmetros (quantidade de *amberlyst-15*, temperatura e energia) na reação de per-*O*-acetilação da D-galactose;
- Avaliar o reuso da *amberlyst-15* em sucessivas reações de per-*O*-acetilação da 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose;
- Caracterizar os compostos sintetizados pelas técnicas espectroscópicas de Ressonância Magnética Nuclear de Próton (RMN ^1H), Carbono-13 (RMN ^{13}C);
- Realizar o levantamento das características farmacológicas e toxicológicas da D-galactose, 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose e 6-*O*-acetil-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose utilizando as ferramentas de análise *in silico*.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

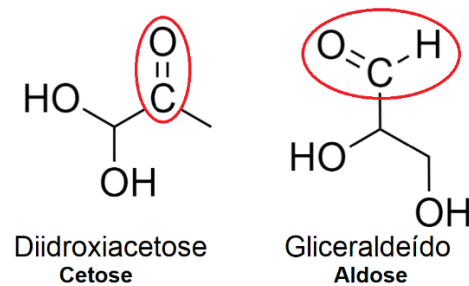
3.1 Carboidratos

Os carboidratos, também conhecidos como glicídios, são moléculas constituídas, quase que exclusivamente, pelos átomos de carbono, hidrogênio e oxigênio. Devido a proporção mantida entre os elementos hidrogênio e oxigênio, semelhantes a da água (H_2O), os carboidratos são representados de uma maneira geral como $C_nH_{2n}O_n$, em que "n" corresponde a quantidade proporcional de átomos desses elementos (por exemplo: $C_6H_{12}O_6$) (SILVA; MIRANDA; LIBERALI, 2012). No entanto, foram isoladas substâncias que não obedecem a essa fórmula geral, porém, apresentavam as mesmas propriedades químicas, o que implicou na ampliação da definição do termo carboidrato. Com essa nova definição, passaram a incluir as substâncias poli-hidroxiladas de aldeídos, cetonas, álcoois e ácidos e seus derivados simples, assim como seus polímeros, que tenham ligações do tipo acetal. Dessa maneira, mesmo as moléculas que não se ajustam à fórmula geral $C_n(H_2O)_n$, mas que se enquadrem na nova definição, são classificadas como carboidratos (NOGUEIRA et al., 2009).

Os carboidratos são classificados em três classes, conforme o nível de complexidade das moléculas que os representam. Deste modo, podem ser diferenciados pela quantidade de unidades de açúcares simples em combinação dentro da molécula em: monossacarídeos, que possuem apenas uma unidade de açúcar por molécula, os oligossacarídeos, possuintes de duas a dez unidades de açúcares por molécula e os polissacarídeos com dez ou mais unidades de açúcares por molécula (SILVA; MIRANDA; LIBERALI, 2012; VOET; VOET; PRATT, 2014).

Os monossacarídeos são amplamente utilizados na preparação de insumos e intermediários da química fina, visto que são de baixo custo e abundantes para uso em escala industrial (FERREIRA; ROCHA; SILVA, 2009). Esses compostos não podem ser hidrolisados para formar outros sacarídeos mais simples e são classificados de acordo com a quantidade de átomos de carbonos presentes em sua estrutura e pelo tipo de grupo carbonila que apresentam. Os carboidratos contendo uma carbonila aldeídica são denominados de aldoses, enquanto aqueles contendo uma carbonila cetônica são denominados de cetoses, conforme Figura 1 (VOET; VOET; PRATT, 2014; RODWELL et al., 2016; FERRIER, 2019).

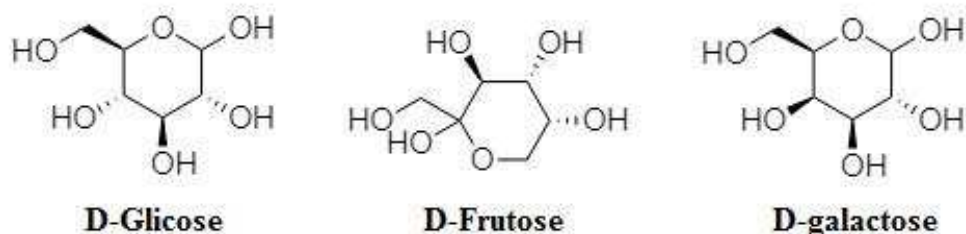
Figura 1. Exemplo de Aldose e Cetose.



Fonte: Própria autora, 2020.

Todos os monossacarídeos com mais de quatro carbonos apresentam no mínimo um centro quiral, por isso, podem existir em duas configurações espaciais diferentes. Devido essa característica, essas substâncias são denominadas opticamente ativas, isto é, possuem propriedades de desviar o plano de luz polarizada (MELO FILHO; VASCONCELOS, 2016). Dentre os monossacarídeos mais conhecidos, destacam-se a glicose, frutose e galactose (Figura 2). Eles apresentam a mesma fórmula ($C_6H_{12}O_6$), mas diferem no arranjo dos átomos de carbono, hidrogênio e oxigênio em suas estruturas (POMIN; MOURÃO, 2006).

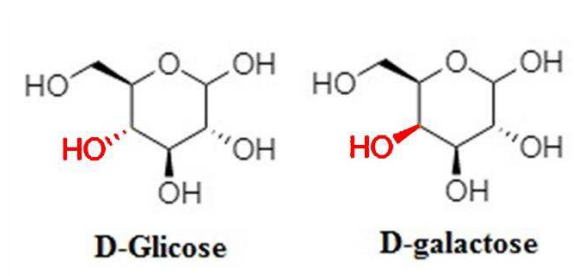
Figura 2. Estrutura dos monossacarídeos mais conhecidos.



Fonte: Própria autora, 2020.

A galactose é um monossacarídeo pertencente ao grupo das aldoses, cuja estrutura assemelha-se a glicose, diferindo apenas na posição de um grupo hidroxila, que na galactose encontra-se em posição axial no carbono C4 e, enquanto que na glicose encontra-se na posição equatorial (Figura 3). Essa pequena modificação estrutural é capaz de conferir à galactose diferentes propriedades químicas e bioquímicas em relação à glicose (WILLIAMS, 2003; POMIN, 2016).

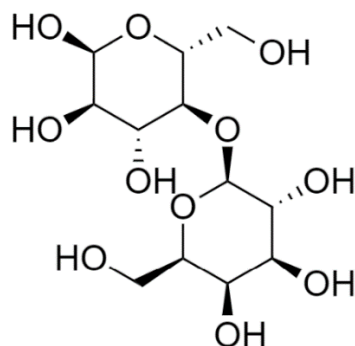
Figura 3. Estrutura diferenciando a D-galactose da D-glicose.



Fonte: Própria autora, 2020.

A D-galactose está presente em bactérias, animais e plantas. Apresenta-se disponível como galactose livre ou ligada. A forma ligada compreende carboidratos complexos, tendo como exemplo, oligossacarídeos e polissacarídeos, glicoproteínas e glicolipídios. Em companhia com a glicose, a galactose forma o dissacarídeo lactose (Figura 4), um açúcar existente na maior parte dos leites de animais e uma fonte imprescindível de energia nos recém-nascidos (COELHO; BERRY; RUBIO-GOZALBO, 2015; JAYACHANDRA; LAKSHMIPATHY; REDDY, 2016).

Figura 4. Estrutura da Lactose.



Fonte: Própria autora, 2020.

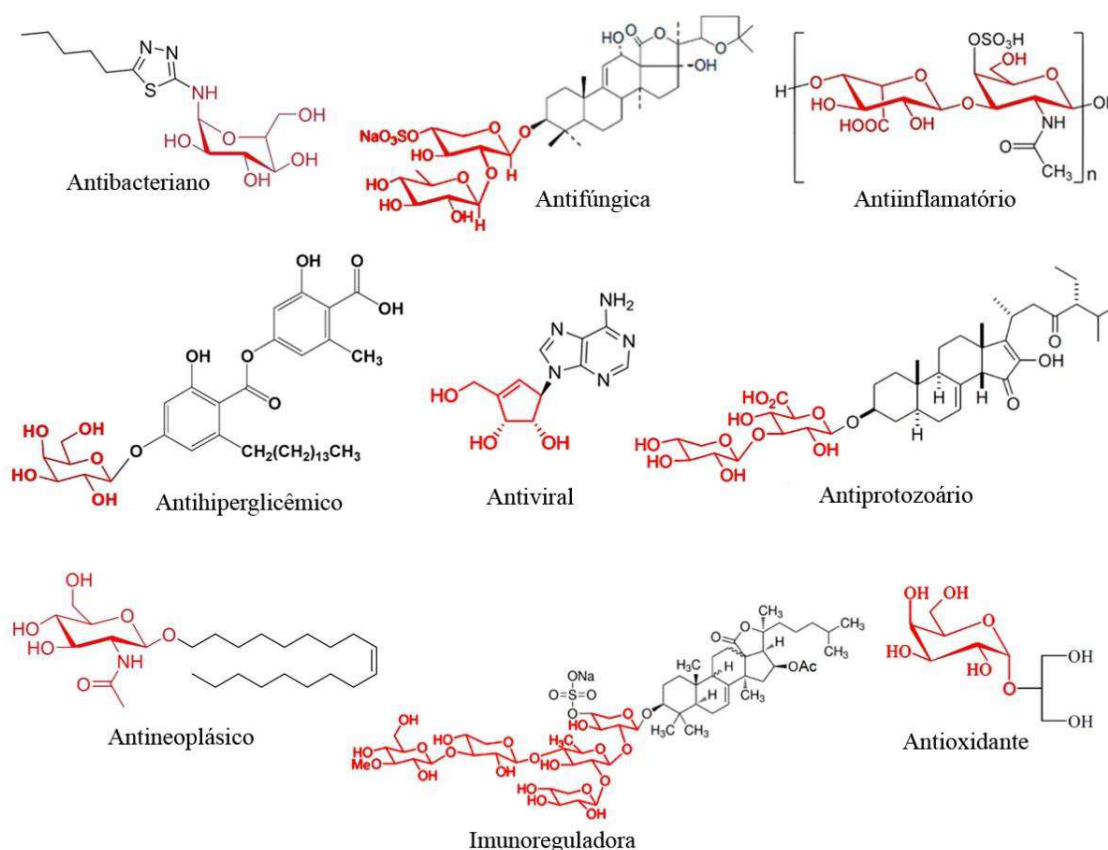
A galactose tem grande relevância biológica indo além de sua importância como nutriente e metabolito. A galactose parece ter sido selecionada por pressão evolutiva a fim de exercer um papel estrutural crucial. Ainda que a galactose se diferencie da glicose apenas pela configuração do grupo hidroxila na posição carbono-4, a galactose tem uma infinidade de papéis funcionais e estruturais específicos nos organismos vivos que não podem ser realizados pela glicose (COELHO; BERRY; RUBIO-GOZALBO, 2015).

A importância dos carboidratos como fonte de energia e como componentes estruturais da parede celular de diversos organismos já é consagrada na literatura. Além de serem as

macromoléculas mais abundantes da Terra, podem ser muito úteis para síntese orgânica, tornando assim uma área atrativa para o desenvolvimento de novos fármacos ou novas ferramentas para estudos biológicos (FRANCO et al., 2015; MOURA et al., 2018).

Várias atividades biológicas estão atribuídas a inúmeros derivados de carboidratos, a citar imunorreguladores, antitumoral, antioxidantes, atividade hipoglicêmica, anti-inflamatória, antibiótica, antiviral, anticoagulante e antiprotozoária. Compostos contendo unidades de açúcar em sua estrutura molecular e que possuem atividade biológica relatada, podem ser visualizados na Figura 5 (KANG; SEO; PARK, 2015; RAMÍREZ et al., 2015; BRAHIMI; BELKADI; OTHMAN, 2017).

Figura 5. Moléculas biologicamente ativas contendo carboidratos em sua estrutura.



Fonte: Própria autora, 2020.

Tendo em vista a variedade funcional dos carboidratos, observa-se a possibilidade de obtenção de diferentes estruturas químicas, através da interação com diferentes reagentes químicos, os quais podem conduzir a inúmeros produtos, o que possibilita múltiplas aplicações como as anteriormente citadas (MEDEIROS; LIMA FILHO; ABREU, 2015).

Os carboidratos aumentam o seu valor agregado através de modificações estruturais. A manipulação de grupos funcionais por meio de sua proteção e desproteção tem fundamental importância na síntese orgânica, resultando na eventual síntese de produtos naturais bioativos e clinicamente importantes (MENSAH; REYES; STANDIFORD, 2016).

3.2 Per-*O*-acetilação

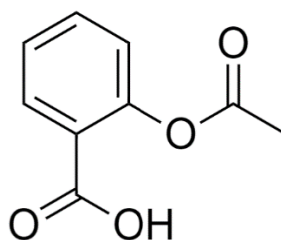
Entre as várias metodologias de proteção conhecidas, a acetilação é uma das transformações mais úteis e versáteis na preparação e modificação de carboidratos e para várias etapas no desenvolvimento de produtos naturais (MOHSEN; REZA; HAMED, 2017).

A per-*O*-acetilação é uma transformação utilizada constantemente na química dos carboidratos, visto que proporciona um meio eficiente e barato para a proteção dos grupos hidroxila presentes nas estruturas químicas. Os carboidratos per-*O*-acetilados são bastante utilizados como blocos de construção, uma vez que são os precursores dos oligossacarídeos e muitos produtos naturais bioativos (XIONG et al., 2015).

Acetilação é o processo de inserção do grupo funcional acetila. É uma das transformações mais importantes e utilizadas regularmente na síntese orgânica, principalmente na síntese de compostos naturais, compostos biologicamente ativos e moléculas polifuncionais, como nucleosídeos, carboidratos, chalconas, flavanonas, naftoquinonas, pesticidas e esteroides (COLUSSI et al., 2015; HAJIPOUR; KARIMI; MASTI, 2015).

Produtos acetilados são frequentemente encontrados em cosméticos e produtos alimentícios, além de solventes, perfumes, plastificantes, aromas, polímeros e produtos farmacêuticos. Um exemplo bastante conhecido de um composto obtido através da reação de acetilação é o ácido acetilsalicílico, comercialmente conhecido como aspirina (Figura 6). O grupo acetila é um dos grupos protetores mais baratos e comumente utilizados, porque os compostos acetilados resultantes são estáveis sob diversas condições de reação e em contato com uma ampla gama de reagentes. Além disso, o grupo acetila é estável sob condições ácidas e pode ser facilmente removível por hidrólise alcalina leve (HAJIPOUR; KARIMI; MASTI, 2015; HASAN; YOON; JHUNG, 2015; MOHSEN; REZA; HAMED, 2017).

Figura 6. Estrutura do Ácido acetilsalicílico.



Fonte: Própria autora, 2020.

No contexto da química dos carboidratos, os grupos acetila não atuam apenas como grupos protetores, mas também como moduladores da reatividade na glicosilação (LIN et al., 2016). A modificação química de carboidratos por meio da reação de acetilação é chamada de *per-O*-acetilação (RAMOS et al., 2017).

A *per-O*-acetilação é um método eficiente para a elucidação estrutural e identificação de moléculas alvo. Além disso, os açúcares completamente acetilados são intermediários versáteis para a síntese de muitos glicosídeos, oligossacarídeos e glicoconjugados de ocorrência natural (CARDOZO et al., 2015; YAN; GUO; LIANG, 2017).

A reação de *per-O*-acetilação é realizada, geralmente, utilizando anidrido acético (Ac_2O) como reagente de acetilação. Frequentemente requer um catalisador para alcançar uma taxa de reação razoável. A piridina é um solvente que é comumente utilizado como catalisador para a *per-O*-acetilação em carboidratos. Entretanto, por apresentar alta toxicidade e um odor desagradável, pesquisadores passaram a buscar continuamente novas alternativas (LIN et al., 2016; SEEPERSAUD et al., 2017).

Até o momento, foram realizados inúmeros estudos utilizando ácidos ou bases na busca de uma reação mais viável. Esses estudos incluem bases como DABCO, NaOAc, NaOH/TBAB e imidazol (MUKHERJEE et al., 2016) ácidos de Lewis ($\text{Ce}(\text{OTf})_2$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, FeCl_3 , $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) ou ácidos de Brønsted (HClO_4 , H_2SO_4 , ácido sulfâmico, assim como acetato de sódio e iodo (YAN; GUO; LIANG, 2017).

Embora os catalisadores citados tenham sido largamente utilizados para preparar açúcares *per-O*-acetilados, muitos deles ainda estão relacionados a diversas desvantagens, como toxicidade ambiental, odor desagradável, reagente caro, corrosão do equipamento, longo tempo de reação, formação de produtos secundários indesejados, incompatibilidade com derivados de carboidratos e dificuldade na recuperação e reutilização do catalisador (XIONG et al., 2015).

Catalisadores homogêneos ácidos geram principalmente gases perigosos para o meio ambiente. Um exemplo é o ácido sulfúrico que reage rapidamente com alguns metais gerando

gás hidrogênio explosivo. Grande parte dos catalisadores homogêneos fortes e até mesmo os ácidos fracos concentrados são corrosivos e liberam os resíduos metálicos em reatores de reação que provoca rachaduras no corpo do reator e/ou poluem os produtos. Desta forma, é imprescindível a substituição dos catalisadores ácidos homogêneos mencionados, por compostos seguros ou menos perigosos (VAFAEZADEH; ALINEZHAD, 2016). Conseqüentemente, é necessário desenvolver um procedimento fácil para evitar o uso de ácidos ou bases que apresentem desvantagens e outros meios corrosivos, além de substituir reagentes perigosos ou dispendiosos por outros mais seguros e econômicos (HOSSEINZADEH; LASEMI; MALIJI, 2018).

3.3 Química verde

No início do século XX, os químicos Paul Anastas e John Warner, pesquisadores da Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos, por meio do programa conhecido como “Rotas sintéticas alternativas para prevenção de poluição”, propuseram a aplicação de tecnologias químicas que visam evitar a contaminação (GOMES et al., 2018). A partir deste momento, nasce a Química Verde que tem por objetivo a viabilização de processos e produtos com intuito de prevenir ou minimizar o impacto negativo provocado no homem e no meio ambiente. A Química verde ou química para o desenvolvimento sustentável é uma área emergente que tem como finalidade desenvolver as ações científicas e/ou processos industriais ecologicamente corretos (AGUIAR et al., 2014).

Os princípios da Química verde exigem o desenvolvimento de novas reatividades químicas e novas condições de reação com a intenção de proporcionar benefícios para a síntese química em termos de recursos e eficiência energética, simplicidade operacional, seletividade de produtos, saúde e segurança ambiental (INGOLD et al., 2016).

Existe um grande interesse em promover novas respostas a um dos principais desafios da sociedade, que está pautado no desenvolvimento sustentável que é definido como uma maneira racional de aperfeiçoar processos para maximizar a produção e reduzir o impacto ambiental ou, de acordo com a Agência de Proteção Ambiental, “a sustentabilidade cria e mantém as condições sob as quais seres humanos e natureza podem existir em harmonia produtiva, que permitem atender aos requisitos sociais, econômicos e outros das gerações presentes e futuras” (HERRERO; IBÁÑEZ, 2015).

A Química verde tornou-se uma ferramenta para estimular o desenvolvimento sustentável em laboratórios e indústrias. Os doze princípios da Química verde são a base necessária para aqueles que desejam seguir a estratégia da Química verde. Esses princípios fornecem uma estrutura para atitudes que podem ser tomadas para transformar produtos e processos químicos mais ambientalmente benignos (TOBISZEWSKI et al., 2015). A seguir, são apresentados resumidamente os doze princípios que fundamentam os ideais da Química verde.

1. **Prevenção:** É mais econômico evitar a formação de resíduos tóxicos do que tratá-los depois da produção.
2. **Eficiência atômica:** Desenvolver metodologias sintéticas que incorporem o maior número de átomos dos reagentes no produto.
3. **Síntese segura:** Desenvolver metodologias sintéticas que utilizam e geram substâncias com pouca ou nenhuma toxicidade à saúde humana e ao ambiente.
4. **Desenvolvimento de produtos seguros:** Desenvolver produtos que não causem danos ao ambiente após a realização da função desejada.
5. **Uso de solventes e auxiliares seguros:** Evitar ao máximo uso de substâncias auxiliares como solventes, agentes de purificação e secantes. Quando a utilização for inevitável, as substâncias devem ser inócuas ou facilmente reutilizáveis.
6. **Eficiência energética:** Os impactos ambientais e econômicos da geração e consumo da energia em um processo químico precisam ser considerados. É recomendável desenvolver processos à temperatura e pressão ambientes.
7. **Uso de matérias-primas renováveis:** O uso de biomassa como matéria prima deve ser priorizado no desenvolvimento de novos processos.
8. **Evitar formação de derivados:** Evitar processos físicos e/ou químicos intermediários com grupos bloqueadores, proteção desproteção, ou qualquer modificação temporária da molécula.
9. **Catálise:** O uso de catalizadores seletivos deve ser escolhido em substituição aos reagentes estequiométricos.
10. **Síntese de produtos biodegradáveis:** Os produtos químicos precisam ser projetados para a biocompatibilidade, após a utilização não devem permanecer no ambiente, degradando-se em produtos inócuos.
11. **Análise em tempo real para prevenção de acidentes:** O monitoramento e o controle em tempo real do processo deverão ser viabilizados. A possibilidade de formar substâncias tóxicas deverá ser detectado antes de sua geração.
12. **Química intrinsecamente segura para prevenção de acidentes:** A escolha das substâncias adicionadas ou formadas em um processo químico deve considerar a minimização do risco de acidentes, vazamentos, incêndios e explosões. (BASTOS et al., 2019, p. 78).

Os princípios da Química verde frequentemente encaminham a processos simplificados e econômicos (AMARA et al., 2015). As indústrias que mais apresentam perdas significativas de rendimento no processo de separação, são as indústrias farmacêuticas e de química fina, além de pouca seletividade, em função da formação de subprodutos indesejados, predominância de processos em batelada e grandes demandas de solventes para purificação, incluindo a energia para a recuperação (BASTOS et al., 2019).

A indústria farmacêutica tem um crescimento anualmente entre 5 a 6%, sendo considerada a indústria química mais lucrativa. Atualmente, o desafio está relacionado a produção de fármacos e seus intermediários, por meio de uma síntese segura e eficaz,

economicamente viável e sem os efeitos adversos para o ambiente. Nos últimos dez anos, as indústrias farmacêuticas adotaram ideias de química verde para desenvolver a sustentabilidade e aumentar a eficiência de seus processos de fabricação (GUPTA; MAHAJAN, 2015; GOMES et al., 2018). Uma abordagem baseada na química verde tem o potencial de aumentar a produtividade nos processos de fabricação, diminuir o tempo reacional, a formação de subprodutos e simplificar as operações na produção química, utilizando solventes não voláteis, não tóxicos, menos perigosos e não cancerígenos (BERA et al., 2015).

Devido ao desenvolvimento da Química verde, o uso de catalisadores heterogêneos em condições livres de solvente tem provocado elevado interesse pela comunidade científica, por apresentar maiores vantagens sobre catalisadores homogêneos, uma vez que podem ser facilmente recuperados da mistura reacional por meio da filtração simples e podem ser reutilizados em diversos ciclos. Isso acarretou em um aumento em muitas transformações químicas realizadas sob catálise heterogênea (MOHSEN; REZA; HAMED, 2017). A adoção generalizada, nas últimas duas décadas, de metodologias catalíticas heterogêneas por químicos nas indústrias farmacêuticas e de química fina, tem sido um fator contribuinte para a redução do impacto ambiental gerado nos processos de fabricação de medicamentos e produtos químicos (SHELDON, 2016).

3.4 Resina *amberlyst*

Nos últimos anos, as resinas de troca iônica vêm sendo empregadas para diversas finalidades industriais, principalmente na catálise química, em que as resinas de ácido sulfônico substituem os ácidos minerais convencionais. Esses catalisadores têm sido usados em grande escala nos últimos anos.

Resinas macroporosas de troca iônica foram desenvolvidas nos anos 60. Comparadas com as resinas de poliestireno anteriores (géis sem verdadeira porosidade), as resinas macroporosas apresentam uma estrutura porosa permanente e bem desenvolvida, cujas dimensões podem ser manipuladas por condições precisas de polimerização. Essas resinas são normalmente fornecidas como esferas compostas de agregados de micropartículas de gel. A porosidade surge dos espaços vazios entre e dentro dos agregados, formando um sistema de micro e macroporos interconectados. Como grande parte dos locais catalíticos, por exemplo, grupos sulfônicos, estão no interior das micropartículas, os reagentes devem se difundir pelo interior do filme externo, logo após por dentro dos macroporos e finalmente adentrar na

matriz de gel das microesferas onde reagem. Consequentemente, o poder catalítico das resinas macroporosas, não são influenciadas apenas por sua acidez, mas também pela área superficial específica, porosidade, distribuição do tamanho dos poros, etc (ANTUNES et al., 2015).

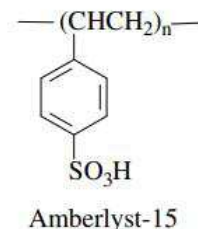
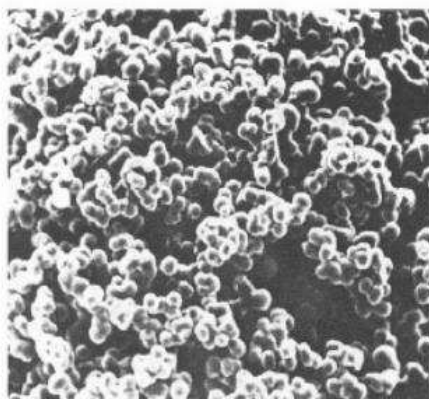
As resinas sulfônicas macroporosas são bastante utilizadas como catalisadores em diversas reações químicas em virtude da sua alta atividade catalítica, baixa toxicidade, baixo custo e fácil separação no final da reação. Essas resinas também podem ser utilizadas como catalisadores em meio aquoso ou não aquoso, em que os mecanismos catalíticos se diferenciam significativamente. Em um meio aquoso, os grupos sulfônicos dessas resinas são totalmente dissociados como ânions e prótons sulfonato, onde estes servem como locais ativos para reação catalítica. Em um meio não aquoso, diversos aglomerados são formados por ligações intermoleculares de hidrogênio entre os grupos sulfônicos nas cadeias poliméricas. Além disso, os aglomerados têm uma atividade catalítica maior e uma melhor estabilidade catalítica que os grupos sulfônicos individuais, devido ao contato direto com os aglomerados e ao efeito de adsorção (SHEN et al., 2016).

A utilização de catalisadores de resina de troca catiônica tem diversas vantagens quando comparados a catalisadores líquidos como os ácidos minerais. Sabe-se que as resinas de troca catiônica e principalmente a *amberlyst-15* são catalisadores eficientes para muitos tipos de reações (SHINDE et al., 2015; ANTUNES et al., 2015; RUSSO et al., 2020).

Na última década, a química do *amberlyst-15* apresentou um rápido desenvolvimento justificado, especialmente, devido suas propriedades leves e altamente seletivas, em combinação com seu caráter ambientalmente benigno e disponibilidade comercial. A *amberlyst-15* agora é frequentemente utilizada na síntese orgânica, assim como, outros catalisadores de ácido heterogêneos reutilizáveis para diversas transformações seletivas de moléculas simples e complexas (PAL; SARKAR; KHASNOBIS, 2012; RUSSO et al., 2020).

A *amberlyst-15* é um catalisador macroreticular, fabricado a partir da reticulação de estireno com divinil benzeno. Apresenta grupos sulfônicos em sua estrutura (Figura 7), possuindo uma elevada acidez de Bronsted. Os locais ativos do catalisador surgem dos grupos sulfônicos ($-SO_3H$) que apresentam um forte doador de prótons - propriedades do aceitador (BOZ; DEGIRMENBASI; KALYON, 2015; QUITETE et al., 2015), outro benefício desse catalisador é o alto grau de reticulação da resina, no qual possibilita uma maior acessibilidade aos sítios catalíticos da resina.

Figura 7. Resina *amberlyst-15*.



Fonte: PAL; SARKAR; KHASNOBIS (2012, p. 572)

O crescente interesse no uso do catalisador *amberlyst-15*, deve-se especialmente ao seu papel em transformações/síntese leves e altamente seletivas, como também por possuir baixo custo e o fato do catalisador ter a capacidade de regeneração possibilitando sua utilização em vários ciclos reacionais (PRABHUDEVA et al., 2018). A *amberlyst-15* mostra-se mais ativa do que quaisquer outros catalisadores de ácido sólido, devido à presença de funcionalidade sulfônica e alta acidez (MANJUNATHAN et al., 2015).

A *amberlyst-15* é muito utilizada em reações de acetilação. Além disso, os acetais também são bastante utilizados como surfactantes, produtos farmacêuticos, desinfetantes e solventes para produtos cosméticos e médicos e aditivos biológicos para combustíveis e são de grande importância para as bio-refinarias (ZHANG et al., 2015; ZAHER et al., 2017). Outra vantagem da reação de acetilação é sua aplicação na síntese orgânica com finalidade de proteger os grupos carbonila de aldeídos / cetonas e acetais sintetizadores que são intermediários importantes na produção de esteroides, produtos farmacêuticos e cosméticos (HU; ZHENG; ZHANG, 2016).

3.5 Estudo *in silico*

A descoberta e o desenvolvimento de medicamentos é uma longa jornada formada por diversas etapas, e altos investimentos (YANG et al., 2018). Durante a pesquisa e desenvolvimento de um novo fármaco, o composto estudado é submetido a inúmeros estudos *in vitro* e *in vivo* para que se possa garantir sua efetividade e segurança. Apesar dos experimentos de análise do século XX tenham sido em sua maioria estudos com animais, avanços atuais em técnicas experimentais e métodos computacionais apresentaram grandes

vantagens, uma vez que são rápidos, baratos, precisos e, o mais importante, eles podem ser feitos antes de um composto ser sintetizado (KNOP; MARIA, 2017; GUPTA et al., 2019).

As técnicas computacionais visam orientar e ainda complementar os testes *in vitro* e *in vivo* para reduzir potencialmente a necessidade de testes em animais, diminuir o custo e o tempo dos testes de toxicidade e eficácia e melhorar a previsão de toxicidade e a avaliação de segurança. Além disso, as técnicas computacionais têm uma vantagem única de poder estimar produtos químicos quanto à toxicidade antes mesmo de serem sintetizados. Uma das principais técnicas utilizadas para este fim são as técnicas *in silico*, (RAIES, BAJIC, 2016).

Os modelos *in silico* permitem a predição do risco e perigo de uma substância química segundo sua estrutura molecular. A análise de uma substância química pelo método *in silico* engloba os seguintes conceitos: *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR) e sistemas inteligentes em conjunto são referidos como (Q)SAR, modelos teóricos que podem ser usados para prever as características físico-químicas, biológicas e propriedades de destino ambiental de compostos a partir de um conhecimento da sua estrutura molecular (VICTAL et al., 2014).

Os testes *in silico* são considerados ferramentas potencialmente importantes para avaliação da segurança de novos fármacos, por meio do uso de modelagem humana em multiescala computacional. Métodos *in silico* são aplicados para distinguir grupos funcionais importantes para aumentar a potência e os efeitos farmacodinâmicos de candidatos a fármacos (MOLLAZADEH et al., 2019; PASSINI et al., 2017).

A identificação de alvos *in silico*, agregada à criação de perfis farmacológicos, vem ganhando força e tem desempenhado um papel importante no desenvolvimento de novos métodos computacionais para prever alvo de drogas, bem como na descoberta de drogas e validação de alvo de drogas na química medicinal e farmacológica (PEREIRA, BESTER, APOSTOLIDES, 2017).

O tempo, os recursos financeiros e materiais usados para a descoberta de novos medicamentos foram drasticamente reduzidos com a introdução de plataformas computacionais para descobertas de novos fármacos (RAMAKRISHNAN et al., 2020).

4 METODOLOGIA

4.1 Local da pesquisa

As etapas de síntese e purificação dos compostos sintetizados e o teste de reuso da *amberlyst-15*, foram realizadas no Laboratório de Síntese Orgânica e Química Medicinal, localizado no Centro de Educação e Saúde (CES) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) – *Campus Cuité/PB*. A caracterização estrutural dos compostos sintetizados foi realizada na Central Analítica da Universidade Federal de Pernambuco – *Campus Recife/PE*.

4.2 Materiais e métodos

No geral, foram utilizados reagentes e solventes na sua forma comercial (P.A.), dos fornecedores Sigma-Aldrich, Vetec e Cinética. Visando aumentar a pureza dos solventes, todos foram purificados e secos em conformidade aos protocolos descritos por Armarego (2017). Assim, o hexano e o acetato de etila foram destilados, individualmente, utilizando coluna de *Vigreux* antes do uso, enquanto que a propan-2-ona (acetona) foi destilada sob iodeto de sódio.

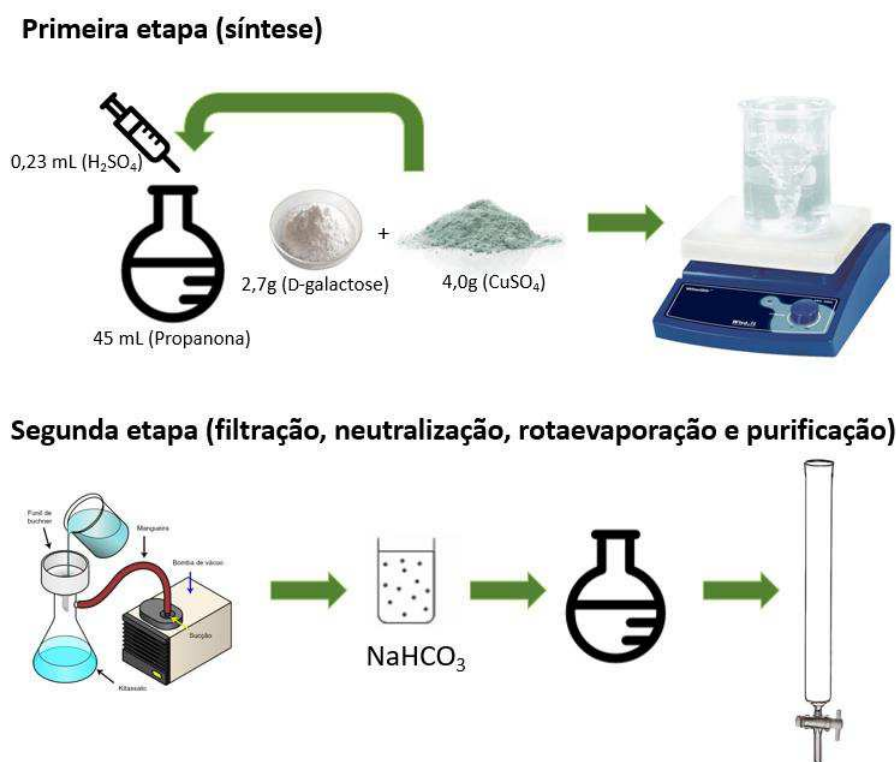
O acompanhamento das reações foi realizado por meio de cromatografia em camada delgada (CCD). Para revelação dos compostos foi utilizada solução etanólica ácida (EtOH/H₂SO₄) sob aquecimento. Para cromatografia em coluna foi utilizada sílica-gel (Merck, 70-230 *mesh*) como fase estacionária e sistemas hexano:acetato de etila como fase móvel.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram registrados em um espectrômetro *VarianUnity Plus* de 300 MHz ou em um espectrômetro *Varian URMNS* de 400 MHz. Os deslocamentos químicos foram expressos em ppm (partes por milhão) em relação ao pico residual do clorofórmio (7,258 ppm) para o espectro de hidrogênio e em relação ao pico central do CDCl₃ (77,0 ppm) para o espectro de carbono. Todas as constantes de acoplamento (*J*) foram descritas em hertz (Hz).

4.2.1 Procedimento de acetalização da D-galactose

Em um balão de fundo redondo, contendo 45 mL de propan-2-ona, foram adicionados D-galactose anidra (2,7 g, 15,0 mmol), CuSO_4 anidro (4,0 g, 25 mmol) e 0,23 mL de H_2SO_4 concentrado. A mistura reacional foi agitada a 25 °C. O término da reação foi comprovado por CCD. O CuSO_4 foi removido por filtração a vácuo e lavado com acetona a fim de extrair o máximo de produto que por ventura pudesse estar impregnado neste sal. Na sequência, o filtrado foi neutralizado com solução saturada de NaHCO_3 . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto (1,2:3,4-di-isopropilideno- α -D-galactopiranosose) foi purificado por cromatografia em coluna em um sistema eluente hexano/acetato de etila conforme o esquema 1 (SCHMIDT; WHISTLER; WOLFROM, 1963).

Esquema 1. Processo de acetalização da D-galactose

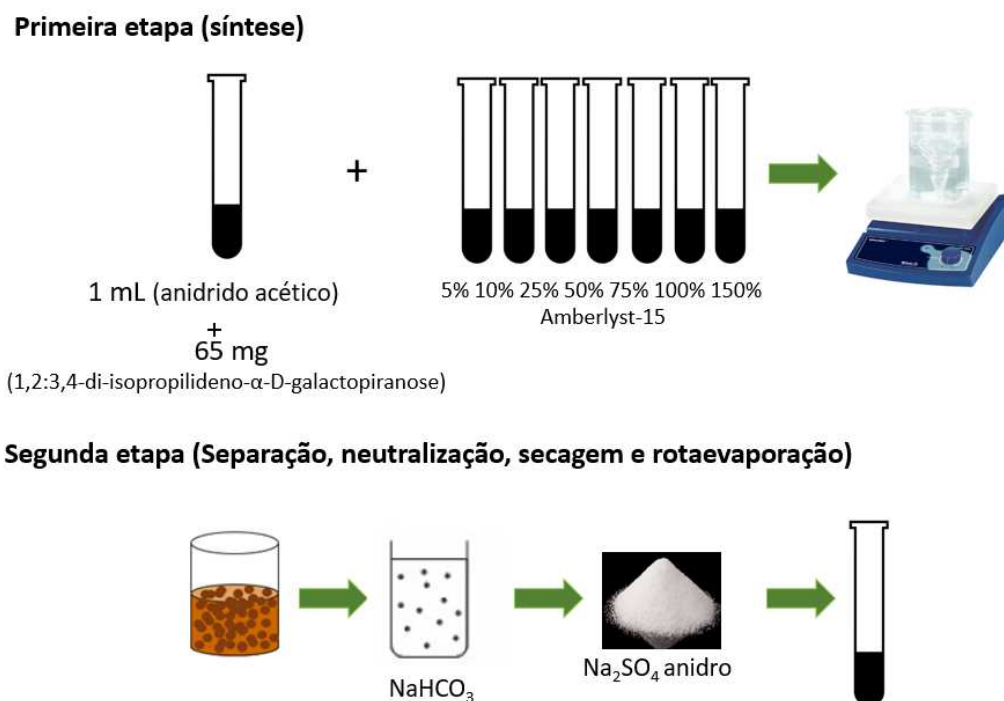


Fonte: Própria autora, 2020.

4.2.2 Procedimento de Per-*O*-acetilação do 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose

Em balões de fundo redondo, contendo 1 mL de Ac_2O , foram adicionados 0,25mmol do 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose e *amberlyst*-15 (nas quantidades: 5%, 10%, 25% 50%, 75%, 100% 150% M/M, respectivamente). O término da reação foi acompanhado por CCD. Finalizada a reação, a fase orgânica foi extraída com solução saturada de NaHCO_3 (50 mL) e seca com Na_2SO_4 anidro. Os componentes voláteis foram rotaevaporados conforme o esquema 2.

Esquema 2. Processo de otimização na reação de per-*O*-acetilação



Fonte: Própria autora, 2020.

4.2.3 Avaliação do reuso da *amberlyst*-15

Esta fase foi realizada para avaliar a eficiência do processo de reuso da resina *amberlyst*-15 em que foi realizado alguns ciclos reacionais. Em um tubo de ensaio contendo 0,25 mmol do 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose e Ac_2O (1,0 mL), foi adicionada a A-15 (na porcentagem otimizada na reação de per-*O*-acetilação e forma de energia empregada). Finalizada a reação, o líquido sobrenadante foi removido e adicionado

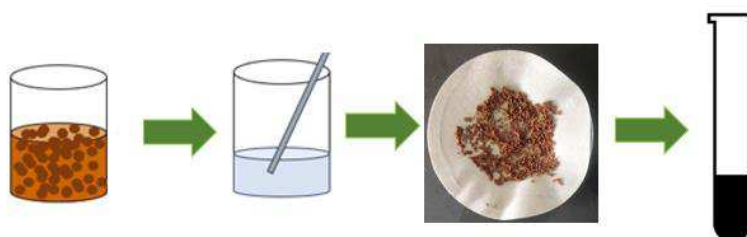
acetato de etila (2,0 mL) ao tubo e a fase orgânica foi removida. Esse último procedimento foi repetido por cinco vezes para garantir uma lavagem da A-15 e aumentar a eficiência das reações subsequentes. Após essa lavagem a argila foi novamente submetida em outros ciclos reacionais, averiguando assim, sua eficiência na promoção da reação conforme o esquema 3.

Esquema 3. Processo de reuso da *amberlyst-15*

Primeira etapa (síntese)



Segunda etapa (Separação, reutilização)



Fonte: Própria autora, 2020.

4.3 Análises *in silico*

Diferentes análises foram realizadas para D-galactose, 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranoose e 6-*O*-acetil-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranoose obtendo-se resultados quanto as suas características farmacocinéticas, farmacodinâmicas, a semelhança com outros fármacos e a probabilidade de atividade. Para isso, foram utilizadas três plataformas: os programas *Osiris Property Explorer*, *SwissADME* e Previsão do espectro de atividade para substâncias (PASS) online.

4.3.1 *Osiris Property Explorer*

A ferramenta *Osiris* é um software online capaz de gerar algoritmos preditivos de potencial risco toxicológico a partir da estrutura molecular estudada. Tal predição é baseada na comparação entre os fragmentos estruturais da molécula analisada com um conjunto de fragmentos do “Registro de Efeitos Tóxicos de Substâncias Químicas” (RTECS), do “Centro de controle e prevenção de doenças” (CDC), um órgão norte-americano, e com mais de três mil fármacos comerciais (BRITO, 2010).

Após a análise, o programa expressa probabilidade da molécula demonstrar Mutagenicidade, Tumorigenicidade, Irritabilidade e Interferência na Reprodução Humana através de cores, onde a cor vermelha indica alto risco, a cor amarela risco moderado e a cor verde sem risco.

4.3.2 SwissADME

Os valores de Log $P_{o/w}$ consensual (cLogP), massa molecular (MM), N° de doadores de ligação de hidrogênio (nDLH), N° de aceptores de ligação de hidrogênio (nALH), N° de violações da regra de Lipinski, absorção gastrointestinal, a permeação na barreira hematoencefálica (BHE), Área da Superfície Polar Topológica (TPSA) e a presença de fragmentos moleculares de alerta foram obtidos através da plataforma digital de bioinformática SwissADME, a qual compila a contribuição de diferentes autores na área de química medicinal e quimioinformática para processar diferentes análises *in silico* (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017).

4.3.3 PASS online

A ferramenta PASS online foi projetada com o objetivo de avaliar o potencial biológico geral de uma molécula orgânica sobre o organismo humano. Esta ferramenta faz uso de uma abordagem *Quantitative structure-activity relationships* (QSAR) que se baseia na decomposição da molécula em descritores 2D e/ou 3D, seguida da geração de modelos obtidos de ligantes bioativos (MALGORZATA; GRIFFITH, 2013).

Mais de 3500 atividades biológicas potenciais são analisadas, incluindo os efeitos farmacológicos, mecanismos de ação, efeitos tóxicos e adversos, interação com enzimas metabólicas e transportadores, ação toxicológica para alguns organismos, tais como

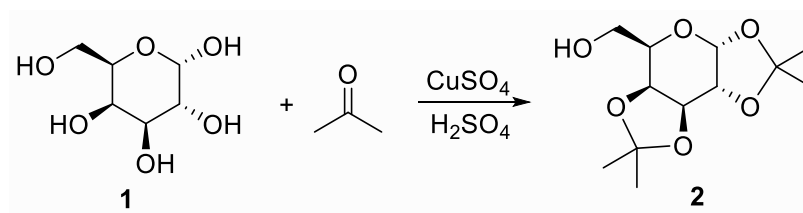
protozoários, microrganismos e organismos terrestres e aquáticos relacionados a impacto ambiental entre outras informações (OLIVEIRA, 2014).

O programa consulta um banco de dados e realiza a comparação entre a molécula estudada e outras moléculas com atividade biológica definida, fornecendo uma previsão das possíveis atividades que a molécula teste possa expressar. Os resultados são expressos em probabilidade de a molécula ser ativa para determinada atividade biológica (P_a – probabilidade de “ser ativo”) e probabilidade da molécula ser inativa para determinada atividade biológica (P_i – probabilidade de “ser inativo”) (CHAND, 2011; KHURANA et al., 2011).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fim de estudar diferentes parâmetros para a reação de per-*O*-acetilação do 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose (**2**), a partir da catálise heterogênea, foi necessário realizar a reação de acetalização na D-galactose (**1**) utilizando a propanona na presença de sulfato de cobre anidro e ácido sulfúrico (esquema 1) de acordo com o protocolo de Schmidt et al (1963).

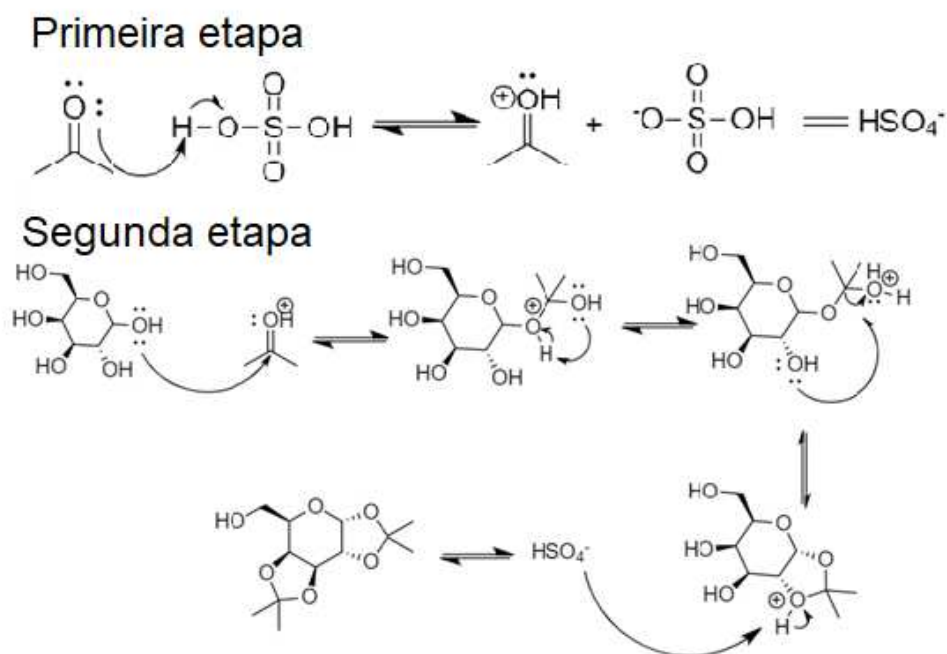
Esquema 4. Reação de acetalização da D-galactose (1).



Fonte: Própria autora, 2020.

O composto 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose (**2**) foi obtido na forma de um líquido amarelado após 48 h de reação com 81% de rendimento. Com auxílio das informações adquiridas na literatura (SOUZA, 2010) foi proposto o mecanismo da reação de acetalização da D-galactose (**1**), conforme sugerido no esquema 2.

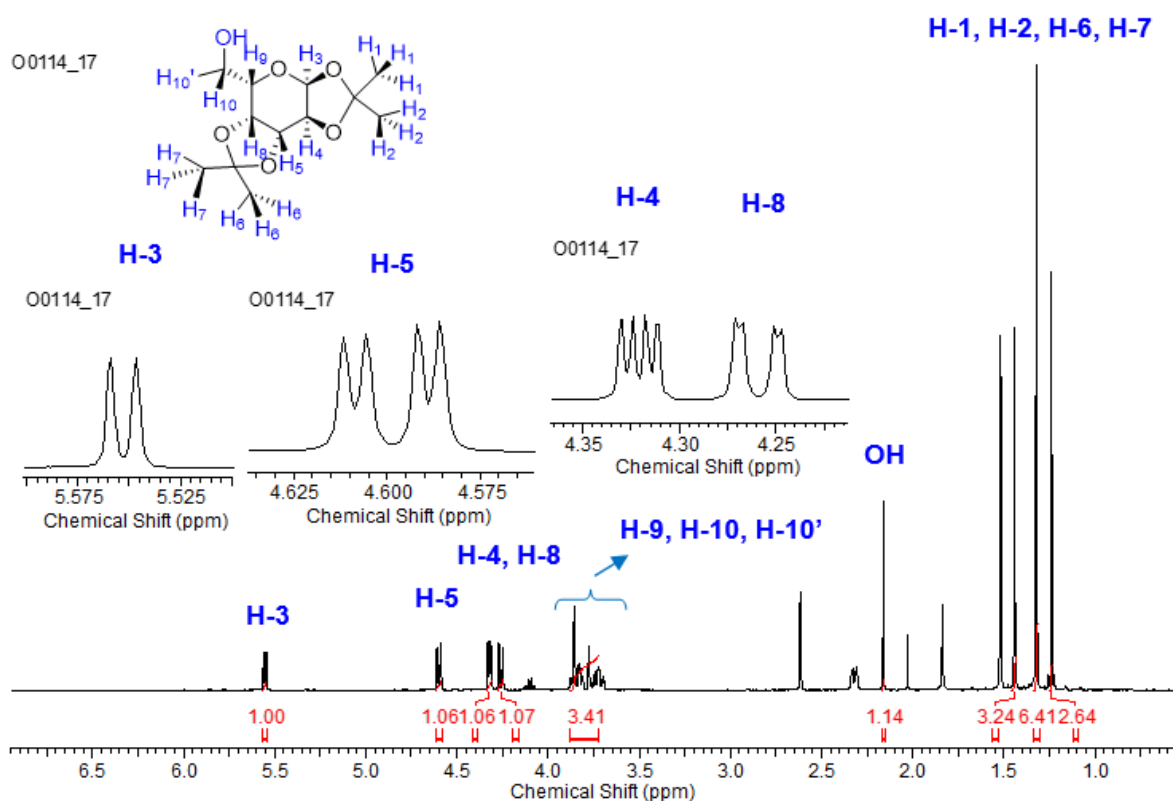
Esquema 5. Proposta de mecanismo da reação de acetalização da D-galactose (1).



Fonte: Própria autora, 2020.

Uma vez sintetizado o 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose (**2**) foi realizada a Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN ^{13}C), confirmando sua estrutura através dos dados obtidos. No espectro de RMN ^1H , pode-se destacar o simpleto em 2,16 ppm referente ao hidrogênio da hidroxila. Os quatro simpletos em campo alto correspondem aos hidrogênios metílicos H-1, H-2, H-6 e H-7 aparecem na região entre 1,24 a 1,44 ppm. O sinal de H-3 é desdobrado por H-4 em um duplete ($J_{3,4} = 5,1$ Hz) em campo baixo com deslocamento químico em 5,55 ppm. Os sinais dos hidrogênios H-4, H-5 e H-8 aparecem como duplete de duplete (como mostrado na expansão) na região entre 4,25 e 4,60 ppm. Os demais hidrogênios e seus respectivos sinais podem ser vistos na Figura 8.

Figura 8. Espectro de RMN ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) do composto 2

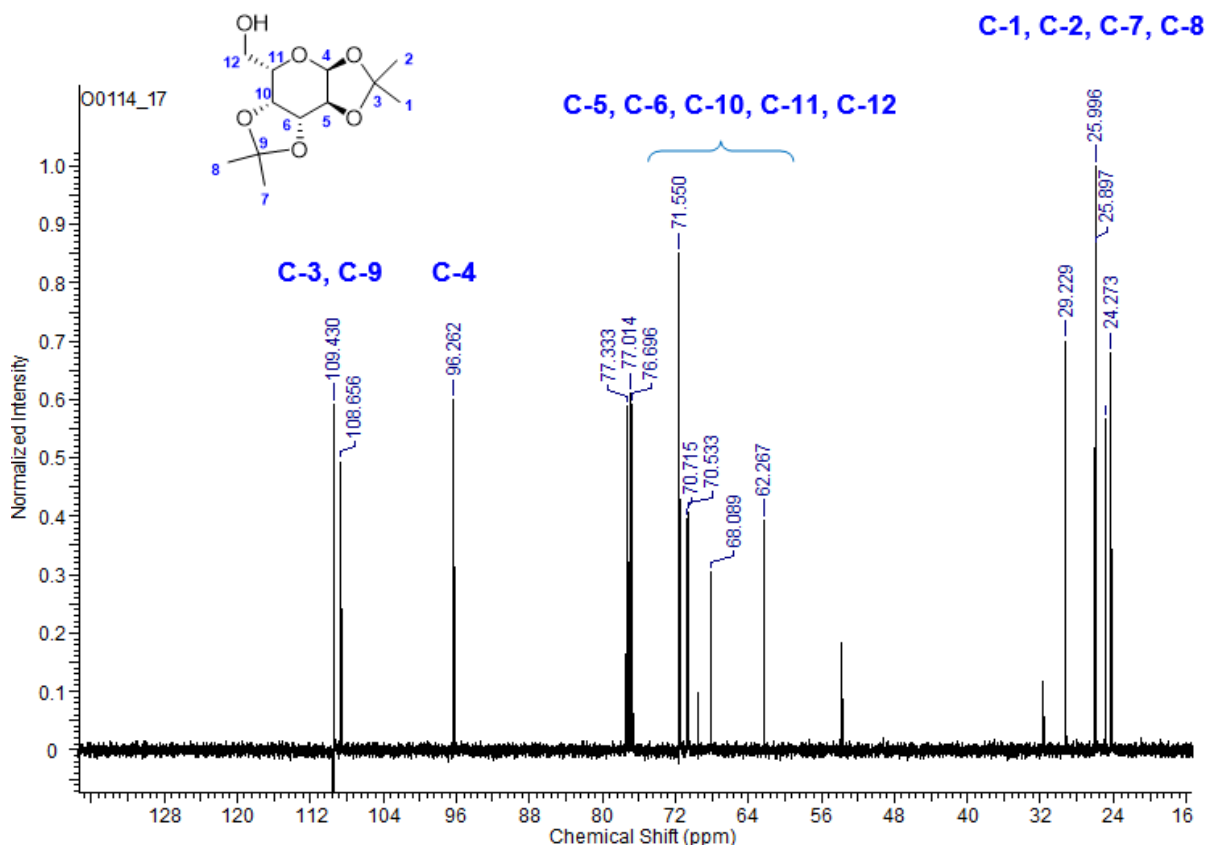


Fonte: Própria autora, 2020.

Examinando o espectro de RMN ^{13}C , constatou-se a presença de 12 sinais de carbonos quimicamente diferentes, valor esse equivalente ao número de carbonos que o composto 2 apresenta. Os sinais dos carbonos C-3, C-9 e C-4 ocorrem em campo baixo, uma vez que estes

carbonos estão ligados a dois oxigênios eletronegativos. Os demais carbonos e seus sinais podem ser visualizados na Figura 9.

Figura 9. Espectro de RMN 13C (CDCl3, 100 MHz) do composto 2.



Fonte: Própria autora, 2020.

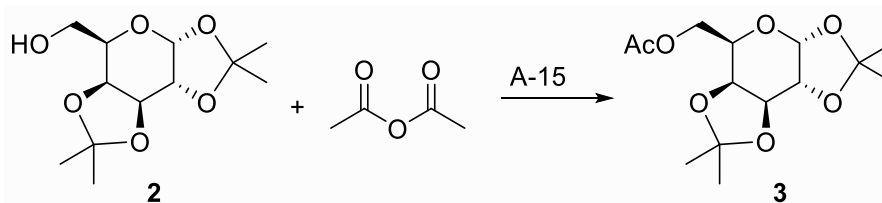
Sintetizado e caracterizado o composto **2** foi iniciado o estudo da reação de acetilação. O catalisador escolhido para promover a reação de acetilação do composto **2** foi a *amberlyst-15*, uma vez que na literatura não descreve o emprego deste catalisador nesse tipo de reação. Essa escolha também foi baseada devido a *amberlyst-15* apresentar elevada área superficial ($53 \text{ m}^2/\text{g}$) e vários sítios ácidos, o que favorece a catálise química (KALE et al, 2015).

Neste estudo foram avaliados diferentes parâmetros, sendo eles:

1. Quantidade *amberlyst-15*;
2. Temperatura;
3. Tipo de energia (térmica ou irradiação de ultrassom);
4. Reuso.

Desta forma, inicialmente foi avaliado a influência da quantidade de *amberlyst-15* empregada na reação de acetilação do composto **2** sobre o tempo e rendimento. Os resultados dessa análise estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Influência da quantidade de *amberlyst-15* na reação de per-*O*-acetilação.



Exp.	Quantidade <i>amberlyst-15</i> (%)	1ª Repetição		2ª Repetição		Tempo ± Desvio Padrão	Rendimento ± Desvio Padrão
		Tempo (min)	Rendimento (%)	Tempo (min)	Rendimento (%)		
1	150	60	87	60	89	60 ± 0	88 ± 1,41
2	100	100	88	110	84	105 ± 7,07	86 ± 2,82
3	75	120	79	120	77	120 ± 0	78 ± 1,41
4	50	170	81	180	80	175 ± 7,07	80,5±0,70
5	25	200	79	210	81	205 ± 7,07	80 ± 1,41
6	10	230	62	230	78	230 ± 0	70 ± 11,31
7	5	240	61	250	77	245 ± 7,07	69 ± 11,31
8	Ausência	-	-	-	-	-	-

Fonte: Própria autora, 2020.

As reações descritas na Tabela 1 foram todas realizadas empregando agitação mecânica à temperatura ambiente (25 ± 2 °C), em que o melhor resultado obtido foi empregando 150% de *amberlyst-15* (experimento 1), uma vez que levou ao 6-*O*-acetil-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose (**3**) com um tempo reacional de 60 min e elevado rendimento médio de 88%. Uma provável justificativa pode estar relacionada ao aumento da quantidade de *amberlyst-15* elevar a quantidade de sítios ácidos presentes na solução, o que favoreceu uma maior interação de partículas de reagentes no interior desses sítios. Cabe destacar que Mensah et al. (2016) obtiveram o composto **3** em menor tempo reacional (10 min), porém em menor rendimento (78%) utilizando o complexo de Pd(PhCN)₂(OTf)₂ como catalisador. No entanto, esse complexo de Pd(II) não pode ser reutilizado e apresenta um elevado valor comercial. Podemos perceber ainda, pelas informações contidas na Tabela 1, que a redução gradativa da quantidade de *amberlyst-15* na reação promoveu um aumento do tempo reacional e uma diminuição do rendimento. Na

ausência de *amberlyst-15* não houve a formação do composto **3**.

Deste modo, partiu-se para a próxima etapa, em que foi avaliado a influência da forma de energia empregada na reação de três maneiras: sistema em agitação mecânica à temperatura ambiente de 25 ± 2 °C; banho ultrassônico à temperatura ambiente de 25 ± 2 °C e banho ultrassônico aquecido (55 ± 5 °C) (Tabela 2).

Tabela 2. Influência da forma de energia empregada na reação de per-O-acetilação do composto 2.

EXPERIMENTO	CONDIÇÃO	TEMPO (MINUTOS)	RENDIMENTO (%)
1	Agit. t.a.	60	88
2)))	60	84
3))) Δ	60	94

Agit. t.a.: Agitação à temperatura ambiente; **)))**: Banho ultrassônico; **)))Δ**: banho ultrassônico com aquecimento.

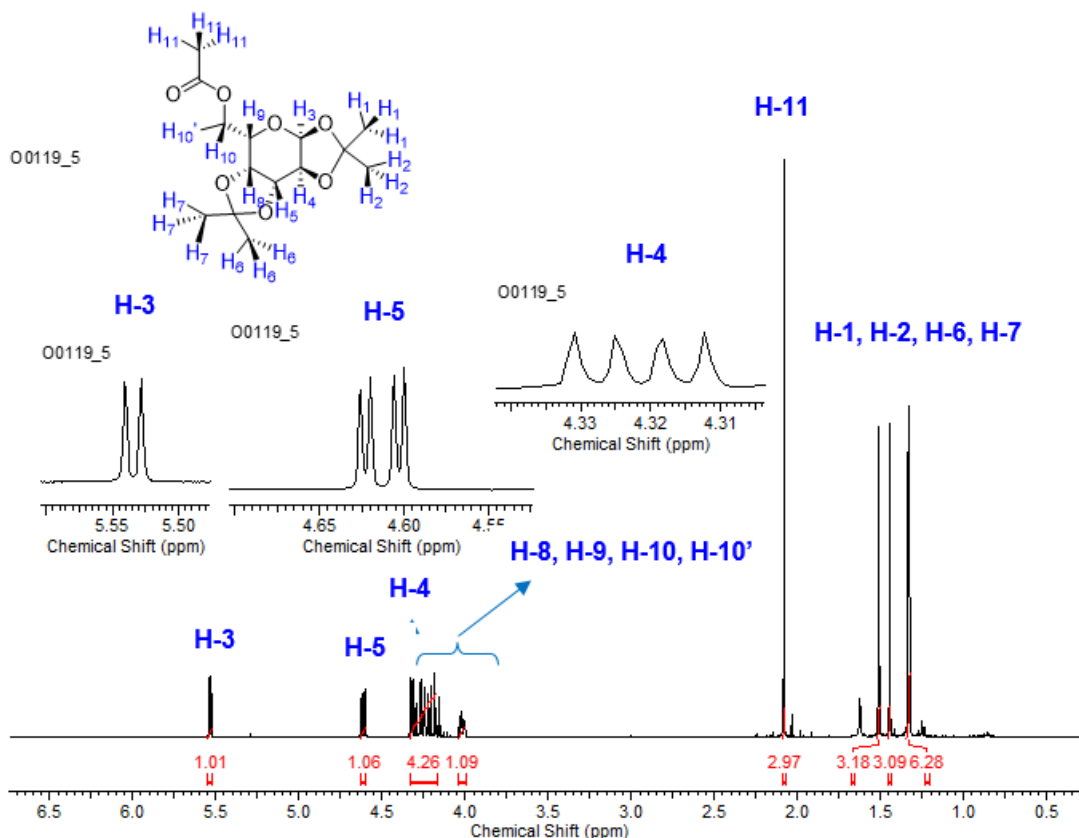
Fonte: Própria autora, 2020.

Cabe ressaltar, que nos últimos anos, métodos que envolvem banhos ultrassônicos têm atraído interesse na indústria química. Isso ocorre porque esses processos usam energia ultrassônica, a qual oferece a possibilidade de uma tecnologia capaz de aumentar a mobilidade molecular e, em geral, acaba aumentando a transferência de massa, tornando as reações mais eficientes, acelerando-as e proporcionando um maior rendimento reacional da mistura (BARROS et al., 2019).

Com as condições reacionais otimizadas para a síntese do composto **3**, foi possível obter a sua estrutura através dos dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C . No espectro de RMN ^1H é observado quatro simpletos em campo alto na região entre 1,33 a 1,51 ppm correspondentes aos hidrogênios metílicos H-1, H-2, H-6 e H-7. Enquanto que o simpleto em 2,08 ppm refere-se aos hidrogênios metílicos do grupo -OAc, o que confirma a acetilação do composto. Outro sinal que merece destaque é o proveniente do H-3 que aparece como um duplete (expansão) em 5,53 ppm devido ao acoplamento com H-4 ($J_{3,4} = 5,1$ Hz), que por sua vez também é desdobrado por H-5 ($J_{4,3} = 5,1$ Hz e $J_{4,5} = 2,4$ Hz) originando um duplete de duplete (expansão) com deslocamento químico de 4,32 ppm. O sinal em 4,62 ppm corresponde ao

hidrogênio H-5, o qual é desdobrado por H-4 e H-8 em duplete de duplete ($J_{5,4} = 2,3$ Hz e $J_{5,8} = 7,8$ Hz). Os demais hidrogênios e seus respectivos sinais podem ser vistos na Figura 10.

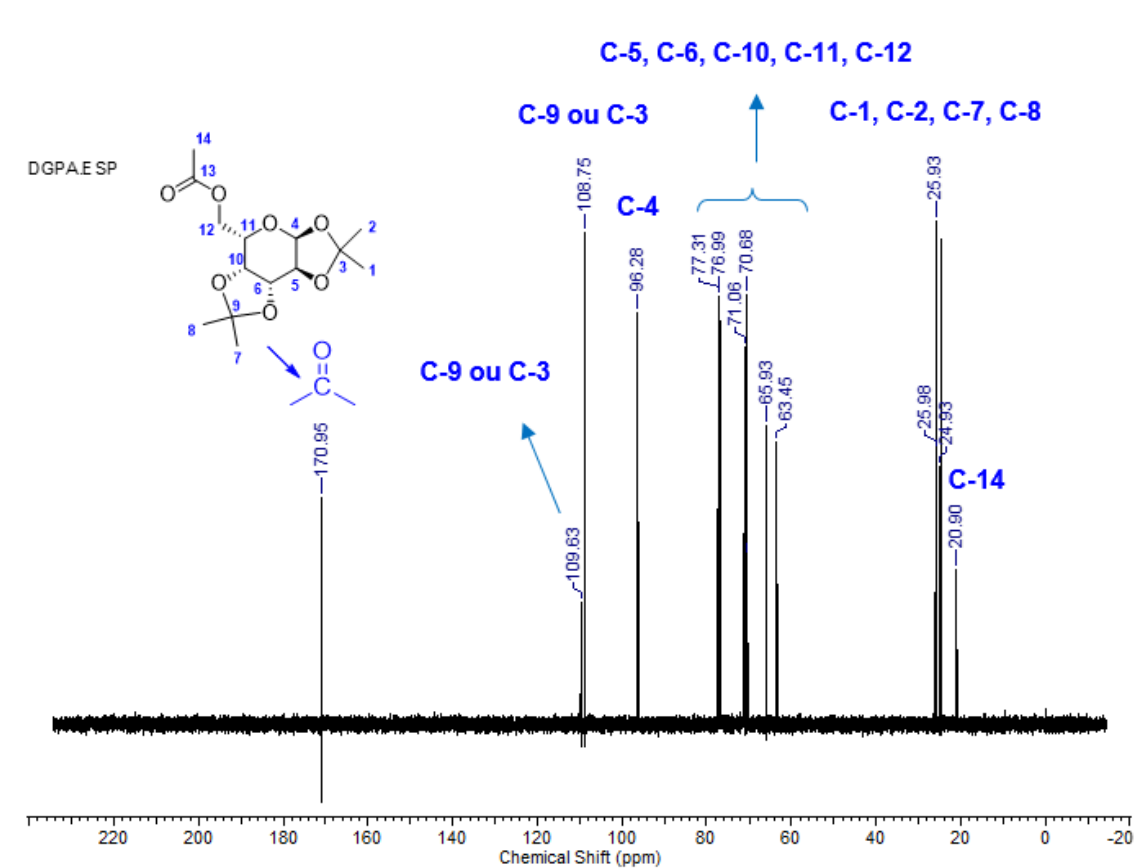
Figura 10. Espectro de RMN 1H (CDCl3, 400 MHz) do composto 3.



Fonte: Própria autora, 2020.

Examinado o espectro de RMN ¹³C do composto 3 foi possível verificar a ocorrência de 14 sinais que corresponde exatamente a quantidade de carbonos presente na molécula. Os sinais em campo alto que se estendem na região entre 20,90 a 25,98 ppm foram originados dos carbonos metílicos, pois estes se encontram em um ambiente de maior densidade eletrônica. Por outro lado, o sinal em campo baixo com deslocamento químico de 170,95 ppm característico de éster (155-185 ppm) corresponde ao carbono carbonílico do grupo –OAc (desblindado devido a anisotropia diamagnética da ligação C=O), o que corrobora com a estrutura do composto acetalizado e acetilado. Na Figura 11, é mostrado todos os sinais e os carbonos correspondentes.

Figura 11. Espectro de RMN 13C (CDCl3, 100 MHz) do composto 3.



Fonte: Própria autora, 2020.

Finalmente, analisou-se por quantos ciclos reacionais a *amberlyst-15* era capaz de promover a reação de per-*O*-acetilação sem perder sua eficiência. Para tanto, foram realizados vários ciclos de reação, sendo o sobrenadante removido ao final de cada ciclo. Então, antes de um novo ciclo, a argila foi lavada com acetato de etila. Os resultados estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3. Avaliação da reutilização da *amberlyst-15* em sucessivas reações.

EXPERIMENTO	CICLO	TEMPO (MINUTOS)	RENDIMENTO (%)
1	0	60	94
2	1	75	93
3	2	105	84
4	3	135	82
5	4	165	80
6	5	200	65

Fonte: Própria autora, 2020.

A *amberlyst-15* manteve-se eficiente por quatro ciclos reacionais com pequena perda de atividade a cada ciclo (experimentos 1-5). Observou-se que a partir do quinto ciclo a eficiência da *amberlyst-15* diminuiu, uma vez que o rendimento obtido foi de 65% (experimento 6), provavelmente devido à saturação dos sítios ácidos presentes na *amberlyst-15*. De modo geral, estes resultados foram muitos satisfatórios, demonstrando que a *amberlyst-15* apresenta elevada durabilidade e, portanto, grande potencial para uso na síntese do composto **3**.

Vale a pena mencionar que nenhum solvente orgânico foi usado na acetilação do composto **2**. Muitos desses solventes têm algumas desvantagens. As aminas e piridinas usadas como solventes e catalisadores nucleofílicos têm uma toxicidade bem conhecida, um odor desagradável e não são fáceis de serem removidas. O descarte de grandes quantidades de piridina e outros catalisadores homogêneos é problemático e sua recuperação também é difícil. A acetilação em grande escala envolvendo acetato de sódio requer modificações especiais no equipamento para manter a reação sob controle. O iodo é um promotor versátil, o trabalho, no entanto, é elaborado e o iodo não é recuperado. Os triflatos de escândio e índio são

catalisadores caros. O custo, disponibilidade, toxicidade e dificuldade de manuseio podem limitar a ampla aplicação de outros derivados do triflato (SACHETT; VERLI, 2011).

A substituição de catalisadores homogêneos por catalisadores sólidos tem vantagens significativas, entre elas a facilidade de separação do produto, reaproveitamento do catalisador, fácil manuseio e redução da quantidade de resíduos. Desta forma, várias reações orgânicas podem ser catalisadas de forma eficiente por ácidos heterogêneos (DAVOD et al., 2016).

Diante da conhecida importância dos carboidratos no desenvolvimento de novos produtos e tecnologias farmacêuticas, químicas e industriais (FRANCO et al., 2015; MOURA et al., 2018), bem como a expectativa de boa biocompatibilidade destes produtos e seus derivados (DELBIANCO et al., 2016), o próximo passo da pesquisa foi realizar um levantamento das propriedades farmacológicas, toxicológicas e químicas dos compostos obtidos durante o processo de per-*O*-acetilação da D-galactose (Tabela 4) a fim de identificar características que fomentem o desenvolvimento de estudos mais avançados que visem a obtenção de novos fármacos a partir destes compostos.

Tabela 4. Propriedades farmacológicas, toxicológicas e químicas in silico dos compostos 1-3 calculadas pelo SwissADME e Osiris Property Explorer.

Propriedades	Compostos		
	1	2	3
MM	180,16	260,28	302,32
nDLH	5	1	0
nALH	6	6	7
Lipinski	0	0	0
cLogP	-2,16	0,62	1,15
TPSA	110,38	66,38	72,45
%ABS	70,92 %	86,10 %	84,00 %

Absorção GI	Baixa	Alta	Alta
BHE	Não	Não	Não
Fragmentos de alerta	Não	Não	Não
Toxicidade Crônica	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

MM: Massa molecular; nDLH: N° de doadores de ligação de hidrogênio; nALH: N° de aceptores de ligação de hidrogênio; Lipinski: N° de violações da regra de Lipinski; cLogP: Log P_{o/w} consensual; TPSA: área da superfície polar topológica em Å²; %ABS: percentual de absorção oral teórico; Absorção GI: Absorção gastrointestinal; BHE: Permeante da barreira heamatoencefálica.

Fonte: Própria autora, 2020.

Primeiramente, foi analisado a probabilidade destes compostos serem bem absorvidos por via oral de acordo com a “Regra dos 5” desenvolvida por Lipinski (2004). A obtenção de compostos com a capacidade de serem bem absorvidos por via oral é de grande interesse devido os benefícios singulares atribuídos a esta via de administração, como a conveniência, baixo custo, possibilidade de autoadministração, maior adesão ao tratamento e menores riscos de desencadear infecções sistêmicas no usuário (GOLAN et al., 2014). Desta forma, Lipinski (2004) determinou experimentalmente um conjunto de parâmetros físico-químicos que um composto deve satisfazer para que seja esperado uma boa absorção pela via oral, que são: massa molecular (MM) menor do que 500 Daltons, coeficiente de partição (cLogP) menor que 5, máximo de cinco grupos doadores de ligação de hidrogênio (nDLH) e máximo de dez grupos aceptores de ligação de hidrogênio (nALH). Conforme apresentado na Tabela 4, é possível notar que todos os compostos avaliados não violam nenhuma das regras determinadas por Lipinski, sendo, portanto, esperado que estes apresentem boa biodisponibilidade ao serem administrados por via oral.

Adicionalmente, para que um composto passe pelas diferentes etapas do processo de desenvolvimento e venha a se tornar um fármaco, este deve apresentar, além de uma boa atividade biológica, a capacidade de penetrar as barreiras corporais e atingir seus locais de ação em um processo que é regido por suas propriedades farmacocinéticas. Entre os diferentes parâmetros farmacocinéticos conhecidos, a lipofilicidade (expressa pelos valores de LogP) destaca-se como um dos principais pontos envolvidos no processo de absorção, distribuição, biotransformação e excreção de uma fármaco, em que diferentes autores defendem a existência de um intervalo de valores de LogP que um composto deve apresentar para que

sejam observadas boas propriedades farmacocinéticas (BARREIRO; FRAGA, 2015).

Ao analisar 2.245 fármacos com bons padrões de absorção oral, Lipinski (2004) determinou que este intervalo de lipofilicidade ideal englobasse os valores de LogP menores que 5, o que é justificado pelo fato de fármacos muito lipofílicos mostram-se insolúveis nos líquidos corpóreos, não interagindo satisfatoriamente com as células, e conseqüentemente, sua absorção é prejudicada (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016). Junto a isso, Barreiro e Fraga (2015) defendem que os valores de LogP mínimos necessários para um bom comportamento farmacocinético encontram-se por volta de 1, uma vez que valores menores que 1 caracterizariam fármacos com alta hidrofiliicidade, o que impossibilita sua passagem por membranas celulares ricas em lipídeos (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

Desta forma, é possível notar que as modificações realizadas na estrutura de D-galactose promoveram uma melhoria nos valores de cLogP (Tabela 4), os quais passaram de -2,16 da D-galactose para valores próximos ou maiores que 1, para os compostos **2** e **3**.

Este impacto promovido pelas modificações estruturais é evidenciado mais claramente quando avaliamos as mudanças ocorridas nos valores de Área da Superfície Polar Topológica (TPSA) e no percentual de absorção teórico (%ABS) dos compostos **2** e **3** (Tabela 4). As modificações da D-galactose desencadearam uma diminuição nos valores de TPSA, impactando positivamente nas propriedades farmacocinéticas dos compostos obtidos, uma vez que o abaixamento do valor de TPSA aumenta a probabilidade de permeabilidade nas membranas biológicas (ULLAH et al., 2019).

Além disso, o favorecimento na absorção também é notado pela melhoria do %ABS, o qual é calculado pela equação: $\%ABS = 109 - (0.345 \times TPSA)$. Conforme apresentado na Tabela 4, os valores de %ABS passaram de 70,92 % da D-galactose para 86,10 % e 84,00 % para os compostos **2** e **3**.

Adicionalmente, a avaliação da absorção gastrointestinal (GI) gerada pelo SwissADME de acordo com o que é proposto por Daina e Zoete (2016) (Tabela 4) corrobora o que foi apresentado pelas avaliações anteriores, uma vez que a D-galactose demonstrou uma expectativa baixa absorção GI ao passo que os compostos **2** e **3** apresentaram uma expectativa de alta absorção.

Em conjunto, as análises de cLogP, TPSA, %ABS e absorção GI apontam que as modificações na estrutura molecular da D-galactose proporcionaram uma melhoria nas características farmacocinéticas destes compostos, principalmente no que se refere a seus

perfis de absorção, provendo compostos com promissoras aplicabilidades.

Também foi analisado a capacidade destes compostos permearem através da barreira hematoencefálica (BHE), notando-se que os compostos **1-3** não apresentam a capacidade teórica de penetrarem esta barreira e atingir o sistema nervoso central. Um menor contato de um fármaco com o sistema nervoso central a partir de sua permanência no sistema periférico pode trazer alguns benefícios, como por exemplo, a diminuição de efeitos adversos centrais, como acontece com os fármacos anti-histamínicos de segunda geração, os quais dificilmente atravessam a BHE reduzindo o aparecimento de efeitos adversos como a sedação (BOUSQUET et al., 2001).

Junto a isso, é possível notar com o auxílio do SwissADME que os compostos **1-3** não apresentam em sua estrutura molecular fragmentos que são indicativos de alerta (Tabela 4), de acordo com a lista de Brenk e colaboradores (2008), a qual elenca um conjunto de fragmentos moleculares conhecidos por serem tóxicos, quimicamente reativos, metabolicamente instáveis ou serem responsáveis por padrões farmacocinéticos insatisfatórios. Além disso, a análise através do *Osisris Property Explorer* apontou uma expectativa de baixa toxicidade crônica para estes compostos, não sendo esperado, portanto, o desenvolvimento de efeitos mutagênicos, tumorigênicos, irritantes e efeitos sobre a reprodução por parte destes compostos.

Tais resultados corroboram a expectativa de boa biocompatibilidade destes compostos, uma vez que são oriundos de produtos naturais (DELBIANCO et al., 2016), e enaltecem a viabilidade de aplicação tecnológica dos mesmos, uma vez que um dos principais fatores que impedem o desenvolvimento de estudos envolvendo candidatos a fármacos são padrões toxicológicos indesejáveis (MODA, 2011).

De forma conjunta, as boas características farmacocinéticas e toxicológicas demonstradas pelos compostos avaliados (Tabela 4), em especial os compostos **2** e **3**, fomentam a aplicação destas moléculas em estudos que visem a obtenção de novos protótipos farmacêuticos, uma vez que 80% das protótipos que adentram nas etapas de desenvolvimento de um novo fármaco não alcançam os estudos clínicos, notando-se que 50% delas obtém este insucesso devido às suas propriedades farmacocinéticas e toxicológicas desfavoráveis (SILVA, 2016).

Em sequência foi avaliado o potencial tecnológico dos compostos que foram obtidos a partir da D-galactose, os compostos **1** e **2**, a partir da plataforma PASS *online*, a qual possibilitou avaliar a probabilidade de os compostos mostrarem-se ativos frente a mais de 3500 atividades biológicas (Oliveira, 2014). Os resultados foram expressos em valores de possibilidade “de ser ativo” (Pa), indicando basicamente a probabilidade percentual daquele composto vir a desempenhar determinada ação.

Diversas atividades interessantes foram relatadas pela plataforma, denotando a capacidade de interação com diferentes alvos biológicos, como enzimas e receptores. Como resultado principal, foi notado uma elevada probabilidade destes compostos apresentarem uma atividade anti-inflamatória, uma vez que os valores de Pa foram de 98,3% e 98,1% para os compostos **1** e **2**, respectivamente, e antineoplásica, com os valores de Pa iguais a 86,8% e 87,3%, respectivamente.

Corroborando estes resultados, é possível encontrar na literatura relatos de derivados glicídicos com atividade anti-inflamatória, podendo-se citar como exemplo o trabalho desenvolvido por Chung e colaboradores (2014), os quais isolaram diferentes compostos pertencentes a esta classe com atividade anti-inflamatória contra células da linhagem RAW 264,7 de macrófagos murínicos. Adicionalmente, a atividade antineoplásica de compostos derivados de outra hexopiranosose, a D-glicose, também foi explorada por Santos e colaboradores (2017), os quais desenvolveram sinteticamente diferentes compostos ativos contra quatro diferentes linhagens tumorais em concentrações micromolares.

Adicionalmente, outros potenciais foram apontados para os compostos **1** e **2**, como o potencial antipsoriático (Pa igual a 80,4% e 78,7%, respectivamente), antifúngico (Pa igual a 52,3% e 56,3%, respectivamente), antibacteriano (Pa igual a 53,2% e 53,3%, respectivamente), antiparasitário (Pa igual a 55,1% e 52,4%, respectivamente), antiviral (Pa igual a 51,6% e 48,1%, respectivamente), entre outros.

Os resultados aqui apresentados são indicativos de boas características farmacocinéticas, toxicológicas, químicas e biológicas dos compostos avaliados, principalmente os compostos **1** e **2**, demonstrando o quão promissores estes se mostram, marcando os primeiros passos do processo de descoberta de novos fármacos e fomentando o desenvolvimento de estudos futuros envolvendo tais moléculas bem como seus derivados.

6 CONCLUSÃO

O 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosose foi obtido com 81% de rendimento após 48 h de reação. Foi constatado que a *amberlyst-15* é um catalisador promissor para a reação de per-*O*-acetilação, uma vez que promoveu a reação com um excelente rendimento (94%) em banho ultrassônico aquecido, além da sua capacidade de reutilização por 4 ciclos reacionais sem perda da sua eficiência catalítica.

O composto sintetizado foi caracterizado pela técnica espectroscópica de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, em que os dados encontrados confirmam sua estrutura e estão de acordo com os descritos na literatura.

Os resultados observados através do estudo *in silico* demonstrou que os compostos obtidos no presente trabalho são interessantes candidatos a serem submetidos a testes de atividade biológica tanto *in vitro* quando *in vivo*, na perspectiva de obtenção de hits e protótipos de fármaco, apresentando uma probabilidade comprovada de desencadear diferentes efeitos farmacológicos, podendo agir por diferentes vias sem apresentar efeitos tóxicos e com a probabilidade de administração oral.

Pode-se concluir que os resultados obtidos são suficientes para promover o desenvolvimento de mais estudos que visem explorar as atividades que os derivados da D-galactose possam expressar, buscando identificá-las, entendê-las e moldá-las, colaborando para o processo de desenvolvimento de novos medicamentos.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, E. F. S.; ALMEIDA, J. M. A. R.; ROMANO, P. N.; FERNANDES, R. P.; CARVALHO, Y. Química verde: a evolução de um conceito. **Química Nova**, São Paulo, v. 37, n. 7, p. 1257-1261, 2014.

AMARA, Z.; BELLAMY, J. F. B.; HORVATH, R.; MILLER, S. J.; BEEBY, A.; BURGARD, A.; ROSSEN, K.; POLIAKOFF, M.; GEORGE, M. W. Application of green chemistry to the photochemical route of artemisinin. **Nature Chemistry**, v. 7, n.6, p.489, 2015.

ANTUNES, B. M.; RODRIGUES, A. E.; LIN, Z.; PORTUGAL, I.; SILVA, C. M. Alkenes oligomerization with resin catalysts. **Fuel Processing Technology**, Portugal, v. 138, p. 86-99, 2015.

ARMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**, 8th ed.; Butterworth Heinemann: Amsterdam, 2017.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos**. 3^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2014

BARROS, T. R. B.; SEGUNDO, V. A. G.; SOUZA, C. C. N.; SILVA, J. N. Estudo e Monitoramento Tecnológico da Utilização do Ultrassom em Processos Químicos e com Membranas. **Cadernos de Prospecção**, v. 12, n. 2, p. 360, 2019.

BASTOS, J. B. V.; GOULART, A. K.; COUTINHO, P. L. D. A.; ALIJÓ, P. H. R. Intensificação de processos e química verde: importância para as indústrias farmacêutica, cosméticos, alimentícia e biorrefinarias. **Revista Fitos**, v. 13, n. 1, p. 74-93, 2019.

BERA, S.; MONDAL, D.; MARTIN, J. T.; SINGH, M. Potential effect of ultrasound on carbohydrates. **Carbohydrate Research**, v. 410, p. 15-35, 2015.

BLASZCZYK, S. A.; HOMAN, T. C.; TANG, W. Recent advances in site-selective functionalization of carbohydrates mediated by organocatalysts. **Carbohydrate Research**, v. 471, p. 64-77, 2019.

BOUSQUET J.; VAN CAUWENBERGE P.; KHALTAEV N. Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v. 108, p. 147-334, 2001.

BOZ, N.; DEGIRMENBASI, N.; KALYON, D. M. Esterification and transesterification of waste cooking oil over *amberlyst 15* and modified *amberlyst 15* catalysts. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 165, p. 723-730, 2015.

BRAHIMI, F. T.; BELKADI, M.; OTHMAN, A. A. Synthesis of nonionic surfactants with azole ring bearing N-glycosides and their antibacterial activity. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, p. S1690-S1698, 2017.

BRITO, M. A. Avaliação de propriedades farmacológicas de fármacos *in silico* no curso experimental de química medicinal. **Revista Eletrônica de Farmácia**, [S.I.], v. 17, n. 4, p. 22-29, 2010.

BRENK, R.; SCHIPANI, A.; JAMES, D.; KRASOWSKI, A.; GILBERT, I.H.; FREARSON, J.; WYATT, P.G. Lessons learnt from assembling screening libraries for drug discovery for neglected diseases. **ChemMedChem**, v. 3, n. 3, p. 435-444, 2008.

CARDOZO, H. M.; RIBEIRO, T. F.; SÁ, M. M.; SEBRÃO, D.; NASCIMENTO, M. G.; SILVEIRA, G. P. Peneiras moleculares mediaram a per-*O*-acetilação verde de modelos de carboidratos e a alcoólise regioseletiva catalisada por lipase de 2,3,5-Tri-*O*-acetil-D-ribonolactona. **Revista da Sociedade Brasileira de Química**, São Paulo, v. 26, n. 4, p. 755-764, 2015.

CHAND, B. Structure – Bioactivity – Relationships and crystallographic analysis of secondary interactions in Pregnane-Based Steroids. **Journal Chemical Crystallography**. v. 41, n. 12, p. 1901-1926, 2011.

CHUNG, I.; KIM, Y.; ALI, M.; KIM, S.; PARK, I.; KIM, E.; YANG, Y.; PARK, H.; SON, E.; AHMAD, A. Triterpene glycosides from red ginseng marc and their anti-inflammatory activities. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 17, p. 4203-4208, 2014.

COELHO, A. I.; BERRY, G. T.; RUBIO-GOZALBO, M. E. Galactose metabolism and health. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 18, n. 4, p. 422-427, 2015.

COLUSSI, R.; HALAL.S. L. M. E.; PINTO. V. Z.; BARTZ. J.; GUTKOSKI. L. C.; ZAVAREZE. E. D.; DIAS. A. R. G. Acetylation of rice starch in an aqueous medium for use in food. **LWT-Food Science and Technology**, v. 62, n. 2, p. 1076-1082, 2015.

DAINA, A; MICHELIN, O; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 7, p. 42717, 2017.

DAVOD, F. KIASAT, A. R.; ENJILZADEH, M.; CHERAGHCHI, M. One-Pot Synthesis of 14-Aryl-14 H-dibenzo [a, j] xanthene Derivatives Catalyzed by Nano-Alumina Sulfuric Acid Through Solvent-Free Conditions. **Letters in Organic Chemistry**, v. 13, n. 1, p. 58-66, 2016.

DELBIANCO, M.; BHARATE, P.; VARELA-ARAMBURU, S.; SEEBERGER, P. H. Carbohydrates in Supramolecular Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 4, p. 1693-1752, 2016.

EL NEMR, A.; RAGAB, S.; EL SIKAILY, A. Testing zinc chloride as a new catalyst for direct synthesis of cellulose di- and tri-acetate in a solvent free system under microwave irradiation. **Carbohydrate Polymers**, v. 151, p. 1058-1067, 2016.

FARRÁN, A.; CAI, C.; SANDOVAL, M.; XU, Y.; LIU, J.; HERNÁIZ, M. J.; LINHARDT, R. J. Green solvents in carbohydrate chemistry: From raw materials to fine chemicals. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 14, p. 6811-6853, 2015.

FERREIRA, V. F.; ROCHA, D. R. D.; SILVA, F. D. C. Potencialidades e oportunidades na química da sacarose e outros açúcares. **Química Nova**, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 623-638, 2009.

FERRIER, D. R. **Bioquímica Ilustrada**. 7. Ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2019.

FRANCO, L. L.; BRANDÃO, M. C.; FILHO, J. D. S.; ALVES, R. J. Síntese de n-glicosulfonamidas derivadas de d-glicose e n-acetilglicosamina. **Química Nova**. São Paulo, v.38, n. 8, p. 1044-1052, 2015

GOLAN, D. E.; TASHJIAN JUNIOR, A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 3ª ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2014.

GOMES, R. N.; LIMA, P. S.; KURIYAMA, S. N.; NETO, A. A. F. Desenvolvimento da química verde no cenário industrial brasileiro. **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, Edição Eletrônica, p. 80-89, 2018.

GUPTA, P.; MAHAJAN, A. Green chemistry approaches as sustainable alternatives to conventional strategies in the pharmaceutical industry. **RSC Advances**, v. 5, n. 34, p. 26686-26705, 2015.

GUPTA, V.; CRUDU, A.; MATSUOKA, Y.; GHOSH, S.; ROZOT, R.; MARAT, X.; JAGER, S.; KITANO, H.; BRETON, L. Multi-dimensional computational pipeline for large-

scale deep screening of compound effect assessment: an *in silico* case study on ageing-related compounds. **NPJ Systems Biology and Applications**, v. 5, n. 1, p. 1-10, 2019.

HAIPOUR, A. R.; KARIMI, H.; MASTI, A. Acetylation of alcohols and phenols under solvent-free conditions using iron zirconium phosphate. **Chinese Journal of Catalysis**, v. 36, n. 4, p. 595-602, 2015.

HASAN, Z.; YOON, J. W.; JHUNG, S. H. Esterification and acetylation reactions over in situ synthesized mesoporous sulfonated silica. **Chemical Engineering Journal**, v. 278, p. 105-112, 2015.

HERRERO, M.; IBÁÑEZ, E. Green processes and sustainability: An overview on the extraction of high added-value products from seaweeds and microalgae. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 96, p. 211-216, 2015.

HOSSEINZADEH, R.; LASEMI, Z.; MALJI, F. Montmorillonite KSF as a very efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles. **Iranian Journal of Catalysis**, v. 8, n. 1, p. 29-33, 2018.

HU, Y.; ZHENG, S.; ZHANG, F. Fabrication of MIL-100 (Fe)@ SiO₂@ Fe₃O₄ core-shell microspheres as a magnetically recyclable solid acidic catalyst for the acetalization of benzaldehyde and glycol. **Frontiers of Chemical Science and Engineering**, v. 10, n. 4, p. 534-541, 2016.

INGOLD, M.; DAPUETO, R.; LOPEZ, G. V.; PORCAL, W. Una reacción multicomponente verde en el laboratorio de química orgánica. **Educación Química**, v. 27, n. 1, p. 15-20, 2016.

JAYACHANDRA, R.; LAKSHMIPATHY, R.; REDDY, S. R. Hydrophobic D-galactose based ionic liquid for the sequestration of Pb²⁺ ions from aqueous solution. **Journal of Molecular Liquids**, v. 219, p. 1172-1178, 2016.

KALE, S.; UMBARKAR, S. B.; DONGARE, M.K.; ECKELT, R.; ARMBRUSTER, U.; MARTIN, A. Formação seletiva de triacetina por acetilação de glicerol usando resinas de troca iônica ácidas como catalisador e tolueno como arrastador. **Applied Catalysis A: General**, v. 490, p. 10-16 2015.

KANG, H. K.; SEO, C.; PARK, Y. The effects of marine carbohydrates and glycosylated compounds on human health. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 3, p. 6018-6056, 2015.

KHURANA, N. I.; MOHAN, P. S.; GAJBHIYE, A.; GOEL, R. K. PASS assisted prediction and pharmacological evaluation of novel nicotinic analogs for nootropics activity in mice. **European Journal of Pharmacology**. v. 662 n. 1-3, p. 22-30, 2011.

KNOP, L. B.; MARIA, D. A. Métodos substitutivos e a experimentação animal: um enfoque inovador. **Revista da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório**, [S.I.], v. 4, n. 2, p. 101-114, 2017.

LIN, T. W.; ADAK, A. K.; LIN, H. J.; DAS, A.; HSIAO, W. C.; KUAN, T. C.; LIN, C. C. Tetranuclear zinc cluster: a dual purpose catalyst for per-O-acetylation and de-O-acetylation of carbohydrates. **RSC Advances**, v. 6, n. 63, p. 58749-58754, 2016.

LIPINSKI, C. A. Lead and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. **Drug discovery today: Technologies**. v. 1, n. 1, p. 337-341, 2004.

MALGORZATA, N.D.; GRIFFITH, R. Combination of ligand- and structure based methods in virtual screening. **Drug Discovery Today: Technologies**. v. 10, n. 3, p. 395-401, 2013.

MANJUNATHAN, P.; MARADUR. S. P.; HALGERI. A. B.; SHANBHAG. G. V. Room temperature synthesis of solketal from acetalization of glycerol with acetone: Effect of crystallite size and the role of acidity of beta zeolite. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 396, p. 47-54, 2015.

MEDEIROS, E. B. M.; LIMA FILHO, N. M.; ABREU, C. A. M. Desenvolvimento e avaliação do processo de acetilação catalítica da sacarose. **Blucher Chemical Engineering Proceedings**, v. 1, n. 2, p. 10984-10991, 2015.

MELO FILHO, A. B.; VASCONCELOS, M. A. S. **Química dos Alimentos**. Recife: e-tec brasil 2016.

MENSAH, E. A.; REYES, F. R.; STANDIFORD, E. S. Highly Efficient Cationic Palladium Catalyzed Acetylation of Alcohols and Carbohydrate-Derived Polyols. **Catalysts**, v. 6, n. 2, p. 27, 2016.

MISRA, A.K.; TIWARI, P.; MADHUSUDAN, S. K. HClO₄-SiO₂ catalyzed per-O-acetylation of carbohydrates. **Carbohydrate Research**, v. 340, 325-329, 2005.

MODA, T. L. Modelagem *In silico* de propriedades farmacocinéticas para a avaliação de candidatos a novos fármacos. 2011. 218 f. Tese (Doutorado em Ciência) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos. 2011.

MOHSEN, E.; REZA, S. A.; HAMED, H. Fe₃O₄@SiO₂/Schiff Base Complex of Co (II) as an Efficient Lewis Acid Nanocatalyst for Acetylation of Alcohols and Phenols Under Solvent-Free Conditions. **Iranian Journal of Science and Technology, Transactions A: Science**, v. 41, n. 3, p. 735-747, 2017.

MOLLAZADEH, S.; SAHEBKAR, A.; KALALINIA, F.; BEHRAVAN, J.; HADIZADEH, F. Synthesis, *in silico* and *in vitro* studies of new 1, 4-dihydropyridine derivatives for antitumor and P-glycoprotein inhibitory activity. **Bioorganic Chemistry**, v. 91, p. 103156, 2019.

MOURA, A. L.; LIMA, L. M. A.; BEZERRA, G. B.; FREITAS, J. J. R. BELIAN, M. F.; RAMOS, C. S.; AVELINO, R. A.; FREITAS FILHO, J. R. *O*-glicosídeos 2, 3-insaturados: aplicações, rearranjo de ferrier e reações. **Química Nova**, São Paulo, v. 41, n. 5, p. 550-566, 2018.

MUKHERJEE, M. M.; BASU, N.; CHAUDHURY, A.; GHOSH, R. Efficient one-pot per-*O*-acetylation–thioglycosidation of native sugars, 4, 6-*O*-arylidation and one-pot 4, 6-*O*-benzylidation–acetylation of *S*/*O*-glycosides catalyzed by Mg (OTf)₂. **RSC Advances**, v. 6, n. 111, p. 109301-109314, 2016.

NOGUEIRA, C. M.; PARMANHAN, B. R.; FARIAS, P. P.; CORRÊA, A. G. A importância crescente dos carboidratos em química medicinal. **Revista Virtual de Química**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 2, p. 149-159, 2009.

OLIVEIRA, M. L. G. **Avaliação *in silico* do potencial farmacológico e toxicológico de friedelanos, lupanos e derivados**. 2014. 380 f. Tese (doutorado em ciências – química) – Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.

PAL, R.; SARKAR, T.; KHASNOBIS, S. *Amberlyst-15* in organic synthesis. **ARKIVOC: Online Journal of Organic Chemistry**, 2012.

PANDE, M. A.; SAMANT, S. D. *Amberlyst-15* catalyzed acetylation of phenols and alcohols under solvent free conditions. **Recyclable Catalysis**, v. 1, p. 6-9, 2012.

PASSINI, E.; BRITTON, O. J.; LU, H. R.; ROHRBACHER, J.; HERMANS, A. N., GALLACHER, D. J.; RODRIGUEZ, B. Human *in silico* drug trials demonstrate higher accuracy than animal models in predicting clinical pro-arrhythmic cardiotoxicity. **Frontiers in physiology**, v. 8, p. 668, 2017.

PEREIRA, A. S. P.; BESTER, M. J.; APOSTOLIDES, Z. Exploring the anti-proliferative activity of *Pelargonium sidoides* DC with *in silico* target identification and network pharmacology. **Molecular Diversity**, v. 21, n. 4, p. 809-820, 2017.

POMIN, V. H. Phylogeny, structure, function, biosynthesis and evolution of sulfated galactose-containing glycans. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 84, p. 372-379, 2016.

POMIN, V.; MOURÃO, P. A. S. Carboidratos. **Ciência Hoje**. Rio de Janeiro. v.39, n. 233. p. 24-27, 2006.

PRABHUDEVA, M. G.; KUMARA, K.; KUMAR, A. D.; NINGAPPA, M. B.; LOKANATH, N. K.; KUMAR, K. A. *Amberlyst-15* catalyzed synthesis of novel thiophene-pyrazoline derivatives: spectral and crystallographic characterization and anti-inflammatory and antimicrobial evaluation. **Researchon Chemical Intermediates**, v. 44, n. 11, p. 6453-6468, 2018.

QUITETE, C.; XIMENES, V.; FRAGA, A.; PALMA, B. Otimização das condições experimentais da hidrólise da sacarose. **Blucher Chemical Engineering Proceedings**, v. 1, n. 2, p. 10724-10731, 2015.

RAIES, A. B.; BAJIC, V. B. *In silico* toxicology: computational methods for the prediction of chemical toxicity. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 6, n. 2, p. 147-172, 2016.

RAMAKRISHNAN, P.; PAVAN KUMAR, T.; SARASWATHY, G. R.; SUJATHA, S. *In silico* evaluation of drugs used in treatment of oral lichen planus. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 49, n. 9, p. 926-932, 2020.

RAMÍREZ, L. R.; ÁLVAREZ, I. G.; CASAS, J.; BARREDAMANSO, M. A.; CASÁS, N. Y.; SAMPEDRO, M. N.; MAYORALAS, F. Novo glicosídeo oleil como agente anticâncer direcionado à esfingomielinase neutra. **Farmacologia Bioquímica**, v.97, n. 2, p.158-172, 2015.

RAMOS, J.F.; SANTOS, A.R.S.; SILVA, R.O.; FREITAS, J.C.R. Reação de acetilação do 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-alfa-D-galactopiranosose catalisada pela argila tonsil. **3º SIMPÓSIO NORDESTINO DE QUÍMICA**, Campina Grande, 2017.

RODWELL, V. W.; BENDER, D. A.; BOTHAM, K. M.; KENNELLY, P. J.; WEIL, P. A. **Bioquímica Ilustrada de Harper**. Porto Alegre: AMGH Editora, 2016.

RUSSO, V.; Rossano, C.; Salucci, E.; Tesser, R.; Salmi, T.; Di Serio, M. Modelo de difusão intrapartícula para determinar a cinética intrínseca da síntese de levulinato de etila promovida por *Amberlyst-15*. **Chemical Engineering Science**, v. 228, p. 115974, 2020.

SACHETT, L. G.; VERLI, H. The Role of Carbohydrates on Protein Function: The Case of PGHSs. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 4, p.275-285, 2011.

SANTOS J. A. M.; SANTOS C S.; ALMEIDA C. L. A., SILVA T. D. S.; FREITAS FILHO J. R.; MILITÃO G. C. G.; MENEZES, P. H.; Structure-based design, synthesis and antitumoral evaluation of enulosides. **Eur J Med Chem**. v. 128, p. 192-201, 2017.

SCHMIDT, O. T.; WHISTLER, R. L.; WOLFROM, M. L. Methods in carbohydrate chemistry. Reactions of carbohydrates. **Academic Press** New York, p. 318-325, 1963

SEEPERSAUD, M.; SEECHARAN, S.; LALGEE, L. J.; JALSA, N. K. Ceric ammonium nitrate/acetic anhydride: A tunable system for the O-acetylation and mononitration of diversely protected carbohydrates. **Synthetic Communications**, v. 47, n. 9, p. 853-871, 2017.

SHELDON, R. A. Green chemistry and resource efficiency: towards a green economy. **Green Chemistry**, v. 18, n. 11, p. 3180-3183, 2016.

SHEN, P.; XU, M.; YIN, D.; XIE, S.; ZHOU, C.; LI, F. Halogenated macroporous sulfonic resins as efficient catalysts for the Biginelli reaction. **Catalysis Communications**, v. 77, p. 18-21, 2016.

SHINDE, V. M.; PATIL, G. N.; KATARIYA, A.; MAHAJAN, Y. S. Production of tetrahydrofuran by dehydration of 1, 4-butanediol using *amberlyst-15*: batch kinetics and batch reactive distillation. **Chemical Engineering and Processing: Process Intensification**, v. 95, p. 241-248, 2015.

SILVA, D. F. Avaliação da atividade biológica do β -citroneol sobre *Candida albicans* (Dissertação de mestrado). 2016. 62 f. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais Sintéticos e Bioativos – Farmacologia – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2016.

SILVA, A. L.; MIRANDA, G. D. F.; LIBERALI, R. A influência dos carboidratos antes, durante e após-treinos de alta intensidade. **RBNE-Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, Santa Catarina, v. 2, n. 10, 2012.

SOUZA, M. V. N. Síntese Orgânica Baseado em substâncias bioativas. Campinas: Átomo, 2010.

SUDARSANAM, P.; ZHONG, R.; VAN DEN BOSCH, S.; COMAN, S. M.; PARVULESCU, V. I.; SELS, B. F. Functionalised heterogeneous catalysts for sustainable biomass valorisation. **Chemical Society Reviews**, v. 47, n. 22, p. 8349-8402, 2018.

TYZACK, Jonathan D.; KIRCHMAIR, Johannes. Computational methods and tools to predict cytochrome P450 metabolism for drug discovery. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 93, n. 4, p. 377-386, 2019.

TOBISZEWSKI, M.; MARC. M.; GALUSZKA. A.; NAMIESNIK. J. Green chemistry metrics with special reference to green analytical chemistry. **Molecules**, v. 20, n. 6, p. 10928-10946, 2015.

ULLAH, A.; PROTTOY, N.I.; ARAF, Y.; HOSSAIN, S.; SARKAR, B.; SAHA, A. Molecular Docking and pharmacological property analysis of phytochemicals from *clitoria ternatea* as potent inhibitors of cell cycle checkpoint proteins in the cyclin/cdk pathway in cancer cells. **Scientific Research Publishing**, v. 9, n. 3, p. 1-14, 2019.

VAFAEZADEH, M.; ALINEZHAD, H. Brønsted acidic ionic liquids: Green catalysts for essential organic reactions. **Journal of Molecular Liquids**, v. 218, p. 95-105, 2016.

VICTAL, J. C.; VALÉRIO, L. B.; OSHIRO, M. C.; BAPTISTA, S. C.; PINHEIRO, F. Métodos alternativos *in vitro* e *in silico*: métodos auxiliares e substitutivos à experimentação animal. **Revista Inter**, v. 7, n. 2, p. 57-36, 2014.

VOET, D.; VOET, J. G.; PRATT, C. W. Fundamentos de Bioquímica: a vida em nível molecular, 4ª edição, Porto Alegre: **Artmed**, 2014.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. **Farmacologia ilustrada**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

WANG, H. Y.; BLASZCZYK, S. A.; XIAO, G.; TANG, W. Chiral reagents in glycosylation and modification of carbohydrates. **Chemical Society Reviews**, v. 47, n. 3, p. 681-701, 2018.

WILLIAMS. C. A. Galactose. **Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition**, p. 2843-2846, 2003.

XIONG, X.; YI, C.; HAN, Q.; SHI, L.; LI, S. I²/ionic liquid as a highly efficient catalyst for per-O-acetylation of sugar under microwave irradiation. **Chinese Journal of Catalysis**, v. 36, n. 2, p. 237-243, 2015.

YAN, Y. L.; GUO, J. R.; LIANG, C. -F. Sequential Dy (OTf)₃-Catalyzed Solvent-Free per-O-Acetylation and Regioselective Anomeric De-O-Acetylation of Carbohydrates. **Chemistry—An Asian Journal**, v. 12, n. 18, p. 2471-2479, 2017.

YANG, H.; SUN, L.; LI, W.; LIU, G.; TANG, Y. *In silico* prediction of chemical toxicity for drug design using machine learning methods and structural alerts. **Frontiers in Chemistry**, v. 6, p. 30, 2018.

ZAHER, S.; CHRIST, L.; RAHIM, M. A. E.; KANJ, A.; KARAMÉ, I. Green acetalization of glycerol and carbonyl catalyzed by $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. **Molecular Catalysis**, v. 438, p. 204-213, 2017.

ZHANG, F.; SHI, J.; JIN, Y.; FU, Y.; ZHONG, Y.; ZHU, W. Facile synthesis of MIL-100 (Fe) under HF-free conditions and its application in the acetalization of aldehydes with diols. **Chemical Engineering Journal**, v. 259, p. 183-190, 2015.