

# SÍNTESE DE ÉSTERES AROMÁTICOS MONO, BI E TRIDENTADOS VIA METODOLOGIA VERDE E AVALIAÇÕES BIOLÓGICAS<sup>1</sup>

## MONO, BI AND TRIDENTATE AROMATIC ESTERS SYNTHESIS VIA GREEN CHEMISTRY METHODOLOGY AND BIOLOGICAL TESTS

Juliana Sasaki Ijiri<sup>2</sup>, Maria Fernanda Lamounier dos Santos<sup>3</sup>,  
Jair Marques Junior<sup>4</sup>, Wagner Batista dos Santos<sup>5</sup> e Claudemir Batalini<sup>6</sup>

### RESUMO

Sínteses orgânicas ecologicamente conscientes são desejadas por obterem os mesmos produtos resultantes das reações tradicionais, principalmente quando são mais rápidas, contam com reagentes menos tóxicos e economizam recursos, pois gastam menos energia elétrica e evitam as altas temperaturas clássicas. Para isso, os 12 Princípios da Química Verde foram aplicados em laboratórios e indústrias químicas e farmacêuticas. Três ésteres foram sintetizados de forma rápida e limpa, utilizando três produtos orgânicos naturais disponíveis no laboratório LAPQUÍM-UFMT-Araguaia, pela esterificação Schotten-Baumann. Em sequência, as moléculas dos reagentes e produtos foram caracterizadas físico-quimicamente e tiveram suas habilidades biológicas testadas.

**Palavras-chave:** produtos naturais, esterificação de Schotten-Baumann, síntese orgânica, química verde, sustentabilidade.

### ABSTRACT

*Environmentally conscious organic syntheses are desired because they yield the same products as traditional reactions, especially when they are faster, involve less toxic reagents, and save resources by consuming less electrical energy and avoiding high classical temperatures. To achieve this, the 12 Principles of Green Chemistry have been applied in chemical and pharmaceutical laboratories and industries. Three esters were synthesized quickly and cleanly, using three natural organic products available in the LAPQUÍM-UFMT-Araguaia laboratory, through Schotten-Baumann esterification. Subsequently, the molecules of the reagents and products were physicochemically characterized, and their biological activities were tested.*

**Keywords:** natural products, Schotten-Baumann esterification, organic synthesis, green chemistry, sustainability.

<sup>1</sup> Projeto de Iniciação Científica e Trabalho de Conclusão de Curso.

<sup>2</sup> Acadêmica de Bacharelado em Farmácia - Universidade Federal de Mato Grosso - UFMT/CUA. E-mail: juliana.ijiri@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0770-0819>

<sup>3</sup> Acadêmica de Bacharelado em Farmácia - Universidade Federal de Mato Grosso - UFMT/CUA. E-mail: mf093717@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2413-8627>

<sup>4</sup> Mestre em Ciências de Materiais - Universidade Federal de Mato Grosso - UFMT/CUA. E-mail: jairmarquesjunior@yahoo.com.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0949-1139>

<sup>5</sup> Professor doutor - Curso de Química Licenciatura - Universidade Federal de Mato Grosso - UFMT/CUA. E-mail: wbsantos32@yahoo.com.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0090-2162>

<sup>6</sup> Professor doutor (orientador) - Curso de Química Licenciatura - Universidade Federal de Mato Grosso - UFMT/CUA. E-mail: pirapotimao@msn.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5915-0850>

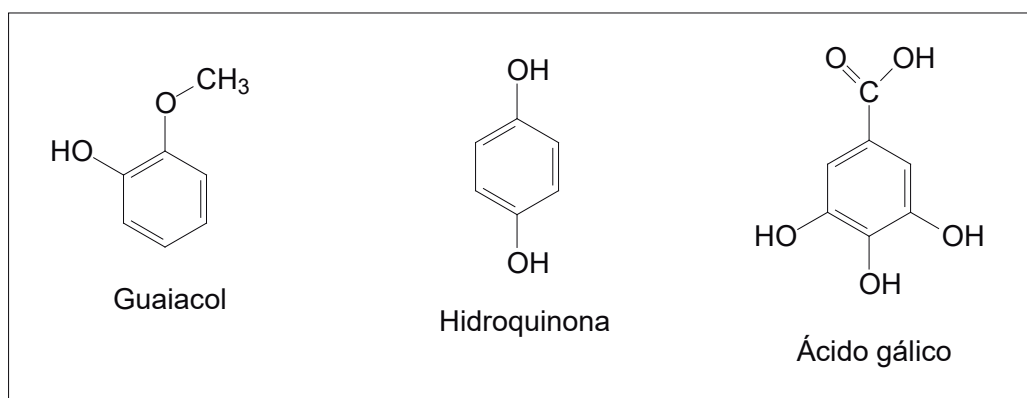
## INTRODUÇÃO

A pesquisa e suas descobertas trazem inovação e tecnologia a produções em massa, sendo promissoras quando promovem a economia de tempo, recursos financeiros e de matéria prima, atributos primordiais às indústrias em geral, em especial à Farmacêutica e Química. Compostos fenólicos são estruturas conhecidas por conter um ou mais anéis aromáticos ligados a grupos hidroxila, frequentemente produtos naturais resultantes de metabolismo secundário de vegetais. Estas moléculas naturais apresentam instigantes atividades biológicas, tais como: ação antioxidante, anti-inflamatória, antialérgica, antitumoral, antiplaquetária, antitrombótica, entre outras (RIBEIRO, 2011), tornando-as potenciais candidatas a novos fármacos.

Apresentada na década de 90, a Química Verde é uma corrente proposta pelos pesquisadores Paul Anastas e John Warner que, composta por doze princípios, objetivam alcançar resultados e produtos iguais às metodologias clássicas, porém com abordagem sustentável pautada em três grandes vertentes de sustentabilidade: social, ambiental e econômica (CUNHA, 2014), eles são: prevenção de resíduos ao final dos processos, economia de átomos, uso de compostos menos tóxicos, desenvolvimento de produtos seguros, redução de substâncias auxiliares, aumento de eficiência energética, emprego de matérias primas renováveis, evitar a formação de subprodutos, potencialização do processo catalítico, preferência por produtos biodegradáveis, acompanhamento simultâneo para a prevenção da poluição e processos químicos mais seguros para a prevenção de acidentes (CUNHA, 2014).

Os materiais de partida selecionados para a geração dos ésteres foram três produtos naturais: guaiacol, hidroquinona e ácido gálico (Figura 1), que são moléculas de diferentes complexidades, capazes de gerar substituições mono, bi e tridentadas, fenólicas, o que indica alto potencial antioxidante, são produtos naturais e compostos que já se encontravam disponíveis em nossos laboratórios de pesquisa - LAPQUÍM/UFMT/CUA.

**Figura 1** - Fórmula estrutural dos materiais de partida guaiacol, hidroquinona e ácido gálico.



Fonte: Os autores.

Devido a geração de novos compostos, terão características próprias e, por isso, deve-se avaliar a toxicidade os produtos, que pode ser realizada através da exposição dos mesmos frente a larvas de *Artemia salina*.

O ensaio de toxicidade com *Artemia salina* é um teste rápido, de baixo custo, eficiente e que requer uma pequena quantidade de amostra (2,0 a 20,0 mg). A simplicidade desse teste, que não requer métodos assépticos, nem equipamentos especiais, favorece sua utilização rotineira, podendo ser desenvolvido no próprio laboratório. *Artemia salina* é o nome científico de uma espécie de microcrustáceo que vive em lagos de água salgada e salinas de todo o mundo, um animal adaptada à sobrevivência em salinidades entre 3,5 e 70% (SILVA; JUNIOR; BATALINI, 2021).

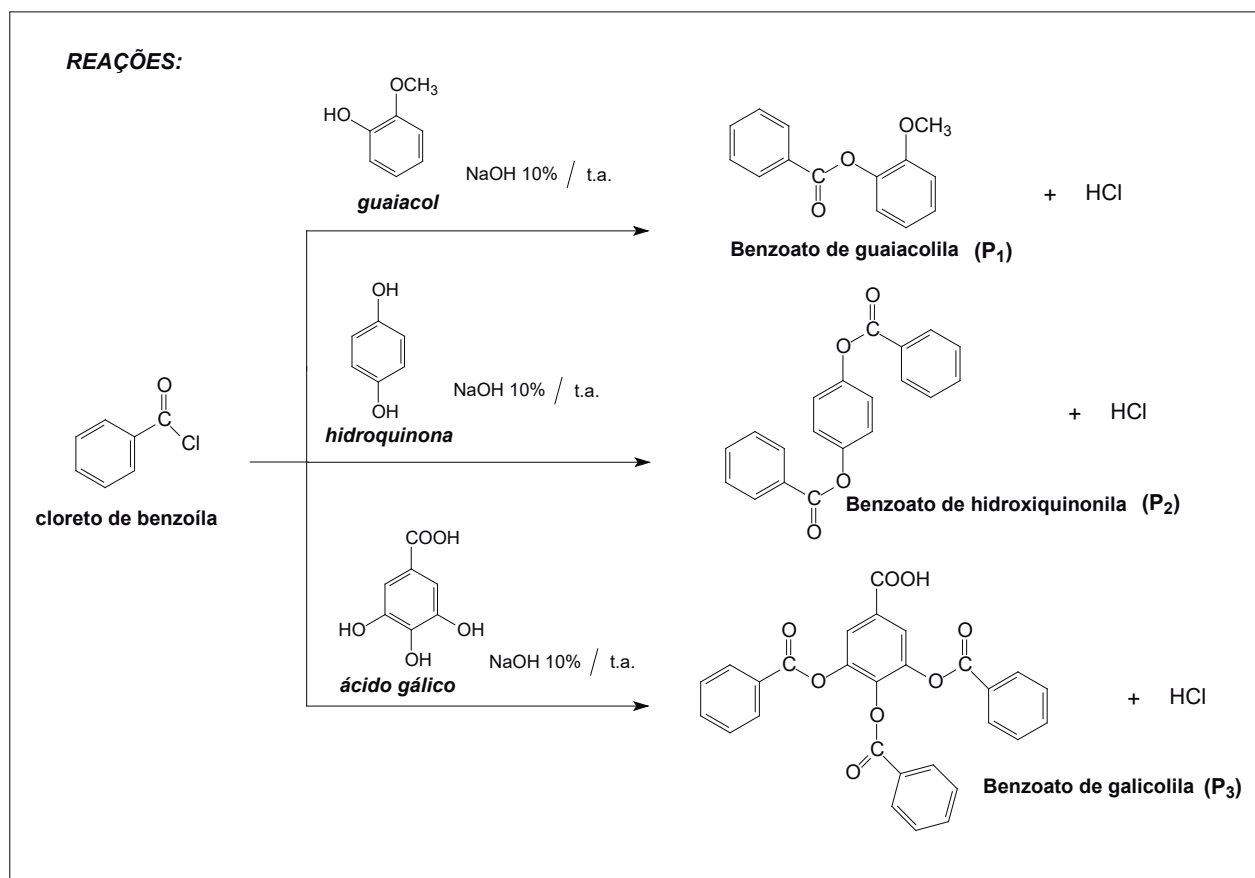
Em harmonia com o conceito de Química Verde, a reação de esterificação de Schotten-Baumann gera a obtenção dos mesmos produtos da reação clássica, de Fischer, porém com vantagens mais sustentáveis, tais como: Fischer ocorre em meio com elevadas temperaturas, refluxo, catalisadores ácidos fortes e geração de resíduo não aproveitável resultante do sistema reacional (FERREIRA, 2022), enquanto a de Schotten-Baumann ocorre em temperatura ambiente, meio aquoso e sem o uso de reagentes fortes e nocivos ao manipulador e ao meio ambiente, com economias e maior agilidade (CINTRA *et al.*, 2022). Por este método sustentável, reage-se cloreto de benzoíla com uma substância fenólica de interesse, com um catalisador brando, sob temperatura ambiente.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### SÍNTESE DE ÉSTERES POLIAROMÁTICOS

As sínteses (Figura 2) foram conduzidas pela reação de esterificação de Schotten-Baumann. Inicialmente, em um Erlenmeyer de 250,0 mL, foram suspensos 12,0 mmols dos compostos de partida guaiacol, hidroquinona e ácido gálico, separadamente, em 100,0 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio (NaOH) a 10% (m/v), à temperatura ambiente e sob agitação com barra magnética, após 20 minutos, 60,0 mmols de cloreto de benzoíla foram adicionados à solução. As reações foram mantidas por mais 40 minutos sob as mesmas condições e os sólidos resultantes foram filtrados em funil de Büchner, lavados várias vezes com água destilada e os cristais secos em estufa a cerca de 40°C por cerca de três dias.

Figura 2 - Representação da esterificação dos materiais de partida naturais por Schotten-Baumann e os respectivos produtos.



Fonte: Os autores.

## CARACTERIZAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS

A caracterização das três substâncias foi realizada inicialmente por ponto de fusão, manualmente, através de um tubo contendo óleo de silicone, termômetro analógico e por meio de Cromatografia em Camada Delgada (CCD), com os solventes de eluição clorofórmio e clorofórmio-metanol (8:2), observando-se as manchas em cristais de iodo e/ou lâmpada de ultravioleta-visível. Em seguida, os valores de fator de retenção ( $F_R$ ) de cada substância foram calculados na placa cromatográfica pela seguinte equação:

$$FR = \frac{\text{distância da origem até o centro da mancha da substância (em cm)}}{\text{distância da origem até onde correu o solvente (em cm)}}$$

A caracterização das substâncias também contou com o apoio do próprio Instituto - UFMT/ CUA, por Espectroscopia no Infravermelho - aparelho com transformada de Fourier, modelo Perkin Elmer Spectrometer 100, resolução de  $4 \text{ cm}^{-1}$ , na região compreendida entre  $4000\text{-}600 \text{ cm}^{-1}$ .

## AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE QUALITATIVA

Os produtos foram analisados quanto à ação antioxidante, por CCD (Cromatografia em Camada Delgada), usando rutina (P.A. - Sigma Aldrich) como padrão positivo de comparação. As placas foram eluídas em solvente clorofórmio e clorofórmio-metanol (8:2), devidamente escolhidos para as análises e após secagem das placas, sendo observadas em câmara de ultravioleta-visível e, em seguida, nebulizadas com solução  $0,4 \text{ mmol.L}^{-1}$  do radical DPPH em MeOH, para observação do aparecimento de manchas amarelas sob o fundo de coloração púrpura, indicativo de possível atividade antioxidante (SOUSA *et al.*, 2007).

## AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TÓXICO

A avaliação da atividade tóxica de foi realizada frente às larvas de *Artemia salina* Leach (Figura 3), seguindo-se procedimentos de Meyer *et al.* (1982), com algumas modificações, além de outras literaturas de apoio (SORGELOOS; VAN DER WIELEN; PERSOONE, 1978; PARRA *et al.*, 2001; POUR; SASIDHARAN, 2011; BATALINI *et al.*, 2020).

**Figura 3** - imagem microscópica de *Artemia salina*.



Fonte: Hlasek (2023).

Para a obtenção das larvas de *Artemia salina*, ovos foram mantidos em uma solução aquosa de sal marinho  $0,037 \text{ g.mL}^{-1}$  (p/v), com pH ajustado para 7,0 (pela adição de solução de NaOH  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ), sob aeração e iluminação constante com uma lâmpada de 40 W ( $28^\circ\text{C}$ ) por 24 horas para a eclosão dos mesmos.

Em seguida, preparou-se uma solução de concentração  $5,0 \text{ mg.mL}^{-1}$ , a partir da diluição de 50,0 mg de cada substância em etanol. Desta solução padrão transferiu-se 25,0  $\mu\text{L}$ , 50,0  $\mu\text{L}$ , 100,0  $\mu\text{L}$ , 300,0  $\mu\text{L}$ , 500,0  $\mu\text{L}$ , 700,0  $\mu\text{L}$ , 1000,0  $\mu\text{L}$ , 1300,0  $\mu\text{L}$ , 1600,0  $\mu\text{L}$ , 2000,0  $\mu\text{L}$  para tubos de ensaio, que foram levados à estufa a  $50^\circ\text{C}$  até evaporação total do solvente, cujo procedimento foi realizado em triplicata. Após a evaporação total do solvente, acrescentou-se 3,0 mL da solução salina, 10 larvas de

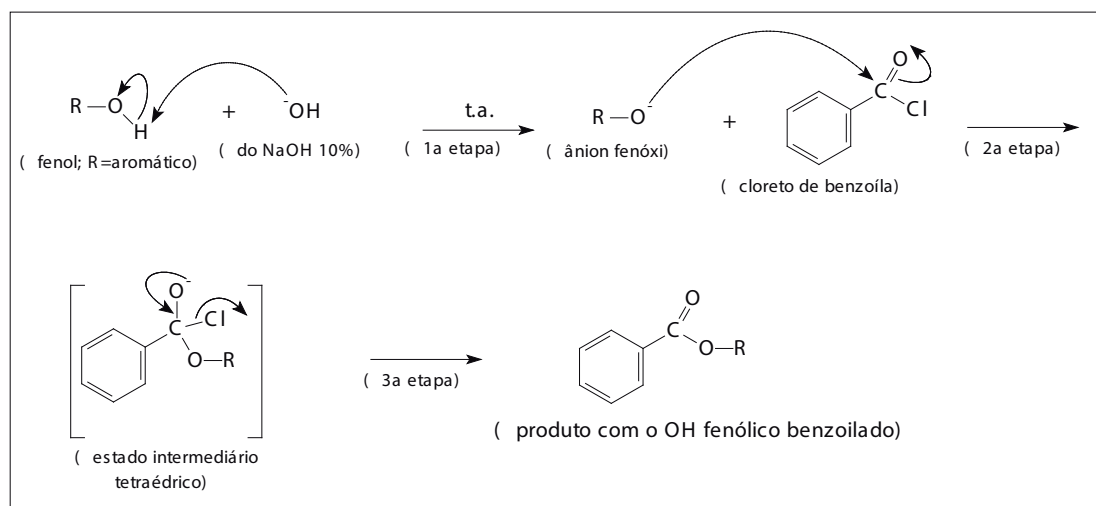
*Artemia salina* Leach e foi completado o volume do tubo de ensaio com a adição de solução salina até 5,0 mL, obtendo as concentrações finais nos tubos de 25,0  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 50,0  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 100,0  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 300,0  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 500,0  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 700,0  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 1000,0  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 1300,0  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 1600,0  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 2000,0  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , respectivamente. O tubo controle foi preparado contendo somente 50,0  $\mu\text{L}$  de DMSO P.A. e o volume completado com solução salina até 5,0 mL. Decorridos 24 horas de exposição aos solutos, realizou-se a contagem do número de larvas sobreviventes, sendo consideradas mortas aquelas larvas que permaneceram imóveis por mais de 10 segundos após agitação branda dos tubos. Ao final, foi feito o cálculo da concentração letal média ( $CL_{50}$ ) das três substâncias sintetizadas a partir das dez concentrações estudadas, utilizando o programa Statplus 2008 (LHULLIER; HORTA; FALKENBERG, 2006).

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

### PROPOSTA MECANÍSTICA PARA AS REAÇÕES

A Figura 4 demonstra o mecanismo de reação proposto para as sínteses dos ésteres desta pesquisa  $P_1$ ,  $P_2$  e  $P_3$ . Na primeira etapa, o meio básico ( $\text{NaOH}_{\text{aq}}$  a 10%) favorece a desprotonação da amina de partida, gerando um ânion de éster. Seguindo mecanismo  $\text{SN}_2$  (substituição nucleofílica bimolecular), o ânion de éster é fortemente básico para atacar a carbonila do cloreto de benzoíla, na segunda etapa, gerando um intermediário iônico com carbono  $\text{sp}^3$  tetraédrico, cuja estabilidade é intermediária. A terceira e última etapa é o do restabelecimento da carbonila, com retorno a um carbono de hibridização  $\text{sp}^2$  estabilizado, mediante a saída do grupo fortemente eletronegativo cloro, formando assim o produto orgânico amida aromática (adaptado de CINTRA *et al.*, 2022).

Figura 4 - Etapas do mecanismo de reação proposto para as sínteses.



Fonte: Cintra *et al.* (2022).

## CARACTERÍSTICAS DOS PRODUTOS PÓS-SÍNTESES

Os resultados das sínteses, com as devidas pesagens brutas após secagem, rendimentos brutos, pontos de fusão e aspectos sensoriais, visível e olfativo, se encontram na tabela 1.

**Tabela 1** - dados das sínteses dos ésteres de produtos naturais.

Produto sintetizado	Estado físico	Coloração	Ponto de fusão (°C)	Peso bruto dos produtos (g)	Rendimento (%)
Guaiacol (MP <sub>1</sub> )	Líquido	Âmbar	28 (lit.) 28 (exp.)	-	-
Benzoato de guaiacolila (P <sub>1</sub> )	Sólido	Branca	54-56	1,31	47,9
Hidroquinona (MP <sub>2</sub> )	Sólido	Rosada	170-172 (lit.) 170 (exp.)	-	-
Benzoato de hidroquinonila (P <sub>2</sub> )	Sólido	Branca	155-158	3,30	86,6
Ácido gálico (MP <sub>3</sub> )	Sólido	Branco	250 (lit.) 225 (exp.)	-	-
Benzoato de galicolila (P <sub>3</sub> )	Sólido	Bege claro	120	2,44	42,3

(lit.) = literatura; (exp.) = experimental Fonte: Os autores.

(MP) = material de partida; (P) = produto

A tabela 2 mostra os resultados de caracterização dos materiais de partida e dos produtos quanto aos fatores de retenção ( $F_R$ ) provenientes do teste de Cromatografia em Camada Delgada (CCD) em dois solventes, clorofórmio ( $\text{CHCl}_3$ ) e clorofórmio-metanol ( $\text{CHCl}_3$ -MeOH, na proporção de 8:2).

**Tabela 2** - Fatores de retenção ( $F_R$ ) das substâncias materiais de partida e produtos em dois solventes clorofórmio puro e clorofórmio-metanol (8:2).

Solventes	Substâncias	Guaiacol (MP <sub>1</sub> )	Benzoato de guaiacolila (P <sub>1</sub> )	Hidroquinona (MP <sub>2</sub> )	Benzoato de hidroquinonila (P <sub>2</sub> )	Ácido gálico (MP <sub>3</sub> )	Benzoato de galicolila (P <sub>3</sub> )
Clorofórmio ( $\text{CHCl}_3$ )		0,53	0,56	0,02	0,48	0,01	0,08
Clorofórmio-metanol ( $\text{CHCl}_3$ -MeOH) (8:2)		0,93	1,0	0,73	0,83	0,33	0,73

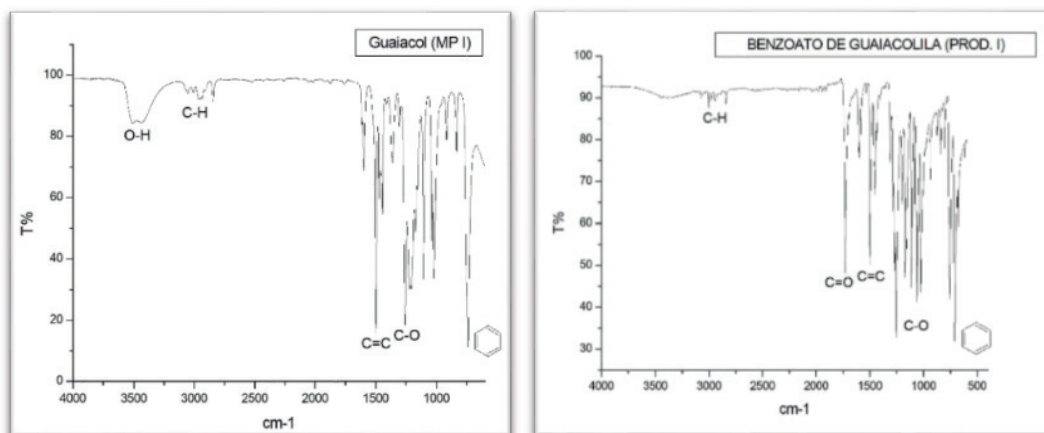
Fonte: Os autores.

## CARACTERIZAÇÃO POR ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO

Nas Figuras 5 a 10 encontram-se os espectros de infravermelho dos materiais de partida e dos ésteres sintetizados.

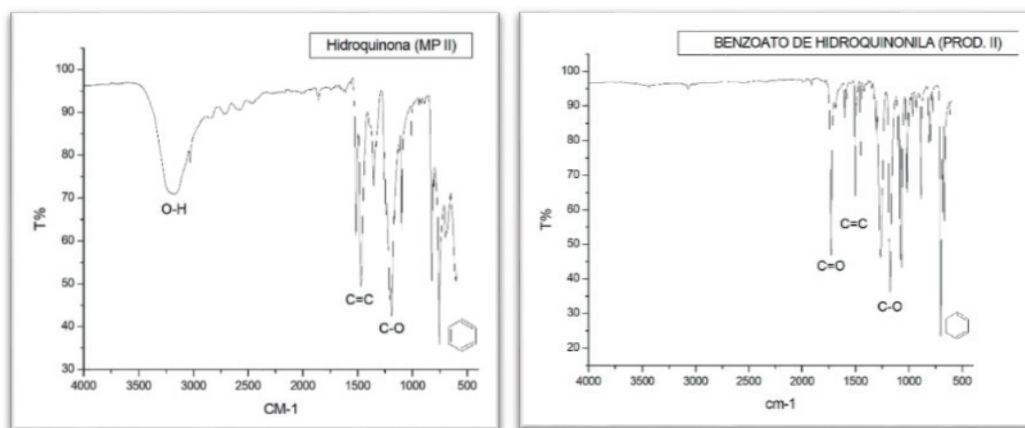


Figuras 5 e 6 - Espectro de infravermelho do material de partida I (à esquerda) e do produto I (à direita).



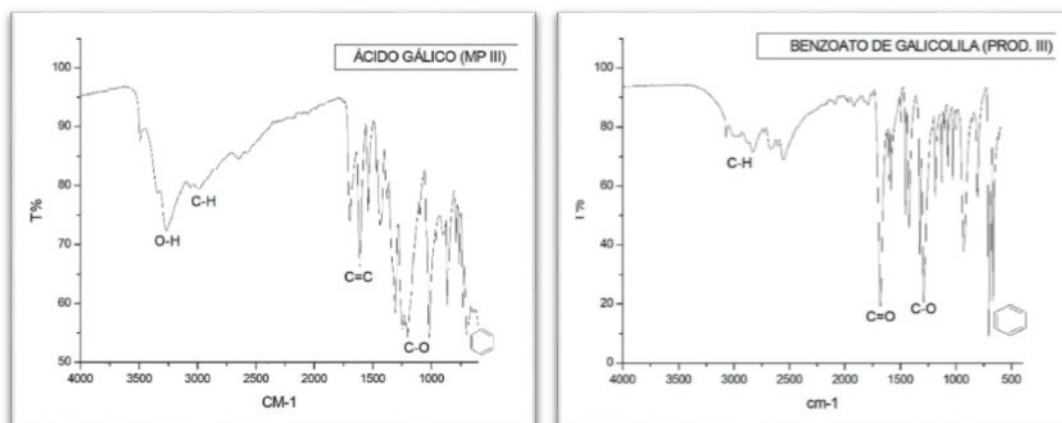
Fonte: Os autores.

Figuras 7 e 8 - Espectro de infravermelho do material de partida II (à esquerda) e do produto II (à direita).



Fonte: Os autores.

Figuras 9 e 10 - Espectro de infravermelho do material de partida III (à esquerda) e do produto III (à direita).



Fonte: Os autores.

Diante da interpretação dos gráficos de espectroscopia na faixa de radiação infravermelha, temos os estiramentos característicos das moléculas-produto esperadas resultante das sínteses



que realizamos. Dentre eles, os estiramentos identificados, em ordem decrescente foram: de 3200 a 3600  $\text{cm}^{-1}$  da ligação O-H, 1710 a 1760  $\text{cm}^{-1}$  da ligação C=O, 1645 a 1675  $\text{cm}^{-1}$  da ligação C=C, de 1050 a 1300  $\text{cm}^{-1}$  da ligação C-O e o estiramento de 710 a 900  $\text{cm}^{-1}$  do anel benzênico aromático, ligações intramoleculares estas e funções orgânicas típicas de ésteres aromáticos; desta maneira, as absorções observadas são indicativos de que os produtos desejados foram obtidos.

## AVALIAÇÃO QUALITATIVA DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DAS SUBSTÂNCIAS

A investigação qualitativa preliminar da atividade antioxidante dos materiais de partida e das substâncias  $P_1$ ,  $P_2$  e  $P_3$ , por meio de Cromatografia de Camada Delgada, usando rutina como padrão positivo de comparação, em que borrifou-se a solução 0,4  $\text{mmol.L}^{-1}$  do radical DPPH em metanol, para a observação do aparecimento de manchas amarelas sob o fundo de coloração roxa.

**Tabela 3** - Resultados obtidos do teste de avaliação qualitativa de atividade antioxidante dos materiais de partida e produtos do estudo.

Substâncias avaliadas	Atividade antioxidante
Guaiacol ( $MP_1$ )	+
Benzoato de guaiacolila ( $P_1$ )	-
Hidroquinona ( $MP_2$ )	+
Benzoato de hidroquinonila ( $P_2$ )	-
Ácido gálico ( $MP_3$ )	+
Benzoato de galicolila ( $P_3$ )	-

Fonte: Os autores.

Verificou-se atividade antioxidante positiva para os três materiais de partida e resultados negativos para os ésteres sintetizados. Esse teste antioxidante foi estrategicamente proposto neste trabalho, uma vez que deveria funcionar como mais um fator positivo no sentido de legitimar as sínteses realizadas, como complemento para caracterização; devido os materiais de partida serem substâncias fenólicas, apresentando desta maneira um hidrogênio ligado ao oxigênio fenólico, apresentam uma maior facilidade de capturar radicais livres, sendo então com características antioxidantes frente ao DPPH; por outro lado, nossos produtos sintetizados ( $P_1$ ,  $P_2$  e  $P_3$ ), cujas hidroxilas fenólicas são substituídas para haver a inclusão da função orgânica éster, perdem esta função, o que foi devidamente comprovado experimentalmente (CINTRA *et al.*, 2022).

## INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL TÓXICO DAS SUBSTÂNCIAS

O ensaio de letalidade permite a avaliação da toxicidade geral e, portanto, é considerado essencial como bioensaio preliminar no estudo de compostos com potencial atividade biológica (COSTA *et al.*, 2022). Esta investigação teve os resultados obtidos de potencial tóxico das amidas

sintetizadas, expressos em termos de dose letal média (CL<sub>50</sub>), comparados aos valores da literatura de Harada (2009) e Nguta *et al.* (2011) (Tabela 4). Conforme essas referências, as substâncias são classificadas como muito tóxicas caso o valor de CL<sub>50</sub> situar-se menor que 100 µg.mL<sup>-1</sup>, moderadamente tóxicos entre 100 e 500 µg.mL<sup>-1</sup>, fraca toxicidade entre 500 e 1000 µg.mL<sup>-1</sup> e atóxicos quando apresentar CL<sub>50</sub> acima de 1000 µg.mL<sup>-1</sup> (COSTA *et al.*, 2022).

**Tabela 4** - Padrões de toxicidade determinados pela CL<sub>50</sub> segundo Harada (2009) e Nguta *et al.* (2011).

C <sub>L50</sub>	Padrão definido
<100 µg.mL <sup>-1</sup>	Muito tóxicos
Entre 100 e 500 µg.mL <sup>-1</sup>	Moderadamente tóxicos
Entre 500 e 1000 µg.mL <sup>-1</sup>	Fracamente tóxicos
> 1000 µg.mL <sup>-1</sup>	Atóxicos

Fonte: Os autores.

A literatura determina que a relação entre o grau de toxicidade, frente às larvas de *Artemia salina* Leach, e a concentração letal média (CL<sub>50</sub>) que apresenta a presença de substâncias potencialmente ativas, terão os valores abaixo de 1000 µg.mL<sup>-1</sup> (MEYER *et al.*, 1982). Portanto, os resultados de CL<sub>50</sub> para as análises de toxicidade dos ésteres aromáticas sintetizados, P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> e P<sub>3</sub> (Tabela 5 a seguir), demonstraram um padrão fracamente tóxico em P<sub>2</sub> e P<sub>3</sub> porque as CL<sub>50</sub> se encontram acima de 500 µg.mL<sup>-1</sup> e moderadamente tóxico em P<sub>1</sub>, que se expressou abaixo de 500 µg.mL<sup>-1</sup>; com exceção do guaiacol, os produtos sintetizados sinalizaram um menor potencial tóxico frente aos náuplios de *Artemia salina* do que os próprios materiais de partida, conferindo-os como potenciais candidatos para futuras aplicações farmacológicas.

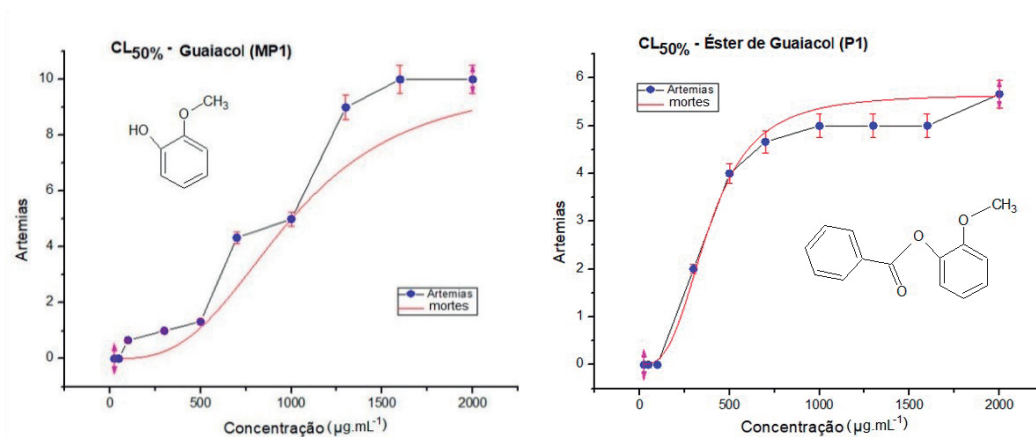
**Tabela 5** - Relação entre CL<sub>50</sub> (µg.mL<sup>-1</sup>) e o padrão de toxicidade identificado dos MP e P.

Substância	CL <sub>50</sub> (µg.mL <sup>-1</sup> )	Padrão tóxico
Guaiacol (MP <sub>1</sub> )	1010,00	Atóxico
Éster de guaiacol (P <sub>1</sub> )	383,00	Moderadamente tóxico
Hidroquinona (MP <sub>2</sub> )	107,91	Moderadamente tóxico
Éster de hidroquinona (P <sub>2</sub> )	603,03	Fracamente tóxicos
Ácido Gálico (MP <sub>3</sub> )	388,11	Moderadamente tóxico
Éster de ácido gálico (P <sub>3</sub> )	512,73	Fracamente tóxico

Fonte: Os autores.

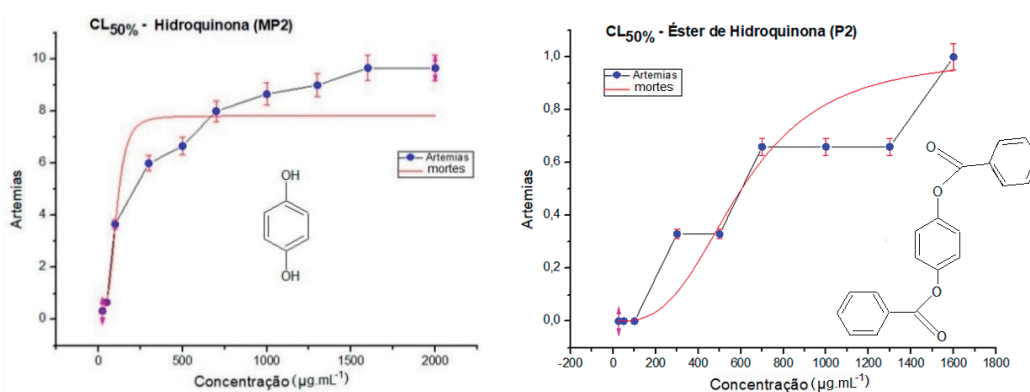
Os gráficos, representados nas figuras de 11 a 16 relacionam os dados de padrão tóxico a uma ferramenta visual dos resultados obtidos no teste de toxicidade das seis moléculas, entre materiais de partida e produtos.

Figuras 11 e 12 - Gráfico de concentração letal 50% de MP<sub>1</sub> (à esquerda) e P<sub>1</sub> (à direita).



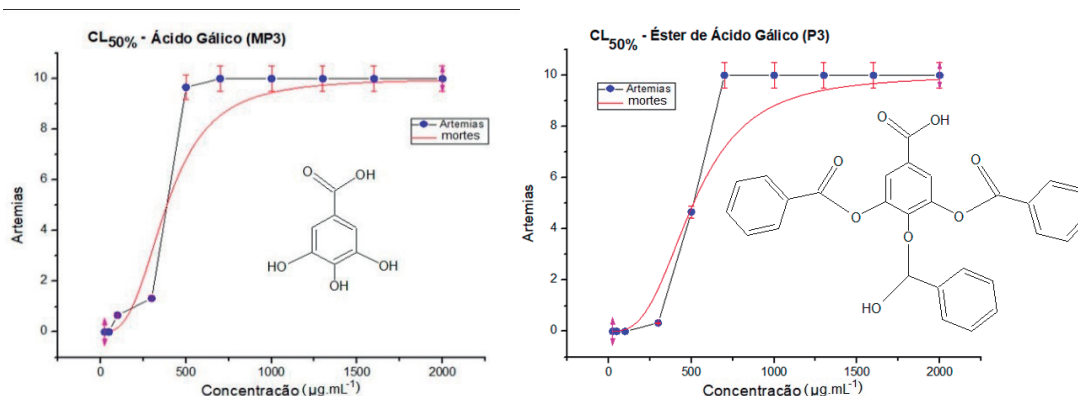
Fonte: Os autores.

Figuras 13 e 14 - Gráfico de concentração letal 50% de MP<sub>2</sub> (à esquerda) e P<sub>2</sub> (à direita).



Fonte: Os autores.

Figuras 15 e 16 - Gráficos de concentração letal 50% de MP<sub>3</sub> (à esquerda) e P<sub>3</sub> (à direita).



Fonte: Os autores.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O método de Schotten-Baumann para a síntese de ésteres, com princípios de Química Verde se revela simples, econômico e menos agressivo ao meio ambiente. Bons rendimentos foram obtidos nessa estratégia, demonstrando ser uma boa opção para os processos industriais que se preocupam com sistemas ecologicamente mais amigáveis. As sínteses conduzidas se alinham com vários princípios verdes, como a não geração de resíduos, o emprego de meio aquoso, não se utiliza solventes tóxicos para extração, não emprega calor e leva à formação de um único produto.

Os resultados expressados para as diferentes caracterizações realizadas nos produtos sintetizados e em seus materiais de partida - ponto de fusão, cromatografia de camada delgada, espectroscopia de infravermelho e testes de atividade antioxidante qualitativo e potencial tóxico as diferenciam dos materiais de partida utilizados, portanto, foram essenciais para indicar que as reações se processaram no sentido de formação dos produtos. A comparação da inatividade antioxidante dos três ésteres com os materiais de partida também serviu como padrão para a positividade das preparações. As três substâncias apresentaram potencial tóxico moderado e fraco, o que não as elimina totalmente de possíveis investigações e aplicações para outras atividades biológicas.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade Federal de Mato Grosso pelo suporte científico e ao CNPq e à FAPEMAT pelas bolsas de pesquisa.

## REFERÊNCIAS

ANASTAS P. T.; WARNER J. C. **Green chemistry: theory and practice**. New York: Oxford University Press, 1998.

BATALINI, C.; STOCCO, L. O.; FERNANDES, R. T. S.; JUNIOR, J. M. Avaliações fitoquímica, fitotóxica e antifúngica da entrecasca do caule de *Pterodon pubescens* Benth (sucupira branca). **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 10, p. 77589-77607, 2020.

BAUMANN, E. Ueber eine einfache methode der darstellung von benzoësäureäthern. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 19, n. 2, p. 3218-3222, 1886.

BRUCKMANN, F. S.; PIMENTEL, A. C.; VIANA, A. R.; SALLES, T. R.; KRAUSE, M. F.; MORTARI, S. R.; SILVA, I. Z.; RHODEN, C. R. B. Synthesis, characterization and cytotoxicity evaluation of magnetic nanosilica in L929 cell line. **Disciplinarum Scientia**, v. 21, n. 3, p. 1-14, 2020.

CINTRA, C. A.; DA SILVA, A.; JUNIOR, J. M.; BATALINI, C. Síntese de amidas poli aromáticas conduzidas por processo verde e investigações farmacológicas. **Revista Panorâmica**, v. 37, 2022.

CUNHA, B. R. O papel da Química Verde no desenvolvimento sustentável e a aplicação dos seus princípios na indústria química. 63 f. **Trabalho de conclusão de curso** - Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, 2014.

COSTA, K. C. M.; DA SILVA, D. J. B.; JUNIOR, J. M.; BATALINI, C. Avaliação dos potenciais antioxidante e tóxico de amidas aromáticas sintetizadas seguindo a Química Verde. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, e. 58811225913, 2022.

SILVA, A.; JUNIOR, J. M.; BATALINI, C. Síntese e caracterização de derivados da L-fenilalanina e L-tirosina alinhada à “Química Verde” e avaliação da toxicidade. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba-PR, v. 7, n.1, p. 1614-1631, 2021.

FERREIRA, F. E. S. Sinapatos sintéticos como candidatos a protótipos de fármacos antifúngicos. **Dissertação de Mestrado**. Universidade Federal da Paraíba. Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos. João Pessoa - PB, 2022.

GAMBOA, V. A. A. Estudo espectroscópico e estrutural de moléculas fragrantas: vanilina e guaiacol. **Dissertação de Mestrado em Química**. Universidade de Coimbra, 2021.

GOULART, V. C.; BOTELHO, L. F. R.; DE OLIVEIRA, R. S.; FERREIRA, M. A. Comparação de métodos qualitativos para a detecção de peróxido de hidrogênio em leite cru e UHT<sup>1</sup>. **Revista do COMEIA**, V. 1, n. 1, 2019.

HARADA, T. N. Correlações entre ensaios de citotoxicidade em *Artemia salina* Leach e atividade antineoplásica sobre linhagens de células tumorais para algumas classes de produtos naturais. **Dissertação de Mestrado** apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, UFMS, Campo Grande - MS, 2009.

HLASEK, J. Disponível em: [https://www.hlasek.com/foto/artemia\\_salina\\_bh0173.jpg](https://www.hlasek.com/foto/artemia_salina_bh0173.jpg). Acessado em: 20 de set. de 2023.

LHULLIER, C.; HORTA, P. A.; FALKENBERG, M. Avaliação de extratos de macroalgas bênticas do litoral catarinense utilizando o teste de letalidade para *Artemia salina*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 2, p. 158-163, 2006.

MEYER, B. N. et al. Brine Shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. **Planta Medica**, v. 45, p. 31-34, 1982.

MOREIRA, O. B. O. Determinação de hidroquinona em produtos dermatológicos por espectrofotometria no Visível. **Monografia de Graduação**. UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE, Rio de Janeiro, 2016.

NGUTA, J. M.; MBARIA, J. M.; GAKUYA, D. W.; GATHUMBI, P. K.; KABASA, J. D.; KIAMA, S. G. Biological screening of Kenya medicinal plants using *Artemia salina* L. (Artemiidae). **Pharmacologyonline**, v. 2, p. 458-478, 2011.

OLIVEIRA, E. C.; BRUCKMANN, F. S.; SCHOPF, P. F.; VIANA, A. R.; MORTARI, S. R.; SAGRILLO, M. R.; VASCONCELLOS, N. J. S.; FERNANDES, L. S.; RHODEN, C. R. B. *In vitro* and *in vivo* safety profile assessment of graphene oxide decorated with different concentrations of magnetite. **Research Paper**, Ed. 24, art. 150, 2022.

PARRA, A. L. ; SARDIÑAS, I. G. ; YHEBRA, R. S. ; BUELBA, L. I. Comparative study of the assay of *Artemia salina* Leach and the estimate of the medium lethal dose (LD<sub>50</sub> value) in mice, to determine oral acute toxicity of plant extracts. **Phytomedicine**, v. 8, n. 5, p. 395-400, 2001.

POUR, B. M.; SASIDHARAN, S. In vivo toxicity study of *Lantana camara*. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 1, n. 3, p. 230-232, 2011.

REZENDE, D. V. A.; REZENDE, B. A.; DE OLIVEIRA, M. V. M; BATALINI, C. Preparação e caracterização de ésteres e amidas aromáticas seguindo alguns dos princípios da Química Verde. **Disciplinarum Scientia**. Série: Naturais e Tecnológicas, Santa Maria, v. 22, n. 1, p. 55-66, 2021.

RIBEIRO, A. L. T. Caracterização dos efeitos da exposição à hidroquinona sobre o recrutamento leucocitário para o pulmão inflamado. **Dissertação de Mestrado**. Universidade de São Paulo. Programa de Pós Graduação em Toxicologia e Análises Toxicológicas. São Paulo-SP, 2011.

SCHOTTEN, C. Ueber die oxydation des piperidins. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 17, n. 2, p. 2544-2547, 1884.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Spectrometric identification of organic compounds**. 7. ed. USA: John Wiley & Sons, 2005.

SIQUEIRA J. M.; BOMM M. D.; PEREIRA N. F. G.; GARCEZ W. S.; BOAVENTURA M. A. D. Estudo fitoquímico de *Unonopsis lindmanii* - Annonaceae, biomonitorado pelo ensaio de toxicidade sobre a *Artemia salina* Leach. **Química Nova**, v. 21, n. 5, p. 557-559, 1998.

SOARES, F. M. Síntese e caracterização de poliéster obtido a partir de norbixina e ácido gálico. **Dissertação de Mestrado**. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí. Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Materiais. Teresina-PI, 2019.

SORGELOOS, P.; REMICHE-Van Der WIELEN, C.; PERSOONE, G. The use of *Artemia nauplii* for toxicity tests. A critical analysis. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 2, n. 3, p. 249-255, 1978.

SOUSA, C. M. M.; SILVA, H. R.; VIEIRA JUNIOR, G. M.; AYRES, M. C. C.; COSTA, C. L. S.; ARAÚJO, D. S.; CAVALCANTE, L. C. D.; BARROS, E. D. S.; ARAÚJO, P. B. M.; BRANDÃO, M. S.; CHAVES, M. H. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 351-355, 2007.