



INSTITUTO
FEDERAL
Pernambuco

SÍNTESE, AVALIAÇÃO ANTIBACTERIANA E ESTUDO DO PERFÍL FARMACOCINÉTICO, BIOATIVO E DE TOXICIDADE DO (2*R*)-3-BUTIN-2-IL 2,3,4,6-TETRA-O-ACETIL-β-D-GLICOPIRANOSÍDEO

SYNTHESIS, ANTIBACTERIAL EVALUATION AND STUDY OF THE PHARMACOKINETIC, BIOACTIVE AND TOXICITY PROFILE OF 4-(2*R*)-3-BUTYN-2-YL 2,3,4,6-TETRA-O-ACETYL-β-D-GLYCOPIRANOSIDES

Arielly P. S. Silva

apss5@discente.ifpe.edu.br

Jonh A. M. Santos

jonh.santos@barreiros.ifpe.edu.br

Wilson P. Silva

wilson.paulo@ufpe.br

RESUMO

A resistência a medicamentos contra doenças provocadas por bactérias vem aumentando cada vez mais e se tornando um crescente problema de saúde pública. Nesse aspecto, os O-glicosídeos, uma classe de moléculas derivada de carboidratos naturais, se destacam devido suas inúmeras aplicações biológicas, com destaque para a atividade antibacteriana. Dessa forma, neste trabalho foi relatado a síntese, caracterização, atividade antimicrobiana e estudo *in silico* do (2*R*)-3-butin-2-il 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosídeo. Na primeira etapa reacional, a D-glicose foi acetilada em 10 min e o produto foi obtido com um rendimento de 90%. Na sequência, a D-glicose penta-acetilada foi submetida a reação de glicosilação com o álcool (2*R*)-3-butin-2-ol, catalisada por BF₃•(OCH₃)₂, levando ao composto desejado em 4,0 h, com um rendimento de 70% e uma excelente estereosseletividade (β:α = 97:3). Os compostos sintetizados foram caracterizados por diferentes técnicas e o produto majoritário da reação de glicosilação foi determinado por Ressonância Magnética de Hidrogênio (RMN ¹H). O efeito inibitório do (2*R*)-3-butin-2-il 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosídeo frente as bactérias *S. aureus*, *S. Pyogenese*, *E. Faecalis*, *E. coli* e *K. Pneumoniae* foi avaliado através do método de microdiluição em caldo. O (2*R*)-3-butin-2-il 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosídeo se mostrou ativo frente as três cepas testadas, apresentando moderada atividade contra *E. Faecalis* (CIM: 1500 µg/mL) e *S. aureus* (CIM: 1000 µg/mL) e boa atividade em relação a *S. Pyogenese* (CIM: 500 µg/mL), *E. coli* (CIM: 500 µg/mL) e *K. Pneumoniae* (CIM: 500 µg/mL). A partir desses estudos verificou-se que o referido composto tem uma boa disponibilidade para administração por via oral, visto que não desrespeitou nenhum dos parâmetros de Lipinski e teve uma alta absorção no trato gastrointestinal.

Palavras-chave: antibiótico; carboidrato; síntese.

ABSTRACT

Resistance to drugs against diseases caused by bacteria is increasing and becoming a growing public health problem. In this regard, O-glycosides, a class of molecules derived from natural carbohydrates, stand out due to their numerous biological applications, with emphasis on antibacterial activity. Thus, this work reports the synthesis, characterization, antimicrobial activity and *in silico* study of (2R)-3-butyn-2-yl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranoside. In the first reaction step, D-glucose was acetylated in 10 min and the product was obtained in a 90% yield. Next, penta-acetylated D-glucose was subjected to a glycosylation reaction with alcohol (2R)-3-butyn-2-ol, catalyzed by $\text{BF}_3 \cdot (\text{OCH}_3)_2$, leading to the desired compound in 4.0 h, with a yield of 70% and excellent stereoselectivity ($\beta:\alpha = 97:3$). The synthesized compounds were characterized by different techniques and the major product of the glycosylation reaction was determined by Hydrogen Magnetic Resonance ($^1\text{H NMR}$). The inhibitory effect of (2R)-3-butyn-2-yl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranoside against *S. aureus*, *S. Pyogenese*, *E. Faecalis*, *E. coli* and *K. pneumoniae* was evaluated using the broth microdilution method. (2R)-3-butyn-2-yl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranoside was active against the three tested strains, showing moderate activity against *E. Faecalis* (MIC: 1500 $\mu\text{g/mL}$) and *S. aureus* (MIC: 1000 $\mu\text{g/mL}$) and good activity against *S. Pyogenesis* (MIC: 500 $\mu\text{g/mL}$), *E. coli* (MIC: 500 $\mu\text{g/mL}$) and *K. pneumoniae* (MIC: 500 $\mu\text{g/ml}$). From these studies it was verified that the referred compound has a good availability for oral administration, since it did not disrespect any of Lipinski's parameters and had a high absorption in the gastrointestinal tract.

Keywords: antibiotics; carbohydrate; synthesis.

1 INTRODUÇÃO

As bactérias são seres numerosos encontrados em diversos locais no planeta. Elas podem se hospedar no nosso organismo, não sendo prejudicial à saúde, ou podem ser causadoras de inúmeras patologias, o que causa apreensão em relação a saúde mundial devido ao número de mortes provocadas (GUIMARÃES *et al.*, 2010; SANTOS, 2004; TEIXEIRA *et al.*, 2019).

Para combate das doenças causadas pelas bactérias são usados os chamados antibióticos, que têm o objetivo de eliminar ou impedir que esses seres se multipliquem, evitando assim danos maiores. Os antibióticos são os remédios mais receitados no mundo, sendo de fácil acesso de serem encontrados. A OMS afirma que em média 50% dos antibióticos prescritos são de forma desnecessária (BARAN *et al.*, 2023; LIMA *et al.*, 2017; MELO *et al.*, 2021).

O Brasil é um dos maiores produtores de fármacos das américas e é esperado que neste ano o consumo venha a crescer, o tornando um dos maiores consumidores no ranking mundial, sendo 40% desses medicamentos vendidos de forma equivocada (TEIXEIRA *et al.*, 2019).

Uma das grandes preocupações ao sistema de saúde referentes as doenças causadas pelas bactérias, é a sua capacidade de se adaptar nos ambientes, tornando-se, muitas vezes, resistentes aos medicamentos e causando mais danos ao corpo. Alguns fatores podem contribuir para isso, sendo o uso inadequado e excessivo o

mais alarmante deles. Além de um problema de saúde pública, a resistência bacteriana tem se tornado um problema econômico, devido aos vários custos que se tem para reverter o problema (LOUREIRO *et al.*, 2016).

Frente a isso, várias pesquisas estão sendo feitas para a descoberta de novos medicamentos, sendo priorizados compostos naturais, que de forma eficiente venham a substituir estes. Uma classe de compostos, a dizer os carboidratos, tem ganhado destaque na literatura por se mostrarem promissores para a formação de novos fármacos.

Os carboidratos são a maior classe de compostos que se formam de maneira natural. Eles podem ser encontrados em alimentos e desenvolvem funções como fonte e armazenamento de energia. Em sua grande maioria pode ser representada pela fórmula $(\text{CH}_2\text{O})_n$ (POMIN; MOURÃO, 2006; SILVA; BRAIBANTE, 2021).

Esses açúcares apresentam uma estrutura bastante diversificada quando comparadas a outras classes, e são classificadas em alguns grupos, a dizer os monossacarídeos, dissacarídeos e os polissacarídeos, divergindo-se pela quantidade de açúcar combinado na molécula. A palavra *mono* compete a uma unidade, sendo assim um açúcar. Os monossacarídeos podem apresentar em sua estrutura de três a sete átomos de carbono. A união desses monossacarídeos forma os dissacarídeos e os polissacarídeos, e a diferença estereoquímica dos carbonos nos carboidratos pode apresentar propriedades físico-químicas diversas em cada molécula (OETTERER, 2016).

A glicosilação é um método utilizado para a modificação de compostos biologicamente ativos, podendo mudar as atividades farmacocinéticas deles. Quando se trata dos carboidratos, ela torna-se o mais importante método. Ela ocorre por meio de um doador glicosila e um aceptor, podendo ter a presença de um catalizador. As metodologias desenvolvidas para esse tipo de reação, foram um grande marco na química dos carboidratos. Suas reações podem ser formadas através de mecanismos distintos. Dentre os métodos para a execução dessa reação podemos citar o método de Fischer, o método de Helferich e o método de Kahne (SOUZA NETO, 2019).

Os carboidratos, por sua vez, vêm ganhando cada vez mais destaque por se apresentarem ótimos candidatos a fármacos, isso devido a sua diversidade, abundância, baixo custo e alta densidade em seus grupos funcionais. Existe um constante crescimento em relação aos estudos dos carboidratos, boa parte disso devido a suas atividades biológicas. Na literatura é possível identificar diversos estudos tratando sobre o assunto, com um rico acervo sobre suas propriedades farmacocinéticas, como a antiviral, antidiabética, antitumoral e antibacteriana (CAO *et al.*, 2022).

Frente a esses estudos da eficácia dos carboidratos, seu reconhecimento como um bom fármaco, e a necessidade da busca por novos medicamentos promissores em combate a resistência microbiana, esse trabalho teve como objetivo sintetizar, caracterizar e avaliar o perfil farmacológico a partir de estudos *in vitro* e *in silico* do (2R)-3-butin-2-il-2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glicopiranosídeo, buscando resultados quanto a sua atividade antibacteriana para um futuro candidato a fármaco.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Antibióticos e Resistência Antibacteriana

As bactérias são organismos unicelulares e podem ser encontradas em grande escala em todo o planeta. Esses microrganismos ocorrem em diversos ambientes e participam de uma enorme variedade de processos (SANTOS, 2004; TEIXEIRA *et al.*, 2019). A partir do século XIX esses microrganismos passaram a ser objetos de estudos como possíveis causadores de doenças, como pneumonia, tuberculose, cólera e febre tifoide (GUIMARÃES *et al.*, 2010).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), relatou em 2020 que cerca de 700 mil mortes são provocadas por ano por doenças bactericidas e que em meados de 2050 a expectativa é que o número expressivo de 10 milhões de pessoas morram anualmente devido a essas doenças, sendo um índice maior que o do câncer (FU *et al.*, 2023; LIMA *et al.*, 2017).

Para o combate das doenças causadas por esses microrganismos, são usados os chamados antibióticos, compostos naturais ou sintéticos, que eliminam ou impedem a multiplicação das bactérias (GUIMARÃES *et al.*, 2010). A descoberta dos antibióticos foi um grande marco na medicina, sendo esse responsável pela diminuição da mortalidade causadas pelas infecções bacterianas (BARAN *et al.*, 2023). A penicilina foi o primeiro fármaco anti-infeccioso utilizado em larga escala, o que permitiu que vários estudos sobre os antibióticos fossem realizados (GUIMARÃES *et al.*, 2010). Esses medicamentos são de fácil acesso podendo ser encontrados em diversas farmácias locais, e estão na lista de remédios mais prescritos pela medicina no decorrer desses últimos anos (BARAN *et al.*, 2023; MELO *et al.*, 2021).

O Brasil é um grande produtor de fármacos e o maior consumidor de antibióticos das Américas. Em 2018, o país obteve um aumento de 6,1%, em relação ao ano anterior, quando refere-se à produção. Esse aumento na produção, provavelmente, está associado a elevação de 10% no consumo em 2017 (TEIXEIRA *et al.*, 2019). Com a chegada da Pandemia da COVID-19, estudos têm mostrado um acréscimo nas vendas de medicamentos, passando de 12 milhões em 2019 para mais de 16 milhões em 2020, sendo os antibióticos os mais vendidos (MELO *et al.*, 2021). Segundo a OMS, cerca de 50% das prescrições dos antibióticos são consideradas desnecessárias (LIMA *et al.*, 2017).

No Brasil, dos medicamentos indicados para consumo, 40% são antibióticos e muitos deles são vendidos sem a receita médica (LIMA *et al.*, 2017; TEIXEIRA *et al.*, 2019). Para o ano de 2023 é esperado um acréscimo de 15% a 18% no consumo de medicamentos (ROCHA *et al.*, 2019), o que vai tornar o Brasil um dos principais países consumidores desse tipo de medicação, subindo três posições no ranking global, como é mostrado na Tabela 1.

Tabela 1 - Países com maior consumo de medicamentos

2013		2018		2023	
Classificação	País	Classificação	País	Classificação	País
1º	EUA	1º	EUA	1º	EUA
2º	China	2º	China	2º	China
3º	Japão	3º	Japão	3º	Japão
4º	Alemanha	4º	Alemanha	4º	Alemanha
5º	França	5º	França	5º	Brasil
6º	Itália	6º	Itália	6º	Itália
7º	Reino Unido	7º	Brasil	7º	França
8º	Brasil	8º	Reino Unido	8º	Reino Unido
9º	Espanha	9º	Espanha	9º	Índia
10º	Canadá	10º	Canadá	10º	Espanha
11º	Índia	11º	Índia	11º	Canadá
12º	Coréia do Sul	12º	Coréia do Sul	12º	Rússia
13º	Austrália	13º	Rússia	13º	Coréia do Sul
14º	Rússia	14º	Austrália	14º	Turquia
15º	México	15º	México	15º	Argentina
16º	Arábia Saudita	16º	Polônia	16º	Austrália
17º	Polônia	17º	Turquia	17º	México
18º	Bélgica	18º	Arábia Saudita	18º	Polônia
19º	Países Baixos	19º	Argentina	19º	Arábia Saudita
20º	Suíça	20º	Bélgica	20º	Vietnam

Fonte: IQVIA (2019)

Um ponto que caracteriza as bactérias são a sua capacidade de se adaptarem ao ambiente em que estão adentrando isso pode ocorrer de forma natural, afinal é uma característica delas (LOUREIRO *et al.*, 2016) o que as torna, muitas vezes, resistentes a determinados tipos de medicamentos, sendo os casos mais comuns com antimicrobianos mais utilizados, pois eles desviam do mecanismo de defesa dos medicamentos, elevando o risco de morte (BRAGA *et al.*, 2020; COSTA; SILVA JUNIOR, 2017). Apesar de ser uma característica, isso ocorre de forma natural. (RIVERÓN *et al.*, 2003).

No século passado só era possível perceber casos dessas resistências em locais hospitalares e clínicos, todavia, nos dias atuais são observados casos de bactérias resistentes em diferentes locais, aumentando o risco das pessoas que são consideradas saudáveis serem acometidas com tal situação (GUIMARÃES *et al.*, 2010). Vários fatores podem contribuir para que tal fenômeno ocorra. Dentre esses fenômenos podemos destacar o uso inadequado e excessivo desses antibióticos, tal qual sua prescrição de forma incorreta, o que leva as bactérias a se tornarem mais resistentes (BRAGA *et al.*, 2020). Muitas pessoas desconhecem o verdadeiro uso desses medicamentos e os utilizam para tratar, de forma errônea, outras doenças, como resfriados (LOUREIRO *et al.*, 2016).

Essa resistência tem se tornado uma preocupação mundial e vem ameaçando a saúde global da população, se tornando em grande escala uma ameaça a saúde humanitária (ABAVISANI *et al.*, 2023). Devido a esse problema, a medicação não tem atendido a demanda, tornando os medicamentos cada vez mais escassos para a resolução desse problema e as doenças estão cada vez mais difíceis de tratar (COSTA; SILVA JUNIOR, 2017). Além de se tratar de um problema de saúde, as resistências das bactérias têm se tornado responsável por econômicos, devido aos variados custos que se tem para a resolução, e ameaça a qualidade de vida conquistada durante anos pelos vários nichos da sociedade, devido à falta de eficácia nos tratamentos (COSTA; SILVA JUNIOR, 2017). Porém a tentativa de corrigir isso com internação prolongada ou o uso de diversos tipos de medicamentos acarreta complicações na saúde do paciente, tornando ainda mais difícil reverter o quadro (LOUREIRO *et al.*, 2016).

Pesquisas estão sendo feitas para a fabricação de novos medicamentos a partir de compostos orgânicos, visando solucionar tal problema. Os carboidratos, classe de compostos abundante na natureza, tem chamado atenção dos pesquisadores para a fabricação desses novos fármacos, devido a sua múltipla atividade farmacológica (NOGUEIRA *et al.*, 2009).

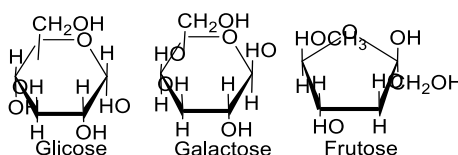
2.2 Química dos Carboidratos

Os carboidratos, também conhecidos como açúcares, sacarídeos ou glicídios, representam a maior classe de compostos que ocorrem naturalmente. Eles podem ser encontrados em alimentos, como frutas e cereais, podendo desenvolver diversas atividades biológicas nos organismos vivos, como fonte e armazenamento de energia. (POMIN; MOURÃO, 2006; SILVA; BRAIBANTE, 2021). A maior parte dessas biomoléculas podem ser representadas pela fórmula $(CH_2O)_n$, embora existam outras substâncias contendo outros átomos em sua estrutura como P, S e N. Na literatura mais recente, os carboidratos são definidos como poliídrolaldeídos e poliídrolxetonas ou substância que liberam estes compostos por hidrólise (NOGUEIRA *et al.*, 2009; SILVA *et al.*, 2008).

A maioria dos carboidratos eram encarados apenas como fonte de energia, componentes estruturais e metabolitos primários (SILVA *et al.*, 2008). Embora essa ideia tenha perdurado por bastante tempo, com os avanços da química dos carboidratos foi possível perceber as outras funções, como o reconhecimento e sinalização celular (POMIN; MOURÃO, 2006).

As estruturas dos carboidratos se apresentam mais diversificadas e variadas quando comparadas aos ácidos nucleicos e as proteínas, e eles são classificados em alguns grupos principais, a citar, monossacarídeos, dissacarídeos e polissacarídeos (SAPATA *et al.*, 2006). Esses grupos são diferenciados de acordo com a quantidade de açúcar simples combinada na molécula (SILVA *et al.*, 2008). O carboidrato mais simples é chamado de monossacarídeo e pode apresentar de três a sete átomos de carbono (C). Com a união de monossacarídeos em cadeia, formam-se os dissacarídeos e polissacarídeos (SILVA; BRAIBANTE, 2021). A sufixo *mono* se refere a apenas uma unidade, sendo assim os monossacarídeos carboidratos de apenas um açúcar (MOTA, 2022). Neste grupo, os monossacarídeos mais conhecidos são a frutose, glicose e galactose, visto na Figura 1.

Figura 1 - Estrutura da glicose, frutose, galactose

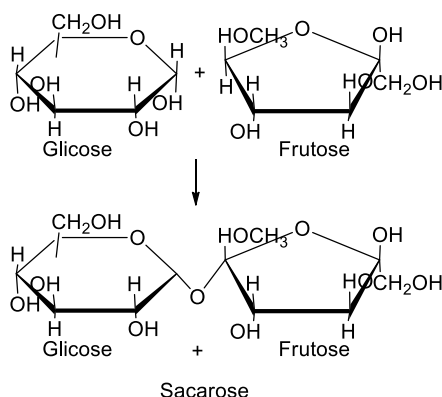


Fonte: o autor (2023)

Na estrutura da Figura 1 é possível ver que os carboidratos citados, possuem seis carbonos em sua estrutura que, o que lhes confere propriedades físico-químicas bastante diversas (SILVA; BRAIBANTE, 2021).

Os dissacarídeos consistem em dois monossacarídeos unidos por uma ligação O-glicosídica, esquematizada na Figura 2.

Figura 2 - Ligação O-glicosídica para formação da sacarose



Fonte: o autor (2023)

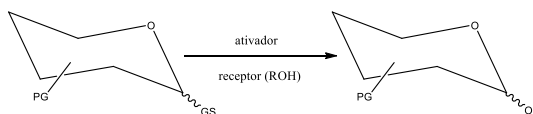
Como visto, as ligações O-glicosídicas ocorrem quando um grupo hidroxila interage com o carbono de outra molécula (MOTA, 2022). Os dissacarídeos mais comuns é a maltose (glicose + glicose), sacarose (glicose + frutose) e a lactose (glicose + galactose). Os monossacarídeos e os dissacarídeos na natureza são encontrados de maneira estável (OETTERER, 2016).

Oligossacarídeos é a junção de 3 até 10 monossacarídeos, sendo a Rafinose e a Estaquiase os maiores exemplos. Os polissacarídeos são a junção de dez monossacarídeos. Este último age como agente redutor e possui uma estrutura tridimensional. Exemplos de polissacarídeos é o amido e a celulose (MOTA, 2022; OETTERER, 2016).

2.3 Reação de Glicosilação

A glicosilação é a reação mais importante quando se trata dos carboidratos, sendo um importante método para a modificação de compostos ativos biologicamente. Através da glicosilação os compostos bioativos adquirem um caráter hidrofílico, modificando assim suas propriedades farmacocinéticas (CARVALHO, 2019). A reação de glicosilação ocorre por meio de um doador de glicosila e um acceptor, podendo ter ação de algum catalizador (SOUZA NETO *et al.*, 2020; SOUZA NETO, 2019).

Figura 3 - Reação de Glicosilação



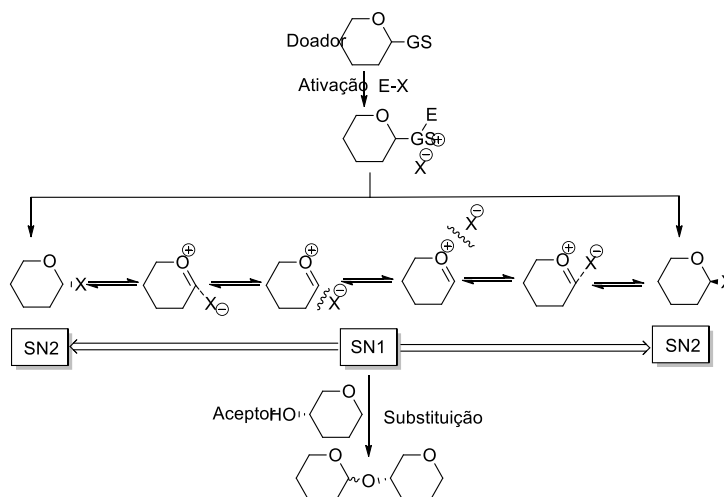
Fonte: o autor (2023)

O doador é ativado para fornecer um tipo de espécie eletrofílica, tornando-o mais susceptível ao aceptor, que será um nucleófilo, podendo ser uma molécula simples ou até mais complexa, como é o caso das proteínas. Os glicosídicos encontrados na natureza, em sua maioria, são os relacionados glicosídeo-glicona (SOUZA NETO *et al.*, 2020).

As metodologias desenvolvidas para a reação de glicosilação foram um grande marco para o avanço na química dos carboidratos, onde foi possível a agregação de novas biomoléculas através dos métodos utilizados (SOUZA NETO, 2019). A primeira ligação de Glicosídeos foi protagonizada, com sucesso, por Michael em 1879. Ele ligou um açúcar a um composto fenólico (BATISTA, 2014).

As ligações glicosídicas podem ser formadas através de mecanismos distintos. Se as ligações que irão ocorrer forem em condições ácidas, elas serão por meio do mecanismo S_N1 . Caso sejam por meios básicos, elas irão se estabelecer por meio de S_N2 (BATISTA, 2014).

Figura 4 - Mecanismo Geral da Reação de Glicosilação

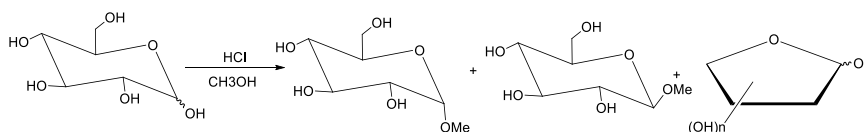


Fonte: o autor (2023)

2.3.1 Método de Fischer

Emil Fischer, 1893, adaptou o método de Michael para a sintetização de O-glicosídeos a partir de D-glicose na presença de álcool metílico. Foi adicionado também HCl até a saturação, que em pouco tempo se tornou um sólido cristalino contendo uma mistura de compostos piranosídicos e furanosídicos, além de formar os anômeros α e β (Figura 5) (SOUZA NETO, 2019). Em geral, o método de Fischer viabiliza a formação de glicosídeos a partir de um hemiacetal com álcool, e tendo um ácido de Lewis como catalizador (BATISTA, 2014).

Figura 5 - Síntese de glicosídeos pelo método de Fischer

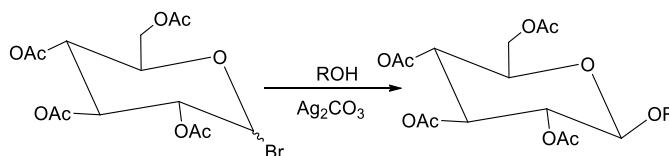


Fonte: o autor (2023)

2.3.2 Método de Köenigs-Knorr

Em 1901 foi a vez de Köenigs e Knorr modificarem a forma de produção de O-glicosídeos. Essa metodologia é uma das mais antigas e mais relatadas sobre a glicosilação e tem como característica a utilização de haletos como doadores de glicosil (MACHADO, 2011). Eles utilizaram o brometo de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glicopiranosídeo, na presença de um álcool em temperatura ambiente. A reação foi ativada devido ao excesso de carbonato de prata. O β -O-glicosídeo foi obtido com alta regioseletividade (Figura 6) (SOUZA NETO, 2019).

Figura 6 - Síntese de glicosídeos pelo método de Köenigs-Knorr

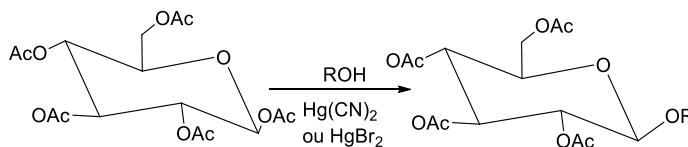


Fonte: o autor (2023)

2.3.3 Método de Helferich

Em 1926 foi a vez de Helferich e Klein apresentarem um novo método eficiente para a obtenção dos glicosídeos. Os rendimentos desse novo método se mostraram promissores, sendo maiores que 70%. A reação, neste método, é catalisada a partir de sais de mercúrio II (Figura 7).

Figura 7 - Síntese de glicosídeos pelo método de Helferich



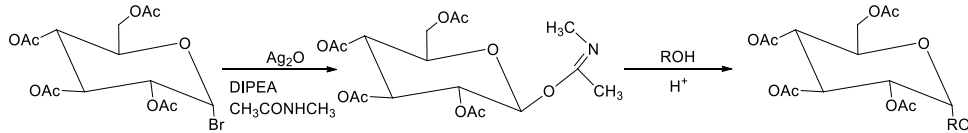
Fonte: o autor (2023)

2.3.4 Método de Sinaÿ

Em 1978, Sinaÿ publicou um estudo sobre como obteve o β -O-imidato glicosil, a partir de brometo 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glicopiranosídeo com N-metilacetamida, sendo ativado por óxido de prata e N, N-diisopropiletilamina (DIPEA). A reação realizada obteve uma seletividade alta na ligação resultante. Seus estudos

revelaram também que ao colocar uma base orgânica ocorre a formação do α -glicosídeo, já com bases inorgânicas fortes, serão obtidos β -glicosídeo (Figura 8) (SOUZA NETO, 2019).

Figura 8 - Método de Sinaÿ

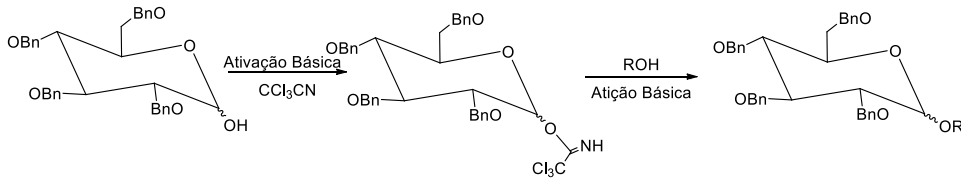


Fonte: o autor (2023)

2.3.5 Método de Schmidt

Em 1986 mais um método para obtenção de O-glicosídeos foi discutido, dessa vez por Schmidt. Ele propôs a formação desses carboidratos a partir de uma reação do 2,3,4,6 tetra-O-benzil-D-glicopiranosídeo com álcoois correspondentes. A reação foi realizada empregando uma base forte, a di-isopropilamida de lítio (LDA), com a temperatura baixa e na presença de tricloroacetona. Isso provocou um equilíbrio na reação, colocando os anômeros α - e β -tricloroacetamida glicosil em uma proporção 1:1 (Figura 9) (SOUZA NETO, 2019).

Figura 9 - Síntese de glicosídeos pelo método de Schmidt.

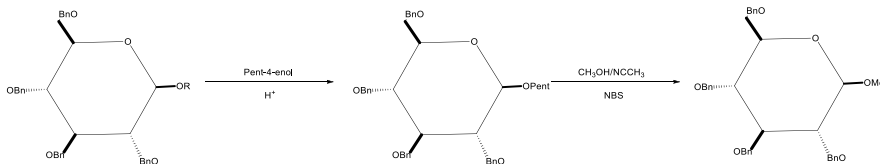


Fonte: o autor (2023)

2.3.6 Método de Garegg-Fügedi

Estudos realizados em 1986 por Fügedi e Garegg descreveram derivados de β -tio-glicopiranosídeo como doadores, frente a ácidos de Lewis em diclorometano ou acetonitrila. A proteção da hidroxila em C-2 por um grupo acila melhorou a seletividade da reação, gerando β -glicosídeo seletivamente (Figura 10) (SOUZA NETO *et al.*, 2020).

Figura 10 - Método de Garegg-Fügedi



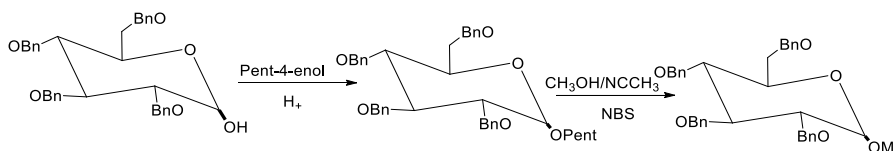
Fonte: o autor (2023)

2.3.7 Método de Fraser-Reid

Em 1988, Fraser-Reid explorou o método de reação de glicosilação de Fischer. Ele utilizou o 2,3,4,6-tetra-O-benzil-D-glicose, em meio ácido, junto com pent-4-enol, que produziu o pent-4-enil- α e β -D-glicosídeo. Este primeiro glicosídeo ficou por três horas junto ao metanol com acetonitrila e N-bromosuccinimida (NBS). O resultado

dessa junção foi uma mistura alfa e beta, numa proporção 1:3 de metil tetra-O-benzil-D-glicopiranosídeo com 87% de rendimento. Ao adicionar o perclorato de dicolidina iodada como catalisador, foi notado uma diminuição no tempo e se manteve um ótimo rendimento, sendo esse de 75% (Figura 11).

Figura 11 - Método de Fraser-Reid

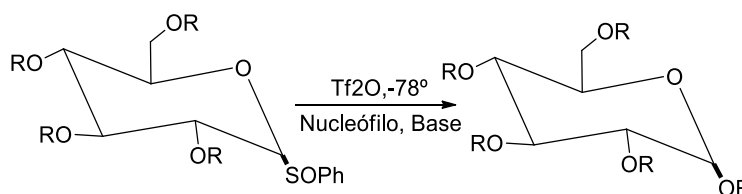


Fonte: o autor (2023)

2.3.8 Método de Kahne

Os estudos realizados por Kahne em 1989 apresentaram uma excelente β -seletividade. A reação foi realizada a partir do glicosil fenil sulfóxido de 2,3,4,6-tetra-O-pivaloil-D-glicopiranosídeo em DCM e Tf₂O (anidrido trifluorometanossulfônico). O final da reação mostrou-se de grande relevância, sendo o rendimento de 83%. No final, ele realizou uma substituição do solvente diclorometano por propanonitrila, o que ocasionou na formação da ligação β -glicosídica majoritariamente (Figura 12) (SOUZA NETO, 2019).

Figura 12 - Método de Kahne



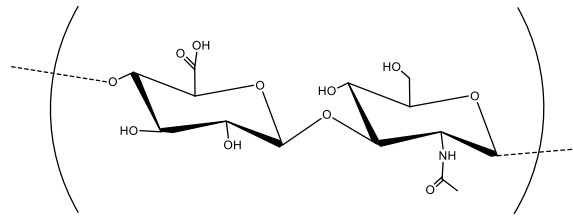
Fonte: o autor (2023)

Apesar das limitações da época, esses estudos resultaram as grandes descobertas mediante a síntese dos carboidratos, facilitando assim os estudos atuais sobre os carboidratos e a sua obtenção, além de abrir espaço para novas descobertas na área.

2.4 Aplicações Biológicas dos Glicosídeos

A mais de um século os carboidratos têm ganhado destaque no meio científico. Os carboidratos apresentam muitas vantagens na triagem de fármacos, como baixo custo, abundância, alta densidade de grupos funcionais e diversidade de estruturas moleculares (CAO *et al.*, 2022). Foram aprovados com sucesso 170 medicamentos à base de carboidratos para o mercado pelas agências Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) e a Chinese National Medical Products Administration (NMPA). Como por exemplo, podemos citar, os antibióticos estreptomicina, neomicina e gentamicina que foram descobertos em 1940; a adriamicina que é o medicamento anticancerígeno mais amplamente prescrito; o gangliosídeo GM1, uma droga desenvolvida para o derrame agudo; e o ácido hialurônico (Figura 13), polissacarídeo que tem sido empregado para o tratamento da artrite (CAO *et al.*, 2022).

Figura 13 - Ácido hialurônico

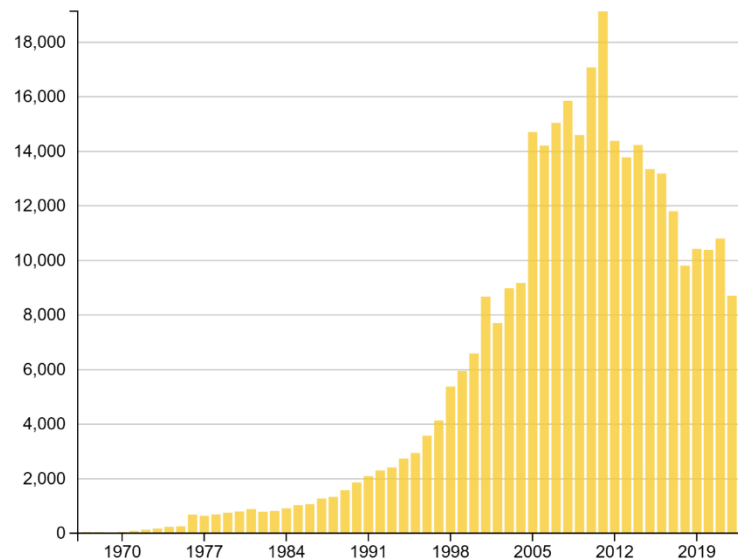


Fonte: o autor (2023)

Na literatura, ainda é reportado um vasto acervo de atividades biológicas de carboidratos frente a diversas doenças. Dentre as inúmeras atividades, destacam-se: antiprotozoário (LEITÃO *et al.*, 2004), antiviral (BARRADAS *et al.*, 2008), antifúngica (MUHIZI *et al.*, 2008), entre outras (NOGUEIRA *et al.*, 2009). Essas e outras aplicações têm impulsionado as pesquisas sobre a química dessas biomoléculas, o que pode ser comprovado pelo aumento expressivo do número de artigos publicados nos últimos anos.

Após pesquisa na plataforma Web of Science, utilizando o termo “*carbohydrate*”, foram encontrados 62.309 artigos publicados, apenas nos últimos cinco anos (Web of Science, 2022). A importância dos carboidratos é ressaltada ainda mais quando foi realizado um levantamento sobre os depósitos de patentes utilizando a palavra-chave “*carbohydrate*” no banco de dados PatentInspiration. No gráfico mostrado na Figura 14 é possível verificar o avanço da química de carboidratos em termos de inovação, uma vez que já foram registrados 331766 depósitos de patentes até o momento, sendo que cerca de 40% desse total foram desenvolvidas nos últimos 10 anos.

Figura 14 - Número de patentes publicadas sobre os carboidratos até 2023



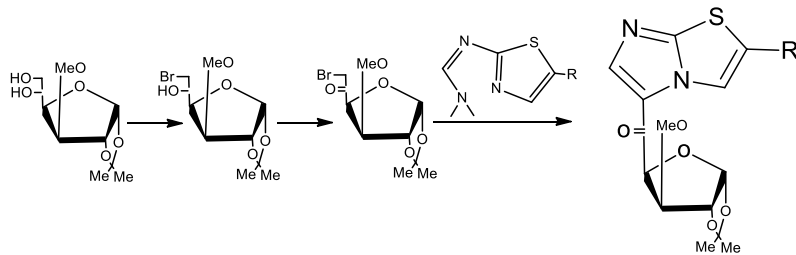
Fonte: PatentInspiration (2023)

2.4.1 Antivirais

Os antivirais são antibióticos usados no combate a doenças correspondentes a vírus em geral. Eles visam o combate a proliferação de determinado vírus no organismo e a eliminação dele, para que o parasita não cause danos maiores no ser humano. Frente a várias infecções existentes vários estudos são levantados para futuros candidatos a novos fármacos, que sejam promissores e não causem danos ao corpo (NOGUEIRA *et al.*, 2009).

Estudos realizados mostram quão satisfatórios são os resultados de alguns glicosídeos frente a infecções antivirais. Em 2008 um grupo de pesquisa relatou um estudo correspondente ao 1,3,4-oxaziazóis, 1,2,4-triazolil-3-tionas e imidazo [2,1-b] tiazóis substituídos com derivados de carboidratos e grupo halofenila (Figura 15), frente ao vírus Junin e ao vírus da dengue tipo 2. Ambos os vírus foram escolhidos por serem causadores de doenças graves nos seres humanos. Finalizado os estudos, os resultados foram promissores, apresentado concentrações pequenas para ambos os vírus (BARRADAS *et al.*, 2008).

Figura 15 - Síntese do 1,3,4-oxaziazóis, 1,2,4-triazolil-3-tionas e imidazo [2,1-b] tiazóis substituídos com derivados de carboidratos e grupo halofenila



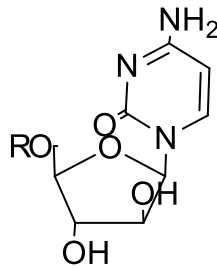
Fonte: o autor (2023)

Outro estudo promissor contra a dengue tipo 2 foi realizado através da extração da alga marinha *Cladosiphon Okamuraanus*, que é composta por partículas de carboidratos. Neste estudo foi observado uma diminuição de 20% da infecção em relação as células que haviam sido tratadas (HIDARI *et al.*, 2008).

2.4.2 Antineoplásicos

Os antineoplásicos são os medicamentos utilizados no tratamento do câncer. O maior objetivo do uso de antineoplásicos é a destruição de células cancerígenas, visando a anulação da maior quantidade possível deste. As vezes o tratamento com esse medicamento pode sofrer variação, podendo ser tratado também com radiação ou com cirurgia. Uma classe de nucleosídeos derivados de pirazol (Figura 16), ao ser estudada, apresentou atividade antitumoral contra a leucemia, câncer que afeta os seres humanos, e algumas outras células tumorais sólidas (BERGMAN *et al.*, 2003; NOGUEIRA *et al.*, 2009).

Figura 16 - Classe derivada de Pirazol



Fonte: o autor (2023)

2.4.3 Antiprotozoários

Para o combate de doenças causadas por protozoários, os chamados antiprotozoários são uma alternativa ímpar para tratar de doenças causadas por esses parasitas. A doença de chagas é uma das enfermidades causadas por esses protozoários e que em 2009 afetou cerca de 18 milhões de pessoas, colocando uma média de 25% da população da América Central e do Sul em risco de contração. Porém estudos abordando alguns derivados de carboidratos (Tabela 2) se mostraram bons em relação a desenvolvimento de novos fármacos para evitar que essa marca seja alcançada, como é o caso da glicosomal gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (gGAPDH) (NOGUEIRA *et al.*, 2009; LEITÃO *et al.*, 2004).

Tabela 2 - Derivados de carboidratos

Compound	Structure ^a	Compound	Structure ^a
1 (Chalepin)		10	
2		11	
3		12	
4		13	
5		14	
6		15	14, R =
7		16	14, R =
8		17	
9			

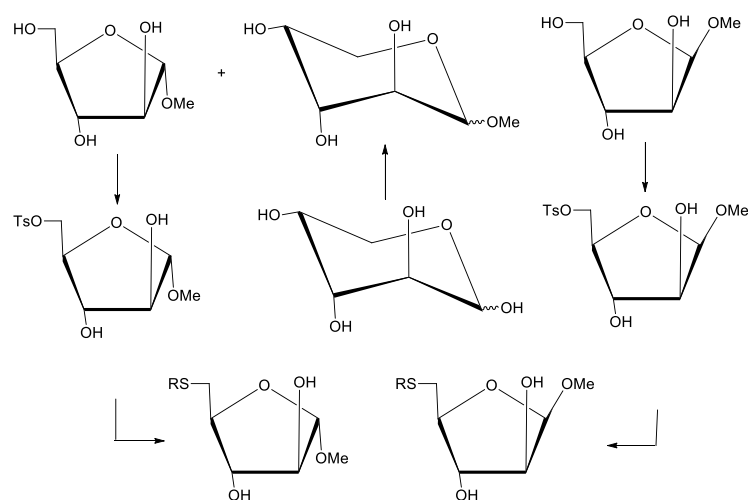
Fonte: Leitão (2004)

2.4.5 Antibacterianos

Como já citado anteriormente, os antibacterianos, ou bactericidas, são fármacos que possuem o objetivo de aplacar doenças provocadas por diferentes bactérias, sem causar danos maior ao hospedeiro que a abriga. Os glicosídeos são apresentados como bons antibacterianos em constantes estudos. Veres-Bencomo *et al.* (em 2004) realizaram estudos promissores que resultaram na primeira vacina comercial contra a *Haemophilus Influenzae*, bactéria responsável pela meningite principalmente em crianças (VERES-BENCOMO *et al.*, 2004).

Uma das doenças que causam preocupação na sociedade quando se trata de bactérias é a tuberculose. Com as atividades apresentadas pelos carboidratos, estudos foram desenvolvidos para o combate do *Mycobacterium Tuberculosis*, bactéria responsável pela doença, utilizando o 5-S-octil-5-tio- α -D-arabinofuranosídeo de metila e α 5-S-octil-5-tio- β -D-arabinofuranosídeo de metila (Figura 17), e se mostraram favoráveis a tratamentos que podem ser oferecidos (SANKI *et al.*, 2008).

Figura 17 - 5-S-octil-5-tio- α -D-arabinofuranosídeo de metila e α 5-S-octil-5-tio- β -D-arabinofuranosídeo de metila



Fonte: Sanki (2008)

3 METODOLOGIA

3.1 Materiais e equipamentos

Em geral utilizou-se reagentes e solventes na sua forma comercial, P. A., dos fornecedores *Merck*, *Aldrich*, *Vetec* e *Cinética*. Os solventes utilizados foram purificados e secos. Assim, o hexano e o acetato de etila foram destilados através de coluna de Vigreux antes do uso em coluna.

O acompanhamento das reações foi realizado através de cromatografia em camada delgada (CCD), onde foi utilizado placas prontas de sílica-gel contendo indicador fluorescente F₂₅₄. Para revelação dos compostos foi utilizado solução etanólica ácida [(EtOH/H₂SO₄) (9,5:0,5)] sob aquecimento. Para cromatografia em coluna foi utilizado sílica-gel 60 (Merck, 70 – 230 mesh) como fase estacionária e sistemas Hexano/Acetato de etila como fase fluida.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram registrados em um espectrômetro *Varian URMNS* de 400 MHz empregando o TMS com padrão interno. Os deslocamentos químicos de RMN ¹H (400 MHz) estão expressos em ppm (partes por milhão) em relação ao pico residual do CDCl₃ (7,26 ppm). Os deslocamentos químicos de RMN ¹³C (100 MHz) estão expressos em ppm em relação ao pico central do CDCl₃ (77,0 ppm). Todas as constantes de acoplamento (*J*) foram descritas em hertz (Hz). Para as medições, a concentração da amostra foi mantida em 20 mg/mL em CDCl₃ com TMS a 0,03%. A temperatura da amostra foi de 300 K. O espectro RMN ¹H foi adquirido com largura espectral igual a 5,48 kHz, 64 k pontos de dados e 16 varreduras - fornecendo resolução digital de 0,083 Hz (largura do pulso de 1H 30° = 8,5 μs). Para o espectro RMN ¹³C foi adquirido com largura espectral igual a 23,98 kHz, 32 k pontos de dados e 1024 varreduras - fornecendo resolução digital de 0,732 Hz (¹³C largura de pulso de 30° = 14,25 μs).

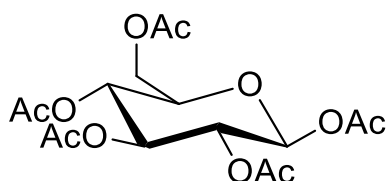
A rotação específica foi determinada em um polarímetro digital da marca JASCO® P-2000 equipado com a luz de sódio em comprimento de onda 589 nm.

Os espectros no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro de IF com transformada de Fourier no instrumento Bruker Modelo IFS66, sendo as amostras preparadas como filmes finos ou pastilhas de KBr.

Os cromatogramas foram obtidos em um cromatógrafo a gás HP5890 Série II com detector de ionização de chamas (FID) e detector de condutividade térmica (TCD).

3.2 Procedimentos Experimentais

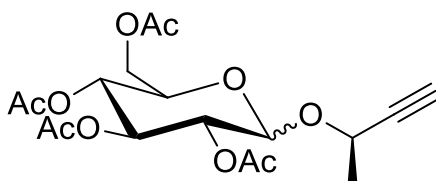
3.2.1 Síntese do 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- β -D-glicopiranosose 1



Em um balão foi preparado uma suspensão contendo 52,6 mL de anidrido acético (p.e. 140 °C) e 2,28 g de acetato de sódio. A mistura foi aquecida até o refluxo. Na solução levemente refluxada foi adicionado a D-glicose anidra (10 g, 55,6 mmol) durante 30 min. A mistura reacional foi deixada a 140 °C por 10 min e em seguida foi resfriada até temperatura ambiente. Na sequência, a reação foi extinta pela adição de gelo sob sonicação. Durante este procedimento, o composto **1** precipita. O sólido branco foi filtrado e lavado com H₂O até alcançar do pH neutro. O produto foi recristalizado com etanol.

3.2.2 Síntese do (2*R*)-3-butin-2-il 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosídeo 2

A uma solução contendo o composto **1** (1,17 g, 3,0 mmol) e diclorometano (15 mL) foi adicionado o álcool (2*R*)-3-butin-2-ol apropriado (4,5 mmol). A mistura foi resfriada a 0 °C e mantida sob atmosfera de argônio. Na sequência foi adicionado o BF₃•OMe₂ (0,256 g, 0,207 mL, 2,25 mmol) e o banho de gelo foi removido. A formação do glicosídeo **2** foi verificada por GC, uma vez que o material de partida e os produtos apresentaram o fator de retenção próximos. Após o término da reação, a mistura reacional foi lavada três vezes com uma solução saturada de NaHCO₃ e uma vez com NaCl. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação do produto foi realizada por cromatografia em coluna utilizando um sistema de solventes hexano/acetato de etila.



3.2.3 Avaliação das propriedades ADME

A análise farmacológica do composto foi baseada nos parâmetros físico-químicos e farmacocinéticos da substância. Essas propriedades foram obtidas a partir da ferramenta SwissADME (<http://www.swissadme.ch>), uma plataforma gratuita que possibilita o cálculo de diversos parâmetros importantes para a avaliação das propriedades físico-químicas e farmacocinéticas de pequenas moléculas com potencial de ser um fármaco promissor.

3.2.4 Atividade Antibacteriana

As linhagens de bactérias foram obtidas da Coleção de Microrganismos do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco (UFPEDA). Para este ensaio foram utilizadas quatro bactérias Gram-positivas: *Staphylococcus aureus* (UFPEDA 01), *Enterococcus faecalis* (UFPEDA 138) e *E. coli* (UFPEDA 224), bem como, uma bactéria Gram-negativa: *K. Pneumoniae*.

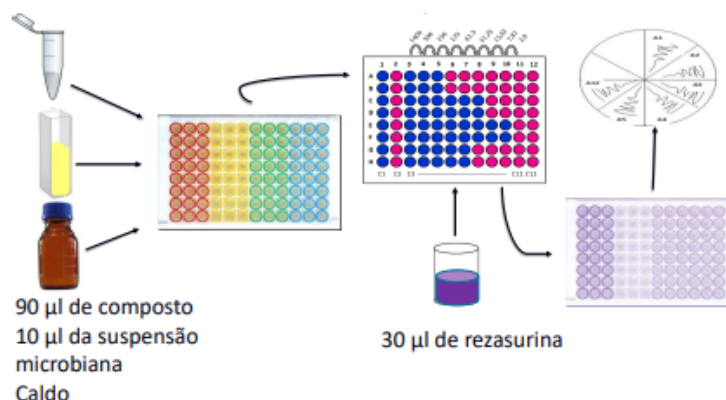
O ensaio de susceptibilidade foi realizado pela metodologia da microdiluição em caldo para determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) segundo o *National Committee for Clinical Laboratory Standards-NCCLS* (2002; 2003). A determinação da CIM foi feita em placas de 96 poços estéreis, próprias para microdiluição. Todos os ensaios foram realizados em triplicata e os mesmos repetidos duas vezes.

Inicialmente foi adicionado em cada poço 90 μL do meio Caldo Muller Hinton (CMH) e posteriormente, a partir da terceira coluna (A3), adiciona-se 90 μL do extrato na concentração de 8 mg/mL. Esta alíquota será homogeneizada e transferida para a quarta coluna (A4) e assim por diante até a décima segunda coluna (A12), que recebe o extrato na concentração de 0,015 mg/mL. Esta última alíquota (90 μL) depois de homogeneizada é descartada.

Por último, serão adicionados 10 μL da suspensão do microrganismo-teste na concentração de $1,5 \times 10^8$ UFC/mL para bactérias e $1,5 \times 10^5$ UFC/mL para leveduras, esta concentração será determinada através da comparação visual com o padrão na concentração de 0,5 na escala de Mc Farland conforme o NCCLS (2002). Logo, cada poço receberá um como volume final de 100 μL (90 μL de meio e extrato e 10 μL do microrganismo). As placas com o meio, extrato e microrganismo serão incubadas por 24 horas (37 °C) para bactérias e 48 horas (28 °C) para leveduras. Posteriormente serão adicionados 30 μL de rezasurina (0,1 mg/mL) para análise quantitativa do crescimento microbiano nos poços e determinação da atividade antimicrobiana relativa de cada diluição das amostras.

Para a determinação da CMM repica-se uma alíquota de 5 μL , das concentrações que apresentarem atividade na placa do CIM, em placas de Petri contendo AMH. Estas placas serão incubadas a 37 °C por 24 horas para bactérias e 28 °C por 48 horas para leveduras. A CMM é considerada a menor concentração do extrato onde não há crescimento celular sobre a superfície do AMH.

Figura 20 - Método de Microdiluição em Caldo



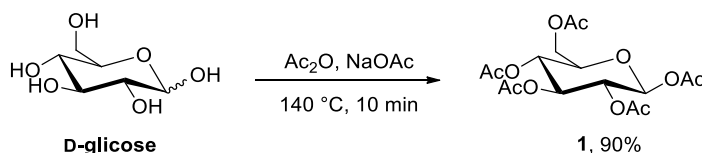
Fonte: o autor (2023)

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O trabalho foi iniciado com a síntese do composto **1**, uma vez que a reação seguinte, denominada de glicosilação, requer um doador de glicosila contendo um bom grupo de saída na posição anomérica. Embora o grupo -OAc apresente uma reatividade menor quando comparado aos haletos, imidatos e sulfóxidos, o mesmo apresenta uma série de vantagens, a citar, facilidade na preparação e estabilidade, permitindo o seu armazenamento por longos períodos de tempo, baixo custo e resistência a uma ampla gama de condições reacionais (BENNETT; GALAN, 2018).

O composto **1** foi obtido a partir da reação de acetilação da D-glicose em meio básico empregando o protocolo de Michihata et al. (2013), com algumas modificações. Assim, a reação de acetilação levou a D-glicose penta-acetilada **1** em 10 min e com um excelente rendimento de 90% (Figura 21).

Figura 21 - Síntese da D-glicose penta-acetilada **1**

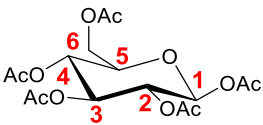


Fonte: o autor (2022)

Vale salientar que dentre as diversas metodologias descritas na literatura, o método de acetilação em meio básico empregando o acetato de sódio (NaOAc) inclui algumas vantagens, como irreversibilidade, facilidade na manipulação do reagente, alto rendimento e obtenção do produto com elevada pureza (THIMMARAJU *et al.*, 2019). De acordo com Chen *et al.* (2008), a estereosseletividade é uma outra vantagem da acetilação da D-glicose promovida por NaOAc, uma vez que leva ao anômero β majoritariamente.

Diferentes técnicas foram utilizadas para a caracterização do composto **1**, tais como: IV, RMN de ^1H e ^{13}C , rotação específica e ponto de fusão. Os dados estão sumarizados na Tabela 3.

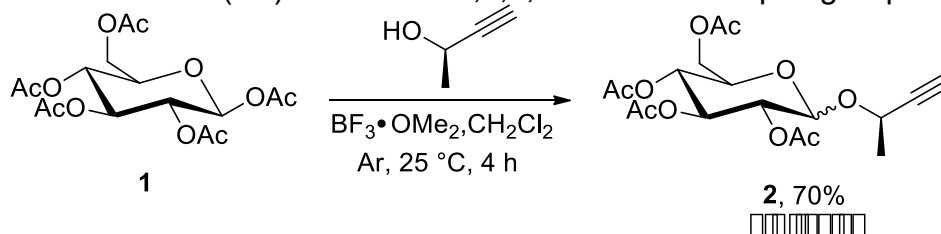
Tabela 3 - Dados espectrométricos do composto **1**

Estrutura	$[\alpha]_D^{25}$	P.F. (°C)	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)	RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)
	+ 9,54	127-128	δ 5,7 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-1), 5,24 (dd, 1H, $J = 9,6$ Hz, 9,2 Hz, H-3), 5,12 (dd, 1H, $J = 9,2$ Hz, 8,4 Hz, H-2), 5,11 (dd, 1H, $J = 10,0$ Hz, 9,6 Hz, H-4), 4,27 (dd, 1H, $J = 12,4$ Hz, 4,8 Hz, H-6), 4,10 (dd, 1H, $J = 12,4$ Hz, 2,4 Hz, H-6'), 3,83 (ddd, 1H, $J = 10,0$ Hz, 4,8 Hz, 2,4 Hz, H-5), 2,10 (s, 3H, CH_3), 2,07 (s, 3H, CH_3), 2,02 (s, 6H, 2 CH_3), 1,99 (s, 3H, CH_3).	δ 170,5; 170,0; 169,3; 169,2; 168,9; 91,7; 72,7 (2C); 70,2; 67,7; 61,4; 20,7; 20,6; 20,5 (3C).
	IV (pastilha de KBr)			
	2966, 1744, 1373, 1221, 1036, 704 cm^{-1}			

Fonte: o autor (2023)

Uma vez sintetizado o composto **1**, este foi utilizado na síntese do (2*R*)-3-butin-2-il 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosídeo **2**. Nessa etapa, o composto **1** foi submetido a uma reação de glicosilação de Fischer com o álcool (2*R*)-3-butin-2-ol. A reação foi catalisada por $\text{BF}_3 \cdot (\text{OCH}_3)_2$, solubilizada em CH_2Cl_2 , temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio. O (2*R*)-3-butin-2-il 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosídeo **2** foi obtido em um tempo de 4,0 h e um rendimento de 70% (Figura 22).

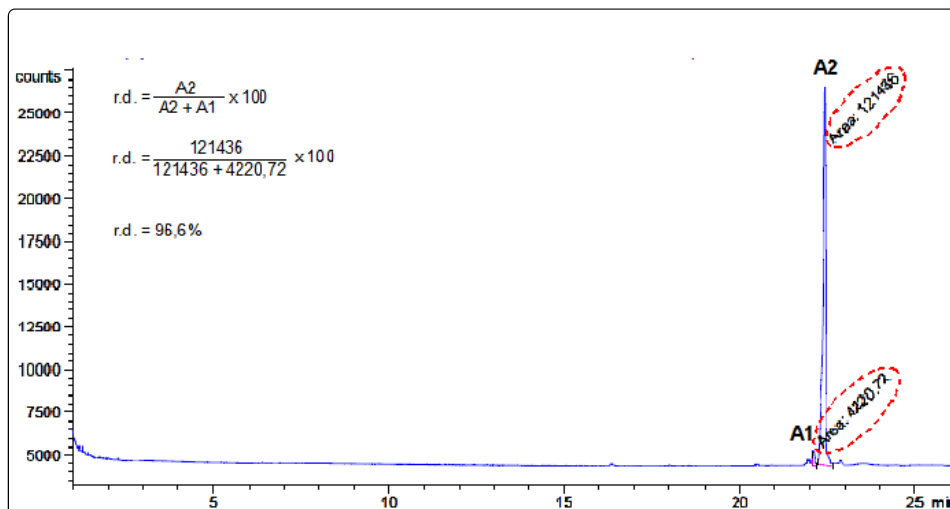
Figura 22 - Síntese do (2*R*)-3-butin-2-il 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosídeo **2**



Fonte: o autor (2023)

A partir da análise da mistura reacional, através de cromatografia gasosa, foi observado uma razão diastereomérica (r.d.) de 97:3 que demonstra a excelente estereosseletividade da reação (Figura 23). Após purificação, o produto majoritário foi obtido na forma de um óleo viscoso.

Figura 23 - Determinação da razão diastereomérica dos anômeros



Fonte: o autor (2023)

Para confirmação da estrutura do (2*R*)-3-butin-2-il 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-*D*-glicopiranosídeo **2** foram realizadas diversas técnicas espectrométricas, tais como: IV, rotação específica, RMN ¹H e RMN ¹³C, os quais estão sumarizados na Tabela 4.

Tabela 4 - Dados espectrométricos do (2*R*)-3-butin-2-il 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-*D*-glicopiranosídeo **2**

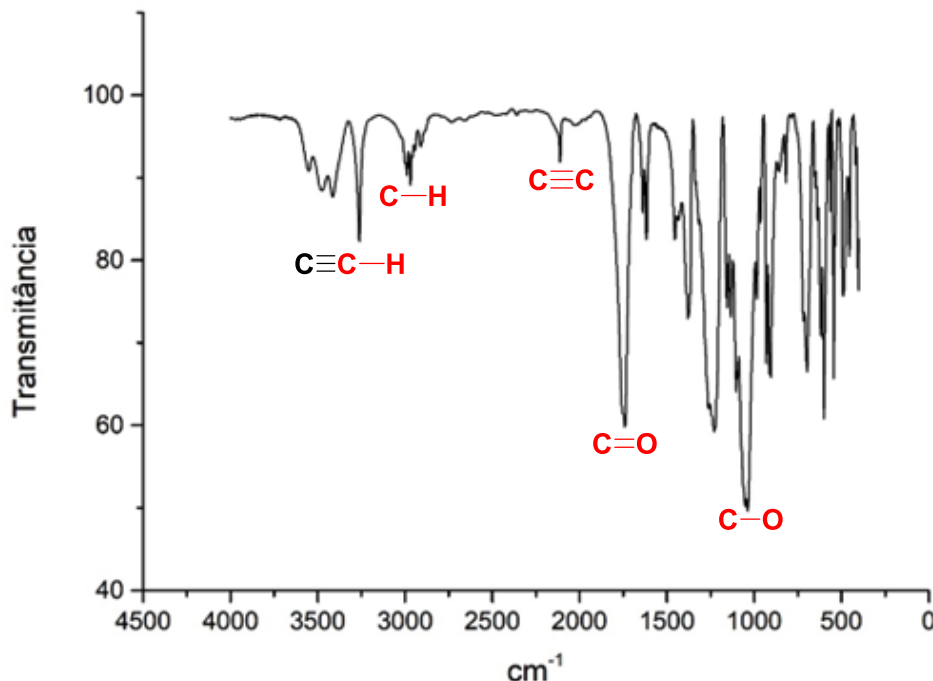
Estrutura	$[\alpha]_D^{25}$	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃)	RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃)
	+ 5,0	δ 5,23 (dd, 1H, $J = 9,8$ Hz, 9,4 Hz, H-3), 5,07 (dd, 1H, $J = 10,0$ Hz, 9,6 Hz, H-4), 4,98 (dd, 1H, $J = 9,8$ Hz, 8,2 Hz, H-2), 4,84 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-1), 4,58 (qd, 1H, $J = 6,6$ Hz, 2,0 Hz, OCH), 4,25 (dd, 1H, $J = 12,5$ Hz, 4,7 Hz, H-6), 4,13 (dd, 1H, $J = 10,2$ Hz, 2,3 Hz, H-6'), 3,71 (ddd, 1H, $J = 10,2$ Hz, 4,7 Hz, 2,4 Hz, H-5), 2,45 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, C≡CH), 2,07 (s, 3H, CH ₃), 2,04 (s, 3H, CH ₃), 2,00 (s, 3H, CH ₃), 1,99 (s, 3H, CH ₃), 1,43 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH ₃).	δ 170,6; 170,2; 169,4 (2C); 97,7; 82,2; 74,0; 72,8; 71,8; 71,0; 68,4; 63,5; 61,8; 55,9; 21,8; 20,7; 20,6 (3C).
	IV (pastilha de KBr)		
	3262, 2970, 2112, 1740, 1379, 1229, 1037, 700, 600 cm ⁻¹ cm ⁻¹		

Fonte: o autor (2023)

No espectro de infravermelho foram identificadas as bandas característica do composto **3** que incluem as deformações em 3262, 2970, 2112, 1740, 1037 cm⁻¹, referentes aos estiramentos das ligações C≡C, C–H, C≡C–H, C=O e C–O,

respectivamente. As vibrações em 3262 e 2112 cm^{-1} , que indicam a presença da ligação tripla, comprovam a conversão do material de partida no glicosídeo acetilênico (Figura 24).

Figura 24 - Espectro de IV (Patilha de KBr) do composto 2



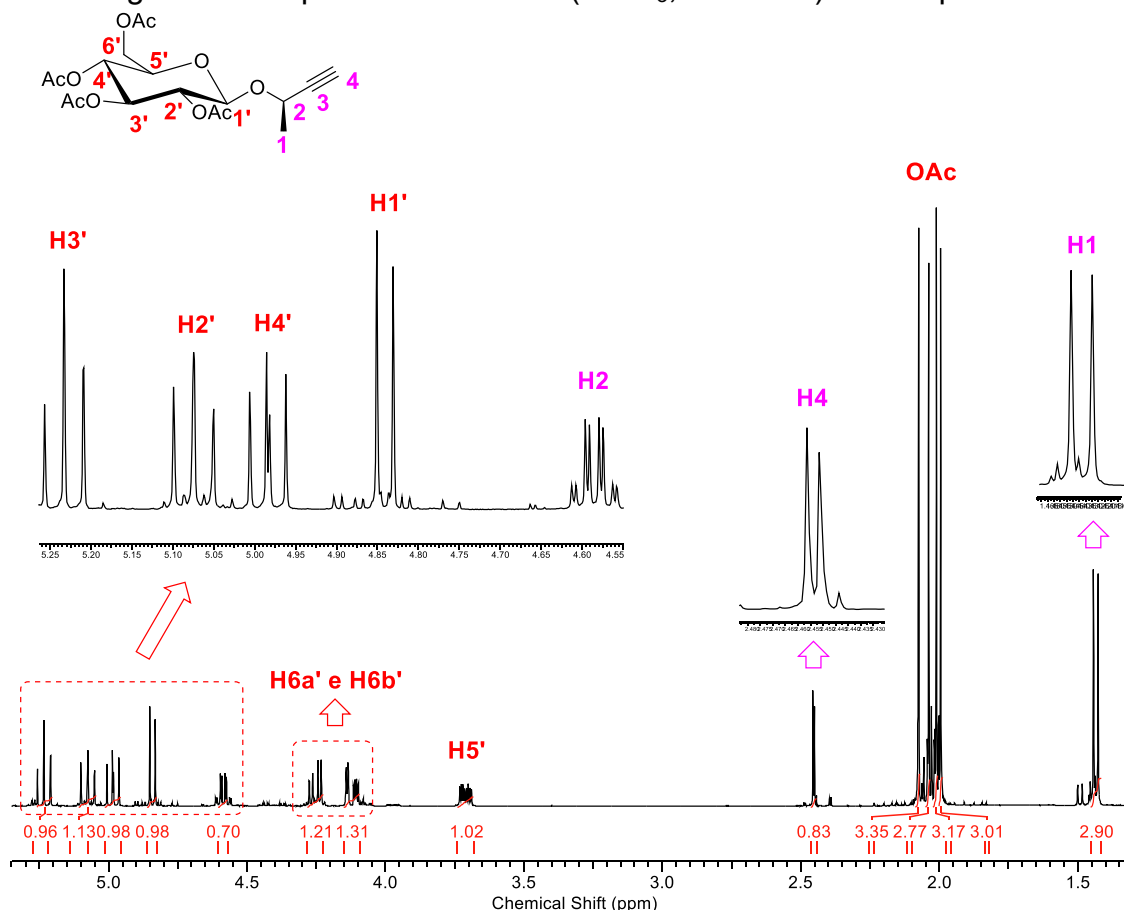
Fonte: o autor (2023)

Analisando o espectro de RMN ^1H (Figura 25), verifica-se a presença dos 24 hidrogênios da molécula, dos quais, 12 são referentes aos hidrogênios das metilas dos grupos OAc. Esses sinais podem ser encontrados na região entre δ_{H} 2,04-1,99 ppm como quatro simpletos. Com o auxílio da técnica COSY foi realizada as atribuições dos demais sinais do espectro de RMN ^1H . Os detalhes são apresentados a seguir.

- I. A aglicona ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) origina um sinal em 2,48 ppm ($^4J_{\text{H}_4-\text{H}_2} = 2,0\text{ Hz}$), atribuído ao hidrogênio acetilênico (H4), uma vez que o H4 sofre efeito anisotrópico de blindagem da ligação tripla (SILVERSTEIN *et al.*, 2005) e apresenta multiplicidade do tipo duplete devido ao acoplamento a quatro ligações com o hidrogênio metínico H2, o qual origina um sinal em 4,58 ppm que exibi uma multiplicidade quarteto de duplete devido o acoplamento com os prótons H1 ($^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 6,6\text{ Hz}$) a três ligações e com o hidrogênio H4 a quatro ligações ($^4J_{\text{H}_2-\text{H}_4} = 2,0\text{ Hz}$). Acoplamentos de longo alcance que ocorrem normalmente em sistemas aromáticos, alílicos e propargílicos, exibem baixos valores de constantes de acoplamento. Nos acoplamentos propargílicos, os valores de J variam de 2 a 4 Hz (PAVIA *et al.*, 2010). Os prótons CH_3 (H1) da aglicona aparece em campo baixo com deslocamento químico de 1,45 ppm com multiplicidade duplete devido o acoplamento com H2 ($^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 6,6\text{ Hz}$). Esses sinais reforçam a incorporação do grupamento 3-butin-2-il.
- II. O sinal em 4,84 ppm foi atribuído ao hidrogênio anomérico (H1'), uma vez que o H1' apresenta multiplicidade do tipo duplete ($^3J_{\text{H}_1'-\text{H}_2'} = 7,8\text{ Hz}$) devido o acoplamento com H2'. O hidrogênio H2' acopla com H1' e H3' gerando um sinal com multiplicidade do tipo duplete de duplete em δ_{H} 4,98 ppm ($^3J_{\text{H}_2'-\text{H}_3'} = 9,8$

- Hz, ${}^3J_{H2'-H1'} = 8,2$ Hz).
- III. O hidrogênio H3', apresenta multiplicidade do tipo duplete de duplete, pode ser observado em 5,23 ppm (${}^3J_{H3'-H2'} = 9,8$ Hz, ${}^3J_{H3'-H4'} = 9,4$ Hz).
- IV. O sinal em 5,07 ppm foi atribuído ao hidrogênio H4', o qual acopla com os hidrogênios vizinhos, H3' e H5', gerando uma multiplicidade do tipo duplete de duplete com constantes de acoplamento de ${}^3J_{H4'-H5'} = 10,0$ Hz e ${}^3J_{H4'-H3'} = 9,6$ Hz.
- V. Em 3,71 ppm foi possível verificar a presença de um sinal com multiplicidade do tipo duplete de duplete de duplete atribuído ao hidrogênio H5' que acopla com os hidrogênios H4' e os prótons diastereotópicos H6a' e H6b', implicando em três constantes de acoplamento (${}^3J_{H5'-H4'} = 10,2$ Hz; ${}^3J_{H5'-H6a'} = 4,7$ Hz; ${}^3J_{H5'-H6b'} = 2,4$ Hz).
- VI. Os hidrogênios, H6a' (${}^2J_{H6a'-H6b'} = 12,5$ Hz; ${}^3J_{H6a'-H5'} = 4,7$ Hz) e H6b' (${}^2J_{H6b'-H6a'} = 10,2$ Hz; ${}^3J_{H6b'-H5'} = 2,3$ Hz), geram dois sinais com multiplicidade duplete de duplete em 4,25 ppm e 4,13 ppm. Essa multiplicidade é observada uma vez que cada próton acopla com o vizinho H5 e devido o acoplamento geminal entre eles. O acoplamento a duas ligações é responsável pela maior constante de acoplamento.

Figura 25 - Espectro de RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **2**

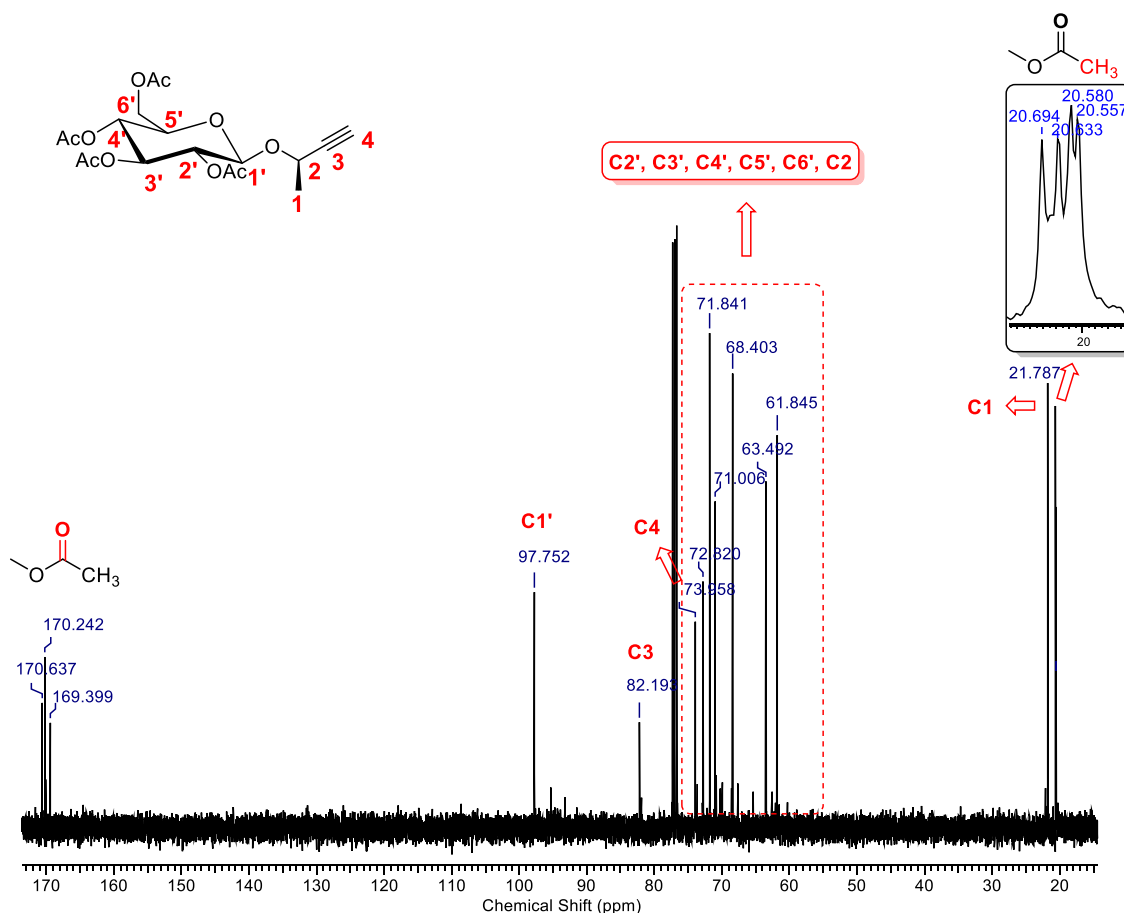


Fonte: o autor (2023)

No espectro de RMN ${}^{13}C$ foi possível verificar a presença de 18 sinais que correspondem exatamente ao número de carbonos quimicamente diferente no composto **2**. Além disso, podemos observar os sinais característicos da molécula que incluem os sinais em campo baixo na região entre 170,6-169,4 ppm que

correspondem aos carbonos carbonílicos dos grupos OAc, o sinal em 97,7 ppm atribuído ao carbono anomérico C1', os sinais em 82,2 e 73,9 ppm, característicos de carbonos *sp*, que correspondem aos carbonos acetilênicos C3 e C4, respectivamente. O sinal do carbono *sp* mais desblindado foi atribuído ao carbono C3, uma vez que os carbonos quaternários apresentam baixa intensidade devido o maior tempo de relaxação e menor NOE (Efeito Nuclear Overhauser). Os sinais em campo alto na região entre 21,8 a 20,6 são originados dos grupos metilas da molécula. Os demais sinais do composto **2** podem ser visualizados na figura 26.

Figura 26 - Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **2**

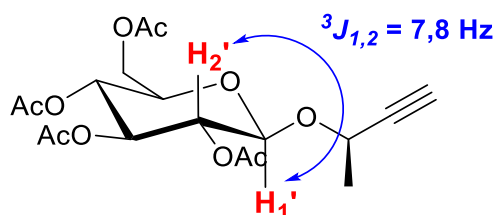


Fonte: o autor (2023)

Além disso, através do espectro de RMN ^1H foi possível confirmar o anômero β como o produto majoritário da reação de glicosilação. O sinal em 4,84 ppm com multiplicidade duplete é referente ao hidrogênio anomérico H1' e apresenta uma constante de acoplamento com H2' igual a 7,8 Hz, a qual é característica de acoplamento vicinal de hidrogênios axiais (PAVIA *et al.*, 2010), o que é condizente com a estrutura do anômero β (Figura 27).

Figura 27 - Acoplamento entre os hidrogênios H1' e H2' que comprovam a formação

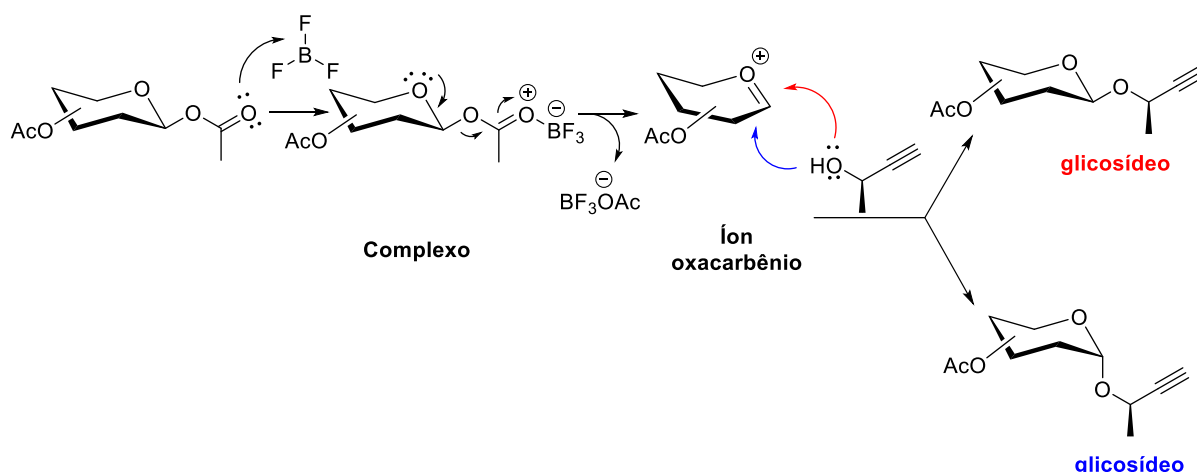
majoritária do anômero β



Fonte: o autor (2023)

Este resultado reflete o mecanismo da reação de glicosilação (Figura 28). Em um primeiro momento foi incorporado a D-glicose um bom grupo saída através da acetilação das hidroxilas, especialmente a hidroxila anomérica. A adição do promotor eletrofílico (BF_3) ativa o grupo de saída ($-\text{OAc}$) originando a formação de um complexo, que leva a formação do íon oxcarbênio em sua conformação de meia cadeira achatada. Posteriormente, ocorre o ataque nucleofílico pelo álcool acetilênico que pode ocorrer por duas vias devido a estrutura do íon oxcarbênio. O ataque pela posição equatorial leva ao β -glicosídeo, enquanto que o ataque pela posição axial origina o α -glicosídeo (DAS; MUKHOPADHYAY, 2016).

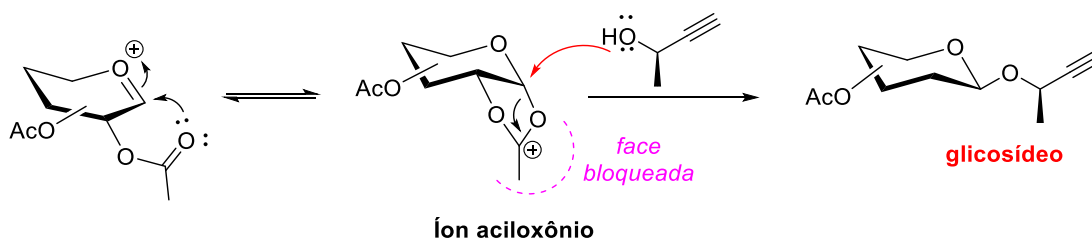
Figura 28 - Mecanismo geral para a reação de glicosilação



Fonte: o autor (2023)

A presença do grupo acetila ligado a posição C-2 controla a estereoquímica da ligação glicosídica formada. O íon oxcarbênio interage com o grupo acetila na posição C-2 (assistência anquimérica) formando um anel de cinco membros (íon aciloxônio), sendo este o principal intermediário da reação (NIGUDKAR; DEMCHENKO, 2015). Com a face inferior bloqueada, o ataque do álcool é direcionado a face superior fornecendo o anômero β com alta estereosseletividade. O anômero α é formado minoritariamente a partir do ataque a face inferior do íon oxcarbênio (Figura 29).

Figura 29 - Mecanismo geral para a formação do β -glicosídeo.

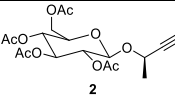


Fonte: o autor (2023)

Após a síntese e caracterização do composto **2**, foi avaliado o seu perfil farmacológico. Os métodos *in silico* se tornaram indispensáveis para o planejamento de novos fármacos, a partir deles é possível obter diversas informações sobre as substâncias sintetizadas ou que se deseja sintetizar a fim de avaliar sua potencial aplicação como um fármaco. Neste trabalho foram avaliadas as propriedades físico-químicas e farmacocinéticas do composto obtido utilizando o software SwissADME (DAIANA; MICHIELIN, 2017).

A Tabela 5 apresenta os dados físico-químicos do composto. Foram descritas as seguintes propriedades: massa molar, número de doadores de ligação de hidrogênio (nON), número de aceptores de ligação de hidrogênio (nOHNH), polaridade da superfície da molécula (TPSA), o número de ligações rotacionáveis (nrotb), LogP, as violações aos parâmetros de Lipinski e as violações dos parâmetros de Vebber.

Tabela 5 - Propriedades físico-químicas do composto **2**

Entrada	Massa molar (g/mol)	nON	nOHNH	TPSA	nrotb	LogP	Violações aos parâmetros de Lipinski.	Violações aos parâmetros de Vebber.
	400,38	0	10	123,66 Å ²	11	1,06	0	1

Fonte: o autor (2023)

A regra dos 5 de Lipinski tem sido frequentemente utilizada como parâmetro em estudos *in silico* para avaliar a biodisponibilidade de pequenas moléculas. Segundo essa regra a substância em estudo poderá ser administrada de forma oral se: 1) o peso molecular dele for menor ou igual a 500 u.m.a., 2) o coeficiente de partição octanol/água calculado (LogP) for menor ou igual a 4,15, 3) houver 5 ou menos doadores de ligação de hidrogênio (grupos OH e NH, por exemplo) e 4) existir dez ou menos aceptores de ligação de hidrogênio (N e O) (Lipinski *et al.*, 1997). O composto não violou nenhuma dessas regras, como se observa na Tabela 5.

O LogP diz respeito a lipofilicidade de uma substância, o híbrido mostrou um LogP abaixo de 5, dessa forma é uma substância lipofílica. O peso molecular também respeitou a regra dos 5, assim esses dois parâmetros mostram que a molécula terá facilidade para atravessar barreiras biológicas.

Outra regra usada para descrever substâncias com boa disponibilidade oral é o parâmetro de Vebber, segundo essa regra a substância precisa ter nrotb e TPSA

menor ou igual a 10. O valor de $nrotb$ da molécula foi superior a 10, isso significa que a molécula poderá adquirir muitas conformações distintas. O TPSA está correlacionado com o número de ligações de hidrogênio de uma molécula, os valores da maioria dos medicamentos comerciais com boa biodisponibilidade oral apresentam TPSA menor que 140 \AA^2 . Na tabela se observa que esse valor para o híbrido em questão foi de apenas $123,66 \text{ \AA}^2$. Assim, há uma violação dos parâmetros de Veber (VEBER; JOHNSON; CHENG; SMITH; WARD; KOPPLE, 2002).

Além das propriedades físico-químicas foram avaliadas as propriedades farmacocinéticas da molécula usando a mesma plataforma. Assim, foram avaliadas a absorção gastrointestinal (AGi), a penetração na barreira hematoencefálica (BHE) e dados sobre a inibição das enzimas do citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4).

Tabela 6 - Propriedades farmacocinéticas do composto **2**

Entrada	AGi	BHE	INIBI CYP1A2	INIBI CYP2C19	INIBI CYP2C9	INIBI CYP2D6	INIBI CYP3A4
 <p style="text-align: center;">2</p>	Alta	Não	Não	Não	Não	Sim	Não

Fonte: o autor (2023)

Os parâmetros farmacocinéticos descrevem parâmetros de absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos. A Tabela 6 elenca dados importantes sobre a absorção e o metabolismo do composto. A molécula mostrou ter alta absorção no trato gastrointestinal, isso revela que a substância pode ter uma boa disponibilidade para a administração por via oral. Os dados observados na Tabela 6 também mostram que o composto não pode atravessar a barreira hematoencefálica.

O metabolismo do fármaco envolve um conjunto de reações de biotransformação que geralmente modificam essas moléculas em metabólitos mais polares para que sejam eliminados na urina. O composto **2** apresentou inibição de apenas uma isoenzima, a CYP2D6, assim esse composto apresenta inibição seletiva. Dessa forma a substância sofrerá menos transformações que pode gerar a produção de subprodutos potencialmente tóxicos, uma vez que os metabólitos gerados podem levar a moléculas tóxicas.

Sendo o (2R)-3-butin-2-yl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glicopiranosídeo **2** sintetizado, caracterizado e descoberto seu perfil farmacocinético, a próxima etapa do trabalho foi avaliar sua atividade antibacteriana frente as bactérias *S. aureus* (UFPEDA 01), *S. Pyogenese* (ATCC 19615), *E. Faecalis* (UFPEDA 138), *K. Pneumoniae* e *E. coli* (UFPEDA 224) através do método de microdiluição em caldo para determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) segundo o *National Committee for Clinical Laboratory Standards-NCCLS* (2002, 2003). A CIM é a concentração mais baixa de um agente antimicrobiano que, sob condições *in vitro* estritamente controladas, inibe completamente o crescimento do organismo em poços de microdiluição detectáveis a olho nu (KOWALSKA-KROCHMAL; DUDEK-WICHER,

2021), sendo expresso, normalmente, em $\mu\text{g/mL}$. O principal benefício deste ensaio é a comparação direta da atividade antimicrobiana de antibióticos em laboratórios clínicos e de pesquisa (MASET *et al.*, 2022). Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7 - Avaliação da atividade antibacteriana do composto **2** por meio da determinação do CIM ($\mu\text{g/mL}$)

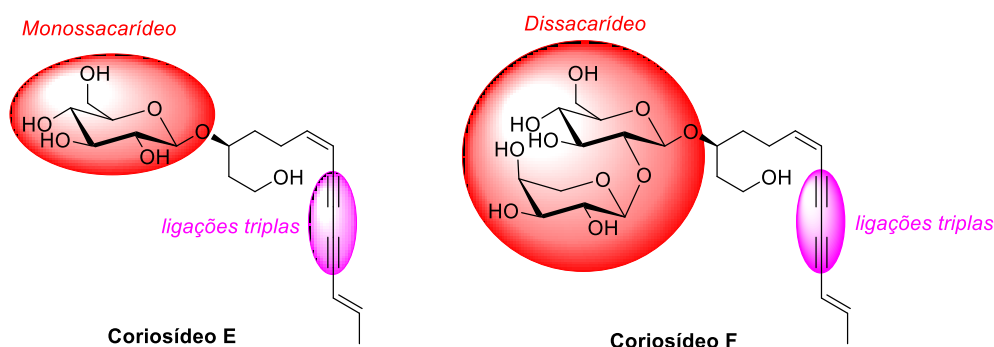
Composto	Bactérias				
	<i>S. aureus</i>	<i>S. Pyogenese</i>	<i>E. Faecalis</i>	<i>K. Pneumoniae</i>	<i>E. Coli</i>
2	1000	500	1500	500	500

Fonte: o autor (2023)

De acordo com a Tabela 7, o (2*R*)-3-butin-2-il 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosídeo **2** se mostrou ativo contra as cinco cepas testadas, sendo que o melhor resultado foi obtido frente as bactériaa *S. Pyogenese*, *K. Pneumoniae* e *E. coli* com um valor de CIM de 500 $\mu\text{g/mL}$, o que representa uma ação contra bactérias gram-positivas e gram-negativas. Segundo Morales *et al.* (2008), uma atividade antimicrobiana é considerada baixa quando se verifica valores de CIM acima de 1500 $\mu\text{g/mL}$, uma atividade moderada para concentrações na faixa de 500-1500 $\mu\text{g/mL}$ e uma boa atividade quando temos uma faixa de 50-500 $\mu\text{g/mL}$. Dessa forma, é possível aferir que o composto **2** apresentou uma atividade moderada contra as cepas *S. aureus* e *E. Faecalis* e uma boa atividade frente a *S. Pyogenese* *K. Pneumoniae* e *E. coli*.

Na literatura, diversos relatos da atividade antibacteriana de glicosídeos contendo uma ou mais ligações triplas em sua estrutura têm sido reportados. Baixos valores de CIM foram obtidos pelos glicosídeos poliacetilênicos, denominados de coreosídeo E e coreosídeo F (Figura 30), contra diferentes cepas patogênicas de bactérias e fungos, com destaque para o resultado apresentado pelo coreosídeo E, que frente as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Bacillus anthracis* apresentou potente atividade com valores de MIC de 10,3 $\mu\text{g/mL}$ e 6,8 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente (GUO *et al.*, 2017).

Figura 30 - Glicosídeos contendo ligações triplas com atividade antimicrobiana



Fonte: a Autor (2023)

5 CONCLUSÃO

Com base no que foi apresentado, com o constante crescimento da resistência

bacteriana e a necessidade de novos fármacos, sendo os carboidratos bons candidatos a esses medicamentos devido a suas características e seu vasto perfil farmacocinético, a síntese do composto (2*R*)-3-butin-2-il 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-*D*-glicopiranosídeo **2**, a partir da reação de glicosilação pelo método de Fischer, sendo a *D*-glicose penta-acetilada **1** o doador glicosila e o álcool (2*R*)-3-butin-2-ol o aceptor, tendo a presença do BF₃ como catalisador, mostrou-se promissora e com um bom rendimento de 70%. O composto **1** utilizado na sintetização do composto **2**, foi obtido com excelente rendimento de 90%, por meio da reação de acetilação. Através de diferentes técnicas espectrométricas como IV, RMN ¹H e ¹³C, foi confirmado a formação do composto desejado, sendo possível verificar as bandas que caracterizam o composto. Além disso, foi possível observar por meio do espectro de RMN ¹H o anômero β como o produto majoritário da reação de glicosilação, sendo resultado assim do mecanismo da reação de glicosilação, como o ataque do álcool na região equatorial, visto que a região axial estava com sua fase bloqueada, devido ao íon oxacarbênio. A atividade bacteriana mostrou-se positiva frente as cinco cepas testadas com o composto **2**, tendo bons resultados para as bactérias *S. Pyogenese*, *K. Pneumoniae* e *E. coli* e resultados moderados para as bactérias *S. aureus* e *E. Faecalis*, sendo observados pelo método de microdiluição em caldo para verificação da CIM, sendo esperançosa para futuros estudos.

REFERÊNCIAS

ABAVISANI, A.; KHAYAMI, R.; HOSEINZADEH, M.; KODORI, M.; KESHARWANI, P.; SAHEBKAR, A. CRISPR-Cas system as a promising player against bacterial infection and antibiotic resistance. **Drug Resistance Updates**. Nova Iorque: Elsevier v. 68, p. 1-18, 2023.

BARRADAS, J. S.; ERREA, M. I.; D'ACCORSO, N. B.; SEPÚLVEDA, C. S.; TALARICO, L. B.; DAMONTE, E. B. Synthesis and antiviral activity of azoles obtained from carbohydrates. **Carbohydrate Research**. Buenos Aires: Elsevier v. 343, n. 14, p.2468-2474, 2008.

BARAN, A.; KWIATKOWSKA, A.; POCKI, L. Antibiotics and bacterial resistance: a short story of an endless arms race. **International Journal of Molecular Sciences**. Basel: MDPI. v. 24, p. 1-34, 2023.

BATISTA, D. A. D. Investigação da glicosilação de fenóis catalisada por montmorillonite K-10. Dissertação (Mestrado em Química), **Universidade de Lisboa**, 2014.

BENNETT, C. S.; GALAN, M. C. Methods for 2-deoxyglycoside synthesis. **Chemical Reviews**. American Chemical Society, [s /] v. 118, n. 17, p. 7931–7985, 2018.

BERGMAN, A. M.; KUIPER, C. M.; VOORN, D. A.; COMIJIN, E. M.; MYHREN, F.; SANDVOLD, M. L.; HENDRIKS, H. R.; PETERS, G. J. Antiproliferative activity and mechanism of action of fatty acid derivatives of arabinofuranosylcytosine in leukemia and solid tumor cell lines. **Biochemical Pharmacology**, Purmerend: Elsevier v. 67, 2003.

BRAGA, N. S. M.; TENÓRIO, A. G.; SILVA, C. B. V.; OLIVEIRA, E. R.; PIRES, L. L. S.; SANTOS, A. F. Ação Antibacteriana e composição fenólica do óleo essencial dos

frutos de schinus terebinthifolius raddi frente a patógenos multirresistentes. **Rev. Virtual Quim.**, Maceió: SBQ. v. 12, n. 5, p. 1057-1065, 2020.

CAO, C.; LI, J.; SHENG, Y.; REN, Y.; YASIN, A.; ZZHANG, K. Advances in Hyaluronic acid for biomedical applications. **National Library of Medicine**, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology [s l]*, 2022.

CARVALHO, P. H. O. Glicosilação regioseletiva da hesperetina catalisada por *cunninghamella echinulate* ATCC 9277, em biorreator. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), **Universidade Federal de Goiás**, 2019.

CHEN, L.; ZHANG, J.; SHI, C.; WANG, X.; ZHANG, B.; TANG, J. Vinyl acetate and sodium carbonate as a fast and efficient catalyst for per-O-acetylation of monosaccharides. **Journal of Chemical Research**, SAGE [s l], n. 7, p. 380-382, 2008.

COSTA, A. L. P.; SOUZA JUNIOR, A. C. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e saúde pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica**, Macapá: Estação Científica v. 7, n. 2, p. 45-57, 2017.

DAIANA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Science Rep. Nature Portfolio [s l]**. v. 7, p. 42717, 2017.

DAS, R.; MUKHOPADHYAY, B. Chemical O-Glycosylations: An Overview. **ChemistryOpen**. Wiley Online Library [s l]. v. 5, n. 5, p. 401–433, 2016

FU, Y.; KALPANA, S.; LAKSHMI, A.; LIN, W.; WANG, H.; WANG Y. Antibiotic resistance diagnosis in ESKAPE pathogens: a review on proteomic perspective. **Diagnostics**, Basel: MDPI. v. 13, n.1014, 2023.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Quim. Nova**, Ribeirão Preto: Scielo. v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.

GUO, J.; WANG, A.; YANG, K.; DING, H.; HU, Y.; YANG, Y.; XIN, Z. Isolation, characterization and antimicrobial activities of polyacetylene glycosides from *Coreopsis tinctoria* Nutt. **Phytochemistry**, Elsevier [s l]. v. 136, p. 65–69, 2017.

HIDARI, K. I. P. J.; TAKAHASHI, N.; ARIHARA, M.; NAGAOKA, M.; SUZUKI, T. Structure and anti-dengue virus activity of sulfated polysaccharide from a marine alga. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, Elsevier [s l]. v. 376, n. 14, 2008.

KOWALSKA-KROCHMAL B, DUDEK-WICHER R. The minimum inhibitory concentration of antibiotics: methods, interpretation, clinical relevance. **Pathogens**, Basel: MDPI. v. 10, n. 2, p. 1-21, 2021.

LEITÃO, A.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G.; PUPO, M. T.; MARCHI, A. A.; VIEIRA, P. C.; SILVA, M. F. G. F.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, M. C. B. V.; SÁ, M. M.; MORAES,

V. R. S.; MONTANARI, C. A. Structure–activity relationships of novel inhibitors of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, Elsevier [s.l.]. v. 14, p. 2199-2204, 2004.

LIMA, C. C.; BENJAMIN, S. C. C.; SANTOS, R. F. S. Mecanismo de resistencia bacteriana frente aos fármacos: uma revisão. **Cuidarte Enfermagem**, Biblioteca Virtual em Saúde [s.l.]. v 11, n. 1, p. 105-113, 2017.

LIPINSKI, Christopher A.; LOMBARDO, Franco; DOMINY, Beryl W.; FEENEY, Paul J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Elsevier [s.l.]. v. 23, n. 1-3, p. 3-25, jan. 1997.

LOUREIRO, R. J.; ROQUE, F.; RODRIGUES, A. T.; HERDEIRO, M. T.; RAMALHEIRA, E. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, Aveiro: Elsevier. v. 34, n. 1, p.77-84, 2016.

MACHADO, V. R. Semi-síntese de derivados glicosilados de dihidrocucurbitacina B, isolada de *Wilbrandia ebracteata* Cogn. Dissertação (Mestrado em Farmácia) **Universidade Federal de Santa Catarina**, 2011.

MASET, R. G.; HAPESHI, A.; HALL, S.; DALGLIESH, R. M.; HARRISON, F.; PERRIER, S. Evaluation of the antimicrobial activity in host-mimicking media and *in vivo* toxicity of antimicrobial polymers as functional mimics of AMPs. **Act. Appl. Mater. Interfaces**. American Chemical Society, [s.l.]. v. 14, n. 29, p. 32855-32868, 2022.

MELO, J. R. R.; DUARTE, E. C.; MORAES, M. V.; FLECK, K.; ARRAIS, P. S. D. Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. **Caderno de Saúde Pública**. Scielo [s.l.]. v. 37, n. 4, 2021.

MICHIHATA, N.; KANEKO, Y.; KASAI, Y.; TANIGAWA, K.; HIROKANE, T.; HIGASA, S.; YAMADA, H. High-Yield total synthesis of (-)-Strictinin through intramolecular coupling of gallates. **The Journal of Organic Chemistry**. American Chemical Society, [s.l.]. v. 78, n. 9, p. 4319–4328, c2013.

MOTA, A. A. R. Carboidratos: entendendo e desenhando estes compostos, Centro Universitário Aparecido dos Santos. **UNICEPLAC**. Gana, 2022.

MUHIZI, T.; VÉRONIQUE, C.; GRELIER, S. Síntese e avaliação de N-alquil- β -d-glucosilaminas no crescimento de dois fungos lenhosos, *Coriolus versicolor* e *Paria placenta*. **Carbohydrate Research**. Elsevier, [s.l.]. v. 343, n. 14, 2008.

SOUZA NETO, P. R. Métodos de O-Glicosilação e suas aplicações na síntese de moléculas bioativas. Dissertação (Licenciatura em Química). **Universidade Federal Rural de Pernambuco**, 2019.

SOUZA NETO, P. R.; GUIMARÃES, B. M.; FREITAS, J. J. R.; OLIVEIRA, R. N.; FILHO, J.R.F. Desenvolvimento nos métodos de glicosilação: uma chave para acessar

suas aplicações na síntese de moléculas bioativas. **Quim. Nova**. Scielo: São Paulo. v. 44, n. 4, 432-459, 2021.

NIGUDKAR, S. S.; DEMCHENKO, A. V. Stereocontrolled 1,2-cis glycosylation as the driving force of progress in synthetic carbohydrate chemistry. **Chemical Science**. The Royal Society of Chemistry [s l]. v. 6, p. 2687-2704, 2015.

NOGUEIRA, C. M.; PARMANHAM, B. R.; FARIAS, P. P.; CORRÊA, A. G. A importância crescente dos carboidratos em química medicinal. **Rev. Virtual Quim.**, São Paulo: SBQ. v. 1, n. 2, p. 149-159, 2009.

OETTERER, M. Mono e dissacarídeos- propriedades dos açúcares. **Universidade de São Paulo**. São Paulo: Escola Superior de Agricultura, 2016.

PAVIA, D. L.; LAMPAM, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. Espectroscopia de Massa. **Introdução à espectroscopia**. 1 ed. Cengage Learning [s l], 2010.

POMIN, V. H.; MOURÃO, P. A. S. Carboidratos. **Ciência Hoje**, Bioquímica [s l]. v. 39, n. 233, p.24-31, 2006.

RIVERÓN, F. F.; HERNÁNDEZ, J.L.; MATINEZ, L. M. P.; BETARTE, C. M. Resistência bacteriana. **Rev. Cubana Med. Milit.** Havana: Hospital Militar Central Dr. Luis Díaz Soto. v. 32, n. 1, p.44-48, 2003.

ROCHA, A. C. L.; KLIGERMAN, D. C.; OLIVEIRA, J. L. M. Panorama da pesquisa sobre tratamento e reuso de efluentes da indústria de antibióticos. **Fundação Oswaldo Cruz**. Rio de Janeiro: Scielo. v. 43, n. 3, 165-180, 2019.

SANKI, A. K.; BOUCAU, J.; SRIVASTAVA, P.; ADAMS, S. S.; RONNING, D. R.; SUCHECK, S. J. Synthesis of methyl 5-S-alkyl-5-thio-D-arabinofuranosides and evaluation of their antimycobacterial activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Elsevier, [s l]. v. 16, p. 5672-5682, 2008.

SANTOS, N. Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Contexto Enfermagem**, Florianópolis: Scielo. v. 13, v. 1, p. 64-70, 2004.

SAPATA, K. B.; FAYH, A. P. T.; OLIVEIRA, A. R. Efeitos do consumo prévio de carboidratos sobre a resposta glicêmica e desempenho. **Rev. Bras Med. Esporte**, São Paulo: Scielo. v. 12, n. 4, p. 189-194, 2006.

SILVA, J. A. S.; BRAIBANTE, M. E. F. Oficina temática carboidratos, utilizando os três momentos pedagógicos como estratégia didática para a aprendizagem de química. **Góndola, Enseñanza y Aprendizaje de las Ciencias**, [s l]. v. 16, n. 3, p. 622-635, 2021.

SILVA, A. L.; MIRANDA, G. D. F.; LIBERALI, R. A influência dos carboidratos antes, durante e após-treinos de alta intensidade. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**. São Paulo: RBNE. v. 2, n. 10, p. 211-224, 2008.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J.; BRYCE D. L. Identification of organic compounds. **New York: College of Environmental Science and Forestry.** American Chemical Society [s l] 2005.

TEIXEIRA, A. R.; FIGUEIREDO, A. F. C.; FRANÇA, R. F. Resistência bacteriana relacionada ao uso indiscriminado de antibióticos. **Revista Saúde em Foco, UNIFIA [s l].** v.1, n. 11, p. 853-875, 2019.

THIMMARAJU, N.; MOHAMED SHAMSHUDDIN, S. Z.; PRATAP, S. R.; SHYAM PRASAD, K. Effective synthesis of novel O-acetylated compounds over ZrO₂-Al₂O₃ solid acid. **Arabian Journal of Chemistry**, Arábia Saudita: Elsevier v. 12, n. 8, p. 1860-1869, 2019.

VEBER, Daniel F.; JOHNSON, Stephen R.; CHENG, Hung-Yuan; SMITH, Brian R.; WARD, Keith W.; KOPPLE, Kenneth D. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **Journal Of Medicinal Chemistry.** American Chemical Society [s l]. v. 45, n. 12, p. 2615-2623, 2002.

VEREZ-BENCOMO, V.; FERNÁNDEZ-SANTANA, V.; HARDY, E.; TOLEDO, M. E.; RODRÍGUEZ, M. C.; HEYNNINGNEZZ, L.; RODRIGUEZ, A.; BALLY, A.; HERRERA, L.; IZQUIERDO, M.; VILLAR, A.; VALDÉS, Y.; COSME, K.; DELER, M. L.; MONTANE, M.; GARCIA, E.; RAMOS, A.; AGUILAR, A.; MEDINA, E.; TORAÑO, G.; SOSSA, I.; HERNANDEZ, I.; MARTÍNEZ, R.; MUZACHIO, A.; CARMENATES, A.; COSTA, L.; CARDOSO, F.; CAMPA, C.; DIAZ, M.; ROY, R. A Synthetic conjugate polysaccharide vaccine against haemophilus influenzae Type b. **Science. AAAS [s l].** v. 305, p. 321-325, 2004.