



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
Câmpus de São José do Rio Preto

Jorge Andrés Mora Vargas

**ÉSTERES PIRIDÍNICOS DE SACAROSE: SÍNTESE,  
CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA.  
AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DE SÍNTESE POR CAVITAÇÃO  
ACÚSTICA.**

São José do Rio Preto

2019

Jorge Andrés Mora Vargas

**ÉSTERES PIRIDÍNICOS DE SACAROSE: SÍNTESE,  
CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA.  
AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DE SÍNTESE POR CAVITAÇÃO  
ACÚSTICA.**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química, junto ao Programa de Pós-Graduação em Química do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto.

Financiadora: FAPESP – Processo 2017/09520-8

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Boscolo

São José do Rio Preto

2019

V297e

Vargas, Jorge Andrés Mora

Ésteres piridínicos de sacarose: síntese, caracterização e atividade antimicrobiana. avaliação de parâmetros de síntese por cavitação acústica. / Jorge Andrés Mora Vargas. -- São José do Rio Preto, 2019  
53 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto

Orientador: Mauricio Boscolo

1. Química. 2. Ésteres. 3. Carboidratos. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Jorge Andrés Mora Vargas

**ÉSTERES PIRIDÍNICOS DE SACAROSE: SÍNTESE,  
CARACTERIZAÇÃO E ATIVIDADE ANTIMICROBIANA.  
AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DE SÍNTESE POR CAVITAÇÃO  
ACÚSTICA.**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química, junto ao Programa de Pós-Graduação em Química do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto.

Financiadora: FAPESP – Processo 2017/09520-8

**Comissão Examinadora**

Prof. Dr. Mauricio Boscolo  
UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto  
Orientador

Prof. Dr. Jimmy Alexander Morales Morales  
Universidad Santiago de Cali, Colômbia

Prof. Dr. Celso Silva Caldas  
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Alagoas

São José do Rio Preto

29 de maio de 2019

## AGRADECIMENTO

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão da bolsa de pesquisa, sob o processo nº 2017/09520-8.

## RESUMO

O interesse pelos derivados de sacarose tem aumentado nos últimos anos devido suas diferentes aplicações em diversos setores industriais (farmacêutico, bioengenharia, química, agricultura e alimentos). A sacarose é o dissacarídeo natural de maior abundância, obtida em alto grau de pureza e economia que por meio de reações orgânica permite sintetizar uma série de compostos de maior valor agregado. Os ésteres de sacarose ou sucroésteres (SEs) são uma das possibilidades de derivados deste carboidrato, pois possuem aplicações como emulsificantes, controladores microbiológicos, anti-inflamatórios, antioxidantes, entre outros. Entretanto, a baixa estabilidade em condições ácidas, térmicas e a riqueza funcional da sacarose levam a pesquisa de novos métodos de síntese de sucroderivados por reações seletivas, as quais se controle o grau de esterificação (especificamente monoacilação) e a posição de acilação no mesmo processo. Por outro lado, os ácidos picolínico, nicotínico e isonicotínico (ácidos piridínicos) têm sido estudados como agentes antimicrobianos, anticancerígenos, suplementos dietéticos, o que os torna compostos químicos de interesse fármaco-biológico ainda pouco explorados como substituintes de carboidratos. Neste estudo, foram sintetizados ésteres piridínicos de sacarose por reação de transesterificação por catálise básica homogênea (metóxido de sódio) e catálise heterogênea (óxidos metálicos mistos derivados de hidrotalcitas) assistidas por cavitação acústica a 20 kHz. Uma vez determinado o melhor catalisador na síntese de SEs (metóxido de sódio), foi empregado um planejamento experimental  $3^2 \times 2$  para identificar a influência de fatores como: *i*) tempo de irradiação com ultrassom, *ii*) razão molar dos reagentes de partida e *iii*) temperatura do sistema, avaliados mediante a determinação do consumo de éster metílico de partida. Foram obtidos consumos  $\geq 75$  % e elevadas porcentagens de SEs monossubstituídos ( $\geq 85$  %). Os regioisômeros de maior abundância de cada SEs piridínico foram isolados, caracterizados e suas propriedades foram testadas como inibidores microbianos em bactéria Gram-positiva (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538) e Gram-negativa (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027).

**Palavras-chave:** ésteres de sacarose, ácidos piridínicos, atividade antimicrobiana, cavitação acústica.

## ABSTRACT

Interest in sucrose derivatives has increased in recent years due to their different applications in various industrial sectors (pharmaceutical, bioengineering, chemistry, agriculture and food). Sucrose is the most abundant naturally occurring disaccharide, obtained in a high degree of purity and economical, which by means of organic reactions allows to synthesize a series of higher added value compounds. Sucrose esters (SEs) are one of the possibilities of derivatives of this carbohydrate, have applications as emulsifiers, microbiological controllers, anti-inflammatories, antioxidants, among others. However, the low stability in acidic and thermal conditions and the sucrose functional richness lead to the search for new methods of synthesis of sucroderivatives by selective reactions where the degree of esterification (specifically monoacylation) and the acylation position in the same process are controlled. On the other hand, picolinic, nicotinic and isonicotinic acids (pyridinic acids) have been studied as antimicrobial agents, anticancer agents, dietary supplements, among others, which make them chemical compounds of biological and pharmaceutical interest still little explored as carbohydrate substituents. In this study, pyridine esters of sucrose were synthesized by transesterification reaction by homogeneous basic catalysis (sodium methoxide) and heterogeneous catalysis (mixed metal oxides derived from hydrotalcites) assisted by acoustic cavitation at 20 kHz. Once the best catalyst was determined in the synthesis of SEs, a  $3^2 \times 2$  experimental design was used to identify the influence of factors such as: *i*) irradiation time with ultrasound, *ii*) molar ratio of starting reagents and *iii*) temperature of the system, evaluated by determining the consumption of the starting methyl ester. Consumption  $\geq 75\%$  and high percentages of monosubstituted SEs ( $\geq 85\%$ ) were obtained. The regioisomers of greatest abundance of each pyridine SEs are isolated, characterized and proved their properties as microbial inhibitors in *Gram*-positive (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538) and *Gram*-negative bacteria (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027).

**Keywords:** sucrose esters, pyridinic acid, antimicrobial activity, acoustic cavitation.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estrutura química da sacarose, numeração dos átomos.....	14
<b>Figura 2.</b> Reação geral de transesterificação da sacarose.....	15
<b>Figura 3.</b> Estruturas químicas de a) isonicotinato de metilo; b) nicotinato de metilo e c) picolinato de metilo.....	19
<b>Figura 4.</b> Esquema do reator empregado na síntese de sucroésteres. A) circulador de água termostaticada; B) sonda ultrassônica; C) tubo cônico encamisado e D) ultrassom.....	23
<b>Figura 5.</b> Estrutura morfológica do material tipo hidrotalcita (HDL).....	27
<b>Figura 6.</b> Caracterização físico-química dos HDL. A) Espectros FTIR-ATR; B) termogramas obtidos.....	29
<b>Figura 7.</b> Difrátogramas dos materiais tipo hidrotalcita (A) e dos óxidos metálicos mistos (B).....	30
<b>Figura 8.</b> Cromatograma obtido na síntese de SEs empregando como catalisador metóxido de sódio, destaca-se o pico correspondente ao SEs e ao picolinato de metilo que não reagiu.....	32
<b>Figura 9.</b> Espectro vibracional na região do infravermelho (FTIR-ATR) para os SEs piridínicos.....	36
<b>Figura 10.</b> Análise por calorimetria exploratória diferencial (DSC) (A) e Termogramas obtidos (B) para os SEs piridínicos. Isonicotinato (—), nicotinato (—) e picolinato (—) de sacarose.....	37
<b>Figura 11.</b> Espectros de RMN <sup>1</sup> H (600 MHz) em DMSO-d <sub>6</sub> obtido para os SEs piridínicos.....	38
<b>Figura 12.</b> A) Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (600 MHz) em DMSO-d <sub>6</sub> para os SEs piridínicos. Espectros bidimensionais (2D), correlação quântica heteronuclear (HSQC, por suas siglas em inglês) de B) isonicotinato, C) nicotinato e D) picolinato de sacarose.....	39
<b>Figura 13.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C para nicotinato de sacarose. A) Região a campo baixo correspondente ao anel piridínico. B) Sinal correspondente ao grupo C=O do éster. C) região a campo alto correspondente aos átomos de carbono primários da sacarose presente no éster.....	41
<b>Figura 14.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C para picolinato de sacarose. A) Região a campo baixo correspondente ao anel piridínico. B) Sinal correspondente ao grupo C=O do	



éster. C) região a campo alto correspondente aos átomos de carbono primários da sacarose presente no composto.....	41
<b>Figura 15.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para isonicotinato de sacarose. A) Região a campo baixo correspondente ao anel piridínico. B) Sinal correspondente ao grupo C=O do éster. C) região a campo alto correspondente aos átomos de carbono primários da sacarose presente no éster.....	42
<b>Figura S1.</b> Espectro de massas (ESI-MS) obtido para nicotinato de sacarose.....	52
<b>Figura S2.</b> Espectro de massas (ESI-MS) obtido para picolinato de sacarose.....	53
<b>Figura S3.</b> Espectro de massas (ESI-MS) obtido para isonicotinato de sacarose.....	54

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Composição elementar e caracterização físico-química dos HDLs sintetizado. Perda de massa por termogravimetria, parâmetros de rede por difração de Raio-X, área superficial específica BET e basicidade do OM obtido.....	30
<b>Tabela 2.</b> Consumo de picolinato de metilo na síntese de sucroésteres empregando diferentes catalisadores.....	31
<b>Tabela 3.</b> Efeito da temperatura, tempo de irradiação e razão molar de reagentes na síntese de ésteres piridínicos de sacarose.....	33
<b>Tabela 4.</b> Sinal de RMN de $^{13}\text{C}$ para os SEs piridínicos monossubstituídos e comparação do deslocamento químico com a sacarose.....	40

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SEs	Ésteres de sacarose ou sucroésteres
HDL	Materiais tipo hidrotalcitas ou hidróxidos duplos lamelares
OMM	Óxidos metálicos mistos
LC-DAD	Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector com arranjo de diodos
LC-ESI-MS	Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector de espectrometria de massas com ionização por electrospray
TGA	Termogravimetria
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
FTIR-ATR	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho por transformada de Fourier – Reflectância total atenuada
RMN	Espectrometria de ressonância magnética nuclear
BET	Teoria de Adsorção Multimolecular, Brunauer, Emmett, Teller

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução</b> .....	12
<b>2. Revisão bibliográfica</b> .....	13
2.1 Química da sacarose.....	13
2.2 Ésteres derivados de sacarose.....	15
2.3 Ácidos piridínicos e suas interações.....	19
<b>3. Objetivos</b> .....	20
3.1 Objetivo geral.....	20
3.2 Objetivos específicos.....	20
<b>4. Materiais e métodos</b> .....	21
4.1 Reagentes.....	21
4.2 Síntese do material tipo hidrotalcita e obtenção dos óxidos metálicos mistos.....	21
4.2.1 Caracterização físico-química dos HDL e OMM.....	22
4.3 Síntese de sucroésteres por cavitação acústica.....	22
4.3.1 Avaliação dos tipos de catalise na síntese de SEs.....	23
4.3.2 Avaliação de parâmetros físico-químicos na síntese de SEs piridínicos.....	23
4.3.3 Determinação do consumo de éster metílico de partida e porcentagem de SEs monossustituídos.....	24
4.4 Caracterização e isolamento dos produtos majoritários.....	24
4.4.1 Isolamento dos regioisômeros majoritários .....	24
4.4.2 Caracterização química do produto isolado.....	25
4.5 Avaliação da atividade antibacteriana dos SEs por antibiograma disco-difusão.....	26
<b>5. Resultados e discussão</b> .....	26
5.1 Obtenção do material tipo hidrotalcitas e os respectivos óxidos metálicos mistos.....	26
5.2 Avaliação dos catalisadores na síntese de sucroésteres.....	27
5.3 Avaliação dos parâmetros físico-químicos na síntese de sucroésteres piridínicos.....	30
5.4 Caracterização físico-química dos produtos isolados.....	32
5.5 Atividade antibacteriana dos SEs piridínicos.....	39
<b>6. Conclusões</b> .....	41
<b>Referências</b> .....	44
<b>Anexo A – Espectros de massas</b> .....	51

## 1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o interesse na síntese de derivados de sacarose tem aumentado devido à sua aplicabilidade em diferentes setores industriais, tais como: farmacêutico, cosméticos, alimentos, indústria agrícola e devido ao baixo custo e a alta pureza na qual é obtida a sacarose (SHAH et al., 2017; WALFORD; G, 2006; YAMAN; BAYOINDIRLI, 2002; ZHENG et al., 2015). Entretanto, a riqueza funcional da sacarose (oito grupos hidroxilas) proporciona uma grande quantidade de produtos que diferem no grau de esterificação e nos regioisômeros formados. Porém, diferentes métodos de síntese estão sendo utilizados para a produção de sucroderivados os quais podem controlar os regioisômeros produzidos, o grau de esterificação e o rendimento da reação (BARROS; PETROVA; RAMOS, 2004; FERRER; PASTOR; PARRA, 2000; HUANG et al., 2010; SASAYAMA; KAMIKANDA; SHIBASAKI-KITAKAWA, 2018).

Nos sucroderivados o ácido orgânico substituído na sacarose e o grau de esterificação do produto formado determina as propriedades físico-químicas, e assim suas aplicações biotecnológicas. Entre as propriedades atrativas dos sucroderivados encontra-se que alguns são insípidos e sem odores, biodegradáveis e apresentam atividades biológicas. (CRUCHO et al., 2008; MATEV et al., 2013; PÉREZ-CASTORENA; MARTÍNEZ; MALDONADO, 2010; ZHAO et al., 2014). Assim, pode-se converter os sucroderivados em uma alternativa na produção de novos compostos químicos a partir de matéria prima renovável com propriedades de interesse para diferentes setores industriais.

No grupo de pesquisa foram iniciados estudos sobre a síntese e avaliação da atividade biológica de ésteres de sacarose ou sucroésteres (SEs). E assim como, RODRIGUES et al., (2013) sintetizaram sucroésteres derivado do ácido picolínico, o qual apresentou atividade antimicrobiana em bactérias *Gram*-positivas. Em virtude dos resultados alcançados, neste trabalho de mestrado foram estudados a síntese assistida por cavitação acústica, caracterização físico-química e atividade antibacteriana de SEs derivados de diferentes ácidos piridínicos (ácido nicotínico, picolínico e isonicotínico).

A síntese assistida por cavitação acústica de compostos orgânicos demonstra ter influências sobre a velocidade e o rendimento das reações, além de influenciar na seletividade e o grau de esterificação dos produtos formados, convertendo-se em uma alternativa na síntese de SEs (HANG et al., 2017; HUANG et al., 2010). Além do efeito da cavitação acústica, foi avaliado a influência de fatores físico-químicos importantes no processo de síntese, tais como: *i)* tempo de irradiação, *ii)* temperatura do sistema e *iii)* razão molar sacarose:éster metílico

mediante a execução de um planejamento fatorial  $3^2 \times 2$ . A variável de resposta no planejamento foi o consumo de éster metílico determinado mediante LC-DAD e a porcentagem de regioisômeros determinada por LC-ESI-MS.

Os sucroésteres piridínicos em maior abundância foram separados por cromatografia semi-preparativa utilizando uma coluna C18 Shimadzu (2.5 cm x 25 cm e tamanho de partícula de 10  $\mu\text{m}$ ). Foi empregado como eluente água-metanol em gradiente de concentração. O produto seco foi caracterizado por espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR-ATR); espectrometria de massas (ESI-MS); calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria (TGA) e por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de próton e carbono.

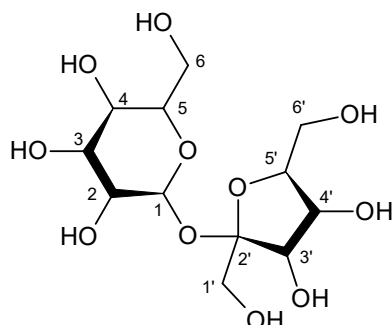
Previas investigações têm demonstrado que os SEs podem ser utilizados como agentes no controle de bactérias *Gram*-positivas e *Gram*-negativas (FERRER et al., 2005; ZHANG et al., 2016a, 2017). Da mesma forma, alguns compostos derivados dos ácidos piridínicos são utilizados com esta finalidade (KOCZON et al., 2005). Assim, foram determinadas as propriedades biológicas antibacteriana dos SEs piridínicos sobre bactérias *Gram*-positiva e *Gram*-negativa pelo método de difusão em disco determinando a concentração mínima inibitória de cada composto.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 QUÍMICA DA SACAROSE

A sacarose,  $\beta$ -D-frutofuranosil  $\alpha$ -D-glucopiranosídio (Figura 1) é o dissacarídeo natural de maior abundância extraído industrialmente em forma de cristal, primordialmente, da beterraba açucareira (*Beta vulgaris*) e da cana-de-açúcar (*Saccharum officinarum*) em alto grau de pureza (EGGLESTON, 2010). É um carboidrato não-redutor formado de dois monossacarídeos redutores, D-glicose e D-frutose unidos por ligação glicosídica nos átomos de carbono anomérico, empregando as posições  $\alpha$ - C-1 da glicose e o grupo hidroxila ligado ao carbono C-2 da  $\beta$ -D-frutose. Entretanto, é uma molécula com química complexa devido a sua moderada estabilidade ao calor e a condições ácidas, além de sua riqueza funcional (LU et al., 2017; PERIS, 2016; QUENEAU et al., 2007; QUENEAU; FITREMANN; TROMBOTTO, 2004).

**Figura 1.** Estrutura química da sacarose, numeração dos átomos.



A sacarose é um poliol que em sua estrutura possui oito grupos hidroxilas quimicamente reativos, dos quais três são primários (6, 1' e 6') e cinco secundários (2, 3, 4, 3' e 4'). A conformação estrutural da sacarose em meio anidro polar contribui diretamente na acidez dos diferentes grupos hidroxilas da molécula. Duas conformações são formadas em equilíbrio por ligação de hidrogênio entre o grupo OH do carbono C-2 da glicose com as OH ligadas aos carbonos C-3' e C-1' da frutose, gerando impedimento estérico e atribuindo a OH do carbono C-2, embora seja secundária, maior acidez e reatividade em reações de transformação (QUENEAU et al., 2007).

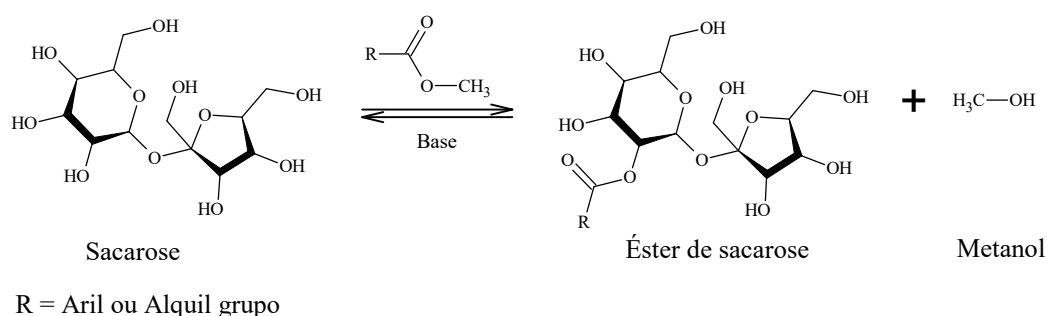
A sacarose é um material apropriado pela formação de diversos produtos de relevância comercial devido a sua fácil obtenção, alto grau de pureza e baixo custo de produção (EGGLESTON, 2010). Mediante reações típicas dos álcoois como eterificação (PIERRE et al., 2004), esterificação (POTIER et al., 2001; THÉVENET et al., 1999), halogenação (KHAN; PATEL, 1990), entre outras, é possível a obtenção de uma série de compostos de maior valor agregado. Entretanto, seus oito grupos hidroxilas igualmente reativos podem proporcionar um desafio na produção de sucroderivados, devido aos diferentes graus de substituição que é possível obter 255 regiosômeros de um mesmo substituinte (BOSCOLO, 2003; QUENEAU; FITREMANN; TROMBOTTO, 2004).

Entretanto, a velocidade de reação dos diferentes grupos hidroxilas depende de alguns fatores físico-químicos, tais como: tipo de transformação, condições de reação, fatores termodinâmicos e solvatação, os quais permitem migrações intra e intermoleculares dos grupos substituintes de um grupo hidroxila para outro. Os sucroderivados obtidos podem ser agrupados dependendo da seletividade do processo, o grau de substituição e a regioquímica dos produtos formados (MOLINIER et al., 2005; QUENEAU et al., 2007; THÉVENET et al., 1999).

## 2.2 ÉSTERES DERIVADOS DE SACAROSE

A reação de esterificação catalisada por ácidos fortes é empregada pela síntese de diferentes ésteres, entretanto os sucroésteres não podem ser obtidos mediante esse tipo de reação devido a fragilidade da ligação glicosídica da sacarose. Em condições aquosas e na presença do ácido a ligação glicosídica é facilmente hidrolisada formando os monossacarídeos que constituem a sacarose, sendo um problema na produção de sucroderivados (QUENEAU et al., 2007). Entretanto, a reação de transesterificação por catálise básica homogênea em meio anidro polar utilizando dimetilsulfóxido (DMSO) ou dimetilformamida (DMF) como solventes é uma alternativa na síntese de sucroésteres (POLAT; LINHARDT, 2001). Esta técnica baseia-se na reação de um álcool com o éster metílico do grupo orgânico de interesse a ser substituído na estrutura da sacarose (Figura 2) (FUENTES; BALLESTEROS; VERMA, 2007; QUENEAU et al., 2007).

**Figura 2.** Reação geral de transesterificação da sacarose.



O mecanismo da reação de transesterificação em síntese homogênea básica de SEs baseia-se na desprotonação de algum grupo hidroxila da sacarose por parte do catalisador formando, assim, o íon sucrato em qualquer posição que, por sua vez, realiza o ataque nucleofílico ao carbono carboxílico do éster metílico de partida, formando o éster de sacarose e produzindo um novo íon que funciona como catalisador (íon metóxido), o qual dá início a um ciclo catalítico pela desprotonação de hidroxilas da mesma molécula formando ésteres disubstituídos ou de outras moléculas de sacarose e assim sucessivamente, dependendo da razão molar dos reagentes e o meio de reação (DESHPANDE et al., 2013; FITREMANN et al., 2007).

Em condições polares e anidras, o catalisador utilizado apresenta um forte caráter alcalino capaz de desprotonar as hidroxilas da sacarose. Um catalisador empregado nesse tipo



de síntese tem sido o carbonato de potássio. HUANG et al., (2010) determinaram a influência deste catalisador em reação de transesterificação na produção de caprilato de sacarose e concluíram que a atividade catalítica quando a quantidade de catalisador era 13% com relação aos moles do éster metílico de partida ajudava a obter maior rendimento na reação. FERRER et al., (2000) estudaram a síntese de laureato de sacarose utilizando como catalisador o bifosfato de sódio, encontrando alta seletividade na produção de isômeros monossustituídos embora com baixos rendimento na reação de transesterificação, também experimentaram o uso de Celite com conversão perto de 30 % em 24 h com seletividade na produção de monoésteres. Finalmente, testaram uma mistura de fosfato de hidrogênio di-sódico e Celite com rendimentos de 60 % do qual, aproximadamente, 80 % foram SEs monossustituídos acilados nas hidroxilas do C-2. As reações catalisadas pelo íon metóxido (geralmente metóxido de sódio) tem proporcionado altos rendimentos na reação de transesterificação de ácidos graxos com sacarose em curtos intervalos de tempo (30 minutos) e em concentrações baixas dos reagentes de partida, entretanto, este tipo de catalisador mais ativo exige substancialmente reagentes anidros (DESHPANDE et al., 2013; PETKOVA et al., 2015).

Industrialmente, os SEs são produzidos a temperaturas superiores aos 100 °C, pressões reduzidas e com tempo longo de reação, o que implica um alto custo energético. O produto obtido é, em geral, uma mistura complexa entre regioisômeros e compostos com diferentes graus de substituição o que aumenta o custo de produção por etapas de purificação (FERRER; PASTOR; PARRA, 2000).

Inicialmente, a produção de SEs foi descrita por FEUGE et al., (1970) utilizando sacarose fundida em reação com os ésteres metílicos dos ácidos de interesse a serem substituídos, empregando elevadas temperaturas (170 e 187 °C) com obtenção principal de SEs poli substituídos. Entretanto, este tipo de síntese a elevadas temperaturas apresenta como desvantagem a formação de uma mistura de caráter pastoso diminuindo a reatividade entre a sacarose e o grupo substituinte, como também, modificando a distribuição final em termos de substituição do produto obtido (FITREMANN et al., 2007). Além disso, empregar altas temperaturas pode ser um problema em reações que implicam sacarose como reagente de partida, devido a possibilidade de sua degradação por reações de caramelização proporcionando mudanças químicas e físicas no produto ao final do processo (JIANG et al., 2008).

Pelo que foi citado anteriormente, diferentes métodos de sintetizar este tipo de composto, em função de controlar o grau de substituição da sacarose e os regioisômeros formados, têm sido estudados, entre os quais se encontram: síntese empregando catálise heterogênea (KHARCHAFI et al., 2005); biocatálise (DURAND et al., 2013; HABULIN;

ŠABEDER; KNEZ, 2008; KHAN; RATHOD, 2015); reações de proteção-desproteção da sacarose (BARROS; PETROVA; RAMOS, 2004; BARROS; PETROVA; SINGH, 2010), síntese assistida por ultrassom (HANG et al., 2017; HUANG et al., 2010), entre outras.

A cavitação acústica é uma forma rápida de obter compostos termo sensíveis, pois gera bons resultados a nível de laboratório em reações de sínteses química, adicionalmente, suas características são bem conhecidas como método que contribui pela baixa produção de resíduos, economia de materiais e energia e como método que favorece o aumento no rendimento das reações porém, atualmente, é objetivo de vários estudos que permitam sua implementação em escala industrial, tendo em conta, variáveis que favoreçam a otimização do processo como: projeto do reator, potencial ultrassônico dependente do sistema específico de reação, parâmetros operativos, entre outros (HANG et al., 2017; HUANG et al., 2010; KARDOS; LUCHE, 2001; SANCHETI; GOGATE, 2017).

A cavitação acústica tem sido empregada na síntese de SEs favorecendo o controle do grau de esterificação e atingindo bons rendimentos e boa regioselectividade nos produtos obtidos (TAGLIAPIETRA; CALCIO GAUDINO; CRAVOTTO, 2014). Huang et al., (2010) empregaram a cavitação acústica na melhora da produção de SEs monossustituídos mediante reação de transesterificação com os ésteres etílicos dos grupos de interesse como substituintes, concluindo que a cavitação acústica pode favorecer a formação em 92 % de monoésteres com o aumento da quantidade de sacarose de partida e rendimentos de reação de até 73 %. E acilação seletiva relatada nas hidroxilas OH dos carbonos C-6 e C-6', grupos hidroxilas primários da sacarose.

Em conjunto, tem sido demonstrado que neste tipo de síntese a frequência do instrumento é relacionada diretamente com a cavitação acústica gerada e influência na seletividade e o grau de substituição dos SEs formados. À frequências baixas entre 20-30 kHz, a probabilidade de obter o fenômeno da cavitação é maior e são obtidas interações secundárias como ondas de choque fortes, que melhoram a colisão efetiva entre a sacarose e o éster metílico de partida favorecendo o ataque nucleofílico de um único grupo hidroxila desprotonado no carbono carboxílico do éster de partida, produzindo em maior quantidade monoésteres. Entretanto, em frequências maiores (58-80 kHz), onde a cavitação acústica é mais difícil de se obter, as bolhas de cavitação não são formadas ou são formadas em menor proporção o que favorece a produção de ésteres polissustituídos (HANG et al., 2017).

Por outro lado, os SEs têm demonstrado diferentes aplicações biotecnológicas devido a suas atividades biológicas tais como antitumorais (EL-ROKH et al., 2018; PANDA; APPALASHETTI; M.A. JUDEH, 2011); anti-inflamatórias (FRANCO et al., 2014; ZHANG

et al., 2016b); antioxidantes (CHOUHAN; SINGH, 2011; KIEM et al., 2008), inibidores microbianos (PANDA; APPALASHETTI; M.A. JUDEH, 2011; ZHANG et al., 2016a; ZHAO et al., 2015), entre outras, sendo atrativas para diferentes indústrias. As atividades biológicas dos SEs dependem da natureza do grupo substituinte, o grau de substituição da sacarose e o regioisômero formado. Além destas propriedades, alguns SEs são caracterizados por ter baixa toxicidade em mamíferos, sendo também biodegradáveis (GUMEL et al., 2011; OCAMPO et al., 2017), compatíveis com seu uso na área farmacêutica (PÉREZ; ANANKANBIL; GUO, 2017; ZHENG et al., 2015); alguns aprovados como emulsificantes e estabilizantes de alimentos processados (SCIENTIFIC PANEL ON FOOD ADDITIVES, FLAVOURINGS, 2004; SHAH et al., 2017) e são utilizados na indústria cosmética (WALFORD; G, 2006).

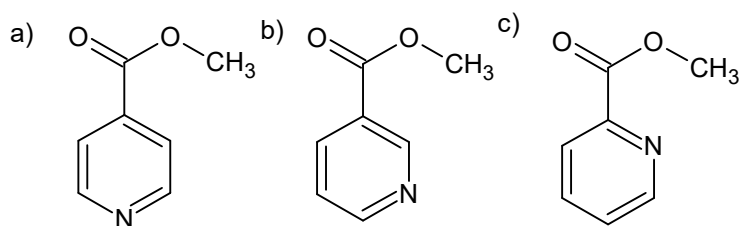
Atualmente, alguns agentes biológicos têm aumentado sua resistência aos antimicrobianos, o que tem propiciado uma grande possibilidade de estudo na síntese e obtenção de novos compostos químicos que possuam estas características (CHAN et al., 2017). Alguns SEs têm demonstrado atividade inibitória de microrganismos, esta atividade é maior para SEs monossustituídos que para aqueles com maior grau de esterificação (BOSCOLO, 2003). A título de exemplo, ésteres como monolaureato de sacarose, dilaureato de sacarose e monocaprato de sacarose possuem atividade biológica como inibidores de bactérias *Gram*-positivas e *Gram*-negativas (FERRER et al., 2005; ZHAO et al., 2015). Especificamente o regioisômero 6-*O*-laureato de sacarose tem sido utilizado como agente antimicrobiano com boa ação inibitória contra fungos *Aspergillus* e *Penicillium*, e em bactérias *Gram*-positivas como: *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus* e *Staphylococcus aureus* (DEVULAPALLE et al., 2004; HABULIN; ŠABEDER; KNEZ, 2008; MATEV et al., 2013).

Por outro lado, na indústria de alimentos um dos principais problemas é a contaminação por microrganismos que causam a deterioração, porém, esta propriedade antimicrobiana que apresentam alguns SEs bem como suas características insípidas, inodoras, não irritantes e biodegradáveis tem sido muito relevante pela aplicação de este tipo de compostos nesta indústria (OCAMPO et al., 2017). Sendo assim como, ZHAO et al., (2015) sintetizaram diferentes SEs variando o número de carbono do grupo substituintes e comprovaram suas propriedades antimicrobianas mediante teste de difusão de disco contra cinco bactérias comuns associadas com alimentos *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Salmonella typhimurium*. Além disso, alguns sucroésteres tem atividade na conservação de frutas e legumes evitando a podridão após a sua coleta (YAMAN; BAYOINDIRLI, 2002).

### 2.3 ÁCIDOS PIRIDÍNICOS E SUAS APLICAÇÕES

A literatura tem mostrado que ésteres derivados de ácidos piridínicos têm diversas aplicações geralmente como agentes antimicrobianos no controle e inibição de algumas bactérias, fungos e leveduras (KOCZON et al., 2003), agentes com potenciais anti-inflamatórios, atividade anticancerígena (LIU et al., 2012); protetores de pele (TASHTOUSH et al., 2007), entre outras. O interesse neste estudo está focado na produção de sucroésteres derivados dos seguintes ácidos piridínicos (Figura 3): ácido nicotínico, ácido picolínico e ácido isonicotínico

**Figura 3.** Estruturas químicas de a) isonicotinato de metilo; b) nicotinato de metilo e c) picolinato de metilo.



Os ácidos nicotínico, picolínico e isonicotínico são isômeros e em geral são utilizados como agentes complexantes para potencializar suas aplicações biológicas (GOHER; YANG; MAK, 2000; KOCZON et al., 2005). O ácido picolínico é encontrado em fluido cerebrospinal, no soro do sangue ou no leite materno e é utilizado em complexos com diferentes íons metálicos tais como o cromo (II), o qual é um suplemento dietético que não apresenta toxicidade biológica (LIU et al., 2016). Também é comumente empregado como um agente complexante de ferro para o tratamento de anemia e diabetes (CIOCZEK-CZUCZWAR; CZUCZWAR; ANDRZEJ, 2017). Os compostos derivados deste ácido também têm sido estudados como agentes farmacêuticos no tratamento da hipertensão (ABEBE et al., 2010).

Ésteres de ácido nicotínico com função de aminoácido foram sintetizados por GIRGIS et al., (2006) e foram testados em aplicações como vasodilatadores *in vitro* sobre a resposta de contração do músculo liso vascular em ratos. Além disso, estes ácidos e seus ésteres metílicos têm sido empregados como agentes modificadores da toxicidade de compostos já utilizados para tratamento anticancerígeno por complexação organometálica (LIU et al., 2012).

O ácido nicotínico e seus isômeros posicionais são muito atrativos para o controle de algumas bactérias e leveduras. KOCZON et al., (2003) testaram diferentes sais de isonicotinato (lítio, sódio, potássio, céσιο e rubídio), picolinato e nicotinato de potássio em leveduras *Hansenula anomala* e *Saccharomyces cerevisiae* e em bactérias tais como *Escherichia coli* e *Bacillus subtilis*, concluindo que a distribuição eletrônica dada pela posição do nitrogênio no anel aromático e modificação na série de metais são fatores que afetam a atividade antimicrobiana destes sais. Além disso, PALICOVA et al., (2000) estudaram complexos de cobre-isonicotinato com adição de ligantes aquo, etilenodiamina e dietilenotriamina como agentes antimicrobianos em bactérias Gram-positivas como *Staphylococcus aureus* CCM 3953, Gram-negativas *Escherichia coli* CCM 3988 e leveduras *Candida parapsilosis*, demonstrando ação inibidora destes compostos.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar e caracterizar SEs por reação de transesterificação com diferentes ésteres metálicos derivados de ácidos piridínicos sob cavitação acústica por catálise homogênea e heterogênea, além de estudar suas aplicações biológicas como inibidores bacterianos.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar e caracterizar físico-quimicamente os materiais tipo hidrotalcitas e os respectivos óxidos metálicos mistos utilizados como catalisadores heterogêneos.
- Estudar a síntese de SEs piridínicos por transesterificação empregando catálise homogênea (metóxido de sódio) e catálise heterogênea (óxidos metálicos mistos derivados de hidrotalcitas) sob cavitação acústica a 20 kHz.
- Avaliar o rendimento de síntese e o grau de esterificação da sacarose sob a influência dos diferentes parâmetros: temperatura (30 e 70 °C), razão molar entre o éster de partida e a sacarose (1:1; 1:2 e 1:3); tempo de reação (10, 20 e 30 min), bem como identificar e quantificar os regioisômeros formados.

- Caracterizar quimicamente a estrutura dos sucroésteres sintetizados empregando LC-DAD, ESI-MS, FTIR-ATR, RMN, DSC e TGA.
- Avaliar a atividade antibacteriana dos regioisômeros mais abundantes de cada éster de sacarose contra bactérias *Gram*-positiva e *Gram*-negativa pelo método de difusão de disco.

## 4. MATERIAL E MÉTODO

### 4.1 REAGENTES

Para a síntese dos SEs foram empregados os seguintes reagentes: Ésteres piridínicos; isonicotinato de metilo (Akros organic, 98%), picolinato de metilo (Sigma-Aldrich, 99%), nicotinato de metilo (Akros organic, 99%) e sacarose (Sigma-Aldrich, 99%). O solvente empregado foi dimetilsulfóxido (DMSO) e como catalisador homogêneo metóxido de sódio (NaOCH<sub>3</sub>) (Sigma-Aldrich, 95%).

Na síntese do material tipo hidrotalcita foram utilizados: nitratos de alumínio (Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.9H<sub>2</sub>O, Synth); magnésio ((Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Synth), cobre (Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. 3H<sub>2</sub>O), cloreto de itérbio (YbCl<sub>3</sub>. 6H<sub>2</sub>O), carbonato de sódio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Synth); hidróxido de sódio (NaOH, Synth).

### 4.2 SINTESE DO MATERIAL TIPO HIDROTALCITA E OBTENÇÃO DOS ÓXIDOS METÁLICOS MISTOS

Os materiais tipo hidrotalcitas foram sintetizados utilizando o método de co-precipitação mantendo uma razão molar Mg<sup>2+</sup>/Al<sup>3+</sup> 3:1 a 60 °C com agitação constante e pH 10 ajustado com NaOH 4 mol L<sup>-1</sup>. Foi adicionada à uma solução de NaCO<sub>3</sub> (0,075 mol L<sup>-1</sup>) as soluções de nitrato de magnésio (0,45 mol L<sup>-1</sup>) e de alumínio (0,45 mol L<sup>-1</sup>). Posteriormente, o sistema foi mantido a 60 °C por 24 horas. Após o período de maturação, o sólido foi filtrado à vácuo e lavado com água deionizada até atingir pH neutro. O sólido obtido foi seco a 100 °C por 24 horas. Para obtenção do óxido metálicos misto (OMM), as HDL foram calcinadas a 450 °C por 5 horas (COELHO et al., 2017; CONTEROSITO et al., 2018; PERRONE et al., 2018). Da mesma forma, foi sintetizado HDL substituindo íon Mg<sup>2+</sup> por íon Cu<sup>2+</sup> e íons Al<sup>3+</sup> por íons Yb<sup>2+</sup> nas proporções apresentadas na tabela 1.

#### 4.2.1 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS HDL E OMM

Os HDL foram caracterizados por espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR-ATR) empregando um espectrofotômetro modelo Spectrum UATR Two - PerkinElmer®, na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ .

Além disso, a análise termogravimétrica foi realizada utilizando uma balança termogravimétrica modelo TGA 4000 PerkinElmer®, pesando aproximadamente 6,0 mg de amostra em um cadinho de cerâmica. Foi utilizado uma rampa de aquecimento de 50 a 500 °C a uma taxa de 10 °C  $\text{min}^{-1}$  em atmosfera inerte de nitrogênio (20 mL  $\text{min}^{-1}$ ).

A determinação dos sítios básicos presentes na superfície dos OMM sintetizados foi determinada por adsorção de  $\text{CO}_2$  na amostra de tal forma que, eliminada a água, carbonato e outras substâncias do precursor no procedimento anterior, a amostra foi resfriada a 50 °C e foi trocado o fluxo de  $\text{N}_2$  por fluxo de  $\text{CO}_2$  a 30 mL  $\text{min}^{-1}$ . A basicidade foi reportada em mmol de  $\text{CO}_2$  por grama de óxido misto (LEÓN; DÍAZ; ORDÓÑEZ, 2011).

A identificação da estrutura cristalina dos HDL sintetizados e do OMM obtido foi determinada por Raio-X utilizando um difratômetro Rigaku miniflex 300® com radiação de  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 0,154$  nm) e potencial de 40 kV e 30 mA. Os difractogramas foram obtidos utilizando um passo por segundo com  $2\theta$  variando de 5 a 70°. As fases cristalinas foram identificadas com ajuda da base de dados JCPDS (Joint Committee of Powder Diffraction Standards). Os índices de Miller dos planos (003) e (110) foram utilizados para calcular os parâmetros de rede correspondentes e o tamanho do cristalito foi calculado a partir da linha de difração em  $2\theta = 62,5^\circ$ , usando a equação de Scherrer (BÍRJEGA et al., 2005).

A área superficial específica dos OMM obtidos foi determinada em um porosímetro Gemini VII (Micromeritics®). Aproximadamente 100 mg de OM foram tratados termicamente em um preparador FlowPrep 060 com fluxo de nitrogênio a 110 °C por 30 min pela remoção da água absorvida. Posteriormente, foi determinada a área superficial específica a partir da curva de absorção de nitrogênio utilizando a equação de BET.

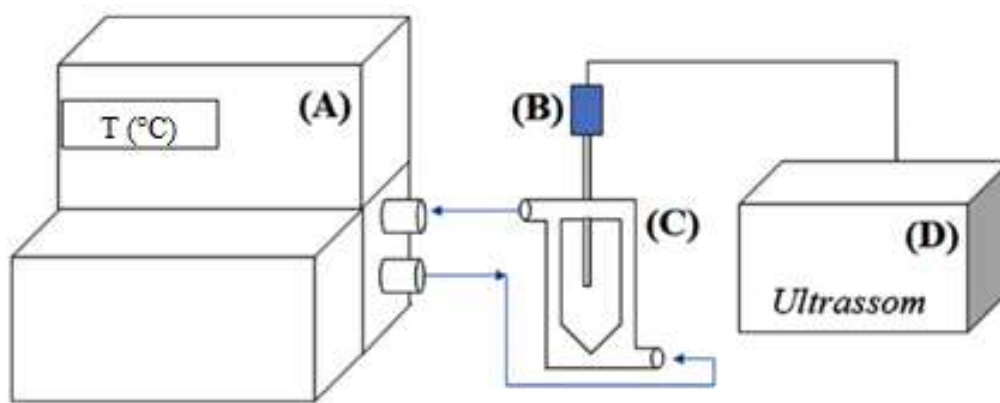
#### 4.3 SÍNTESE DE SUCROÉSTERES POR CAVITAÇÃO ACÚSTICA

##### 4.3.1 AVALIAÇÃO DOS TIPOS DE CATÁLISE NA SÍNTESE DE SEs

Em um tubo cônico encamisado, regulando a temperatura a 70 °C pela circulação de água termostatizada (Figura 4), foram adicionados 8 mmols de sacarose dissolvida em 10 mL de

DMSO e foi adicionado cada um dos catalisadores a serem estudados em diferentes reações. Uma vez dissolvida a sacarose, foram adicionados 2 mmols de picolinato de metilo e a solução foi irradiada com ultrassom a 20 kHz em diferentes tempos de reação (Tabela 2). O consumo de metil éster (determinado como se apresenta na secção 4.3.3) foi o parâmetro para seleccionar o catalisador a ser empregado na síntese de SEs piridínicos.

**Figura 4.** Esquema do reator empregado na síntese de sucroésteres. A) circulador de água termostatzada; B) sonda ultrassônica; C) tubo cônico encamisado e D) ultrassom.



Fonte: Elaborado pelo autor.

#### 4.3.2 AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS NA SÍNTESE DE SEs PIRIDÍNICOS

Uma vez determinado o melhor catalisador na síntese de sucroésteres, foi estudada a influência de parâmetros físico-químicos como: *i*) razão molar sacarose: éster metílico (1:1; 2:1; 3:1); *ii*) temperatura do sistema (30 e 70 °C) e *iii*) tempo de reação (10, 20 e 30 minutos), mediante um planejamento fatorial  $3^2 \times 2$  com os três ésteres metílicos derivados de ácidos piridínicos. Em um tubo cônico encamisado, foram dissolvidos 8 mmols de sacarose em 10 mL de DMSO juntamente com 50 mg de metóxido de sódio como catalisador. Após dissolvido o catalisador e a sacarose, foram adicionados os equivalentes molares dos ésteres metílicos derivados dos ácidos piridínicos. A temperatura do sistema foi ajustada mediante a circulação de água termostatzada. Todas as reações foram assistidas por ultrassom a 20 kHz (Tabela 3). O consumo de cada éster metílico derivado dos ácidos piridínicos foi determinado (secção



4.3.3) e selecionado como parâmetro na determinação da influência dos parâmetros físico-químicos estudados.

#### 4.3.3 DETERMINAÇÃO DO CONSUMO DE ÉSTER METÍLICO DE PARTIDA E PORCENTAGEM DE SEs MONOSSUBSTITUÍDOS.

O consumo de cada éster metílico de partida (Equação 1) foi determinado por cromatografia líquida. Pesou-se, aproximadamente, 5 mg da mistura após a reação e adicionado 1 mL de água deionizada. A solução resultante foi injetada em um sistema Infinity LC 1220 (Agilent Technologies) acoplado a uma coluna Nucleosil 100-5 C18 ajustada a 40 °C e utilizando detector de arranjo de diodos (DAD) a 275 nm. Foi utilizado como eluente água-metanol em gradiente de concentração, sendo de 0 a 5 minutos 100 % H<sub>2</sub>O e de 5 a 40 minutos aumento progressivo de metanol até 90 %. Foi utilizado fluxo de a 0,8 mL min<sup>-1</sup>.

A porcentagem de sucroésteres monossustituídos (Equação 2) foi determinada de acordo com PÉREZ-VICTORIA; ZAFRA; MORALES, (2007) mediante análise por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector de espectrometria de massas com ionização por electrospray (LC-ESI-MS) (sistema Ion-Trap LC-MS 500 Agilent Technologies) operado em modo íon-positivo.

$$\% \text{ consumo} = \frac{[\text{éster metílico}]_i - [\text{éster metílico}]_f}{[\text{éster metílico}]_i} * 100 \quad (1)$$

$$\% \text{ SEs monossustituído} = \frac{\text{área do pico do regioisômero}}{\sum \text{áreas dos picos dos produtos}} * 100 \quad (2)$$

### 4.4 CARACTERIZAÇÃO E ISOLAMENTO DOS PRODUTOS MAJORITÁRIOS

#### 4.4.1 ISOLAMENTO DOS REGIOISÔMEROS MAJORITÁRIOS

Para o isolamento dos sucroésteres majoritários foi utilizado um sistema HPLC-DAD (PerkimElmer Flexar®). O detector foi ajustado a 275 nm. Foram injetados 400 µL da mistura

obtida após a reação em uma coluna C18 Shimadzu (2.5 cm x 25 cm e tamanho de partícula de 10  $\mu\text{m}$ ) e se utilizou como eluente  $\text{H}_2\text{O}$ -MeOH em gradiente de concentração, sendo: de 0 a 5 minutos 0 % de MeOH e de 5 a 85 minutos foi aumentado para 60 % de metanol. As frações coletadas foram secas em um evaporador rotatório. Os sólidos obtidos foram caracterizados físico-quimicamente.

#### 4.4.2 CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO PRODUTO ISOLADO

Os sólidos brancos obtidos foram caracterizados mediante espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR-ATR). Espectros vibracionais dos compostos foram coletados em um espectrofotômetro modelo Spectrum UATR Two - PerkinElmer®, na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ . O ponto de fusão dos ésteres piridínicos obtidos foi determinado mediante a temperatura máxima do sinal observado por calorimetria exploratória diferencial (DSC). Para a análise foi utilizado um calorímetro modelo DSC 8000 – PerkinElmer ®. Amostras de aproximadamente 3,0 mg foram utilizadas para análise em cadinho de alumínio, com taxa de aquecimento de 10  $^{\circ}\text{C}$   $\text{min}^{-1}$  em atmosfera dinâmica de nitrogênio (10,0 mL  $\text{min}^{-1}$ ) e faixa de temperatura de 90 a 350  $^{\circ}\text{C}$ .

Além disso, a degradação térmica dos sucroésteres piridínicos foi determinada por termogravimetria. Foi utilizada uma balança termogravimétrica modelo TGA 4000 PerkinElmer®. Aproximadamente 6,0 mg de amostra foram utilizadas para a análise em cadinho de cerâmica com rampa de aquecimento de 50 - 400  $^{\circ}\text{C}$  e com taxa de aquecimento a 10  $^{\circ}\text{C}$   $\text{min}^{-1}$  em atmosfera de nitrogênio (20 mL  $\text{min}^{-1}$ ).

Os SEs piridínicos foram analisados por espectrometria de massas com ionização por electrospray. Uma solução de SEs foi preparada dissolvendo 5 mg de sólido em 1 mL de DMSO e adicionados 100  $\mu\text{L}$  de ácido fórmico (Sigma Aldrich  $\geq 95\%$ ) como doador de prótons. Foi injetado 1  $\mu\text{L}$  de solução no espectrômetro de massas Ion Trap 500 MS-varian no modo positivo. Por último, os sólidos isolados foram analisados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton e carbono treze. Foi empregado um espectrômetro Bruker Avance III de 9, 397 Tesla, empregou-se 10,0 mg de amostra dissolvidas em 600  $\mu\text{L}$  de DMSO- $\text{d}_6$  para a análise.

#### 4.5 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DOS SEs POR ANTIBIOGRAMA DE DISCO-DIFUSÃO.

Os experimentos de atividade antimicrobiana dos SEs piridínicos foram realizados de acordo com a norma M2-A8 da NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards), que padronizam todos os testes de antibiograma de disco-difusão em meio sólido. Foi empregado cepas padrões de bactérias patogênicas *Gram*-positiva *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 e *Gram*-negativa *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 fornecidas pelo Laboratório de Microbiologia Aplicada.

A concentração das células das bactérias foi determinada mediante espectrometria UV-vis mediante alíquota do inóculo das bactérias adicionada em solução de NaCl (4%) e diluída, se necessário, até atingir valores de absorbância entre 0,08 – 0,1 a 620 nm equivalente ao padrão de McFarland 0,5. A concentração mínima necessária para inibir completamente o crescimento da bactéria (MIC) foi determinada mediante técnica de difusão por disco. Em uma Placa de Petri contendo meio de cultura ágar de Mueller-Hinton previamente esterilizadas foram semeadas com haste *Swab* com as bactérias padronizadas. Os discos de difusão forem imersos em soluções dos ésteres de sacarose sintetizados e caracterizados em concentrações de 10 até 900  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e aplicados nas placas com pinças esterilizadas. As placas foram incubadas em estufa a 35 °C por 24 horas.

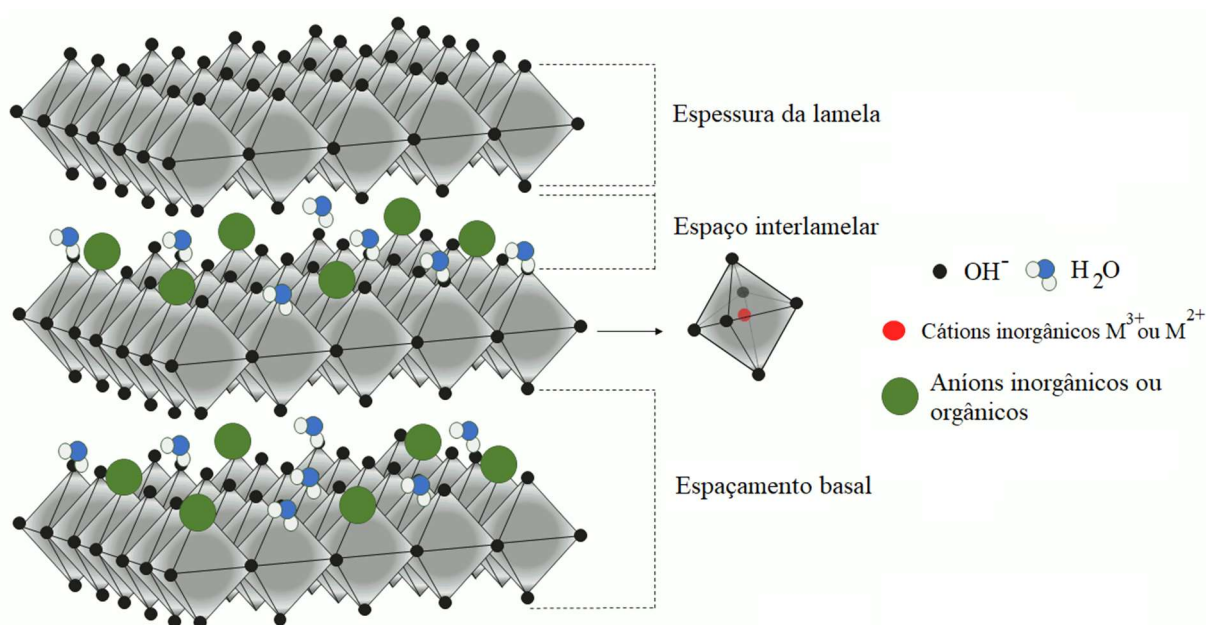
## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 OBTENÇÃO DO MATERIAL TIPO HIDROTALCITAS E OS RESPECTIVOS ÓXIDOS METÁLICOS MISTOS.

O material tipo hidrotalcita (hidróxidos duplos lamelares, HDL) é considerado como uma argila aniônica fácil de sintetizar, com fórmula molecular geral  $[M_{1-x}^{2+}M_x^{3+}(OH)_2][A_{x/n}^{n-}.mH_2O]$ , onde  $M^{2+}$  e  $M^{3+}$  são os componentes metálicos divalentes e trivalentes coordenados de forma octaédrica a seis grupos hidroxilas formando uma camada carregada positivamente e  $A^{n-}$  é o ânion que compensa a carga positiva no espaço interlamelar (geralmente  $\text{CO}_3^{2-}$ ) (Figura 5) (CONTEROSITO et al., 2018; OLSZÓWKA et al., 2018; PARK et al., 2019).

As HDL apresentam uma baixa atividade catalítica, entretanto mediante modificações térmicas controladas (calcinação) deste material se convertem em óxidos metálicos mistos (OMM) com alta área superficial específica e que apresentam diferentes sítios ativos básicos que os tornam bons catalisadores em diferentes reações orgânicas (BALSAMO et al., 2017; GABRIËLS et al., 2015). Além disso, é possível modular suas propriedades físicas e químicas modificando os componentes metálicos pela incorporação de íons de metais de transição ou lantanídeos como substituintes parciais ou totais dos íons  $Mg^{2+}$  e  $Al^{3+}$  (CHUI et al., 2017; FRIDRICH; STUART; BARTA, 2018; PERRONE et al., 2018). A alteração dos ânions inorgânicos ou orgânicos presentes no espaço interlamelar também modificam as propriedades das hidrotalcitas (COELHO et al., 2017).

**Figura 5.** Estrutura morfológica do material tipo hidrotalcita (HDL).



Adaptado de SIKANDER; SUFIAN; SALAM, 2017; e WANG et al., 2012

Os HDL foram bem sintetizados pelo método de co-precipitação empregando razão molar 3:1  $Mg^{2+}$ :  $Al^{3+}$  e substituindo os íons  $Mg^{2+}$  por  $Cu^{2+}$  e íons  $Al^{3+}$  por  $Yb^{3+}$  nas proporções mostradas na tabela 1. Os espectros FTIR-ATR dos precursores (Figura 6a) apresentam banda de absorção em comprimentos de onda maiores correspondente ao estiramento de grupos -OH da água presente na estrutura do material ( $3600\text{ cm}^{-1}$ ) (CONTEROSITO et al., 2013). Além disso, é observado banda de absorção correspondente a deformação angular da H-O-H ( $\delta_{OH}$ ) presente na região intra-lamelar das hidrotalcitas (COCHECI et al., 2010; FERREIRA et al.,

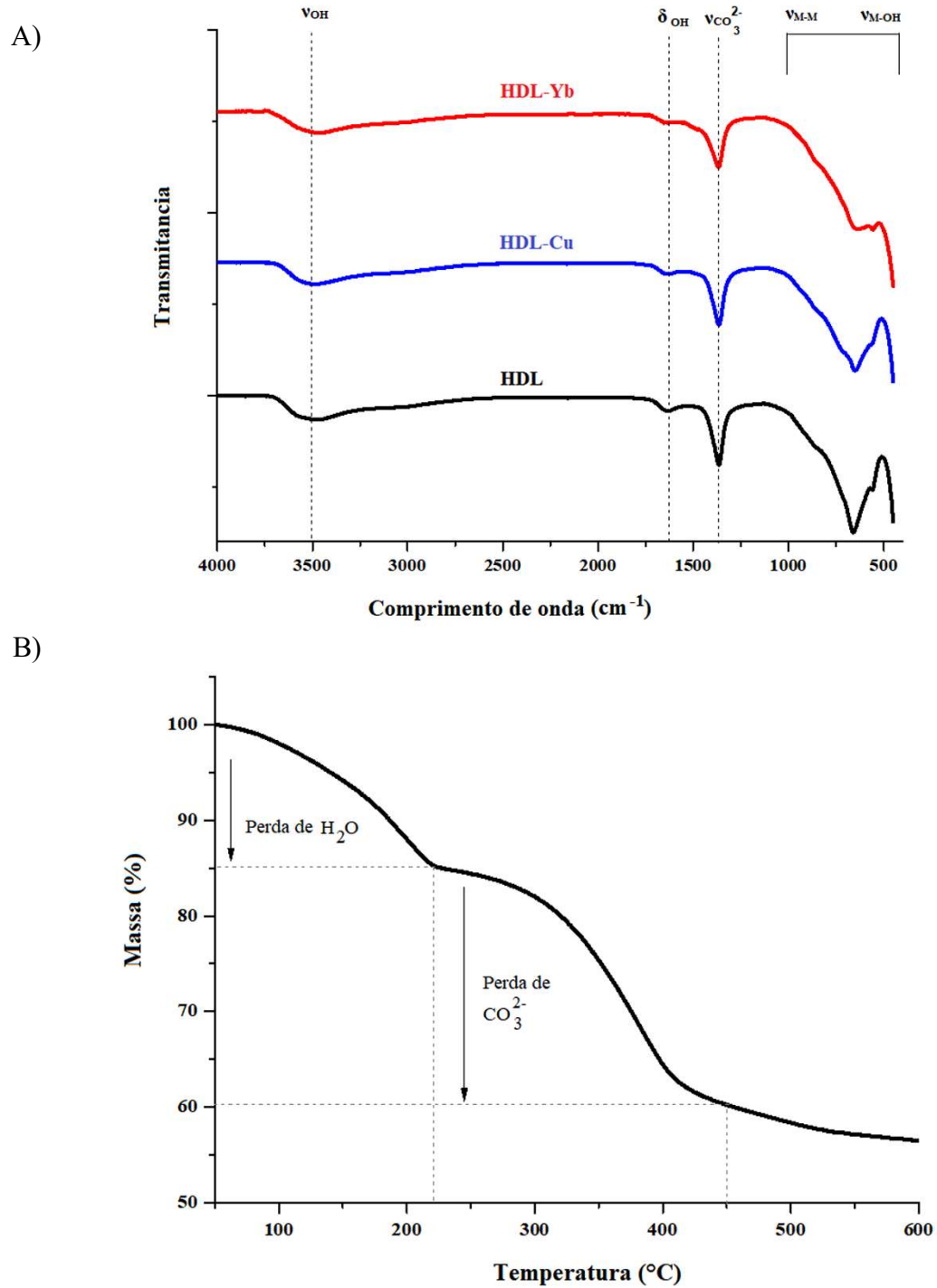
2006; RODRIGUEZ-CHIANG; LLORCA; DAHL, 2016). O estiramento dos grupos C=O dos íons carbonato presente entre as lamelas do material é observado a  $1490\text{ cm}^{-1}$  (WAN et al., 2017). Da mesma forma, as bandas de absorção presentes em regiões inferiores a  $1000\text{ cm}^{-1}$  são relacionadas a vibrações entre as ligações M-M e/ou M-O do material (RODRIGUEZ-CHIANG; LLORCA; DAHL, 2016).

A análise termogravimétrica dos HDLs sintetizados apresenta dois eventos de perda de massa (Figura 6b), o primeiro evento ocorre entre  $100\text{-}200\text{ }^{\circ}\text{C}$  e é relacionado a perda de água presente na estrutura do material (OLIVEIRA CORRÊA et al., 2017; VYAZOVKIN, 2006). A segunda perda de massa a  $250$  e  $400\text{ }^{\circ}\text{C}$  das HDLs está relacionada a saída de íon  $\text{CO}_3^{2-}$  presente na estrutura intra-lamelar do material (DO CARMO et al., 2015). Todas as hidrotalcitas sintetizadas apresentaram os mesmos eventos de perda de massa por termogravimetria, o que sugere que a substituição parcial dos íons  $\text{Mg}^{2+}$  e  $\text{Al}^{3+}$  por  $\text{Cu}^{2+}$  e  $\text{Yb}^{3+}$ , respectivamente, não influencia na estrutura intra-lamelar do material.

Por outro lado, os padrões de Raio-X em pó dos HDLs (Figura 7a) exibem uma estrutura em fase única para todos os precursores sintetizados. Estas semelhanças no perfil cristalográfico podem indicar a inserção dos íons metálicos substituintes ( $\text{Cu}^{2+}$  e  $\text{Yb}^{3+}$ ) nas lamelas do material, sem formação de fases secundárias. Além disso, são observados picos característicos deste tipo de material, entre eles sinais agudos simétricas (003), (006), (110) e (113) e amplos picos assimétricos (012), (015) e (018), o que classifica o material como um sistema de cristal hexagonal com simetria romboédrica (BÎRJEGA et al., 2005). Os parâmetros de rede são apresentados na Tabela 1, a substituição parcial dos íons Mg e Al não provocou mudanças significativas na distância dos cátions na rede lamelar (parâmetro de rede  $a$ ). Entretanto, a substituição de 1 % de íons  $\text{Al}^{3+}$  por íons  $\text{Yb}^{3+}$  provocou um aumento nos valores da distância interlamelar como era esperado devido a diminuição das forças eletrostáticas entre a camada e os ânions presentes no espaço interlamelar (BÎRJEGA et al., 2005). A substituição de 1 % dos íons  $\text{Al}^{3+}$  por íons  $\text{Yb}^{3+}$  também provocou mudanças no tamanho do cristalito (parâmetro de rede  $D$ ) em 33.2 % com relação a HDL de referência o que denota diminuição da cristalinidade do material. Do mesmo modo, a substituição de 20 % de íons  $\text{Mg}^{2+}$  por íons  $\text{Cu}^{2+}$  provocou uma diminuição do 61.3 % com relação ao valor obtido para a referência.

O tratamento térmico do precursor sintetizado para a obtenção dos OMM, provocou a desaparecimento da estrutura cristalina dos HDL e é observado para todos os óxidos, principalmente, a aparição de uma fase periclase do óxido de magnésio, como era esperado (Figura 7b) (DE SOUZA ROSSI et al., 2018; LIU et al., 2019; NAVARRO et al., 2018).

**Figura 6.** Caracterização físico-química dos HDL. A) Espectros FTIR-ATR; B) termogramas obtidos.



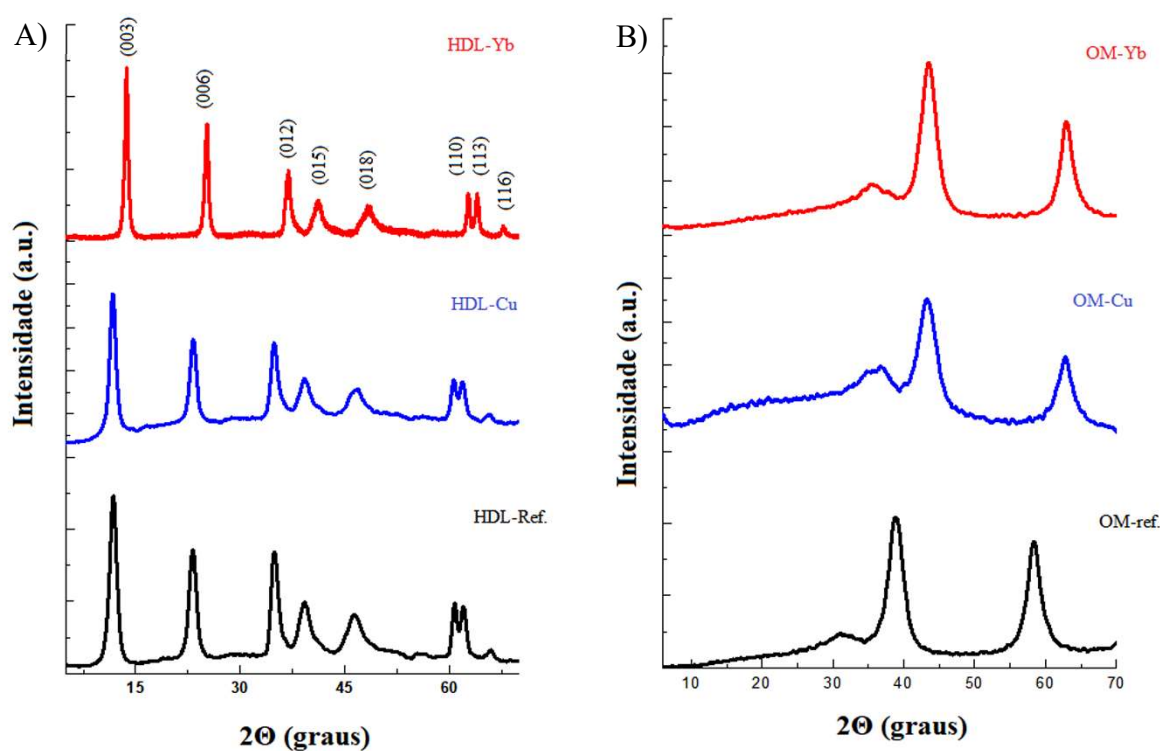
Fonte: Elaborado pelo autor.

**Tabela 1.** Composição elementar e caracterização físico-química dos HDLs sintetizados. Perda de massa por termogravimetria, parâmetros de rede por difração de Raio-X, área superficial específica BET e basicidade dos OMM obtidos.

Material sintetizado		Perda de massa HDL		Parâmetros cristalográficos			OMM basicidade (mmol CO <sub>2</sub> g <sup>-1</sup> oxide)	OMM SBET (m <sup>2</sup> g <sup>-1</sup> oxide)
Composição do HDL	OMM	1° evento (%)	2° evento (%)	a (Å)	c (Å)	D (Å)		
Mg + Al (HDL)-referência	OM	16	28	3.04	16.83	203.93	0.459	222.95 ± 2.99
Mg + Al + 1 % Yb (HDL-Yb)	OM-Yb	15	30	3.05	17.09	136.26	0.443	180.66 ± 3.29
Mg + Al + 20 % Cu (HDL-Cu)	OM-Cu	15	25	3.00	15.20	78.80	0.425	125.04 ± 3.17

Fonte: Elaborado pelo autor.

**Figura 7.** Difratomogramas dos materiais tipo hidrotalcita (A) e dos óxidos metálicos mistos (B).



Fonte: Elaborado pelo autor.

## 5.2 AVALIAÇÃO DOS CATALISADORES NA SÍNTESE DE SUCROÉSTERES

Uma vez obtidos os óxidos mistos por tratamento térmico controlado (calcinação) dos precursores, foram empregadas diferentes massas do óxido na reação de transesterificação da

sacarose com picolinato de metilo e comparado com a catálise homogênea básica empregando metóxido de sódio (Tabela 2).

**Tabela 2.** Consumo de picolinato de metilo na síntese de sucroésteres empregando diferentes catalisadores\*.

Exp.	Catalisador	Massa de catalisador (mg)	Tempo de reação (h)	Consumo de picolinato de metilo (%)
1	Sem catalisador	0	2	0,0
2	NaOCH <sub>3</sub>	50	0,5	<b>79,3</b>
3	OM-Yb	100	2	39,6
4	OM-Yb	300	2	<b>66,7</b>
5	OM-Cu	300	2	36,9
6	OM-Cu	400	1	39,6
7	OM	300	2	30,4

\* Todas as reações foram realizadas dissolvendo 8 mmols de sacarose e 2 mmols de picolinato de metilo em 10 mL de DMSO. Fonte: Elaborado pelo autor.

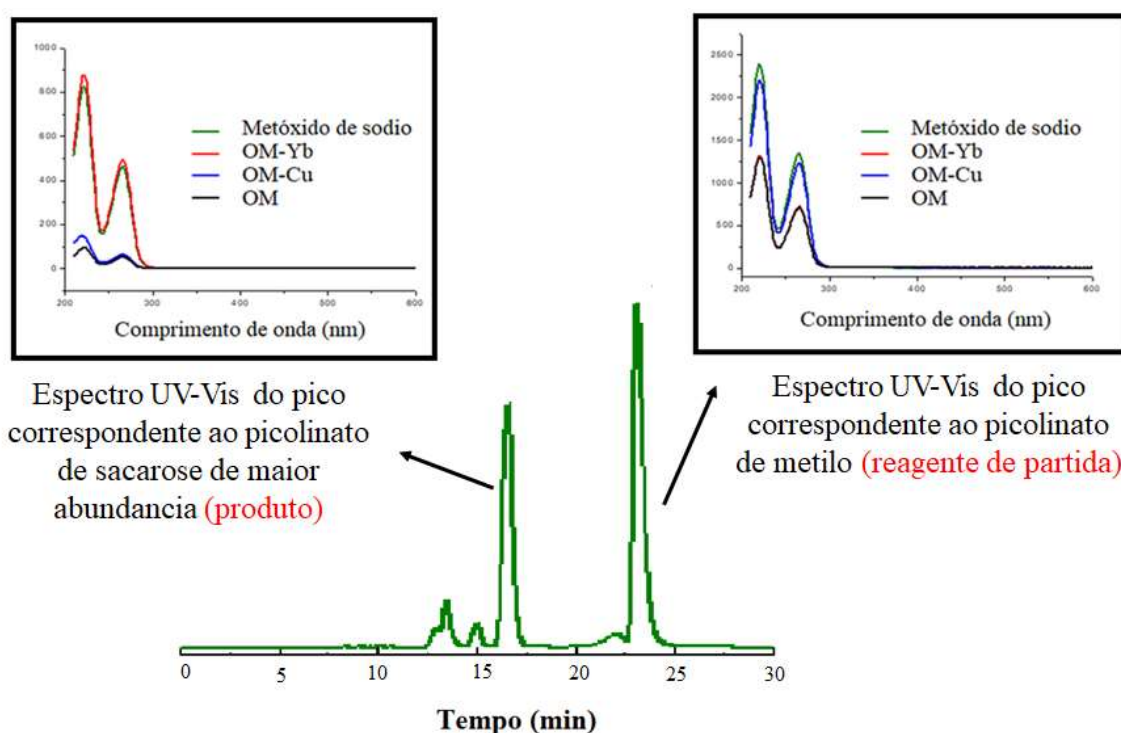
A transesterificação da sacarose com picolinato de metilo foi realizada a 70 °C a diferentes tempos de reação sob cavitação acústica a 20 kHz. Na Tabela 2 (Exp.1) é possível observar que após de 2 horas de reação sem catalisador sob irradiação com cavitação acústica não há produção de sucroéster, portanto é necessário a presença de um catalisador com caráter básico que possa desprotonar para poder dar início à reação.

Por outro lado, os óxidos metálicos mistos derivados de hidrotalcitas têm sido utilizados como catalisadores heterogêneos na reação de transesterificação para a produção de biodiesel etílico, apresentando bons rendimentos na reação (COELHO et al., 2017; DE SOUZA ROSSI et al., 2018)entretanto, pouco estudado na síntese de sucroderivados. Com o alvo de modificar os sítios catalíticos básicos dos OMM, foram substituídos parcialmente em diferentes proporções os íons Mg<sup>2+</sup> e Al<sup>3+</sup> e avaliadas suas propriedades catalíticas na produção de SEs piridínicos. Em geral, a síntese de SEs piridínicos catalisada por OMM apresenta baixos consumos de éster metílico de partida ( $\leq 40\%$ ) em comparação com a catálises básica homogênea ( $\geq 70\%$ ). Além disso, este tipo de catálise necessita a utilização de maiores tempos de reação e maiores quantidades de catalisador. A substituição de 1 % dos íons Al<sup>3+</sup> com íons Yb<sup>3+</sup> (maior tamanho iônico) proporcionou modificações cristalinas como o tamanho do cristalito e morfologias como a área superficial específica no OMM (Tabela 1), porém não houve mudança significativa na basicidade do catalisador com relação ao OMM de referência, mas em sua atividade catalítica aumentando em aproximadamente 50 % com relação ao consumo de picolinato de metilo em 2 horas de reação.



Por outro lado, a síntese de SEs piridínicos por catálise básica homogênea com metóxido de sódio apresenta maior consumo de picolinato de metilo em tempos de reação mais curtos em comparação com os OMM. Isso ocorre devido o íon  $\text{CH}_3\text{O}^-$  apresentar um maior caráter básico em meio anidro polar capaz de desprotonar a sacarose mais facilmente (DESHPANDE et al., 2013; PETKOVA et al., 2015). A atividade catalítica de 1 mmol de  $\text{NaOCH}_3$  na transesterificação da sacarose deu consumo de picolinato de metilo de 73,30 % em 30 minutos de reação. Além do anteriormente exposto, para este estudo de síntese de SEs piridínicos, o catalisador empregado (homogêneo ou heterogêneo) influencia especificamente no consumo de éster metílico de partida e não na distribuição dos regioisômeros formados. Na Figura 8 é apresentado o cromatograma obtido para a mistura reacional catalisada por metóxido de sódio, nela é possível observar um pico de maior intensidade em aproximadamente 17 minutos correspondente ao SEs de maior abundância e um pico a 24 minutos correspondente ao picolinato de metilo que não reagiu. Para todos os catalisadores testados o perfil cromatográfico foi o mesmo. Além disso, é apresentado os espectros UV-Vis obtidos para estes dois picos cromatográficos, os quais tem o mesmo perfil espectral devido ao SE e o éster metílico de partida apresentarem o mesmo agente cromóforo.

**Figura 8.** Cromatograma obtido na síntese de SEs empregando como catalisador metóxido de sódio. Destaca-se o pico correspondente ao SEs e ao picolinato de metilo que não reagiram.



### 5.3 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS NA SÍNTESE DE SUCROÉSTERES PIRIDÍNICOS.

Foram sintetizados SEs derivados dos ácidos piridínicos estudados mediante reação de transesterificação da sacarose na presença de 1 mmol de NaOCH<sub>3</sub> (como melhor catalisador na síntese) sob cavitação acústica a 20 kHz e avaliou-se diferentes condições físico-químicas que podem influenciar no consumo de éster metílico de partida e a formação de SEs monossustituídos (ideais para serem aplicados como antibacterianos (BOSCOLO, 2003)). O planejamento fatorial executado proporcionou uma boa ideia sobre as influências dos parâmetros avaliados: *i*) tempo de irradiação; *ii*) temperatura do sistema e *iii*) razão molar sacarose/éster metílico na síntese de SEs piridínicos e atingiu consumos de éster metílico de até **85,19 %** para metil isonicotinato (MI), **79,27 %** metil picolinato (MP) e **82,18%** metil nicotinato (MN) (Tabela 3).

**Tabela 3.** Efeito da temperatura, tempo de irradiação e razão molar de reagentes na síntese de ésteres piridínicos de sacarose. \*

Condições experimentais		Consumo (%)				Monoéster (%) **			
Experimento	Tempo (min)	T (°C)	Sacarose: éster metílico (mol: mol)	Isonicotinato de metilo	Picolinato de metilo	Nicotinato de metilo	Isonicotinato de sacarose	Picolinato de sacarose	Nicotinato de sacarose
1	10	30	1:1	81.1	49.2	69.8	75.0	78.2	83.4
2	20	30	1:1	77.5	44	67.1	74.7	84.0	80.6
3	30	30	1:1	68.0	50.3	67.2	90.7	80.9	86.5
4	10	70	1:1	73.7	47.1	55.3	83.2	83.3	87.6
5	20	70	1:1	75.6	47.2	71.2	82.5	86.7	96.4
6	30	70	1:1	64.8	36.7	72.3	82.5	85.8	86.3
7	10	30	2:1	82.5	62.4	73.1	87.5	88.0	90.6
8	20	30	2:1	81.5	59	63.3	87.4	85.8	92.3
9	30	30	2:1	73.2	40.3	76.7	88.1	84.7	92.5
10	10	70	2:1	75.4	52.4	77.7	77.3	77.3	81.7
11	20	70	2:1	82.3	56.6	75.4	77.1	82.5	81.1
12	30	70	2:1	81.1	49	66.9	82.6	81.5	76.7
13	10	30	3:1	76.3	66.8	73.6	83.9	89.8	85.0
14	20	30	3:1	<b>85.2</b>	54.7	73.7	83.3	87.6	87.4
15	30	30	3:1	79.5	51.6	73.8	83.5	85.3	85.3
16	10	70	3:1	76.5	<b>79.3</b>	<b>82.2</b>	87.3	88.3	87.9
17	20	70	3:1	81.6	78.9	81.2	87.2	86.7	88.6
18	30	70	3:1	81.7	50.9	77.5	87.7	91.2	91.5

\* A reação foi feita utilizando 50 mg de NaOCH<sub>3</sub> como catalisador em dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente sob irradiação com ultrassom.

\*\* Determinado de acordo a PÉREZ-VICTORIA et al., (2007). Fonte: Elaborado pelo autor.

Inicialmente, na avaliação da razão molar sacarose: éster metílico de partida os resultados mostram que, ao aumentar a razão molar de 1:1 para 3:1, o consumo de éster metílico aumenta conseqüentemente em cada um dos casos, isto ocorre, possivelmente, pela probabilidade de se ter maior concentração de íons sucrose que possam realizar o ataque nucleofílico ao carbono carboxílico dos ésteres metílicos de partida. Ao avaliar a temperatura do sistema, os SEs derivados de picolinato e nicotinato de metilo precisaram que a temperatura do sistema fosse mais alta (70 °C) para obter-se consumos maiores, embora com diminuição nos tempos de reação (10 min), tendo como consequência a aceleração da reação. Entretanto, ao trabalhar com temperaturas superiores a 70 °C é possível causar a caramelização e degradação da sacarose (HUANG et al., 2010). Para se obter o consumo de isonicotinato de metilo similar aos outros reagentes, um aumento no tempo de reação foi necessário, no entanto, em temperaturas mais baixas do sistema (30 °C), diminuindo a possibilidade de degradação dos reagentes iniciais.

Ao mesmo tempo, a abundância percentual de SEs piridínicos monossustituídos foi determinada em cada uma das condições experimentais avaliadas de acordo com PÉREZ-VICTORIA et al., (2007), por meio de análise por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) acoplada a um detector de espectrometria de massa com ionização por electrospray (ESI-MS). Os resultados são apresentados na Tabela 3. A produção de SEs piridínicos com baixo grau de substituição (mono- e di-) é favorecida ao realizar a síntese assistida por irradiação ultrassônica (20 kHz), isto se deve ao fato de que em baixa frequência a probabilidade de gerar cavitação ultrassônica aumenta, ao mesmo tempo, apresenta-se efeitos secundários como ondas de choque fortes e micro turbulências permitindo assim a colisão efetiva entre a sacarose e o éster metílico. Conseqüentemente, aumenta a probabilidade de que mais ésteres metílicos possam reagir com um único grupo hidroxila (HANG et al., 2017).

SEs derivados do isonicotinato de metilo foram obtidos em razão constante na produção de ésteres monossustituídos (entre 78,0 e 90,7 %) sob todas as condições estudadas. A maior quantidade de monoésteres foi alcançada quando a razão molar sacarose: isonicotinato de metilo foi 1:1 no tempo de reação 30 min, entretanto nestas condições o consumo de metil éster inicial não é favorecido (68,0%). Da mesma forma, para SEs monossustituídos derivados de picolinato e metil nicotinato obteve-se produção constante (entre 80,0 e 90,0 %) sob todas as condições avaliadas.

Nas melhores condições na transesterificação da sacarose em relação ao consumo do metil éster e a produção de SEs monossustituídos, foi possível obter: até 85,19 % de consumo para metil isonicotinato quando a razão molar foi de 3:1 sacarose: metil éster, temperatura de

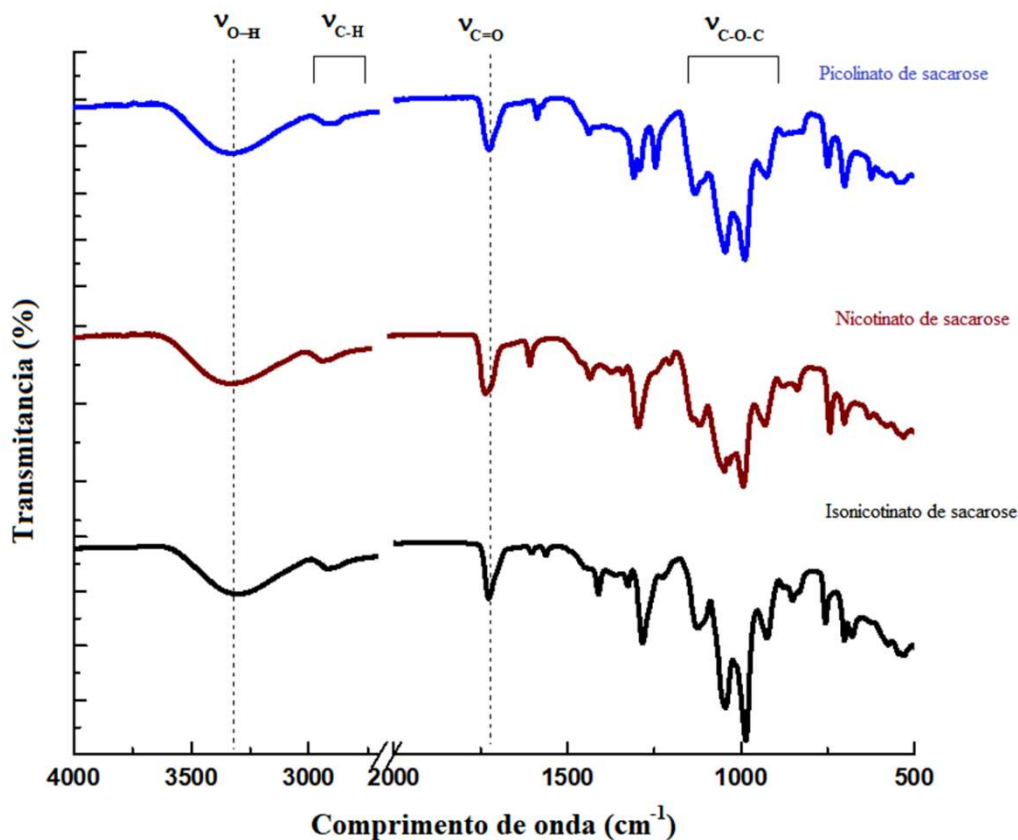
30 °C e 20 minutos de reação e produção de 83,3% de monoésteres. Os consumos de 79,3 e 82,2 % para o picolinato e nicotinato de metilo, respectivamente, foram obtidos quando a razão molar sacarose: éster metílico foi de 3:1, com a temperatura do sistema de 70 °C e 10 minutos de reação e produção de monoésteres de 88,3 e 87,9 % para o nicotinato e picolinato de sacarose, respectivamente.

#### 5.4 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS PRODUTOS ISOLADOS

Após a isolamento dos produtos por cromatografia líquida semi-preparativa, os sólidos obtidos foram caracterizados físico-quimicamente. Análises feitas por espectrometria de massas dos produtos isolados demonstraram a obtenção de SEs piridínicos monossustituídos (relação  $m/z$  obtida  $[M+H]^+ = 448$ , calculada para  $C_{18}H_{18}O_3N$ , 447) (Anexo).

As estruturas químicas dos SEs piridínicos possuem os mesmos grupos orgânicos e só diferem na posição do nitrogênio no anel aromático. A análise por espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR-ATR) dos SEs piridínicos apresentam as mesmas bandas de absorção no espectro. Os espectros FTIR-ATR dos sucroderivados sintetizados se apresentam na Figura 9. É possível observar bandas de absorção da sacarose na região espectral de 3301 - 3332  $cm^{-1}$  correspondente ao estiramento dos grupos hidroxilas livres. Além disso, o estiramento do grupo C-O-H secundário dos álcoois cíclicos de 5 ou 6 membros está presente na faixa do espectro a um comprimento de onda entre 1050 - 1055  $cm^{-1}$ . O estiramento assimétrico da ligação glicosídica da sacarose é observado na faixa de 1292 - 1359  $cm^{-1}$  no espectro. Com relação ao grupo piridínico presente no sucroderivado, o anel piridínico apresenta absorção de estiramento da ligação C=C entre 1594 -1605  $cm^{-1}$ , vibração de estiramento C=N entre 1551-1585  $cm^{-1}$ . O estiramento C=C-H entre 2920 - 2934  $cm^{-1}$  e observa-se absorção da vibração de estiramento da ligação carboxílica do éster aromático entre 1732-1741  $cm^{-1}$ .

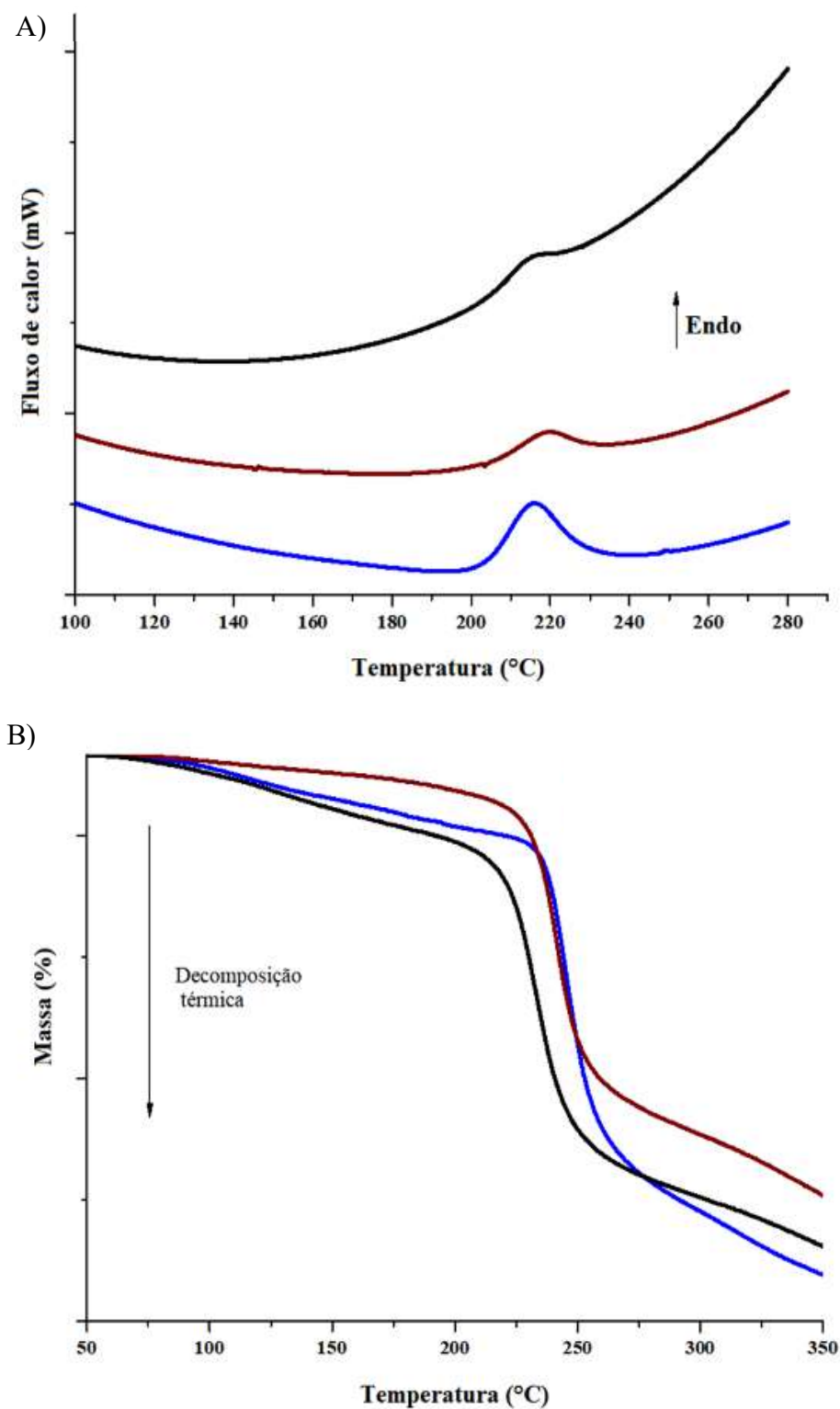
**Figura 9.** Espectro vibracional na região do infravermelho (FTIR-ATR) para os SEs piridínicos.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Por outro lado, a análise por calorimetria exploratória diferencial (DSC) dos SEs sintetizados (Figura 10a) apresentou um único sinal endotérmico, o qual pode ser atribuído ao ponto de fusão do produto, sendo para o picolinato de sacarose 219.65 °C com  $\Delta H^\circ$  130.04 J g<sup>-1</sup>, isonicotinato de sacarose 215.82 °C com  $\Delta H^\circ$  43.86 J g<sup>-1</sup> e nicotinato de sacarose 221.75 °C com  $\Delta H^\circ$  27.83 J g<sup>-1</sup>. Da mesma forma, a estabilidade térmica dos produtos obtidos foi avaliada por termogravimetria (Figura 10b), os SEs piridínicos sintetizados apresentam uma perda de massa entre 100 e 150 °C de, aproximadamente, 10 %, a qual pode ser atribuída a saída de água absorvida pelos sucroderivados. Um segundo evento entre 150 e 350 °C é observado com uma perda de massa de aproximadamente 60 %, atribuída a decomposição térmica dos SEs sintetizados.

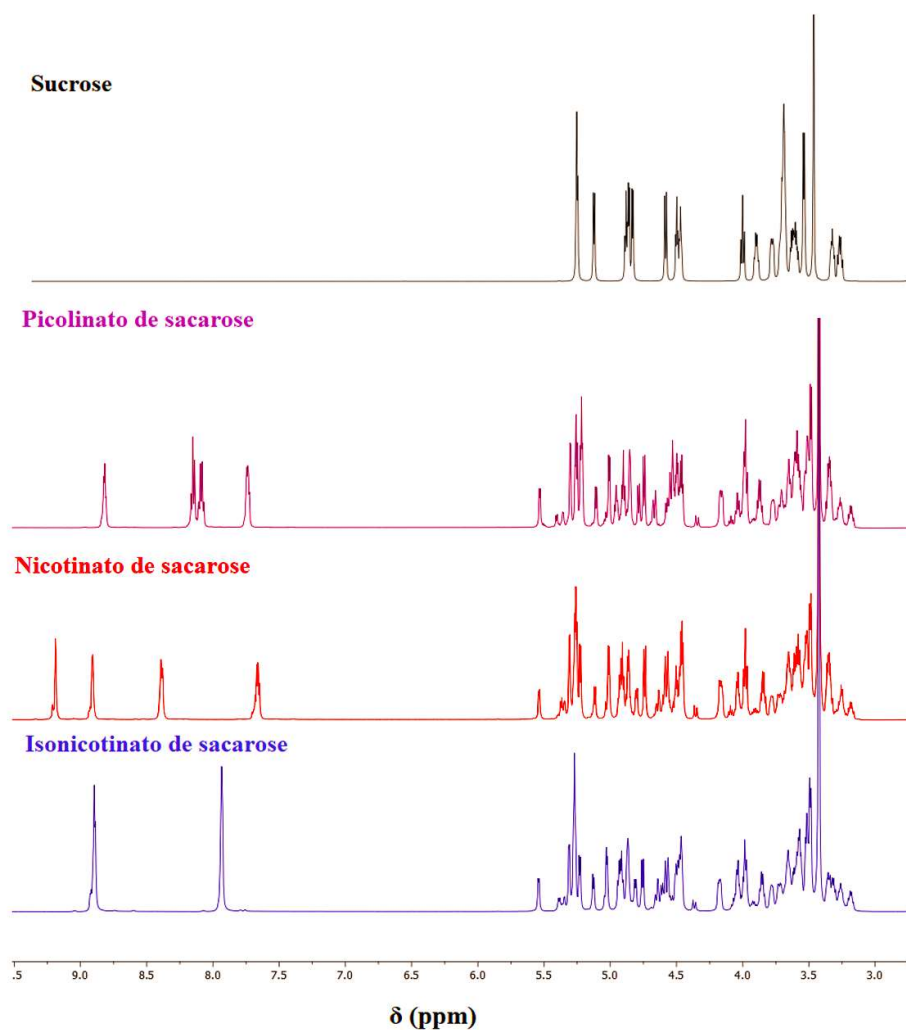
**Figura 10.** Análise por calorimetria exploratória diferencial (DSC) (A) e Termogramas obtidos (B) para os SEs piridínicos. Isonicotinato (—), nicotinato (—) e picolinato (—) de sacarose



Fonte: Elaborado pelo autor.

As caracterizações físico-químicas dos compostos isolados apresentadas anteriormente proporcionam informações sobre a possível obtenção de ésteres piridínicos monossustituídos. Com o objetivo de determinar as posições de acilação foi realizada uma análise de ressonância magnética nuclear de carbono ( $^{13}\text{C}$ ) e hidrogênio ( $^1\text{H}$ ). Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos SEs isolados (Figura 11) apresentaram quatro sinais de deslocamentos químicos ( $\delta$ ) entre 7 e 9 ppm para o nicotinato e picolinato de sacarose e dois sinais para o isonicotinato de sacarose, correspondentes aos hidrogênios do anel piridínico. Além disso, é observado o sinal correspondente ao hidrogênio ligado no carbono anomérico da glicose (C-1) entre  $\delta$  5,24 e 5,26 ppm e na faixa de  $\delta$  3,20 até 4,00 ppm para os outros hidrogênios da sacarose.

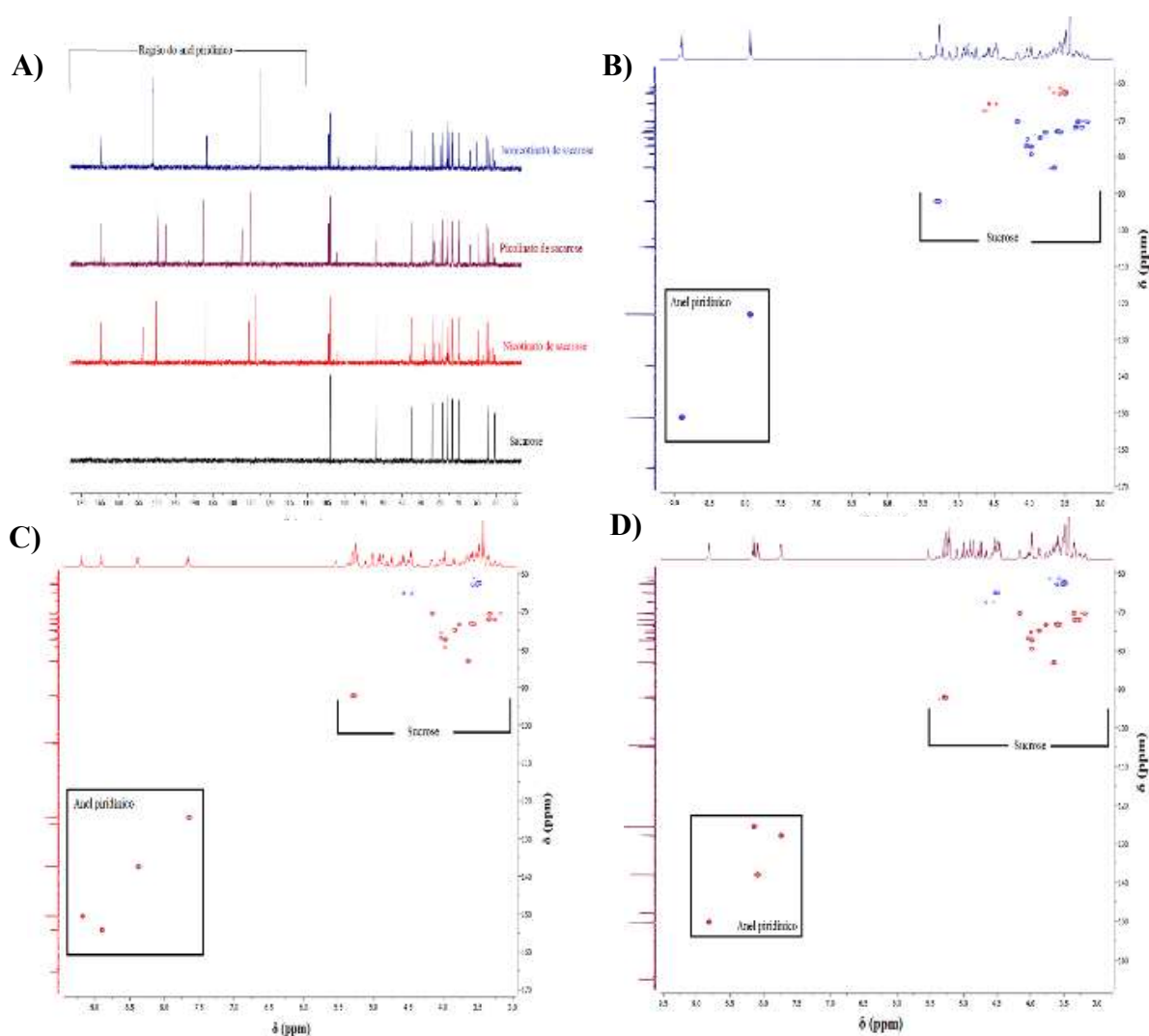
**Figura 11.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz) em  $\text{DMSO-d}_6$  obtido para os SEs piridínicos.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  dos produtos (Figura 12) apresentaram  $\delta$  entre 120 e 165 ppm correspondentes ao anel piridínico do substituinte no SEs. É importante destacar a presença de um sinal  $\delta$  entre 164,60 e 164,80 correspondente aos carbonos carbonílicos dos sucroderivados. Além disso, foi observado  $\delta$  do carbono anomérico da glicose (C-1) e da frutose (C-2') entre aproximadamente 91,70 e 104,04 ppm, respectivamente, corroborando a presença da sacarose no produto isolado. Espectros bidimensionais heteronucleares foram utilizados para correlacionar os hidrogênios diretamente ligados aos carbonos dos produtos obtidos (Figura 12 b, c, d).

**Figura 12.** A) Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (600 MHz) em DMSO- $d_6$  para os SEs piridínicos. Espectros bidimensionais (2D), correlação quântica heteronuclear (HSQC, por suas siglas em inglês) de B) isonicotinato, C) nicotinato e D) picolinato de sacarose.



Fonte: Elaborado pelo autor.

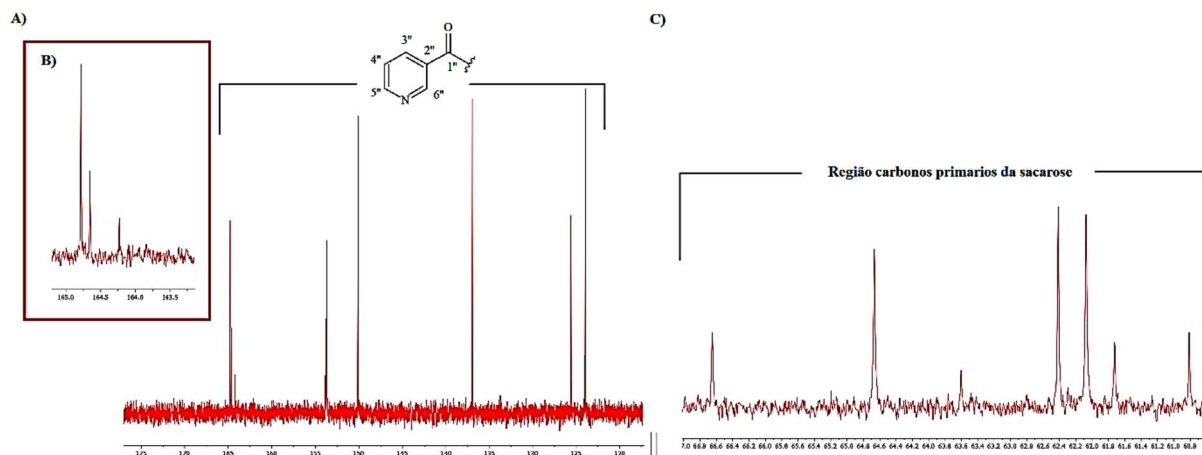


Além do mais, a posição principal de acilação pode ser determinada mediante a comparação do deslocamento dos carbonos da sacarose com os carbonos dos SEs. O átomo de carbono diretamente acilado sofre deslocamento para campos baixos do espectro (Tabela 4) (HUANG et al., 2010; INPRAKHON et al., 2017). Entretanto, ao analisar os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos SEs piridínicos foram identificados três sinais de diferentes intensidades para cada átomo de carbono dos compostos (Figura 13, 14 e 15), o que sugere a possível obtenção de uma mistura de regioisômeros monossustituídos. Isto ocorre por que na separação cromatográfica é provável a co-eluição de isômeros posicionais limitando a obtenção de um único produto (MOH; TANG; TAN, 2000). Entretanto, foi possível a identificação do regioisômero maioritário mediante a intensidade do sinal no espectro (PÉREZ-VICTORIA; ZAFRA; MORALES, 2007). Assim, foi demonstrado que para os três SEs obtidos, o maior regioisômero foi acilado na posição 6-*O*-C, correspondente ao grupo hidroxila primária da sacarose. Resultados parecidos foram obtidos por HUANG et al., (2010).

**Tabela 4.** Sinal de RMN de  $^{13}\text{C}$  para os SEs piridínicos monossustituídos e comparação do deslocamento químico com a sacarose.

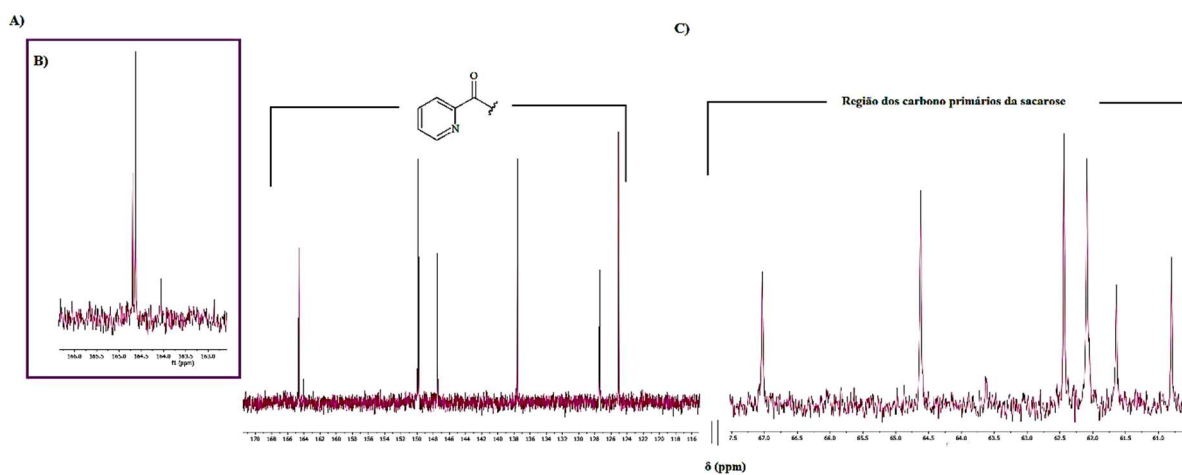
Carbonos	sacarose $\delta$ (ppm)	Nicotinato de sacarose $\delta$ (ppm)	Picolinato de sacarose $\delta$ (ppm)	Isonicotinato de sacarose $\delta$ (ppm)	Nicotinato de sacarose $\Delta\delta$ (ppm)	Picolinato de sacarose $\Delta\delta$ (ppm)	Isonicotinato de sacarose $\Delta\delta$ (ppm)
1	91,7	91,7	91,6	91,6	0,0	-0,1	-0,1
2	71,6	71,5	71,5	71,5	-0,1	-0,1	-0,1
3	72,8	72,6	72,7	72,6	-0,2	-0,1	-0,2
4	69,8	69,9	69,9	69,9	0,1	0,1	0,1
5	74,2	74,4	74,3	74,3	0,1	0,1	0,1
6	60,4	64,6	64,6	65,1	<b>4,2</b>	<b>4,2</b>	<b>4,6</b>
1'	62,0	62,0	62,0	62,1	0,0	0,0	0,1
2'	104,0	104,0	104,0	104,0	0,0	0,0	0,0
3'	77,0	76,8	76,8	76,8	-0,2	-0,1	-0,2
4'	72,8	72,8	72,8	72,8	0,0	0,0	0,0
5'	82,5	82,5	82,6	82,5	0,0	0,1	0,0
6'	62,1	62,4	62,4	62,4	0,3	0,3	0,3
1''	-	164,7	164,6	164,7	-	-	-
2''	-	125,6	147,4	136,7	-	-	-
3''	-	136,9	125,0	150,8	-	-	-
4''	-	123,9	137,5	122,6	-	-	-
5''	-	153,7	127,3	-	-	-	-
6''	-	150,1	149,8	150,8	-	-	-

**Figura 13.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para nicotinato de sacarose. A) Região a campo baixo correspondente ao anel piridínico. B) Sinal correspondente ao grupo C=O. C) região a campo alto correspondente aos átomos de carbono primários da sacarose presente no éster.



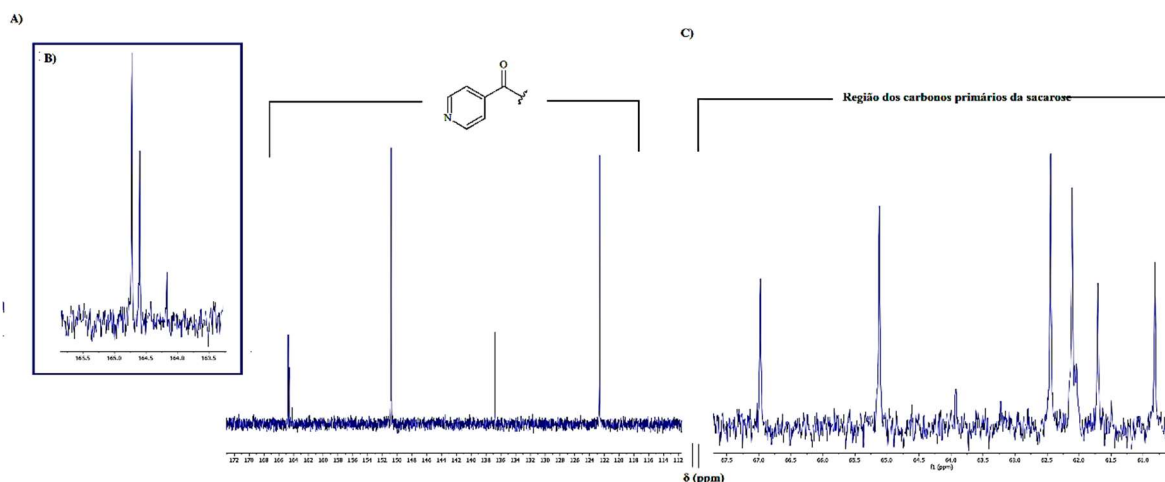
Fonte: Elaborado pelo autor.

**Figura 14.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para picolinato de sacarose. A) Região de campo baixo correspondente ao anel piridínico. B) Sinal correspondente ao grupo C=O. C) região de campo alto correspondente aos átomos de carbono primários da sacarose presente no composto.



Fonte: Elaborado pelo autor.

**Figura 15.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para isonicotinato de sacarose. A) Região de campo baixo correspondente ao anel piridínico. B) Sinal correspondente ao grupo C=O. C) região de campo alto correspondente aos átomos de carbono primários da sacarose presente no éster.



Fonte: Elaborado pelo autor.

## 5.5 ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DOS SES PIRIDÍNICOS

A atividade antibacteriana de sucroésteres foi estudada anteriormente contra bactérias *Gram-positivas* e *Gram-negativas* (Ferrer et al., 2005; Pedersen et al., 2003; Habulin et al., 2008). Estes sucroderivados se caracterizam por ter como substituintes ácidos graxos de cadeia longa, principalmente, maiores que 10 carbonos (DEVULAPALLE et al., 2004; ZHANG et al., 2017). Assim mesmo, tem sido demonstrado que o grau de esterificação da sacarose influencia nesta atividade biológica (BOSCOLO, 2003; ZHAO et al., 2015). Além disso, os derivados piridínicos também têm sido utilizados na inibição deste tipo de microrganismos (Rafat, 2007; Koczon et al., 2005).

Porém, à procura de novos compostos com atividade antibacteriana, foram estudadas as propriedades da mistura de SEs piridínicos isolados (produto maioritário substituído no C-6-OH) contra bactérias *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 (*Gram-positiva*) e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 (*Gram-negativa*). Os resultados demonstraram boa atividade antibacteriana dos três SEs piridínicos contra *S. aureus* com concentrações mínimas inibitórias (CMI) de  $10 \mu\text{g mL}^{-1}$  para picolinato e nicotinato de sacarose e de  $15 \mu\text{g mL}^{-1}$  para isonicotinato de sacarose. Por outro lado, para *P. aeruginosa* foi obtido CMI de 10 e  $25 \mu\text{g mL}^{-1}$  para picolinato e isonicotinato de sacarose, respectivamente. O nicotinato de sacarose (concentração máxima testada  $950 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) não apresentou atividade contra esta bactéria. Estudos realizados

por KOCZON et al, (2003) demonstraram que a atividade antibacteriana dos derivados piridínicos dependem da posição do nitrogênio no anel piridínico, tendo assim, maiores atividades os derivados de picolinato sobre isonicotinato e nicotinato, como foi observado neste estudo.

## 6. CONCLUSÕES

A síntese de SEs piridínicos mediante catálise básica homogênea apresentou melhores resultados de consumo de éster metílico (aproximadamente 80 %) a menor tempo de reação em comparação com a síntese por catálise heterogênea utilizando óxidos metálicos mistos (menor a 40 % em 2 h de reação). Entretanto, é possível continuar os estudos empregando OMM substituindo os íons  $Al^{3+}$  por íons  $Yb^{3+}$  como catalisador, além de estudar fatores físico-químicos como tempo de reação, temperatura do sistema, quantidade de catalisador, porcentagem de substituição dos íons, entre outras, com o alvo de encontrar as condições ótimas na síntese de sucroderivados.

Por outro lado, a execução do planejamento fatorial proporcionou uma ideia da influência de parâmetros físico-químicos na síntese de SEs piridínicos catalisada por 1 mmol de metóxido de sódio obtendo consumos de até 85,19 % para isonicotinato, 79,27 % para picolinato e 82,18% para nicotinato de metilo. Além disso, a síntese assistida por ultrassom contribuiu na formação de SEs com baixos graus de esterificação, principalmente, ésteres monossustituídos.

A caracterização físico-química realizada para os SEs isolados por espectroscopia vibracional na região do infravermelho (FTIR-ATR) mostrou bandas de absorção correspondente aos grupos hidroxilos livres da sacarose, ligação glicosídica, anel piridínico e a ligação C=O dos ésteres. A espectrometria de massas (ESI-MS) proporcionou a relação  $m/z$  dos SEs, sendo  $[M+H]^+$  448 para picolinato, isonicotinato e nicotinato de sacarose monossustituídos. A análise por calorimetria exploratória diferencial e termogravimetria determinou um único evento endotérmico provavelmente relacionado com o ponto de fusão dos SEs formados e à temperatura de degradação do produto, respectivamente. A posição de acilação foi determinada pelo deslocamento químico dos átomos de carbono no espectro de RMN de  $^{13}C$ , determinando a obtenção de uma mistura de regioisômeros monossustituídos e como produto principal o isômero 6-*O*-picolinato, nicotinato e isonicotinato de sacarose.

A atividade microbiológica da mistura de SEs piridínicos foi avaliada mediante o teste de difusão de disco em meio sólido em bactérias *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 (*Gram*-positiva) e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 (*Gram*-negativa). A mistura de regioisômeros correspondente ao isonicotinato e o picolinato de sacarose apresentou boa

atividade para as duas bactérias testadas. Porém, a mistura de regioisômeros de nicotinato de sacarose foi específica para a bactéria *Gram*-positiva. É recomendado fazer outros estudos de atividade antibacteriana destes compostos para um número maior de bactérias e outros microrganismos como leveduras e fungos.

## REFERÊNCIAS

- ABEBE, W. et al. Effects of chromium picolinate on vascular reactivity and cardiac ischemia-reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats. **Pharmacological Reports**, v. 62, n. 4, p. 674–682, 2010.
- BALSAMO, N. F. et al. Mixed oxides tuned with alkaline metals to improve glycerolysis for sustainable biodiesel production. **Catalysis Today**, v. 279, p. 209–216, 2017.
- BARROS, M. T.; PETROVA, K. T.; RAMOS, A. M. Regioselective copolymerization of acryl sucrose monomers. **Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 22, p. 7772–7775, 2004.
- BARROS, M. T.; PETROVA, K. T.; SINGH, R. P. Synthesis of hydrophilic and amphiphilic acryl sucrose monomers and their copolymerisation with styrene, methylmethacrylate and  $\alpha$ - and  $\beta$ -pinenes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 11, n. 4, p. 1792–1807, 2010.
- BÎRJEGA, R. et al. Rare-earth elements modified hydrotalcites and corresponding mesoporous mixed oxides as basic solid catalysts. v. 288, p. 185–193, 2005.
- BOSCOLO, M. Sucroquímica: Síntese e potencialidades de aplicações de alguns derivados químicos de sacarose. **Química Nova**, v. 26, n. 6, p. 906–912, 2003.
- CHAN, P. F. et al. Thiophene antibacterials that allosterically stabilize DNA-cleavage complexes with DNA gyrase. n. 11, p. 1–9, 2017.
- CHOUHAN, H. S.; SINGH, S. K. Phytochemical analysis, antioxidant and anti-inflammatory activities of *Phyllanthus simplex*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 137, n. 3, p. 1337–1344, 2011.
- CHUI, M. et al. Probing the Lignin Disassembly Pathways with Modified Catalysts Based on Cu-Doped Porous Metal Oxides. **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, v. 5, n. 4, p. 3158–3169, 2017.
- CIOCZEK-CZUCZWAR, A.; CZUCZWAR, P.; ANDRZEJ, W. Pharmacological Reports Influence of picolinic acid on seizure susceptibility in mice. **Pharmacological Reports**, v. 69, n. 1, p. 77–80, 2017.
- COCHECI, L. et al. **Structural Characterization of Some Mg/Zn-Al Type Hydrotalcites Prepared for Chromate Sorption from Wastewater Univ. (Timisoara)**. [s.l: s.n.].

- COELHO, A. et al. Applied Catalysis A: General Mixed metal oxides from sucrose and cornstarch templated hydrotalcite-like LDHs as catalysts for ethyl biodiesel synthesis. **“Applied Catalysis A, General”**, v. 532, p. 32–39, 2017.
- CONTEROSITO, E. et al. Structural characterization and thermal and chemical stability of bioactive molecule–hydrotalcite (LDH) nanocomposites. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 15, n. 32, p. 13418, 2013.
- CONTEROSITO, E. et al. Facile preparation methods of hydrotalcite layered materials and their structural characterization by combined techniques. **Inorganica Chimica Acta**, v. 470, p. 36–50, 2018.
- CRUCHO, C. C. et al. Novel unsaturated sucrose ethers and their application as monomers. **Molecules**, v. 13, n. 4, p. 762–770, 2008.
- DE SOUZA ROSSI, J. et al. Effect of lanthanide ion doping on Mg–Al mixed oxides as active acid–base catalysts for fatty acid ethyl ester synthesis. **Renewable Energy**, 2018.
- DESHPANDE, P. S. et al. Synthesis of sucrose-coconut fatty acids esters: Reaction kinetics and rheological analysis. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, v. 52, n. 43, p. 15024–15033, 2013.
- DEVULAPALLE, K. S. et al. Effect of carbohydrate fatty acid esters on *Streptococcus sobrinus* and glucosyltransferase activity. **Carbohydrate Research**, v. 339, n. 6, p. 1029–1034, 2004.
- DO CARMO, W. R. et al. Effect of precursor synthesis on the physicochemical properties of Zn–Mg–Al mixed oxides. **Applied Clay Science**, v. 116–117, p. 31–38, nov. 2015.
- DURAND, E. et al. Towards a better understanding of how to improve lipase-catalyzed reactions using deep eutectic solvents based on choline chloride. **European Journal of Lipid Science and Technology**, v. 33, n. 0, p. 1–23, 2013.
- EGGLESTON, G. Future Sustainability of the Sugar and Sugar – Ethanol Industries. **Sustainability of the Sugar and Sugar-Ethanol Industries**, p. 1–19, 2010.
- EL-ROKH, A. R. et al. Sucrose diester of aryldihydronaphthalene-type lignans from *Echium angustifolium* Mill. and their antitumor activity. **Phytochemistry**, v. 149, p. 155–160, 2018.
- FERREIRA, O. P. et al. Evaluation of boron removal from water by hydrotalcite-like compounds. **Chemosphere**, v. 62, n. 1, p. 80–88, jan. 2006.
- FERRER, M. et al. Synthesis of sugar esters in solvent mixtures by lipases from *Thermomyces lanuginosus* and *Candida antarctica* B, and their antimicrobial properties. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 36, n. 4, p. 391–398, 2005.
- FERRER, M.; PASTOR, E.; PARRA, J. L. Chemical versus enzymatic catalysis for the regioselective synthesis of sucrose esters of fatty acids. **Glass**, p. 509–514, 2000.

- FEUGE, R. O. et al. Preparation of sucrose esters by interesterification. **Journal of the American Oil Chemists Society**, v. 47, n. 2, p. 56–60, 1970.
- FITREMANN, J. et al. Co-melting of solid sucrose and multivalent cation soaps for solvent-free synthesis of sucrose esters. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 23, p. 4111–4114, 2007.
- FRANCO, L. A. et al. Sucrose esters from *Physalis peruviana* calyces with anti-inflammatory activity. **Planta Medica**, v. 80, n. 17, p. 1605–1614, 2014.
- FRIDRICH, B.; STUART, M. C. A.; BARTA, K. Selective Coupling of Bioderived Aliphatic Alcohols with Acetone Using Hydrotalcite Derived Mg-Al Porous Metal Oxide and Raney Nickel. **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, v. 6, n. 7, p. 8468–8475, 2018.
- FUENTES, G.; BALLESTEROS, A.; VERMA, C. S. Enthalpie and entropic contributions in the transesterification of sucrose: Computational study of lipases and subtilisin. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 25, n. 2, p. 145–155, 2007.
- GABRIËLS, D. et al. Review of catalytic systems and thermodynamics for the Guerbet condensation reaction and challenges for biomass valorization. **Catalysis Science and Technology**, v. 5, n. 8, p. 3876–3902, 2015.
- GIRGIS, A. S.; KALMOUCH, A.; ELLITHEY, M. Synthesis of novel vasodilatory active nicotinate esters with amino acid function. v. 14, p. 8488–8494, 2006.
- GOHER, M. A. S.; YANG, Q.; MAK, T. C. W. Synthesis , structural and spectroscopic study of polymeric copper ( I ) thiocyanato complexes [ Cu ( NCS ) L ] n ( L s methyl nicotinate and ethyl nicotinate ) and [ HL ][ Cu ( NCS ) 2 ] ( HL s H-ethyl isonicotinate ). v. 19, p. 615–621, 2000.
- GUMEL, A. M. et al. Lipase mediated synthesis of sugar fatty acid esters. **Process Biochemistry**, v. 46, n. 11, p. 2079–2090, 2011.
- HABULIN, M.; ŠABEDER, S.; KNEZ, Ž. Enzymatic synthesis of sugar fatty acid esters in organic solvent and in supercritical carbon dioxide and their antimicrobial activity. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 45, n. 3, p. 338–345, 2008.
- HANG, F. XUE et al. Green Synthesis of Sucrose Laurate Under Different Ultrasonic Frequencies. **Sugar Tech**, v. 19, n. 3, p. 241–247, 2017.
- HUANG, D. et al. Improved synthesis of sucrose fatty acid monoesters under ultrasonic irradiation. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 17, n. 2, p. 352–355, 2010.
- INPRAKHON, P. et al. Lipase-catalyzed synthesis of sucrose monoester: Increased productivity by combining enzyme pretreatment and non-aqueous biphasic medium . **Journal of Biotechnology**, 2017.
- JIANG, B. et al. Impact of caramelization on the glass transition temperature of several

caramelized sugars. Part II: Mathematical modeling. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 13, p. 5148–5152, 2008.

KARDOS, N.; LUCHE, J. L. Sonochemistry of carbohydrate compounds. **Carbohydrate Research**, v. 332, n. 2, p. 115–131, 2001.

KHAN, N. R.; RATHOD, V. K. Enzyme catalyzed synthesis of cosmetic esters and its intensification: A review. **Process Biochemistry**, v. 50, n. 11, p. 1793–1806, 2015.

KHAN, R.; PATEL, G. Halogenation reactions of derivatives of d-glucose and sucrose. **Carbohydrate Research**, v. 205, n. C, p. 211–223, 1990.

KHARCHAFI, G. et al. Design of well balanced hydrophilic–lipophilic catalytic surfaces for the direct and selective monoesterification of various polyols. **New Journal of Chemistry**, v. 29, n. 7, p. 928, jun. 2005.

KIEM, P. VAN et al. New phenylpropanoid esters of sucrose from Polygonum hydropiper and their antioxidant activity. **Archives of Pharmacal Research**, v. 31, n. 11, p. 1477–1482, 2008.

KOCZON, P. et al. Vibrational structure and antimicrobial activity of selected isonicotinate, potassium picolinate and nicotinate. v. 653, p. 651–656, 2003.

KOCZON, P. et al. The relationship between chemical structure and antimicrobial activity of selected nicotinate, p-iodobenzoate, picolinate and isonicotinate. v. 61, p. 1917–1922, 2005.

LEÓN, M.; DÍAZ, E.; ORDÓÑEZ, S. Ethanol catalytic condensation over Mg-Al mixed oxides derived from hydrotalcites. **Catalysis Today**, v. 164, n. 1, p. 436–442, 2011.

LIU, B. et al. Chemical properties and biotoxicity of several chromium picolinate derivatives. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 164, p. 110–118, 2016.

LIU, K. et al. Inorganica Chimica Acta Arene-ruthenium ( II ) complexes containing 5-fluorouracil-1-methyl isonicotinate : Synthesis and characterization of their anticancer activity. **Inorganica Chimica Acta**, v. 388, p. 78–83, 2012.

LIU, P. et al. Hydrotalcite-derived Co-MgAlO mixed metal oxides as efficient and stable catalyst for the solvent-free selective oxidation of cyclohexane with molecular oxygen. **Molecular Catalysis**, v. 466, n. December 2018, p. 130–137, 2019.

LU, Y. et al. Impact of sucrose crystal composition and chemistry on its thermal behavior. **Journal of Food Engineering**, v. 214, p. 193–208, 2017.

MATEV, G. et al. Characterization and application of sucroesters as antimicrobial agents. n. November, 2013.

MOH, M. H.; TANG, T. S.; TAN, G. H. Improved separation of sucrose ester isomers using gradient high performance liquid chromatography with evaporative light scattering detection.



**Food Chemistry**, v. 69, n. 1, p. 105–110, 2000.

MOLINIER, V. et al. PFGSE-NMR study of the self-diffusion of sucrose fatty acid monoesters in water. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 286, n. 1, p. 360–368, 2005.

NAVARRO, R. M. et al. Catalytic fast pyrolysis of biomass over Mg-Al mixed oxides derived from hydrotalcite-like precursors: Influence of Mg/Al ratio. **Journal of Analytical and Applied Pyrolysis**, v. 134, n. July, p. 362–370, 2018.

OCAMPO, Y. C. et al. Safety of sucrose esters from *Physalis peruviana* L. in a 28-day repeated-dose study in mice. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 90, p. 850–862, 2017.

OLIVEIRA CORRÊA, C. L. et al. Effect of composition and thermal treatment in catalysts derived from Cu-Al hydrotalcites-like compounds in the NO reduction by CO. **Catalysis Today**, v. 289, p. 133–142, jul. 2017.

OLSZÓWKA, J. E. et al. New insight into the preferred valency of interlayer anions in hydrotalcite-like compounds: The effect of Mg/Al ratio. **Applied Clay Science**, v. 155, n. January, p. 84–94, 2018.

PALICOVA, M. et al. Synthesis , spectral properties , crystal structures and antimicrobial effects of copper ( II ) pyridinecarboxylate adducts with chelating ligands. v. 19, p. 2689–2695, 2000.

PANDA, P.; APPALASHETTI, M.; M.A. JUDEH, Z. Phenylpropanoid Sucrose Esters: Plant-Derived Natural Products as Potential Leads for New Therapeutics. **Current Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 21, p. 3234–3251, 2011.

PARK, S. et al. Influence of the preparation method on the catalytic activity of Mg–Al hydrotalcites as solid base catalysts. **Green Energy and Environment**, n. xxxx, 2019.

PÉREZ-CASTORENA, A. L.; MARTÍNEZ, M.; MALDONADO, E. Labdanes and sucrose esters from *physalis sordida*. **Journal of Natural Products**, v. 73, n. 7, p. 1271–1276, 2010.

PÉREZ-VICTORIA, I.; ZAFRA, A.; MORALES, J. C. Determination of regioisomeric distribution in carbohydrate fatty acid monoesters by LC-ESI-MS. **Carbohydrate Research**, v. 342, n. 2, p. 236–242, 2007.

PÉREZ, B.; ANANKANBIL, S.; GUO, Z. Chapter 10. Synthesis of Sugar Fatty Acid Esters and Their Industrial Utilizations. **Fatty Acids**, p. 329–354, 2017.

PERIS, M. **Sucrose: Properties and Determination**. 1. ed. [s.l.] Elsevier Ltd., 2016.

PERRONE, O. M. et al. Butanol synthesis from ethanol over CuMgAl mixed oxides modified with palladium (II) and indium (III). **Fuel Processing Technology**, v. 177, n. May, p. 353–357, 2018.

PETKOVA, N. et al. Ultrasound-Assisted Synthesis of Undecylenoyl Sucrose Esters.

**International Scientific Conference – Gabrovo I**, n. November, p. 517–521, 2015.

PIERRE, R. et al. Catalytic etherification of sucrose with 1,2-epoxydodecane: Investigation of homogeneous and heterogeneous catalysts. **Comptes Rendus Chimie**, v. 7, n. 2, p. 151–160, 2004.

POLAT, T.; LINHARDT, R. J. Syntheses and applications of sucrose-based esters. **Journal of Surfactants and Detergents**, v. 4, n. 4, p. 415–421, 2001.

POTIER, P. et al. Proteinase N-catalysed regioselective esterification of sucrose and other mono- and disaccharides. **Tetrahedron Asymmetry**, v. 12, n. 17, p. 2409–2419, 2001.

QUENEAU, Y. et al. **Sucrose Chemistry and Applications of Suchochemicals**. [s.l: s.n.]. v. 61

QUENEAU, Y.; FITREMANN, J.; TROMBOTTO, S. The chemistry of unprotected sucrose: The selectivity issue. **Comptes Rendus Chimie**, v. 7, n. 2, p. 177–188, 2004.

RODRIGUES DOS SANTOS, V.; GARCIA-CRUZ, C. H.; BOSCOLO, M. Estudo da atividade antibacteriana do picolinato de sacarose em *Escherichia coli*. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 34, n. 3, p. 345–349, 2013.

RODRIGUEZ-CHIANG, L. M.; LLORCA, J.; DAHL, O. P. Effect of Fe–Zn–Mg–Al hydrotalcites on the methane potential of synthetic sulfate-containing wastewater. **Journal of Water Process Engineering**, v. 10, p. 120–127, abr. 2016.

SANCHETI, S. V.; GOGATE, P. R. A review of engineering aspects of intensification of chemical synthesis using ultrasound. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 36, p. 527–543, 2017.

SASAYAMA, T.; KAMIKANDA, Y.; SHIBASAKI-KITAKAWA, N. Process design for green and selective production of bio-based surfactant with heterogeneous resin catalyst. **Chemical Engineering Journal**, v. 334, n. May 2017, p. 2231–2237, 2018.

SCIENTIFIC PANEL ON FOOD ADDITIVES, FLAVOURINGS, P. A. AND M. IN C. WITH F. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on Sucrose esters of fatty acids, E 473 and sucroglycerides, E 474 based on a request from the Commission related to Sucrose Esters of Fatty. **The EFSA Journal**, v. 2, n. 106, p. 1–23, 2004.

SHAH, R. et al. Dietary exposures for the safety assessment of seven emulsifiers commonly added to foods in the United States and implications for safety. **Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment**, v. 34, n. 6, p. 905–917, 2017.

SIKANDER, U.; SUFIAN, S.; SALAM, M. A. A review of hydrotalcite based catalysts for hydrogen production systems. **International Journal of Hydrogen Energy**, v. 42, n. 31, p.

19851–19868, 2017.

TAGLIAPIETRA, S.; CALCIO GAUDINO, E.; CRAVOTTO, G. **The use of power ultrasound for organic synthesis in green chemistry**. [s.l.] Elsevier Ltd., 2014.

TASHTOUSH, B. M. et al. Analysis and stability study of myristyl nicotinate in dermatological preparations by high-performance liquid chromatography. v. 43, p. 893–899, 2007.

THÉVENET, S. et al. Esterification of unprotected sucrose with acid chlorides in aqueous medium: Kinetic reactivity versus acyl- or alkyloxycarbonyl-group migrations. **Carbohydrate Research**, v. 318, n. 1–4, p. 52–66, 1999.

VYAZOVKIN, S. Model-free kinetics. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 83, n. 1, p. 45–51, 2006.

WALFORD, S. N.; G, M. B. P. **2006\_Walford\_a survey of value addition.pdf** Proc S Afr Sug Technol Ass, 2006.

WAN, S. et al. Functionalizing biochar with Mg–Al and Mg–Fe layered double hydroxides for removal of phosphate from aqueous solutions. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 47, p. 246–253, mar. 2017.

WANG, Q. et al. Morphology and composition controllable synthesis of Mg-Al-CO<sub>3</sub> hydrotalcites by tuning the synthesis pH and the CO<sub>2</sub> capture capacity. **Applied Clay Science**, v. 55, p. 18–26, 2012.

YAMAN, Ö.; BAYOINDIRLI, L. Effects of an edible coating and cold storage on shelf-life and quality of cherries. **LWT - Food Science and Technology**, v. 35, n. 2, p. 146–150, 2002.

ZHANG, C.-Y. et al. <sup>1</sup>H NMR spectroscopy-guided isolation of new sucrose esters from *Physalis alkekengi* var. *franchetii* and their antibacterial activity. **Fitoterapia**, v. 114, p. 138–143, 2016a.

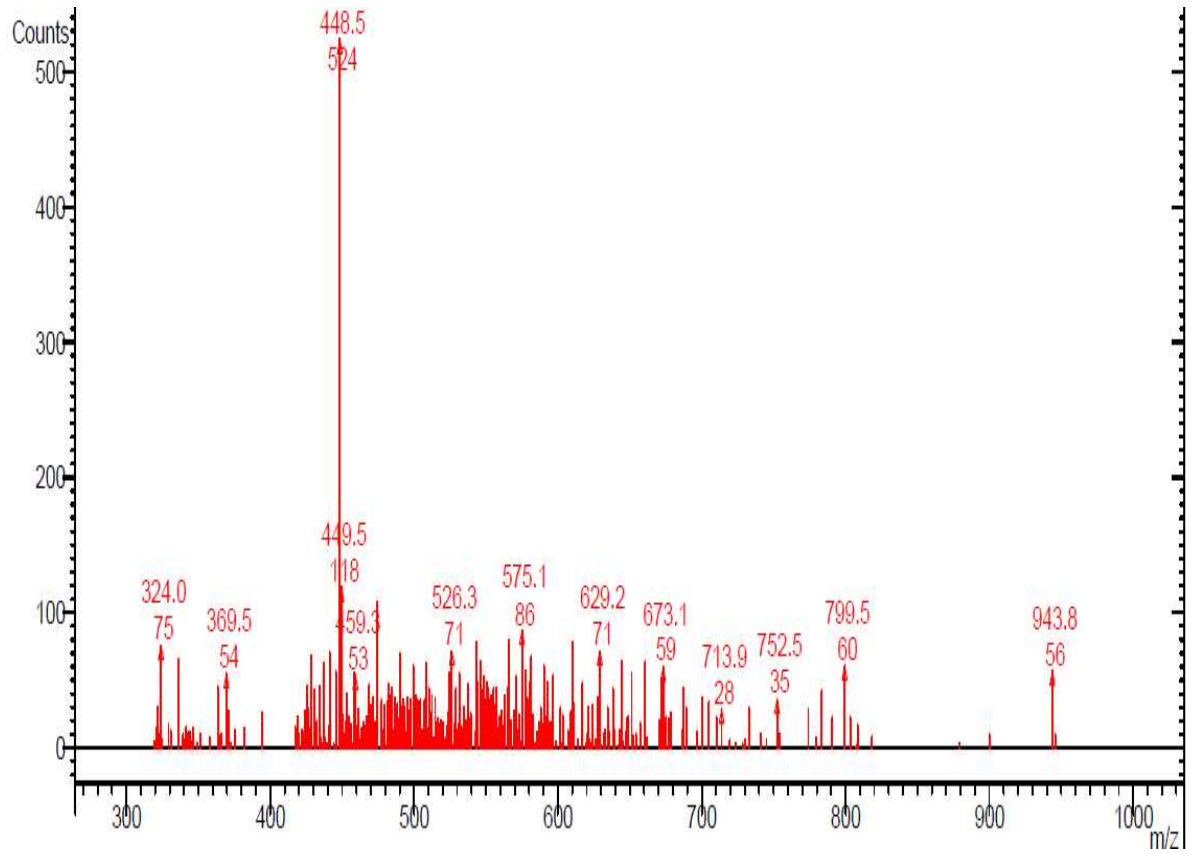
ZHANG, C. R. et al. New antiinflammatory sucrose esters in the natural sticky coating of tomatillo (*Physalis philadelphica*), an important culinary fruit. **Food Chemistry**, v. 196, p. 726–732, 2016b.

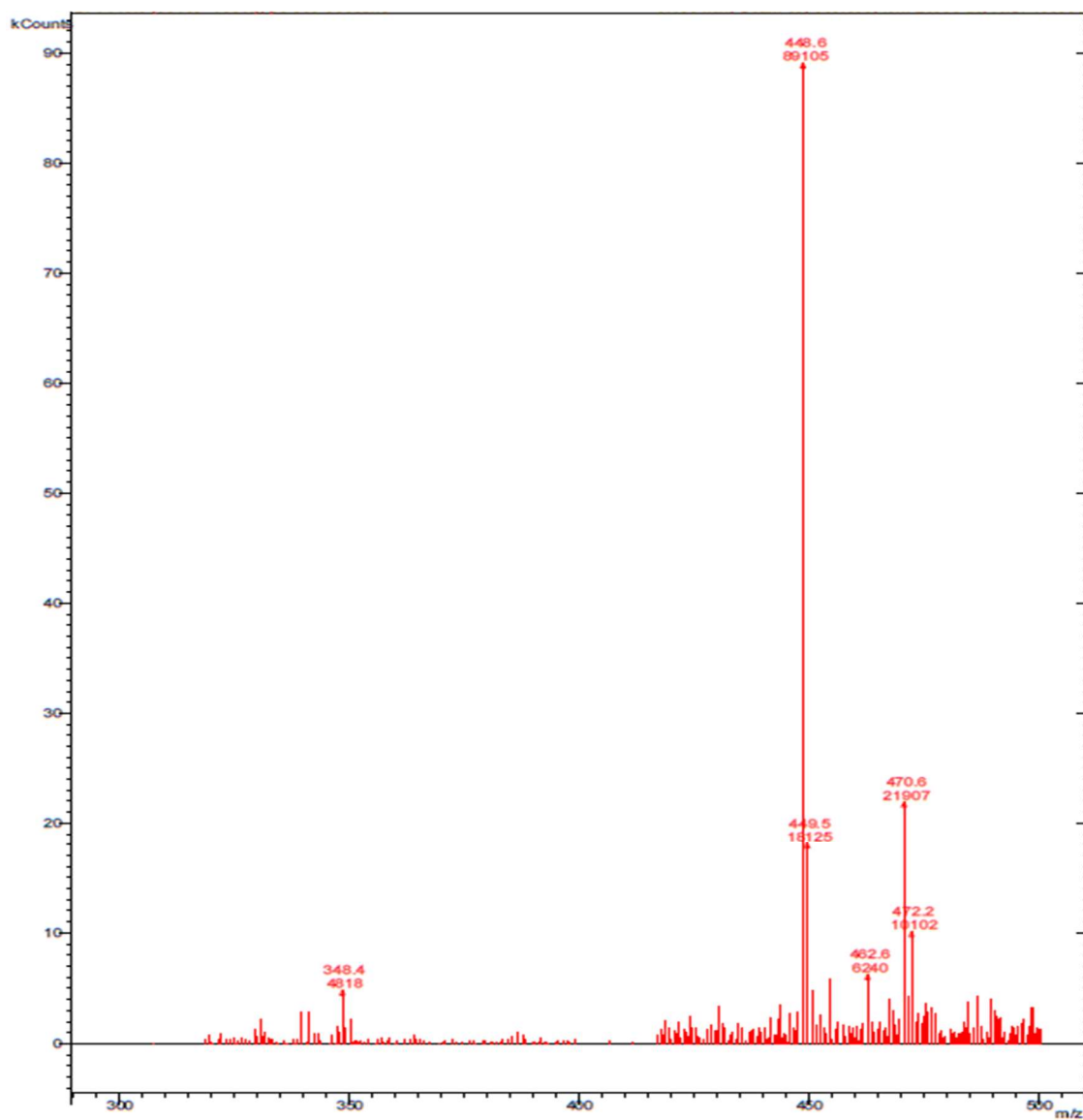
ZHANG, C. Y. et al. Physakengoses K–Q, seven new sucrose esters from *Physalis alkekengi* var. *franchetii*. **Carbohydrate Research**, v. 449, p. 120–124, 2017.

ZHAO, L. et al. In vitro antibacterial activities and mechanism of sugar fatty acid esters against five food-related bacteria. **Food Chemistry**, v. 187, p. 370–377, 2015.

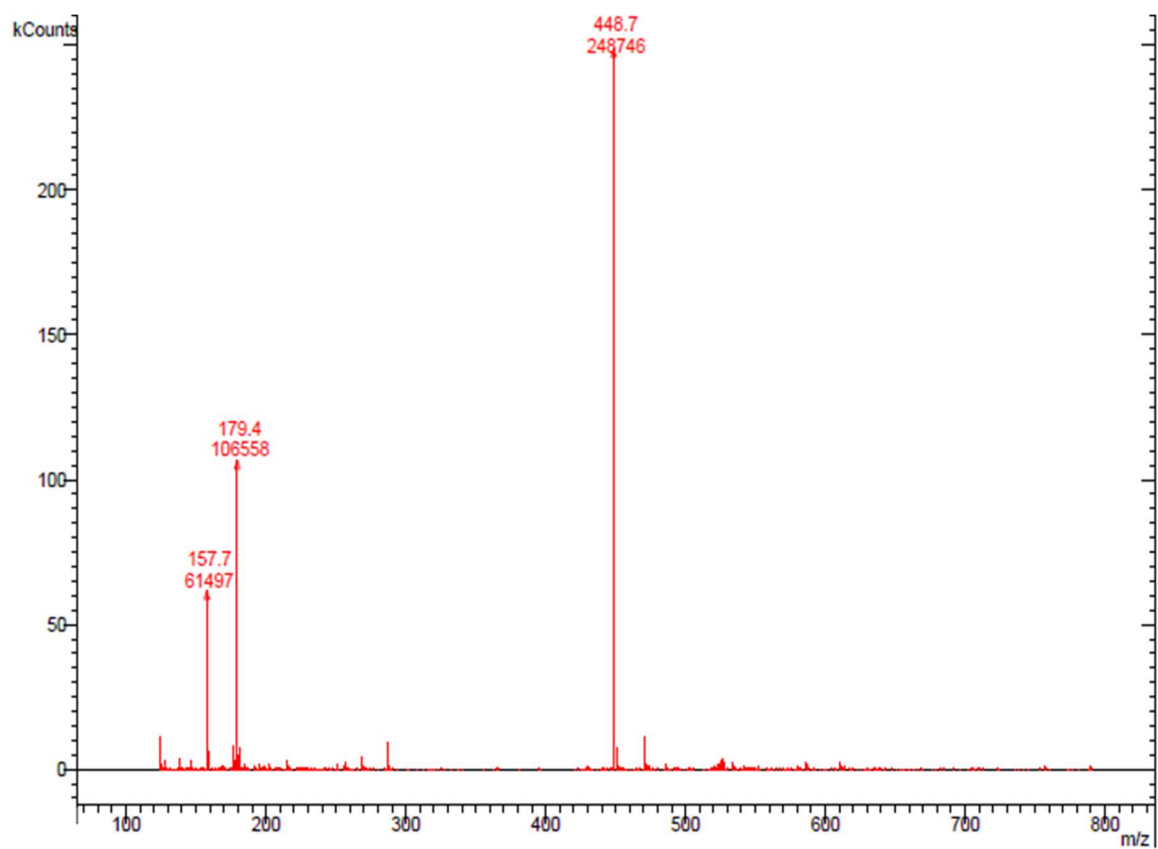
ZHAO, W. et al. Tomensides A–D, new antiproliferative phenylpropanoid sucrose esters from *Prunus tomentosa* leaves. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 11, p. 2459–2462, 2014.

ZHENG, Y. et al. **Sugar Fatty Acid Esters**. [s.l.] AOCS Press, 2015.

**ANEXO – A. Espectros de massas****Figura S1.** Espectro de massas (ESI-MS) obtido para nicotinato de sacarose

**Figura S2.** Espectro de massas (ESI-MS) obtido para picolinato de sacarose

**Figura S3.** Espectro de massas (ESI-MS) obtido para isonicotinato de sacarose



## TERMO DE REPRODUÇÃO XEROGRÁFICA

Autorizo a reprodução xerográfica do presente Trabalho de Conclusão, na íntegra ou em partes, para fins de pesquisa.

São José do Rio Preto, 12/06/2019

---

Jorge Andrés Mora Vargas