



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – UFCG  
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE – CES  
UNIDADE ACADÊMICA DE BIOLOGIA E QUÍMICA – UABQ  
LICENCIATURA EM QUÍMICA

AYSLA DE FREITAS LIMA ARAÚJO

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DE ÉSTERES  
DERIVADOS DO ÁCIDO GLICÓLICO

CUITÉ-PB

2023

AYSLA DE FREITAS LIMA ARAÚJO

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DE ÉSTERES  
DERIVADOS DO ÁCIDO GLICÓLICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Licenciatura em Química, da Universidade Federal de Campina Grande, Campus Cuité como requisito para a obtenção do grau de Licenciado em Química.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas  
Co-orientadora: Msa. Maria Verônica de Sales Barbosa

CUITÉ-PB

2023

A663s Araújo, Aysla de Freitas Lima.

Síntese, caracterização e avaliação toxicológica de ésteres derivados do ácido glicólico. / Aysla de Freitas Lima Araújo. - Cuité, 2023.  
36 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2023.

"Orientação: Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas; Ma. Maria Verônica de Sales Barbosa".

Referências.

1. Síntese orgânica. 2. Ácido glicólico. 3. Reação de esterificação. 4. Catálise ácida. 5. Biosensaio toxicológico. I. Freitas, Juliano Carlo Rufino de. II. Barbosa, Maria Verônica de. III. Título.

CDU 547(043)

## AGRADECIMENTOS

Quero agradecer primeiramente a Deus pela dádiva da vida, e por conduzir meus passos até aqui. Não foi fácil chegar neste momento, muitas vezes duvidei da minha capacidade, mas Ele me mostrou através de ações e pessoas que eu era sim capaz.

Agradecer aos meus pais Maria Albaneide de Freitas Lima Araújo e José Santana de Araújo Filho por todo apoio e confiança, com certeza a perseverança de vocês foi essencial para conclusão dessa etapa. Às minhas irmãs Amanda Larissa Diniz, Heloísa Araújo e Heloá Araújo que sempre se fizeram presentes mesmo com toda a distância, à todos os meus familiares por acreditar que seria possível.

O meu muito obrigada aos meus avós: Maria Sales de Freitas Lima, José Freire de Lima, Maria de Lourdes Bezerra de Araújo e José Santana de Araújo (*in memoriam*), por sempre me receberem de volta em casa com os sorrisos mais lindos e sinceros da minha vida, por sempre lembrarem como é bom estar em casa. Não importa a minha idade, sempre serei a “nega e neguinha de vô”.

Gostaria de destacar minha imensa gratidão ao meu orientador Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas, por ter apostado em mim, por exigir de mim o meu melhor, por não me deixar desistir quando desanimei. Tenho muito orgulho de dizer que faço parte da sua equipe o LASOQUIM. Agradeço também a Maria Verônica de Sales Barbosa por me co-orientar nessa trajetória.

Sou extremamente grata a Deus por ter colocado vocês duas em minha vida, Jociele Nogueira e Anayla Linhares, e agradecida a vocês por partilharem desses anos acadêmicos comigo, por toda paciência, cuidado, brincadeiras e “jantinhas especiais” porque a gente merece.

Minha gratidão aos meus amigos Brenda Martins, Caroline Martins, Cecília Cruz, Eduarda Martins, Vinicius Soares e Leonardo Borges, que estão comigo há mais de 10 anos, sempre presentes desde um sábado qualquer, um aniversário em data difícil, a uma recuperação de cirurgia, amo muito cada um de vocês!

Sem esquecer das amigadas que conquistei ao longo do tempo em Cuité, Maria Clara Medeiros, Vívian Lopes, Adson Lucas, Kinho Macedo, Nathan Ysloan, Higor Henrique, Lucas Wallysson, Peterson David. Vocês tornaram essa caminhada muito mais leve e feliz! Aos demais colegas que fizeram parte da minha formação, seja de forma direta ou indireta, muito obrigada.

*“É loucura odiar todas as rosas porque uma te espetou. Entregar todos os teus sonhos porque um deles não se realizou, perder a fé em todas as orações porque em uma não foi atendido, desistir de todos os esforços porque um deles fracassou... Para todo fim, um recomeço!”*

*(Pequeno Príncipe)*

## RESUMO

A pesquisa em Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação é fundamental para explorar novas ideias, tecnologias e métodos, especialmente na busca por tratamentos utilizando plantas medicinais. O ácido glicólico, um  $\alpha$ -hidroxiácido encontrado em diversas fontes naturais, sendo amplamente utilizado em produtos dermatológicos. Este ácido pode ser sintetizado em laboratório por meio de reações de esterificação, processo catalisado por diferentes catalisadores, incluindo a argila montmorilonita K-10. Paralelamente, para que uma substância vem ser utilizada faz-se necessário avaliar sua toxicidade, neste sentido, o bioensaio toxicológico frente a *Artemia salina* vem sendo amplamente empregado, em parte, devido à sua sensibilidade e reprodutibilidade. Diante do exposto, o objetivo desta pesquisa consistiu em investigar as condições para a esterificação do ácido glicólico, utilizando diferentes catalisadores, e avaliar a toxicidade do ácido glicólico antes e depois da reação de esterificação frente a *Artemia salina*. A reação de esterificação foi conduzida sob refluxo, sob  $78\pm 2^\circ\text{C}$ , agitação constante, utilizando como solvente e nucleófilo o etanol, e como catalisadores o ácido sulfúrico, ácido fosfórico e montmorillonita K-10. Como resultados, observou-se que a montmorillonita K-10 na proporção de 100 e 200%, promoveu a formação do glicolato de etila, porém em baixo rendimento (1% e 25%, respectivamente). Entre os ácidos de Brønsted utilizados, o ácido fosfórico mostrou-se o mais eficiente, levando ao glicolato de etila com 75% de rendimento de 75%. Esses resultados fornecem insights sobre as boas condições para a esterificação do ácido glicólico e os efeitos dos diferentes catalisadores ácidos, o que pode ter aplicações importantes em sínteses químicas e na produção de glicolato de etila.

Palavras-chave: Síntese orgânica; Reação de Esterificação; Catálise ácida; Bioensaio toxicológico.

## ABSTRACT

Research, development and innovation is fundamental to exploring new ideas, technologies and methods, especially in the search for treatments using medicinal plants. Glycolic acid, an  $\alpha$ -hydroxy acid found in various natural sources, is widely used in dermatological products. This acid can be synthesized in the laboratory through esterification reactions, a process catalyzed by different catalysts, including K-10 montmorillonite clay. At the same time, before a substance can be used, its toxicity must be assessed. In this respect, toxicological bioassays using *Artemia salina* have been widely used, partly due to their sensitivity and reproducibility. In view of the above, the aim of this research was to investigate the conditions for the esterification of glycolic acid, using different catalysts, and to evaluate the toxicity of glycolic acid before and after the esterification reaction against *Artemia salina*. The esterification reaction was carried out under reflux, at  $78\pm 2^\circ\text{C}$ , with constant stirring, using ethanol as the solvent and nucleophile, and sulfuric acid, phosphoric acid and montmorillonite K-10 as catalysts. The results showed that montmorillonite K-10 at 100 and 200% promoted the formation of ethyl glycolate, but in low yields (1% and 25%, respectively). Among the Brønsted acids used, phosphoric acid proved to be the most efficient, leading to ethyl glycolate in 75% yield. These results provide insights into the good conditions for the esterification of glycolic acid and the effects of different acid catalysts, which may have important applications in chemical synthesis and the production of ethyl glycolate.

Keywords: Organic synthesis; Esterification reaction; Acid catalysis; Toxicological bioassay.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquema da Reação de Esterificação de Fischer.....	16
Figura 2: Esquema de síntese do glicolato de etila.....	25
Figura 3: Proposta mecanística de formação do glicolato de etila.....	26
Figura 4: Infravermelho do glicolato de etila.....	27
Figura 5: Espectro de RMN 1H (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do glicolato de etila.....	28
Figura 6: Espectro de RMN 13C (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) do glicolato de etila.....	29

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Experimentos realizados visando a obtenção do glicolato de etila.....	24
Quadro 2: Valores de $K_a$ , $pK_a$ e pH dos ácidos Bronsted.....	25
Quadro 3: Concentrações do ácido glicólico utilizadas frente às larvas das artêmias.....	30
Quadro 4: Concentrações do glicolato de etila utilizadas frente às larvas das artêmias.....	30
Quadro 5: Concentrações do glicolato de etila utilizadas frente às larvas das artêmias.....	30

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

P,D&I	Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação
AHA	$\alpha$ -hidroxiácido
K-10	Montmorilonita
H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Ácido fosfórico
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Ácido sulfúrico
H <sub>2</sub> SiF <sub>6</sub>	Ácido hexafluorosilícico
P <sub>4</sub> O <sub>10</sub>	Óxido de fosfórico
F	Flúor
OH	Hidroxila
Cl	Cloro
IV	Infravermelho
RMN	Ressonância magnética
KBr	Brometo de potássio
CCD	Cromatografia em camada delgada
CL <sub>50</sub>	Concentração letal capaz de matar 50% dos animais testados
Ph	Potencial hidrogeniônico
W	Watts
°C	Graus Celsius
C=O	Carbonila
<sup>13</sup> C	Carbono 13
H	Hidrogênio
cm <sup>-1</sup>	Centímetros a menos 1
ppm	Partes por milhão
µg/mL	Microgramas por mililitro

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2. OBJETIVO.....</b>	<b>15</b>
2.1 Objetivo Geral.....	15
2.2 Objetivos Específicos.....	15
<b>3. REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>16</b>
3.1 Produtos Naturais.....	16
3.2 Ácido Glicólico.....	16
3.3 Esterificação de Fischer e Catalisadores.....	17
3.4 Montmorilonita (K-10).....	18
3.5 Ácido Sulfúrico.....	19
3.6 Ácido Fosfórico.....	20
3.7 Artemia salina.....	21
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>22</b>
4.1 Locais da pesquisa.....	22
4.2 Reagentes e equipamentos.....	22
4.3 Materiais, solventes e reagentes.....	22
4.4 Síntese do éster glicólico.....	23
4.5 Bioensaio toxicológico.....	23
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>25</b>
5.1 Avaliação toxicológica.....	30
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>33</b>
<b>REFERÊNCIAS:.....</b>	<b>34</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (P,D&I) são processos relacionados à busca e aplicação de novas ideias, tecnologias e métodos para aprimorar produtos, serviços e processos (BRASIL, 2018). Desta forma, um dos ramos da P,D&I consiste no estudo de plantas medicinais visando novos tratamentos, uma vez que as espécies vegetais apresentam princípios ativos capazes de produzir efeitos terapêuticos no organismo humano.

De acordo com Moreira (2013), das 250 a 500 mil espécies vegetais existentes no planeta, apenas cerca de 15% foram alvo de estudo relativo às suas propriedades químicas, e uma parcela ainda menor foi analisada em termos biológicos. Dentre os vários princípios ativos que as plantas apresentam destaca-se o ácido glicólico, um  $\alpha$ -hidroxiácido (AHA), presente na cana de açúcar, uva verde e abacaxi.

Muitos produtos comercializados apresentam o AHA como componente de suas formulações (NARDIN e GUTERRES, 1999), uma vez que essas substâncias apresentam o grupo carboxila e hidroxila, funções essas que permitem uma maior interação com a pele. Por exemplo, os produtos à base de ácido glicólico vêm sendo utilizados em diferentes produtos dermatológicos, cremes e outros produtos de cuidados com a pele, sendo amplamente utilizados em peelings químicos (RIBEIRO e CASTILHO, 2013).

Cabe destacar que o ácido glicólico, embora seja obtido de fontes naturais, pode ser sintetizado em laboratório a partir do ácido clorídrico e do formaldeído (YOKOMIZO et al. 2013). Esse processo é chamado de hidrólise ácida e produz o ácido glicólico em sua forma pura. Dentre as diferentes reações que o ácido glicólico pode sofrer, uma que merece destaque é a reação de esterificação, também conhecida como Esterificação de Fisher em homenagem ao químico alemão Hermann Emil Fischer (ELSEVIER, 1966).

A reação de esterificação é um processo reversível, portanto muito lenta, deste modo, para deslocar o equilíbrio no sentido dos produtos de interesse, faz-se necessário o emprego de temperatura e de catalisador (OLIVEIRA, 2014). Especificamente, os catalisadores podem ser classificados como homogêneos, heterogêneos e enzimáticos (FERREIRA et al. 2022). Os catalisadores homogêneos são aqueles que se dissolvem no meio reacional, levando a formação de uma única fase, enquanto que os catalisadores heterogêneos não se dissolvem no meio reacional, levando a formação de um sistema contendo duas ou mais fases (FERREIRA et al. 2022).

Segundo Braibante (2014), dentre os vários catalisadores heterogêneos descritos na literatura, um que merece destaque é a argila montmorilonita K-10, que faz parte da categoria

dos catalisadores K, os quais são derivados de um mineral composto por hidrossilicato de alumínio. A estrutura do K-10 possui uma configuração semelhante à de um "sanduíche", onde uma camada octaédrica está inserida entre duas camadas tetraédricas.

Paralelamente, com a crescente demanda por substâncias biologicamente ativas de origem natural ou sintética, faz-se a avaliação toxicológica de fácil execução e rápida resposta (MOREIRA, 2013). Neste sentido, um bioensaio toxicológico utilizando *Artemia Salina* Leach merece destaque, uma vez que apresenta diversas vantagens no que tange à uniformização e monitoramento da qualidade dos produtos provenientes da natureza, sensibilidade e reprodutibilidade (MERINO et al. 2015).

Diante do exposto, o presente trabalho visa investigar diferentes condições reacionais para a esterificação do ácido glicólico, bem como avaliar a toxicidade do ácido glicólico antes e depois da esterificação.

## **2. OBJETIVO**

### **2.1 Objetivo Geral**

Realizar um estudo das condições reacionais para promover a esterificação do ácido glicólico avaliando diferentes catalisadores e avaliar sua toxicidade frente a *Artemia salina*.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Estudar as condições reacionais da esterificação do ácido glicólico utilizando como catalisador a montmorillonita K10, ácido sulfúrico e ácido fosfórico;
- Realizar a caracterização do glicolato de etila;
- Determinar a toxicidade do ácido glicólico antes e depois da reação de esterificação frente a *Artemia salina* Leach.

### **3. REFERENCIAL TEÓRICO**

#### **3.1 Produtos Naturais**

O Brasil desfruta de uma posição altamente vantajosa no campo da ciência de produtos naturais, devido à sua condição de um dos países com maior biodiversidade do mundo e à sua rica comunidade de pesquisadores em química de produtos naturais (BERLINCK, et al, 2017). Diversas abordagens são utilizadas na pesquisa em química de produtos naturais, em decorrência de sua extensão e longa história de desenvolvimento, que caracterizam esta ciência de ampla interdisciplinaridade.

Enfatizando a importância crucial de abordagens interdisciplinares para impulsionar o progresso na área de produtos naturais. Essa área continua a evoluir, e as recentes inovações nas ferramentas de pesquisa, como avanços na biologia molecular e métodos analíticos mais sofisticados, estão criando oportunidades valiosas para uma análise mais aprofundada da estrutura dos produtos naturais. (OLIVEIRA et al. 2013).

Atualmente, muitos consumidores optam por recorrer a plantas medicinais não apenas para buscar uma melhoria na qualidade de vida, mas também como resultado dos altos custos associados aos medicamentos industrializados. A crise econômica e a falta de acesso adequado à assistência médica e farmacêutica têm impulsionado as pessoas a buscar alternativas naturais como uma opção viável (MOREIRA. 2013). Consoante Machado e Moreno (2020), o mercado dos cosméticos também busca por princípios ativos naturais, com baixa taxa de toxicidade e boa eficácia, como por exemplo o Ácido Glicólico.

#### **3.2 Ácido Glicólico**

O ácido glicólico, que é derivado da cana-de-açúcar e é conhecido como o menor alfa-hidroxiácido (AHA) em termos de massa molecular, possui uma estrutura química denominada Ácido 2-hidroxiacético. Este ácido demonstra uma notável capacidade de dissolver-se tanto em água quanto em etanol. Ele é o AHA mais amplamente empregado na formulação de produtos dermocosméticos, uma vez que sua eficácia na prática dermatológica já está bem estabelecida (CENTURIÃO et al. 2021).

O ácido glicólico possui fórmula química  $C_2H_4O_3$ , por se tratar de uma molécula pequena, permite a sua fácil penetração na camada superior da pele, a epiderme. Isso o torna

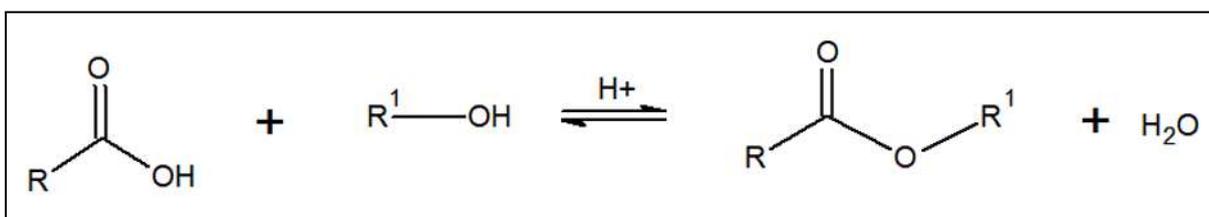
um dos agentes esfoliantes mais eficazes, uma vez que pode dissolver as ligações entre as células mortas da pele (REIS et al. 2014).

Segundo Santos (2021) é crucial adotar medidas cautelosas ao utilizar tais produtos cosméticos, especialmente em indivíduos com pele sensível, devido aos potenciais reações adversas associadas à aplicação de ácidos. Estas reações podem incluir eritema (vermelhidão cutânea), edema (inchaço), sensação de queimação, prurido (coceira) e discromias cutâneas (alterações na coloração da pele). Adicionalmente, a exposição à radiação ultravioleta pode induzir a sensibilidade cutânea, tornando indispensável a incorporação de um cosmético com capacidade de fotoproteção.

### 3.3 Esterificação de Fischer e Catalisadores

O método mais comum e mais utilizado em processos industriais e em escala de laboratório para obtenção de ésteres é a reação reversível entre um ácido carboxílico e um álcool. Essas reações geram água e são facilitadas através do aumento da temperatura do meio de reação e na presença de um catalisador ácido de Brønsted-Lowry. Sem catalisador, em condições normais de temperatura e pressão, essa reação ocorre lentamente, devido a sua reversibilidade (OLIVEIRA. 2014).

Figura 1: Esquema da Reação de Esterificação de Fischer



Fonte: A autoria própria. 2023

Os catalisadores podem ser divididos em três classes: homogêneos, enzimáticos e heterogêneos. Na catálise homogênea, as descobertas e os reagentes coexistem na mesma fase, tipicamente na fase líquida. Devido a essa proximidade molecular, os eventos se encontram distribuídos de maneira equilibrada a nível atômico durante a ocorrência química, resultando na disponibilidade de todos os átomos do evento como sítios ativos para a ocorrência. Conseqüentemente, as soluções homogêneas estabelecem uma interação mais intensa com os reagentes, conduzindo a uma eficiência elevada nas soluções sem a

necessidade de detalhes substanciais de incidente. Isso, por sua vez, permite a condução das reações em condições mais suaves (GUSMÃO. 2017).

Conforme Sheldon (2018) a aplicação de biocatalisadores enzimáticos oferece uma série de vantagens substanciais. Além de exibirem estereoseletividade notável e alta especificidade, as enzimas são caracterizadas por sua biodegradabilidade, ausência de toxicidade e a exigência de quantidades reduzidas para efetuar as reações. Adicionalmente, as reações catalisadas por enzimas ocorrem sob condições de pressão atmosférica e temperatura ambiente, o que representa condições suaves e economicamente vantajosas. Esses fatores contribuem para a minimização da geração de resíduos, promovendo assim processos mais sustentáveis.

Por outro lado, os biocatalisadores também apresentam desafios significativos. Eles exibem baixa estabilidade, o que implica na necessidade de um controle rigoroso das condições de temperatura e pH durante os processos biocatalíticos, bem como na necessidade de monitoramento minucioso para evitar a presença de impurezas e contaminantes biológicos. Além disso, ao final da reação, a recuperação dos biocatalisadores do meio reacional é uma tarefa complexa, resultando em custos adicionais e dificuldades na reutilização desses catalisadores (SANTOS. 2020).

Nesse cenário, os catalisadores heterogêneos emergem como uma alternativa altamente vantajosa para inúmeras aplicações industriais, abrangendo aproximadamente 80% dos processos. A principal razão reside no fato de que esses catalisadores não se dissolvem no meio reacional, facilitando assim consideravelmente a tarefa de recuperá-los e tornando sua reutilização uma prática mais viável (VOJVODIC e NØRSKOV. 2015).

Segundo Schmal (2016), podemos citar o uso de catalisadores heterogêneos em processos de hidrogenação e craqueamento na indústria do petróleo, na indústria de processamento da cana de açúcar, catalisadores automotivos para redução de gases tóxicos e petroquímica em geral.

### **3.4 Montmorilonita (K-10)**

Uma das argilas mais utilizadas em reações na química orgânica é a montmorilonita, K-10, que pertence à classe dos K-catalisadores, derivados de um mineral de hidrossilicato de alumínio (BRAIBANTE. 2014), sendo um argilomineral, sólido inorgânico o qual vem sendo muito empregado na síntese orgânica nos últimos anos.

A montmorilonita, conhecida como K-10, é um mineral do grupo das esmectitas, cuja fórmula química geral é dada pela  $M_x(Al_{4-x}Mg_x)Si_8O_{20}-(OH)_4$ . Se trata de uma argila expansiva com capacidade de reter e absorver água. (SILVA. 2008).

Argilominerais são filossilicatos e, como tal, desenvolvem cristais em formato de folhas ou placas, que podem formar pilhas (“livros” = “booklets”), leques, agregados esféricos, fibras, pontes, etc. Diversos argilominerais desenvolvem-se nas rochas, como esmectitas, caulinita, dickita, illita e outros (UFRGS. 2021). Pode ser utilizada em diversas áreas como por exemplo: Perfuração de poços, geotécnica e construção, indústria cerâmica, agricultura e farmacêutica.

De acordo com Paiva e Morales (2007) as placas de montmorilonita exibem uma estrutura superficial irregular, possuem extrema finura, demonstram uma propensão à agregação durante o processo de secagem e revelam uma notável capacidade de delaminação quando expostas à água. Seu diâmetro é aproximadamente da ordem de 100 nanômetros, a espessura pode atingir valores tão baixos quanto 1 nanômetro, e suas dimensões laterais podem variar de 30 nanômetros a vários micrômetros. Esse conjunto de características resulta em uma notável razão de aspecto, que pode atingir valores da ordem de 1000.

### **3.5 Ácido Sulfúrico**

O ácido sulfúrico é uma substância química inorgânica cuja fórmula é  $H_2SO_4$ . É um ácido poderoso e, sob condições normais, se apresenta como um líquido sem cor, com características oxidantes e ausência de odor. Quando é misturado com água, ele passa por um processo altamente exotérmico, ocorrendo em duas etapas e resultando na formação de íons hidrônio. As propriedades deste composto variam dependendo da sua concentração, sendo que as formas mais concentradas de ácido sulfúrico possuem notáveis capacidades de desidratação e oxidação. (SANTOS. 2020).

Consoante a Markets and Markets (2018) o ácido sulfúrico devido à sua ampla aplicação em diversos setores industriais, a sua produção é um reflexo do avanço industrial de um país e de seu crescimento econômico, que pode ser quantificado pela contribuição à produção global. Nos últimos anos, estima-se que a produção mundial de ácido sulfúrico tenha ultrapassado a marca de 200 milhões de toneladas.

O ácido sulfúrico é uma substância poluente comumente encontrada na atmosfera, originando-se da reação do dióxido e trióxido de enxofre com a umidade. Esses compostos de enxofre são liberados no ambiente atmosférico devido a causas naturais, como a atividade vulcânica, bem como a atividades humanas, principalmente na queima de carvão e outros

combustíveis, além de diversos processos industriais. As águas dos oceanos contêm concentrações aproximadas de 2,65 miligramas por grama de sulfato, o que representa uma parte significativa das emissões de enxofre na atmosfera. (CETESB. 2020).

### 3.6 Ácido Fosfórico

O ácido fosfórico, cuja fórmula química é  $H_3PO_4$ , é um composto químico inorgânico que contém fósforo, oxigênio e hidrogênio. É um dos ácidos minerais mais importantes em química. O ácido fosfórico é um oxiácido fraco derivado do anidrido fosfórico amplamente empregado na indústria. Sua aplicação depende do seu grau de pureza. (RODRIGUES. 2011). Podendo estar presente na indústria alimentícia, agricultura e limpeza.

O ácido fosfórico pode ser obtido de duas formas, via úmida ou via seca ou térmica. De acordo com Rodrigues (2011) a via úmida é o método mais comum na produção industrial de ácido fosfórico em todo o mundo. Envolve a dissolução da apatita, um mineral com a fórmula  $Ca_{10}(PO_4)_6(X_2)$ , onde X pode ser F, OH ou Cl, em ácido sulfúrico. Os principais subprodutos resultantes deste processo são o ácido hexafluorosilícico ( $H_2SiF_6$ ) e o sulfato de cálcio com água de cristalização (gesso hidratado), que pode ocorrer nas formas de hemidrato ( $n=1/2$ ) e dihidrato ( $n=2$ ).

No caso da via seca ou térmica, o ácido fosfórico é produzido a partir da queima de fósforo branco na presença de ar, o que leva à formação de óxido de fósforo ( $P_4O_{10}$ ). Esse óxido é posteriormente submetido a hidrólise para obter o ácido fosfórico. O ácido resultante deste processo possui um grau de pureza adequado para uso farmacêutico.

A distinção principal entre essas duas abordagens reside principalmente na temperatura da reação envolvida no processo. A escolha entre essas rotas de produção de ácido fosfórico é uma decisão complexa, que requer uma análise detalhada dos custos de investimento, requisitos de consumo de energia, qualidade do gesso produzido e uso pretendido para o ácido fosfórico resultante.

A via úmida é comumente adotada na indústria devido à sua eficiência e à capacidade de utilizar matérias-primas, como a apatita, que contém fósforo. Por outro lado, a via seca, embora mais energeticamente intensiva, produz ácido fosfórico de grau farmacêutico de alta pureza. No entanto, os custos de investimento e a energia necessária para a queima do fósforo branco são considerações críticas. Além disso, a qualidade do concentrado de fósforo disponível, incluindo o teor de impurezas, pode impactar significativamente a viabilidade de uma rota específica.

### **3.7 Artemia salina**

A *Artemia salina* é um microcrustáceo pertencente à família Artemiidae e à ordem Anostraca. Essa espécie habita ambientes aquáticos salinos e é amplamente utilizada como alimento vivo para peixes. A *Artemia salina* Leach tem a capacidade de produzir cistos e náuplios. Os cistos, que correspondem aos ovos resistentes da espécie, possuem um diâmetro médio de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  e têm a notável característica de poderem ser armazenados a seco, suportando condições de vácuo (RODRIGUES, 2021).

Em termos gerais, os compostos bioativos tendem a exibir uma determinada toxicidade em relação às larvas de *A. salina*. Consequentemente, a capacidade letal em relação a esse microcrustáceo pode ser empregada como um teste preliminar rápido e simplificador durante o processo de isolamento de produtos naturais. (RAHMAN, 2001).

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Locais da pesquisa**

O estudo das condições reacionais da reação de esterificação do ácido glicólico utilizando diferentes catalisadores, e a purificação do glicolato de etila foram conduzidos no Laboratório de Síntese Orgânica e Química Medicinal (LASOQUIM) localizado no Centro de Educação e Saúde (CES) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campus Cuité – PB. Com relação à caracterização espectroscopia do glicolato de etila foi realizado na Central Analítica do Departamento de Química Fundamental (DQF) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

### **4.2 Reagentes e equipamentos**

A chapa de agitação com aquecimento e a manta aquecedora utilizados foram da marca Visaton modelo 754A e 102E, respectivamente. A evaporação do solvente foi realizada utilizando o evaporador rotativo da Büchi Rotavapor modelo R-114 conectado a uma bomba de vácuo modelo KNF Neuberger, e o solvente remanescente foi removido utilizando uma bomba de alto vácuo da Edwards modelo RV3. O espectro de infravermelho (IV) foi registrado em um espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier no Spectrum 400 FT-IR/FT-NIR Spectrometer modelo Perkin Elmer, sendo a amostra preparada como pastilhas de KBr. As estruturas dos compostos foram geradas através de um software.

### **4.3 Materiais, solventes e reagentes**

O acompanhamento das reações foi realizado através da cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando placas de sílica-gel contendo indicador fluorescente  $F_{254}$  da Merck. Para visualização, as placas foram colocadas em solução ácida (EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 95:5) de solução de vanilina. A purificação através da cromatografia líquida em coluna foi realizada utilizando sílica-gel 60 (Merck, 70-230 mesh) como fase estacionária e sistemas hexano:acetato de etila como fase móvel numa coluna de vidro em diferentes proporções. Os solventes comerciais foram purificados de acordo com os protocolos descritos na literatura. O hexano e o acetato de etila foram destilados com coluna de Vigreux, e o diclorometano foi destilado sob hidreto de cálcio.

#### **4.4 Síntese do éster glicólico**

Em um balão de 25 mL foram adicionados 0,603 mL do Ácido Glicólico e em seguida foram adicionados 10 mL dos álcoois apropriados ( $C_2H_6O$ /  $C_3H_8O$ ) e posteriormente a essa mistura reacional foram adicionados 0,5 mL ( $H_2SO_4$  / $H_3PO_4$ ), por fim aditar algumas espátulas de Sulfato de Sódio Anidro e realizar filtração.

Em seguida o balão contendo a reação filtrada foi acoplado a um condensador com refluxo e deixado por agitação e temperatura por 5 minutos e a 78°C. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada utilizando o sistema eluente 9:1 de Acetato de Etila e Metanol e revelada em permanganato de potássio.

Após a constatação do acontecimento da reação, a mesma foi transferida para um balão e levada para a rotaevaporação. Em seguida deslocada para um funil de separação para realizar a extração e neutralização, com uma solução saturada de Bicarbonato de Sódio, o erlenmeyer deve ser lavado três vezes com Clorofórmio.

Após o processo de extração foi adicionado sulfato de sódio anidro a fase orgânica, a mesma foi filtrada e transferida para um balão e em seguida o solvente foi removido em um rotaevaporador.

#### **4.5 Bioensaio toxicológico**

Foi conduzido um experimento de teste de toxicidade utilizando larvas de *Artemia salina* Leach, seguindo um protocolo baseado no trabalho de Meyer et al. (1982), com algumas adaptações. Os cistos desses microcrustáceos foram incubados em uma solução de água salina artificial preparada com sal marinho Marinex dissolvido em água destilada, mantendo um pH entre 8 e 9. Isso foi feito sob iluminação artificial de 40W por 24 horas para permitir que as larvas eclodissem.

Após a eclosão, as larvas foram distribuídas em diferentes tubos de ensaio, com grupos de 10 larvas em cada tubo, devidamente identificados. Esses grupos foram então expostos a diferentes condições de teste, incluindo controles positivos e negativos, bem como soluções contendo diferentes concentrações de ácido glicólico e glicolato de etila. Todos os testes foram realizados em três repetições.

Os testes foram mantidos sob iluminação artificial por 24 horas, após o que o número de larvas vivas e mortas em cada teste foi contado. As soluções de ácido glicólico e glicolato de etila foram preparadas utilizando água salina artificial como solvente, uma escolha apropriada dada a natureza marinha das *Artemia*.

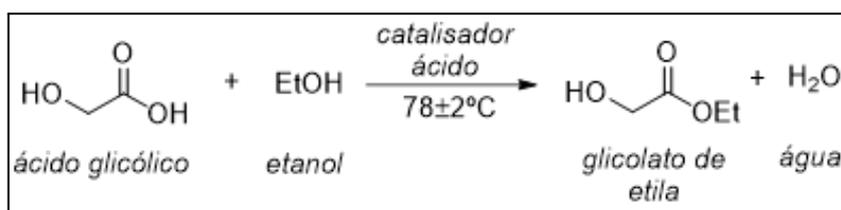
Foi utilizado 16µg/mL do ácido glicólico e do glicolato de etila, em seguida adicionado solução salina para completar uma solução estoque de 10 mL na concentração de 1000 µg/mL. Desta solução estoque, foram retiradas alíquotas para a realização de diluições obtendo-se inicialmente as concentrações de 1000, 750, 500, 200 e 100 µg/mL. Diante dos resultados obtidos, foram feitas então novas concentrações mais específicas, ou seja, as concentrações foram ajustadas envolvendo concentrações menores que 200 µg/mL, sendo elas 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120 e 110. Simultaneamente, foram feitos o controle positivo e negativo, a fim de avaliar a resistência e viabilidade das artêmias.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa foi iniciada com o estudo das condições reacionais da reação de esterificação do ácido glicólico utilizando diferentes catalisadores ácidos, sendo eles, o ácido sulfúrico, o ácido fosfórico e a montmorillonita K-10, uma vez que a literatura não apresente um estudo formal sobre esse tipo de reação. Como nucleófilo foi utilizado o etanol, uma vez que ele apresenta baixo custo, de fácil aquisição e baixa toxicidade (CARDOSO. 2015).

O esquema sintético para essa reação está esboçado na Figura 2, em que todos os testes foram realizados sob sistema de refluxo, cuja temperatura variou entre 78 a 80°C e agitação constante. Cabe ressaltar que o emprego da temperatura visou deslocar o equilíbrio no sentido dos produtos, logo diminuindo o tempo reacional.

Figura 2: Esquema de síntese do glicolato de etila



Fonte: Autoria própria. 2023

Com o esquema sintético do glicolato de etila idealizado, os experimentos foram realizados e os rendimentos estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1: Experimentos realizados visando a obtenção do glicolato de etila.

Catalisadores	Álcool	Rendimento
K- 10 (100%)	Etanol	0,74%
K- 10 (200%)	Etanol	24,8%
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Etanol	64,4%
H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Etanol	75,2%

Fonte: Autoria própria. 2023.

De acordo com o Quadro 1, constatou-se que a esterificação utilizando a montmorillonita K-10 levou ao composto desejado, ou seja, o glicolato de etila, porém em baixo rendimento. Uma provável justificativa é devido a montmorillonita apresenta uma baixa acidez quando comparado ao ácido sulfúrico e ácido fosfórico. Associado a isso, constatou-se que o emprego de uma maior quantidade de montmorillonita K-10 de 100% para 200% melhorou o rendimento da reação, uma vez que mais K-10 implica no aumento dos sítios

ácidos na reação, traduzindo, diminuição do pH da solução. Dentre os ácidos de Bronsted utilizados (ácido sulfúrico e ácido fosfórico) o mais eficiente foi o ácido fosfórico, uma vez que o glicolato de etila foi obtido com 75,2%. Uma provável justificativa para esse resultado é devido a constante de acidez do ácido sulfúrico ser muito elevada quando comparada ao do ácido fosfórico (Quadro 2), o que leva a uma maior decomposição do glicolato de etila.

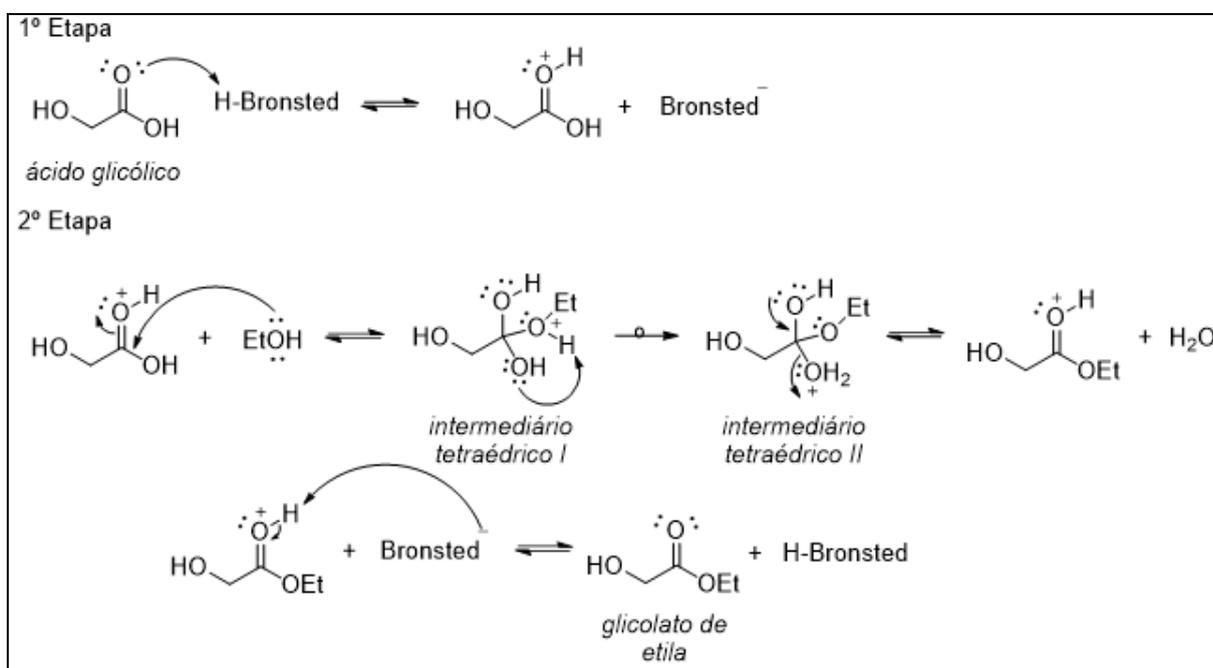
**Quadro 2: Valores de Ka, pKa e pH dos ácidos Bronsted.**

Ácido	Ka	pKa	pH
Ácido sulfúrico	$1,0 \times 10^3$	-3	1
Ácido fosfórico	$6,9 \times 10^{-3}$	2,16	1

Fonte: CETESB, UNESP e RODRIGUES.

De acordo com esses resultados foi proposto o seguinte mecanismo (Figura 3), inicialmente o par de elétrons do oxigênio carbonílico captura o hidrogênio do ácido de Bronsted, tornando o carbono carbonílico mais eletrofílico viabilizando o ataque do etanol, o que leva a formação do intermediário tetraédrico I. O intermediário tetraédrico I sofre rearranjo no intermediário II, o qual favorece a eliminação da molécula de água levando ao glicolato de etila protonado. Por fim, a base conjugada do ácido de Bronsted (Bronsted<sup>-</sup>) captura o hidrogênio do glicolato de etila protonado levando ao glicolato de etila e restaurando o ácido de Bronsted.

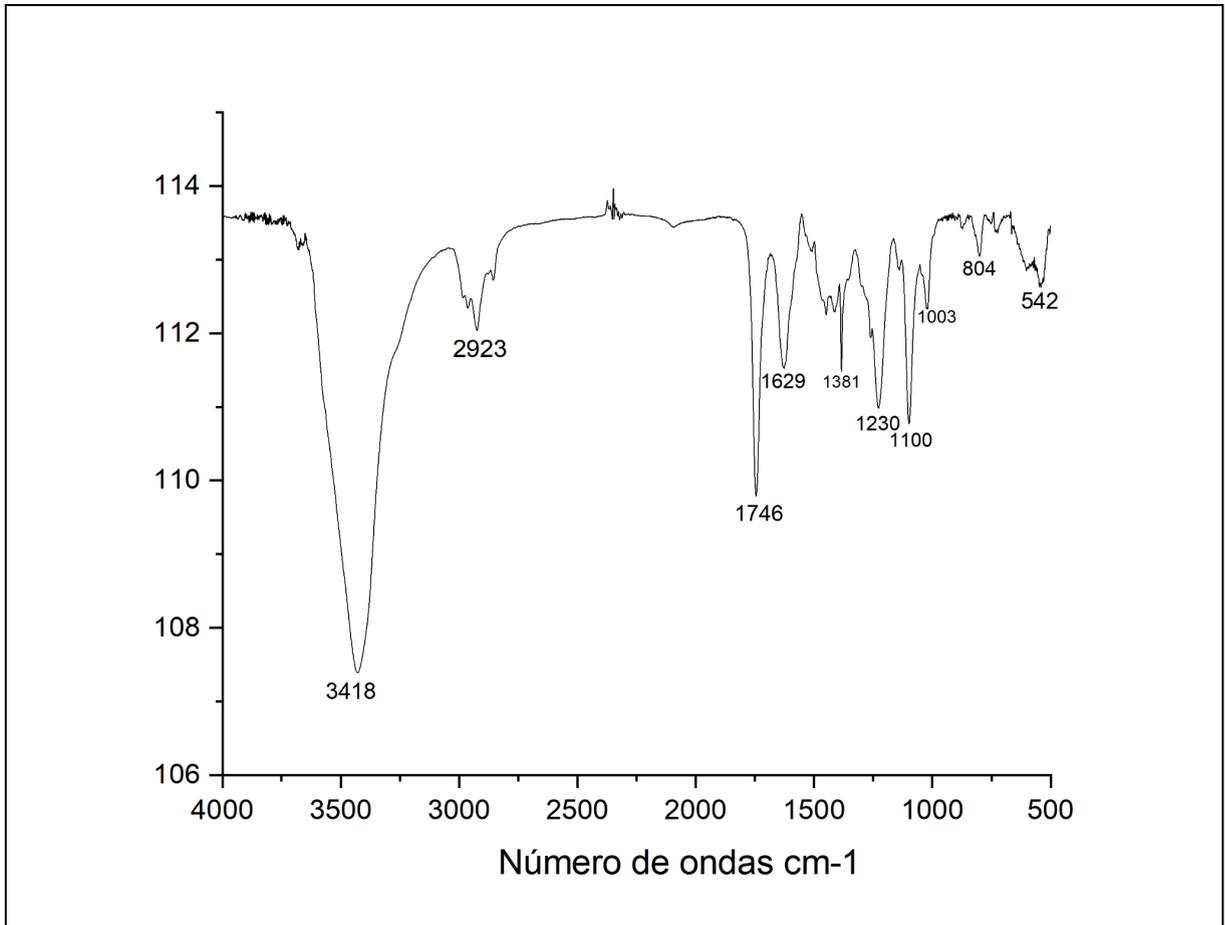
Figura 3: Proposta mecanística de formação do glicolato de etila



Fonte: Autoria própria 2023

O glicolato de etila foi caracterizado por diferentes técnicas espectroscópicas, a saber, espectroscopia na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio e ressonância magnética nuclear de carbono-13. Analisando o espectro de IV do glicolato de etila (Figura 4) constata-se a presença da banda referente a deformação axial da ligação O-H em  $3.418\text{ cm}^{-1}$ , porém a ausência da banda larga entre  $3.400$  a  $2.400\text{ cm}^{-1}$  da ligação O-H do grupo ácido carboxílico, indicando que a reação de esterificação aconteceu. Além disso, houve a manutenção da carbonila, uma vez que constatou a presença das bandas referente a deformação axial e deformação angular da ligação C=O em  $1.746$  e  $1.230\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, e da deformação axial da ligação C-O em  $1.100\text{ cm}^{-1}$ , confirmando a conversão da função ácido carboxílico em éster.

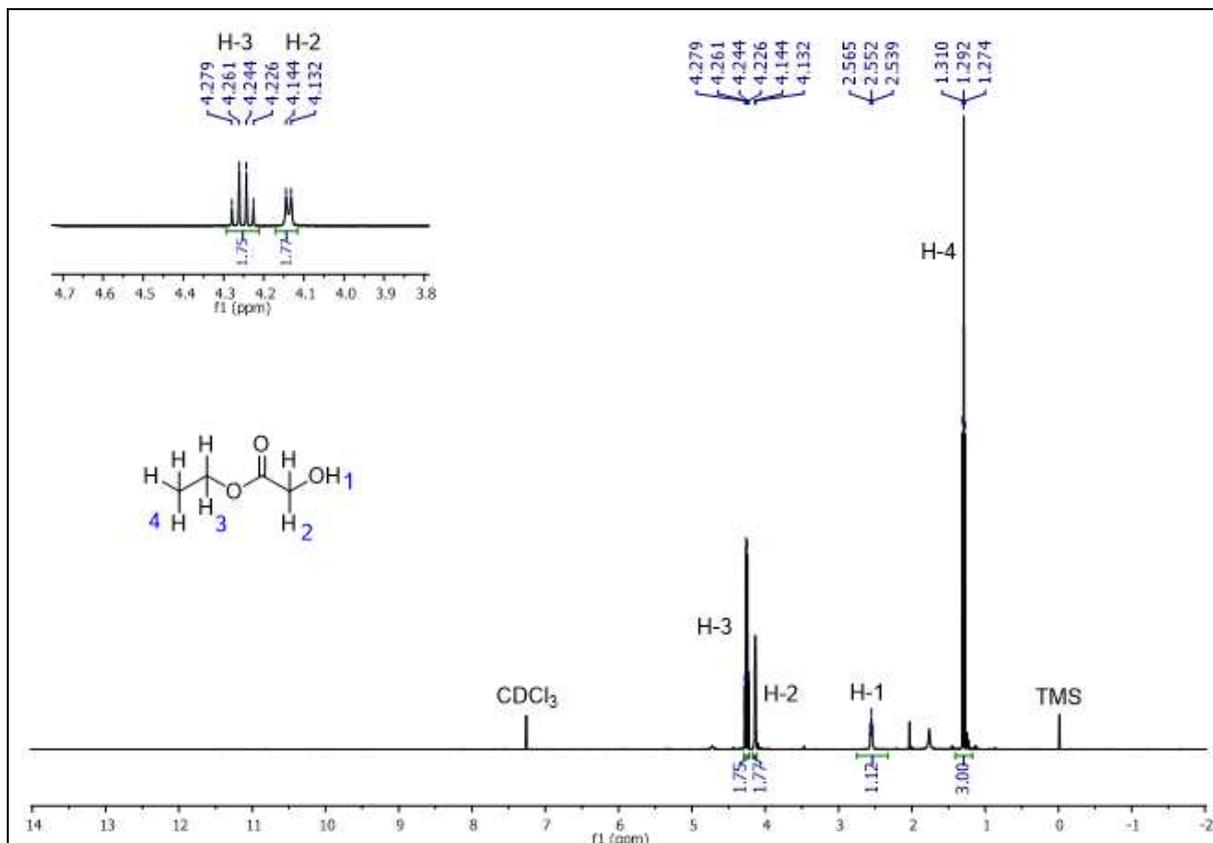
Figura 4: Infravermelho do glicolato de etila



Fonte: Autoria própria 2023

Com relação aos dados espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H do glicolato de etila (Figura 5) constata-se a presença de quatro sinais, os quais correspondem ao mesmo número de hidrogênios quimicamente diferentes presentes na estrutura deste composto. O sinal em 4,27 ppm, com multiplicidade do tipo quarteto, foi atribuído ao hidrogênio H-3 devido ele está em alta frequência por sofrer a influência da eletronegatividade do átomo de oxigênio. Os sinais em 4,15 ppm e 2,57 ppm, com multiplicidade duplete e tripleto, respectivamente, foram atribuídos aos hidrogênios H-2 e H-1, respectivamente. O sinal em 1,29 ppm, com multiplicidade tripleto, foi atribuído ao hidrogênio H-4, pois este não sofre nenhuma influência de heteroátomo, nem efeito anisotrópico.

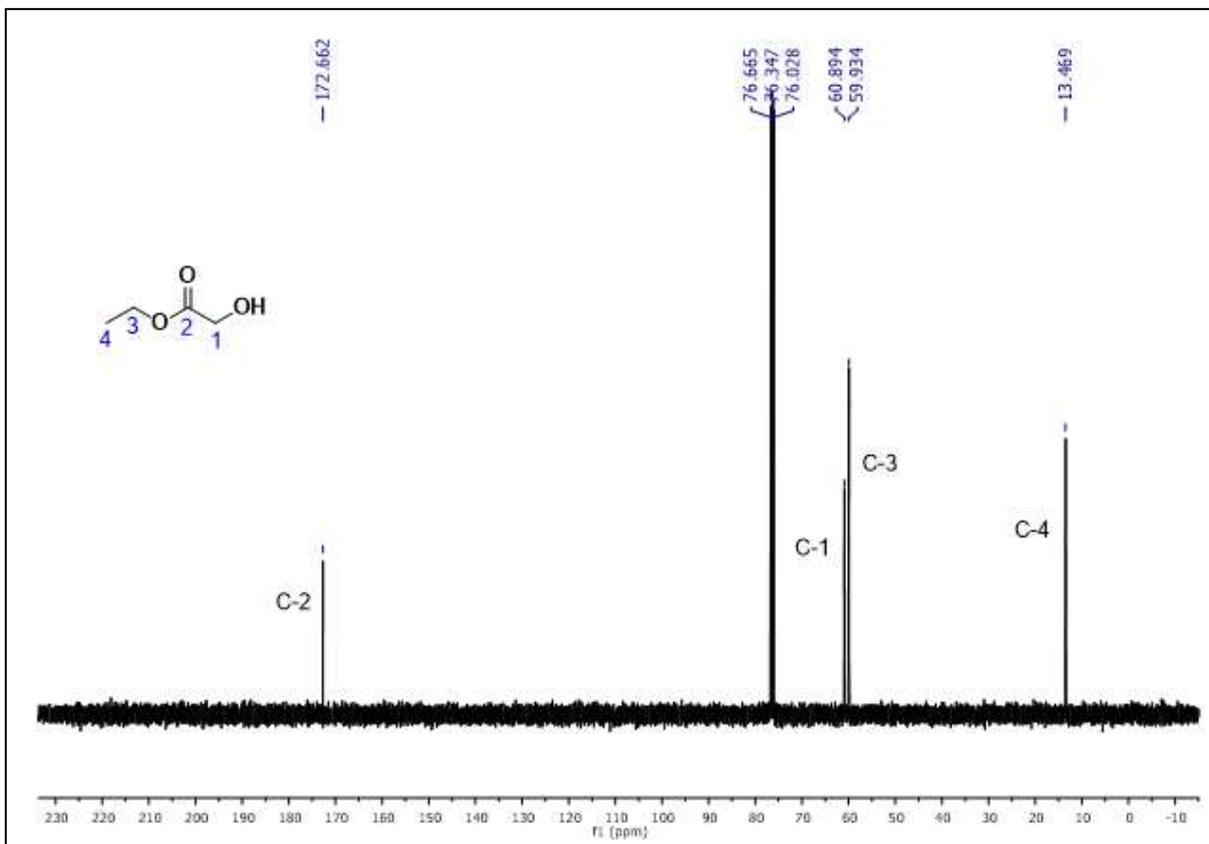
Figura 5: Espectro de RMN 1H (CDCl3, 400 MHz) do glicolato de etila.



Fonte: Autoria própria 2023

Com relação ao espectro de RMN de <sup>13</sup>C do glicolato de etila (Figura 4) constatou-se a presença de quatro sinais, os quais correspondem ao mesmo número de carbonos quimicamente diferentes presentes no composto. O sinal em 172,7 ppm foi atribuído ao carbono carbonílico, que está em alta frequência, em virtude do carbono está ligado diretamente ao átomo eletronegativo, sofre efeito anisotrópico da ligação dupla e ter hibridização sp<sup>2</sup>. Os sinais em 60,9 e 59,9 ppm foram atribuídos aos carbonos C-1 e C-3 respectivamente, e o sinal em 13,5 ppm ao carbono C-4 que é o carbono mais blindado e está em baixa frequência.

Figura 6: Espectro de RMN 13C (CDCl3, 400 MHz) do glicolato de etila.



Fonte: Autoria própria 2023

## 5.1 Avaliação toxicológica

Tendo em vista a necessidade de monitoramento da toxicidade do ácido glicólico, antes e depois da reação de esterificação. Foi submetido a avaliação toxicológica do ácido glicólico e glicolato de etila frente às artêmias salinas. Nesse contexto, a avaliação da toxicidade dos compostos foi conduzida com base no método proposto por Merino e sua equipe em 2015.

De acordo com esse método, amostras com Concentração Letal ( $CL_{50}$ ) inferior a 100  $\mu\text{g/mL}$  foram classificadas como altamente tóxicas, enquanto aquelas com valores de  $CL_{50}$  entre 100 e 500  $\mu\text{g/mL}$  foram consideradas moderadamente tóxicas. Amostras com  $CL_{50}$  na faixa de 500 a 1000  $\mu\text{g/mL}$  foram classificadas como levemente tóxicas, e aquelas com  $CL_{50}$  acima de 1000  $\mu\text{g/mL}$  foram categorizadas como possuindo baixa toxicidade ou sendo atóxicas.

Desta forma foi realizado um screening nas concentrações 1000, 750, 500 e 250 µg/mL do ácido glicólico e do glicolato de etila. Os resultados desse screening estão descritos nos Quadro 3 e 4.

**Quadro 3: Concentrações do ácido glicólico utilizadas frente às larvas das artêmias.**

Concentração (µg/mL)	Taxa de Mortalidade (%)
1000	100
750	100
500	100
250	100

Fonte: Aatoria própria. 2023.

**Quadro 4: Concentrações do glicolato de etila utilizadas frente às larvas das artêmias.**

Concentração (µg/mL)	Taxa de Mortalidade (%)
1000	100
750	100
500	100
250	100

Fonte: Aatoria própria. 2023.

Para cada concentração foram utilizadas 30 artêmias, e analisando com os Quadros 2 e 3, constatou-se que a concentração letal para matar 50% (CL<sub>50</sub>) de *A. salina* é inferior a 250 µg/mL, visto que nesta concentração todos os indivíduos estavam mortos. Dessa forma, foi realizado outro screening utilizando concentrações inferiores a 250 µg/mL para determinação da CL<sub>50</sub>. Cabe destacar que neste novo screening prosseguiu utilizando 30 artêmias nas novas concentrações 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120 e 110 µg/mL, porém, dessa vez apenas o ácido glicólico foi avaliado. Os resultados desse screening estão descritos no Quadro 5.

**Quadro 5: Concentrações do ácido glicólico utilizadas frente às larvas das artêmias.**

Concentração (µg/mL)	Taxa de Mortalidade (%)
190	100
180	100
170	100
160	100
150	100
140	93,3
130	93,3
120	93,3
110	90

Fonte: Aatoria própria. 2023.

Para cada concentração foram utilizadas 30 artêmias, e analisando a tabela 2, constatou-se que a concentração letal para matar 90% (CL50) de *A. salina* é inferior a 150 µg/mL, visto que nesta concentração todos os crustáceos estavam mortos. Diante deste estudo toxicológico constatou-se que o ácido glicólico antes e depois da reação de acetilação apresentaram toxicidades equivalentes com uma provável CL50 abaixo 100 µg/mL.

## 6. CONCLUSÃO

O presente estudo teve como objetivo investigar as condições reacionais para a esterificação do ácido glicólico e avaliar a toxicidade do glicolato de etila resultante, utilizando como catalisadores o ácido sulfúrico, ácido fosfórico e montmorillonita K-10. Os resultados obtidos indicaram que a montmorillonita K-10, apesar de promover a formação do glicolato de etila, apresentou um rendimento relativamente baixo.

Dos ácidos de Brønsted utilizados, o ácido fosfórico demonstrou ser o mais eficiente, resultando em um rendimento de 75,2% no glicolato de etila. Isso se deve à alta constante de acidez do ácido sulfúrico, que levou a uma maior decomposição do glicolato de etila.

Além disso, foi realizada a avaliação da toxicidade do glicolato de etila antes e depois da esterificação utilizando a *Artemia salina* Leach. Os resultados desses testes forneceram informações sobre os efeitos das reações químicas no perfil de toxicidade do composto, a avaliação de toxicidade é relevante, especialmente considerando a aplicação potencial do glicolato de etila em produtos cosméticos e dermatológicos. Os resultados podem ter implicações práticas na síntese química e no desenvolvimento de produtos mais seguros para uso na pele.

## REFERÊNCIAS:

BERLINCK, R. GS et al. A química de produtos naturais do Brasil do século XXI. Química Nova, v. 40, pág. 706-710, 2017.

BERNARDO-GUSMÃO, K.; PERGHER, S. B. C.; DOS SANTOS, E. N. Um panorama da Catálise no Brasil nos últimos 40 anos. Quim. Nova 2017, 40, 650.

BRAIBANTE, H. S., & BRAIBANTE, M. F. (2014). A versatilidade do K-10, como suporte sólido, em reações orgânicas. Ciência e Natura, 724-731.

BRASIL. Mensuração das Atividades Científicas e Tecnológicas. Manual do Oslo: Proposta de Diretrizes para Coleta e Interpretação de Dados sobre Inovação Tecnológica. 2018, edição (4). Disponível em <[http://www.finep.gov.br/images/a-finep/biblioteca/manual\\_de\\_oslo.pdf](http://www.finep.gov.br/images/a-finep/biblioteca/manual_de_oslo.pdf)>.

CARDOSO, V. M. (2015). Estudo da absorção do vapor de etanol, carregado por gás carbônico, em diferentes solventes. TCC (Pós-Graduação em Engenharia Química) - UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS, CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLÓGICAS. Disponível em: <<https://repositorio.ufscar.br/bitstream/handle/ufscar/4163/6664.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>.

CETESB - Companhia Ambiental do Estado de São Paulo. Disponível em: <<https://cetesb.sp.gov.br/laboratorios/wp-content/uploads/sites/24/2020/07/A%CC%81cido-sulfu%CC%81rico.pdf>>. Acesso em Outubro de 2023.

DE OLIVEIRA CENTURIÃO, P. et al. Avaliação da qualidade de produtos cosméticos contendo ácido glicólico. Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas, v. 50, n. 1, p. 158-173, 2021.

DONATO A. G. ARANDA (Greentec/UFRJ) e PAULO A. Z. Suarez (LMC-UnB) Catalisadores Homogêneos e Heterogêneos para a Esterificação de Ácidos Graxos. BiodieselBR.com - 16 abr 2009 - 14:21 - Última atualização em: 19 dez 2011 - 18:10. Disponível em:<<https://www.biodieselbr.com/revista/009/direto-do-laboratorio-09>>.

EMIL FISCHER – Biográfico. NobelPrize.org. Prêmio Nobel Outreach AB 2023. De Nobel Lectures, Chemistry 1901-1921, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1966. Sáb. 19 de agosto de 2023. <<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1902/fischer/biographical/>>.

FERREIRA, L. E., RIBEIRO, R. S., MADRIAGA, V. G., VASCONCELOS, S. C., SHIMABUKURO, E. T., ROSSA, V., ... & LIMA, T. M. (2022). Uma breve revisão sobre a catálise por átomos isolados: conceitos e aplicações. Química Nova, 45, 194-206.

M.C.M. REIS, R.P. NETO, S.A. MEDEIRO, Aplicações dos alfas hidroxiácidos na cosmética dermatológica – Alpha hydroxyacids applications in dermatological cosmetic, Cadernos de Estudos e Pesquisas, 18, 40 (2014).

MACHADO, R., & MORENO, P. R. H. (2020). Avaliação da aplicação de produtos naturais como conservantes em produtos cosméticos. In 8º Workshop do Mestrado Profissional Instituto de Química Universidade de São Paulo.

MARKETS AND MARKETS. Sulfuric Acid Market by Raw Material, Application and Region - Global Forecast to 2021. Disponível em: <<https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/sulphuric-acid-market-1065.html>>.

MERINO, F. J. Z.; OLIVEIRA, V. B.; PAULA, C. S.; CANSIAN, F. C.; SOUZA, A. M.; ZUCHETTO, M.; HIROTA, B. C. K.; DUARTE, A. F. S.; KULIK, J. D.; MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G. Análise fitoquímica, potencial antioxidante e toxicidade do extrato bruto etanólico e das frações da espécie *Senecio westermanii* Dusén frente à *Artemia salina*. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 17, n. 4, p. 1031–1040, 2015.

MOREIRA, L. A. D. O. (2013). Avaliação da atividade tóxica em artemia salina leach. de extratos de duas espécies da família melastomataceae. TCC (Licenciatura em Química)-INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE GOIÁS CÂMPUS ANÁPOLIS,[S. l.]. Disponível em: <<https://www.ifg.edu.br/attachments/article/1704/TCC%20-%20Layssa%20Aparecida%20de%20Oliveira%20Moreira.pdf>>.

NARDIN, P.; GUTERRES, S. S. Alfa-Hidroxiácidos: Aplicações Cosméticas e Dermatológicas. *Caderno de Farmácia*, v. 15, n. 1, p. 7-14, 1999. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/19373>>.

OLIVEIRA, C. A.;\* SOUZA, A. C. J.; SANTOS, A. P. B.; SILVA, B. V.; LACHTER, E. R.; PINTO, A. C. Síntese de Ésteres de Aromas de Frutas: Um Experimento para Cursos de Graduação dentro de um dos Princípios da Química Verde. *Rev. Virtual Quim.*, 2014, 6 (1), 152-167. Data de publicação na Web: 20 de dezembro de 2013. Disponível em: <<http://www.uff.br/rvq>>.

OLIVEIRA, L. G. de; PUPO, Mônica Tallarico; VIEIRA, P. C. Explorando produtos naturais microbianos nas fronteiras da química e da biologia. *Química Nova*, v. 36, pág. 1577-1586, 2013.

Paiva, L. B.; Morales, A. R.; Díaz, F. R. V. An overview on organophilic clays: properties, routes of preparation and applications. *Applied Clay Science*, 2007.

RIBEIRO, A. F., & CASTILHO, L. (2013). Avaliação de Métodos De Mistura Magistrais Para Incorporação de Ácido Glicólico em Base Semi-sólida. *Infarma-Ciências Farmacêuticas*, 22(1/4), 23-27.

RODRIGUES, L. V. B. Composição química, atividade citotóxica, acaricida e antioxidante do óleo essencial das flores de *Caesalpinia echinata* (Pau-brasil). 2021. Trabalho de Conclusão de Curso. Brasil.

RODRIGUES, S. A. Avaliação de diferentes misturas de extratantes comerciais aplicadas à purificação de ácido fosfórico industrial. 2011.

RODRIGUES, F. Ácido-Base pH e ácidos polipróticos. Disponível em: <[https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/7337902/mod\\_resource/content/1/Aulas5e6\\_%C3%A1cidos\\_polipr%C3%B3ticos\\_titula%C3%A7%C3%A3o.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/7337902/mod_resource/content/1/Aulas5e6_%C3%A1cidos_polipr%C3%B3ticos_titula%C3%A7%C3%A3o.pdf)>.

SANTOS, A. G. (2020). Simulação e avaliação econômica da produção de Ácido Sulfúrico via processo de contato. TCC (Graduação em Engenharia Química) UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA. Disponível em: <<https://repositorio-dev.ufu.br/bitstream/123456789/28840/1/SimulacaoAvaliacaoEconomica.pdf>>.

SANTOS, S; PUNA, J; GOMES, J. A review on bio-based catalysts (immobilized enzymes) used for biodiesel production. *Energies*, v. 13, n. 11, p. 3013, 2020.  
Schmal, M.; *Heterogeneous Catalysis and its Industrial Applications*; 1st ed.; Springer International Publishing: Cham, 2016.

SHELDON, R. A.; WOODLEY, J. M. Papel da biocatálise na química sustentável. *Revisões químicas*, v. 118, n. 2, pág. 801-838, 2018.

SILVA, A. R. V.; FERREIRA, H. C. Argilas bentoníticas: conceitos, estruturas, propriedades, usos industriais, reservas, produção e produtores/fornecedores nacionais e internacionais. *Revista Eletrônica de Materiais e Processos*, v. 3, n. 2, p. 26-35, 2008.

UFRGS- Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Argilominerais. Disponível em: <<https://www.ufrgs.br/minmicro/Argilominerais.pdf>>.

VOJVODIC, A; NØRSKOV, J. K. Novo paradigma de design para catalisadores heterogêneos. *Revista Nacional de Ciência*, v. 2, pág. 140-143, 2015.

YOKOMIZO, V. M. F., BENEMOND, T. M. H., CHISAKI, C., & BENEMOND, P. H. (2013). Peelings químicos: revisão e aplicação prática. *Surgical & cosmetic dermatology*, 5(1), 58-68.

ZUCHETTO, M.; HIROTA, B. C. K.; DUARTE, A. F. S.; KULIK, J. D.; MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G. Análise fitoquímica, potencial antioxidante e toxicidade do extrato bruto etanólico e das frações da espécie *Senecio westermanii* Dusén frente à *Artemia salina*. *Rev. Bras. Pl. Med.*, v. 17, n. 4, supl. III, p. 1031-1040, 2015. DOI: [https://doi.org/10.1590/1983-084X/14\\_137](https://doi.org/10.1590/1983-084X/14_137)