



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**MODIFICAÇÃO ESTRUTURAL DE CONSTITUINTES
ISOLADOS DE ÓLEOS ESSENCIAIS PARA
POTENCIALIZAÇÃO DAS ATIVIDADES INSETICIDAS**

RODRIGO ANDRÉ AVELINO

Recife

2019

RODRIGO ANDRÉ AVELINO*

**MODIFICAÇÃO ESTRUTURAL DE CONSTITUINTES
ISOLADOS DE ÓLEOS ESSENCIAIS PARA
POTENCIALIZAÇÃO DAS ATIVIDADES INSETICIDAS**

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como um dos requisitos à obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof.Dr. João Rufino de Freitas Filho

***Bolsista FACEPE**

Recife

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFRPE
Biblioteca Central, Recife-PE, Brasil

A948m Avelino, Rodrigo André.
Modificação estrutural de constituintes isolados de óleos essenciais para
Potencialização das atividades inseticidas / Rodrigo André Avelino. - Recife, 2019.
79 f.: il.

Orientador(a): João Rufino de Freitas Filho.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa
de Pós-Graduação em Química, Recife, BR-PE, 2019.
Inclui referências.

1. O-glicosídeos 2. Terpenos 3. Glicosidação 4. Carboidratos I. Freitas Filho,
João Rufino de, orient. II. Título

CDD 540

RODRIGO ANDRÉ AVELINO

**MODIFICAÇÃO ESTRUTURAL DE CONSTITUINTES
ISOLADOS DE ÓLEOS ESSENCIAIS PARA
POTENCIALIZAÇÃO DAS ATIVIDADES INSETICIDAS**

DISSERTAÇÃO AVALIADA E APROVADA PELA BANCA EM:

28/02/2019

Prof.Dr. João Rufino de Freitas Filho (DQ-UFRPE)

Orientador

Prof. Dr. Jucleiton José Rufino de Freitas (UACSA-UFRPE)

1º Examinador

Prof. Dr. Clécio Souza Ramos (DQ-UFRPE)

2º Examinador

Dedico este trabalho aos que contribuíram direta e indiretamente para finalização de mais este ciclo, em especial a três pessoas: Odilon André Avelino, Iracema Alves de Oliveira e Miguel Rios Machado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu orientador, o Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho, pela imensurável oportunidade de ser seu orientando em Síntese Orgânica. Tal oportunidade teve início em meados de 2014 quando me tornei iniciante científico na UFRPE, e um pouco mais a frente no tempo, em 2017, quando me tornaria mestrando também na mesma instituição.

Ao órgão de fomento FACEPE pelo financiamento do projeto de pesquisa desenvolvido por mim, juntamente com a bolsa concedida que me propiciou custear necessidades básicas para a permanência no mestrado durante estes dois anos.

Gostaria de agradecer aos meus pais, Iracema Alves de Oliveira e Odilon André Avelino por tudo, por me colocarem no mundo, por ser um porto seguro onde posso “desembarcar” nos piores e melhores momentos e por tentarem me prover oportunidades que os mesmos não tiveram. Sem sombra de dúvidas: não chegaria aqui se não fossem eles.

Em 2017 dei início a esta jornada, e foi também em 2017 que o conheci. Nem sei como agradecer aquele que foi ouvido quando mais precisei, e que foi boca quando meus ouvidos mais precisaram, sendo presença na ausência de muitas coisas. Um muito obrigado para Miguel Rios Machado.

Todo o saber não se constrói sozinho, então agradeço a todos os professores que passaram por minha vida, em especial aos de Química, tanto do período de quatro anos da graduação da UFRPE, tanto os do programa de Pós-Graduação em Química também da UFRPE.

Agradeço aos meus amigos e colegas do LEQS (Laboratório de Ecologia Química e Síntese) e da UFRPE, Julyana Cosme, Marcílio Wagner, Mauricélia Mata, Raphaela Souza, Leonardo Alexandre, Drielly Oliveira, Aldicéia Moura,

Giselle Barbosa, Jéssica Bruna, André França, Bruna Martins, Eduardo Holanda, Nicolly Arcanjo, Fábria Martins, Anne Gabrielle, Karla Caetano, Eliada Andrade Paulo Victor, Hisla Cavalcante, Andreza Cristiane, Taciana Silva, Milena Martins e outros que no exato momento não me recordo. Lembrarei sempre do companheirismo, das conversas, desabafos e brincadeiras que serviam em muitos momentos como terapia.

Agradeço também a Selton Celestino, Erick Pedro e Joice Alves, pessoas estas que conheci fora do universo acadêmico, e que se tornaram amigas.

Um agradecimento em especial para o Prof. Dr. Renato Luiz da Silva pela amizade, e por certas ajudas tanto de âmbito teórico como prático.

Por último necessito agradecer as centrais analíticas da UFRPE (CENAPESQ) e do dQF UFPE, pelas análises de infravermelho, cromatografia gasosa e ressonância magnética nuclear de ^{13}C e ^1H dos compostos sintetizados por mim. E agradecer ao LEQS (Laboratório de Ecologia Química e Síntese) localizado na sede da UFRPE em Dois Irmãos/Recife/PE, por se tratar do local onde a maior parte do presente trabalho foi desenvolvido.

*Exu matou um pássaro ontem, com uma pedra que só atirou hoje.
(Provérbio Iorubá)*

SUMÁRIO

RESUMO	x
ABSTRACT	xi
LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE ESQUEMAS	xiv
LISTA DE TABELAS	xvi
LISTA DE ABREVIACÕES	xvii
1. INTRODUÇÃO	19
1.1 Carboidratos	19
1.2 Glicosídeos	20
1.3 O-glicosídeos	21
1.4 Atividades biológicas de O-glicosídeos	22
1.5 O-glicosídeos como materiais funcionais	25
1.6 Síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados	28
1.7 Agliconas	32
1.7.1 Óleos essenciais	32
1.7.2 Terpenos: monoterpenos	34
1.7.3 Geraniol	35
1.7.4 Citronelol	37
1.7.5 Modificação estrutural do geraniol e citronelol	39
2. OBJETIVOS	44
2.1 Geral	44
2.2 Específicos	44
3. MATERIAIS E MÉTODOS	45
3.1 Materiais	45

3.2 Instrumentação	45
3.3 Síntese do 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-D-glicial	46
3.4 Estudo computacional dos <i>O</i> -glicosídeos 2,3-insaturados	47
3.5 Síntese dos <i>O</i> -glicosídeos 2,3-insaturados	48
3.6 Reação de hidrólise básica dos <i>O</i> -glicosídeos 2,3-insaturados	49
3.7 Atividade microbiana	49
3.7.1 Determinação da Concentração Mínima Inibitória (CMI): 2500-19,5 µg/mL	49
3.7.2 Determinação da Concentração Mínima Inibitória (CMI): 1024-16 µg/mL	50
3.7.3 Leitura das placas	51
3.8 Atividade acaricida	52
3.8.1 Criação do <i>Tetranychus urticae</i> (ácaro rajado)	52
3.8.2 Screening de toxicidade	53
3.8.3 Bioensaio de contato residual	53
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	55
4.1 Síntese do 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-D-glicial	55
4.2 Estudo computacional dos <i>O</i> -glicosídeos 2,3-insaturados	59
4.3 Síntese dos <i>O</i> -glicosídeos 2,3-insaturados	60
4.4 Atividade antimicrobiana	64
4.5 Atividade acaricida	67
5. CONCLUSÃO	69
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

Avelino RA. Modificação estrutural de constituintes isolados de óleos essenciais para potencialização das atividades inseticidas. Dissertação (Mestrado em Química). Recife: Universidade Federal Rural de Pernambuco; 2019.

RESUMO

Este trabalho consiste na síntese, caracterização e atividades biológicas de novos O-glicosídeos 2,3-insaturados derivados de dois alcoóis monoterpênicos oriundos do metabolismo secundário de plantas, o geraniol e o citronelol. Na literatura são encontrados inúmeros artigos com descrição das diversas propriedades biológicas desses fitocompostos, e os mesmos atuam como base de manipulações estruturais para obtenção de compostos sintéticos com atividade biológica aumentada, ou diferente das que seus precursores apresentam. Os O-glicosídeos 2,3-insaturados oriundos dos monoterpênicos foram sintetizados a partir de um rearranjo alílico do 3,4,6-tri-O-acetil-D-glicol na presença de um catalisador ácido, a montmorilonita K-10, originando o geraniol 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo com rendimento de 89%. As estruturas dos compostos foram elucidadas pelos métodos usuais de IV-FT, RMN ^{13}C e ^1H . Os compostos foram testados para averiguar seu potencial de inibição em fungos filamentosos e leveduriformes e bactérias gram-positivas e gram-negativas, onde os compostos conseguiram inibir o desenvolvimento dos microorganismos, sendo a menor CMI encontrada no valor de 156,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Também foi testada a atividade acaricida dos compostos, onde o 3,4,6-tri-O-acetil-D-glicol e o geraniol 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo nas concentrações de 5000 e 70000 ppm inviabilizaram aproximadamente entre 8% e 98% da população acaricida em comparação com padrões positivos utilizados comercialmente no controle do ácaro rajado.

Palavras-chave: Carboidratos, Terpenos, Glicosidação, O-glicosídeo.

AVELINO RA. Structural modification of isolated constituents of essential oils for potentiation of insecticidal activities. Dissertation (Master in Chemistry). Recife: Rural Federal University of Pernambuco; 2019.

ABSTRACT

This work consists of the synthesis, characterization and biological activities of new 2,3-unsaturated O-glycosides derived from two monoterpene alcohols derived from the secondary metabolism of plants, geraniol and citronellol. In the literature, numerous articles with descriptions of the various biological properties of these phytocomposites are found, and they act as a basis for structural manipulations to obtain synthetic compounds with increased biological activity or different from those that their precursors present. The 2,3-unsaturated O-glycosides from the monoterpenes were synthesized from an allylic rearrangement of 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glycose in the presence of an acid catalyst, K-10 montmorillonite, the geranyl 4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside in 89% yield. The structures of the compounds were elucidated by the usual methods of IR-FT, ^{13}C NMR and ^1H NMR. The compounds were tested for their inhibition potential in filamentous and yeast fungi and gram-positive and gram-negative bacteria, where the compounds were able to inhibit the development of microorganisms, with the lowest MIC being 156,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$. The acaricidal activity of the compounds was also tested, where 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glycose and geranyl 4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside at concentrations of 5000 and 70000 ppm prevented approximately 8% to 98% of the acaricide population compared to commercially available positive standards in the control of the mite.

Keywords: Carbohydrates, Terpenes, Glycosidation, O-glycoside.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Alguns monossacarídeos em sua forma aberta e cíclica	19
FIGURA 2	Diversidade estrutural de alguns monossacarídeos	20
FIGURA 3	O- S- N- e C-glicosídeos	21
FIGURA 4	O-glicosídeos sintetizados por Emil Fischer em 1893	22
FIGURA 5	O-glicosídeos bioativos de origem natural	23
FIGURA 6	O-glicosídeos cardíacos isolados de extrato metanólico das raízes de <i>Streblus asper</i> Lour.	23
FIGURA 7	Filantusmina D	24
FIGURA 8	Novos O-glicosídeos encontrados no caule de <i>Viburnum fordiae</i> Hance	24
FIGURA 9	O-glicosídeo com propriedade líquido-cristalina	25
FIGURA 10	O-glicosídeos que formam géis mais efetivamente	26
FIGURA 11	Sufactantes glicoconjugados	27
FIGURA 12	Propriedade magnética e separação do catalisador ácido $Fe_3O_4@C-SO_3H$: a) sem aplicação do imã; b) com aplicação do imã	32
FIGURA 13	Estrutura molecular do geraniol	35
FIGURA 14	Estrutura molecular do citronelol	38
FIGURA 15	Biopolímero de citronelol	43
FIGURA 16	CMI por microdiluição em multiplacas com 96 poços	52
FIGURA 17	Espectro de IV do 3,4,6-tri-O-acetil-D-glicol e da D-glicose	56

FIGURA 18	Espectro de RMN ^{13}C do 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-D-glicial	57
FIGURA 19	Espectro de RMN ^1H do 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-D-glicial	58
FIGURA 20	Estabilidade esteroquímica dos <i>O</i> -glicosídeos 2,3-insaturados	59
FIGURA 21	Localização dos orbitais HOMO e LUMO dos <i>O</i> -glicosídeos 2,3-insaturados	60
FIGURA 22	Espectro de IV do geraniol e do <i>O</i> -glicosídeo 2,3-insaturado acetilado	62
FIGURA 23	Espectro de RMN ^{13}C do <i>O</i> -glicosídeo 2,3-insaturado acetilado derivado do geraniol	63
FIGURA 24	Espectro de RMN ^1H do <i>O</i> -glicosídeo 2,3-insaturado acetilado derivado do geraniol	64

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1	Síntese de O-glicosídeos com a capacidade de formar géis na presença de hidrocarbonetos	26
ESQUEMA 2	Síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados por Ferrier e Prasad	28
ESQUEMA 3	Rearranjo de Ferrier e Prasad	28
ESQUEMA 4	Síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados utilizando irradiação de micro-ondas	29
ESQUEMA 5	Síntese estereosseletiva de anômeros α de O-glicosídeos 2,3-insaturados utilizando ultrassom	30
ESQUEMA 6	Síntese régio- e estereosseletiva de anômeros α de O-glicosídeos 2,3-insaturados	30
ESQUEMA 7	Síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados utilizando um complexo de Pd como catalisador	31
ESQUEMA 8	Utilização de um catalisador reciclável para síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados	31
ESQUEMA 9	Síntese total do Amorfastilbol	40
ESQUEMA 10	Esterificação do ácido láurico com o citranelol	41
ESQUEMA 11	Vias sintéticas que formam os derivados oxigenados do citranelol	42
ESQUEMA 12	Reação de epoxidação do citranelol	42
ESQUEMA 13	Síntese do 3,4,6-tri-O-acetil-D-glicol	55

ESQUEMA 14	Reação de glicosidação do tri- <i>O</i> -acetil-D-glicial com os alcoóis monoterpênicos	60
ESQUEMA 15	Mecanismo de síntese dos <i>O</i> -glicosídeos 2,3-insaturados	61

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Informações físico-químicas do geraniol	36
TABELA 2	Informações físico-químicas do citronelol	38
TABELA 3	Informações obtidas do 3,4,6-tri-O-acetil-D-glicol após purificação	55
TABELA 4	Informações do O-glicosídeo 2,3-insaturado purificado após reação envolvendo o rearranjo de Ferrier	61
TABELA 5	Valores de CMI (2500-19,5 µg/mL) dos compostos testados em fungos filamentosos e leveduriformes	65
TABELA 6	Valores de CMI (1024-16 µg/mL) dos compostos testados em fungos leveduriformes	66
TABELA 7	Valores de CMI (2500-19,5 µg/mL) dos compostos testados em bactérias gram-negativas e gram-positivas	67
TABELA 8	Mortalidade dos ácaros rajados	68

LISTA DE ABREVIÇÕES

δ	Deslocamento químico
<i>m</i>	Multiplete
<i>s</i>	Simpleto
<i>dd</i>	Duplo duplete
RPM	Rotação Por Minuto
HCl	Ácido clorídrico
TMS	Tetrametilsilano
CuSO₄.5H₂O	Sulfato de cobre penta-hidratado
p.f.	Ponto de fusão
AcOEt	Acetato de etila
MeCN	Acetonitrila
TsOH	Ácido <i>p</i> -toluilsufônico
IV-FT	Espectrômetro de Infravermelho com Transformada de Fourier
NaOAc	Acetato de sódio anidro
NaOAc.3H₂O	Acetato de sódio tri-hidratado
<i>t</i>-BuOH	<i>Terc</i> -butanol
)))	Energia de ultrassom
BF₃.Et₂O	Dietil eterato de trifluoreto de boro
MHz	Mega-hertz
ppm	Partes por milhão
CH₂Cl₂	Diclorometano
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Prótons
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
T. A.	Temperatura ambiente
BABTGA	4-butilazobenzil-4'-triazologlicurônico
EtOH	Etanol

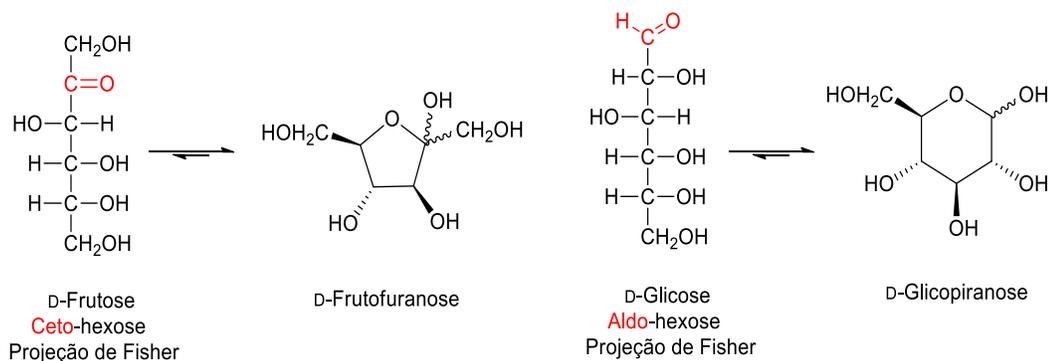
Ac₂O	Anidrido acético
CCD	Cromatografia de camada delgada
H₂SO₄	Ácido sulfúrico
DCE	1,2-dicloroetano
KBr	Brometo de potássio
M.O.	Micro-ondas
CDCl₃	Clorofórmio deuterado
CMI	Concentração Mínima Inibitória
DMSO	Dimetilsulfóxido
Hex	Hexano
HBr	Ácido bromídrico
AcOH	Ácido acético

1. INTRODUÇÃO

1.1 Carboidratos

Os carboidratos são quimicamente definidos como poli-hidroxi aldeídos (aldoses) ou poli-hidroxicetonas (cetoses), ou substâncias que geram esses compostos quando hidrolisadas. Muitos carboidratos têm a fórmula empírica $C_x(H_2O)_y$, sendo que alguns podem conter nitrogênio, fósforo e enxofre (NELSON; COX, 2014). Os carboidratos tendem a se rearranjar para sua estrutura mais estável, na forma de anéis hemiacetálicos de cinco (furanose) ou seis (piranose) átomos (Figura 1) (MATA, 2017).

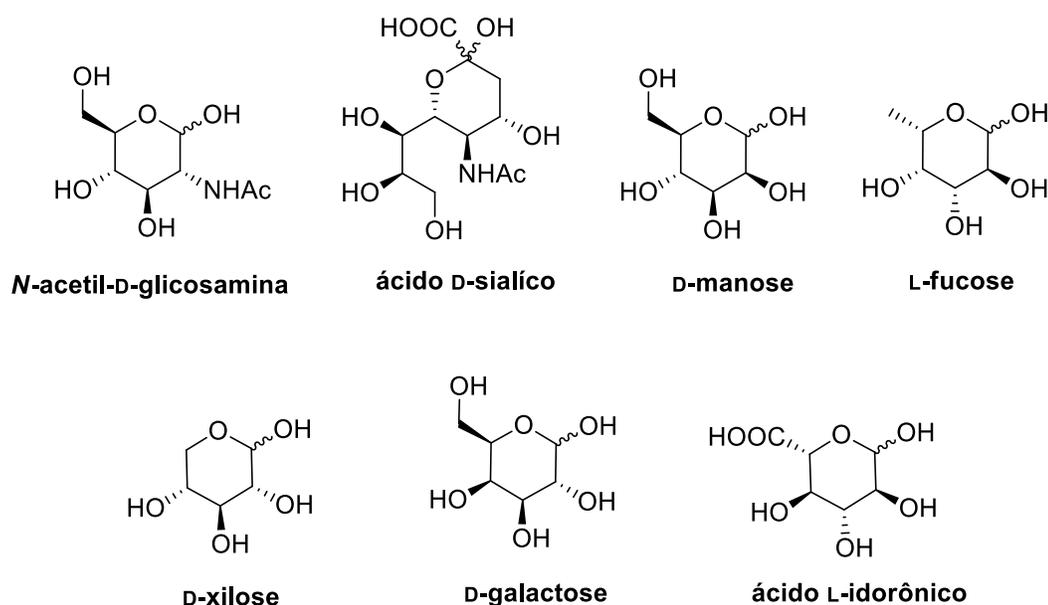
Figura 1: Alguns monossacarídeos em sua forma aberta e cíclica



Os carboidratos são as biomoléculas mais abundantes na Terra. Alguns carboidratos, como exemplos, o amido e alguns açúcares, são os principais elementos da dieta animal, e sua oxidação é a principal via de produção de energia na maioria das células não fotossintéticas. Polímeros de carboidratos, chamados de glicanos, agem como elementos estruturais e protetores nas paredes celulares bacterianas e vegetais, lubrificam as articulações, dentre inúmeras outras funções biológicas (NELSON; COX, 2014). Tal diversidade funcional dos carboidratos está atrelada: com sua abundância estrutural,

constatada tanto nas estruturas monoméricas (Figura 2), monossacarídeos, quanto nas poliméricas, oligossacarídeos, polissacarídeos e glicoconjugados; na capacidade dos carboidratos formarem cadeias lineares ou ramificadas, as quais conferem diferentes arranjos de acordo com o padrão de substituição e combinação de monossacarídeos; além do fato da complexidade estrutural ser alta devido aos monossacarídeos poderem variar em números de carbonos, estereoquímica de cada centro quiral, tamanho de anel, tipo de ligação glicosídica, configuração anomérica e substituintes (NUNES, 2014).

Figura 2: Diversidade estrutural de alguns monossacarídeos

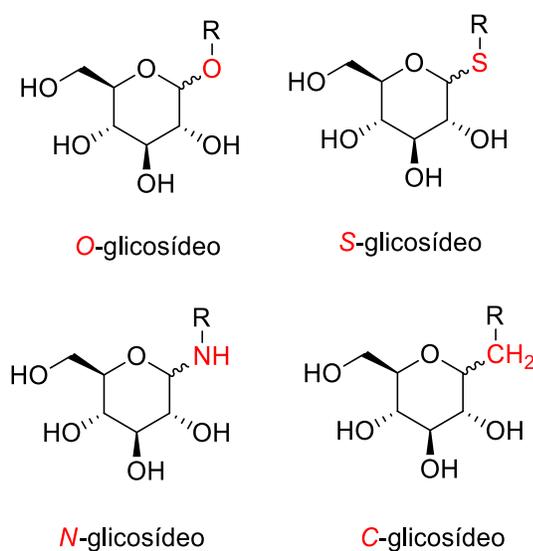


1.2 Glicosídeos

São compostos derivados de carboidratos constituídos basicamente por no mínimo duas unidades, uma unidade sacarídica (carboidrato), que se liga a outro açúcar ou outras classes de moléculas não sacarídicas (agliconas) através de seu carbono anomérico mediante uma ligação glicosídica (MATA, 2017).

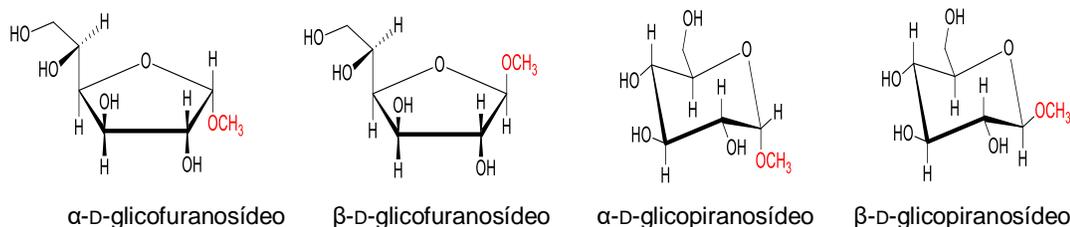
Os glicosídeos podem ser sintetizados via reação de glicosidação. A reação ocorre por meio da substituição nucleofílica de um grupo abandonador ligado ao carbono anomérico (C-1) do carboidrato por uma espécie nucleofílica, geralmente alcoóis (ROH), aminas (RNH₂), tióis (RSH) e compostos com ligações π pertencentes ao carbono, podendo originar respectivamente, O- S- N- e C-glicosídeos (Figura 3).

Figura 3: O- S- N- e C-glicosídeos



1.3 O-glicosídeos

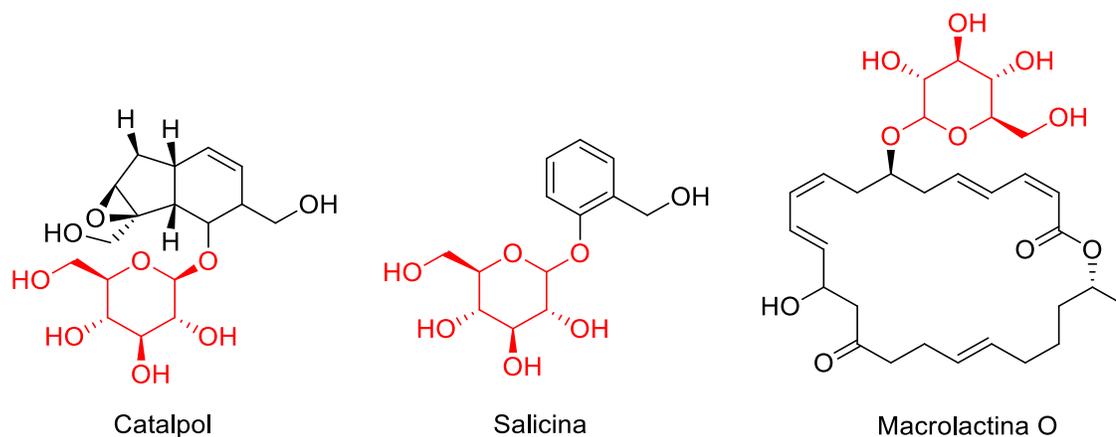
Em 1893, Emil Fischer sintetizou pela primeira vez O-glicosídeos, a partir de D-glicose, metanol como nucleófilo e HCl como catalisador, porém sua metodologia se mostrou não seletiva devido a formação de O-glicosídeos de cinco e de seis membros, além das formas diastereoisoméricas, α e β (SILVA, 2015).

Figura 4: O-glicosídeos sintetizados por Emil Fischer em 1893

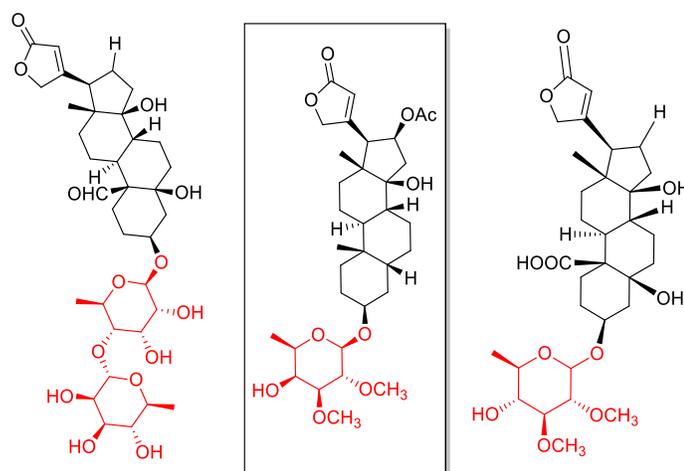
Atualmente na literatura existem metodologias sintéticas estereosseletivas de *O*-, *C*-, *N*- e *S*-glicosídeos. Tais reações são catalisadas por diferentes ácidos, ou agentes oxidantes, e utilizam diversas formas energéticas com tempos reacionais curtos e rendimentos excelentes (DANTAS, 2017).

1.4 Atividades biológicas de *O*-glicosídeos

É de fundamental relevância compostos que apresentam potencialidades biológicas, uma vez que há constante necessidade da introdução de novos medicamentos no mercado. Uma boa fonte de obtenção de compostos com essas finalidades advém de produtos naturais, geralmente metabólitos secundários de plantas, e que dispõem de estruturas em sua composição com princípios ativos relevantes (MOURA et al., 2018). Como exemplos (Figura 5) de *O*-glicosídeos com diferentes atividades biológicas, temos o catapol (ZHANG et al., 2016) (anti-hiperglicêmico) isolado da *Rehmannia glutinosa*, a salicina (anti-inflamatório) encontrada na casca do salgueiro-branco (*Salix Alba* L.) e a macrolactina *O* (antibiótico) isolada de bactérias (MOURA et al., 2018).

Figura 5: O-glicosídeos bioativos de origem natural

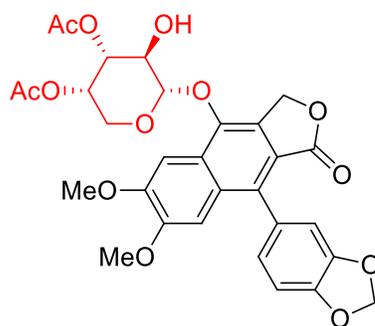
Miao e colaboradores relataram o isolamento de oito O-glicosídeos cardíacos de extrato metanólico das raízes de *Streblus asper* Lour. Dentre os O-glicosídeos cardíacos obtidos, três ainda não tinham sido relatados na literatura, e o composto em destaque (Figura 6) apresentou excelente atividade frente a linhagem celular de câncer de pulmão, A549 (MIAO et al., 2018).

Figura 6: O-glicosídeos cardíacos isolados de extrato metanólico das raízes de *Streblus asper* Lour.

Sendo isolada e caracterizada pela primeira vez em diferentes partes da *Phyllanthus poilanei*, a filantusmina D (Figura 7), é um composto com grande

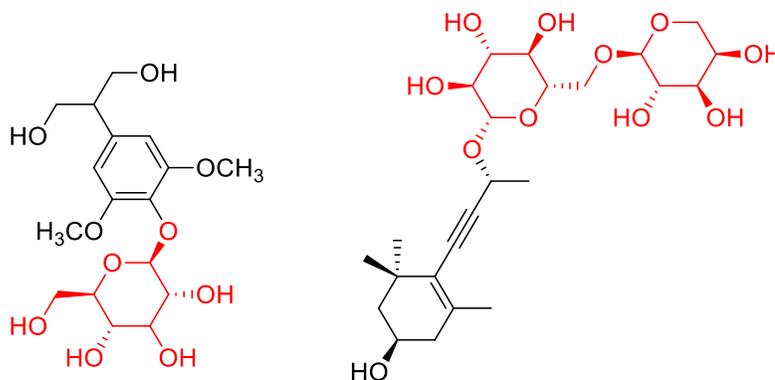
potencial citotóxico em células HT-29 de câncer colorretal (REN et al., 2014). Visando o potencial biológico da filantusmina D, em 2017, Liu e colaboradores realizaram pela primeira vez a sua síntese total em quatro etapas (LIU et al, 2017).

Figura 7: Filantusmina D



A partir de extrato etanólico de caules de *Viburnum fordiae* Hance, Shao e colaboradores, isolaram nove O-glicosídeos, sendo dois deles inéditos, um O-glicosídeo fenólico e um O-glicosídeo acetilênico (Figura 8). O composto acetilênico apresentou atividade inseticida em testes realizados com *Mythimna separata*, mariposa da família Noctuidae, e umas das principais pragas de milho da Ásia (SHAO et al., 2018).

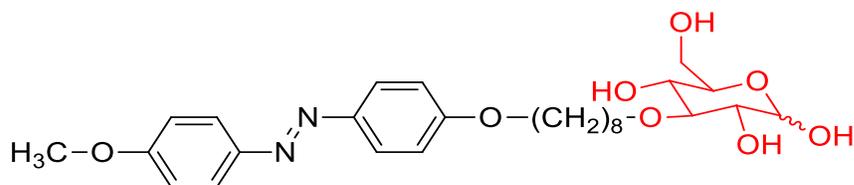
Figura 8: Novos O-glicosídeos encontrados no caule de *Viburnum fordiae* Hance



1.5 O-glicosídeos como materiais funcionais

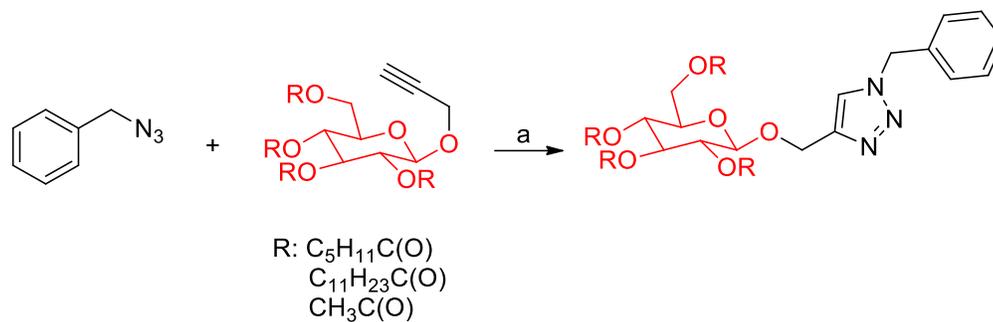
Por apresentarem blocos de construção economicamente viáveis, além da sua abundância natural e estrutural, os O-glicosídeos ou compostos contendo carboidratos em sua estrutura, despertam o interesse em pesquisas na Química dos Materiais. Um exemplo é o composto (Figura 9) sintetizado em várias etapas por Cook e colaboradores (2012), e que apresentou propriedade de um cristal líquido, ou seja, apresentou as características de um sólido (anisotropia e/ou ordem) e de um líquido (fluidez e tensão superficial) (MERLO; GALLARDO; TAYLOR, 2001).

Figura 9: O-glicosídeo com propriedade líquido-cristalina



Em 2015, Tyagi e colaboradores a partir da reação entre diferentes alcinos glicoconjugados com azidas benzílicas (Esquema 1) sintetizaram com bons rendimentos e tempos reacionais curtos compostos com a capacidade de interagir com hidrocarbonetos formando géis (TYAGI et al., 2015).

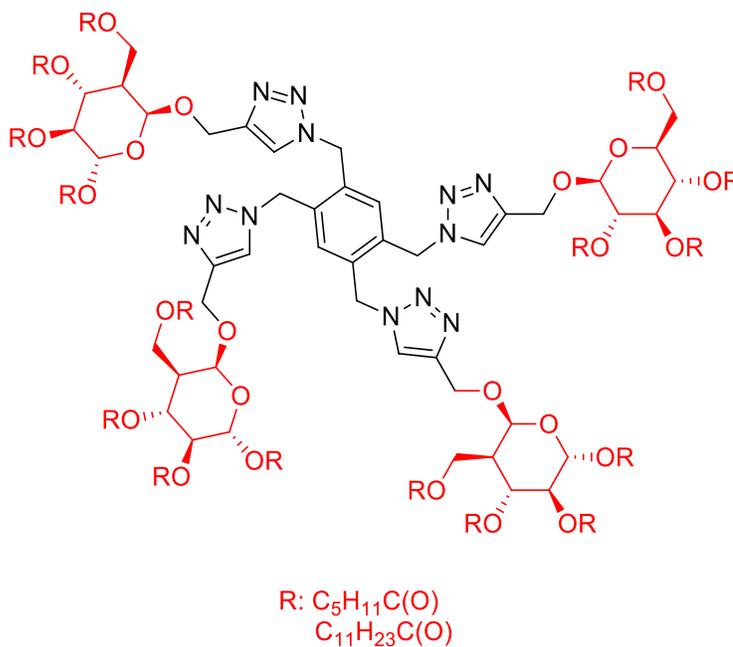
Esquema 1: Síntese de O-glicosídeos com a capacidade de formar géis na presença de hidrocarbonetos



Reagentes e condições: (a) CuSO₄·5H₂O (0,4 equiv); ascorbato de sódio; t-BuOH/H₂O (1:1), rt, 1h, 73-80%

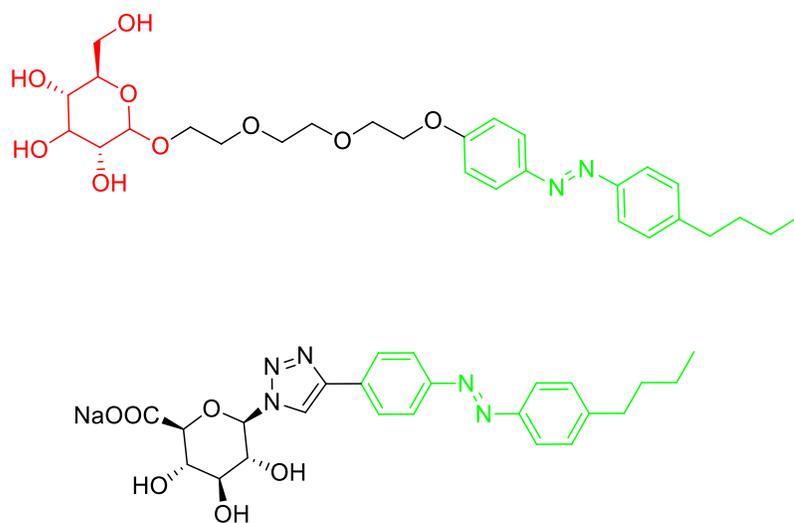
O grupo de pesquisa constatou que os compostos (Figura 10) oriundos das azidas benzílicas tetrassubstituídas mais os alcinos com as porções glicosídicas de cadeias mais longas originaram géis mais densos (TYAGI et al., 2015).

Figura 10: O-glicosídeos que formam géis mais efetivamente



Com a noção de Química Verde e seus princípios, os químicos orgânicos têm se empenhado em desenvolver metodologias sintéticas utilizando água como solvente, mesmo para reações orgânicas. Para este propósito, os surfactantes são possibilidades viáveis, porque são capazes de interagir com moléculas polares e apolares. Na literatura há relatos de inúmeros surfactantes glicoconjugados, como exemplos, o *O*-glicosídeo que apresenta uma estrutura em verde semelhante a que é encontrada no sal de sódio do ácido 4-butilazobenzil-4'-triazologlicurônico (BABTGA), e que lhe permite ser um surfactante fotossensível (Figura 11) (DRILLAUD; LÉONARD; PEZRON, 2012). Len e colaboradores relataram a síntese de um composto apresentando a propriedade de um surfactante fotossensível, o BABTGA. Neste estudo, os autores demonstraram a compartimentação e solubilização de moléculas orgânicas hidrofóbicas em água através do uso do surfactante fotossensível na reação de acilação de aminas. Tal surfactante apresentou eficiência semelhante ao dodecil sulfato de sódio, que também é um surfactante utilizado em reações orgânicas em meio aquoso, além de permitir uma melhor extração do produto formado e possibilitar a reciclabilidade da reação (HU; TABOR; WILKINSON, 2015).

Figura 11: Surfactantes glicoconjugados

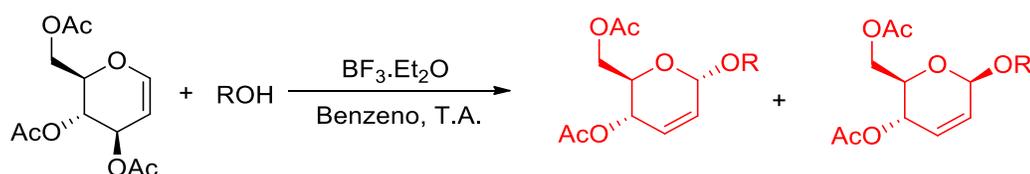


Sal de sódio do ácido 4-butilazobenzil-4'-triazologlicurônico (BABTGA)

1.6 Síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados

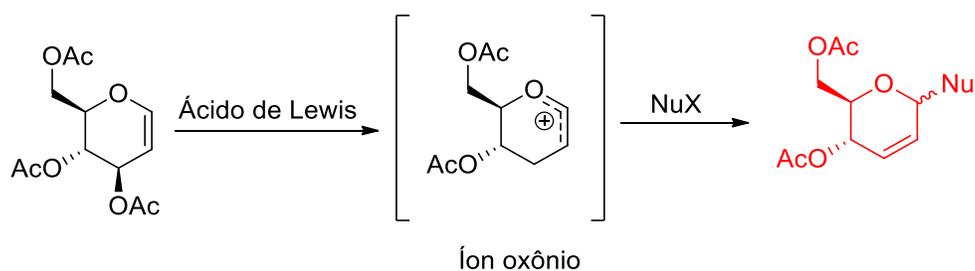
Inúmeros são os artigos que relatam diferentes metodologias para síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados. Cada metodologia apresenta vantagens e desvantagens. Uma dessas propostas foi desenvolvida por Ferrier e Prasad (Esquema 2), em 1969, sendo a mais utilizada por pesquisadores que trabalham com a química dos carboidratos atualmente, e a primeira que conseguiu produzir O-glicosídeos 2,3-insaturados (FERRIER; PRASAD, 1969).

Esquema 2: Síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados por Ferrier e Prasad



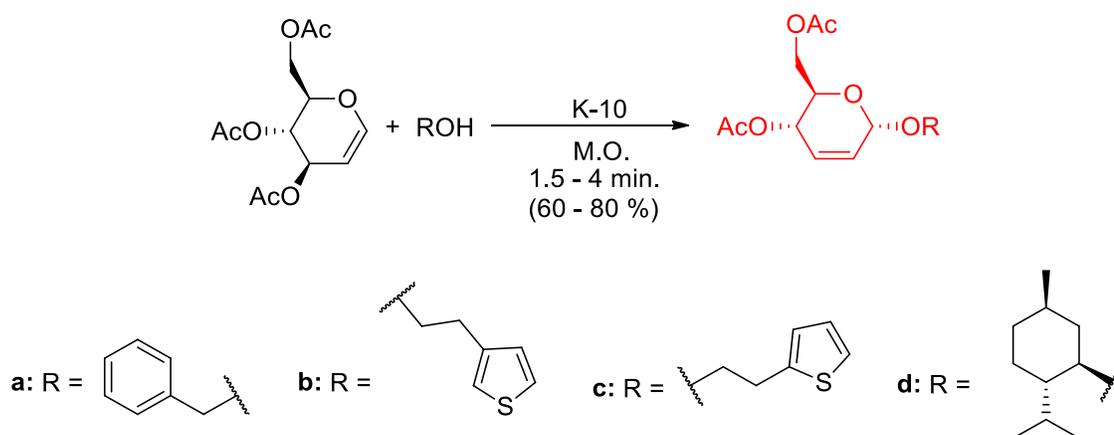
Tal proposta reacional consiste em um rearranjo alílico de um glicol insaturado na presença de um ácido de Lewis, cujo intermediário de reação é o íon oxônio que pode reagir com um nucleófilo do tipo O-, S-, N-, ou C- no carbono anomérico (C-1) para produção dos respectivos glicosídeos (Esquema 3). O nucleófilo pode se aproximar pelas duas faces do carbono anomérico, o que possibilita a formação de uma mistura de isômeros, o α -anômero e o β -anômero (MOURA et al., 2018).

Esquema 3: Rearranjo de Ferrier e Prasad



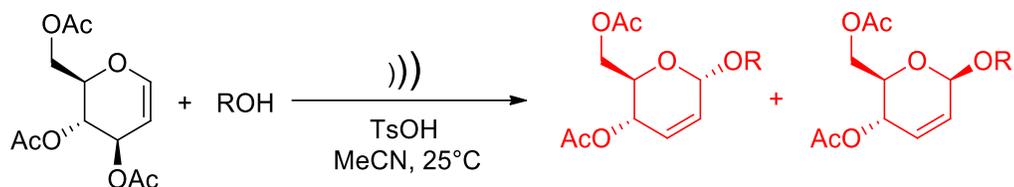
Utilizando micro-ondas doméstico, Melo e colaboradores, reagiram sem a utilização de solventes, diferentes alcoóis (álcool benzílico, 3-tiofenodanol, 2-tiofenodanol e mentol) com o tri-*O*-acetil-D-glicial na presença do catalisador ácido montmorilonita K-10 (Esquema 4) para formação de quatro novos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados, com rendimentos bons de 60-80% e com tempos reacionais curtos que variaram de 1.5 – 4 minutos (MELO et al., 2017).

Esquema 4: Síntese de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados utilizando irradiação de micro-ondas



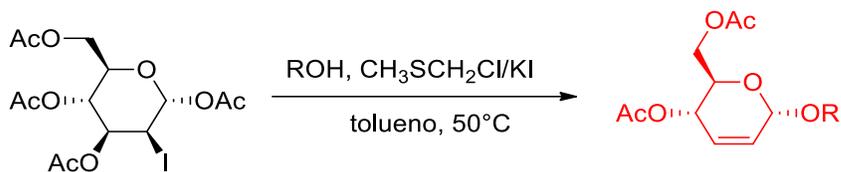
Regueira e colaboradores desenvolveram uma nova metodologia utilizando o fenômeno de cavitação, oriundo do equipamento de ultrassom, para síntese de *O*-glicosídeos 2,3-insaturados em temperatura ambiente (Esquema 5). A reação aconteceu com a ajuda do catalisador ácido *p*-toluilsulfônico (TsOH), com tempos reacionais curtos de 5 - 30 minutos e rendimentos de 50 - 98%, além disso a reação apresentou estereosseletividade para a formação do anômero α (REGUEIRA et al., 2016).

Esquema 5: Síntese estereosseletiva de anômeros α de O-glicosídeos 2,3-insaturados utilizando ultrassom



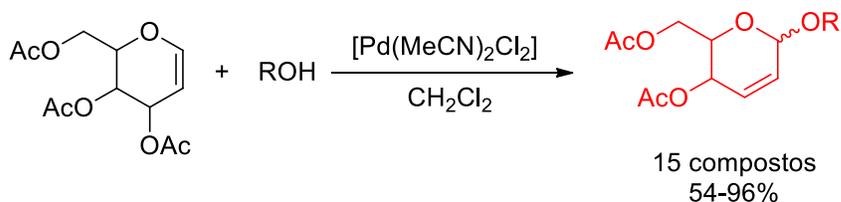
Yuan e colaboradores relataram a síntese régio- e estereosseletiva de anômeros α de O-glicosídeos 2,3-insaturados utilizando como catalisador um ácido de Lewis a base de sulfeto de clorodimetil e iodeto de potássio (Esquema 6). Com rendimentos que variaram de 64-91%. Os pesquisadores descrevem a régio- e estereosseletividade reacional através da assistência anquimérica do grupo ligado ao carbono C-2 ao seu vizinho, o carbono anomérico (YUAN; LIU; LI, 2017).

Esquema 6: Síntese régio- e estereosseletiva de anômeros α de O-glicosídeos 2,3-insaturados



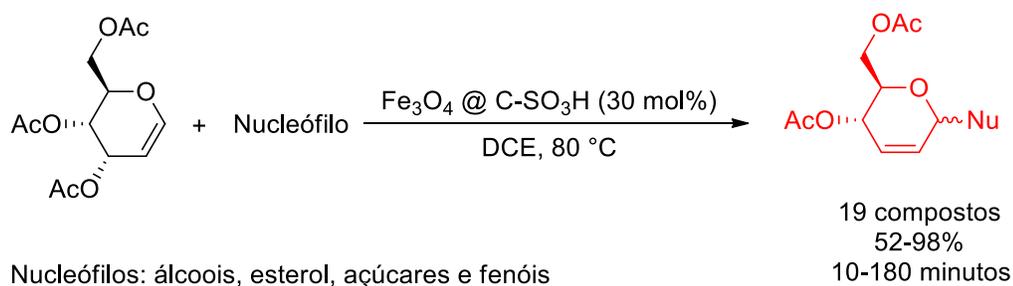
Sau e Galan descrevem a síntese estereosseletiva de quinze anômeros α de O-glicosídeos 2,3-insaturados em temperatura ambiente utilizando como catalisador um complexo de paládio, o bis-(acetonitrilo) dicloropaládio (II) (Esquema 7) (SAL; GALAN, 2017).

Esquema 7: Síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados utilizando um complexo de Pd como catalisador



Há inúmeros relatos na literatura do uso de catalisadores heterogêneos nas reações de obtenção de O-glicosídeos 2,3-insaturados. Tais catalisadores apresentam algumas limitações, como superfície de contato, fácil desativação, separação inconveniente, e difícil reutilização. Pensando nisso, Sun e colaboradores descrevem a síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados utilizando um catalisador reciclável de nanopartículas com núcleo de Fe_3O_4 encapsulado em um invólucro de carbono sulfonado, o $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{C-SO}_3\text{H}$ (Esquema 8) (SUN et al, 2017).

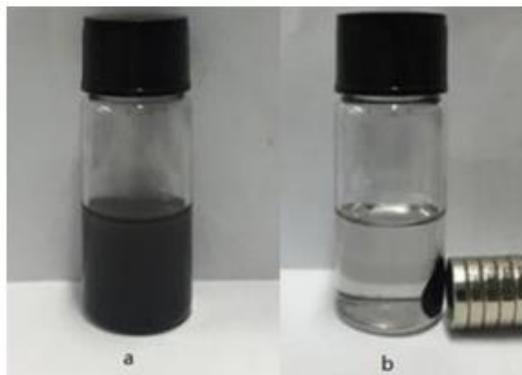
Esquema 8: Utilização de um catalisador reciclável para síntese de O-glicosídeos 2,3-insaturados



Segundo os autores, esse catalisador é reciclável, pois o mesmo pode ser facilmente separado após término reacional por força magnética externa aplicada (Figura 12), e depois de submetido a um processo de purificação pode ser reutilizado por no mínimo cinco vezes sem qualquer redução significativa da sua

eficiência. Foi constatada a estereosseletividade da reação para formação do anômero α , onde a maioria dos produtos apresentaram rendimentos em torno de 90%, e tempo reacional médio de 30 minutos (SUN et al, 2017).

Figura 12: Propriedade magnética e separação do catalisador ácido $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{C-SO}_3\text{H}$: a sem aplicação do imã; b) com aplicação do imã)



Fonte: SUN *et al*, 2017, p. 351

1.7 Agliconas

1.7.1 Óleos essenciais

São líquidos, voláteis, lípidos e raramente coloridos, lipossolúveis e solúveis em solventes orgânicos com densidade geralmente menor que a da água. Eles são produzidos pelo metabolismo secundário de plantas aromáticas, podendo ser obtidos por todos os órgãos da planta, ou seja, botões, flores, folhas, caules, galhos, sementes, frutos, raízes, madeira ou casca, e são armazenados em células secretoras, cavidades, canais, células epidérmicas ou tricomas glandulares (BAKKALI et al., 2008).

Os óleos essenciais podem ser removidos da planta por expressão, fermentação, enfleurage ou extração, embora a hidrodestilação seja o método mais comum utilizado (SPERANZA; CORBO, 2010). O produto de extração pode

variar em qualidade, quantidade e composição química de acordo com o clima, composição do solo, órgão da planta, idade e estágio do ciclo vegetativo (MASOTTI et al., 2003; ANGIONI et al., 2006). Assim, para obter óleos essenciais de composição química constante, eles devem ser extraídos nas mesmas condições, ou seja, do mesmo órgão da planta cultivada no mesmo solo, sob o mesmo clima e que tenha sido colhido na mesma estação (BAKKALI et al., 2008).

Atualmente, são conhecidos cerca de 3000 óleos essenciais, 300 dos quais são comercialmente importantes, especialmente para as indústrias farmacêutica, agrônômica, alimentar, sanitária, cosmética e de perfumaria. Os óleos essenciais são constantemente estudados devido às suas bioatividades: antioxidante, repelente, antibacteriana, antifúngica, analgésica, anti-inflamatória e anti-hipertensiva. (ABDELLI et al., 2016; BALKAN, KORDALL e BOZHÜYÜK., 2018; BOZOVIC e RAGNO, 2017; MARIN et al., 2018; SARIKURKCU et al., 2018).

Óleos essenciais são misturas naturais muito complexas que podem conter cerca de 20 a 60 componentes em concentrações bem diferentes. Alguns compostos importantes de óleos essenciais são mono e sesquiterpenos, carboidratos, fenóis, alcoóis, éteres, aldeídos e cetonas (SPERANZA; CORBO, 2010). Eles são caracterizados por dois ou três componentes principais em concentrações razoavelmente altas (20–70%) em comparação a outros componentes presentes em quantidades pequenas. Por exemplo, o carvacrol (30%) e o timol (27%) são os principais componentes do óleo essencial de *Origanum compactum*, e o linalol (68%) do óleo essencial de *Coriandrum sativum*. Geralmente, esses componentes principais determinam as propriedades biológicas dos óleos essenciais. Os componentes incluem dois grupos de origem biossintética distinta (BETTS, 2001; PICHERSKY et al., 2006). O grupo principal é composto por terpenos e terpenóides e o outro por constituintes aromáticos e alifáticos, todos caracterizados por baixo peso molecular (BAKKALI et al., 2008). Embora os principais componentes dos óleos essenciais sejam muito importantes para sua atividade biológica, os componentes menores desempenham um papel

significativo, pois podem fortalecer os efeitos dos componentes principais, embora efeitos antagônicos e aditivos já foram observados (BASSOLÉ; JULIANI, 2012).

1.7.2 Terpenos: monoterpenos

Os óleos essenciais das plantas medicinais são ricos em metabólitos secundários. A maioria dos metabólitos secundários possui significativa importância ecológica nas interações entre a planta e seu ambiente, pois atuam na proteção contra herbívoros, bactérias e fungos, ou como atrativos para polinizadores, ou como agentes alelopáticos (Croteau et al., 2000).

Uma parte considerável dos metabólitos secundários encontrados em plantas é composta por compostos constituídos por unidades de isopreno, os terpenos, e possuem diversos efeitos farmacológicos já descritos na literatura, como a atividade anti-hiperalgésica do citronelal (SANTOS et al., 2016), antiinflamatória do carvacrol (LIMA et al., 2013) e as propriedades antioxidantes do linalol (SEOL et al., 2016).

Os principais terpenos são os monoterpenos (C_{10}) e sesquiterpenos (C_{15}), mas hemiterpenos (C_5), diterpenos (C_{20}), triterpenos (C_{30}) e tetraterpenos (C_{40}) também existem. Um terpeno contendo oxigênio é chamado de terpenóide (BAKKALI et al., 2008).

Os monoterpenos são formados a partir do acoplamento de duas unidades de isopreno. São as moléculas mais representativas constituindo 90% dos óleos essenciais e permitem uma grande variedade de estruturas (BAKKALI et al., 2008). Tem sido demonstrado que os monoterpenos podem tornar o aparelho fotossintético mais resistente a altas temperaturas, protegendo-o contra o estresse térmico (DELFINE et al., 2000). Os monoterpenos volatilizados também têm potencial para reagir com vários agentes oxidantes (OH , O_3 e NO_3) existentes na atmosfera (CALVERT et al., 2000) e, portanto, poderiam proteger as plantas contra danos oxidativos internos (LORETO et al., 2004). Verificou-se que a herbivoria induz a emissão de monoterpeno, que pode atrair os inimigos naturais

dos herbívoros (KESSLER; BALDWIN, 2001). Além disso, não apenas os monoterpenos dentro dos órgãos da planta são prejudiciais aos herbívoros (SEYBOLD et al., 2006), mas também o vapor volatilizado em si, foi considerado tóxico (RAFFA et al., 1985). A vida útil atmosférica dos monoterpenos individuais é variável, dependendo principalmente da estrutura química de cada composto, e também dependendo fortemente das concentrações dos agentes oxidantes na atmosfera (ATKINSON; AREY, 2003).

1.7.3 Geraniol

O geraniol ($C_{10}H_{18}O$) é um álcool monoterpênico acíclico (Figura 13), e com diversas aplicações industriais (LIN et al., 2018). É um dos constituintes ativos dos óleos essenciais de rosa e palmarosa, exibindo bom desempenho nas suas diversas propriedades farmacológicas, incluindo atividade antioxidante, antibacteriana e anti-ulcerativa (BHATTAMISRA et al., 2018).

Figura 13: Estrutura molecular do geraniol

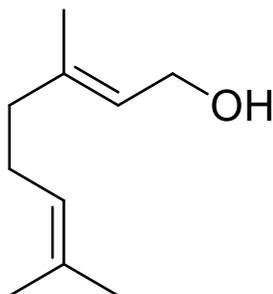


Tabela 1: Informações físico-químicas do geraniol

Estado físico	Líquido
Cor	Amarelo Claro
Ponto de fusão	-15 °C a 1.013 hPa
Ponto de ebulição	229 - 230 °C a 1.008 - 1.013 hPa
Ponto de fulgor	107 - 108 °C
Densidade	0,88 g/cm ³ (20 °C)
Densidade de vapor	5,33 (ar=1)
Solubilidade em água	100 - 769 mg/L (20 °C)
pH	Informação não disponível

Medeiros e colaboradores relatam a atenuação de comportamentos relacionados à depressão em ratos tratados com geraniol por três semanas. Além disso, os pesquisadores também descrevem a proteção contra convulsões, consequência do geraniol ter aumentado o período de latência para a primeira convulsão nos animais (MEDEIROS et al., 2018).

Utilizando *Drosophila* transgênica em seus estudos, Siddique e colaboradores, relatam o potencial do geraniol em reduzir os sintomas da doença de Parkinson, que é o segundo transtorno neurodegenerativo mais comum, e que afeta mais de 1% da população acima dos 60 anos (SIDDIQUE et al., 2016).

Na literatura há um estudo realizado no nível da membrana celular de três espécies de *Candida* para compreensão da atividade antifúngica do geraniol. Os resultados dos pesquisadores sugerem que o geraniol perturba a integridade da membrana celular do fungo, interferindo na biossíntese do ergosterol e inibindo a PM-ATPase. O estudo mostra que o geraniol pode ser usado no tratamento da candidíase tanto superficial quanto invasivamente (SHARMA; KHAN; MANZOOR, 2016).

Indivíduos com diabetes mellitus apresentam um risco significativamente maior de desenvolver doenças cardiovasculares do que indivíduos não diabéticos (MARZONA et al., 2016), visando isso, El-Bassossy e colaboradores, em sua pesquisa utilizando um modelo com animais diabéticos, sugerem que o geraniol

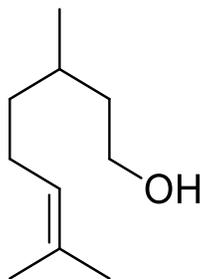
fornece um efeito protetor potente contra a disfunção cardíaca induzida pelo diabetes. Este efeito benéfico pode ser atribuído à supressão do estresse oxidativo, já que ele é um dos fatores das complicações cardiovasculares em diabéticos (EL-BASSOSSY et al., 2017).

Bhattamisra e colaboradores relatam a redução da carga bacteriana na mucosa gástrica de ratos realizada pelo geraniol. Os pesquisadores descrevem também a atividade antimicrobiana contra *Helicobacter pylori* uma das causadoras da úlcera gástrica, mostrando que o geraniol pode ser um promissor agente no tratamento dessa doença (BHATTAMISRA et al., 2018).

Biocombustíveis, como alcoóis de cadeia longa ou a base de isoprenóides e ácidos graxos, têm propriedades físico-químicas que mais se assemelham a combustíveis derivados de petróleo e, como tal, são uma alternativa atraente para a futura suplementação ou substituição de combustíveis derivados de petróleo (PERALTA-YAHYA; KEASLING, 2010). O geraniol por apresentar alto conteúdo energético e baixa higroscopicidade, levaram os pesquisadores a considerar essa molécula como uma alternativa à gasolina (LIN et al., 2018). No entanto, há empecilhos, o rendimento limitado e instável do geraniol produzido através da extração de plantas que não poderia satisfazer o comando do mercado (JIANG et al., 2017).

1.7.4 Citronelol

O citronelol (Figura 14) é um álcool monoterpênico de fórmula molecular $C_{10}H_{20}O$ encontrado em óleo essencial de plantas do gênero *Cymbopogon* tendo várias atividades biológicas, como exemplos, antialérgica (KOBAYASHI et al., 2016), antifúngica (PEREIRA et al., 2015) e repelência contra insetos (MICHAELAKIS et al., 2014).

Figura 14: Estrutura molecular do citronelol**Tabela 2:** Informações físico-químicas do citronelol

Estado físico	Líquido
Densidade	0,857 g/cm ³
Cor	Incolor
pH	Informação não disponível
Ponto de fusão	Informação não disponível
Ponto de ebulição	112 - 113 °C a 16 hPa
Ponto de inflamação	100 °C
Pressão de vapor	0,03 hPa a 25 °C

Ferreira e colaboradores relatam a propriedade do citronelol em repelir as espécies de carrapatos *Rhipicephalus sanguineus* e *Amblyomma sculptum* que podem parasitar humanos e animais domésticos, sendo vetores de patógenos, incluindo zoonoses. Este estudo teve como objetivo comparar a eficácia de *N,N*-dietil-3-metilbenzamida (DEET), um repelente padrão, contra citronelol em um bioensaio *in vitro*. A resposta de repelência aumentou de acordo com o aumento da concentração. Além disso, os resultados indicam que o *A. sculptum* se mostrou mais sensível ao citronelol do que ao DEET (FERREIRA et al., 2017).

Vasconcelos e colaboradores descrevem a atividade antiespasmódica do citronelol utilizando como estudo traquéias de ratos. Os pesquisadores relatam o relaxamento das contrações traqueais sustentadas e induzidas pela acetilcolina ou teor de potássio extracelular (VASCONCELOS et al., 2016).

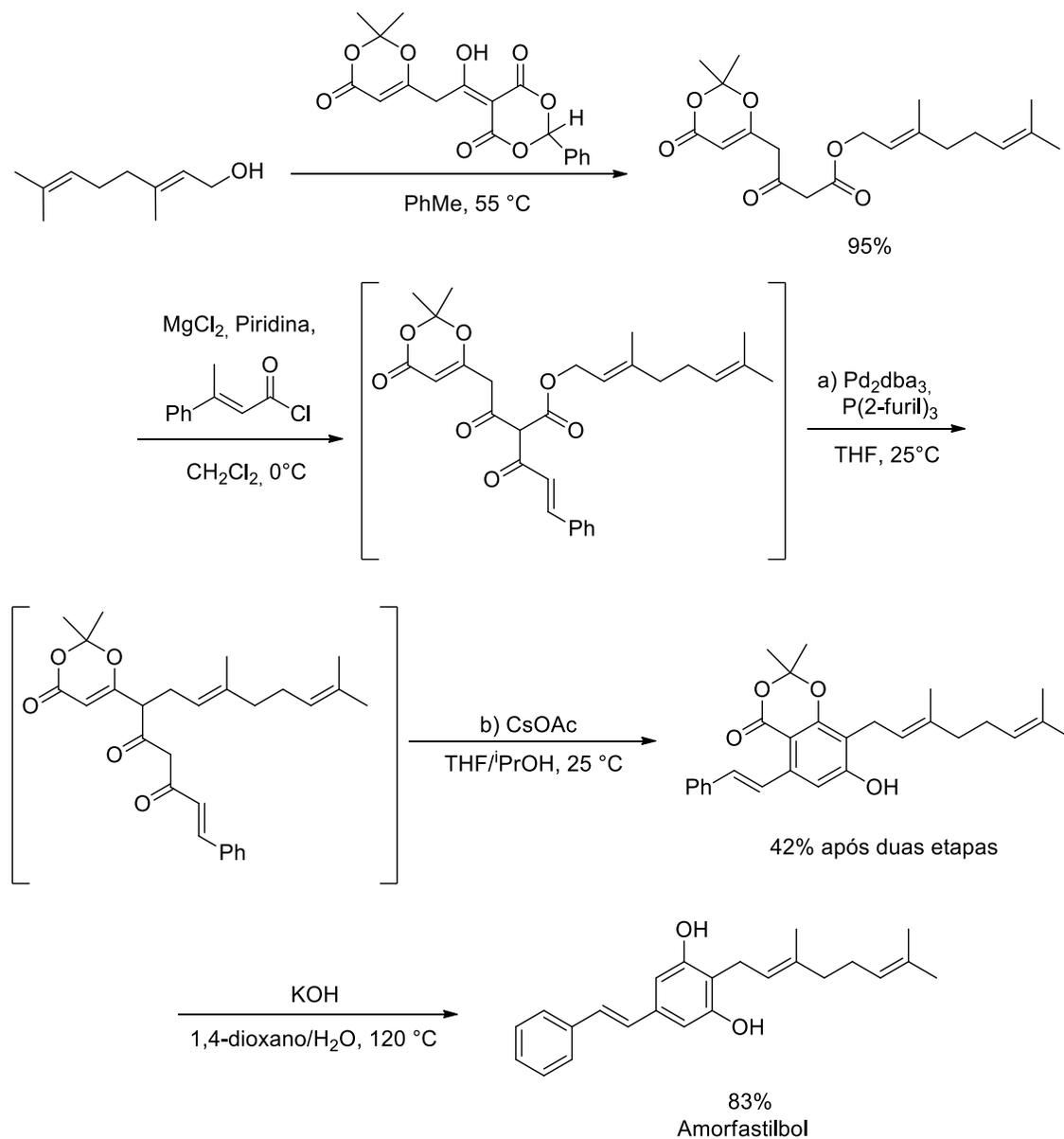
Ribeiro-Filho e colaboradores descrevem o restabelecimento de circuitos neurais sensoriais das vias aéreas para suscitar efeitos cardiorrespiratórios realizados pelo citrionelol em ratos anestesiados. Tal estudo se baseou na propriedade anti-hipertensiva do citrionelol, devido às suas capacidades vasodilatadoras (RIBEIRO-FILHO et al., 2016).

Srinivasan e Muruganathan demonstraram o efeito antidiabético do citrionelol no diabetes mellitus induzido em ratos por estreptozotocina, agente químico tóxico para as células beta produtoras de insulina no pâncreas em mamíferos. Os pesquisadores relatam que o tratamento com citrionelol diminuiu os danos ao fígado e pâncreas causados pela indução com estreptozotocina, e o aumento de células positivas para insulina nas cobaias (SRINIVASAN; MURUGANATHAN, 2016). Outros autores (JAGDALE et al., 2016) usaram o mesmo modelo e relataram que após 45 dias de tratamento com citrionelol foi possível a redução do dano tecidual induzido pelo diabetes principalmente no fígado, rim e olhos de ratos.

1.7.5 Modificação estrutural do geraniol e citrionelol

Devido à sua diversidade estrutural, os fitocompostos atuam como base de manipulações estruturais para obtenção de compostos sintéticos com atividade biológica aumentada, ou diferente das que seus precursores apresentam (PHILLIPSON, 2001).

Pesquisadores conseguiram sintetizar em laboratório a partir do geraniol, um meroterpenóide bioativo com atividade antimicrobiana e antidiabética, o amorfastilbol (Esquema 9), que é um produto natural híbrido com origem biossintética mista e que pode ser isolado da *Amorpha fruticose*, *Amorpha nanna* e *Amorpha canescens* (MA; WHITE; BARRETT, 2017).

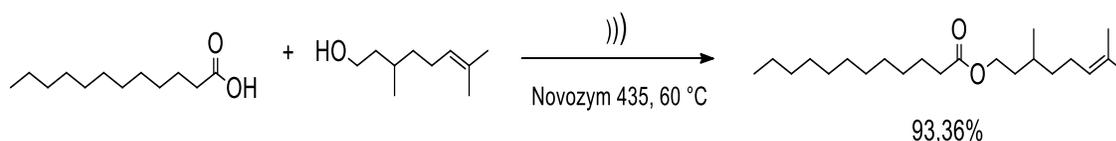
Esquema 9. Síntese total do Amorfastilbol

Priebe e colaboradores descrevem a produção de um glicosídeo derivado de um álcool monoterpênico, através de um sistema reacional bifásico envolvendo a biotransformação do geraniol com biocatalisadores enzimáticos encontrados na bactéria *Escherichia coli* (PRIEBE et al., 2018).

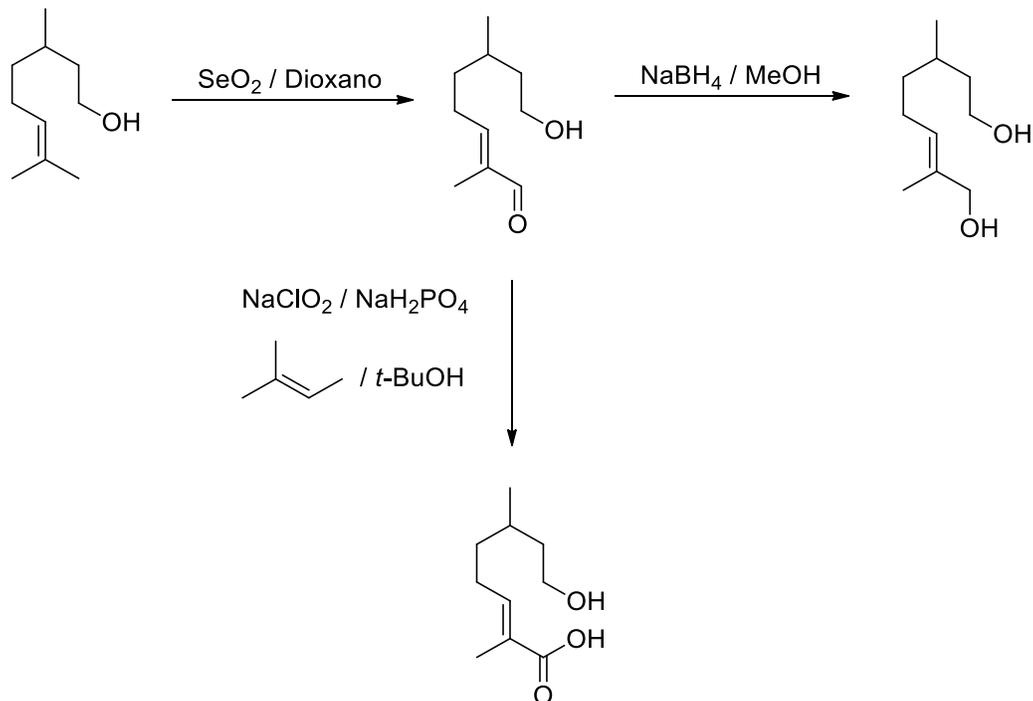
Kannappan e colaboradores descrevem a produção e atividade biológica de um biofilme da combinação de geraniol e cefotaxima (bactericida). Tal estudo demonstrou a eficácia do uso significativo do biofilme de geraniol e cefotaxima na terapia polimérica para superar as infecções associadas ao biofilme de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* que ganhou considerável atenção em situações clínicas devido à formação de biofilmes intratáveis e de longa duração em dispositivos médicos (KANNAPPAN et al., 2019).

Na literatura é possível encontrar uma metodologia sintética sem a utilização de solvente para produção do laurato de citroneíla, a partir da esterificação de citronelol e ácido láurico catalisada por uma lipase produzida por fermentação de *Aspergillus niger* geneticamente modificada e adsorvida em uma resina macroporosa, o Novozym 435 (Esquema 10). Modificando as condições reacionais os pesquisadores conseguiram obter uma reação com conversão máxima de 93,36% (GALGALI; GAWAS; RATHOD, 2018).

Esquema 10. Esterificação do ácido láurico com o citronelol



Elsharif e Buettner descrevem o potencial odorífico do citronelol e de seus derivados sintéticos (Esquema 11), revelando que não houve diferenças significativas nas impressões de odor do monoterpene em comparação com os produtos sintetizados, entretanto, diferenças substanciais em seus valores limiares de odor foram observadas (ELSHARIF; BUETTNER, 2017).

Esquema 11. Vias sintéticas que formam os derivados oxigenados do citrônolol.

Silva descreve a reação de epoxidação do citrônolol (Esquema 12) utilizando o ácido *m*-cloroperbenzoico como agente epoxidante em um sistema de refluxo por 12 horas (SILVA, 2012). Utilizando o epóxi-citrônolol, Satoh e colaboradores relatam a polimerização catiônica de citrônolol formando uma macromolécula de arquitetura esférica e altamente ramificada (Figura 15), que desperta o interesse do ponto de vista da nanotecnologia, porque suas numerosas unidades terminais podem ser convertidas em vários grupos funcionais que levam a novos nanomateriais (SATOH et al., 2008).

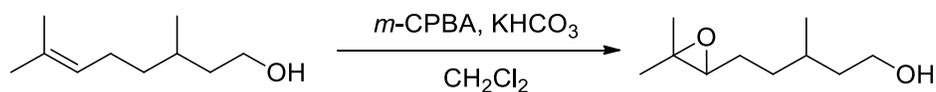
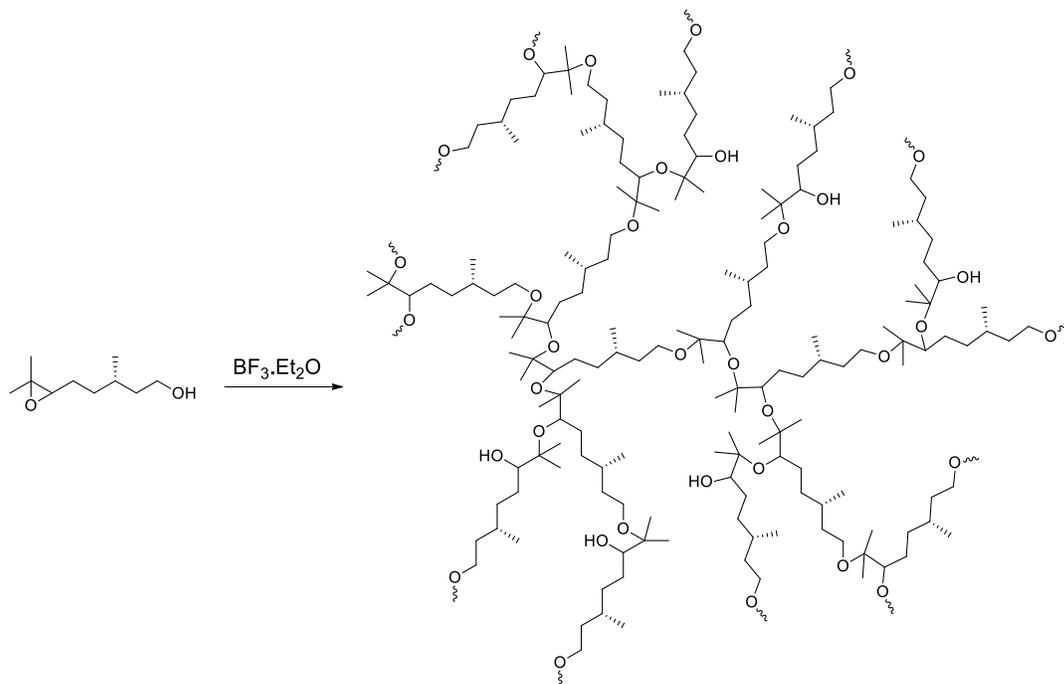
Esquema 12. Reação de epoxidação do citrônolol

Figura 15. Biopolímero de citronelol

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

- Sintetizar, caracterizar e avaliar o potencial biológico de O-glicosídeos 2,3-insaturados, contendo unidades terpênicas como aglicona.

2.2 Específicos

- Sintetizar o 3,4,6-tri-O-acetil-D-glicial a partir de sucessivas transformações da D-glicose em banho ultrassônico;
- Sintetizar O-glicosídeos 2,3-insaturados utilizando o rearranjo de Ferrier entre o 3,4,6-tri-O-acetil-D-glicial e dois alcoóis monoterpênicos (citronelol e geraniol);
- Realizar a reação de hidrólise dos O-glicosídeos 2,3-insaturados de unidades terpênicas;
- Caracterizar os compostos sintetizados utilizando as técnicas espectroscópicas usuais: infravermelho (IV), RMN ^1H , RMN ^{13}C , ponto de fusão (PF) e rotação específica;
- Avaliar a atividade antimicrobiana e acaricida dos compostos sintetizados.

3. MATERIAS E MÉTODOS

3.1 Materiais

Os solventes e reagentes foram adquiridos comercialmente das empresas Sigma Aldrich, Merck, Cinética, Dinâmica e Vetec. Os solventes utilizados para processo de purificação em cromatografia em coluna de sílica gel 60 (Merck, 70-230 mesh), hexano e acetato de etila, foram inicialmente submetidos ao processo de destilação. O diclorometano anidro utilizado nas reações de glicosidação foi obtido com o auxílio de sulfato de sódio anidro. Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) da Maycherey/Nagel (Düren, Alemanha), onde sua camada de sílica gel apresenta indicador de fluorescência F_{254} . O revelador das placas CCD foi o sistema etanol:ácido sulfúrico (95:5).

3.2 Instrumentação

As reações foram realizadas em agitador magnético (1800 RPM) com aquecimento (360° C) Fisatom modelo 753A com capacidade para 10 litros, e em um banho ultrassônico com aquecimento (60°C ($\pm 5^\circ\text{C}$)) Unique modelo USC-1400A com capacidade de 2,8 litros.

Para remoção dos solventes dos produtos foi utilizado um rota evaporador Fisatom modelo 802 com o auxílio de um banho de aquecimento (120 °C) redondo de mesma marca com capacidade para 4 litros. Anexado ao equipamento se encontra uma bomba de vácuo/compressor da marca LimaTec modelo LT65, e um banho ultratermostático Quimis.microprocessado com circulador.

As análises espectrocópicas de ressonância magnética nuclear (RMN), tanto de ^1H e ^{13}C , foram realizadas no Departamento de Química Fundamental (dQF) da UFPE, no equipamento Varian Models Unity Plus de 300 e 400 MHz

usando como solvente nas amostras clorofórmio deuterado (CDCl_3) e trimetilsilano (TMS) como padrão interno.

Os espectros de Infravermelho com Transformada de Fourier (IV-FT) foram obtidos no Centro de Apoio à Pesquisa (CENAPESQ) da UFRPE em um equipamento Varian Modelo 640 FTIR com a utilização de pastilhas de brometo de potássio (KBr).

3.3 Síntese do 3,4,6-tri-O-acetil-D-glicial

Adicionou a D-glicose (5,0 g; 27,8 mmol) em um balão de fundo redondo com capacidade de 500 mL e fez-se uma suspensão com anidrido acético (16,72 mL; 18,06 g; 7,0 mmol equiv.). Posteriormente no mesmo balão foi adicionado uma solução de 31% HBr/AcOH (2,5 mL de HBr 48% em 10 mL de Ac_2O) sob frequência ultrassônica a temperatura ambiente durante 30 minutos para acetilação do açúcar utilizado.

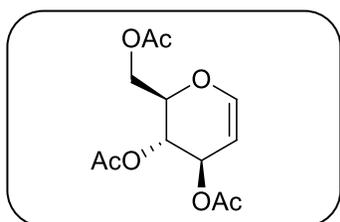
Após o período da acetilação, mais da solução 31% HBr/AcOH (15,0 mL de HBr 48% em 60,0 mL de Ac_2O) foi acrescentada a mistura reacional e mantida no equipamento de ultrassom a temperatura ambiente por 1 hora e 15 minutos para obter-se a bromação da D-glicose acetilada.

Com o término do tempo reacional da bromação da D-glicose acetilada foi necessário neutralizar o excesso de HBr na solução. Para isso foi adicionado acetato de sódio anidro (10 g; 121,9 mmol), e o balão contendo a mistura reacional voltou ao equipamento de ultrassom por 15 minutos.

Após a neutralização foi adicionado ao mesmo balão contendo a mistura reacional, água destilada (50 mL), acetato de sódio tri-hidratado (47,25 g; 347,3 mmol), ácido acético (75,0 mL), zinco em pó (50 g; 765 mmol) e sulfato de cobre penta-hidratado (1,575 g; 6,31 mmol), sendo esta suspensão submetida a frequência de ultrassom a temperatura ambiente por 1 hora para realizar-se o processo de eliminação.

A mistura reacional foi filtrada a vácuo, sendo o sólido retido no papel filtro lavado com acetato de etila (200 mL) e depois com H₂O destilada (200 mL). O filtrado foi transferido para um funil de separação, onde a fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (150 mL), e cloreto de sódio (100 mL), sendo posteriormente seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi filtrado e rotaevaporado, sendo o produto reacional purificado por cromatografia em coluna com sílica gel usando o sistema de solventes hexano/AcOEt (8,5:1,5). O produto apresentou-se como um sólido amorfo branco, após as frações coletadas da coluna contendo o produto puro serem rotaevaporadas.

Caracterização:



3,4,6-tri-O-acetil-D-glicial: 6,50 g (86%); Sólido branco amorfo; p. f. 51-52 °C; IV (pastilha de KBr) ν_{\max} 2958, 1743, 1650, 1374, 1220, 1042 cm^{-1} ; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,46 - 6,44 (*dd*, 1H, H1); 5,34 - 5,31 (*m*, 1H, H5); 5,23 - 5,18 (*m*, 1H, H3); 4,85 - 4,81 (*m*, 1H, H2); 4,41 - 4,36 (*m*, 1H, H4); 4,26 - 4,16 (*m*, 2H, H6); 2,08 (*s*, 3H, OAc); 2,06 (*s*, 3H, OAc); 2,03 (*s*, 3H, OAc); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 170,5; 170,3; 169,5; 145,6; 98,9; 73,9; 67,4; 67,1; 61,3; 20,9; 20,7; 20,6.

3.4 Estudo computacional dos O-glicosídeos 2,3-insaturados

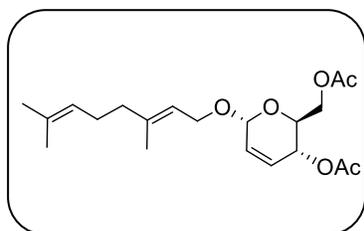
O estudo computacional de propriedades estruturais e eletrônicas a partir de cálculos foram realizados em nível B3LYP/6-311+G* utilizando o programa *Gaussian* 03. A estabilidade e geometria do estado fundamental podem ser verificadas por otimização de geometria e energias. A localização dos orbitais de fronteira indicam as densidades eletrônicas dos elétrons de valência. Estes aspectos podem ajudar como guia de reações químicas e aplicações em geral

para moléculas. As cargas atômicas ajudam nesta interpretação uma vez que quando coincidem espacialmente o resultado espera-se mais provável.

3.5 Síntese dos O-glicosídeos 2,3-insaturados

Foi adicionado 0,55 mmol do álcool (citronelol ou geraniol) em um balão de fundo redondo com capacidade para 50 mL e solubilizado em 20 mL de diclorometano seco. Em seguida, foi acrescentado na mesma vidraria 0,37 mmol do tri-O-acetil-D-glicol. O balão com a mistura reacional foi posto em banho de gelo, e na temperatura de 0°C foi adicionado vagarosamente a argila ácida montmorilonita K-10 (0,163 g; 60% m/m de 3,4,6-tri-O-acetil-D-glicol). A mistura reacional foi levada ao sistema de refluxo em temperatura de 45 °C por 3 horas. O acompanhamento reacional foi feito por placa de cromatografia em camada delgada, em sistema de eluição CH₂Cl₂:AcOEt (9:1). A placa de CCD foi revelada após ser mergulhada no sistema EtOH:H₂SO₄ (95:5), e posteriormente aquecida em uma chapa de aquecimento. Após verificado o término reacional, a reação foi filtrada e o solvente removido em pressão reduzida. Em cromatografia em coluna com sílica gel, o produto foi purificado utilizando o sistema de eluição Hex:AcOEt (94:6).

Caracterização:



Geranyl 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo: 0,21 g (89%); Óleo incolor; IV (janela de KBr) ν_{\max} 2915, 1740, 1650, 1439, 1371, 1239, 1038 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,94 – 5,75 (1H, H3); 5,84 – 5,75 (1H, H2); 5,38 – 5,33 (1H, H8); 5,32 – 5,27 (1H, H4); 5,19 – 5,08 (1H, H11); 5,07 – 5,03 (1H, H1); 4,31 – 4,22 (2H, H6); 4,21 – 4,12 (2H, H7); 4,10 – 4,02 (1H, H5); 2,09 (3H, OAc); 2,07 (3H, OAc); 2,07 - 2,05 (2H, H9); 2,07 – 2,05 (2H, H10); 1,69 (3H, H14); 1,67 (3H, H12); 1,59 (3H, H13); RMN ¹³C

(75 MHz, CDCl_3) δ 170,7; 170,2; 141,5; 131,7; 128,9; 128,0; 123,8; 119,7; 93,2; 66,8; 65,3; 64,6; 63,1; 39,5; 26,2; 25,6; 20,9; 20,7; 17,6; 16,3.

3.6 Reação de hidrólise básica dos O-glicosídeos 2,3-insaturados

Em um balão de fundo redondo com capacidade para 50 mL foi adicionado 0,27 mmol do O-glicosídeo 2,3-insaturado. No mesmo balão foi adicionado uma solução de metanol:água:triethylamina (9:6:1), e deixado em agitação por 3 horas em temperatura ambiente. O término reacional foi verificado por placa CCD em um sistema de eluição CH_2Cl_2 :AcOEt (9:1), e revelada em EtOH:H₂SO₄ (95:5) após aquecimento. O produto foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com sistema de eluição Hex:AcOEt (4:6).

3.7 Atividade antimicrobiana

3.7.1 Determinação da Concentração Mínima Inibitória (CMI): 2500 – 19,5 $\mu\text{g/mL}$

Conforme a técnica do *Clinical and Laboratory Standards Institute*, a CMI foi realizada por microdiluição em multiplacas com 96 poços. Foram distribuídos 175 μL de meio de cultura líquido de Müeller Hilton (para os testes realizados em bactérias gram-positiva e gram-negativa) e Sabouraud (para os testes realizados em fungos filamentosos e leveduriformes) nas cavidades das placas onde as amostras serão testadas (Linha A – Coluna 6, 7, 8 e 10, 11, 12). Em seguida 25 μL da solução teste (produto sintetizado + DMSO) foi adicionada para preenchimento total de 200 μL . Foi adicionado 100 μL do meio de cultura nas demais linhas (B, C, D, E e F) e colunas (6, 7, 8 e 10, 11, 12). A coluna 2 é referente ao solvente (S) e nela foi adicionado 75 μL do meio de cultura e 25 μL do solvente utilizado nas amostras. A coluna 3, a dos micro-organismos (MI) foi acrescida de 100 μL de meio de cultura e 10 μL dos inóculos microbianos padronizados. Na coluna 4 foi

adicionado 2,5 μL da solução padrão (metronidazol para bactérias e cetoconazol para fungos) mais 97,5 μL de meio de cultura.

A próxima etapa consiste no processo de microdiluição seriada. Neste processo 100 μL da Linha A (Colunas 6, 7, 8 e 10, 11, 12) são depositados nos poços inferiores na Linha B (Colunas 6, 7, 8 e 10, 11, 12), sendo misturados e retirados 100 μL e adicionados na Linha C (Colunas 6, 7, 8 e 10, 11, 12). Tal procedimento se repetirá até chegar a última linha, obtendo-se assim concentrações decrescentes que variam de 2500 até 19,5 $\mu\text{g/mL}$.

Após o preparo de todas as microdiluições e suas respectivas concentrações, 10 μL dos inóculos microbianos padronizados são adicionados nos poços. As microplacas são cultivadas em estufas, e as que contêm bactérias ficam a 37 °C por 18 a 24 horas, e as que apresentam fungos ficam expostas a 30 °C por 48 a 72 horas.

3.7.2 Determinação da Concentração Mínima Inibitória (CMI): 1024 – 16 $\mu\text{g/mL}$

Em um tubo 0,5 da escala de McFarland onde contém aproximadamente $1-5 \times 10^6$ UFC (unidades formadoras de colônia)/mL, os inóculos de cada um dos microrganismos (*Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*) foi preparado. Os experimentos foram conduzidos com aproximadamente $1-5 \times 10^5$ UFC/mL em cada cavidade, e o meio de cultura utilizado foi o RPMI-1640.

As soluções com cada um dos compostos foi preparada no momento da realização dos testes com dimetilsulfóxido (DMSO - sempre em concentração abaixo de 0,5%). Nas concentrações de 1024-16 $\mu\text{g/mL}$ preparadas por diluições seriadas 1:2, os compostos foram testados.

Em cada uma das cavidades da placa, 100 μL do meio de cultura foi adicionado. Posteriormente 100 μL da solução com o composto apresentando a

concentração de 1024 µg/mL foi adicionado na primeira linha da placa para realização da diluição seriada 1:2 até obtenção da concentração de 16 µg/mL. Para finalizar, em cada poço da placa, 10µL do inóculo do microorganismo é adicionado, sendo ocorrida a incubação a 35 °C por 24-48 horas.

Para demonstrar que o crescimento do microorganismo não sofre influência do DMSO, na mesma concentração utilizada para solubilizar os compostos foi preparado um controle com DMSO (meio de cultura + DMSO + microorganismo). Todos os compostos foram submetidos a testes realizados em triplicata.

3.7.3 Leitura das placas

Decorrido o tempo de cultivo, as microplacas são reveladas com a adição de 10 µL de solução 0,01% de risazurina (corante azul indicador de oxi-redução), e incubadas por 1-3 horas para averiguar se houve mudança na coloração dos poços. Caso haja manutenção da coloração azul, o composto testado conseguiu inibir o crescimento do microorganismo, enquanto a mudança de coloração para rosa indica que a substância testada não apresentou resultado satisfatório na inibição do microorganismo (Figura 16).

Figura 16: CMI por microdiluição em multiplacas com 96 poços

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	$\mu\text{g}/\mu\text{L}$
A	●	●	●	●	○	●	●	●	○	●	●	●	2500
B	●	●	●	●	○	●	●	●	○	●	●	●	1250
C	●	●	●	●	○	●	●	●	○	●	●	●	625
D	●	●	●	●	○	●	●	●	○	●	●	●	312,5
E	●	●	●	●	○	●	●	●	○	●	●	●	156,2
F	●	●	●	●	○	●	●	●	○	●	●	●	78,1
G	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	39
H	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	19,5
	M	S	MI	P		A1					A2		

3.8 Atividade acaricida

3.8.1 Criação do *Tetranychus urticae* (ácaro rajado)

Em casa vegetal por 20 dias, plantas da espécie *Canavalia ensiformis* (feijão-de-porco) foram cultivadas em vasos com capacidade de 5 litros contendo terra misturada com húmus (3:1). Após decorrido o período de cultivo, a planta foi transportada para o Laboratório de Biologia de Insetos da UFRPE, e infestadas com ovos, larvas, ninfas e adultos do ácaro rajado, para manutenção da criação. A criação estoque foi mantida sob a temperatura de $25 \pm 1^\circ\text{C}$, umidade relativa de $65 \pm 5\%$ e 12 horas de fotofase.

3.8.2 Screening de toxicidade

Para avaliar o screening de toxicidade dos compostos sintetizados foi utilizado o método descrito por Ribeiro e colaboradores (2016). Foram utilizadas concentrações de 5000 ppm e 70000 ppm para obtenção de mortalidades maiores ou iguais as dos acaricidas natural (Azamax) e sintético (Ortus) utilizados comercialmente. As soluções dos produtos a serem testadas foram preparadas pela dissolução de 5 mg e 70 mg dos compostos em metanol. Nos experimentos foram utilizados discos foliares de feijão-de-porco de 2,5 cm de diâmetro. Os discos ficaram imersos nas soluções preparadas dos produtos a serem testados, e alguns discos foliares tiveram contato com os acaricidas sintético e natural usados como controle positivo. Após secagem em temperatura ambiente, três discos foliares foram transferidos de forma equidistante para um disco de papel de filtro umedecido com água destilada (permite a manutenção da turgidez dos discos e evita fuga dos ácaros) em uma placa de Petri (10 cm de diâmetro e 1,5 cm de altura). Em cada disco foliar da placa de Petri adiciona-se 10 fêmeas adultas do ácaro rajado, totalizando 30 ácaros. O experimento é realizado em triplicata, ou seja, com um total de 90 ácaros rajados para cada concentração. A mortalidade foi determinada após 24 horas de exposição do ácaro rajado aos produtos adicionados nos discos foliares. Os ácaros rajados são considerados mortos quando ficam incapazes de locomoção em uma distância superior ao comprimento do seu corpo após um leve toque com a extremidade de um pincel de cerdas finas.

3.8.3 Bioensaio de contato residual

Para avaliar a toxicidade dos compostos que apresentaram os melhores resultados no screening foi utilizada novamente a metodologia descrita por Ribeiro e colaboradores (2016). As concentrações utilizadas variaram de 2,5 a 70 mg/mL para os compostos, sendo as soluções preparadas através da diluição dos óleos em metanol. Foi realizada posteriormente análises estatísticas comparadas

pelo teste de Turkey a 5% de probabilidade através do programa estatístico SAS. Os resultados obtidos foram submetidos a análise de Probit, e as concentrações que matam 50% da população de ácaro rajado (CL_{50}) foram encontradas utilizando o programa POLO-PC. Para o cálculo das razões de toxicidade, com seus respectivos intervalos de confiança a 95% foi utilizada a metodologia de Robertson e Preisler (1992).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Síntese do 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glicial

O tri-*O*-acetil-D-glicial foi obtido como um sólido amorfo branco com ponto de fusão de 51-52 °C, e com rendimento de 86 % (Tabela 3). A metodologia utilizada na produção do composto foi desenvolvida por Regueira e colaboradores (2016), e consiste em uma reação “one pot” de quatro etapas (acetilação, bromação, neutralização e eliminação) com tempo reacional total de três horas envolvendo a D-glicose como material de partida.

Esquema 13: Síntese do 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glicial

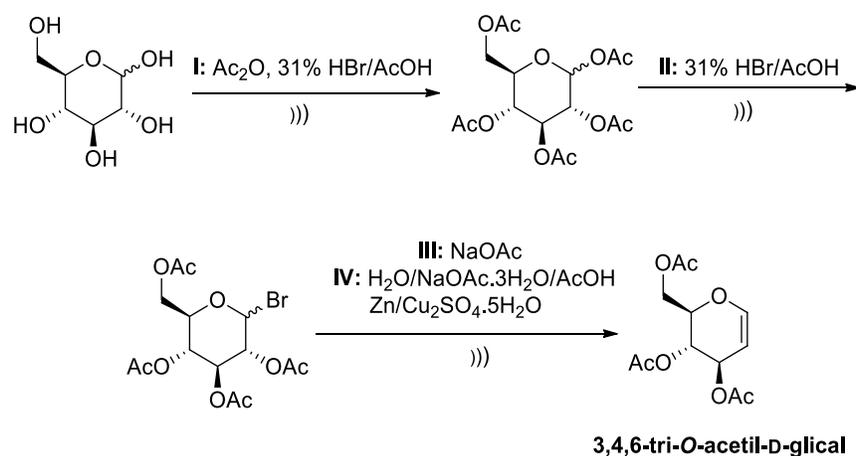
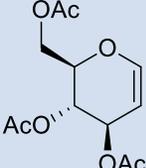
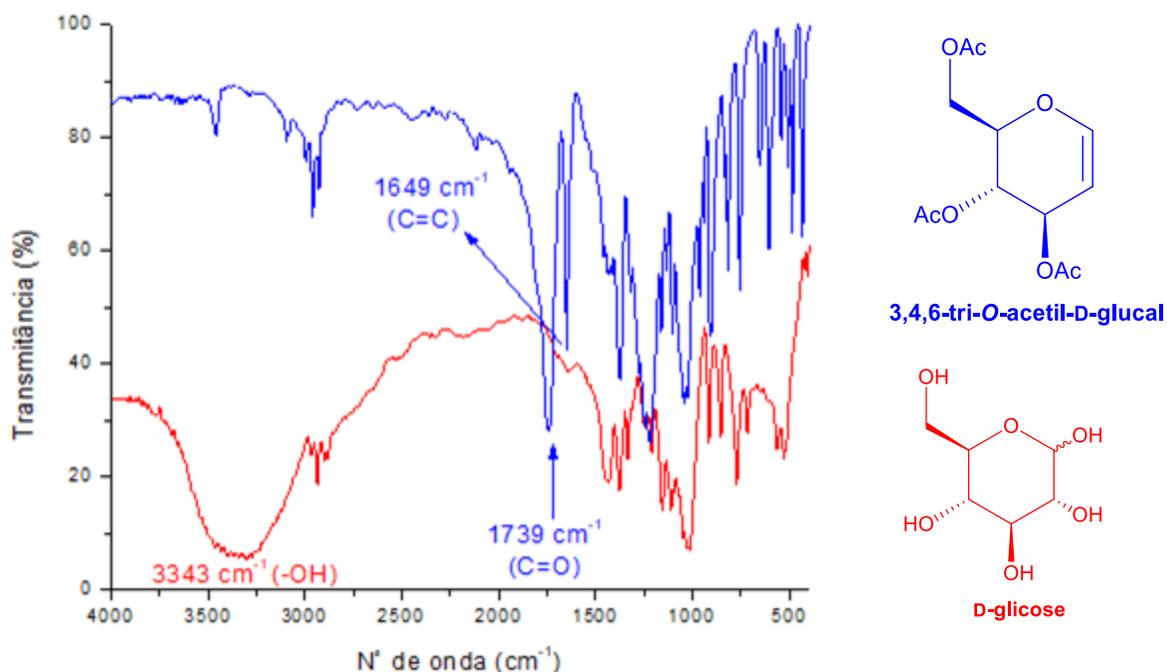


Tabela 3: Informações obtidas do 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glicial após purificação

Composto	Rendimento (%)	p.f. (°C)
	86	51-52

Realizando um comparativo dos espectros de infravermelho do 3,4,6-tri-O-acetil-D-gliceral e da D-glicose (Figura 17), foi possível constatar no espectro de IV da D-glicose, uma deformação axial em 3343 cm^{-1} , sendo esta uma região característica do grupo – OH, entretanto, não observamos essa deformação axial no espectro do tri-O-acetil-D-gliceral, servindo como um parâmetro da ausência de hidroxilas em sua estrutura devido a formação dos grupos acetatos na etapa de acetilação. No espectro do 3,4,6-tri-O-acetil-D-gliceral notamos a presença de um estiramento forte em 1743 cm^{-1} , referente ao grupo carbonila (C=O), além do indicativo da formação da ligação dupla na posição 1,2 (a partir da reação de eliminação), através do aparecimento de um estiramento médio em 1650 cm^{-1} da ligação C=C e estiramento fraco em 2958 cm^{-1} da ligação C-H de carbono sp^2 .

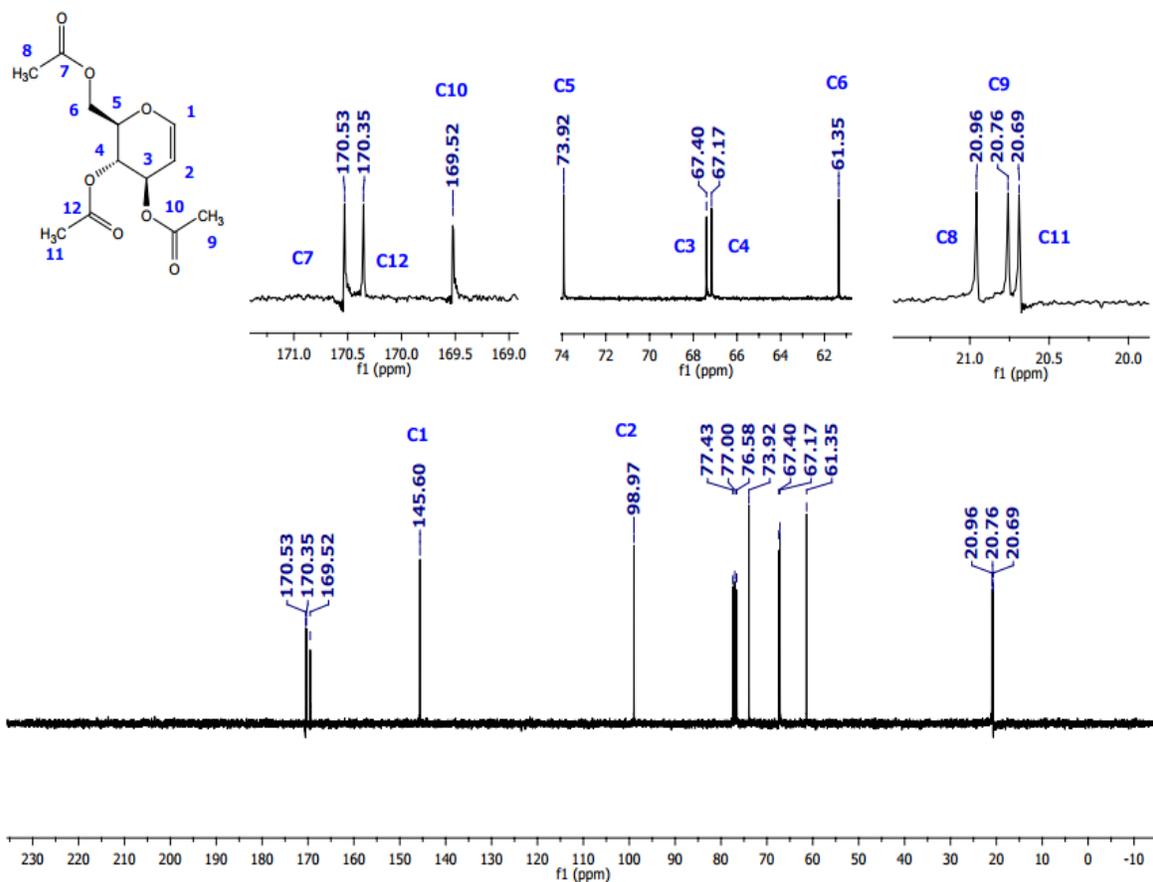
Figura 17: Espectro de IV do 3,4,6-tri-O-acetil-D-gliceral e da D-glicose



No espectro de RMN ^{13}C do 3,4,6-tri-O-acetil-D-gliceral foi observado 12 sinais referentes aos 12 carbonos que se encontram em ambientes químicos diferentes. Na região situada entre δ 171-169 ppm constata-se os três sinais

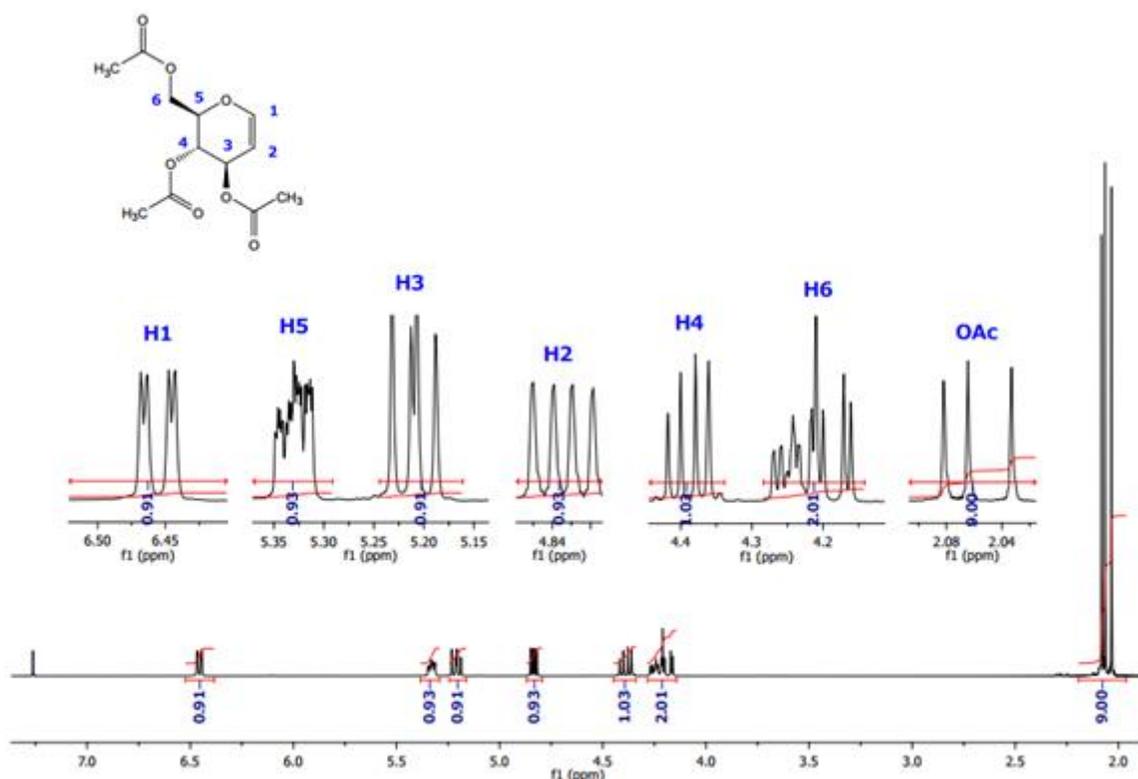
referentes aos carbonos carbonílicos (C=O), que enfatiza a formação dos grupos acetatos em detrimento das hidroxilas do composto de partida (D-glicose). Em δ 145 e 98 ppm observa-se os sinais correspondentes aos carbonos olefínicos, sendo o sinal mais desblindado referente ao carbono anomérico (C1) que sofre a desblindagem do oxigênio e o efeito anisotrópico da ligação dupla entre os carbonos. Os sinais referentes às metilas dos grupos acetila se encontram na região entre δ 21-20 ppm. Na figura 23 se encontram os demais sinais e seus respectivos carbonos.

Figura 18: Espectro de RMN ^{13}C do 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glicol



Interpretando o espectro de RMN ^1H (Figura 19) é possível constatar dezesseis hidrogênios na molécula analisada após o somatório das integrais das áreas de cada sinal do espectro, total este de hidrogênio que condiz com a quantidade apresentada pelo 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glicial. Na região entre δ 2,08 - 2,03 ppm observa-se três simpletos com valor de integral relativo a nove hidrogênios referentes aos hidrogênios metílicos. O hidrogênio H1 encontra-se entre δ 6,46 – 6,44 ppm como um duplo duplo bem definido, desdobrado por H2 (δ 4,85-4,81), e em campo baixo devido a desblindagem gerada pelo heteroátomo de oxigênio vizinho e por causa do efeito anisotrópico da dupla ligação.

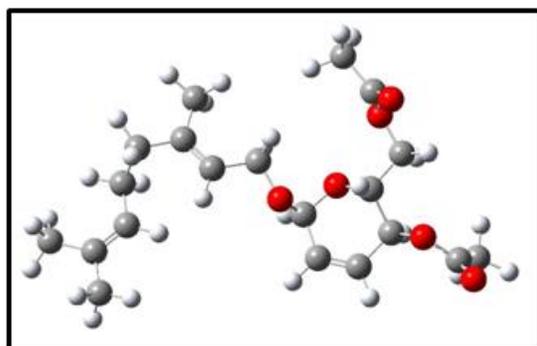
Figura 19: Espectro de RMN ^1H do 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glicial



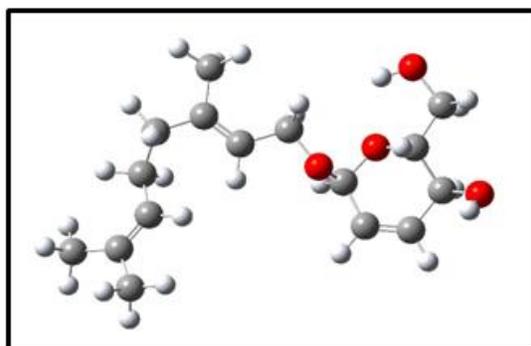
4.2 Estudo computacional dos O-glicosídeos 2,3-insaturados

As moléculas calculadas se mostraram estáveis como esperado pelo experimento. Para as moléculas de geranil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo e geranil 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo foi constatado que a ligação dupla na parte glicônica é angular com estereoquímica cis tornando a molécula mais estável que as citronelil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo e citronelil 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (Figura 20).

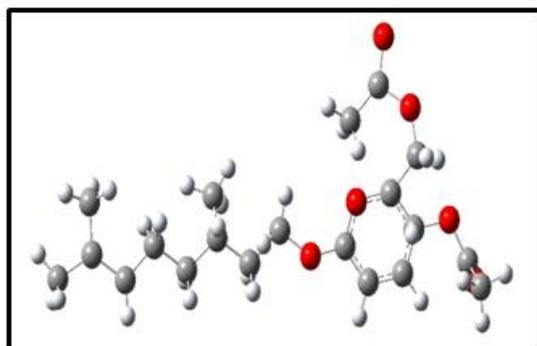
Figura 20: Estabilidade estereoquímica dos O-glicosídeos 2,3-insaturados



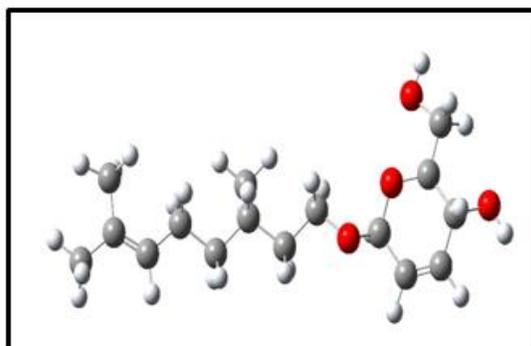
Geranil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo



Geranil 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo



Citronelil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo

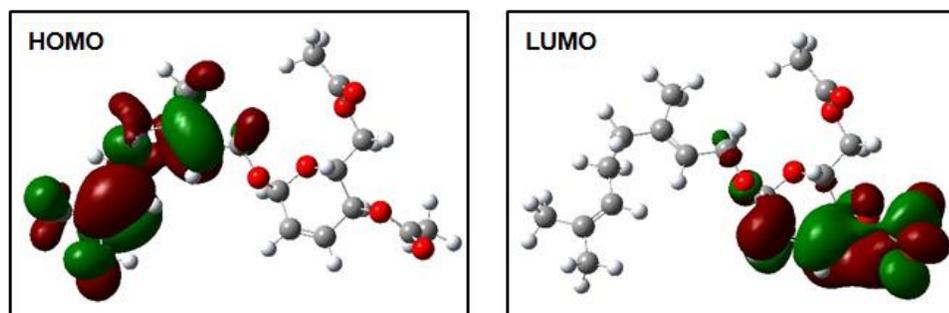


Citronelil 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo

O orbital molecular ocupado de mais alta energia (*HOMO*) e o orbital desocupado de menor energia (*LUMO*) das moléculas a partir dos estudos

teóricos mostram como as cargas atômicas se distribuem, e foram observados, respectivamente, na aglicona e no outro extremo da molécula (Figura 21).

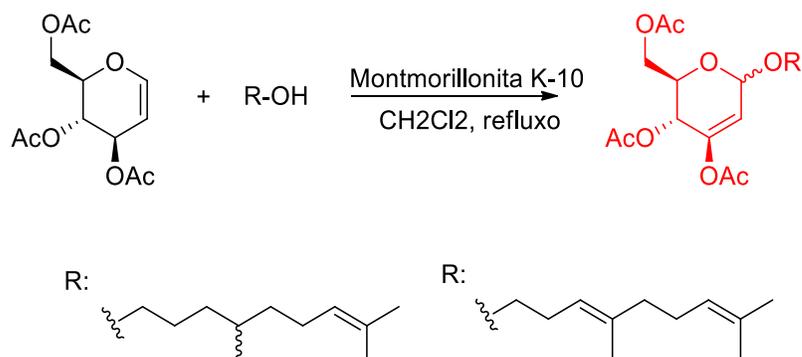
Figura 21: Localização dos orbitais HOMO e LUMO dos O-glicosídeos 2,3-insaturados



4.3 Síntese dos O-glicosídeos 2,3-insaturados

Houve a formação do O-glicosídeo 2,3-insaturado após a reação do tri-O-acetil-D-glicol com os alcoóis monoterpênicos na presença do catalisador ácido montmorilonita K-10, e sob refluxo em temperatura entre 45 - 55 °C (Esquema 16).

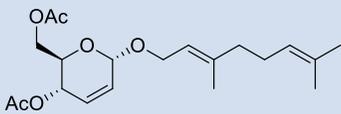
Esquema 14. Reação de glicosidação do tri-O-acetil-D-glicol com os alcoóis monoterpênicos



Após comprovação do término reacional de três horas da reação de glicosidação, e consequente purificação em coluna cromatográfica de sílica gel, o

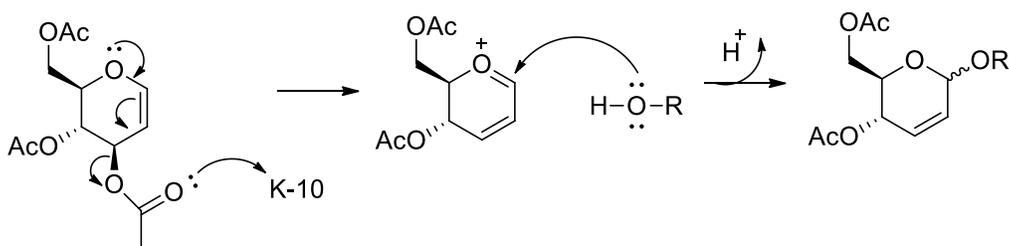
O-glicosídeo 2,3-insaturado na forma anomérica α foi obtido com rendimento de 89%, e como um óleo incolor (Tabela 4).

Tabela 4. Informações do O-glicosídeo 2,3-insaturado purificado após reação envolvendo o rearranjo de Ferrier

Composto	Rendimento (%)	Rotação Específica
	89%	+ 47,08

O mecanismo reacional de formação do O-glicosídeo 2,3-insaturado consiste no ataque nucleofílico do álcool ao carbono anomérico do anel glicopiranosídico do 3,4,6-tri-O-acetil-D-glicol, tal ataque é favorecido após saída do grupo acetato do carbono 3 do mesmo anel com o auxílio de um ácido de Lewis (montmorilonita K-10), e conseqüente formação do cátion oxônio alílico (Esquema 15).

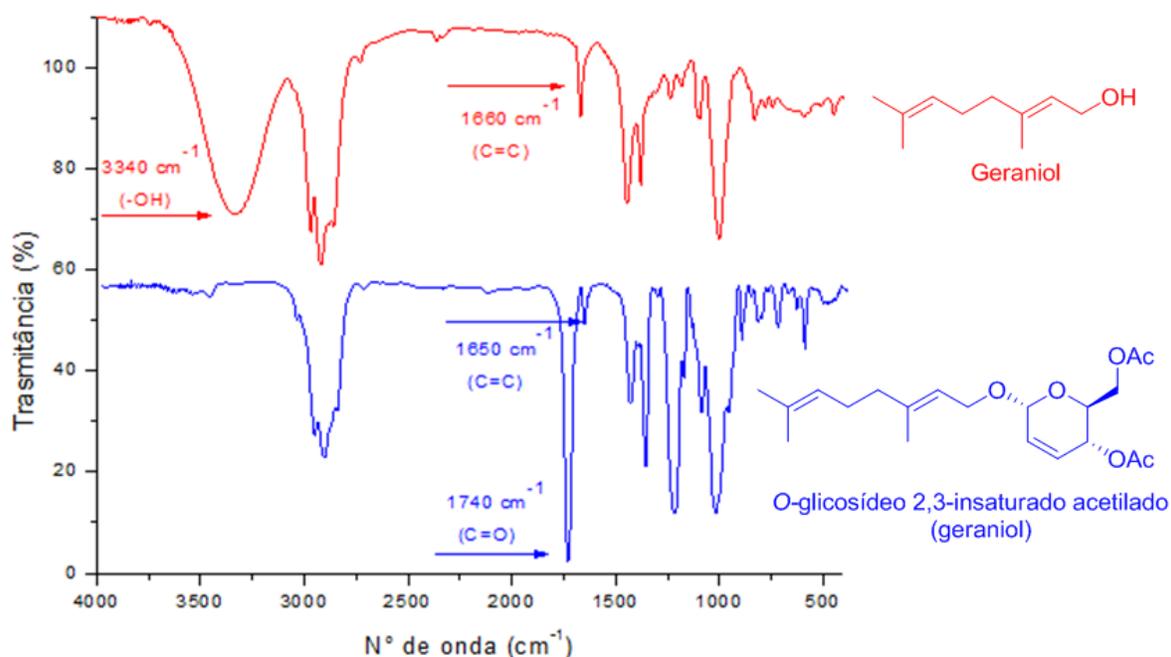
Esquema 15: Mecanismo de síntese dos O-glicosídeos 2,3-insaturados



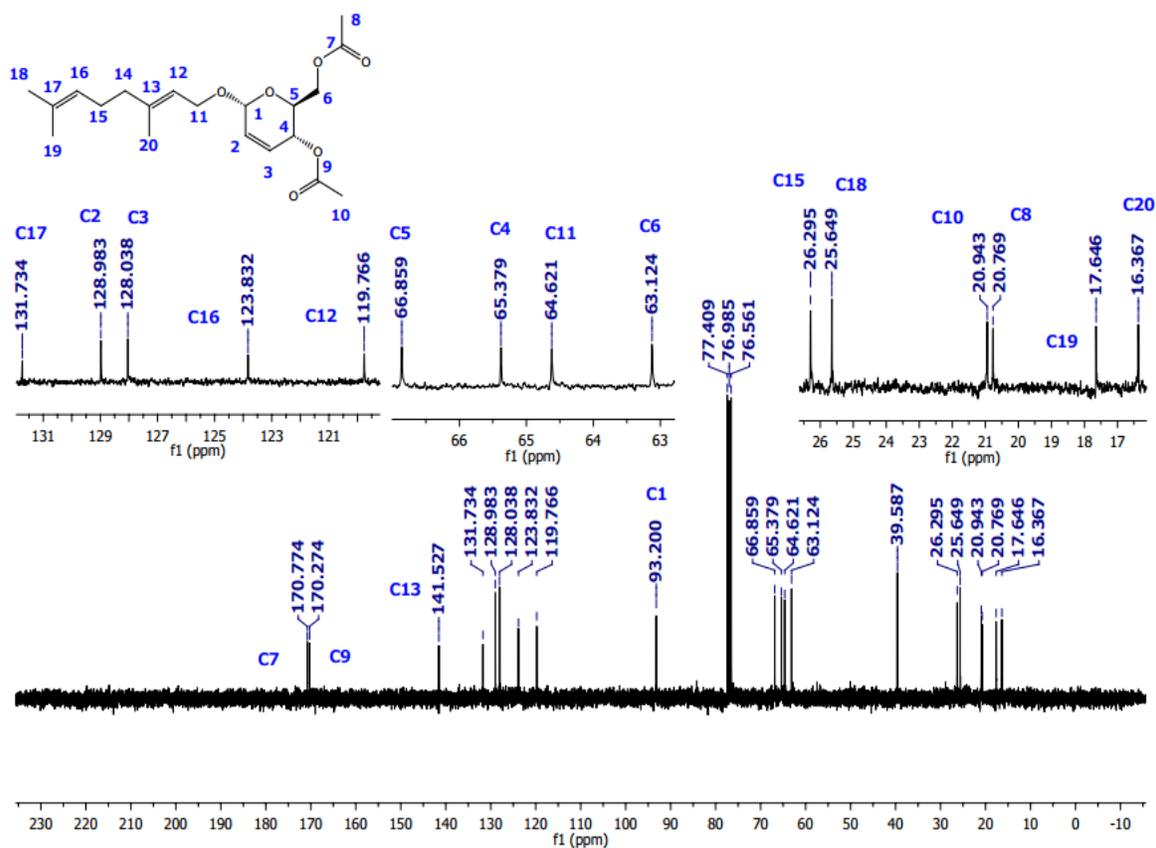
Analisando os espectros de infravermelho do geraniol e do O-glicosídeo 2,3-insaturado acetilado derivado dele (Figura 22), foi possível constatar no espectro de IV do geraniol, uma deformação axial em 3340 cm^{-1} , sendo esta característica do grupo – OH, entretanto, não observamos essa deformação axial

no espectro do *O*-glicosídeo 2,3-insaturado acetilado, sendo um indicativo do êxito da reação de glicosidação. No espectro do *O*-glicosídeo 2,3-insaturado acetilado notamos ainda a presença de um estiramento forte em 1740 cm^{-1} , referente ao grupo carbonila ($\text{C}=\text{O}$) oriundo do tri-*O*-acetil-D-glicol.

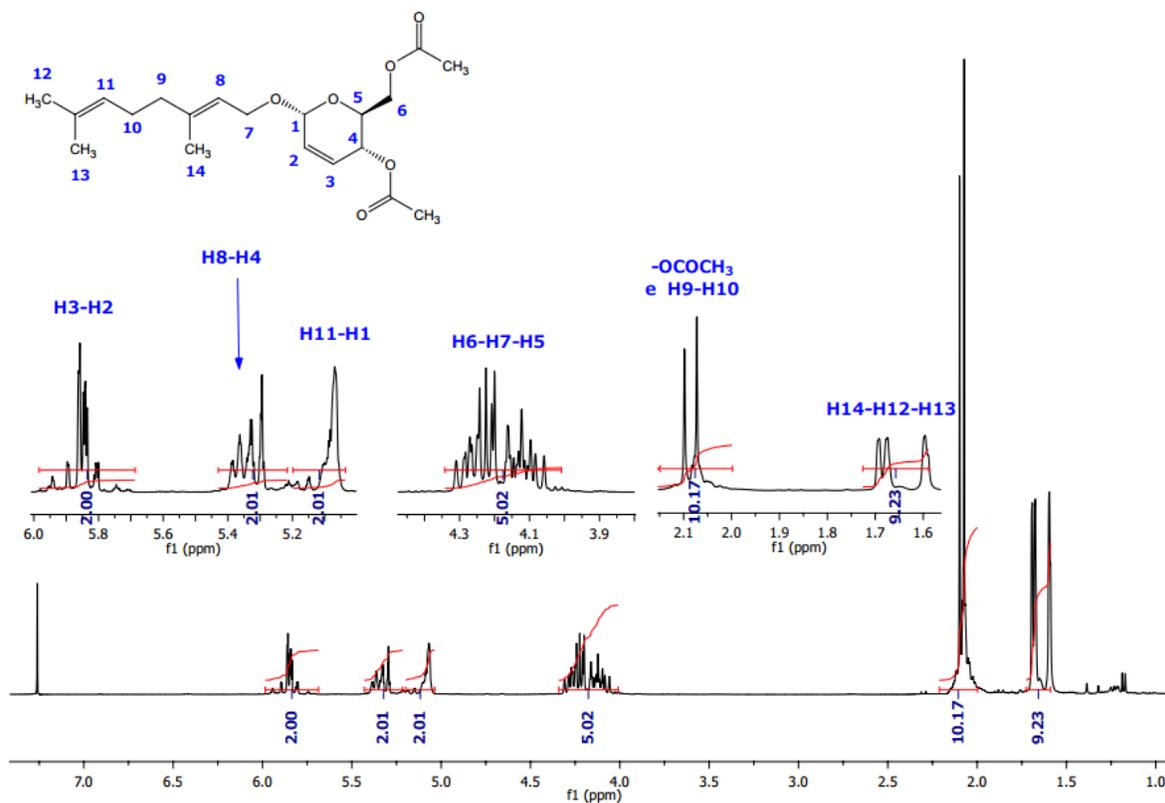
Figura 22: Espectro de IV do geraniol e do *O*-glicosídeo 2,3-insaturado acetilado



No espectro de RMN ^{13}C verifica-se a presença de vinte sinais referentes aos vinte carbonos encontrados em ambientes químicos diferentes do composto sintetizado, no qual se destaca entre $\delta 141,6$ - $119,6$ ppm seis sinais referentes aos seis carbonos olefínicos da molécula, e em $\delta 93$ ppm o sinal do carbono anomérico ($\text{C}1$). Em campo baixo na região situada entre $\delta 170,8$ - $170,1$ ppm dois sinais referentes aos carbonos das carbonilas. Entre $\delta 64,7$ - $26,1$ ppm é possível observar quatro sinais dos carbonos metilênicos, e entre $\delta 25,7$ - $16,2$ ppm os cinco sinais dos carbonos metílicos da molécula. Os demais sinais podem ser vistos na Figura 23.

Figura 23: Espectro de RMN ^{13}C do O-glicosídeo 2,3-insaturado acetilado derivado do geraniol

No espectro de RMN ^1H (Figura 24) é possível constatar na região entre δ 1,70-1,58 ppm os sinais referentes aos prótons metílicos da parte aglicônica com integração aproximada de 9H. Também podemos ressaltar dois simpletos em δ 2,09 e 2,07 ppm referentes aos seis hidrogênios dos grupos acetato da porção glicídica. No anel glicopiranosídico, entre δ 5,07–5,03 ppm temos o sinal referente ao hidrogênio do carbono anomérico, e entre δ 5,94-5,74 ppm temos os sinais referentes aos hidrogênios dos carbonos olefínicos, H3 e H2.

Figura 24: Espectro de RMN ^1H do O-glicosídeo 2,3-insaturado acetilado derivado do geraniol

4.4 Atividade antimicrobiana

Os microorganismos utilizados nos testes antimicrobianos realizados consistiram em duas bactérias gram-positivas (*Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*), duas bactérias gram-negativas (*Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*), um fungo filamentoso (*Penicillium sp*) e três fungos leveduriformes (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*).

Nos testes realizados no fungo filamentoso, a menor CMI detectada foi de 625 $\mu\text{g/mL}$ para os alcoóis monoterpênicos. Para o mesmo tipo de fungo, o 3,4,6-tri-O-acetil-D-gliceral e o geraniol 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-

enopiranosídeo apresentou CMI de 2500 $\mu\text{g/mL}$ (Tabela 5). Na mesma tabela, juntamente com a tabela 6, podemos constatar os resultados dos testes realizados nos fungos leveduriformes, sendo a menor CMI de 256 $\mu\text{g/mL}$ característica do geraniol, e de modo geral em comparação com o fungo filamentosos, os compostos apresentaram concentrações mínimas inibitórias inferiores.

Tabela 5: Valores de CMI (2500-19,5 $\mu\text{g/mL}$) dos compostos testados em fungos filamentosos e leveduriformes

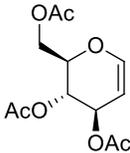
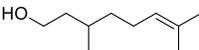
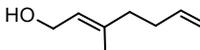
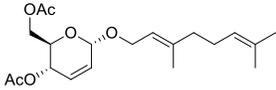
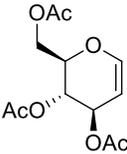
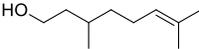
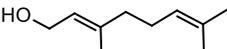
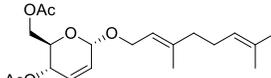
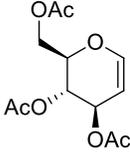
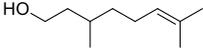
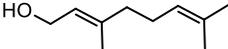
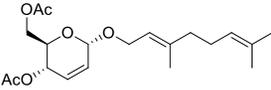
Fungos				
<i>Penicillium sp</i>	2500 $\mu\text{g/mL}$	625 $\mu\text{g/mL}$	625 $\mu\text{g/mL}$	2500 $\mu\text{g/mL}$
<i>Candida albicans</i>	> 2500 $\mu\text{g/mL}$	1250 $\mu\text{g/mL}$	1250 $\mu\text{g/mL}$	1250 $\mu\text{g/mL}$

Tabela 6: Valores de CMI (1024-16 µg/mL) dos compostos testados em fungos leveduriformes

Fungos				
<i>Candida parapsilosis</i>	> 512 µg/mL	> 512 µg/mL	256 µg/mL	> 512 µg/mL
<i>Candida tropicalis</i>	> 512 µg/mL	> 512 µg/mL	> 512 µg/mL	> 512 µg/mL

Nos testes antimicrobianos realizados em bactérias gram-positivas e gram-negativas, a menor CMI encontrada foi de 156,2 µg/mL para o 3,4,6-tri-O-acetil-D-glicol testado na bactéria gram-positiva *Enterococcus faecalis*, sendo que o mesmo composto apresentou para as demais bactérias o maior valor de CMI testado, 2500 µg/mL. O geraniol conseguiu apresentar CMI de 625 µg/mL para três microorganismos, mostrando-se os melhores resultados em quantidade de microorganismos inibidos em concentrações pequenas. O O-glicosídeo 2,3-insaturado derivado do geraniol apresentou CMI de 312,5 µg/mL para a *Enterococcus faecalis*. Os demais resultados se encontram na tabela 7.

Tabela 7: Valores de CMI (2500-19,5 µg/mL) dos compostos testados em bactérias gram-negativas e gram-positivas

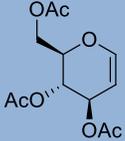
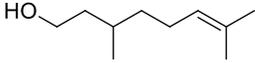
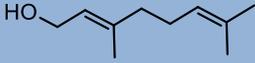
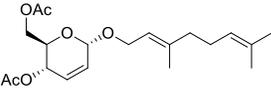
Bactérias				
<i>Staphylococcus aureus</i>	2500 µg/mL	2500 µg/mL	625 µg/mL	2500 µg/mL
<i>Escherichia coli</i>	2500 µg/mL	1250 µg/mL	625 µg/mL	2500 µg/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2500 µg/mL	2500 µg/mL	625 µg/mL	2500 µg/mL
<i>Enterococcus faecalis</i>	156,2 µg/mL	625 µg/mL	1250 µg/mL	312,5 µg/mL

4.5 Atividade acaricida

Para o estudo da toxicidade dos compostos, tanto dos materiais de partida, tanto dos produtos finais, foram realizados testes para comparação com os padrões utilizados comercialmente contra o ácaro rajado (*Tetranychus urticae*), o Azamax e o Ortus. O screening revelou que os melhores resultados foram do 3,4,6-tri-O-acetil-D-glicol e do geraniol 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo como mostrado na tabela 8. Na tabela 8 são encontradas as quantidades de ácaros rajados mortos em cada teste da triplicata (R1, R2 e R3) nas concentrações de 5.000 e 70.000 ppm. Nas concentrações de 5000 e 70000 ppm os dois compostos inviabilizaram aproximadamente entre 8% e 98% da

população acaricida, respectivamente. Os resultados foram dose-dependente, isto é, a mortalidade acaricida aumentou com o aumento da concentração.

Tabela 8: Mortalidade dos ácaros rajados

		24 horas									
Composto	Concentração	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3	Total
	5.000 ppm	0	1	2	0	0	1	2	0	1	7
	70.000 ppm	9	9	10	10	9	10	9	8	7	81
	5.000 ppm	0	0	0	1	0	2	2	3	0	8
	70.000 ppm	2	1	6	2	2	4	1	0	0	19
	5.000 ppm	1	0	1	2	0	0	0	0	0	4
	70.000 ppm	1	3	1	3	6	2	3	4	1	24
	5.000 ppm	0	3	3	2	1	2	0	0	0	11
	70.000 ppm	10	10	10	6	9	9	9	10	6	79
Azamax	60 ppm	0	0	0	0	1	2	4	0	0	7
	840 ppm	10	10	10	9	10	10	10	10	8	87
Ortus	7 ppm	0	0	2	0	2	0	1	0	1	6
	250 ppm	9	10	10	10	10	10	9	10	10	88

5. CONCLUSÃO

Neste trabalho foi sintetizado o 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glicial, o qual é um dos reagentes de partida para a síntese dos *O*-glicosídeos 2,3-insaturados. A reação ocorreu em ultrassom com tempo reacional de 3 horas e rendimento de 86%.

Após a síntese do composto de partida, houve a reação de glicosidação do mesmo com alcoóis monoterpênicos obtidos de forma comercial (citronelol e geraniol). As reações ocorreram com o auxílio do catalisador ácido, a montmorilonita K-10. As reações foram colocadas em um sistema de refluxo utilizando diclorometano anidro em 45 °C, e duraram 3 horas. O produto da glicosidação, o geraniol 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo foi obtido na forma de um óleo incolor com rendimento de 89 %.

Todos os produtos foram elucidados por técnicas de espectroscopia de IV-FT, RMN ^1H e ^{13}C .

Os compostos foram submetidos a atividades antimicrobianas e acaricidas. Na atividade antimicrobiana todos os compostos testados conseguiram inibir os microorganismos utilizados, sendo a menor concentração mínima inibitória encontrada no valor de 156,2 $\mu\text{g/mL}$. Na atividade acaricida houve resultados satisfatórios em comparação com os padrões positivos utilizados comercialmente no controle do ácaro rajado. Nas concentrações de 5000 e 70000 ppm, o 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glicial e o geraniol 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo inviabilizaram aproximadamente entre 8% e 98% da população acaricida.

Cálculos teóricos realizados com os compostos geraniol 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo e geraniol 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo demonstrou que a ligação dupla na parte glicônica é angular com estereoquímica *cis* tornando a molécula mais estável que as citronelil 4,6-di-*O*-

acetil-2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo e citronelil 2,3-didesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDELLI, M. et al. Algerian *Mentha pulegium* L. leaves essential oil: Chemical composition, antimicrobial, insecticidal and antioxidant activities. **Industrial Crops and Products.**, v. 94, p. 197-205, 2016.

ANGIONI, A. et al. Chemical Composition, Seasonal Variability, and Antifungal Activity of *Lavandula stoechas* L. ssp. *stoechas* Essential Oils from Stem/Leaves and Flowers. **Journal of Agricultural and Food Chemistry.**, v. 54, n. 12, p. 4364-4370, 2006.

ATKINSON, R.; AREY, J. Gas-phase tropospheric chemistry of biogenic volatile organic compounds: a review. **Atmospheric Environment.**, v. 37, p. 197-219, 2003.

BAKKALI, F. et al. Biological effects of essential oils – A review. **Food and Chemical Toxicology.**, v. 46, n. 2, p. 446-475, 2008.

BALKAN, C. E.; KORDALL, S.; BOZHÜYÜK, A. U. Antimicrobial Effect of Plant Oils against Some Bacterias Izolated from Patients Samples. **Journal of Molecular and Genetic Medicine.**, v. 12, n. 1, p. 1-2, 2018;

BASSOLÉ, I. H. N.; JULIANI, H. R. Essential oils in combination and their antimicrobial properties. **Molecules**, v. 17, p. 3989–4006, 2012.

BETTS, T. J. Chemical characterisation of the different types of volatile oil constituents by various solute retention ratios with the use of conventional and novel commercial gas chromatographic stationary phases. **Journal of Chromatography A.**, v. 936, n. 1-2, p. 33-46, 2001.

BHATTAMISRA, S. K. et al. Protective activity of geraniol against acetic acid and *Helicobacter pylori* – induced gastric ulcers in rats. **Journal of Traditional and Complementary Medicine.**, p. 1-9, 2018.

BOZOVIC, M.; RAGNO, R. Calamintha nepeta (L.) Savi and its Main Essential Oil Constituent Pulegone: Biological Activities and Chemistry. **Molecules**, v. 22, n. 2, p. 1-50, 2017.

COOK, A. G. et al. Non-symmetric liquid crystal dimer containing a carbohydrate-based moiety. **Carbohydrate Research**., v. 360, p. 78-83, 2012.

DANTAS, C. R. **Síntese estereosseletiva e caracterização estrutural de compostos Z-enínicos acoplados a pseudoglicosídeos**. 2017. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife.

DELFINE, S. et al. Fumigation with exogenous monoterpenes of a non-isoprenoid-emitting oak (*Quercus suber*): Monoterpene acquisition, translocation, and effect on the photosynthetic properties at high temperatures. **The New Phytologist**., v. 146, n. 1, p. 27-36, 2000.

DRILLAUD, N. et al. Synthesis and Evaluation of a Photochromic Surfactant for Organic Reactions in Aqueous Media. **The Journal of Organic Chemistry**., v. 77, p. 9553-9561, 2012.

EL-BASSOSSY, H. M. et al. Geraniol alleviates diabetic cardiac complications: Effect on cardiac ischemia and oxidative stress. **Biomedicine & Pharmacotherapy**., v. 88, n. C, p. 1025-1030, 2017.

ELSHARIF, S. A.; BUETTNER, A. Influence of the chemical structure on the odor characters of β -citronellol and its oxygenated derivatives. **Food Chemistry**., v.232, p. 704-711, 2017.

FERREIRA, L. L. et al. In vitro repellency of DEET and β -citronellol against the ticks *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* and *Amblyomma sculptum*. **Veterinary Parasitology**., v. 239, p. 42-45, 2017.

FERRIER, R. J.; PRASAD, N. J. Synthesis of 2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosides from tri-O-acetyl-D-glucal. **Journal of the Chemical Society C Organic**., p.570-575, 1969.

GALGALI, A.; SARITA, D. G.; RATHOD, V. K. Ultrasound assisted synthesis of citronellol laurate by using Novozym 435. **Catalysis Today.**, v. 309, p. 133-139, 2018.

HU, Y.; TABOR, R. F.; WILKINSON, B. L. Sweetness and light: design and applications of photo-responsive glycoconjugates. **Organic e Biomolecular Chemistry.**, v. 13, p. 2216-2225, 2015.

JAGDALE, A. D. et al. Strong inhibition of the polyol pathway diverts glucose flux to protein glycation leading to rapid establishment of secondary complications in diabetes mellitus. **Journal of Diabetes and Its Complications.**, v. 30, n. 3, p. 398–405, 2016.

JIANG, G. et al. Manipulation of GES and ERG20 for geraniol overproduction in *Saccharomyces cerevisiae*. **Metabolic Engineering.**, v. 41, p. 57-66, 2017.

KANNAPPAN, A. et al. In vitro and in vivo biofilm inhibitory efficacy of geraniol-cefotaxime combination against *Staphylococcus* spp. **Food and Chemical Toxicology.**, v. 125, p. 322-332, 2019.

KESSLER, A.; BALDWIN, I. T. Defensive function of herbivore-induced plant volatile emissions in nature. **Science.**, v. 291, p. 2141-2144, 2001.

KOBAYASHI, Y. et al. Inhibitory effects of geranium essential oil and its major component, citronellol, on degranulation and cytokine production by mast cells. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry.**, v. 80, p. 1172–1178, 2016.

LIMA, M. S. et al. Anti-inflammatory effects of carvacrol: evidence for a key role of interleukin-10. **European Journal of Pharmacology.**, v. 699, p. 112–117, 2013.

LIN, J. et al. An enzyme-coupled assay enables rapid protein engineering for geraniol production in yeast. **Biochemical Engineering Journal.**, v. 139, p. 95-100, 2018.

LIU, L. et al. First Total Synthesis of the Bioactive Arylnaphthyl Lignan 4-O-Glycosides Phyllanthusmin D and 4''-O-Acetylmananthoside B. **European Journal of Organic Chemistry.**, v. 25, p. 3674-3680, 2017.

LORETO, F. et al. Impact of ozone on monoterpene emissions and evidence for an isoprene-like antioxidant action of monoterpenes emitted by *Quercus ilex* leaves. **Tree Physiology.**, v. 24, n. 4, p. 361-367, 2004.

MA, T.; WHITE, A. J. P.; BARRETT, A. G. M. Meroterpenoid total synthesis: Conversion of geraniol and farnesol into amorphastilbol, grifolin and grifolic acid by dioxinone- β -keto-acylation, palladium catalyzed decarboxylative allylic rearrangement and aromatization. **Tetrahedron Letters.**, v. 58, n. 28, p. 2765-2767, 2017.

MARIN, M. et al. Wild *Thymus capitatus* Hoff. Et. Link. Chemical Composition, Antioxidant and Antimicrobial Activities of the Essential Oil. **Journal of Essential Oil Bearing Plants.**, v. 21, n. 2, p. 388-399, 2018.

MARZONA, I. et al. Are all people with diabetes and cardiovascular risk factors or microvascular complications at very high risk? Findings from the Risk and Prevention Study. **Acta Diabetol.**, v. 54, n. 2, p. 123-131, 2016.

MASOTTI, V. et al. Seasonal and Phenological Variations of the Essential Oil from the Narrow Endemic Species *Artemisia molinieri* and Its Biological Activities. **Journal of Agricultural and Food Chemistry.**, v. 51, n. 24, p. 7115-7121, 2003.

MATA, M. M. S. **1,2,4-Oxadiazóis e O e S-Glicosídeos 2,3-Insaturados: Síntese e Caracterização Estrutural.** 2017. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife.

MEDEIROS, K. A. A. L. et al. Depressant effect of geraniol on the central nervous system of rats: Behavior and ECoG power spectra. **Biomedical Journal.**, v. 41, n. 5, p. 298-305, 2018.

MELO, A. C. N. et al. Synthesis of anti-inflammatory 2,3-unsaturated O-glycosides using conventional and microwave heating techniques. **Heterocyclic Communications.**, v. 23, n. 3, p. 1-7, 2017.

MERLO, A. A.; GALLARDO, H.; TAYLOR, T. R.; Cristais Líquidos Ferroelétricos – CLF. Uma abordagem sintética. **Química Nova.**, v. 24, n. 3, p. 354-362, 2001.

MIAO, D. et al. Three new cardiac glycosides obtained from the roots of *Streblus asper* Lour. And their cytotoxic and melanogenesis-inhibitory activities. **Royal Society of Chemistry.**, v.8, n. 35, p. 19570-19579, 2018.

MICHAELAKIS, A. et al. Bioefficacy of acyclic monoterpenes and their saturated derivatives against the West Nile vector *Culex pipiens*. **Chemosphere.**, v. 96, p. 74–80, 2014.

MOURA, A. L. et al. O-glicosídeo 2,3-insaturados: aplicações, rearranjo de Ferrier e reações. **Química Nova.**, v. 41, n. 5, p. 550-566, 2018.

NELSON, D. L.; COX, M. M. Carboidratos e Glicobiologia. In:_____ **Princípios de Bioquímica de Lehninger.** Porto Alegre: Artmed, 2014, p. 243.

NUNES, P. S. G. **Desenvolvimento de método de preparação de biomarcadores moleculares relacionados a N-acetilglicosaminas para estudos de sinalização celular.** 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

PERALTA-YAHYA, P. P.; KEASLING, J. D. Advanced biofuel production in microbes. **Journal of Biotechnology.**, v. 5, n. 2, p. 147-162, 2010.

PEREIRA, F. et al. Antifungal activity of geraniol and citronellol, two monoterpenes alcohols, against *Trichophyton rubrum* involves inhibition of ergosterol biosynthesis. **Pharmaceutical Biology.**, v. 53, p. 228–234, 2015.

PICHERSKY, E.; NOEL, J. P.; DUDAREVA, N. Biosynthesis of Plant Volatiles Nature's Diversity and Ingenuity. **Plant Volatiles.**, v. 5762, n. 311, p. 808-811, 2006.

PHILLIPSON, J. D. Phytochemistry and medicinal plants. **Phytochemistry.**, v. 56, n. 3, p. 237-243, 2001.

PRIEBE, X. et al. Rational selection of biphasic reaction systems for geranyl glucoside production by Escherichia coli whole-cell biocatalysts. **Enzyme and Microbial Technology.**, v. 112, p. 79-87, 2018.

RAFFA, K. F. et al. Effects of grand fir monoterpenes on the fir engraver, Scolytus ventralis (Coleoptera: Scolytidae), and its symbiotic fungus. **Environmental Entomology.**, v. 14, n. 5, p. 552-556, 1985.

REGUEIRA, J. L. L. F. et al. Stereoselective Synthesis of 2,3-Unsaturated Pseudoglycosides Promoted by Ultrasound. **Synthesis.**, v. 48, p. 1069-1078, 2016.

REN, Y. et al. Potent Cytotoxic Arylnaphthalene Lignan Lactones from Phyllanthus poilanei. **Journal of Natural Products.**, v. 77, n. 6, p. 1494-1504, 2014.

RIBEIRO-FILHO, H. V. et al. Biphasic cardiovascular and respiratory effects induced by β -citronelol. **European Journal of Pharmacology.**, v. 775, p. 96-105, 2016.

RIBEIRO, N.; CAMARA, C.; RAMOS, C. Toxicity of essential oils of Piper marginatum Jacq. Against Tetranychus urticae Koch and Neoseiulus californicus (McGregor). **Chilean journal of agricultural research.**, v. 76, n. 1, p. 71-76, 2016.

SANTOS, P. L. et al. Docking, characterization and investigation of β -cyclodextrin complexed with citronellal, a monoterpene present in the essential oil of Cymbopogon species, as an anti-hyperalgesic agent in chronic muscle pain model. **Phytomedicine.**, v. 23, p. 948-957, 2016.

SAU, A.; GALAN, M. C.; Palladium-Catalyzed α -Stereoselective O-Glycosylation of O(3)-Acylated Glycals. **Organic Letters.**, v. 19, p. 2857-2860, 2017.

SARIKURKCU, C. et al. Essential oil composition and antioxidant activity of endemic *Marrubium parviflorum* subsp. *oligodon*. **Industrial Crops & Products.**, v. 119, p. 209-213, 2018.

SATOH, T. et al. Synthesis, Structure, and Characteristics of Hyperbranched Polyterpene Alcohols. **Macromolecules.**, v. 41, n. 14, p. 5265-5271, 2008.

SEOL, G. H. et al. Antioxidant activity of linalool in patients with carpal tunnel syndrome. **BMC Neurology.**, v. 16, p. 17, 2016.

SEYBOLD, S. J. et al. Pine monoterpenes and pine bark beetles: a marriage of convenience for defence and chemical communication. **Phytochemistry Reviews.**, v. 5, p. 143-178, 2006.

SHARMA, Y.; KHAN, L. A.; MANZOOR, N. Anti-Candida activity of geraniol involves disruption of cell membrane integrity and function. **Journal de Mycologie Médicale.**, v. 26, n. 3, p.244-254, 2016.

SHAO, J. et al. Insecticidal and α -glucosidase inhibitory activities of chemical constituents from *Viburnum fordiae* Hance. **Natural Product Research.**, p. 1-6, 2018.

SIDDIQUE, Y. H. et al. Protective effect of Geraniol on the transgenic *Drosophila* model of Parkinson's disease. **Environmental Toxicology and Pharmacology.**, v. 43, p. 225-231, 2016.

SILVA, J. M. R. **Epoxidação químico-enzimática do citrônio e β -cariofileno**. 2012. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

SILVA, R. L. **Estudo de uma nova série de O-glicosídeos 2,3-insaturados: síntese, caracterização e atividade antitumoral.** 2015. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife.

SPERANZA, B.; CORBO, M. R. Essential oils for preserving perishable foods: possibilities and limitations. In: BEVILACQUA, A.; ROSARIA, M.; SINIGAGLIA, M. (Org.). **Application of Alternative Food Preservation Technologies to Enhance Food Safety and Stability.** Xarja: Bentham Books, 2010, p. 35–57.

SRINIVASAN, S.; MURUGANATHAN, U. Antidiabetic efficacy of citronellol, a citrus monoterpene by ameliorating the hepatic key enzymes of carbohydrate metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. **Chemico-Biological Interactions.**, v. 250, p. 28-46, 2016.

SUN, G. et al. Magnetic Core-Shell Fe₃O₄@C-SO₃H as an Efficient and Renewable ‘Green Catalyst’ for the Synthesis of O-2,3-Unsaturated Glycopyranosides. **SynLett.**, v. 28, p. 347-352, 2017.

TYAGI, M. et al. Mechanochemical click reaction as a tool for making carbohydrate-based triazole-linked self-assembling materials (CTSAMs). **Carbohydrate Research.**, v. 407, p. 137-147, 2015.

VASCONCELOS, T. B. et al. β-Citronellol, an alcoholic monoterpene with inhibitory properties on the contractility of rat trachea. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research.**, v. 49, n. 2, p. 1-9, 2016.

YUAN, W.; LIU, Y.; LI, C. From the Studies of Hydration and Hydrolysis Reactions to the Discovery of a New Organocatalyst and Its Further Applications in Acetalization and Glycosylation. **Asian Journal of Organic Chemistry.**, v. 6, p. 1428-1439, 2017.

ZHANG, C. et al. Catapol downregulates vascular endothelial-cadherin expression and induces vascular hyperpermeability. **Molecular Medicine Reports.**, v. 13, n. 1, p. 373-378, 2016.