



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS
NATURAIS E SINTÉTICOS BIOATIVOS



**SÍNTESE DE ÉSTERES FENILPROPANÓICOS DE ÁLCOOIS
MONOTERPÊNICOS**

FLÁVIO VALADARES PEREIRA BORGES

João Pessoa – PB

2014

FLÁVIO VALADARES PEREIRA BORGES

**SÍNTESE DE ÉSTERES FENILPROPANÓICOS DE ÁLCOOIS
MONOTERPÊNICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, em cumprimento as exigências para a obtenção do título de **Mestre em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos. Área de concentração: Farmacoquímica.**

Orientador: Prof. Dr. José Maria Barbosa Filho

Co-orientador: Prof. Dr. Luis Cézar Rodrigues

João Pessoa – PB

2014

FLÁVIO VALADARES PEREIRA BORGES

**SÍNTESE DE ÉSTERES FENILPROPANÓICOS DE ÁLCOOIS
MONOTERPÊNICOS**

Dissertação aprovada em

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Maria Barbosa Filho

Universidade Federal da Paraíba – Orientador

Prof. Dr. Luis Cézar Rodrigues

Universidade Federal da Paraíba – Co-Orientador

Prof. Dr. Vanúsia Cavalcanti França Pires

Universidade Estadual da Paraíba – Examinador Externo

Prof. Dr. Bárbara Viviana de Oliveira Santos

Universidade Federal da Paraíba – Examinador Interno

JOÃO PESSOA – PB

2014

“As almas de todos os homens são imortais. Mas as almas dos homens justos são imortais e divinas.” (Sócrates)

“Loucura é querer resultados diferentes fazendo tudo exatamente igual.” (Albert Einstein)

Dedico

A minha esposa e toda a minha família, que sempre me apoiaram e oraram pela minha felicidade, mesmo quando não fui merecedor de tamanha dedicação.

Em especial a minha Avó Maria Inete Pessoa Valadares de Souza, por toda a dedicação aos meus estudos e por manter sempre viva a pessoa de meu Avô, Vicente de Paulo Valadares de Souza, o primeiro da família a ser escolhido pela nobre profissão farmacêutica.

AGRADECIMENTOS

Acima de todos **Deus**, por permitir minha vida e colocar em meu caminho pessoas tão extraordinárias.

A minha mãe **Flávia Pessoa Valadares de Souza**, por toda dedicação e amor doados a mim e minha família.

Ao Meu Pai **João Pereira Borges Neto**, pelo exemplo moral, ético e profissional, no qual me inspiro.

A minha esposa **Giseli Viana Dantas**, pelo amor, paciência, companheirismo e por fazer de mim uma pessoa cada vez melhor.

A minha Tia **Patrícia Valadares Gusmão**, por ter me apresentado a profissão farmacêutica e insistido que deveria seguir a área de pesquisa.

Ao meu orientador **Prof. Dr. José Maria Barbosa Filho** por ter me dado a oportunidade de ingressar neste meio acadêmico, por todos os ensinamentos valiosos, apoio, compreensão, paciência, e incentivo.

Ao meu co-orientador **Prof. Dr. Luís César Rodrigues** por toda dedicação, gentileza e paciência, acima de tudo pela lição de que sem perseverança não há resultado, sem a qual este trabalho não seria possível.

Ao **Dr. Roberto Mioso** pelos ensinamentos de conduta de laboratório e inspirador trabalho com organismos marinhos, além das aulas de mergulho e por oferecer sempre uma boa conversa e companhia nas atividades laboratoriais.

Aos amigos **Evandro Ferreira, Maria Sallet, Raquel Bezerra**, minha mais profunda gratidão por toda a ajuda, apoio e conselhos.

Ao colega **Vicente Costa** da (UFPB/Nucal) e ao **Prof. Dr. Josean Tavares**, pela realização e imensa ajuda na interpretação dos espectros deste trabalho.

Às examinadoras professoras **Vanúcia Pires**(UFPB) e **Bárbara Viviana** (PPGPNSB) pela disponibilidade em contribuir com este trabalho.

Aos **funcionários** pelos diversos serviços prestados, atenção e por proporcionar o bom andamento dos nossos trabalhos.

Aos **professores** do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos bioativos pelos conhecimentos transmitidos.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pelo apoio financeiro concedido.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Biossíntese de Fenilpropanóides	24
Figura 2 - Biossíntese do ácido Mevalônico	25
Figura 3 - Biossíntese dos Monoterpenos (Produção própria)	26
Figura 4 - Mecanismo geral preparação de cloretos de acila.	28
Figura 5 - Mecanismo geral da reação de Schotten-Baumann	29
Figura 6 - Mecanismo geral da reação de Wittig-Horner.	29
Figura 7 - Molécula de (E)- Estilbeno	30
Figura 8 - Mecanismo de síntese do benzoato de bornila	34
Figura 9 -Mecanismo de Síntese do Salicilato de Bornila	35
Figura 10 - Mecanismo de Síntese do trans-p-Cumarato de Bornila.....	36
Figura 11 -Mecanismo de síntese do trans-Ferulato de Bornila e cis-Ferulato de Bornila	38
Figura 12 - Mecanismo de Síntese do trans-3,4-metilenodioxí- Cinamato de Bornila	39
Figura 13 - Mecanismo de Síntese do Cloracetato de α -Terpineol	40
Figura 14 - Mecanismo de síntese do trans-cafeato de α -Terpineol	42
Figura 15 - Benzoato de Bornila.....	44
Figura 16 - Espectro de RMN ^{13}C APT (50 MHz; CDCl_3) do Benzoato de Bornila.	47
Figura 17 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do Benzoato de Bornila.	47
Figura 18 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do Benzoato de Bornila, expansão de 8,4 a 6,8ppm	48
Figura 19- Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do Benzoato de Bornila, expansão de 5,65 a 4,55 ppm	48
Figura 20 -Espectro de RMN ^1H (200MHz; CDCl_3) do Benzoato de Bornila, expansão de 4,6 a 0,0 ppm.	49
Figura 21 - Salicilato de Bornila.....	49
Figura 22 – Espectro de RMN ^{13}C APT (50 MHz; CDCl_3) do Salicilato de Bornila	52
Figura 23 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do Salicilato de Bornila	52

Figura 24 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do Salicilato de Bornila, ampliação de 8,1 a 6,3 ppm	53
Figura 25- Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do Salicilato de Bornila, ampliação de 5,25 a 5,00 ppm	53
Figura 26 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do Salicilato de Bornila, ampliação de 2,8 a 0,5 ppm	54
Figura 27 - p-trans-Cumarato de Bornila.....	54
Figura 28 - Espectro de RMN ^{13}C APT (125 MHz; CDCl_3) do p-Cumarato de Bornila	57
Figura 29 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3) do p-Cumarato de Bornila	58
Figura 30 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3) do p-Cumarato de Bornila, ampliação de 8,0 a 6,0 ppm.	58
Figura 31 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3) do p-Cumarato de Bornila, ampliação de 5,55 a 4.55 ppm.	59
Figura 32 -Espectro de RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3) do p-Cumarato de Bornila, ampliação de 3,5 a 0,0 ppm.	59
Figura 33 - trans-Ferulato de Bornila(A) e cis-Ferulato de Bornila(B)	60
Figura 34- Espectro de RMN ^{13}C APT (50 MHz; CDCl_3) do trans-Ferulato de Bornila	63
Figura 35- Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do trans-Ferulato de Bornila	63
Figura 36- Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do trans-Ferulato de Bornila, ampliação de 8,0 a 6,0 ppm.	64
Figura 37- Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do trans-Ferulato de Bornila, ampliação de 5,10 a 3,70ppm.	64
Figura 38- Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do trans-Ferulato de Bornila, ampliação de 2,8 a 0,1 ppm.	65
Figura 39 - Espectro de RMN ^{13}C APT (50 MHz; CDCl_3) do cis-Ferulato de Bornila	67
Figura 40 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do cis-Ferulato de Bornila.....	67
Figura 41 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do cis-Ferulato de Bornila, ampliação de 7,9 a 5,7 ppm.	68
Figura 42 -Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do cis-Ferulato de Bornila, ampliação de 5,1 a 3,5 ppm.	68

Figura 43 -Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do cis-Ferulato de Bornila, ampliação de 2,6 a 0,5 ppm.	69
Figura 44 - trans-3,4-metilenodioxo-Cinamato de Bornila	69
Figura 45 - Espectro de RMN ^{13}C APT (125 MHz; CDCl_3) do trans-3,4-metilenodioxo-Cinamato de Bornila.....	72
Figura 46 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3) do trans-3,4-metilenodioxo-Cinamato de Bornila.....	72
Figura 47 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3) do trans-3,4-metilenodioxo-Cinamato de Bornila, ampliação de 8,2 a 5,5 ppm.....	73
Figura 48 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3) do trans-3,4-metilenodioxo-Cinamato de Bornila, ampliação de 5,60 a 4,20 ppm.	73
Figura 49 -Espectro de RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3) do trans-3,4-metilenodioxo de Bornila, ampliação de 3,1 a 0,1 ppm.	74
Figura 50 - Cloracetato de α -terpineol.....	74
Figura 51- Espectro de RMN ^{13}C APT (50 MHz; CDCl_3) do Cloracetato de α -Terpineol.	76
Figura 52 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do Cloracetato de α -Terpineol.	77
Figura 53 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do Cloracetato de α -Terpineol. Ampliação de 6,4 a 3,4ppm.....	77
Figura 54 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do Cloracetato de α -Terpineol. Ampliação de 2,6 a 0,5 ppm.....	78
Figura 55 - trans-Cafeato de α -terpineol	78
Figura 56 - Espectro de RMN ^{13}C APT (50 MHz; CDCl_3) do Cloracetato de α -Terpineol.	81
Figura 57 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do trans-Cafeato de α -Terpineol.	81
Figura 58 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do trans-Cafeato de α -Terpineol. Ampliação de 8,2 a 5,9 ppm.....	82
Figura 59 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do trans-Cafeato de α -Terpineol. Ampliação de 5,70 a 4,95ppm.....	82
Figura 60 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do trans-Cafeato de α -Terpineol. Ampliação de 3,2 a 0,0 ppm.....	83

LISTA TABELAS

Tabela 1 - Deslocamentos químicos do Benzoato de Bornila obtidos nos espectros de RMN 1H e 13C APT (500 e 125 MHz, respectivamente) em CDCl ₃ (δ em ppm e J em Hz).....	46
Tabela 2- Deslocamentos químicos do Salicilato de Bornila obtidos nos espectros de RMN 1H e 13C APT (200 e 50 MHz, respectivamente) em CDCl ₃ (δ em ppm e J em Hz).....	51
Tabela 3 - Deslocamentos químicos do p-trans-Cumarato de Bornila verificados nos espectros de RMN 1H e 13C apt (500 e 125 MHz, respectivamente) em CDCl ₃ (δ em ppm e J em Hz).....	56
Tabela 4 – Deslocamentos químicos do trans-Ferulato de Bornila verificados nos espectros de RMN 1H e 13C apt (200 e 50 MHz, respectivamente) em CDCl ₃ (δ em ppm e J em Hz).....	61
Tabela 5- Deslocamentos químicos do cis-Ferulato de Bornila e trans-Ferulato de Bornila, verificados nos espectros de RMN 1H e 13C apt (200 e 50 MHz, respectivamente) em CDCl ₃ (δ em ppm e J em Hz).	66
Tabela 6- Deslocamentos químicos do trans-3,4-metilenodioxo-Cinamato de Bornila verificados nos espectros de RMN 1H e 13C apt (500 e 125 MHz, respectivamente) em CDCl ₃ (δ em ppm e J em Hz).	71
Tabela 7- Deslocamentos químicos do Cloroacetato de α -terpineol, verificados nos espectros de RMN 1H e 13C apt (200 e 50 MHz, respectivamente) em CDCl ₃ (δ em ppm e J em Hz).....	75
Tabela 8- Deslocamentos químicos do trans-Cafeato de α -terpineol, verificados nos espectros de RMN 1H e 13C apt (200 e 50 MHz, respectivamente) em CDCl ₃ (δ em ppm e J em Hz).....	80
Tabela 9 - Substancias Sintetizadas, Metodologia, massa obtida / rendimento.....	84

RESUMO

RESUMO

Os ésteres fenilpropanóides de álcoois monoterpênicos normalmente são encontrados em baixas concentrações nos meios naturais, o que normalmente inviabiliza alguns estudos de toxicidade e tolerância. O isolamento a partir de fontes naturais geralmente não provê quantidades adequadas, principalmente devido sua ocorrência em baixas concentrações. Substâncias como: Benzoato de Bornila, Salicilato de Bornila, *p*-Cumarato de Bornila, Ferulato de Bornila, 3,4-metilenodioxo-*trans*-Cinamato de Bornila e o *trans*-Cafeato de α -Terpineol têm apresentado diversas atividades farmacológicas interessantes. Este trabalho tem como objetivo apresentar vias alternativas para a preparação destes ésteres, como reações de Dartzen para preparação de cloretos de acila, reações de esterificação do tipo Shotten-Baumann e o uso da reação de Wittig-Horner, na obtenção de ésteres benzênicos, cinâmicos de alguns álcoois monoterpênicos como o (-)-borneol e o α -terpineol. A identificação dos compostos sintetizados foi realizada através de análises de RMN ^1H e ^{13}C e os dados foram comparados com os da literatura para atribuição inequívoca. As reações de Shotten-Baumann empregadas na obtenção dos ésteres derivados do (-)-Borneol demonstraram adequadas, obtendo-se rendimentos entre 84 a 40%. Para a preparação do *trans*-Cafeato de α -Terpineol foi utilizada a reação de Wittig-Horner, com rendimento de 20%, necessitando de mais estudos.

Palavras-chave: Reação de Dartzen. Reação de Shotten-Baumann. Reação de Wittig-Horner. Benzoato de Bornila, Salicilato de Bornila, *p*-Cumarato de Bornila, Ferulato de Bornila, 3,4-metilenodioxo-*trans*-Cinamato de Bornila e o *trans*-Cafeato de α -Terpineol.

ABSTRACT

ABSTRACT

The phenylpropanoid esters of monoterpene alcohols are usually found in low concentrations in natural environments, which usually prevents some studies of toxicity and tolerance. Isolation from natural sources generally do not provide adequate quantities, mainly due to their occurrence at low concentrations. Substances such as: Bornyl Benzoate, Bornyl Salicylate, Bornyl *p*-coumarate, Bornyl Ferulate, Bornyl 3,4-methylenedioxy-*trans*-Cinnamate and *trans*-caffeate of α -Terpineol have presented several interesting pharmacological activities. This work aims to present alternatives for the preparation of these esters pathways such reactions Dartzen for preparation of acyl chlorides, esterification reactions of the type Shotten-Baumann reaction and the use of Wittig-Horner in getting the benzene esters of cinnamic some monoterpene alcohols such as (-)-borneol and α -terpineol. The identification of synthesized compounds was performed by analysis of ^1H and ^{13}C NMR and the data were compared with those in the literature for unambiguous assignment. The Shotten-Baumann reactions used to obtain the esters derived from (-)-borneol showed appropriate, to give yields between 84 and 40%. For the preparation of *trans*-caffeate of α -terpineol a Wittig-Horner reaction, with a yield of 20%, requiring further studies.

Keywords: Reaction Dartzen. Shotten-Baumann reaction. Wittig-Horner reaction. Bornila benzoate, salicylate Bornila, *p*-coumarate Bornila, ferulate Bornila, 3,4-methylenedioxy-*trans*-cinnamate and *trans*-caffeate Bornila of α -terpineol.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcOEt	Acetato de Etila
APT	Attached Proton Test
CC	Cromatografia em coluna
CCDA	Cromatografia em Camada Delgada Analítica
CCDP	Cromatografia em Camada Delgada Preparativa
CH₂Cl₂	Diclorometano
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
ddd	Duplo-duplo dubleto
J	Constante de acoplamento
LOX	Lipooxigenase
LCT	Leucotrieno
Hz	Hertz
m	Multiplete
MHz	Megahertz
p.	Página
Ppm	Pulsos por Minuto
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	Singleto
sl	Singleto largo
t	Triplete
δ	Deslocamento químico em ppm

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. OBJETIVOS.....	21
2.1. Objetivo Geral.....	21
2.2. Objetivos Específicos	21
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	23
3.1. Fenilpropanoides.....	23
3.2 Monoterpenos	24
3.3 Ésteres Fenilpropanóicos de Álcoois Monoterpênicos.....	27
3.4 Reações de Dartzen	27
3.5 Reação de Schotten-Baumann	28
3.6 Reação de Wittig-Horner	29
4. MATERIAIS E MÉTODOS:	32
4.1 Determinação do Ponto Fusão	32
4.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	32
4.3 Reagentes, Materiais e Solventes.....	32
4.4 Metodologias de Síntese	33
4.4.1 Síntese do Benzoato de Bornila	33
4.4.2 Síntese do Salicilato de Bornila.....	34
4.4.3 Síntese do trans-p-Cumarato de Bornila	35
4.4.4 Síntese do trans-Ferulato de Bornila e cis-Ferulato de Bornila	36
4.4.5 Síntese do trans-3,4-metilenodioxo-Cinamato de bornila	38
4.4.6 - Síntese do Cloracetato de α -Terpineol	40
4.4.7 Síntese do trans-Cafeato de α -Terpineol	40
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	44
5.1 – Benzoato de Bornila.....	44
5.4 trans-Ferulato de Bornila:	60
5.5 cis-Ferulato de Bornila.....	65
5.6 <i>trans</i> -3,4-metilenodioxo-Cinamato de Bornila	69
5.8 <i>trans</i> -Cafeato de α -Terpineol	78
5.9 Considerações Finais	83
6. CONCLUSÕES	86
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	88

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A utilização de plantas como fonte de medicamentos é uma prática bastante antiga. Segundo dados do Ministério do Meio Ambiente, é estimado que as populações indígenas dominassem o conhecimento tradicional na aplicação medicinal de pelo menos 1300 plantas brasileiras funcionando como um instrumento importante para a criação e desenvolvimento de produtos farmacêuticos, sobretudo com a elevada incidência das chamadas doenças “negligenciadas” como doença de Chagas, leishmaniose, dengue, esquistossomose, entre outras (SILVEIRA, 2003).

Os metabólitos secundários produzidos pelas plantas possuem um importante papel para a descoberta de novas drogas. Estes produtos naturais evoluíram ao longo do tempo para interagir com diversos alvos biológicos e representam um dos mais importantes agentes farmacêuticos no tratamento de doenças (BARREIRO, 1991).

Apesar da abundância de compostos derivados de fenilpropanóides nos tecidos vegetais, a variedade de atividades biológicas exercidas por estes metabólitos quando associadas à sua diversidade estrutural, motivam a síntese de novos compostos baseados em suas estruturas, servindo assim, como um modelo consistente e bem direcionado para a obtenção de novas moléculas.

A ocorrência natural de ésteres monoterpênicos de ácidos fenilpropanóicos, apesar de não muito comum, já foi relatada anteriormente como cafeato de α -terpineol (COSTA *et al.* 2012), *p*-(OH)-*trans*-cumarato de bornila e o *trans*-ferulato de bornila (IFEDAYO *et al.* 2010), *trans*-cinamato de bornila e 3,4-*trans*-metilenodioxo-cinamato de bornila (Wu; Nair; DeWitt, 2002). Entretanto os isolamentos desses compostos ocorrem em baixas concentrações nos meios naturais, constituindo uma pequena fração da massa orgânica total, no caso do cafeato de α -terpineol o rendimento foi de 0.006%, onde foram utilizados 4 Kg de folhas secas, para isolar 12 mg de produto (COSTA *et al.* 2012).

A preparação de ésteres orgânicos é extremamente interessante para diversas atividades industriais como a flavorização de alimentos, bebidas, obtenção de essências aromáticas para perfumes e cosméticos e mais recentemente na obtenção de biodiesel (AGUIEIRAS; SOUZA; LANGONE; 2013).

Na obtenção de novos medicamentos reações de esterificações são bastante comuns, sejam na forma de pró-farmacos, onde a esterificação tem por intuito permitir

a melhor estabilidade do fármaco frente a forma farmacêutica escolhida, ou como excipientes, como é o caso de tensoativos, que permitem a formação de emulsões ao se misturar líquidos normalmente imiscíveis (ANSEL, 2000).

Ésteres fenilpropanóicos de álcoois monoterpênicos já tiveram suas atividades farmacológicas relatadas como: tripanossomicida (CORRÊA, 2012), antinociceptiva (MONTE, 2014), anti-inflamatória (WU, NAIR, DEWITT, 2002) e antitumoral (COSTA, 2012).

É notória a importância dos métodos sintéticos para obtenção desses compostos, uma vez que viabilizam a produção em média e larga escala, oferecendo a flexibilidade necessária à preparação de análogos estruturais que viabilizam não só os estudos farmacológicos *in-vivo* e *in-vitro* como a realização de estudos correlacionando a estrutura e atividade dos compostos sintetizados.

As reações de esterificação apesar de fundamentais para a indústria farmacêutica e de cosméticos, tem como grande problema o baixo rendimento quando realizada por esterificação direta ou com catálise ácida (ARANHA; LUCAS 2001). Como uma boa alternativa para maximizar o rendimento das esterificações pode-se combinar reações de acilação e, posterior esterificação do tipo Schotten-Baumann ou Wittig-Horner, como é demonstrado neste trabalho.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Aplicar metodologias alternativas à esterificação direta, como as reações de Dartzen, Shotten-Baumann e Wittig-Horner, na síntese de ésteres fenilpropanóicos de álcoois monoterpênicos.

2.2. Objetivos Específicos

Preparar o Benzoato de Bornila, através da reação de esterificação de Shotten-Baumann.

Sintetizar o Salicilato de Bornila, o *p*-Cumarato de Bornila, Ferulato de Bornila e 3,4-metilenodioxo *trans*-Cinamato de Bornila, utilizando a reação de Dartzen para produção do cloreto de acila correspondente e posterior esterificação de Shotten-Baumann.

Sintetizar o *trans*-Cafeato de α -Terpineol, através da reação de Wittig-Horner.

Identificar as substâncias obtidas através de análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C .

Contribuir para a aplicação de metodologias alternativas à esterificação por catálise ácida, de fácil execução para obtenção de ésteres fenilpropanóicos de álcoois monoterpênicos.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Ésteres fenilpropanóicos de álcoois monoterpênicos representam uma classe de produtos naturais que tem servido de modelos biológicos para a síntese de fármacos (BARREIRO, 1991).

São produzidos nos organismos vegetais através da esterificação catalisada por enzimas, com a desidratação intermolecular de um ácido fenilpropanóico e um álcool monoterpênico. Estes metabolitos são originários da via metabólica do ácido chiquímico e da via do ácido mevalônico, respectivamente (SANTOS 2010).

3.1. Fenilpropanóides

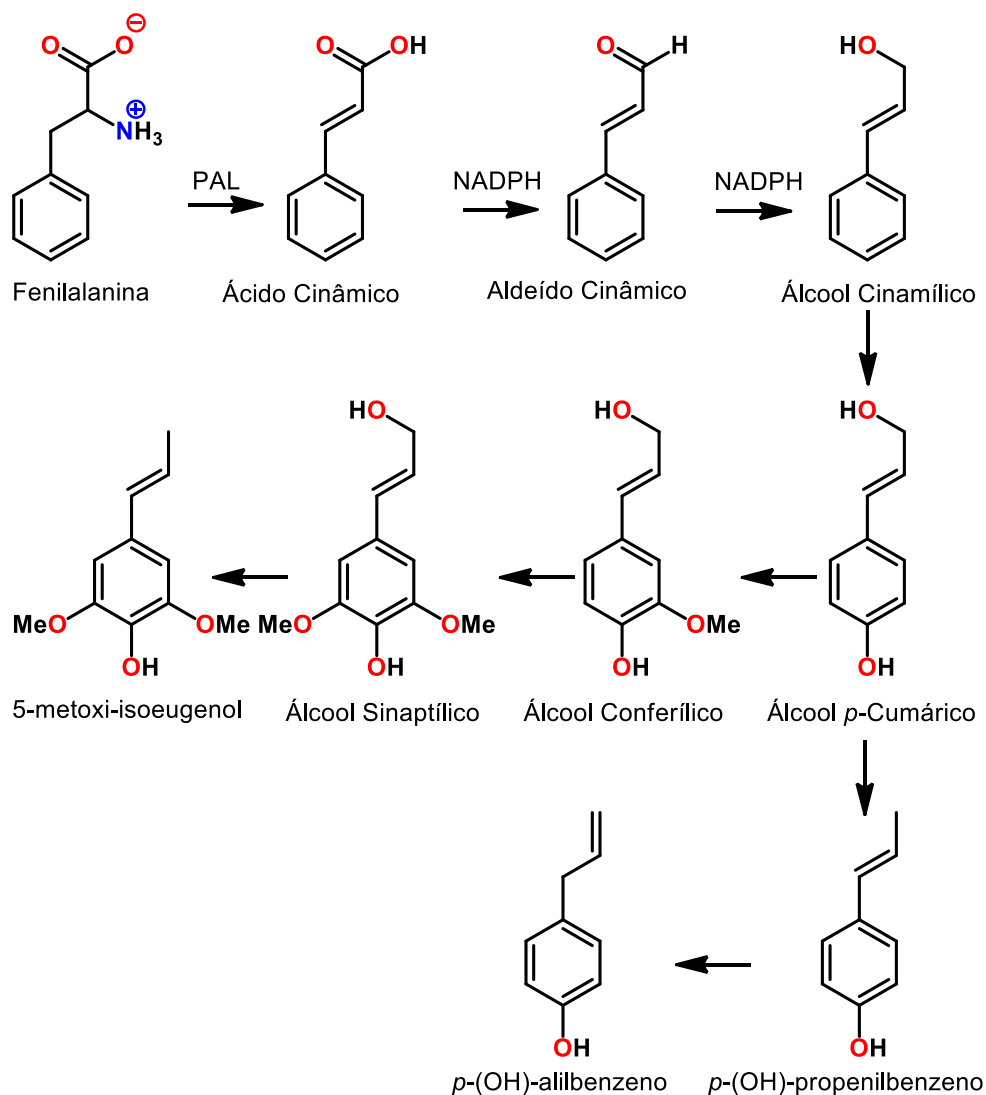
Os fenilpropanóides são unidades monoméricas, do tipo $C_6 - C_3$, de um importante grupo de produtos naturais, os lignóides que constituem cerca de 15 a 35% da matéria seca dos troncos de gimnospermas e angiospermas arbóreas, sendo encontrados principalmente nas paredes celulares (BARBOSA-FILHO, 2010).

Os fenilpropanóides tem sua biogênese através da via do chiquimato, passando pela fenilalanina, por meio da ação enzimática da Fenilalanina Liase (PAL) formam os ácidos cinâmicos que irão originar as lignanas (Figura 1, p.24). Quando os ácidos cinâmicos sofrem redução a álcoois cinamílicos podem dar origem as ligninas e as neolignanas, estas últimas surgem quando os álcoois são convertidos a arilfenóis ou propenilfenóis (FUNASAKI M., 2006).

Os lignóides possuem uma grande amplitude de atividades biológicas, como: Anti-chagásica, leishmanicida, antifúngica, antioxidante e esquistossomicida (SOUZA; NAKAMURA; CORRÊA, 2012).

Também existem estudos que atribuem atividades moderadas contra o vírus da deficiência imunológica humana (HIV) a alguns fenilpropanóides encontrados em arbustos do gênero *Daphne* (família Thymelaeaceae) (LU, et al. 2012).

Figura 1 - Biossíntese de Fenilpropanóides



Fonte: Ref. Adaptado de FUNASAKI M. (2006).

3.2 Monoterpenos

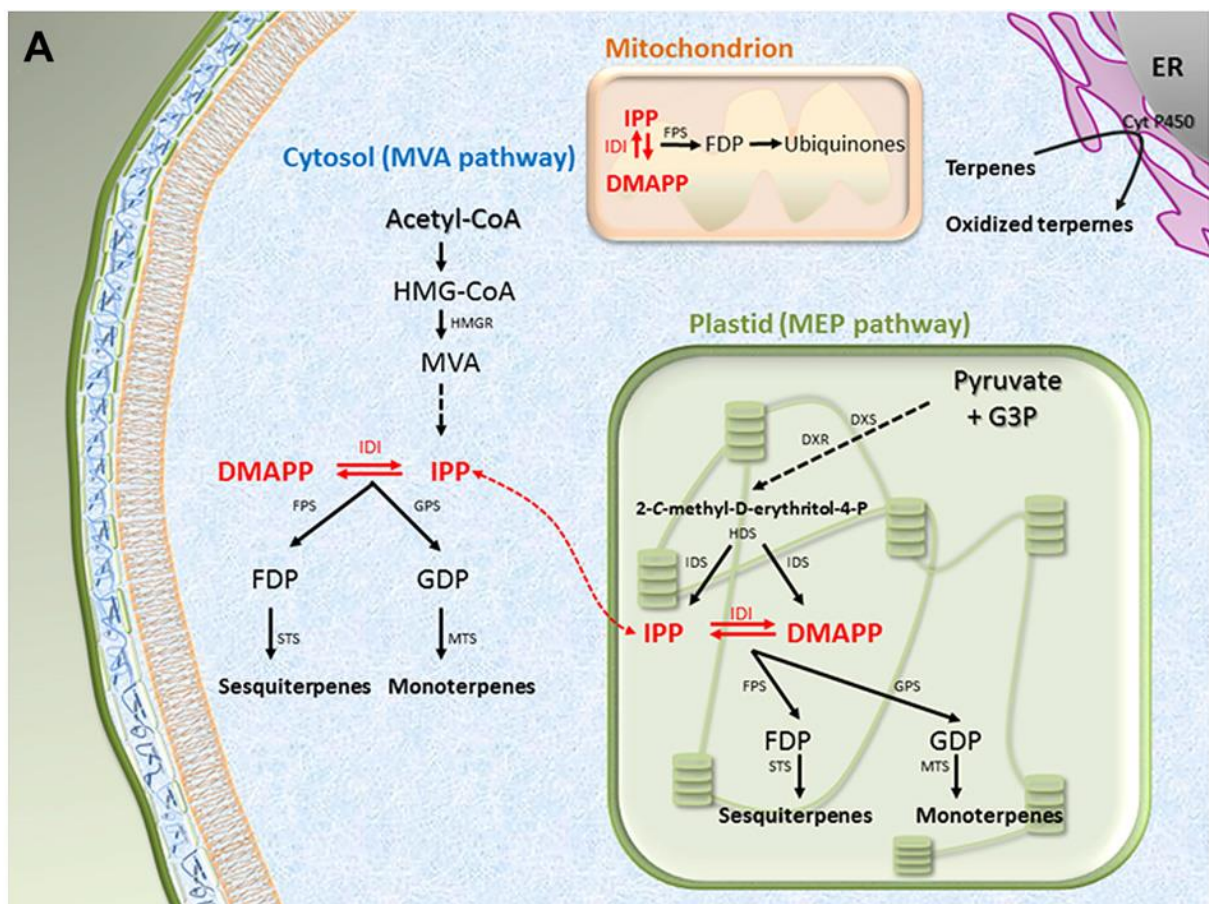
Os terpenos são metabólitos secundários que tem por função permitir melhor adaptação da planta ao ambiente (PINTO-ZERVALOS et al. 2013). Após a indução pela herbivoria, muitos compostos voláteis emitidos constitutivamente aumentam, como os óleos essenciais, que em sua composição tem cerca de 90% de monoterpenos.

A biossíntese dos terpenoides, tem sido amplamente estudada. No citoplasma, a rota do ácido mevalônico (AcM) produz isopentil pirofosfato (IPP) com uma unidade de acetil Coenzima A (CoA), onde após a condensação aldólica, ocorre uma hidrólise originando a 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA), posteriormente reduzida a

mevalonato numa reação irreversível (Figura 2). De modo geral, a produção começa a partir de precursores de cinco carbonos, o IPP e seu isômero, dimetilalil pirofosfato (DMAPP), através de dimerização serão produzidos os monoterpenos (Figura 3, p.26).

A enzima farnesil pirofosfato sintase catalisa a formação de duas moléculas de IPP e uma de DMAPP para formar farnesil pirofosfato (FDP), o precursor dos sesquiterpenos (SANTOS, 2010).

Figura 2 - Biossíntese do ácido Mevalônico

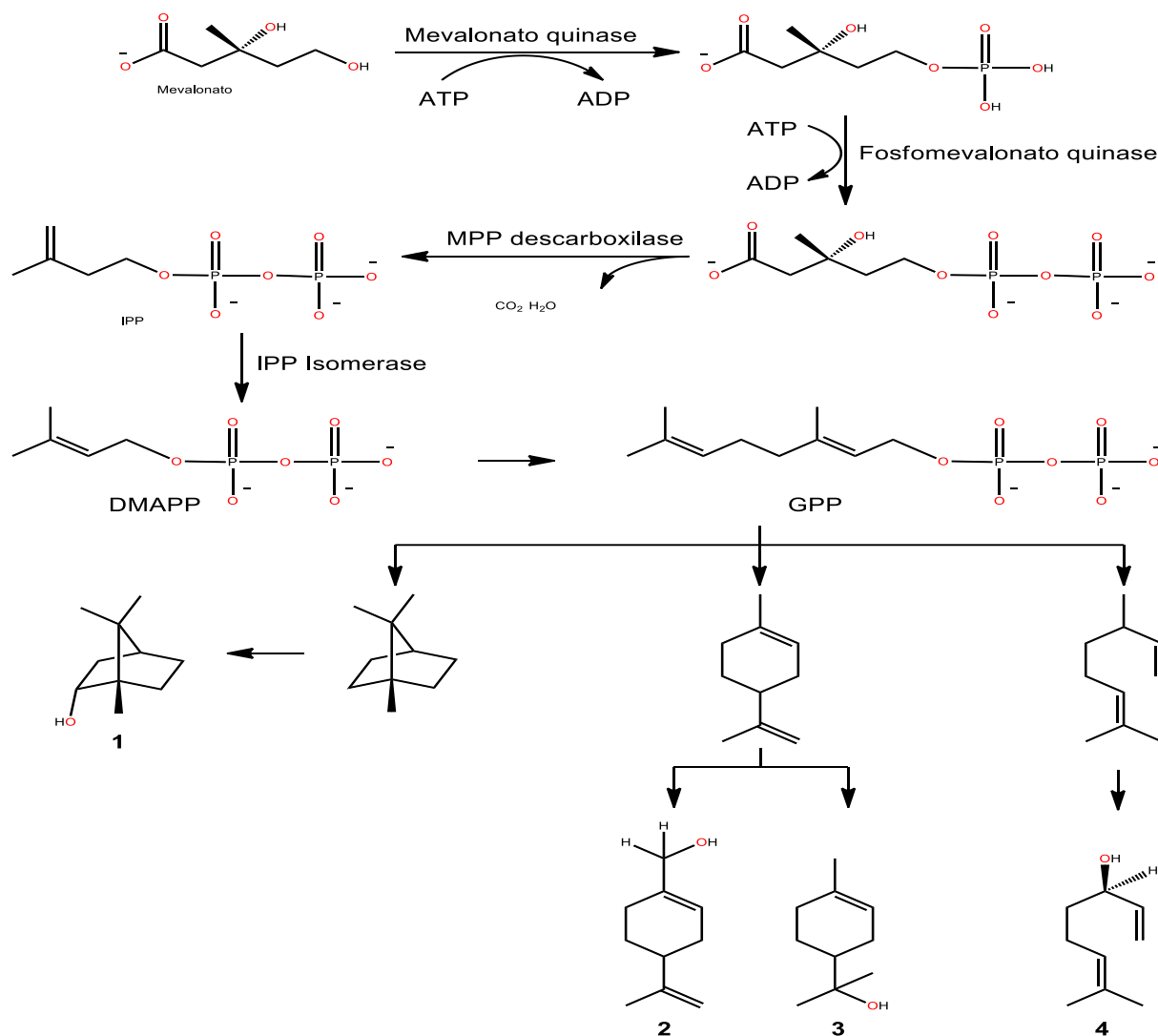


Legenda: Cyt P450 = citocromo P450, DMAPP = dimetil-alil pirofosfato, FDP = farnesil pirofosfato, GDP = Geraniol pirofosfato, G3P = glyceraldehyde-3-phosphate, HDS = hydroxi-2-metil-2-(E)-butenil 4-pirofosfato sintase; IPP = isopentil pirofosfato, IDI = isopentil pirofosfato isomerase, IDS = isopentil pirofosfato sintase, HMG-CoA = 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA, MTS = Monoterpeno sintase, MVA = ácido mevalônico, STS = sesquiterpeno sintase. Fonte: Ref. BERTHELOT *et al.* (2012)

A presença de terpenos oxidados pelo complexo enzimático citocromo P 450 (Cyt P450), presentes no retículo endoplasmático, são transformados em álcoois e cetonas (BERTHELOT *et al.* 2012).

Segundo PAULA et al. (2010) óleos essenciais de espécies do gênero *Pimenta*, ricos em monoterpenos como α -terpineol, terpinen-4-ol, limoneno e fenilpropanoides, já foram relatadas atividades, analgésica, antipirética, anti-inflamatória, antimicrobiana e hipotensiva. Constituindo assim fontes promissoras de moléculas que servem como modelos para a obtenção de novos fármacos.

Figura 3 - Biossíntese dos Monoterpenos (Produção própria)



Mev = Mevalonato, ATP = Adenosina trifosfato, ADP = Adenosina difosfato, IPP = Isopentil pirofosfato, DMAPP = dimetil-alil pirofosfato, GPP = Geraniol pirofosfato, 1 = Borneol, 2 = álcool perílico, 3 = α -terpineol, 4 = linalol. Fonte: Produção própria.

3.3 Ésteres Fenilpropanóicos de Álcoois Monoterpênicos

Os ésteres fenilpropanóicos são uma importante classe de produtos naturais, possuindo geralmente aroma agradável. Esta propriedade pode ser atribuída ao processo de esterificação com álcoois monoterpênicos como o borneol, linalol, álcool perílico e α -terpineol.

Com o aumento da incidência de melanomas nas últimas décadas a procura por produtos foto protetores aumenta consideravelmente, principalmente entre caucasianos (BAKOS et al, 2013). A síntese de ésteres é uma atividade rotineira na indústria farmacêutica e de cosméticos, fazendo parte de diversas composições de filtros solares, a exemplo do metoxicinamato de octila (Escalol 557®) e salicilato de octila (Escalol 587®). A busca de novos ésteres de baixa toxicidade se faz necessária para o desenvolvimento de novos foto protetores (DOURADO; PEREIRA, 2014).

Ésteres aromáticos também são conhecidos por suas propriedades analgésicas como foi demonstrado que o Salicilato de Bornila tem efeito antinociceptivo periférico e anti-inflamatório (MONTE, 2014).

Estudos conduzidos por WU, NAIR e DEWITT (2002), demonstraram que ésteres fenilpropanóicos, como: *p*-Cumarato de Bornila, Ferulato de Bornila e Cafeato de Bornila demonstraram ação inibitória sobre a das Ciclooxygenases (COXs) e a 5-lipoxigenase (LOX) enzima importante do ciclo do ácido araquidônico (AA), dando como produto final os leucotrienos (LTE), responsáveis por processos patológicos do trato respiratório, como a asma brônquica (ROBBINS et. al. 2005).

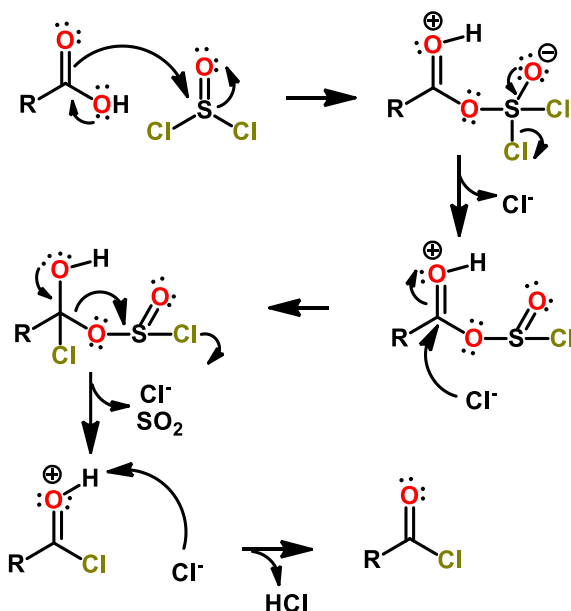
Foi demonstrado que o Ferulato de Bornila tem ação antitumoral contra linhagens de PC12 de feocromocitoma (QUI, OJIKI, SAKAGAMI, 1999), sendo um potencial agente para tratamento de tumores supra-adrenais.

3.4 Reações de Dartzen

Reações de Dartzen consistem na introdução de um grupo acila em uma molécula orgânica (Figura 4, p.28), fazendo uso de um agente acilante como cloreto de tionila ou cloreto de cloroacetila

Tais acilações tem por função promover a formação de um intermediário mais reativo que seu ácido original (JÖRG, 2013), aumentando assim o rendimento dos passos subsequentes da síntese.

Figura 4 - Mecanismo geral preparação de cloretos de acila.



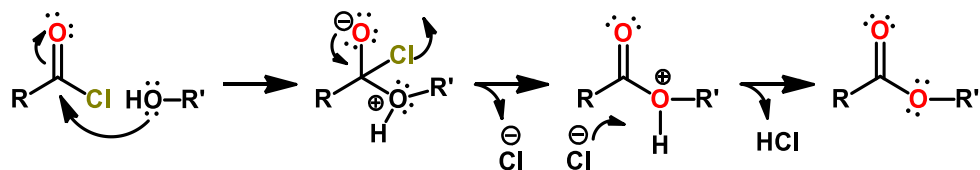
Após a formação do cloreto de ácido, dependendo da natureza do álcool que será utilizado, podem se utilizar reações de Schotten-Baumann ou Wittig-Horner.

3.5 Reação de Schotten-Baumann

São reações de esterificação, utilizando cloretos de acila e álcoois (Figura 5, p.29), tendem a ter rendimentos superiores as esterificações utilizando ácidos carboxílicos, uma vez que os seus respectivos cloretos são moléculas mais reativas. Podendo inclusive promover reações com álcoois secundários que são bem menos reativos, devido ao impedimento estérico.

Entretanto para que ocorra o melhor rendimento possível é fundamental a utilização de solventes anidros, uma vez que a presença de moléculas de água tende a hidrolisar o éster formado (ARANHA; LUCAS 2001).

Figura 5 - Mecanismo geral da reação de Schotten-Baumann



3.6 Reação de Wittig-Horner

As reações do tipo Wittig-Horner, consistem em reagir um aldeído com um cloracetato de alquila (Figura 6).

Este tipo de procedimento foi recentemente realizado para a obtenção de (E)-estilbenos com rendimentos consideráveis (ROSOCHA; BATEY, 2013) que são moléculas de hidrocarbonetos com uma dupla ligação e um grupo fenila substituindo um hidrogênio de cada lado da molécula (figura 7, p.30), que de acordo com seu padrão de substituição aromática podem exercer diversas atividades biológicas.

Para evitar custosas reações de proteção e desproteção, prejudicando os rendimentos de esterificações em várias etapas, a metodologia de Wittig-Horner se mostra uma valorosa estratégia, na obtenção de moléculas bioativas.

Figura 6 - Mecanismo geral da reação de Wittig-Horner.

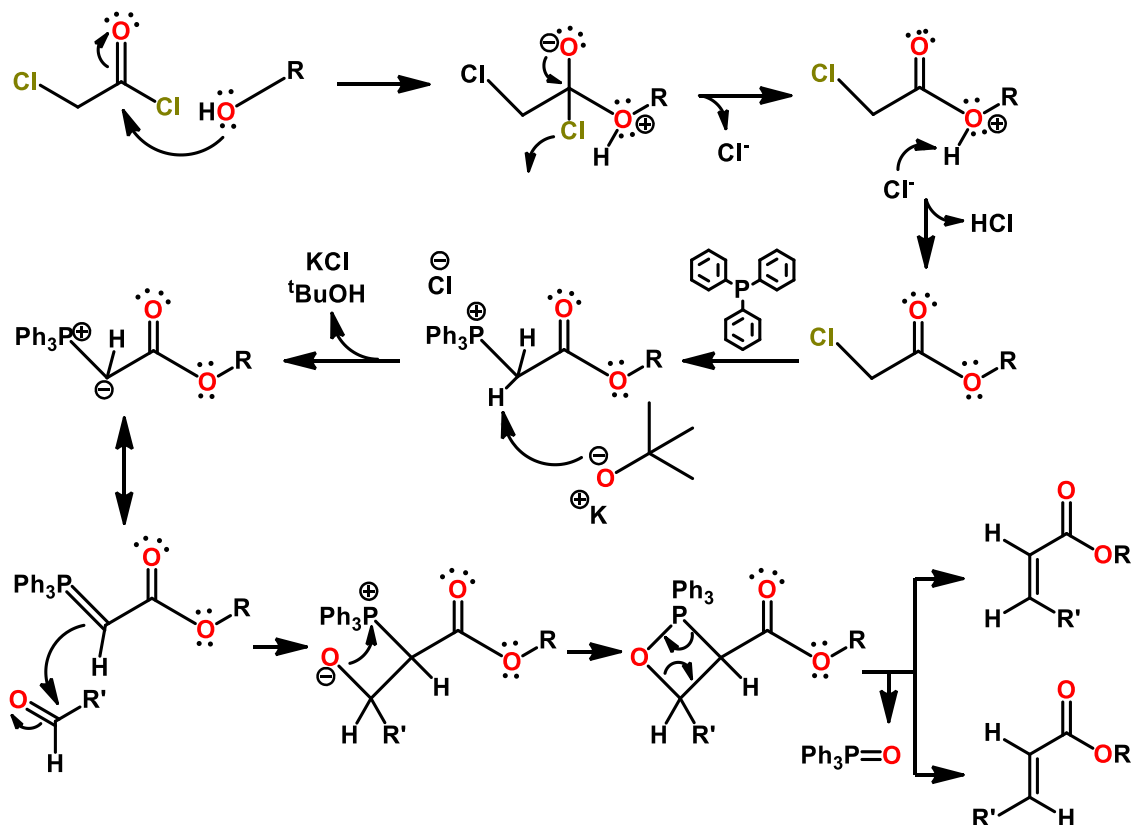
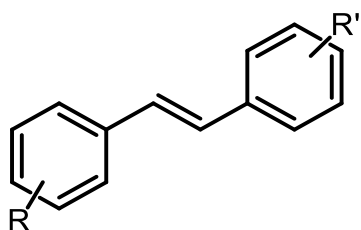


Figura 7 - Molécula de (E)- Estilbeno



Esta metodologia apresenta como vantagem o fato de evitar a presença de hidroxilas fenólicas durante a esterificação. Diminuindo a perda de ácidos fenilpropanóicos, graças ao uso de reagentes acilantes de baixo custo.

MATERIAIS E MÉTODOS

4. MATERIAIS E MÉTODOS:

4.1 Determinação do Ponto Fusão

Os produtos sólidos foram submetidos a determinação do ponto fusão em aparelho digital (GEHAKA PF 1500) da Ind. E Com. Eletro-Eletrônica Gehaka LTDA., com temperatura variando de 0 – 300°C.

4.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN foram registrados em espectrômetros VARIAN, modelo MERCURY, operando a 200 MHz (RMN ^1H) e 50 MHz (RMN ^{13}C) e VARIAN modelo SYSTEM operando a 500 MHz (RMN ^1H) e 125 MHz (RMN ^{13}C). O solvente utilizado na dissolução das amostras foi clorofórmio deuterado (CDCl_3). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz. As multiplicidades dos sinais em RMN ^1H foram indicadas segundo a convenção: *s* (singleto), *sl* (singleto largo), *d* (dubleto), *dd* (duplo dubleto), *ddd* (duplo-duplo dubleto), *t* (triplete) e *m* (multiplete).

4.3 Reagentes, Materiais e Solventes

Os reagentes: Cloreto de Benzoíla, Ácido Salicílico, Ácido *p-trans*-Cumárico, Ácido Ferúlico, Ácido *trans*-3,4-metilenodioxo-Cinâmico, Ácido Cafeico, (-)-Borneol, α -Terpineol, Cloreto de Tionila e Cloreto de Cloroacetila e os solventes utilizados (Hexano, Acetato de Etila, Dioxano, Diclorometano, etc) durante o experimento foram obtidos de diversos fornecedores (Sigma-Aldrich®, Merck®, Vetec®).

As cromatografias em camada delgada analítica (CCDA) foram realizadas utilizando placas de sílica em gel 60 da Merck®. As placas foram visualizadas utilizando luz ultravioleta (UV 254 e 366nm).

As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica em gel ART 7734 da Merck® (0,063-0,200mm e 70-230 mesh) com eluição sob média pressão.

Para a concentração das soluções orgânicas foram utilizados rota-
evaporadores do tipo Buchler e Büchi.

4.4 Metodologias de Síntese

Foram utilizadas as reações de Dartzen, Shotten-Baumman e Wittig-Horner, de acordo com a estrutura objetivada.

As reações de síntese dos compostos foram monitoradas por CCDA realizada a cada 30 minutos e interrompidas a partir do momento que não era perceptível alteração com o CCDA anterior.

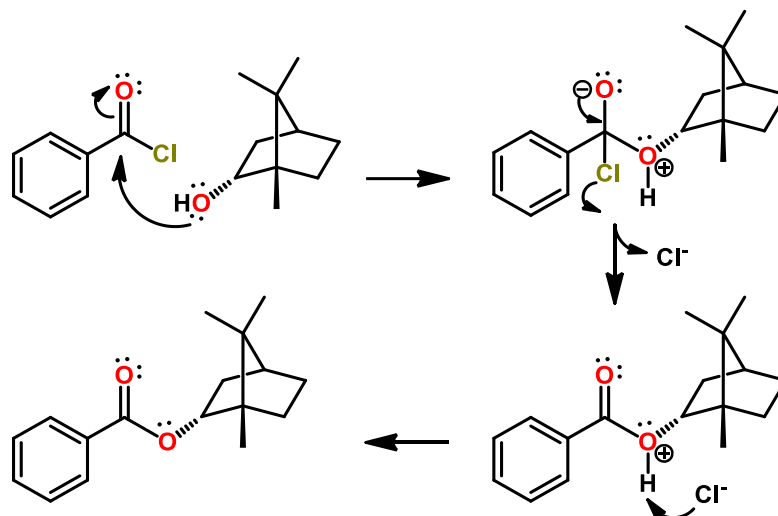
4.4.1 Síntese do Benzoato de Bornila

O Benzoato de Bornila foi obtido através da reação de Shotten-Baumann, com a esterificação do cloreto de benzoíla e do (-)-borneol.

Em um balão de fundo redondo seco, contendo barra magnética, foi pesado (-)-borneol (1,54g, 10mmol, 1,0eq), 10mL dioxano seco foram acrescentados, formando uma solução homogênea incolor na qual o cloreto de benzoila (2,10g, 15mmol, 1,5eq) foi adicionado (Figura 8, p. 34), adaptando-se uma placa agitadora e mantendo em agitação magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos.

O solvente foi eliminado em rota evaporador e adicionando-se 10mL de água, a mistura reacional foi transferida imediatamente para um funil de separação e extraída três vezes com 50mL de diclorometano (CH_2Cl_2). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada e o solvente eliminado em rota-evaporador, o resíduo obtido foi purificado em coluna de cromatográfica (CC), tendo sílica gel como fase estacionária e uma mistura hexano/acetato de etila na proporção de 95:5 como fase móvel, desta forma foram obtidos 2,1g, rendimento de 81%, de um líquido incolor e oleoso que comprovamos ser o Benzoato de Bornila.

Figura 8 - Mecanismo de síntese do benzoato de bornila



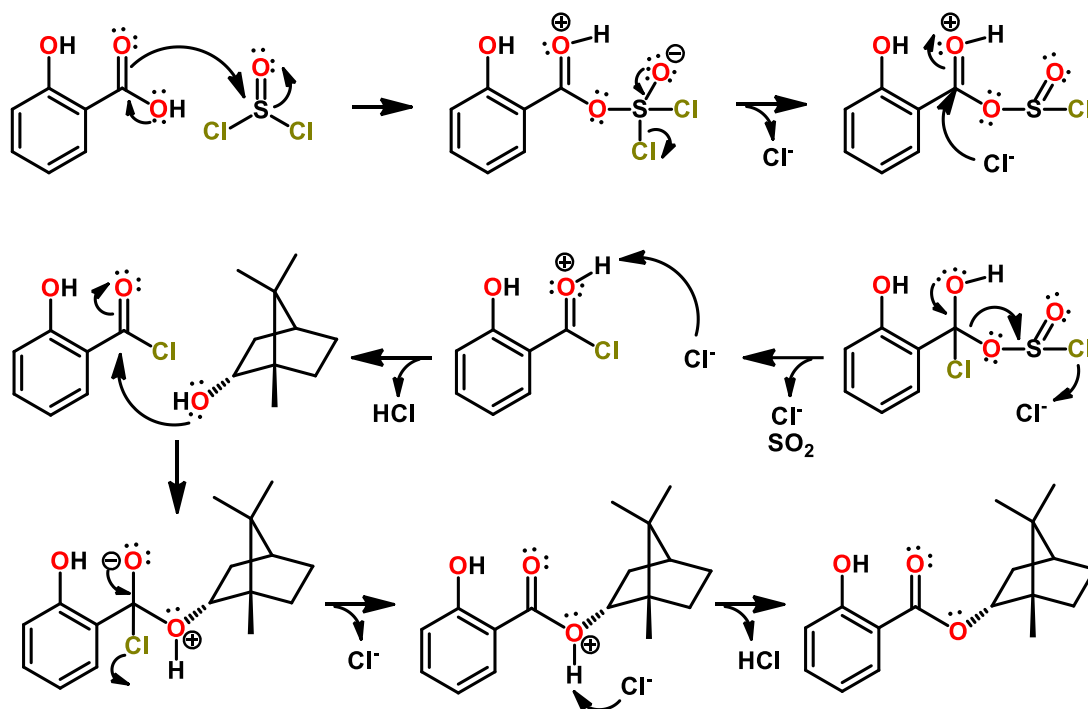
4.4.2 Síntese do Salicilato de Bornila

O Salicilato de Bornila foi preparado através da esterificação de Shotten-Baumann, onde cloreto de 2-hidroxi-benzoila, previamente preparado pela reação de Dartzen, é esterificado com o (-)-borneol (Figura 9, p.35).

Em um balão de fundo redondo seco, contendo barra magnética, pesou-se (-)-borneol (1,54g, 10mmol, 1,0eq), adicionou-se dioxano seco 10mL, em seguida acrescentou-se ácido salicílico (1,38g, 10mmol, 1,0eq), formando uma solução homogênea incolor na qual foi acrescentado, gota-a-gota, 0,5mL de cloreto de tionila, adaptou-se uma manta aquecedora e um condensador, após refluxo de 1h, a manta foi desligada, resfriada à temperatura ambiente.

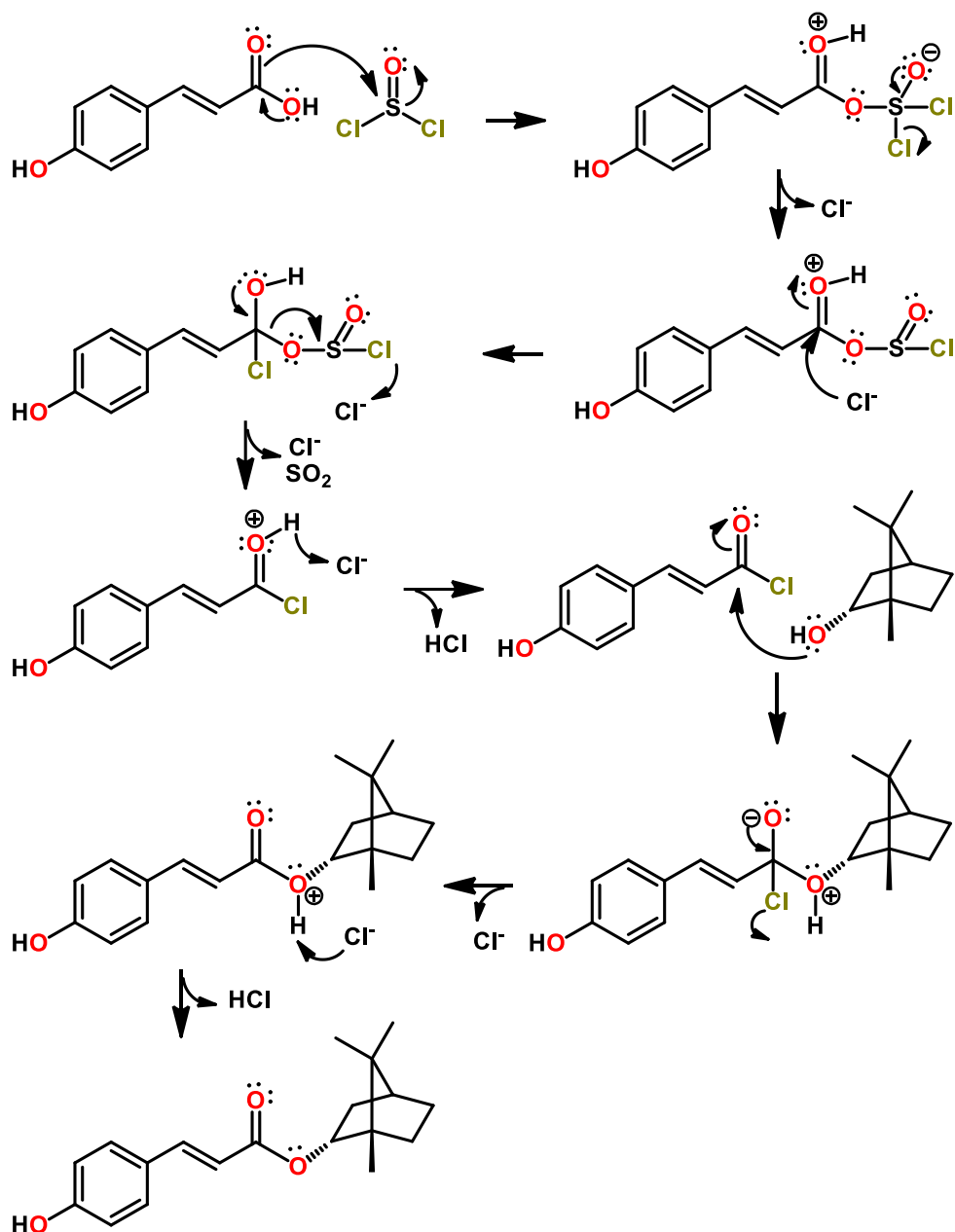
O dioxano foi eliminado em rota-evaporador, o resíduo foi solubilizado em 50mL de AcOEt, a mistura resultante foi transferida para um funil de separação contendo 50mL de água e extraída três vezes com 50mL de acetato de etila, a fase acetato foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada e o solvente eliminado em rota-evaporador, o resíduo resultante foi purificado por CC, tendo sílica gel como fase estacionária e uma mistura hexano/acetato de etila na proporção de 90:10 como fase móvel, desta forma foram obtidos 2,3g, rendimento de 84%, de um líquido viscoso incolor que comprovamos ser o Salicilato de Bornila.

Figura 9 -Mecanismo de Síntese do Salicilato de Bornila



4.4.3 Síntese do *trans*-p-Cumarato de Bornila

Seguindo a mesma metodologia usada na síntese do Salicilato de Bornila, preparamos o *trans*-p- cumarato de borneol. Utilizamos 0,77g (5mmol, 1,0eq) de (-)- borneol, 0,82g (5mmol, 1eq) de ácido *trans*-p-cumárico, 10mL de dioxano anidro, 0,3mL de cloreto de tionila (Figura 10, p.36), a purificação também foi em CC, tendo sílica gel como fase estacionária e uma mistura hexano/AcOEt na proporção de 90:10 como fase móvel, desta forma 0,9g foram obtidos, rendimento de 60%, de sólido branco que comprovamos ser o *trans*-p-Cumarato de Borneol.

Figura 10 - Mecanismo de Síntese do *trans*-*p*-Cumarato de Bornila

4.4.4 Síntese do *trans*-Ferulato de Bornila e *cis*-Ferulato de Bornila

Foi sintetizado utilizando a metodologia de Wittig-Horner, onde um aldeído reage com um ileto de fósforo (Figura 11, p. 38).

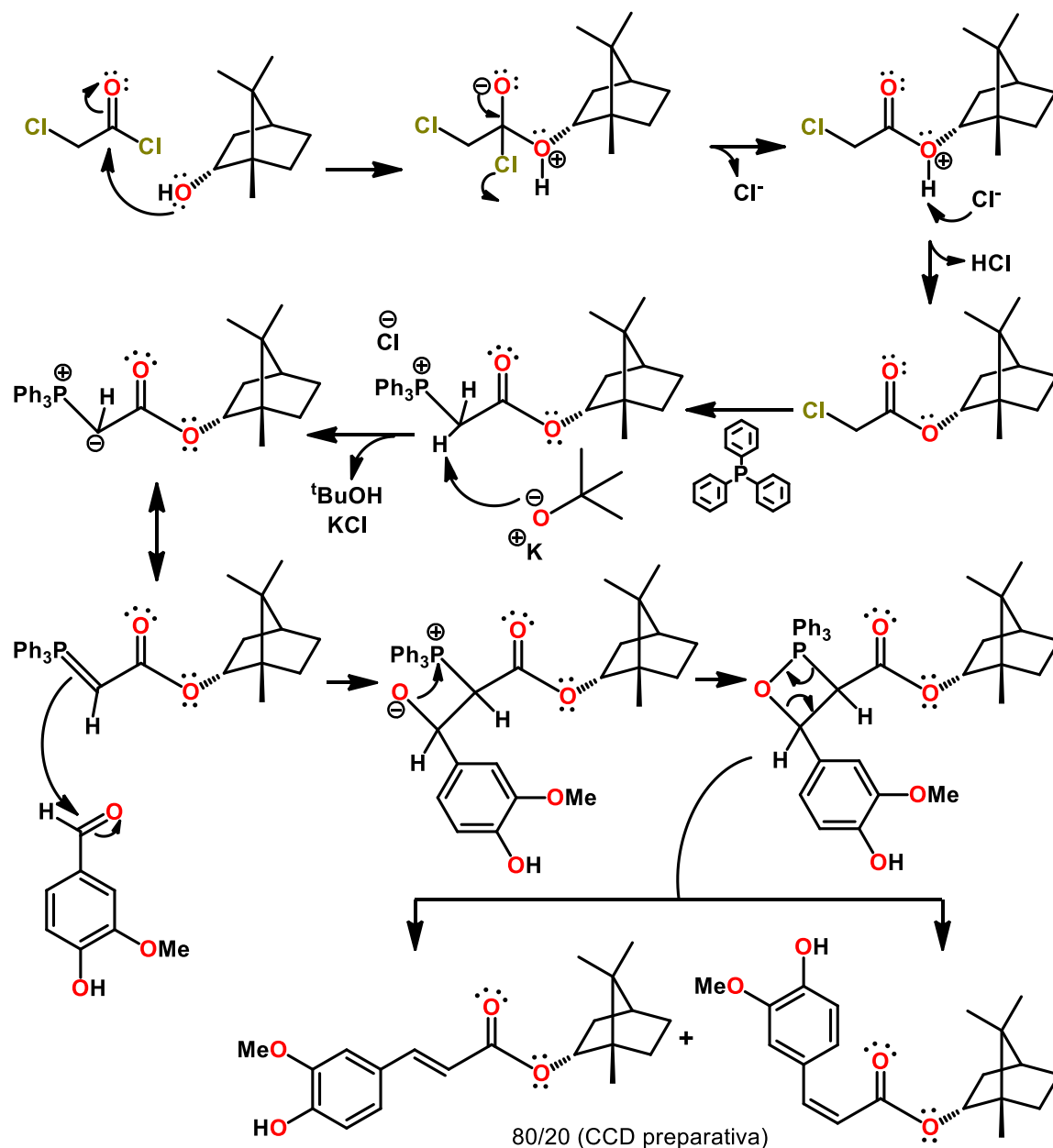
Em um tubo de reação com saída lateral seco, foi pesado (-)-borneol (0,5g, 3,2mmol, 1,0eq), dissolvendo em 2,5mL de dioxano seco, formando uma solução homogênea incolor na qual se acrescentou cloreto de cloroacetila (0,4g, 3,5mmol,

1,1eq). Em seguida o tubo de reação foi levado para um banho de óleo sobre placa aquecedora, adaptando um dedo frio refrigerado e mantido em refluxo durante 2h.

A trifenilfosfina (0,92g, 3,5mmol, 1,1eq) foi acrescentada e o tubo de reação mantido em refluxo por mais 1,5h, adicionou-se então, *terc*-butóxido de potássio sólido (0,39g, 3,5mmol, 1,1eq), mantida em agitação magnética durante 1h para em seguida adicionar vanilina sólida (0,49g, 3,2mmol, 1,0eq), novamente a mistura reacional foi aquecida e mantida refluxo durante 2h.

O aquecimento foi desligado, eliminou-se o dioxano em rota-evaporador, o resíduo foi solubilizado em 30mL de acetato de etila, a mistura resultante foi transferida para um funil de separação contendo 50mL de água e extraída três vezes com 30mL de AcOEt, a fase acetato foi seca com MgSO₄ anidro, filtrado e o solvente eliminado em rota-evaporador, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em placa preparativa (CCDP), tendo sílica gel como fase estacionária e uma mistura hexano/acetato de etila na proporção de 90:10 como fase móvel, desta forma foi obtido 0,1g, rendimento de 10%, de um líquido viscoso incolor que demonstrou ser o *cis*-Ferulato de Bornila e 0,42g, rendimento de 40%, de um sólido branco, o *trans*-Ferulato de Bornila.

Figura 11 -Mecanismo de síntese do *trans*-Ferulato de Bornila e *cis*-Ferulato de Bornila

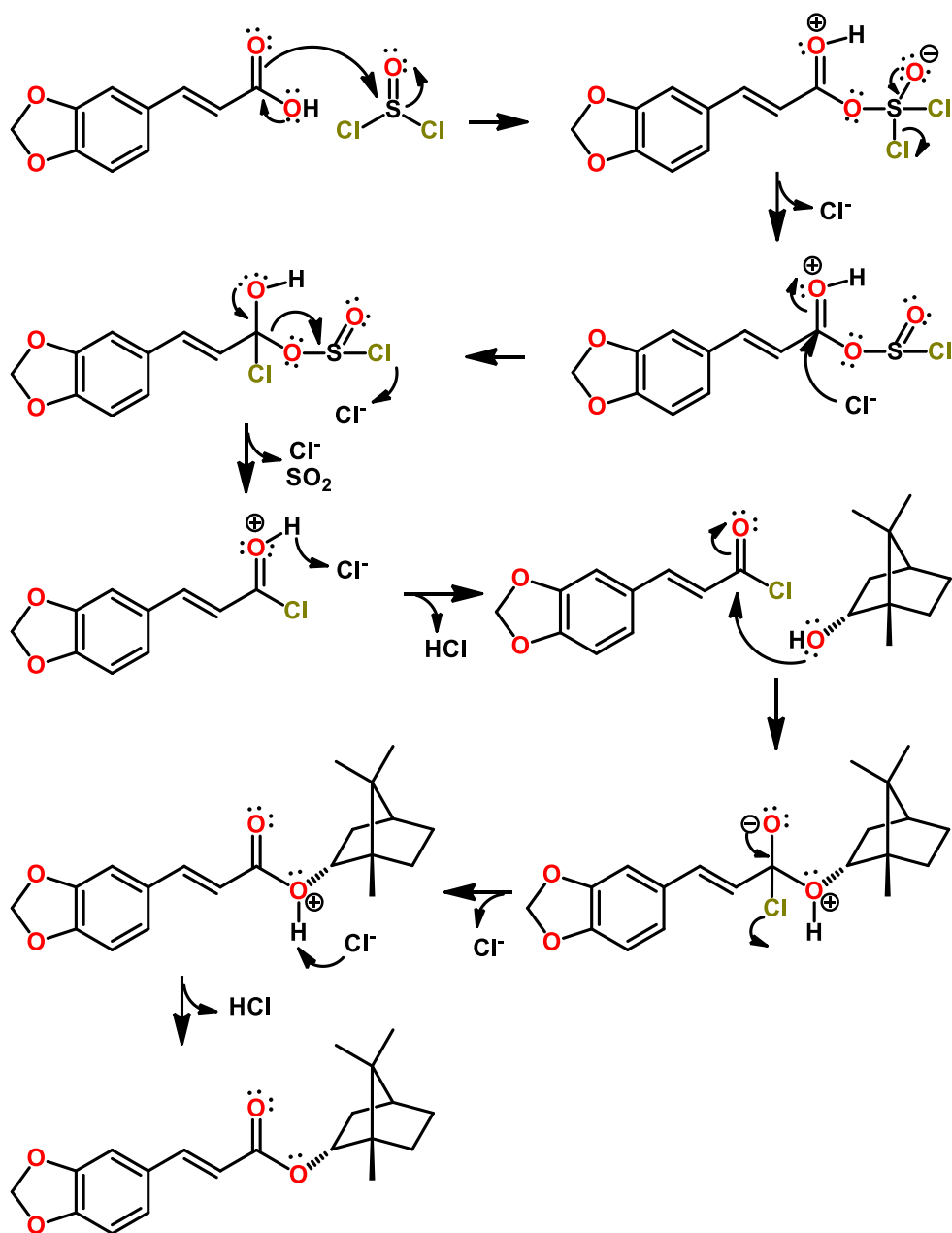


3.4.5 Síntese do *trans*-3,4-metilenodioxi-Cinamato de bornila

Segundo a mesma metodologia usada na síntese do salicilato de bornila, preparamos o *trans* 3,4-metilenodioxicinamato de bornila. Utilizamos 0,77g (5mmol, 1,0 eq) de (-)-borneol, 0,96g (5mmol, 1eq) de ácido *trans* 3,4-metilenodioxi-Cinâmico, 10mL de dioxano anidro, 0,3mL de cloreto de tionila (Figura 12, p. 39), a purificação também foi em CC, tendo sílica gel como fase estacionária e uma mistura

hexano/AcOEt na proporção de 95:5 como fase móvel, desta forma foram obtidos 0,85g, rendimento de 52%, de sólido branco que demonstrou ser o *trans*-3,4-metilenodioxi-Cinamato de Bornila.

Figura 12 - Mecanismo de Síntese do *trans*-3,4-metilenodioxi- Cinamato de Bornila



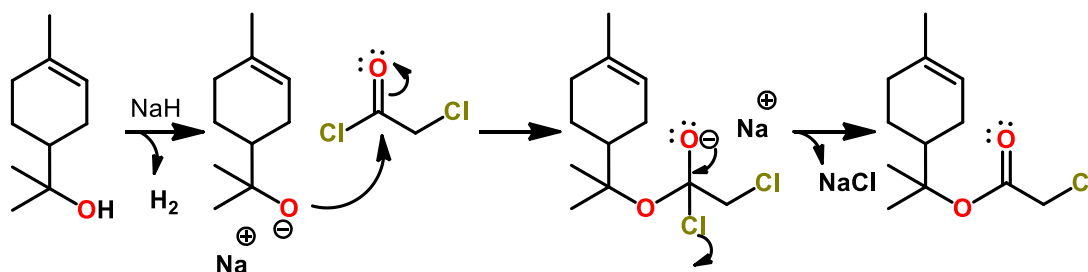
4.4.6 - Síntese do Cloracetato de α -Terpineol

O Cloracetato de α -Terpineol é um composto intermediário na síntese do *trans*-Cafeato de α -Terpineol. Foi preparado através da reação de Dartzen, onde o α -Terpineol é esterificado com o uso do cloreto de cloracetila (Figura 13).

Em um balão de fundo redondo seco contendo uma barra magnética, pesou-se o α -terpineol (1g, 6,5mmol, 1,0eq), foi adicionado 20mL dioxano seco, formou-se uma solução homogênea incolor na qual se acrescentou hidreto de sódio 60% em azeite mineral (0,5g, 6,5mmol, 1,0eq). Em seguida adaptou-se uma placa agitadora e manteve-se em agitação magnética durante 4h, foi transferida a mistura reacional, gota-a-gota, para outro balão contendo barra magnética e uma solução de cloreto de cloroacetila (0,6mL, 0,85g, 7,5mmol, 1,2eq) em 10mL de dioxano seco, esta nova mistura reacional foi mantida em agitação magnética durante 4h.

O dioxano foi eliminado em rota-evaporador, o resíduo resultante foi solubilizado em 30mL de CH_2Cl_2 , a mistura foi transferida para um funil de separação contendo 50mL de água e extraída três vezes com 30mL de CH_2Cl_2 , a fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, filtrado e o solvente eliminado em rota-evaporador, o resíduo resultante foi purificado em CC, tendo sílica gel como fase estacionária e uma mistura hexano/ AcOEt na proporção de 95:5 como fase móvel, desta forma foram obtidos 0,8g, rendimento de 53%, de um líquido levemente amarelado que demonstrou tratar-se do Cloroacetato de α -Terpineol.

Figura 13 - Mecanismo de Síntese do Cloracetato de α -Terpineol

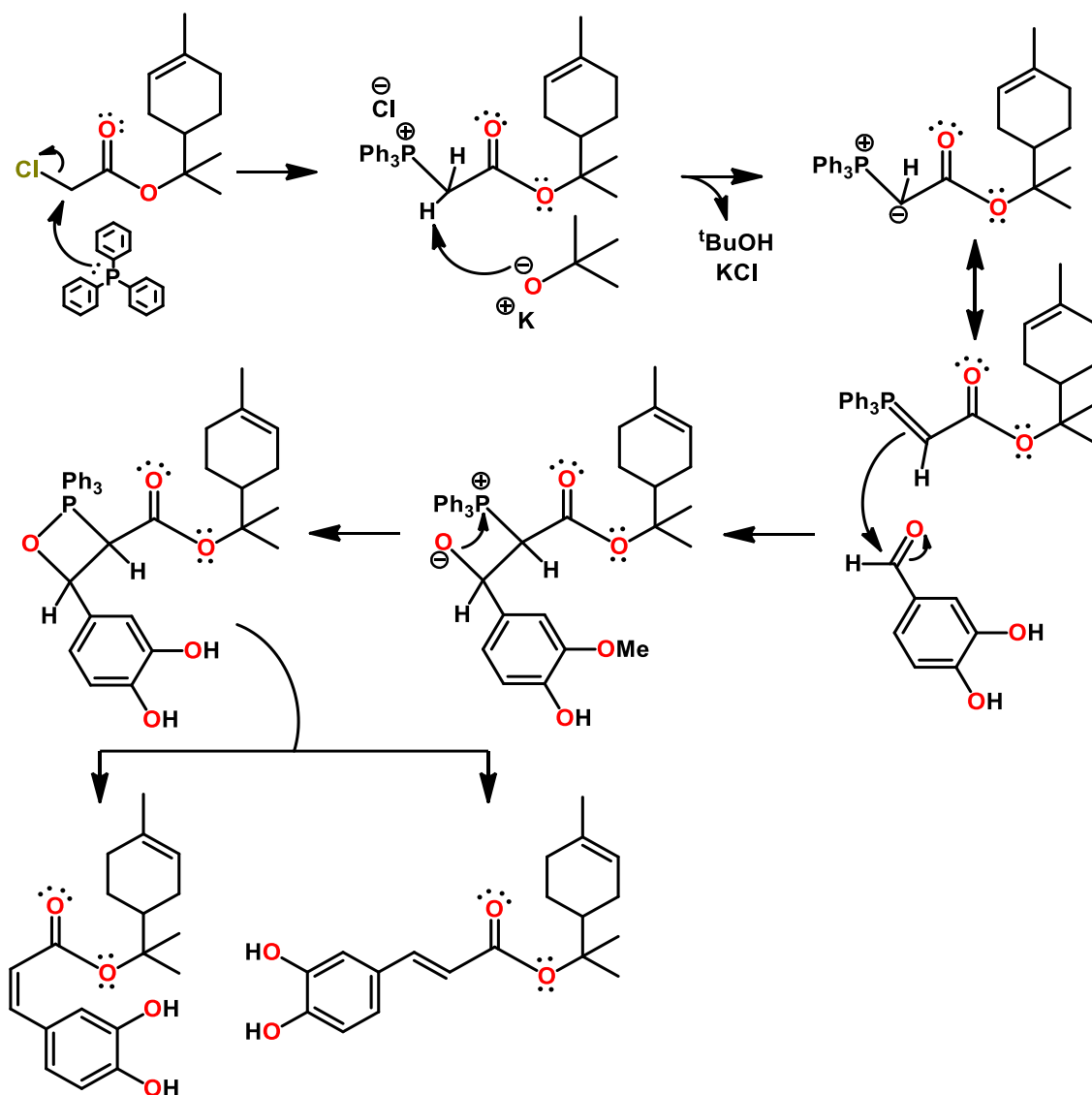


4.4.7 Síntese do *trans*-Cafeato de α -Terpineol

Foi sintetizado a partir da reação de Wittig-Horner, utilizando o Cloracetato de α -Terpineol, trifenilfosfina e o 3,4-dihidroxi-benzaldeído (Figura 14, p.42).

Em um tubo de reação com saída lateral seco, transferiu-se o Cloroacetato de α - Terpineol obtido anteriormente (0,8g, 3,5mmol, 1,0eq), foi adicionado 5mL dioxano seco, formando uma solução homogênea levemente amarelada na qual se acrescentou trifenilfosfina (1,05g, 4,0mmol, 1,14eq) e manteve-se à refluxo por 2h, aguardando o resfriamento até a temperatura ambiente, para em seguida adicionar terc-butóxido de potássio sólido (0,39g, 3,5mmol, 1,0eq), manteve-se em agitação magnética durante 1h para em seguida adicionar 3,4-dihidroxi-benzaldeído (0,53g, 3,5mmol, 1,0eq), novamente a mistura reacional foi aquecida em refluxo durante 2h.

O aquecimento foi desligado, aguardando o resfriamento da mistura até a temperatura ambiente. Eliminou-se o dioxano em rota-evaporador, o resíduo foi solubilizado em 30mL de acetato de etila, a mistura resultante foi transferida para um funil de separação contendo 50mL de água e extraída três vezes com 30mL de AcOEt, a fase acetato foi seca com MgSO_4 anidro, filtrado e o solvente eliminado em rota-evaporador, o resíduo resultante foi purificado por CCDP tendo sílica gel como fase estacionária e uma mistura hexano/AcOEt na proporção de 85:15 como fase móvel, desta forma foram obtidos 0,2g, rendimento de 20%, de um líquido viscoso incolor que demonstrou ser o *trans*-Cafeato de α -Terpineol.

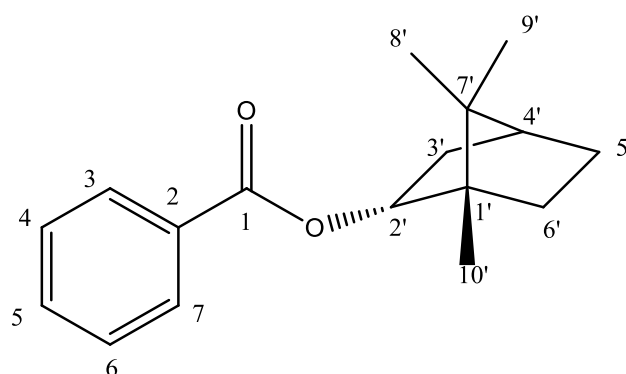
Figura 14 - Mecanismo de síntese do *trans*-cafeato de α -Terpineol

RESULTADOS E DISCUSSÕES

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 – Benzoato de Bornila

Figura 15 - Benzoato de Bornila



Nomeclatura IUPAC: (1S,2R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl benzoate

O produto obtido era de um líquido incolor e oleoso que na proposta de síntese seria o Benzoato de Bornila.

No espectro de RMN de ^1H do benzoato de bornila (200 MHz, CDCl_3) e suas ampliações (figuras 17-20, p.47-49) foram observados multipletos em 8,03, 7,51 e 7,44, com integrais para dois, um e dois hidrogênios respectivamente, sugerindo a presença de um anel benzênico monossubstituído.

Nesse mesmo espectro foi observado um multipeto em 5,08, com integral para um hidrogênio, sinal característico indicando a presença de um elemento eletronegativo ligado a este carbono, corrobora à esterificação com o (-)-borneol.

A presença de sinais entre 2,5 e 0,8 é característico de um envelope típico de terpenos. Estes resultados quando confrontados com os da literatura (OSAOKA, 2000) confirmam que o produto tem um perfil espectroscópico condizente com o benzoato de bornila.

No espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) (Figura 16, p.47) foram todos registrados na Tabela 1, e comparados com os resultados obtidos por CORREIA et al. (2013).

Observamos a presença de 15 sinais no total, sendo 4 de carbonos não hidrogenados (166,68, 130,77, 49,00 e 47,79 ppm), 5 de carbonos metínicos (132,65, 129,40, 128,22, 80,39 e 44,87 ppm), 3 de carbonos metilênicos (36,83, 28,03 e 27,30 ppm) e 3 de carbonos metílicos (19,66, 18,83 e 13,56 ppm).

Podemos observar a presença de um pico em 166,68 ppm, onde observamos um sinal pouco intenso, indicando tratar-se de um carbono quaternário, confirmando que o sinal pertence a uma carbonila de éster (C1).

Os sinais entre 132,65 e 128,22 ppm estão dentro da região de carbonos insaturados do sistema aromático, onde 130,76 ppm corresponde ao carbono C2 que encontra-se ligado a carbonila, o sinal em 132,65 ppm pertence ao carbono C5.

Os sinais de 129,40 e 128,22 ppm, típicos da região de carbonos aromáticos, correspondem aos carbonos C3 e C7 e C4 e C6, respectivamente, do anel benzênico, confirmando assim um sistema monossustituído do tipo A A' e B B'.

O sinal 80,39 ppm sugere a existência de um carbono ligado a um elemento eletronegativo, que baseado nos reagentes utilizados, atribuímos tal efeito a presença de oxigênio e em uma região que corresponde a carbonos metínicos, concluímos que este carbono encontra-se ligado a mais dois carbonos, que reforça a proposta que este sinal pertence ao carbono C2'.

Em 49,00 e 47,79 ppm temos sinais indicando a presença de carbonos não hidrogenados, que correspondem respectivamente aos carbonos C1' e C7'.

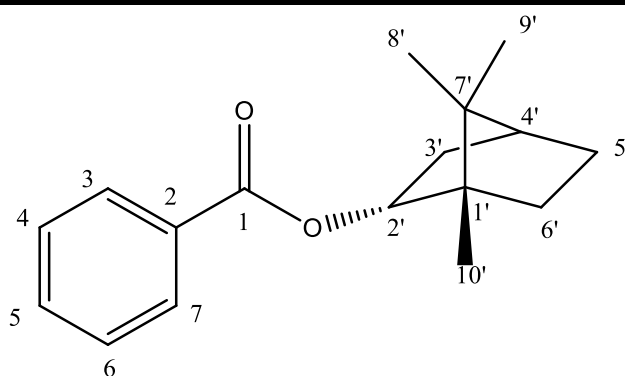
Nas regiões entre 37 e 26 ppm, observamos a presença de 3 sinais intensos (36,83; 28,03 e 27,30 ppm), típicos de carbonos metilênicos, C3', C5' e C6'.

Os sinais em 19,66; 18,83 e 13,56 ppm pertencendo aos carbonos metílicos, correspondendo as metilas C8', C9' e C10' que compõem o esqueleto carbônico do Borneol.

O sinal restante em 44,87 ppm, com base no trabalho conduzido por CORREA et al. (2013) corresponde ao carbono C4', confirmando assim a estrutura correspondente ao benzoato de bornila.

Todos os resultados foram colocados na tabela 1 e comparados com resultados de RMN ^1H de ASAOKA et al. 2000 e RMN ^{13}C CORREA et. al. 2013.

Tabela 1 - Deslocamentos químicos do Benzoato de Bornila obtidos nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C APT (500 e 125 MHz, respectivamente) em CDCl_3 (δ em ppm e J em Hz).



Posição	δ_{H}	δ_{H}^1	δ_{C}	δ_{C}^2
1	-	-	166,68	166,80
2	-	-	130,77	130,92
3	8,03 (m, 2H)	8,06 (m, 2H)	129,40	129,50
4	7,44(m, 2H)	7,48(m, 2H)	128,22	128,31
5	7,51(m, 1H)	7,57(m, 1H)	132,65	132,72
6	7,44(m, 2H)	7,48(m, 2H)	128,22	128,31
7	8,03 (m, 2H)	8,06 (m, 2H)	129,40	129,50
1'	-	-	49,00	49,10
2'	5,08 (m, 1H)	5.11 (d, J =11,7 Hz, 1H)	80,39	80,52
3'	H3'a 2,45 (m, 1H) e H3'b 1,08 (m, 1H)	2.43–2.57 (m, 1H) 1,12 (d, 11,7Hz, 1H)	36,83	36,92
4'	1,64 (m, 1H)	1,73(m, 1H)	44,87	45,01
5'	H5'a 1,71(m, 1H) e H5'b 1,41(m, 1H)	1,75 – 1,95 (m, 2H)	28,03	28,10
6'	H6'a 2,11 (m, 1H) e H6'b 1,33(m, 1H)	2,10-2,25 (m, 1H) 1,37(m, 1H)	27,30	27,41
7'	-	-	47,79	47,88
8'	0,94 (s, 3H)	0,97(m,3H)	18,85	18,92
9'	0,89 (s, 3H)	0,92(m,3H)	19,66	19,72
10'	0,88 (s,3H)	0,92(m, 3H)	13,56	13,60

Fonte: 1- Ref. ASAOKA et al. (2000), 2- Ref. CORRÊA et al. (2012)

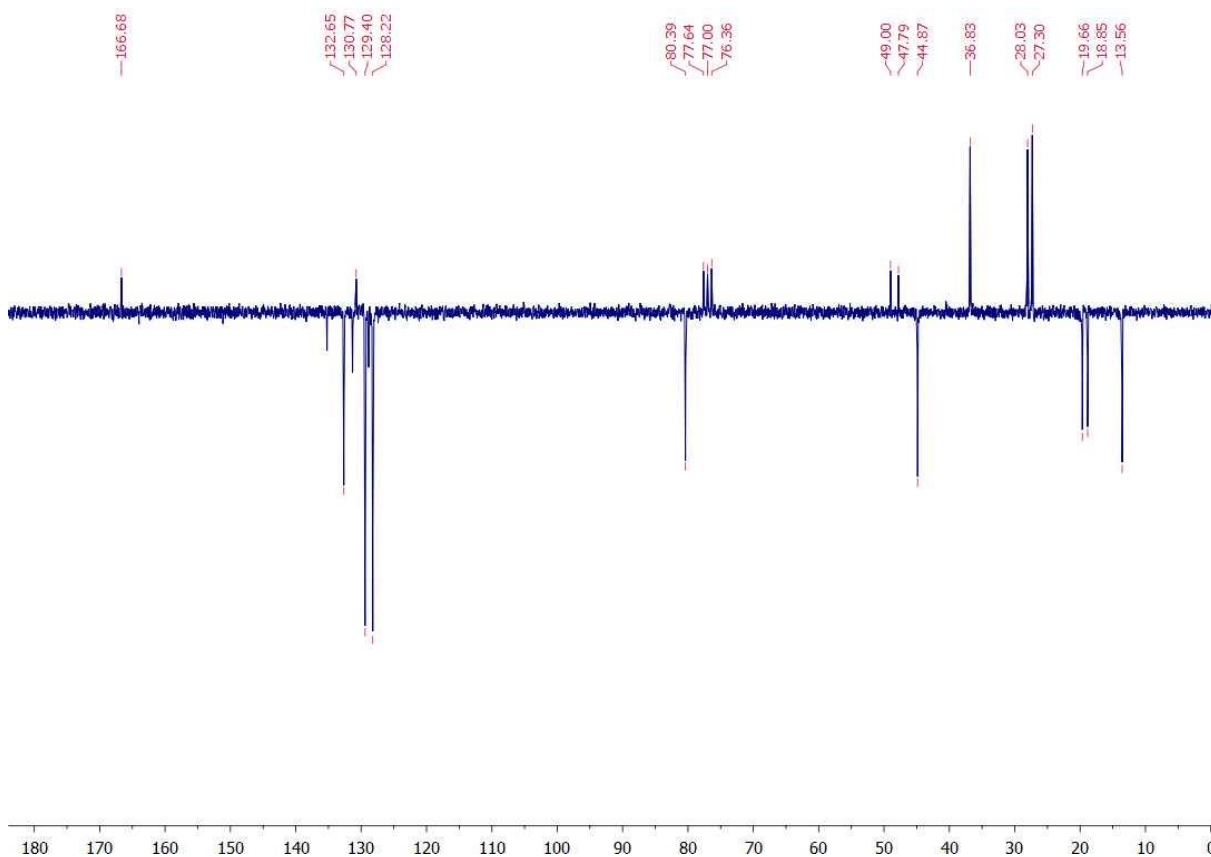
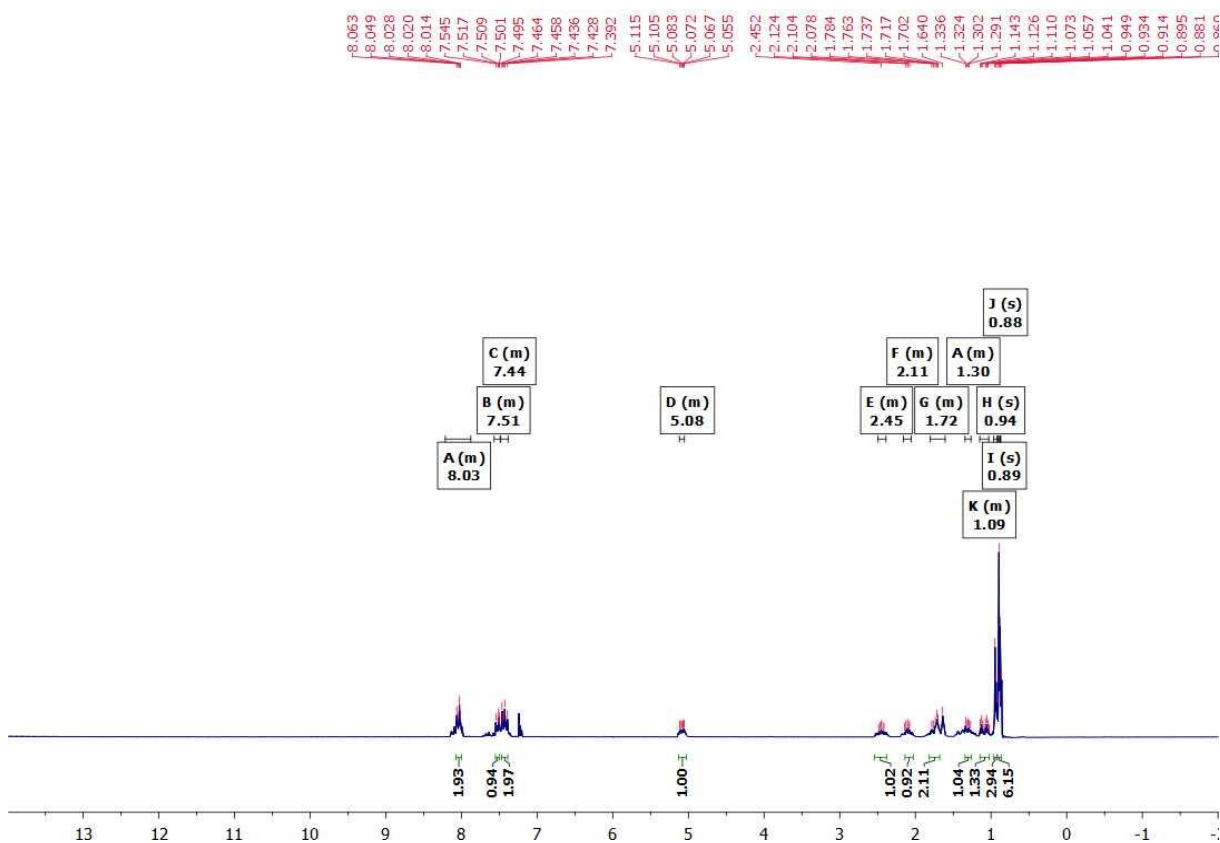
Figura 16 - Espectro de RMN ^{13}C APT (50 MHz; CDCl_3) do Benzoato de Bornila.Figura 17 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do Benzoato de Bornila.

Figura 18 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do Benzoato de Bornila, expansão de 8,4 a 6,8ppm

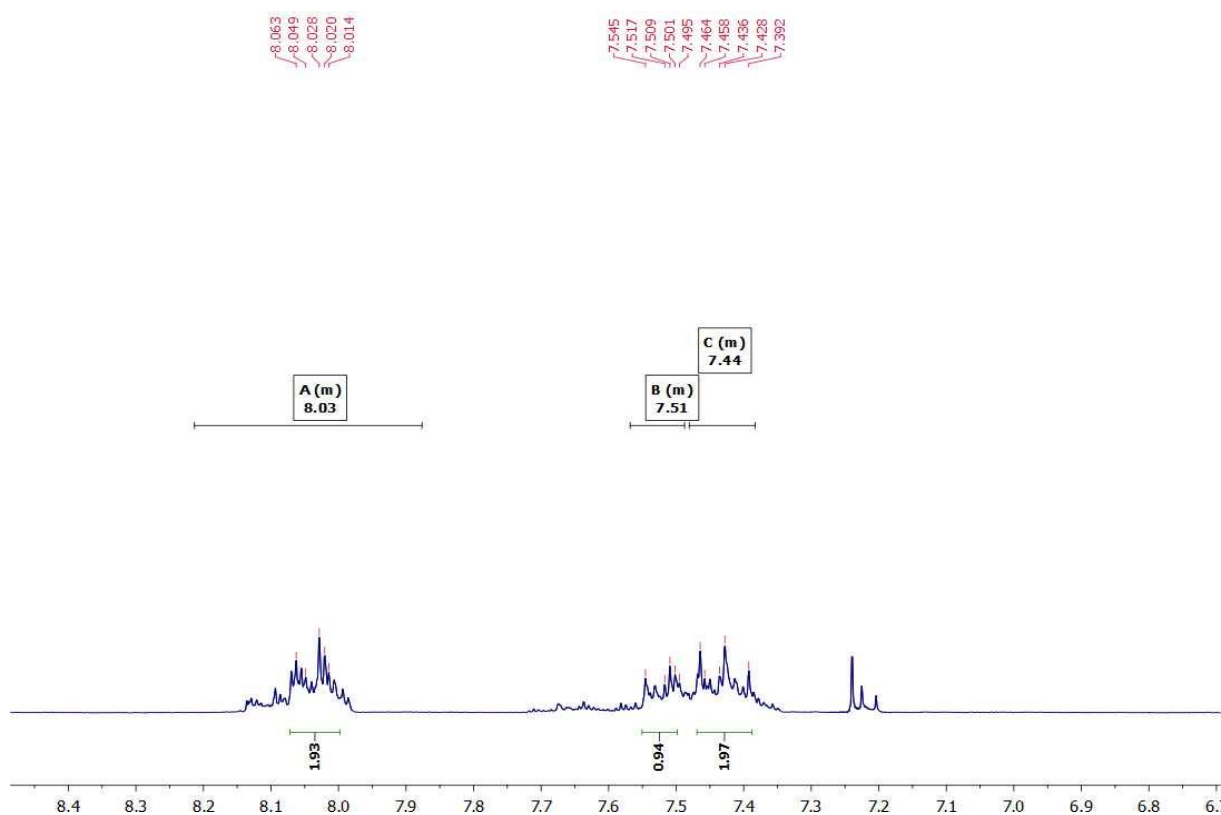


Figura 19- Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do Benzoato de Bornila, expansão de 5,65 a 4,55 ppm

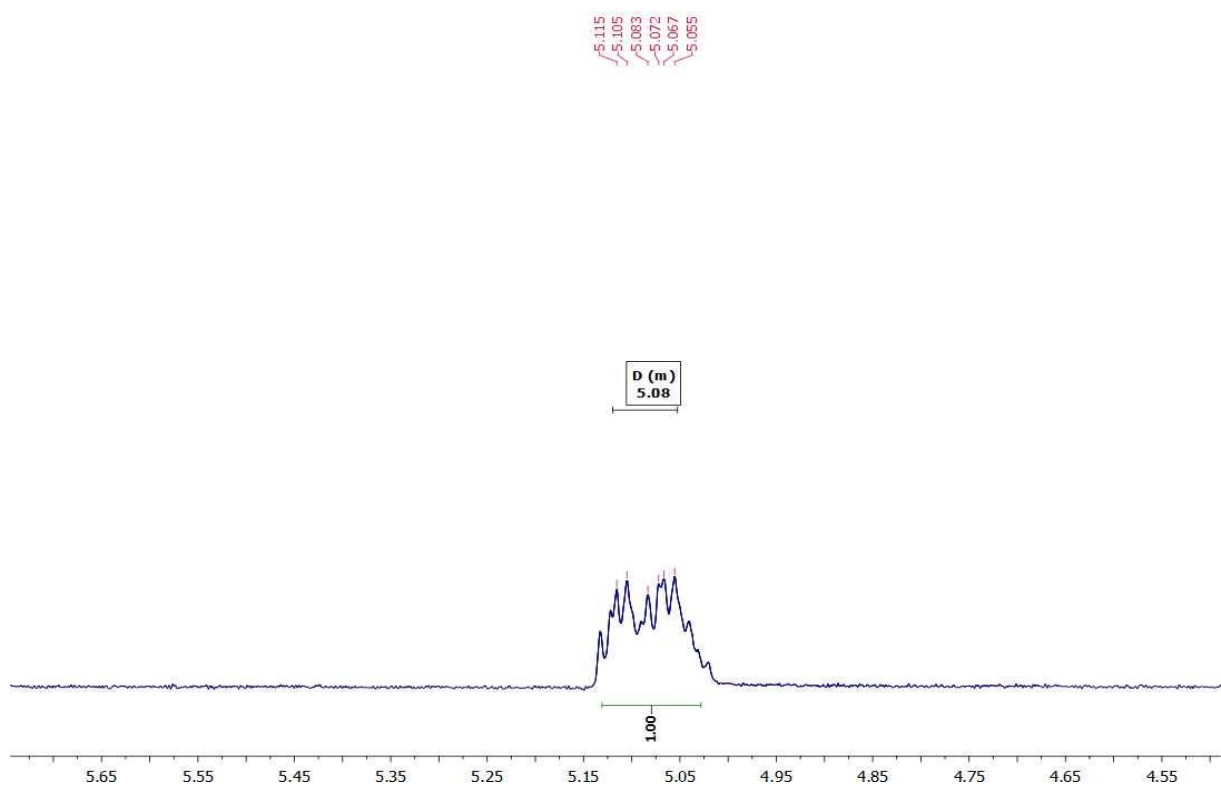
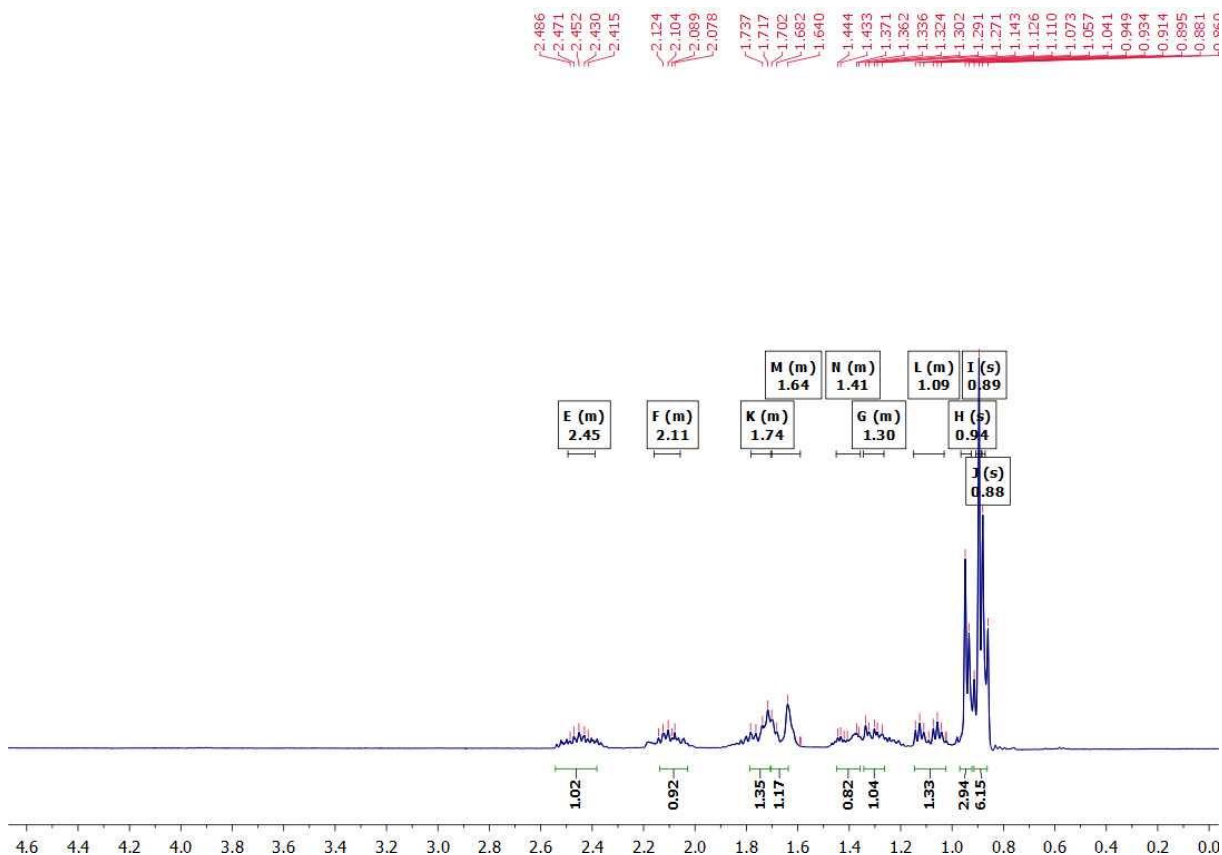
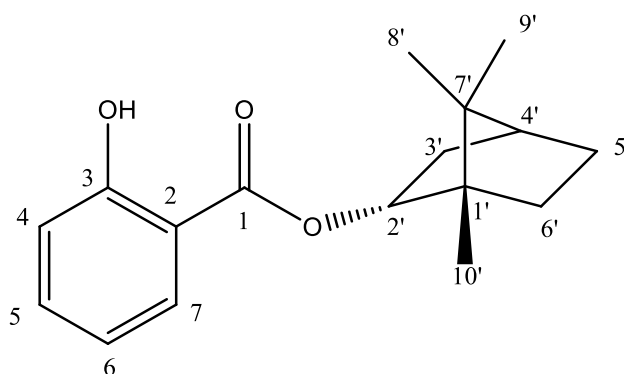


Figura 20 -Espectro de RMN ^1H (200MHz; CDCl_3) do Benzoato de Bornila, expansão de 4,6 a 0,0 ppm.



5.2 Salicilato de Bornila

Figura 21 - Salicilato de Bornila



Nomeclatura IUPAC: (1S,2R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl 2-hydroxybenzoate.

O produto obtido ao final da reação é líquido viscoso incolor, de odor agradável.

No espectro de RMN de ^1H do Salicilato de Bornila (200 MHz, CDCl_3) e suas expansões (figuras 23-26, p. 52-54) apresenta-se bem semelhante ao espectro anterior, com algumas notáveis diferenças.

Foi observado singleto em 10,92 ppm, com integral para um hidrogênio, indicando a presença de um hidrogênio formando uma ponte de hidrogênio da hidroxila na posição orto e o oxigênio da carbonila.

Na região de hidrogênios aromáticos (figura 24, p.46), é visualizado um duplo dubleto em 7,88 (H7), com integral para um hidrogênio, e acoplando nas posições orto e meta do anel benzênico ($J = 8,0$ e $1,8$ Hz). Os sinais em 7,45 (H5) e 6,90 (H6) apresentam-se na forma de multipletos, entretanto um duplo dubleto em 6,97 ($J = 8,4$ e $0,6$), indicando que temos um anel benzênico dissustituído, condizente com a proposta estrutural do produto sintetizado.

Em 5,12 temos um duplo-duplo dubleto, com integral para 1 hidrogênio ($J = 9,9$; $3,2$ e $2,2$ Hz). O deslocamento químico indica a presença de um átomo de oxigênio ligado a este carbono.

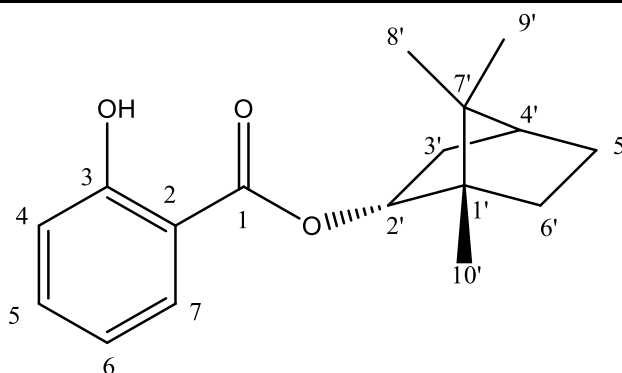
Um duplo dubleto em 1,14 ($J = 13,9$ e $3,4$ Hz) indicando a presença de um acoplamento do tipo geminal, entre os dois hidrogênios da posição 3 do (-)-Borneol.

Em 0,97 e 0,92 temos 2 singletos referentes as metilas, com integral para 3 hidrogênios cada, e um dubleto em 0,88, com integral para 3 hidrogênios ($J = 2,6$ Hz).

No espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) (Figura 22, p. 52) também se assemelha bastante com o benzoato de bornila. Apresentando como principal diferença o aparecimento de um sinal em 161,59, indicando a presença de uma hidroxila no carbono C3 do anel aromático. Que aliado as informações obtidas no RMN ^1H , confirma a presença de um núcleo salicilato.

O sinal em 170,44 e 87,23, confirmam que houve uma esterificação com o (-)-borneol, que pode ser bem observado pela presença de 3 sinais correspondentes as de metilas C8', C9' e C10' (19,65, 19,84 e 13,57, respectivamente). Os demais resultados foram registrados na tabela 2 (p.52).

Tabela 2- Deslocamentos químicos do Salicilato de Bornila obtidos nos espectros de RMN ¹H e ¹³C APT (200 e 50 MHz, respectivamente) em CDCl₃ (δ em ppm e J em Hz).



Posição	δ _H	δ _C
1	-	170,43
2	-	112,90
3	-	161,59
4	6,97 (dd, J = 8,4 Hz e 0,6 Hz, 1H)	117,53
5	7,45(m, 1H)	135,44
6	6,90 (m, 1H)	119,01
7	7,88 (dd, J = 8,0 Hz e 1,8 Hz 1H)	129,72
1'	-	49,06
2'	5,12 (ddd, J = 9,9, 3,2 e 2,2 Hz, 1H)	81,23
3'	H3'a 2,44 (m, 1H) e H3'b 1,14 (dd, J = 13,9 e 3,4 ,1H)	36,74
4'	1,70 (m, 1H)	44,85
5'	H5'a 1,79(m, 1H) e H5'b 1,46 (m, 1H)	27,28
6'	H6'a 2,09(m, 1H), H6'b 1,34(m, 1H)	27,99
7'	-	47,87
8'	0,88 (s, 3H)	19,65
9'	0,92 (s, 3H)	18,84
10'	0,97 (s,3H)	13,57
-OH	10,92 (s, 1H)	-

Fonte: Elaboração própria, 2014.

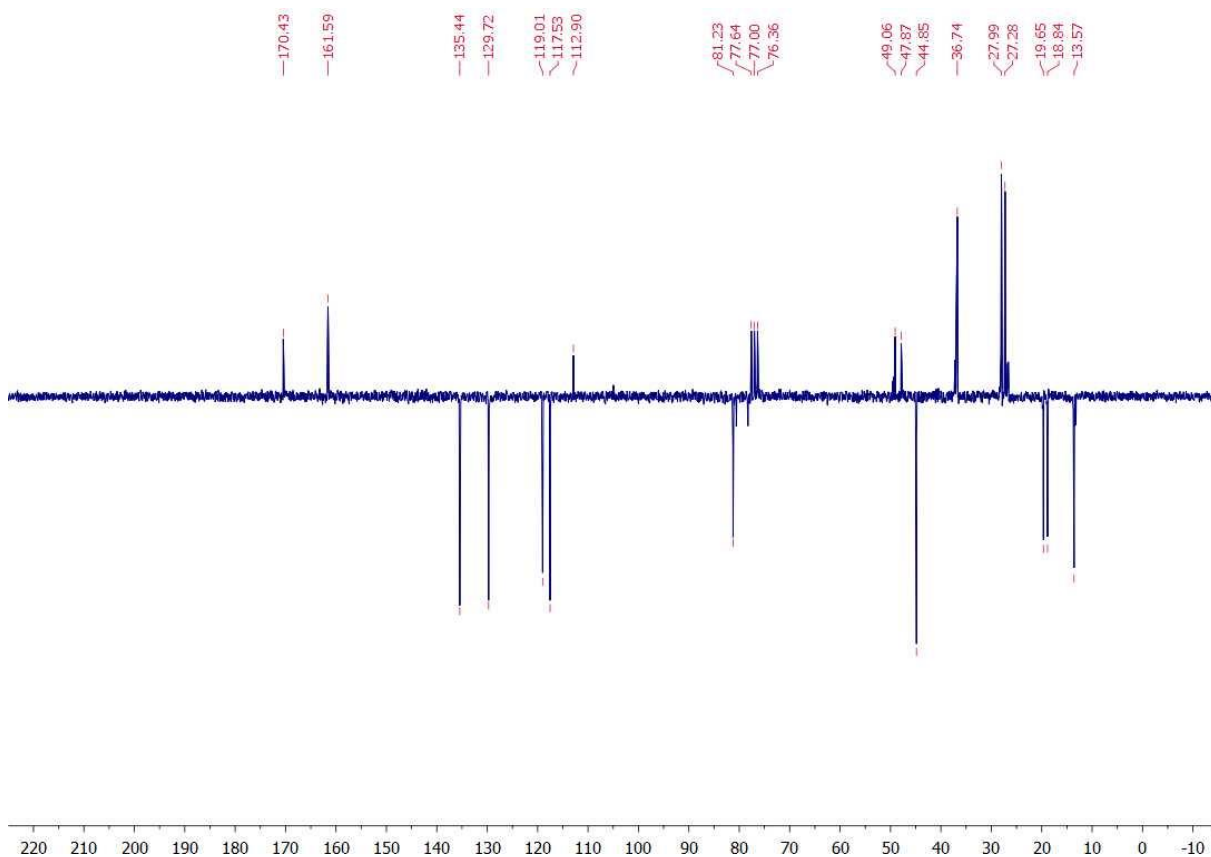
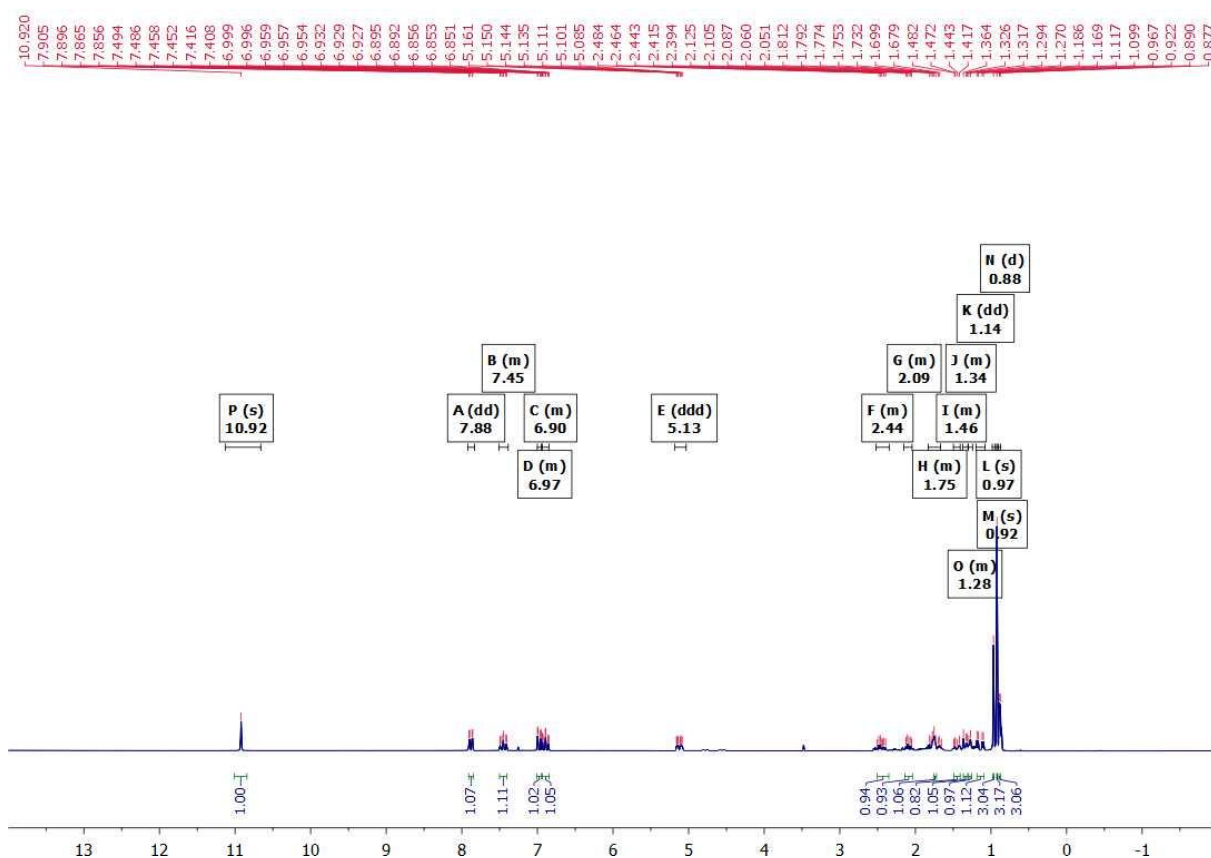
Figura 22 – Espectro de RMN ^{13}C APT (50 MHz; CDCl_3) do Salicilato de BornilaFigura 23 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do Salicilato de Bornila

Figura 24 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do Salicilato de Bornila, ampliação de 8,1 a 6,3 ppm

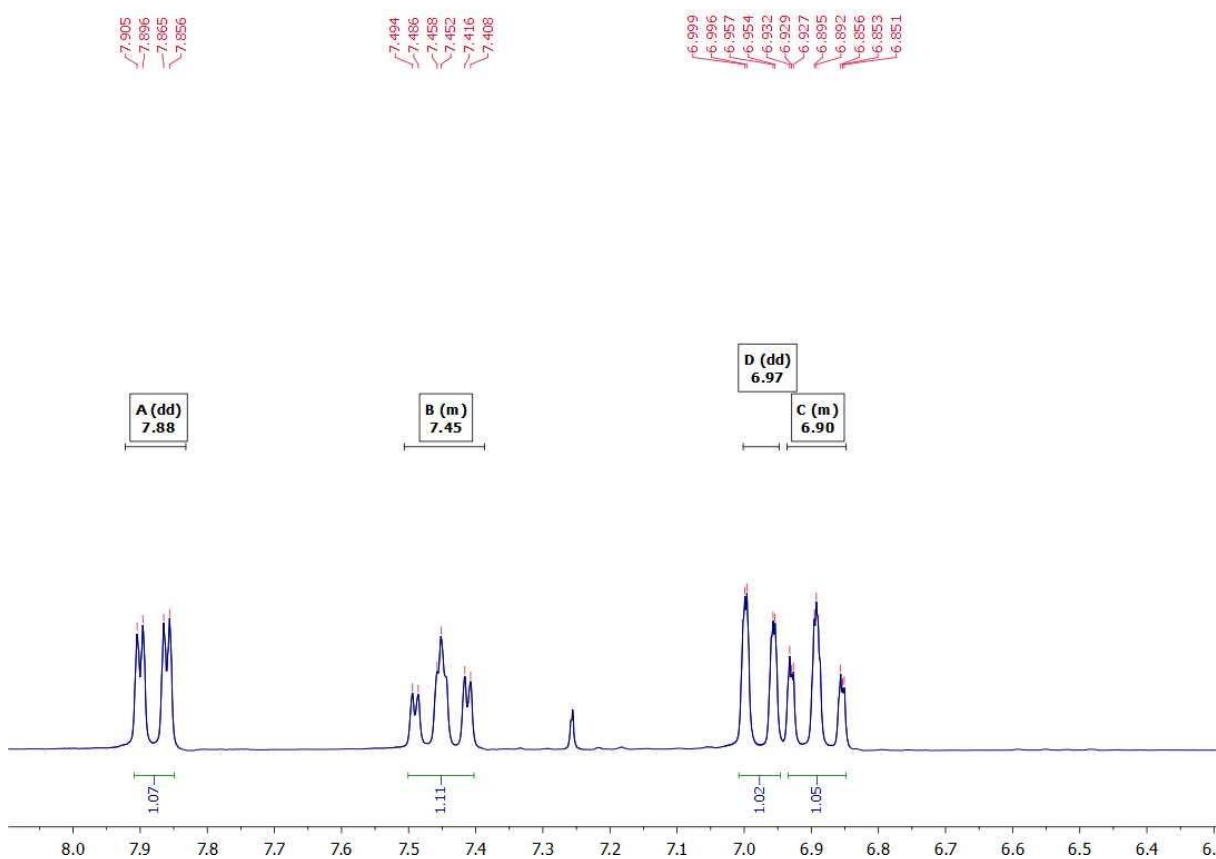


Figura 25- Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do Salicilato de Bornila, ampliação de 5,25 a 5,00 ppm

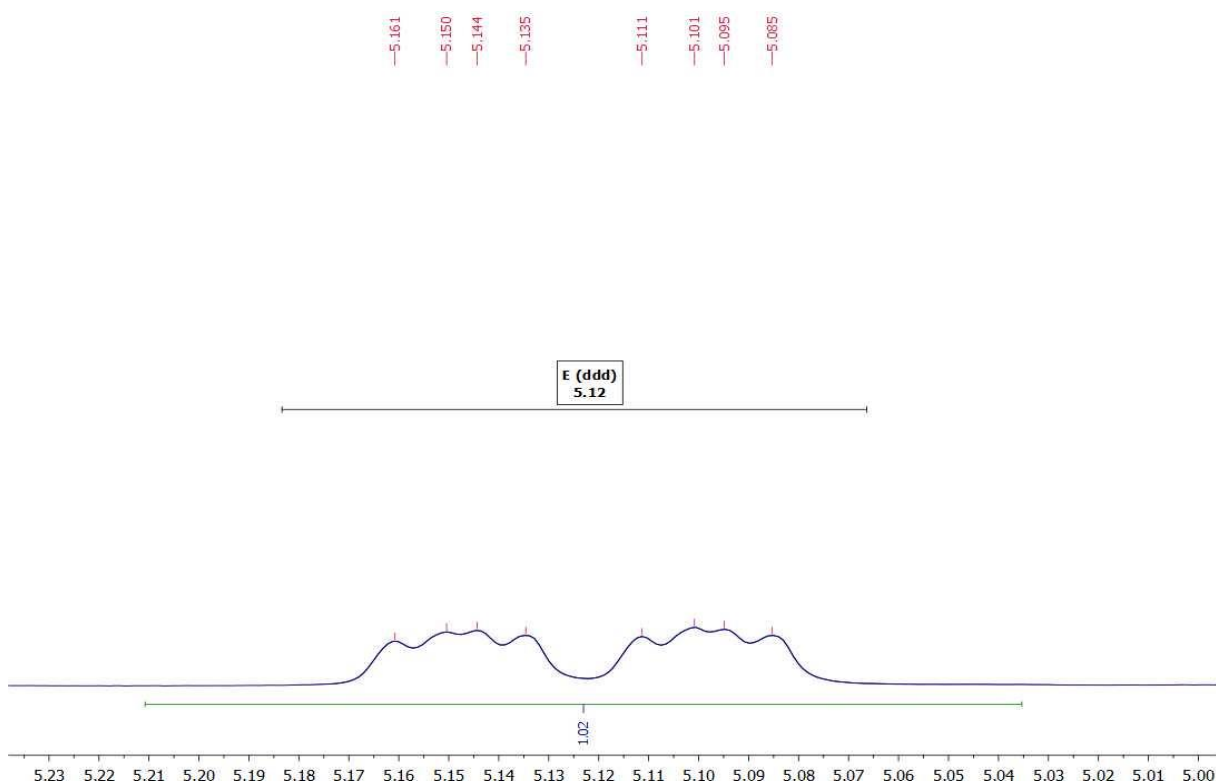
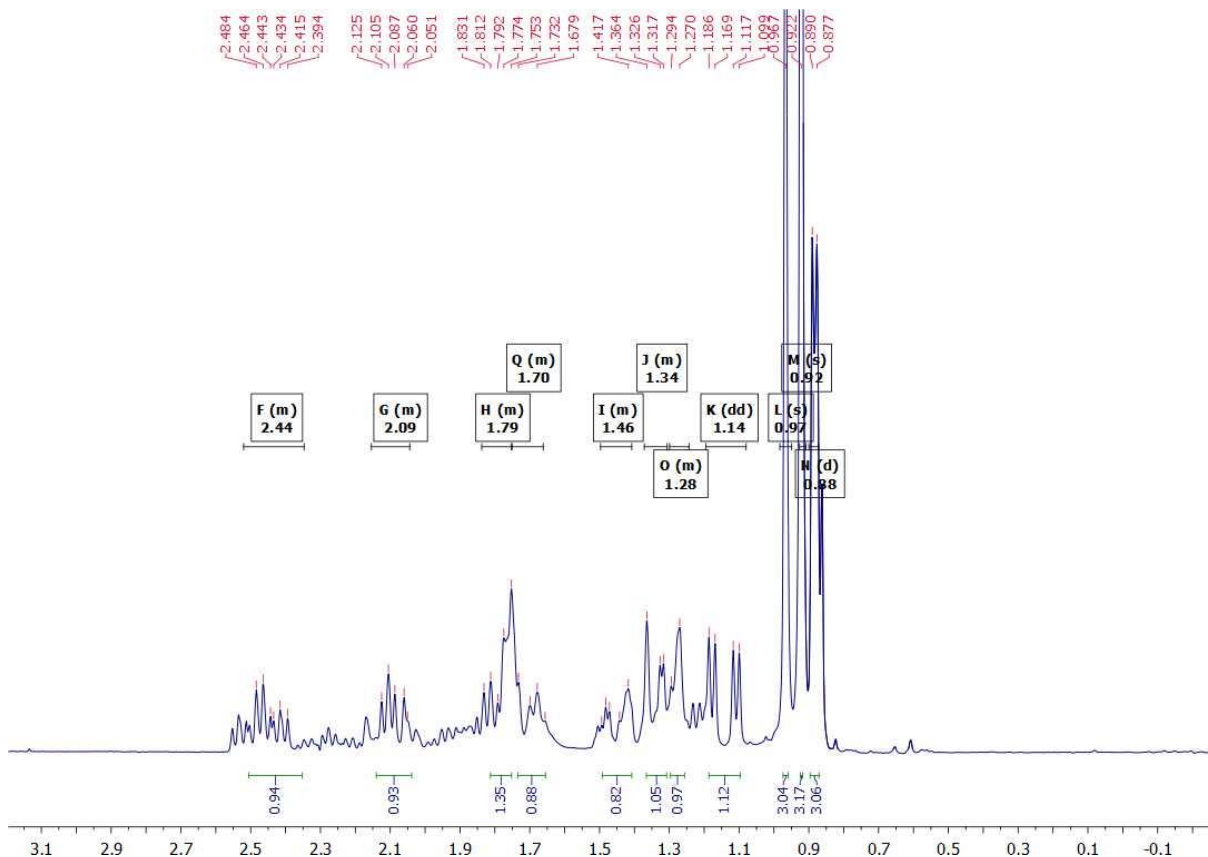
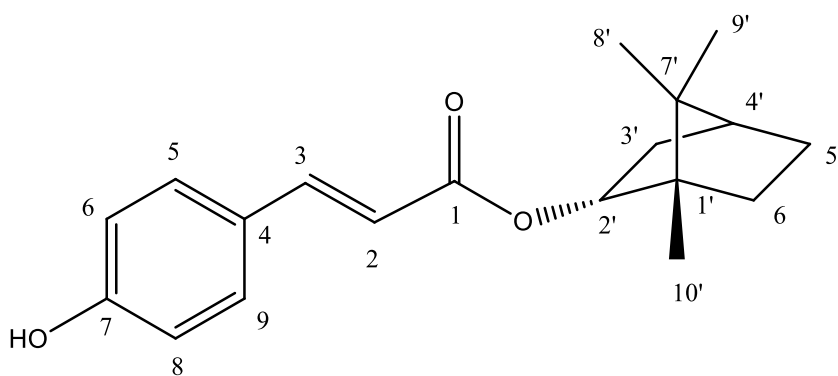


Figura 26 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do Salicilato de Bornila, ampliação de 2,8 a 0,5 ppm



5.3 *p*-trans-Cumarato de Bornila

Figura 27 - *p*-trans-Cumarato de Bornila



Nomeclatura IUPAC: (1S, 2R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl (2E)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoate

O produto demonstrou ser um sólido branco amorfo, com ponto de fusão entre 154-156°C.

No espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do *p*-trans-Cumarato de Bornila e em suas expansões (Figuras 29-32, p. 58-59) observou-se um envelope de sinais na região de δ_{H} 0,8 a 2,8 característico de terpenóides, indicando a presença de uma unidade monoterpênica.

Foram observados também sinais na região de hidrogênios aromáticos sendo os deslocamentos químicos em δ_{H} 6,30 (d, $J=16,0$ Hz), 6,83 (d, $J=8,5$ Hz), 7,41 (d, $J=8,5$ Hz) e 7,59 (d, $J=16,0$ Hz) atribuídos a unidade *p*-trans-Cumárica. Também foi observado um sinal em δ_{H} 5,00 (ddd, $J=10\text{Hz}$, $5,5\text{Hz}$ e $2,0\text{Hz}$) e três singletos em δ_{H} 0,87; 0,88; 0,92. Após análises desses dados e por comparação com a literatura (MAIA, 2013), foi possível identificar o produto como o *p*-trans-Cumarato de Bornila.

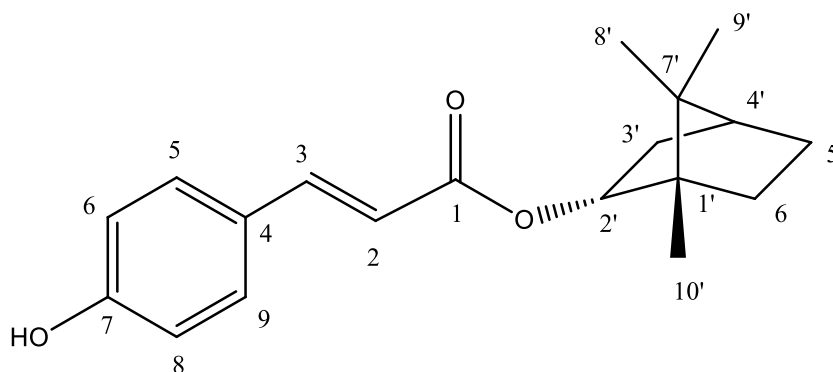
No espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) (Figura 28, p. 57), e de prótons (500MHz, CDCl_3) foram todos registrados na Tabela 4, e confrontados com os resultados obtidos por MAIA (2013).

Observamos a presença de 17 sinais, sendo 5 de carbonos não hidrogenados (168,35; 158,17; 126,96; 49,06 e 47,87 ppm), 6 de carbonos metínicos (144,40; 130,03; 115,96; 115,89; 81,23 e 44,85 ppm), 3 de carbonos metilênicos (36,74; 28,05 e 27,29 ppm) e 3 de carbonos metílicos (19,65, 18,84 e 13,57 ppm).

Também no espectro de RMN ^{13}C foi possível observar a presença de sinais em δ_{C} 168,35; 158,17; 144,14; 130,02; 126,90; 115,96 e 115,89, característicos de unidade *p*-cumárica.

Os deslocamentos químicos em δ_{C} 168,65 e 81,23 inferiram que a unidade *p*-cumárica foi esterificada com sucesso com o monoterpeneo bicíclico (-)-borneol, corroborando a proposta dos espectros de RMN- ^1H . Os deslocamentos químicos dos demais carbonos e hidrogênios estão descritos na Tabela 3 (p. 56).

Tabela 3 - Deslocamentos químicos do p-trans-Cumarato de Bornila verificados nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C apt (500 e 125 MHz, respectivamente) em CDCl_3 (δ em ppm e J em Hz).



Posição	δ_{H}	δ_{H}^1	δ_{C}	δ_{C}^1
1	-	-	168,35	168,0
2	6,32 (d, J = 16 Hz, 1H)	6,30 (d, J = 16 Hz, 1H)	115,96	115,9
3	7,61 (d, J = 16 Hz, 1H)	7,59 (d, J=16Hz, 1H)	144,40	144,1
4	-	-	126,96	127,1
5	7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H)	7,41 (d, J= 8,5Hz, 2H)	130,03	130,0
6	6.86(d, J = 9,0 Hz, 2H)	6,83 (d, J=8,5, 2H)	115,89	115,8
7	6.54 (sl, 1H)	-	158,17	157,9
8	6.86(d, J = 9,0 Hz, 2H)	6,83 (d, J=8,5Hz, 2H)	115,89	115,8
9	7,42 (d, J = 8,5, 2H)	7,41 (d, J= 8,5Hz, 2H)	130,03	130,0
1'	-	-	49,06	48,9
2'	5.00 (ddd, J = 10; 3,5; 2,0 Hz, 1H)	4,98 (ddd, J=10; 5,5; 2,5 Hz, 1H)	81,23	80,1
3'	H3'a 2,41 (m, 1H), H3'b 1,05 (dd, J = 13,5Hz e 3,5Hz, 1H)	2,42 (m, 1H), 1.02 (dd, J = 14,0 e 3,5Hz, 1H)	36,74	36,7
4'	1.69 (t, J = 9,0Hz, 1H)	1,68 (t, J= 8,5Hz, 1H)	44,85	44,9
5'	H5'a 1,76(m, 1H), H5'b 1,36 (m, 1H)	1,80 (m, 1H), 1,32 (m, 1H)	28,05	28,0
6'	H6'a 2,03(m, 1H) e H6'b 1,26 (m, 1H)	2,04 (m), 1,28 (m)	27,29	27,1

7'	-	-	47,85	47,8
8'	0,92 (s, 3H)	0,92 (s, 3H)	18,87	18,8
9'	0,88 (s, 3H)	0,88 (s, 3H)	19,73	19,7
10'	0,87 (s,3H)	0,86 (s, 3H)	13,56	13,5

Fonte: 1- Ref. MAIA (2013).

Figura 28 - Espectro de RMN ^{13}C APT (125 MHz; CDCl_3) do p-Cumarato de Bornila

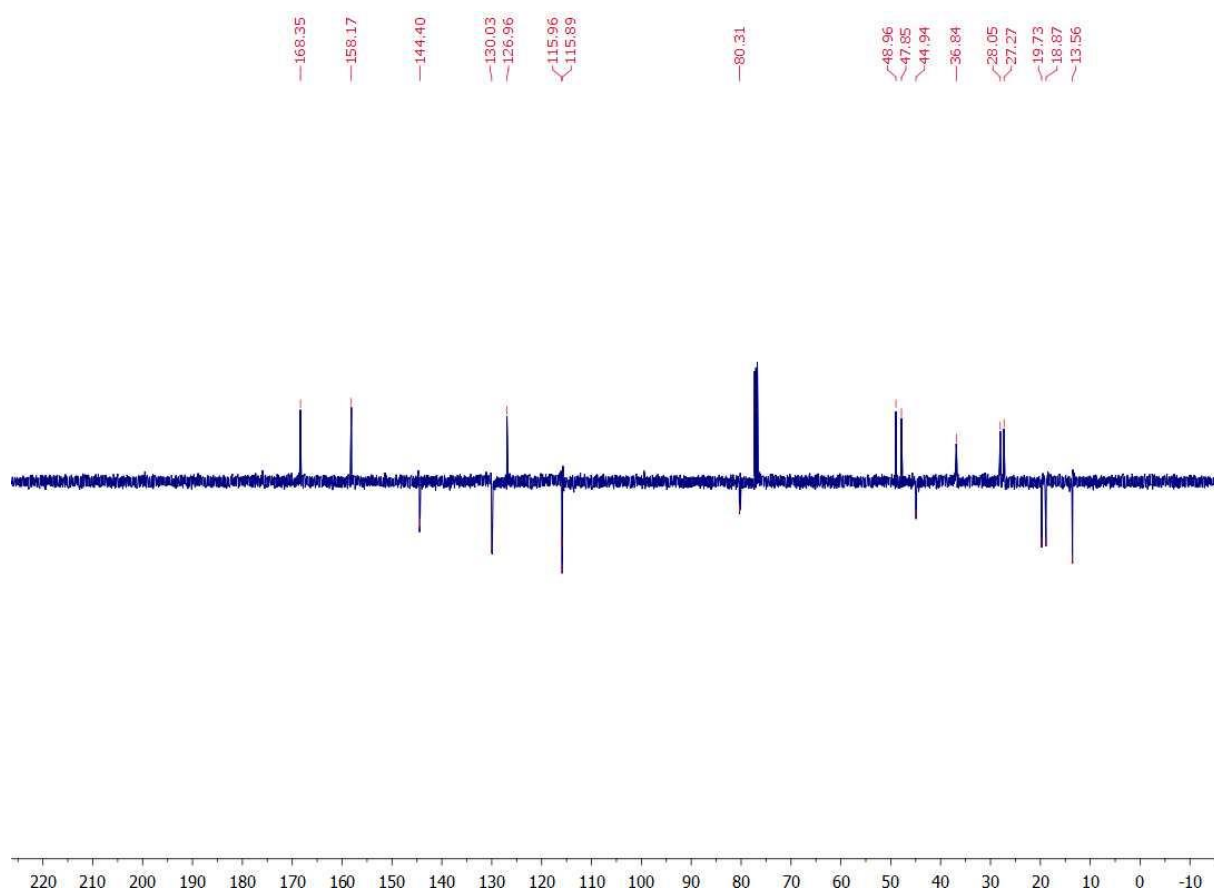


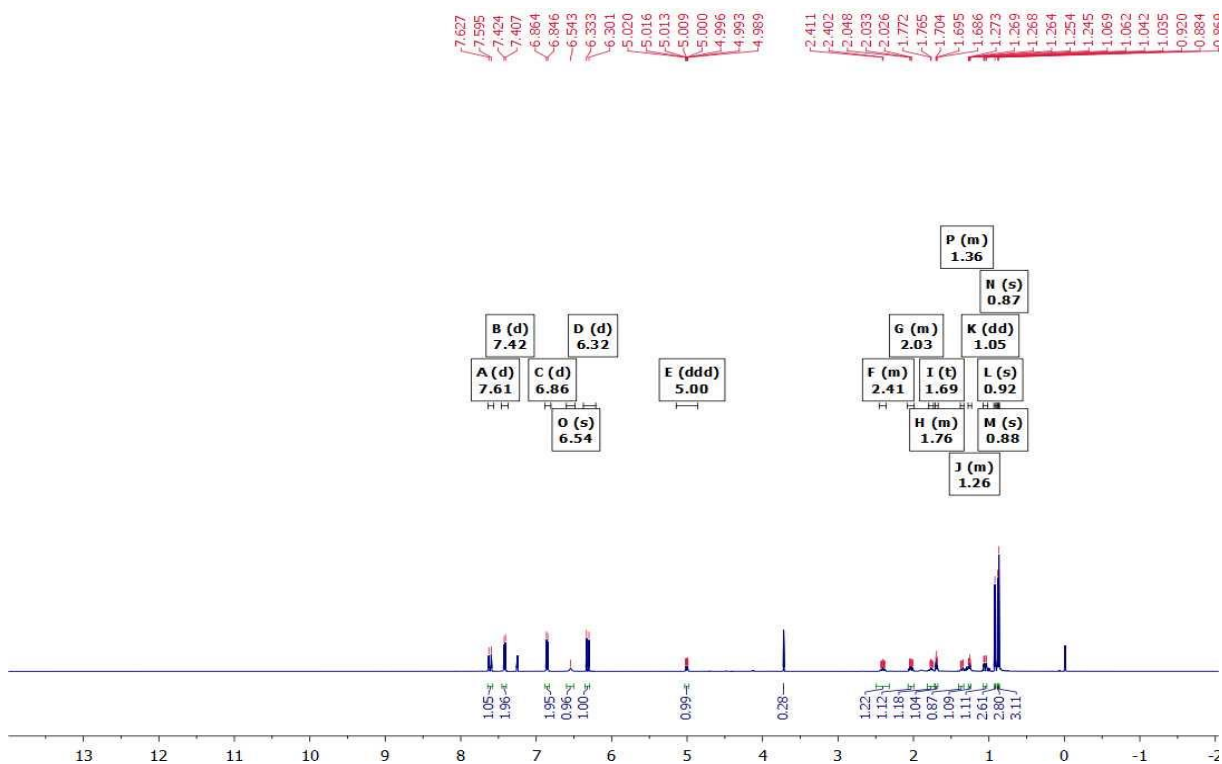
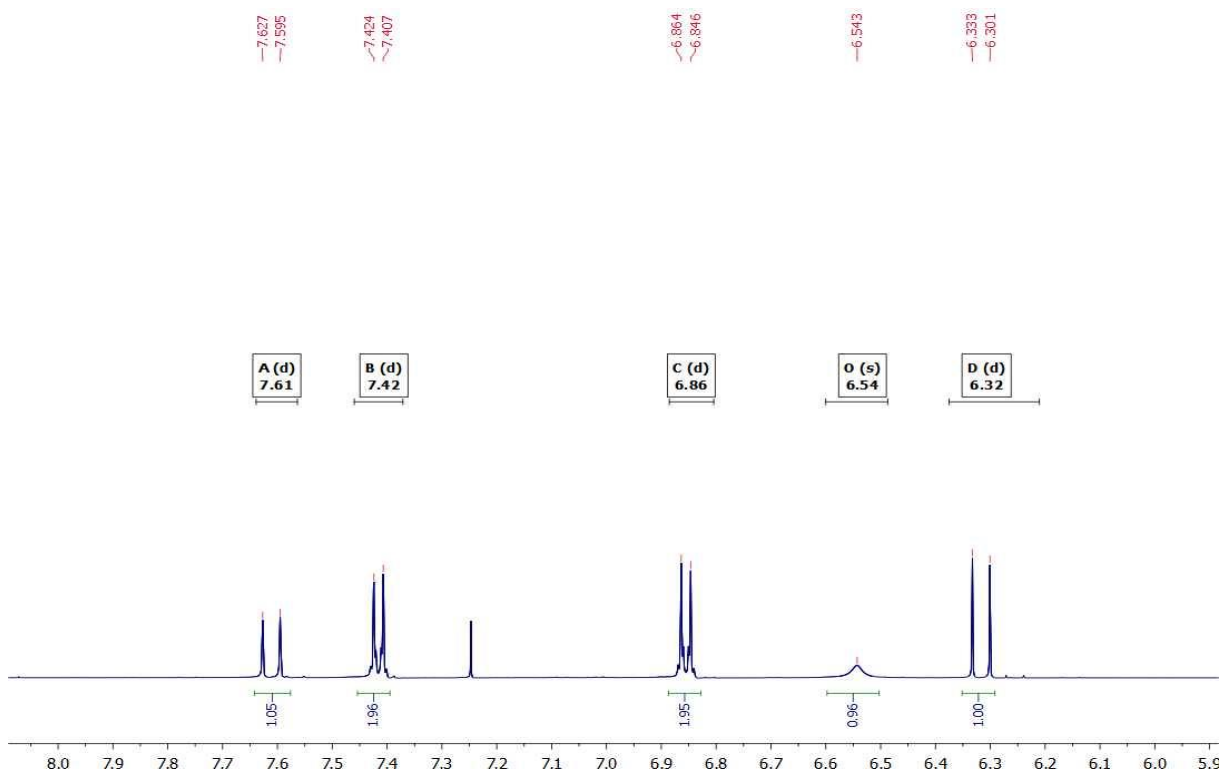
Figura 29 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3) do *p*-Cumarato de BornilaFigura 30 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3) do *p*-Cumarato de Bornila, ampliação de 8,0 a 6,0 ppm.

Figura 31 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3) do *p*-Cumarato de Bornila, ampliação de 5,55 a 4,55 ppm.

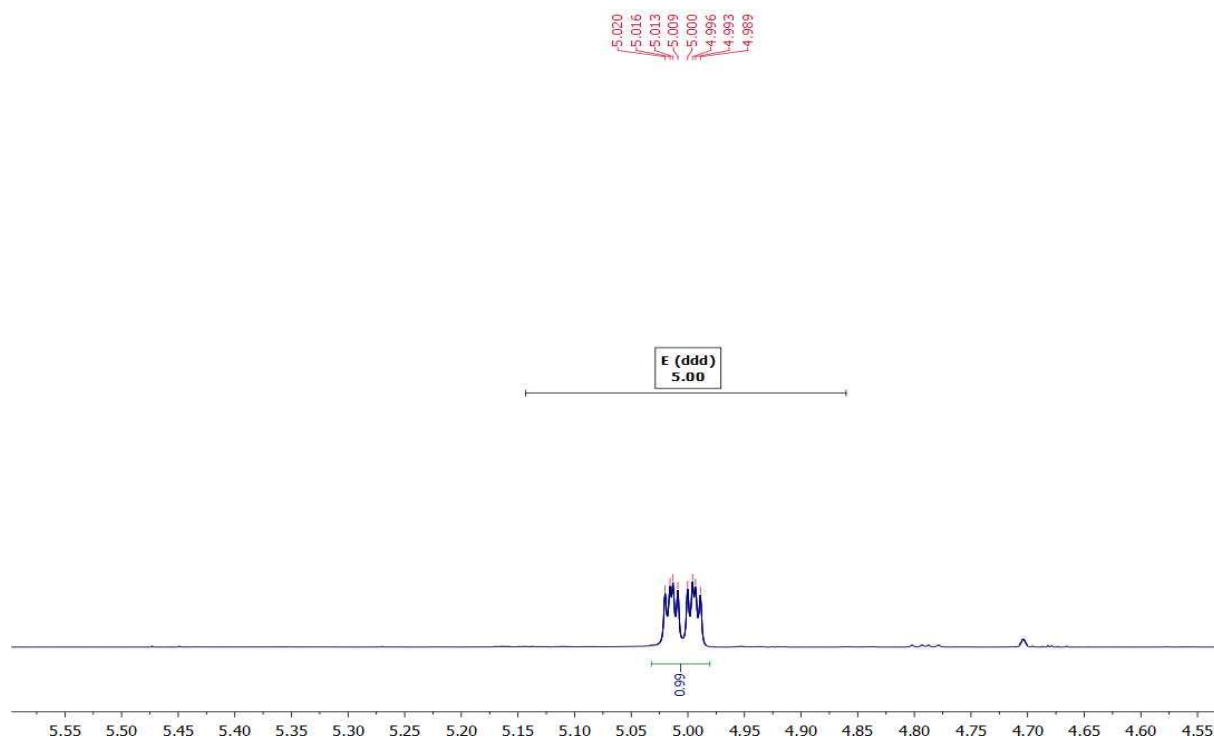
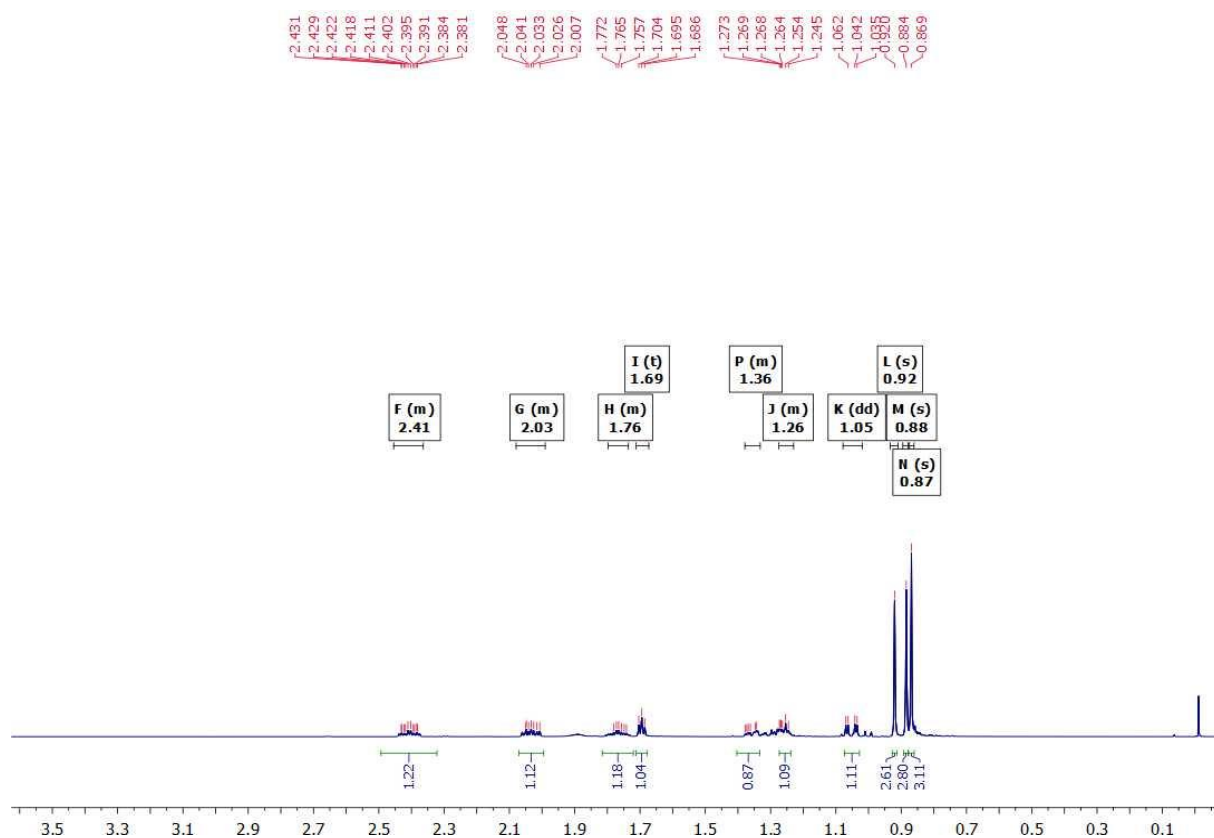
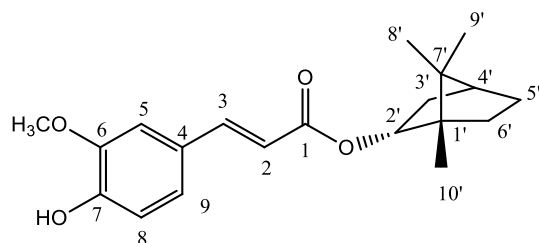


Figura 32 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3) do *p*-Cumarato de Bornila, ampliação de 3,5 a 0,0 ppm.



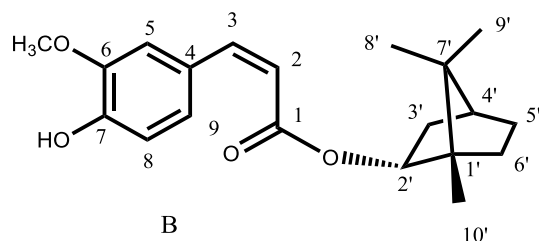
5.4 *trans*-Ferulato de Bornila:

Figura 33 - *trans*-Ferulato de Bornila(A) e *cis*-Ferulato de Bornila(B)



A

Nomeclatura IUPAC: (1S,2R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1] heptan-2-yl (2E)-3-(4-hydroxy-3-metoxifenil)prop-2-enoate



B

Nomeclatura IUPAC: (1S,2R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1] heptan-2-yl (2Z)-3-(4-hydroxy-3-metoxifenil)prop-2-enoate

Foram obtidos dois produtos no final desta reação um era sólido branco com P.F. de 148-150°C, que foi submetido aos testes de RMN ^1H e ^{13}C e demonstrou ser o *trans*- Ferulato de bornila (Figura 33 A).

No espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do *trans*-Ferulato de Bornila e em suas expansões (Figuras 35-38, p. 63-65), apresenta-se muito semelhante aos espectros do *p-trans*-Cumarato de Bornila, tendo como principal diferença a presença de um singlete em 3,90 ppm, com integral equivalente a três hidrogênios, sendo atribuído a metoxila na posição 6.

Podemos observar em 3 sinais, com integral para 1 hidrogênio cada, na região dos aromáticos 7,06 (dd, $J = 8,0$ Hz e 1,8 Hz), 7,02 (d, $J = 1,8$ Hz) e 6,89 (d, $J = 8,0$ Hz) ppm. Com base nestes sinais podemos presumir que temos um anel benzênico trissubstituído.

Os sinais 7,57 (d, $J = 16$ Hz) e 6,29 (d, $J = 15,8$ Hz). ppm acoplam entre si com uma constante de acoplamento, típica para um arranjo *trans*. Logo, atribuímos que estes picos pertencem aos hidrogênios H3 e H2, respectivamente.

Em 6,89 ppm, temos um $J = 8,0$ Hz indicando um acoplamento em *orto*, os acoplamentos em *para* raramente são observados, devido ao baixo grau de separação

entre os picos onde normalmente com constante de acoplamento igual ou inferior a 1 Hz (PAVIA, 2012). Não havendo acoplamentos em *meta*, o sinal foi atribuído ao hidrogênio H8.

Em 7,06 ppm, é observado um duplo dubleto ($J = 8,0$ Hz e $2,0$ Hz), que baseado acoplado em orto com 6,89 e em meta com 7,02.

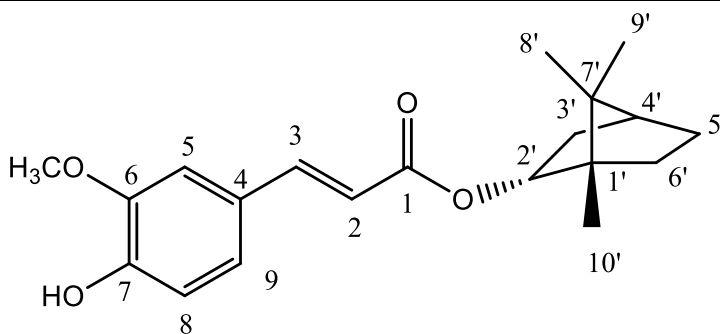
Os demais sinais do espectro assemelham-se aos da unidade monoterpênica do (-)-borneol. E foram registrados na tabela 4, confrontados com dados da literatura (MENEZES, 2008). Indicando tratar-se realmente do *trans*-Ferulato de Bornila.

No espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) (Figura 34, p. 63), quando comparado com os espectros do *p*-Cumarato de Bornila, pode-se observar o surgimento de um sinal em 55,94 ppm, com aspecto de uma metila ligada a um oxigênio.

E também um sinal em 147,82 ppm, atribuído a C6, que indica a presença de uma metoxila ligada ao anel benzênico.

Os sinais em 167,63 e 79,73 ppm indicam que a esterificação foi bem sucedida, os demais sinais foram registrados na tabela 4, confrontados com dados da literatura (MENEZES, 2008). Corroborando a proposta de síntese bem sucedida do *trans*-Ferulato de Bornila.

Tabela 4 – Deslocamentos químicos do *trans*-Ferulato de Bornila verificados nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C apt (200 e 50 MHz, respectivamente) em CDCl_3 (δ em ppm e J em Hz).



Posição	δ_{H}	δ_{H}^1	δ_{C}	δ_{C}^1
1	-	-	167,63	166,87

2	6,29 (d, J = 15,8 Hz, 1H)	6,18 (d, J = 15,9 Hz, 1H)	114,66	114,70
3	7,57 (d, J = 16,0 Hz, 1H)	7,48 (d, J = 15,9 Hz, 1H)	144,28	144,32
4	-	-	127,03	126,97
5	7,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H)	6,94 (s, 1H)	109,27	109,31
6	-	-	147,82	147,87
7	-	-	146,73	146,78
8	6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H)	6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H)	116,00	116,11
9	7,06 (dd, J = 8,0 Hz e 1,8 Hz, 1H)	6,98 (dd, J = 8,1 Hz e 1,67 Hz, 1H)	122,99	122,98
1'	-	-	48,89	48,83
2'	4,99 (ddd, J = 9,8 Hz, 3,4 Hz e 2,0 Hz, 1H)	4,73 (t, J = 5,7 Hz, 1H)	79,73	80,92
3'	H3'a 2,41 (m, 1H), H3'b 1,02 (dd, J = 13,8 Hz e 3,6 Hz, 1H)	1,02-1,75 (m, 7H)	36,84	38,82
4'	1,65 (m, 1H)	1,02-1,75 (m, 7H)	44,91	45,03
5'	H5'a 1,76 (m, 1H), H5'b 1,32 (m, 1H)	1,02-1,75 (m, 7H)	28,05	33,71
6'	H6'a 2,04 (m, 1H), H6'b 1,22 (m, 1H)	1,02-1,75 (m, 7H)	27,22	27,03
7'	-	-	47,81	46,92
8'	0,91 (s, 3H)	0,99 (s, 3H)	19,71	20,00
9'	0,87 (s, 3H)	0,82 (s, 3H)	18,87	19,90
10'	0,85 (s, 3H)	0,79 (s, 3H)	13,56	11,47
OCH₃	3,90 (s, 3H)	3,84 (s, 3H)	55,94	55,91

Fonte: 1- Ref. MENESES (2008).

Figura 34- Espectro de RMN ^{13}C APT (50 MHz; CDCl_3) do *trans*-Ferulato de Bornila

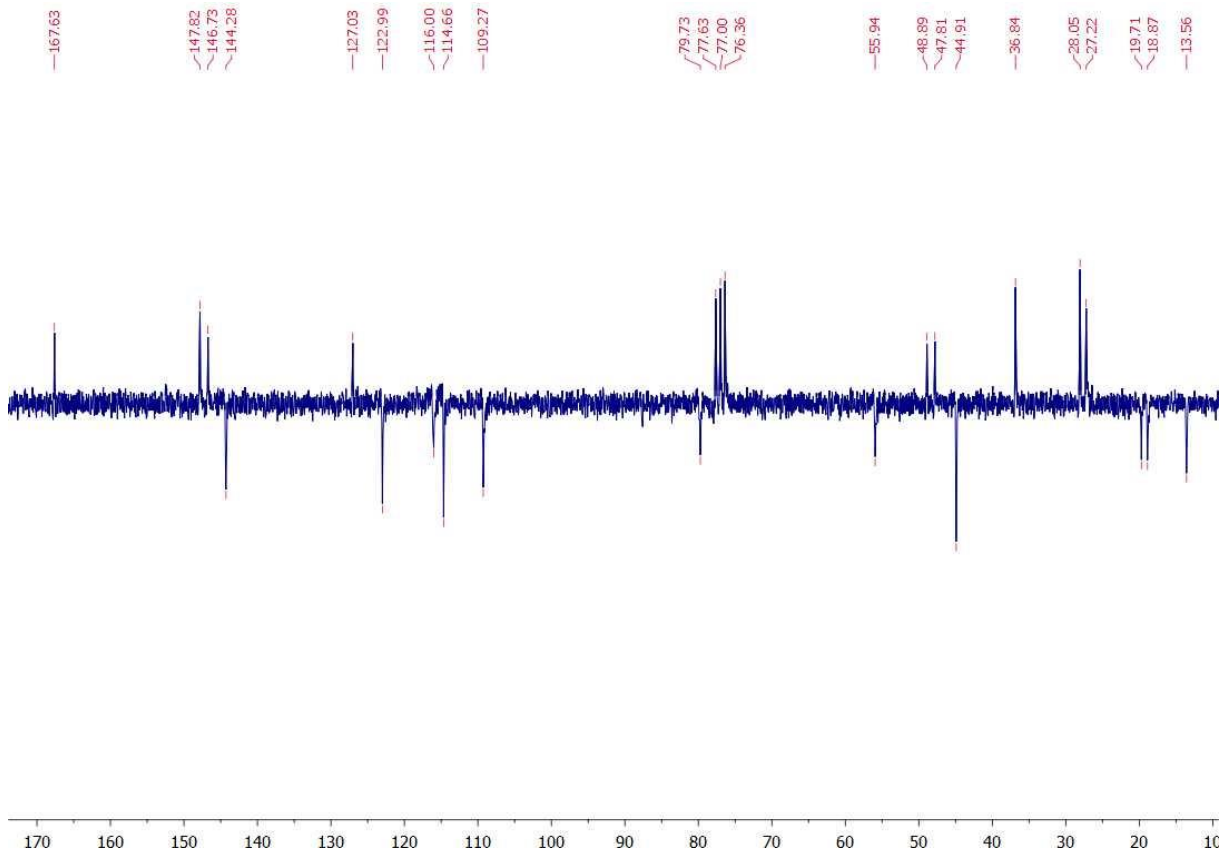


Figura 35- Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do *trans*-Ferulato de Bornila

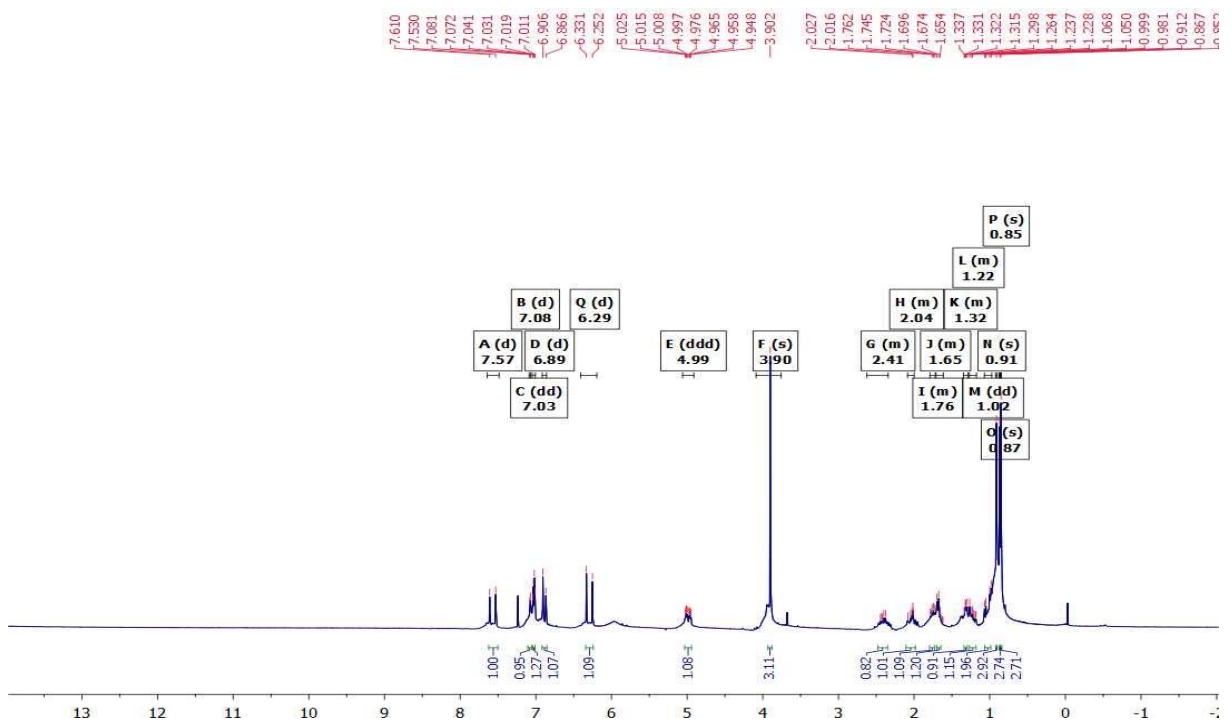


Figura 36- Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do *trans*-Ferulato de Bornila, ampliação de 8,0 a 6,0 ppm.

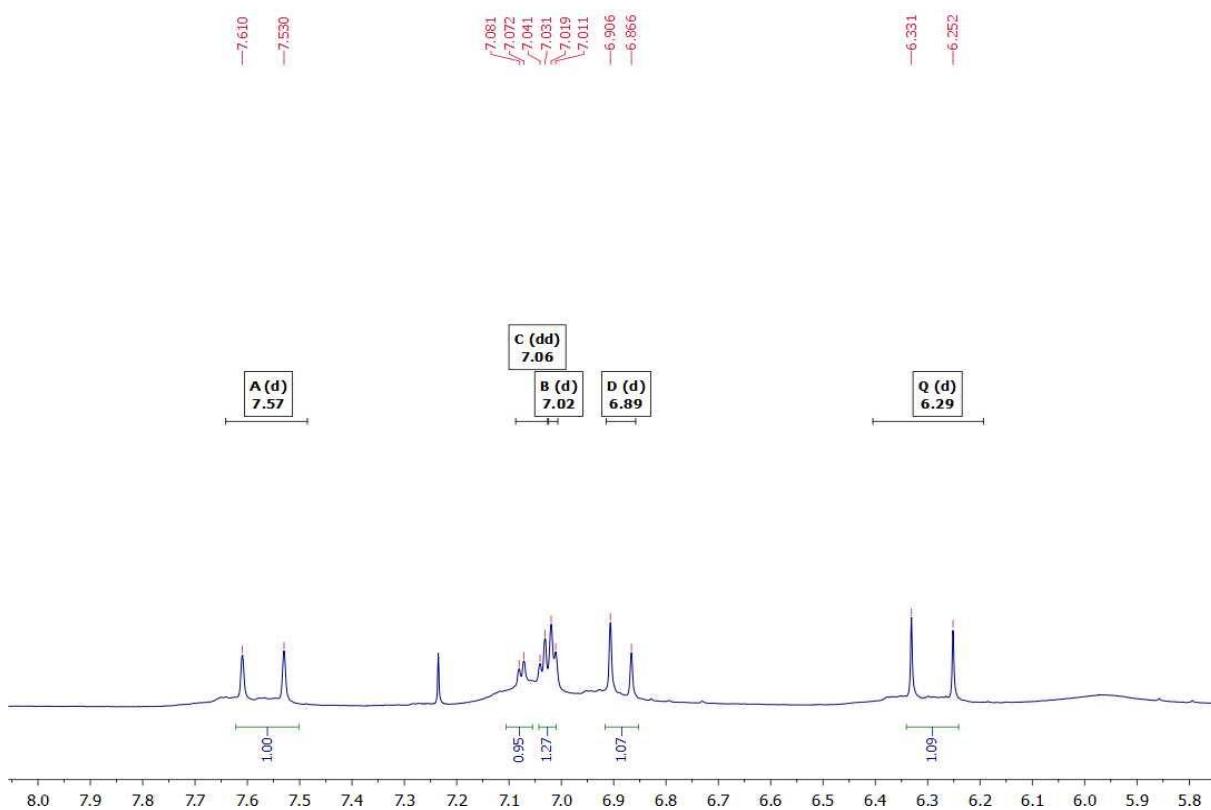


Figura 37- Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do *trans*-Ferulato de Bornila, ampliação de 5,10 a 3,70ppm.

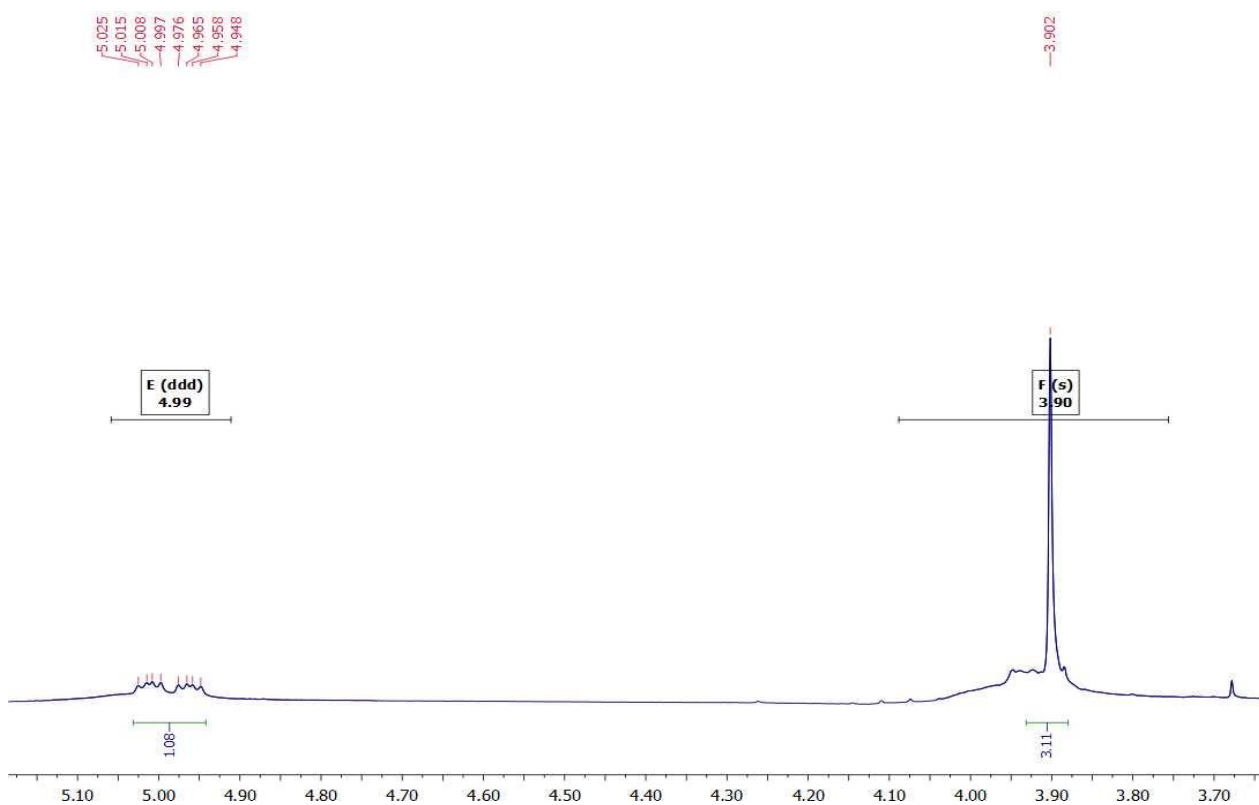
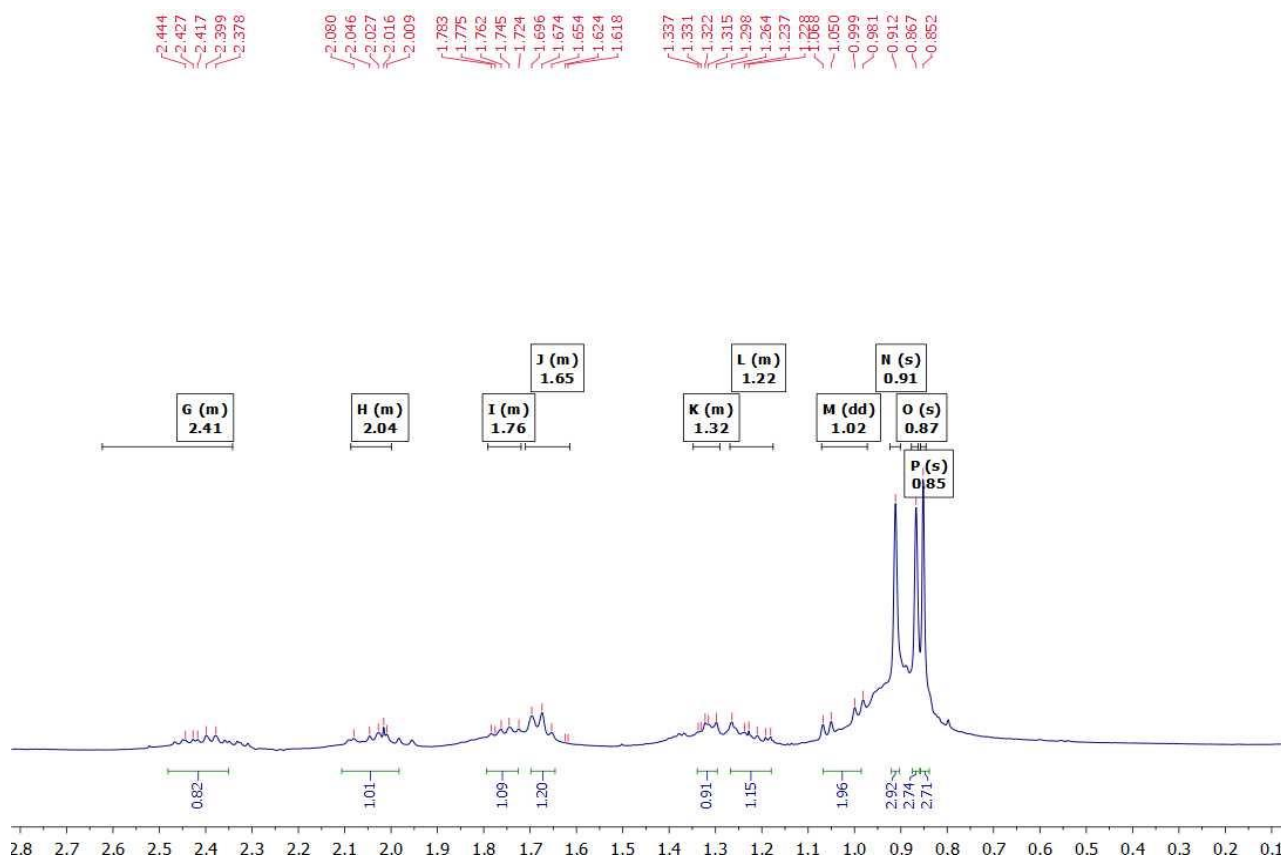


Figura 38- Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do *trans*-Ferulato de Bornila, ampliação de 2,8 a 0,1 ppm.



5.5 *cis*-Ferulato de Bornila

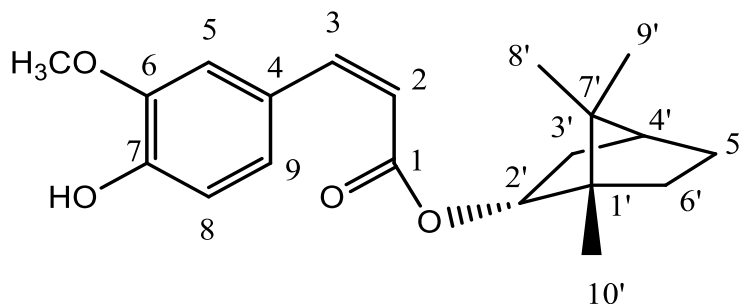
O produto isolado foi um líquido viscoso, incolor, com odor levemente adocicado.

No espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do *cis*-Ferulato de Bornila e em suas expansões (Figuras 40-43, p. 67-69), os sinais apresentam-se muito semelhante aos espectros do *trans*-Ferulato de Bornila.

Tendo como principal diferença dois sinais δ_{H} 6,77 e 5,83, acoplando entre si com J de 12,8 Hz, indicando um arranjo *cis* da molécula do Ferulato de Bornila (Figura 33 B, p.60).

Os demais resultados de RMN ^1H e ^{13}C apt (50MHz, CDCl_3) (Figura 39, p. 67) foram colocados na tabela 5 (p.66) e comparados com os dados espectrais do *trans*-Ferulato de Bornila, obtidos neste trabalho.

Tabela 5- Deslocamentos químicos do cis-Ferulato de Bornila e trans-Ferulato de Bornila, verificados nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C apt (200 e 50 MHz, respectivamente) em CDCl_3 (δ em ppm e J em Hz).



Posição	δ_{H} CIS	δ_{H} TRANS	δ_{C} CIS	δ_{C} TRANS
1	-	-	166,88	167,63
2	5,83 (d, J = 12,8 Hz, 1H)	6,29 (d, J = 15,8 Hz, 1H)	113,80	114,66
3	6,77 (d, J = 12,8 Hz, 1H)	7,57 (d, J = 16,0 Hz, 1H)	143,14	144,28
4	-	-	127,35	127,03
5	7,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H)	7,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H)	112,66	109,27
6	-	-	146,86	147,82
7	-	-	146,80	146,73
8	6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H)	6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H)	117,60	116,00
9	7,11 (dd, J = 8,2 Hz e 1,8 Hz, 1H)	7,06 (dd, J = 8,0 Hz e 1,8 Hz, 1H)	125,24	122,99
1'	-	-	48,75	48,89
2'	4,92 (ddd, J = 10 Hz, 3,4 Hz e 2,0 Hz, 1H)	4,99 (ddd, J = 9,8 Hz, 3,4 Hz e 2,0 Hz, 1H)	79,78	79,73
3'	H3'a 2,37 (m, 1H), H3'b 0,98 (dd, J = 13,8 Hz e 3,6 Hz, 1H)	H3'a 2,41 (m, 1H), H3'b 1,02 (dd, J = 13,8 Hz e 3,6 Hz, 1H)	36,73	36,84
4'	1,65 (m, 1H)	1,65 (m, 1H)	44,88	44,91
5'	H5'a 1,76 (m, 1H), H5'b 1,32 (m, 1H)	H5'a 1,76 (m, 1H), H5'b 1,32 (m, 1H)	27,06	27,22
6'	H6'a 1,86(m, 1H), H6'b 1,29 (m, 1H)	H6'a 2,04 (m, 1H), H6'b 1,22 (m, 1H)	27,98	28,05
7'	-	-	47,77	47,81
8'	0,90 (s, 3H)	0,91 (s, 3H)	19,72	19,71
9'	0,84 (s, 3H)	0,87 (s, 3H)	18,86	18,87
10'	0,80 (s, 3H)	0,85 (s, 3H)	13,52	13,56
OCH₃	3,90 (s, 3H)	3,90 (s, 3H)	56,03	55,94

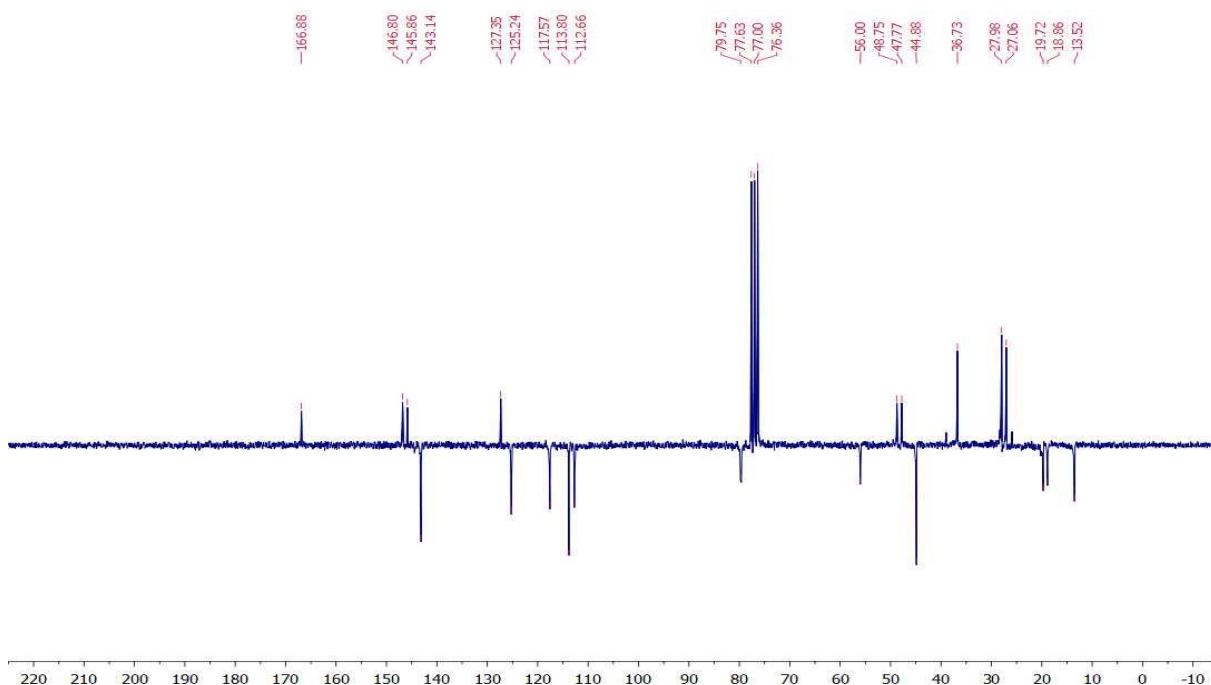
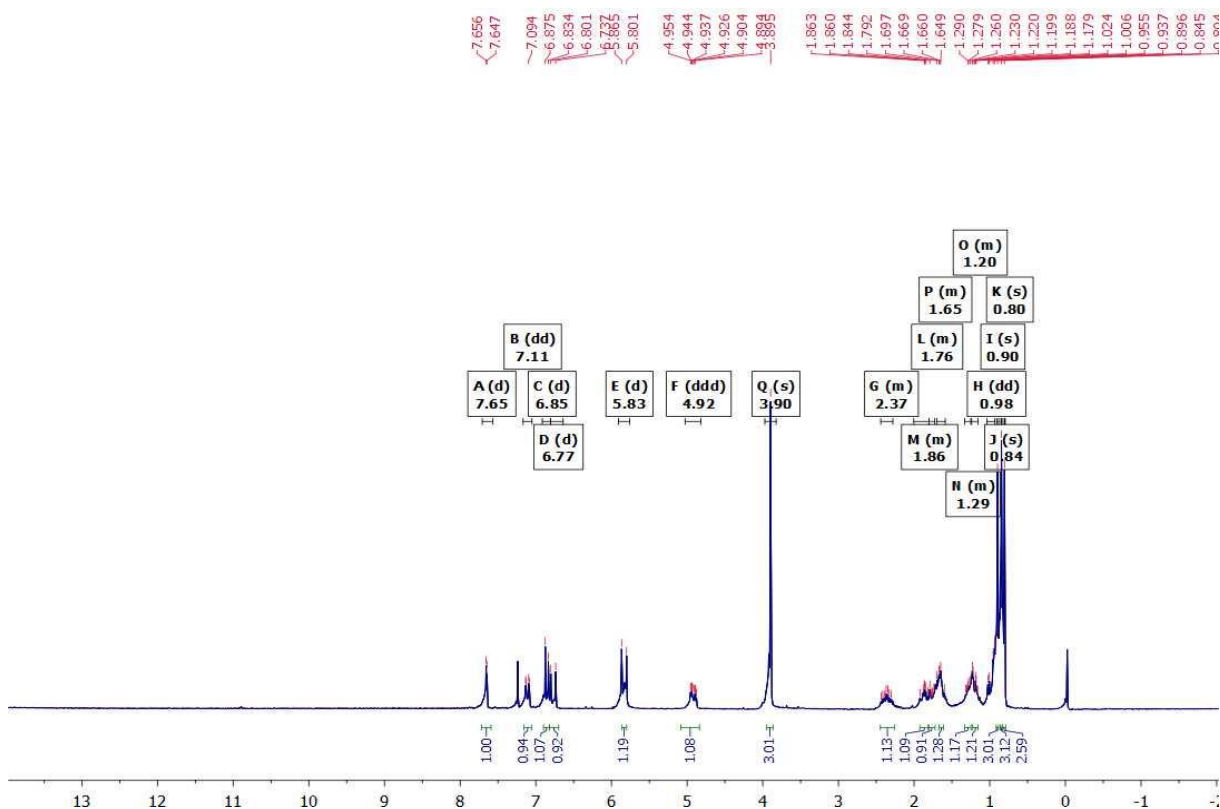
Figura 39 - Espectro de RMN ^{13}C APT (50 MHz; CDCl_3) do cis-Ferulato de BornilaFigura 40 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do cis-Ferulato de Bornila.

Figura 41 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do cis-Ferulato de Bornila, ampliação de 7,9 a 5,7 ppm.

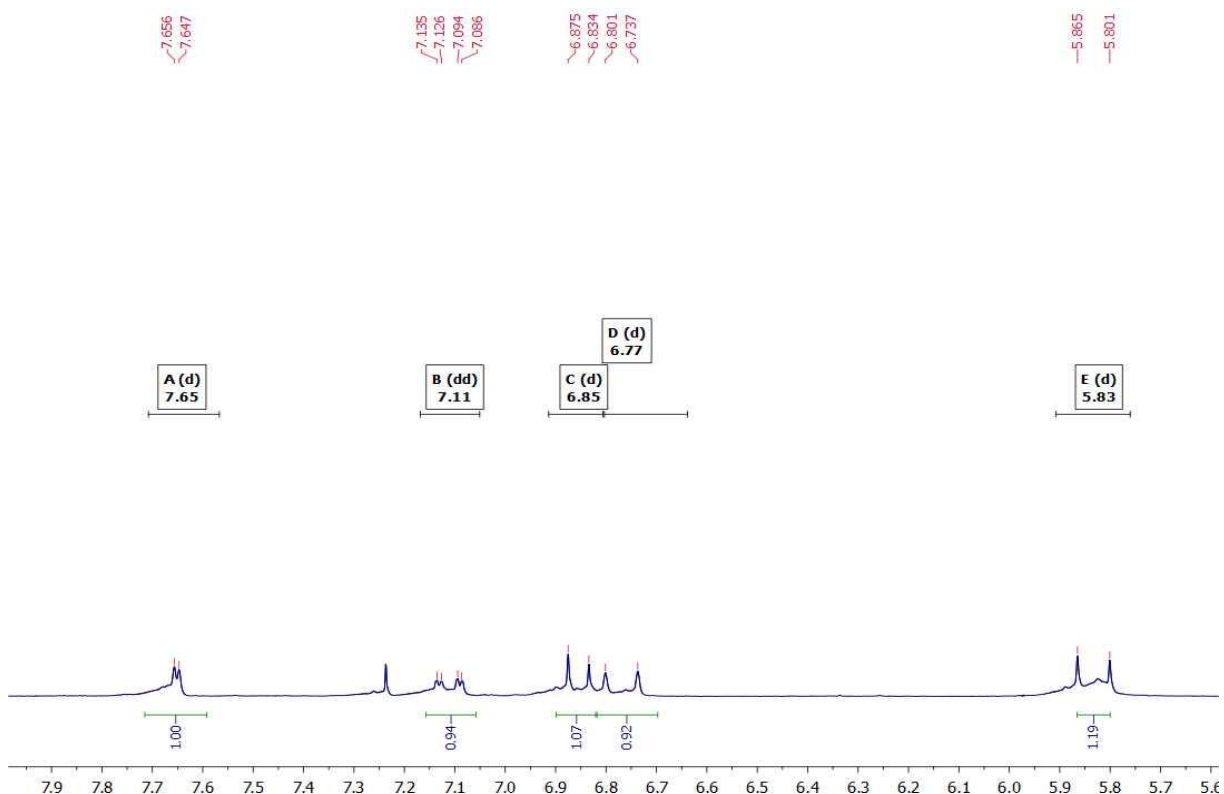


Figura 42 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do cis-Ferulato de Bornila, ampliação de 5,1 a 3,5 ppm.

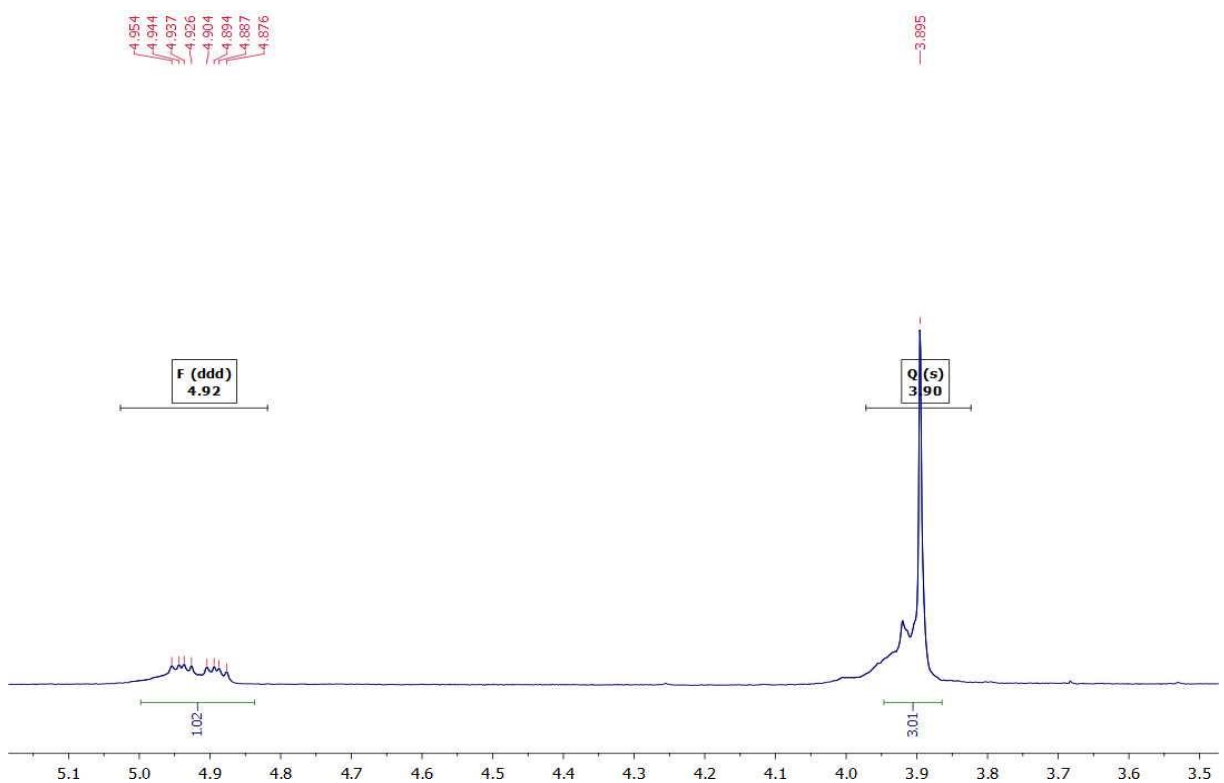
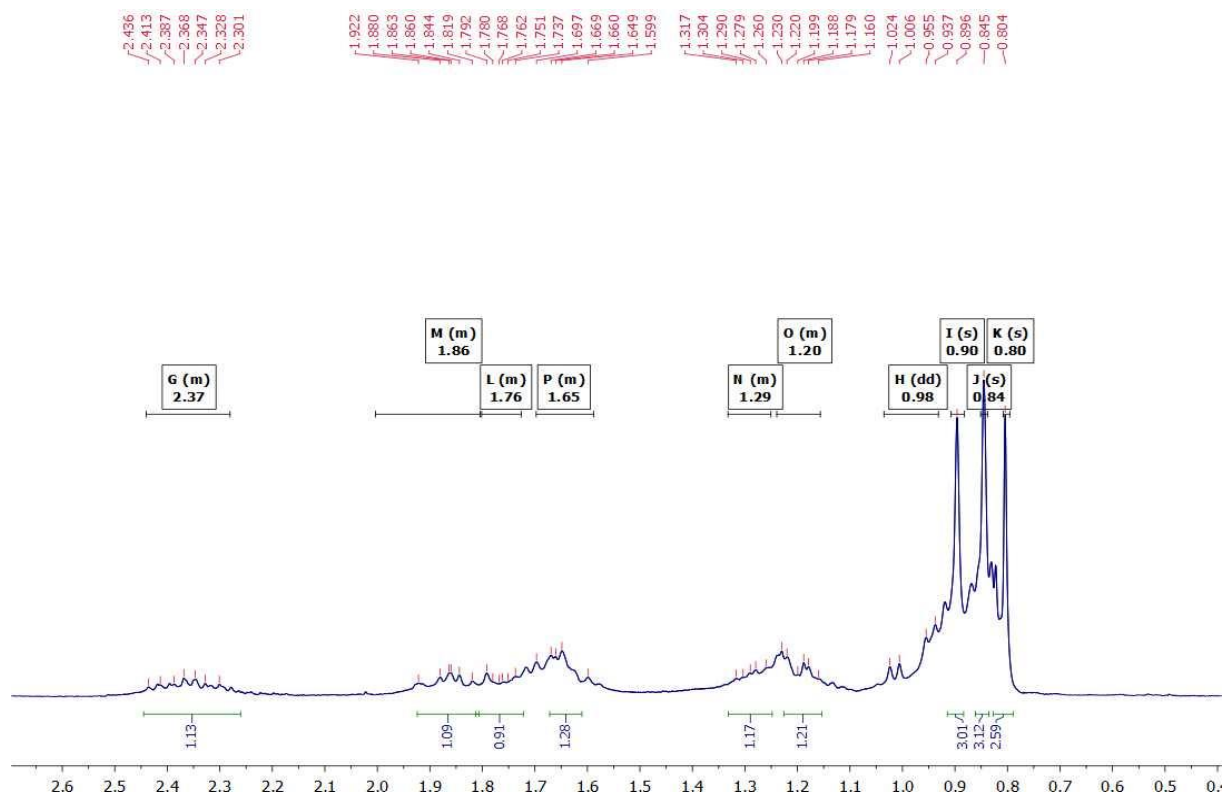
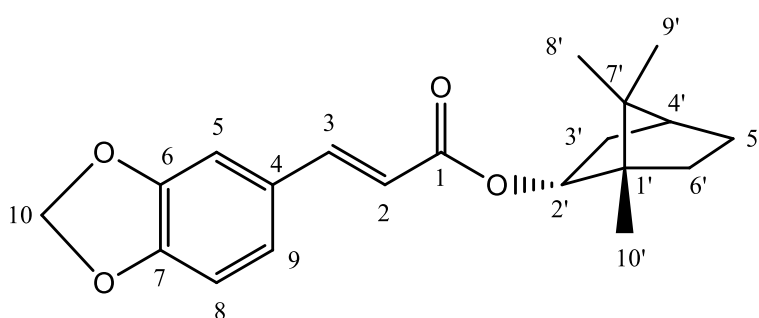


Figura 43 -Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do cis-Ferulato de Bornila, ampliação de 2,6 a 0,5 ppm.



5.6 *trans*-3,4-metilenodioxi-Cinamato de Bornila

Figura 44 - *trans*-3,4-metilenodioxi-Cinamato de Bornila



Nomeclatura IUPAC: 5-[(1E)-3-[[[(1R,2R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]-heptan-2-yl]methyl]-but-1-en-1-yl]-2H-1,3-benzodioxole

No experimento de síntese do *trans*-3,4-metilenodioxi-Cinamato de Bornila foi obtido um pó branco contendo cristais aciculares, com ponto de fusão de 138°C.

Os espectros de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) e suas expansões (Figuras 46-49, p. 72-74), observam-se dois dubletos, em 7,57 e 6,29 ppm, acoplando entre si com um J de 16 Hz, indicando uma conformação *trans* atribuídos aos hidrogênios olefínicos H2 e H3. Sinais em 7,04, 7,01 e 6,80 ppm, com integral para um hidrogênio cada, indicam a presença de um anel trissubstituído com feições de um sistema ABX.

O singlete com deslocamento químico de 5,99, tem integral para 2 hidrogênios, atribuídos aos hidrogênios presentes na posição 10.

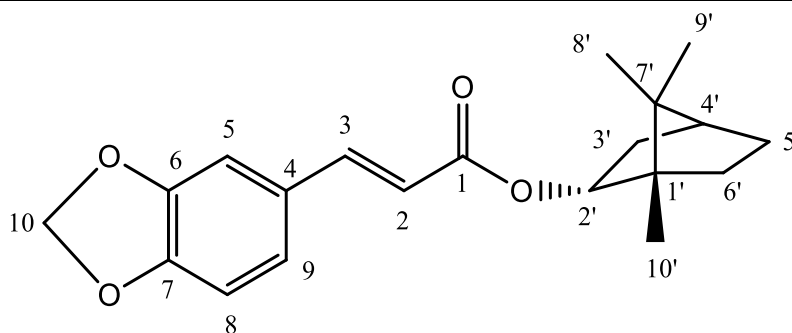
Um dubleto com δ de 5,01 ppm demonstra que o hidrogênio na posição 2' está acoplando, com um J de 10 Hz, acoplamento do tipo axial-axial, com um dos hidrogênios do envelope terpênico, provavelmente com H3'a.

Os dados obtidos no espectro de RMN de ^{13}C apt (125 MHz, CDCl_3) (Figura 45, p.72), apresentam picos em 164,86(C1) e 77,27(C2') ppm, corroborando com a esterificação bem sucedida do Ácido *trans*-3,4-metilenodioxitrans Cinâmico com o (-)-Borneol.

Um pico que difere das demais substâncias é o de δ 98,93 ppm, que com base na literatura foi atribuído ao C10.

Os demais dados foram registrados na tabela 6 (p.71) e confrontados com dados obtidos da literatura (WU, NAIR, DEWITT, 2002) o que comprovou tratar-se do *trans*- 3,4-metilenodioxi-Cinamato de Bornila.

Tabela 6- Deslocamentos químicos do trans-3,4-metilenodioxi-Cinamato de Bornila verificados nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C apt (500 e 125 MHz, respectivamente) em CDCl_3 (δ em ppm e J em Hz).



Posição	δ_{H}	δ_{H}^1	δ_{C}	δ_{C}^1
1	-	-	167,39	167,5
2	6,29 (d, J = 16,0 Hz, 1H)	6,88 (dd, J = 15,9 Hz, 2H)	116,73	116,7
3	7,57 (d, J = 15,5 Hz, 1H)	6,88 (dd, J = 15,9 Hz, 2H)	143,83	143,9
4	-	-	128,97	128,9
5	7,04 (s, 1H)	7,03 (s, 1H)	106,47	106,5
6	-	-	148,29	148,3
7	-	-	149,44	149,5
8	6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H)	6,90 (dd, J = 8,0 Hz e 2,1 Hz, 2H)	108,44	108,7
9	7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H)	6,90 (dd, J = 8,0 Hz e 2,1 Hz, 2H)	124,22	124,4
10	5,99 (s, 2H)	5,98 (s, 2H)	101,46	101,6
1'	-	-	48,90	48,9
2'	5,01 (d, J = 10 Hz, 1H)	5,00 (m, 1H)	79,80	79,8
3'	H3'a 2,41 (m, 1H) e H3'b 1,05 (dd, J = 13,5 Hz e 3,0 Hz, 1H)	2,40 (m, 1H) e 1,03 (dd, J = 13,8 Hz e 2,8 Hz, 1H)	36,83	36,8
4'	1,70 (t, J = 9,0 Hz, 1H)	1,68 (t, 1 H)	44,95	44,9
5'	H5'a 1,77 (m, 1H) e H5'b 1,31 (m, 1H)	1,75 (m, 1H) e 1,36 (m, 1H)	28,04	28,0
6'	H6'a 2,04 (m, 1H) e H6'b 1,28 (m, 1H)	2,02 (m, 1H) e 1,26 (m, 1H)	27,21	27,2
7'	-	-	47,81	47,8
8'	0,94 (s, 3H)	0,92 (s, 3H)	19,70	19,7
9'	0,89 (s, 3H)	0,89 (s, 3H)	18,84	18,8
10'	0,88 (s, 3H)	0,85 (s, 3H)	13,50	13,5

Fonte: 1- Ref. WU, NAIR, DEWITT (2002)

Figura 45 - Espectro de RMN ^{13}C APT (125 MHz; CDCl_3) do *trans*-3,4-metilenodioxi-Cinamato de Bornila.

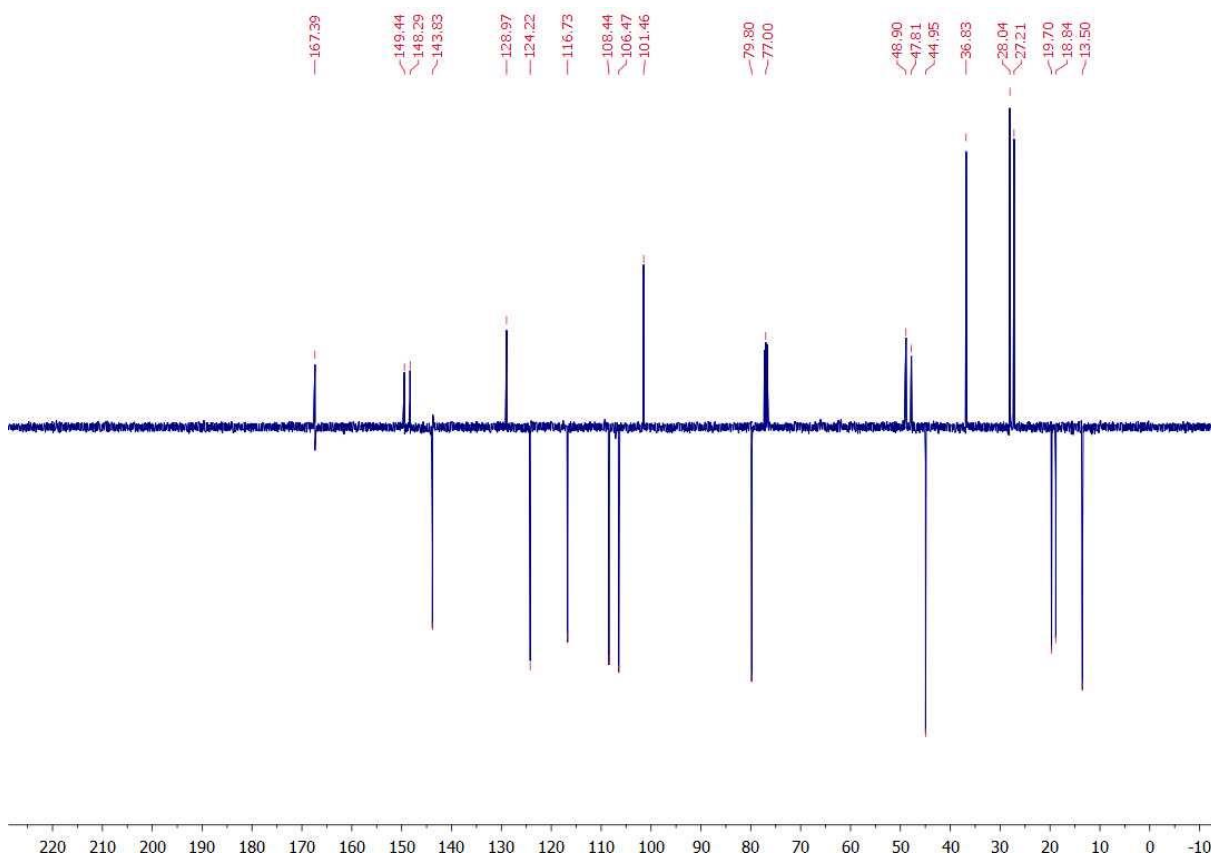


Figura 46 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3) do *trans*-3,4-metilenodioxi-Cinamato de Bornila.

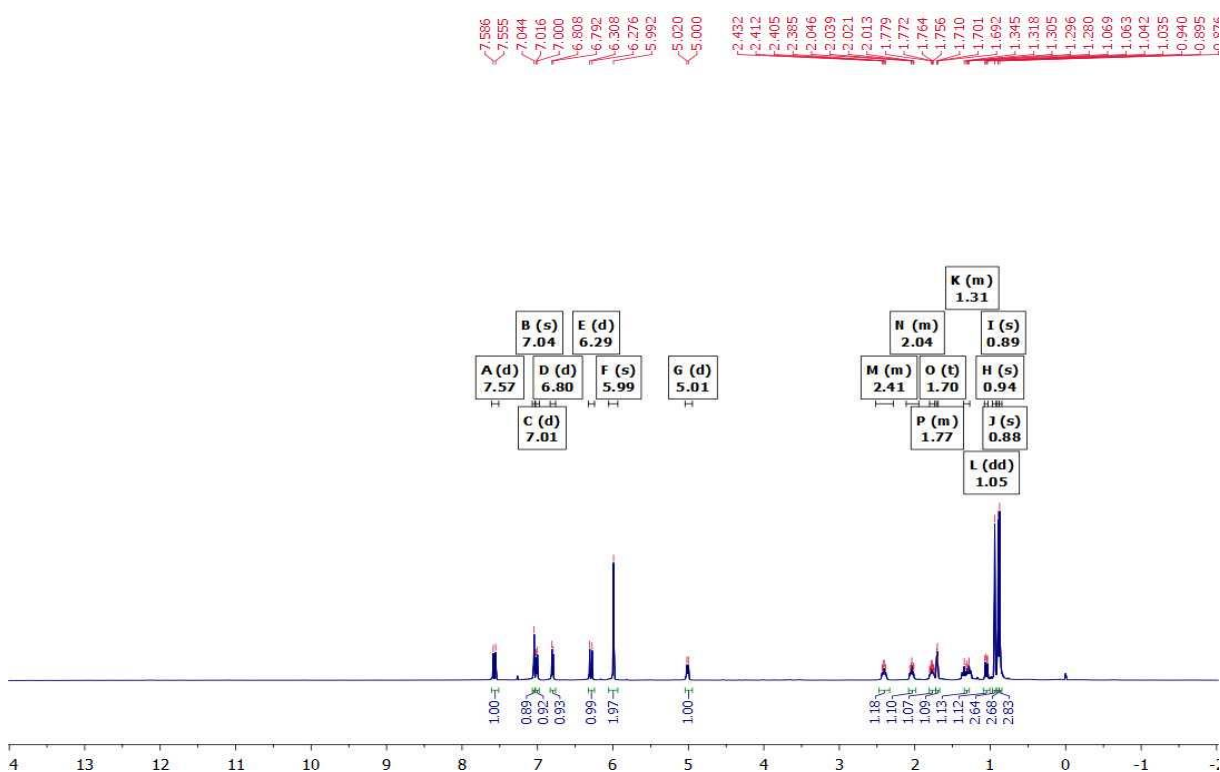


Figura 47 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3) do *trans*-3,4-metilenodioxi-Cinamato de Bornila, ampliação de 8,2 a 5,5 ppm.

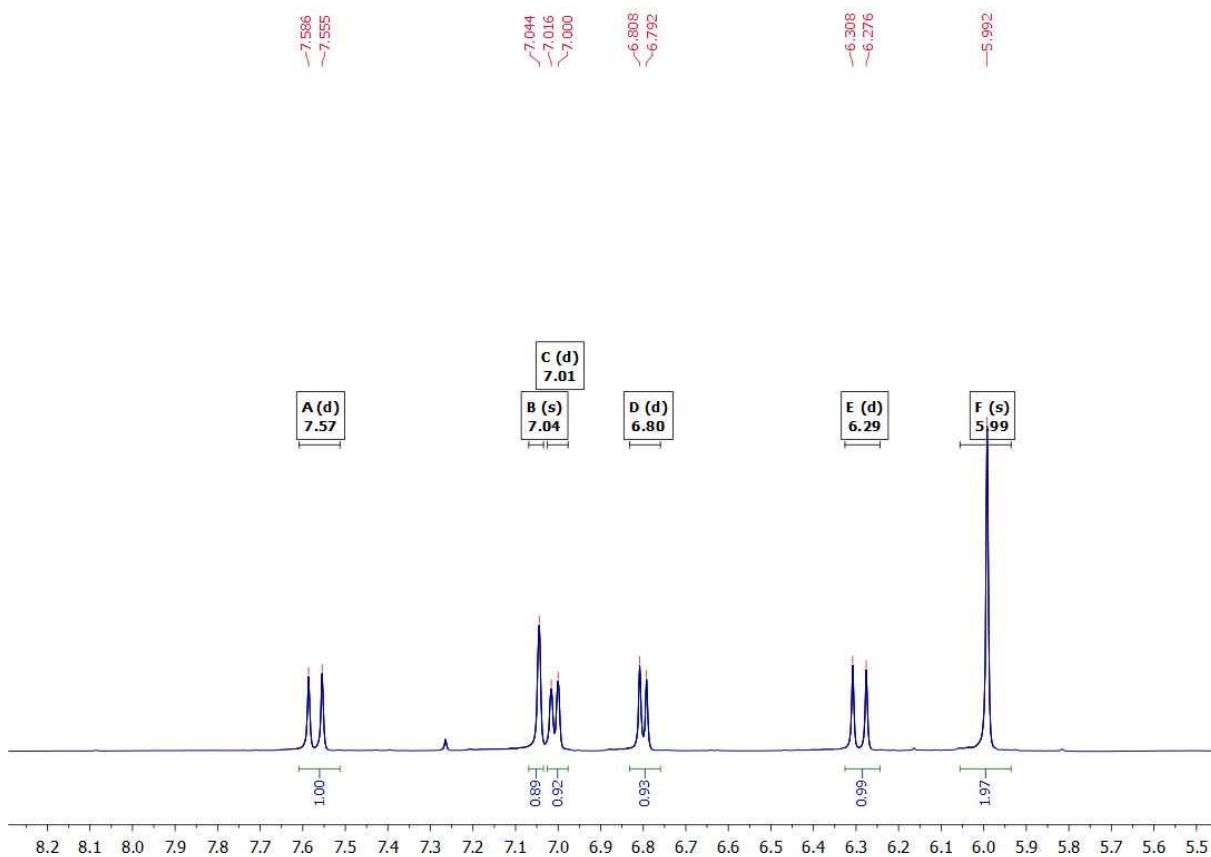


Figura 48 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3) do *trans*-3,4-metilenodioxi-Cinamato de Bornila, ampliação de 5,60 a 4,20 ppm.

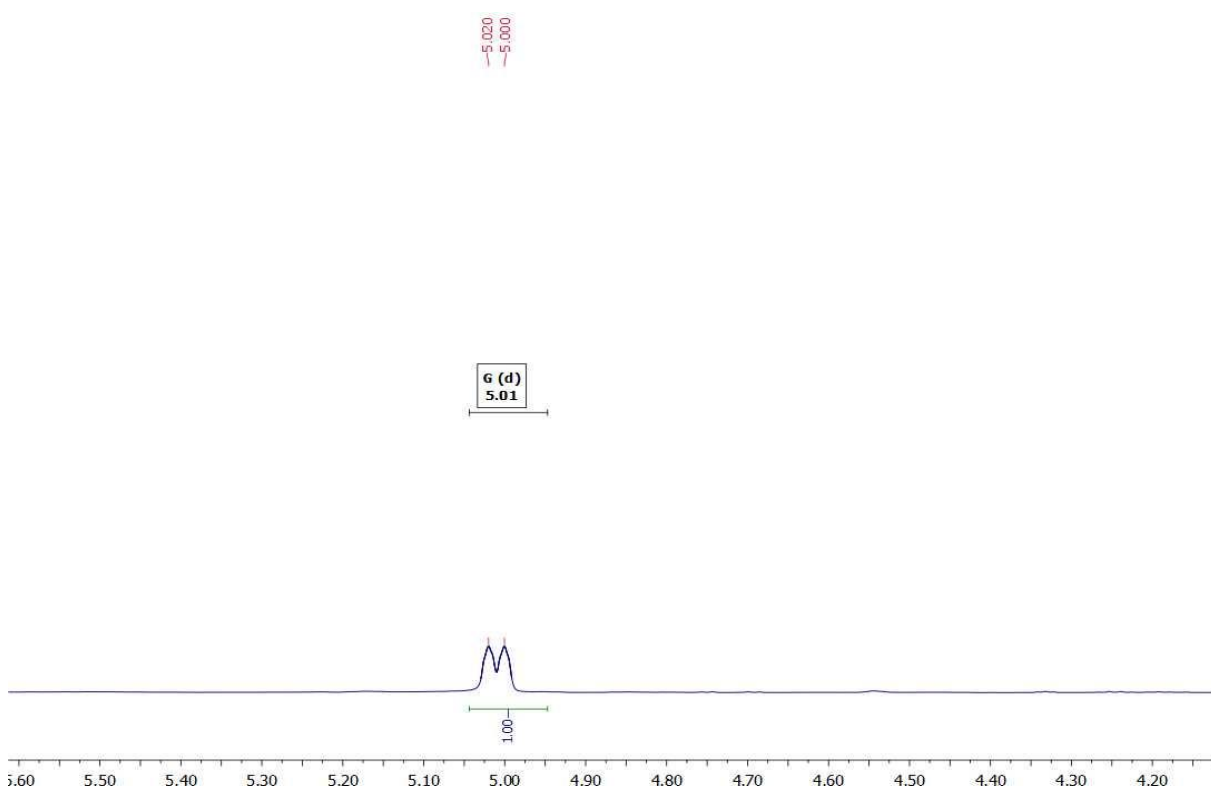
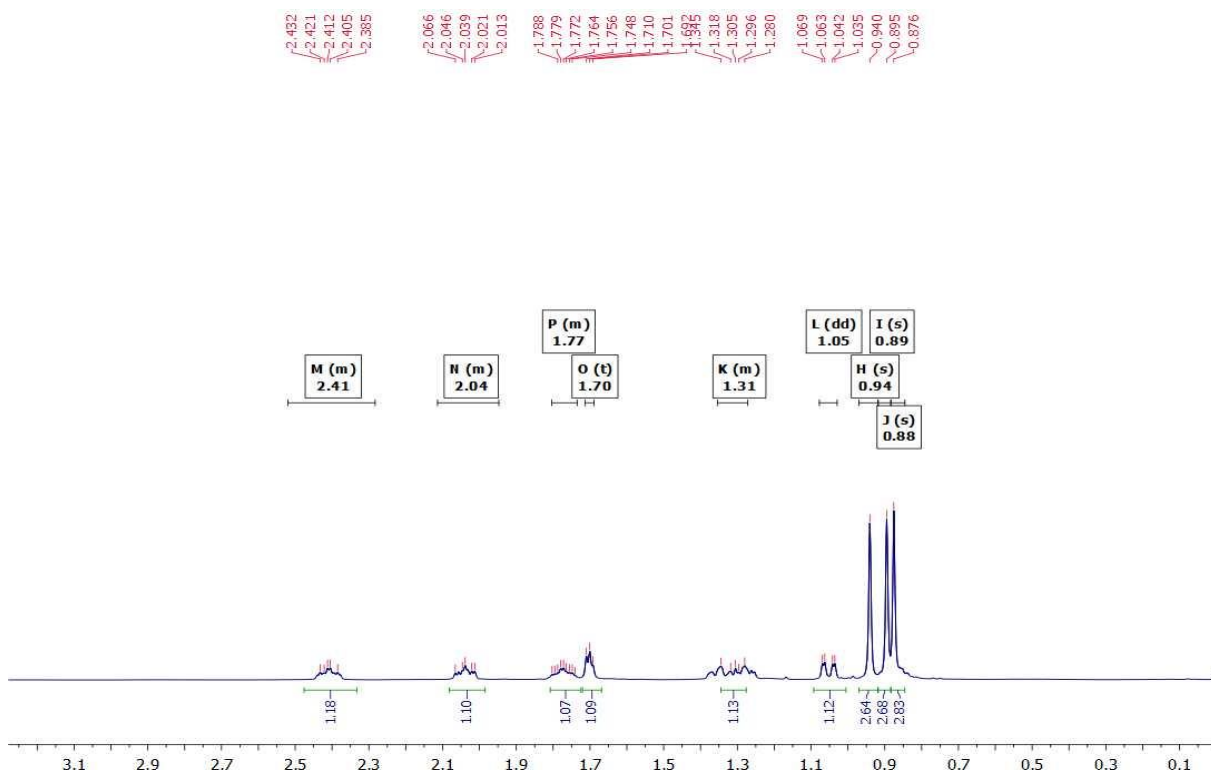
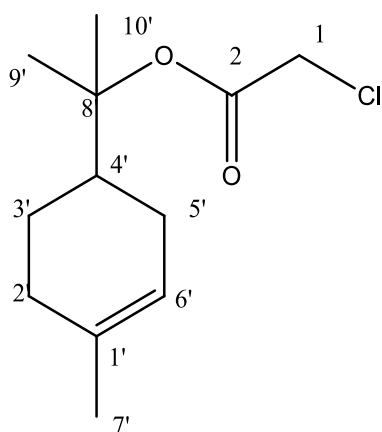


Figura 49 -Espectro de RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3) do *trans*-3,4-metilenodioxi de Bornila, ampliação de 3,1 a 0,1 ppm.



5.7 Cloracetato de α -Terpineol

Figura 50 - Cloracetato de α -terpineol



Nomeclatura IUPAC: 2-(4-methyl-ciclohex-3-en-1-yl)propan-2-yl-2-cloracetate

No espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do Cloracetato de α -Terpineol e suas ampliações (Figuras 52-54, p. 77-78), pode-se observar um singlete largo com

deslocamento químico 5,34 ppm, com integral para 1 hidrogênio, este sinal foi atribuído ao hidrogênio na posição 6.

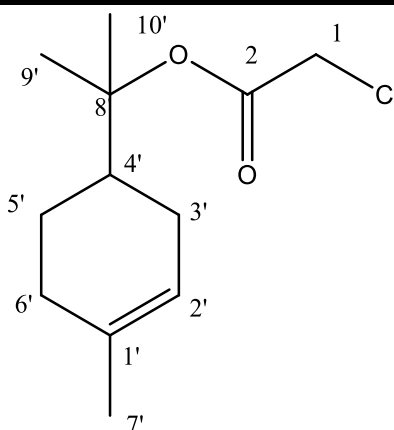
Em 3,95 é visualizado outro singlete, com integral para 2 hidrogênios. Como o deslocamento é típico de hidrogênios de um carbono ligado a um elemento eletronegativo, atribuímos este sinal a posição 1.

Observam-se também mais três singletos típicos de metilas: 1,63; 1,46 e 1,44, com integrais para 3 hidrogênios cada.

No espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) (Figura 51, p. 76), 12 picos correspondem ao Cloracetato de α -terpineol. Dos quais 3 são de carbonos quaternários: 166,10; 133,91 e 42,63 ppm, 2 de carbonos metínicos: 119,98 e 42,63 ppm, 4 de carbonos metilênicos: 41,89; 30,67; 26,22 e 23,70, e 3 carbonos metílicos: 23,22; 23,12 e 22,86 ppm.

O pico em 166,10 ppm é típico de uma carbonila (C1), junto com o pico em 87,70 ppm (C8') confirma que o cloro cloracetato foi esterificado com sucesso com o α -Terpineol. Os resultados foram registrados na tabela 7.

Tabela 7- Deslocamentos químicos do Cloroacetato de α -terpineol, verificados nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C apt (200 e 50 MHz, respectivamente) em CDCl_3 (δ em ppm e J em Hz).



Posição	δ_{H}	δ_{C}
1	3,95 (s, 2H)	41,89
2	-	166,10
1'	-	133,91
2'	5,34 (sl, 1H)	119,98
3'	1,92 (m, 2H)	26,22
4'	2,05 (m, 1H)	42,63
5'	1,50 (m, 2H)	23,70

6'	1,80 (m, 2H)	30,67
7'	1,63 (s, 3H)	22,86
8'	-	87,70
9'	1,46 (s, 3H)	23,12
10'	1,44 (s,3H)	23,22

Fonte: Elaboração própria, 2014.

Figura 51- Espectro de RMN ^{13}C APT (50 MHz; CDCl_3) do Cloracetato de α -Terpineol.

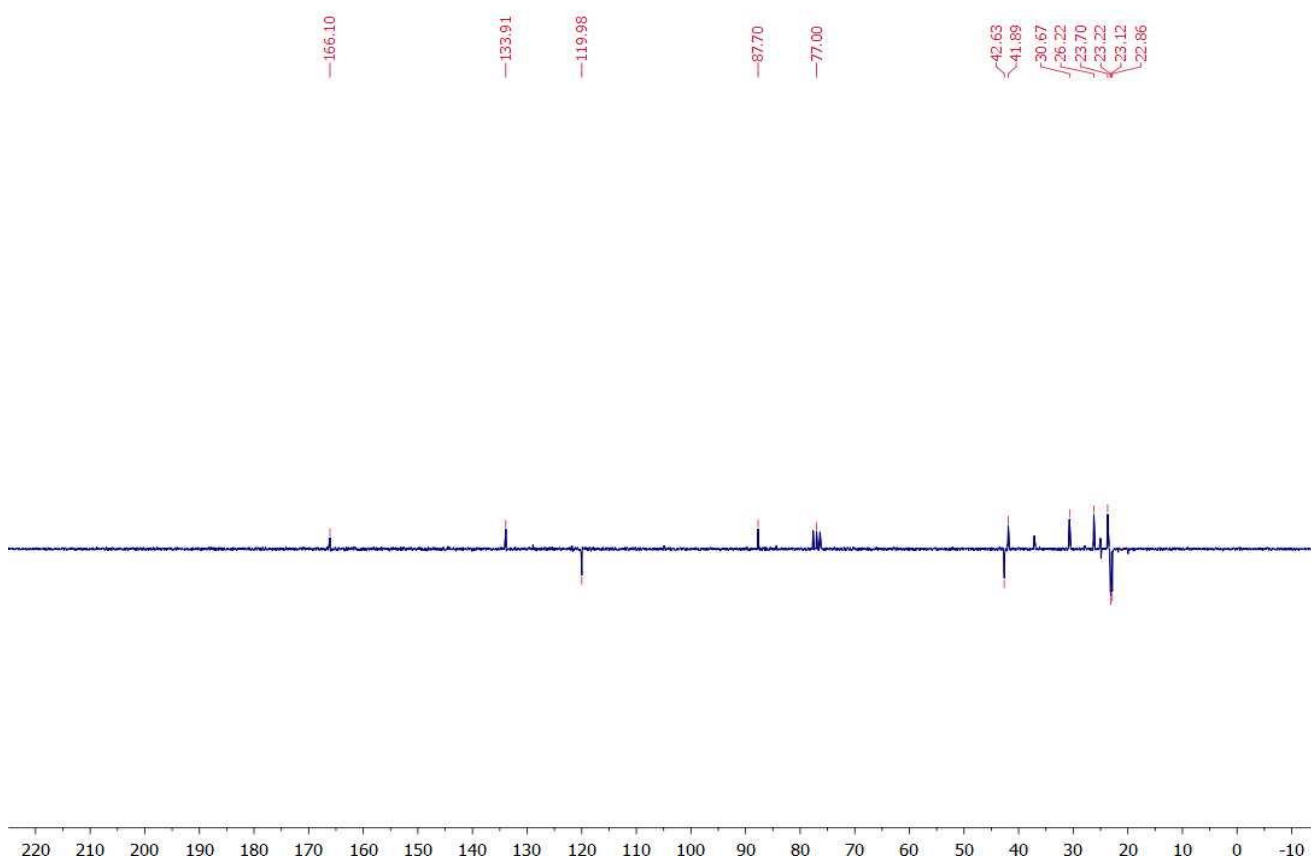


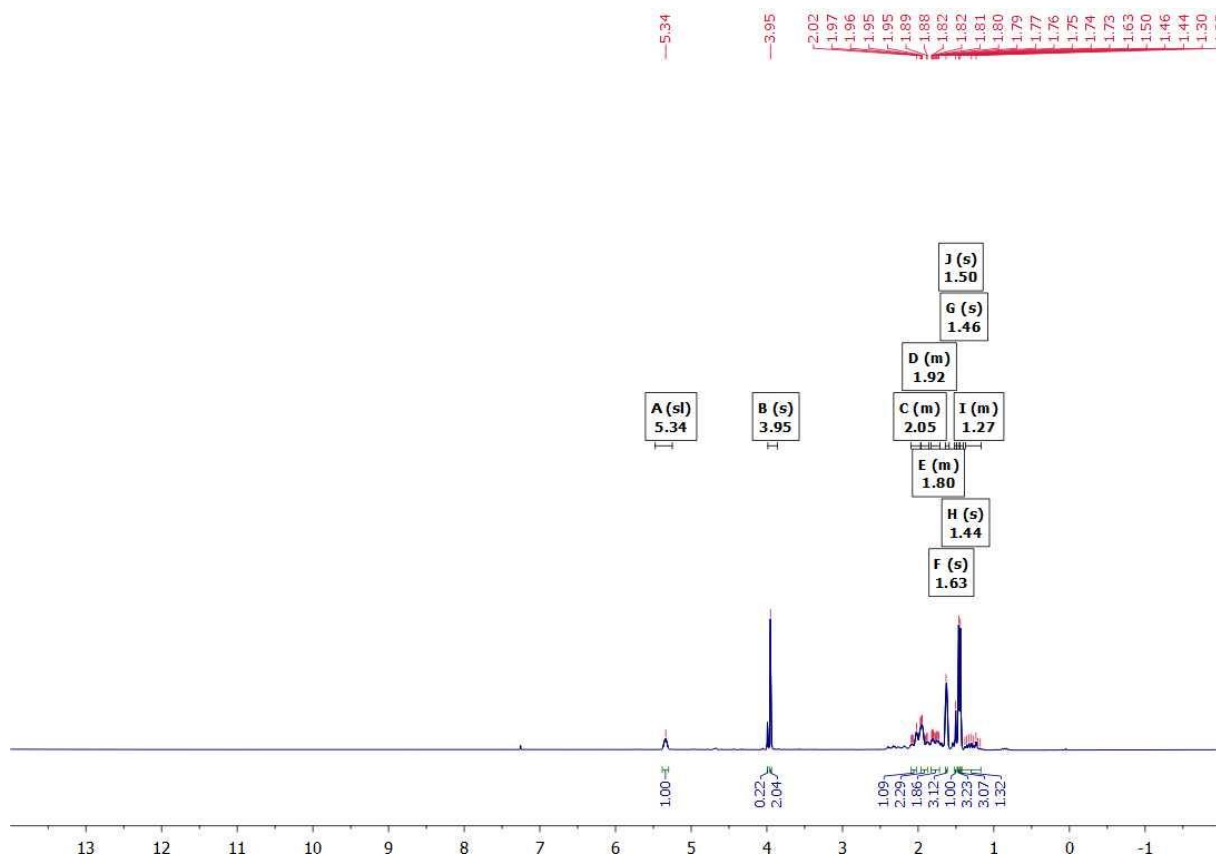
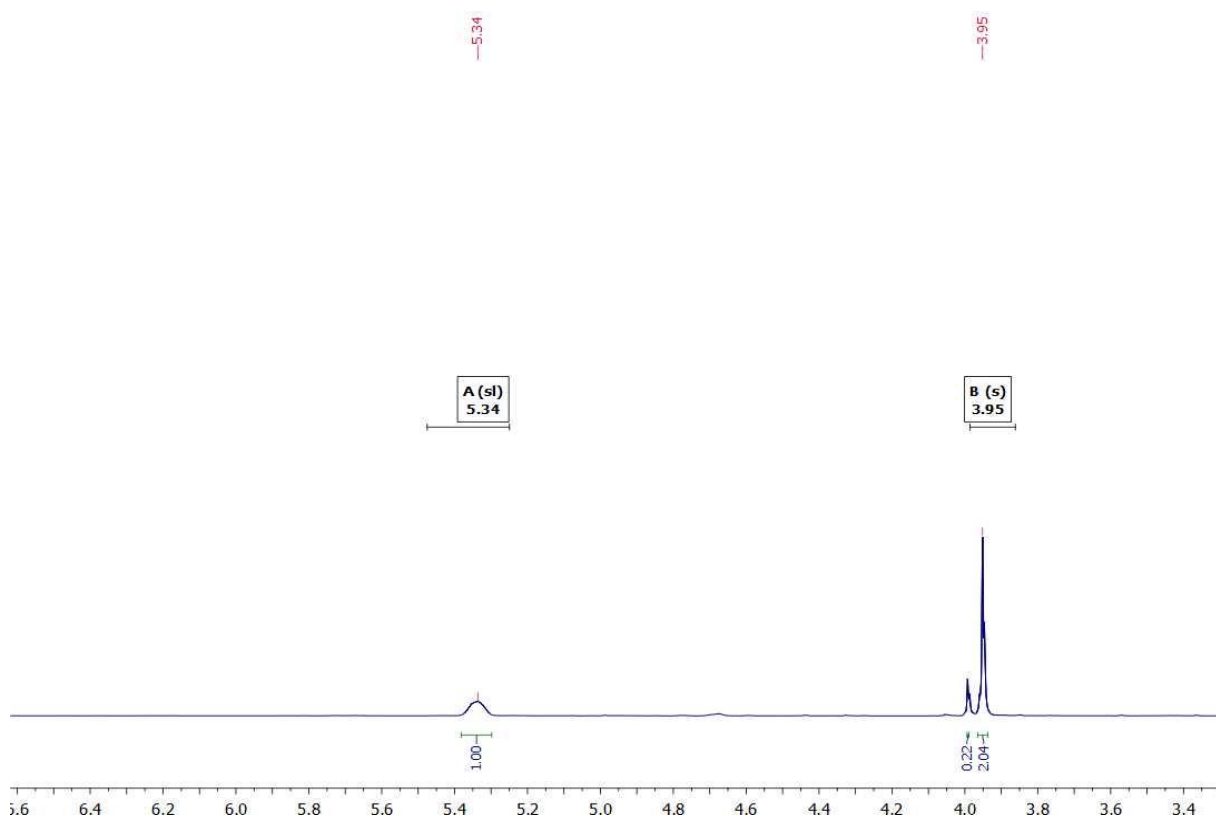
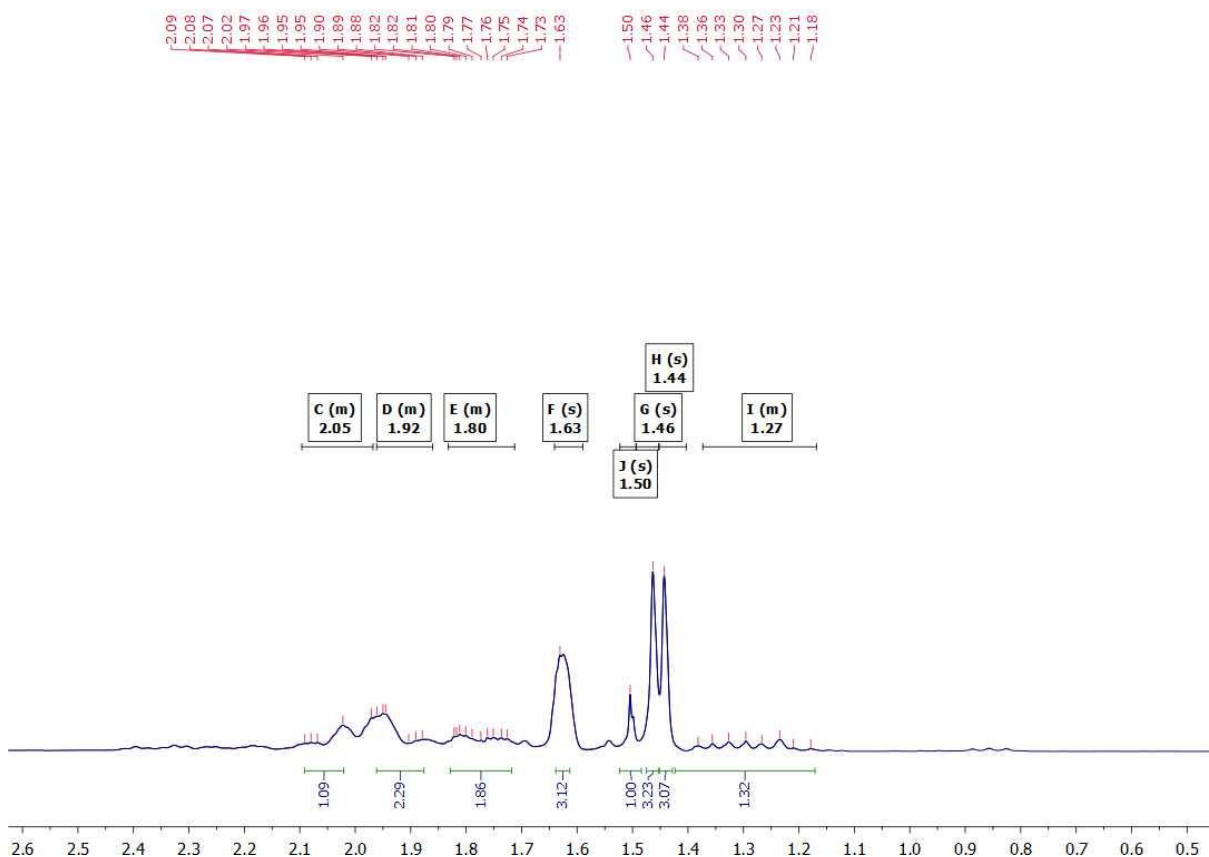
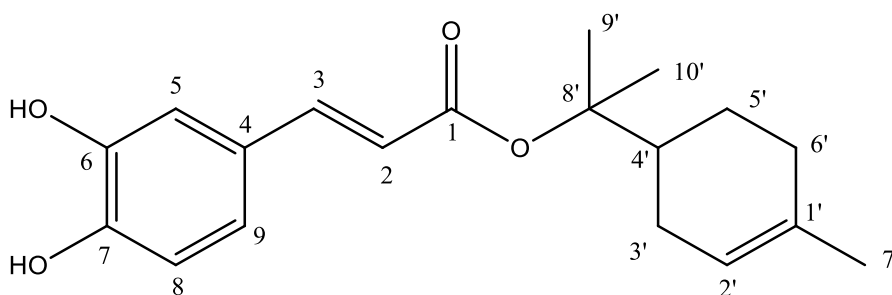
Figura 52 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do Cloracetato de α -Terpineol.Figura 53 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do Cloracetato de α -Terpineol. Ampliação de 6,4 a 3,4ppm.

Figura 54 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do Cloracetato de α -Terpineol. Ampliação de 2,6 a 0,5 ppm.



5.8 *trans*-Cafeato de α -Terpineol

Figura 55 - *trans*-Cafeato de α -terpineol



Nomeclatura IUPAC: 2-(4-methyl-ciclohex-3-en-1-yl)propan-2-yl (2E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl) prop-2-enoate

Foi obtido um óleo incolor e inodoro.

No espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do *trans*-Cafeato de α -Terpineol e suas ampliações (Figuras 57-60, p. 81-83), observa-se dois dubletos δ 7,45 e 6,17

ppm, esses sinais foram atribuídos as posições 1 e 2, respectivamente, ambos com integral para um hidrogênio. Os hidrogênios acoplando entre si com J de 15,8 Hz, indicando um arranjo trans.

A presença de 3 sinais: dois dubletos e um duplo dubleto na região dos aromáticos, com integral para 1 hidrogênio cada, sugere a presença de um anel aromático trissubstituído.

O duplo dubleto δ 6,94 ppm (H₉), possui constantes de acoplamento de 8,2 Hz e 1,8 Hz, indicando acoplamento em orto e para, respectivamente. Indicando tratar-se do hidrogênio da posição 9.

O dubleto em 7,09 ppm, acopla em 1,6 Hz, típico acoplamento em meta (PAVIA, 2010 referenciar), concluindo que este sinal pertence a posição 5.

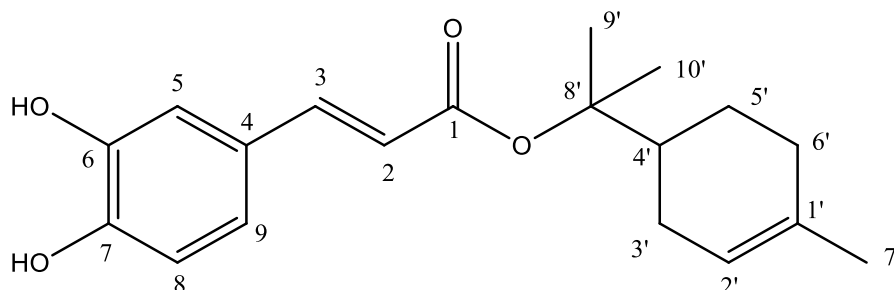
O dubleto em 6,85 ppm, tem um J de 8,2 Hz, demonstrando acoplar em orto, indicando que o sinal pertence ao hidrogênio da posição 8.

Três sigletos: 1,65; 1,52 e 1,49 ppm confirmam a presença das metilas do núcleo α -Terpineol.

No espectro RMN ¹³C apt (50 MHz, CDCl₃) (Figura 56, p. 81) possui 19 sinais de carbonos, dos quais seis são de carbonos quaternários: 167,56; 146,59; 144,30; 133,97; 127,20 e 85,63 ppm. Seis de carbonos metínicos: 144,13; 122,11; 116,98; 115,32; 114,17 e 42,75 ppm. Três sinais de carbonos metilênicos: 120,23; 26,41 e 23,92 ppm. E por fim, três sinais de carbonos metílicos: 23,49; 23,36 e 23,33 ppm.

Os sinais em 167,56 (C1) e 85,63 (C8') indicam que houve uma esterificação bem sucedida. Os demais resultados foram registrados na tabela 8 (p. 80) e confrontados com a literatura (COSTA, 2013) confirmaram tratar-se do trans-Cafeato de α -Terpineol.

Tabela 8- Deslocamentos químicos do trans-Cafeato de α -terpineol, verificados nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C apt (200 e 50 MHz, respectivamente) em CDCl_3 (δ em ppm e J em Hz).



Posição	δ_{H}	δ_{H}^1	δ_{C}	δ_{C}^1
1	-	-	167,56	166,8
2	6,17 (d, J = 15,8 Hz, 1H)	6,20 (d, J = 16,0 Hz, 1H)	116,98	118,0
3	7,45 (d, J = 15,8 Hz, 1H)	7,40 (d, J = 16,0 Hz, 1H)	144,13	143,4
4	-	-	127,20	127,9
5	7,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H)	7,05 (sl, 1H)	114,17	114,3
6	-	-	144,30	143,6
7	-	-	146,59	145,8
8	6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H)	6,80 (d, J = 8,0 Hz)	115,32	115,5
9	6,94 (dd, J = 8,2 Hz e 1,8 Hz, 1H)	6,98 (dd, J = 8,0 Hz e 2,0 Hz)	122,11	122,2
1'	-	-	133,97	133,9
2'	5,38 (sl, 1H)	5,40 (sl, 1H)	120,23	120,3
3'	1,98 (m, 2H)	2,03 (m, 2H)	26,41	26,4
4'	2,11 (m, 1H)	2,12 (m, 1H)	42,75	42,8
5'	1,50 (m, 2H)	1,50 (m, 2H)	23,92	23,9
6'	1,83 (m, 2H)	1,93 (m, 2H)	30,85	30,9
7'	1,65 (sl, 3H)	1,64 (s, 3H)	23,33	23,2
8'	-	-	85,63	85,2
9'	1,49 (s, 3H)	1,47(s, 3H)	23,49	23,5
10'	1,52 (s, 3H)	1,51 (s, 3H)	23,36	23,3

Fonte: 1- Ref. COSTA (2012).

BORGES, F.V.P.

Figura 56 - Espectro de RMN ^{13}C APT (50 MHz; CDCl_3) do Cloracetato de α -Terpineol.

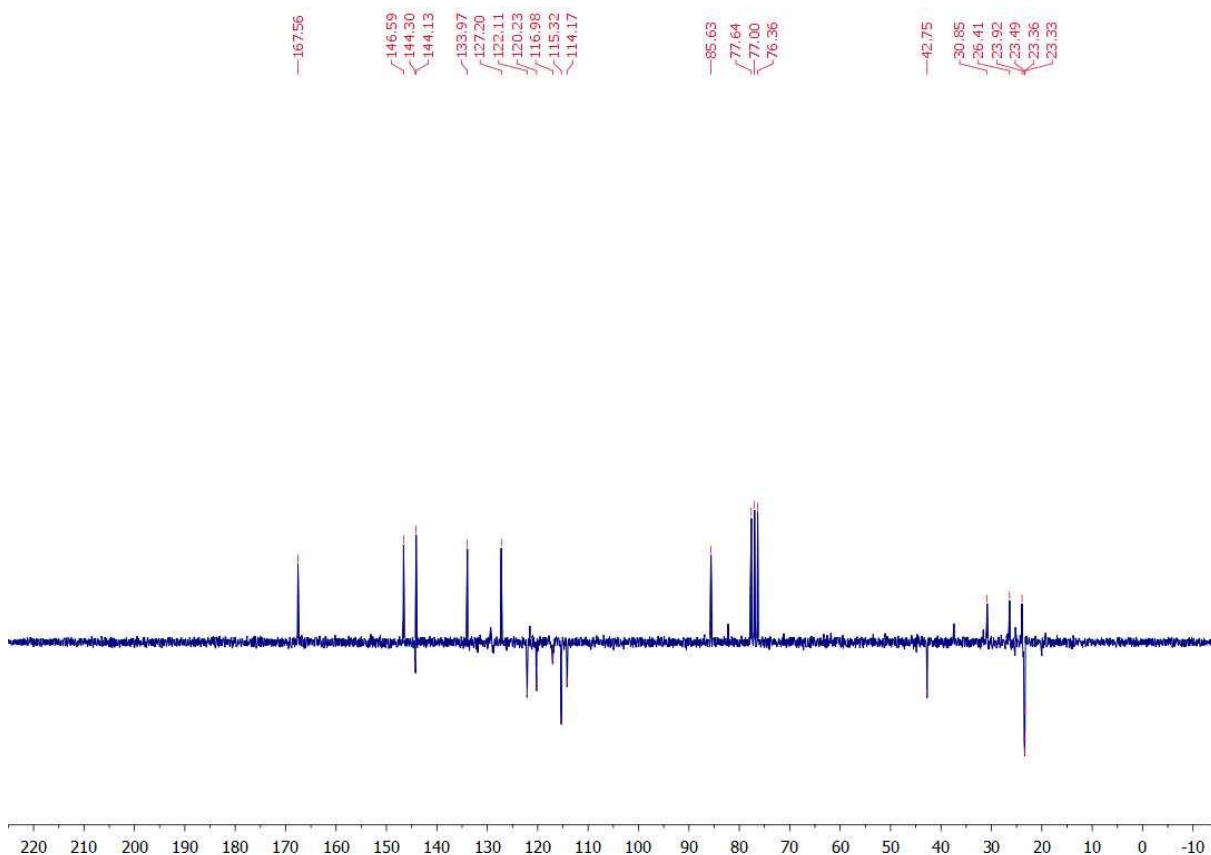


Figura 57 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do trans-Cafeato de α -Terpineol.

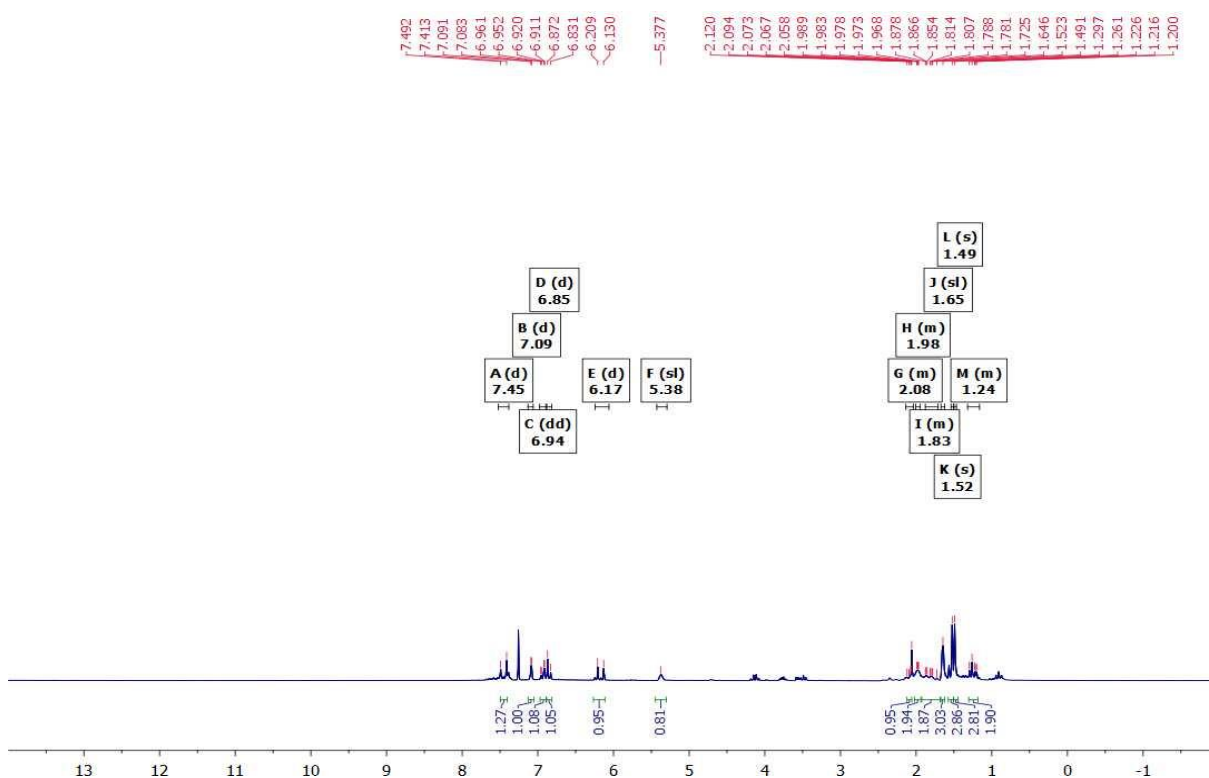


Figura 58 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do trans-Cafeato de α -Terpineol. Ampliação de 8,2 a 5,9 ppm.

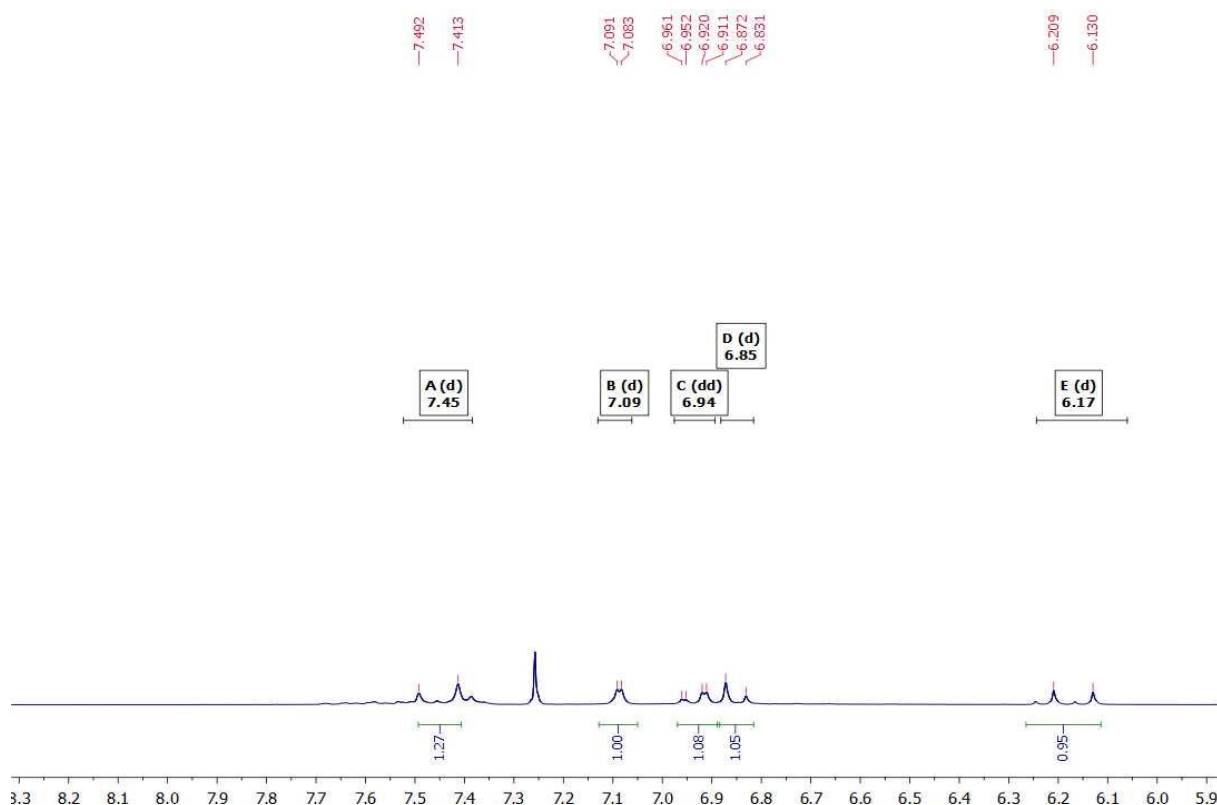


Figura 59 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do trans-Cafeato de α -Terpineol. Ampliação de 5,70 a 4,95ppm.

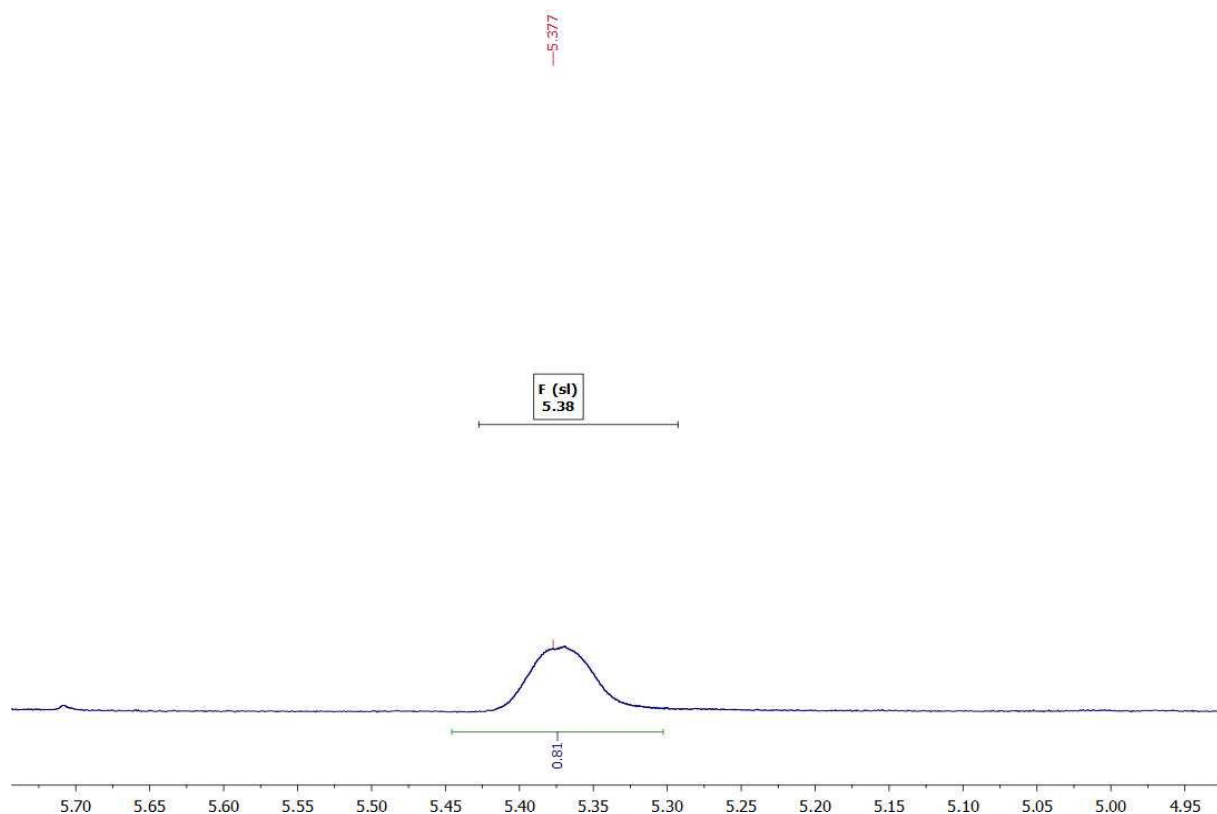
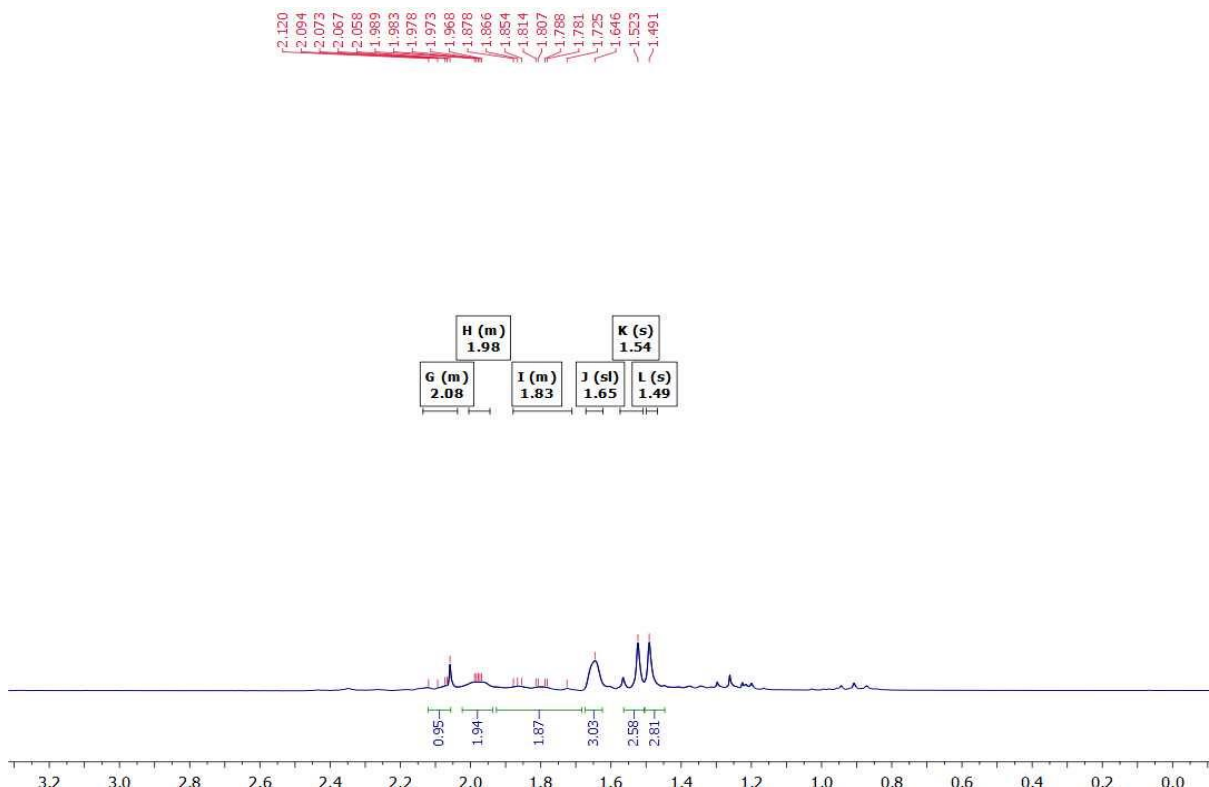


Figura 60 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz; CDCl_3) do trans-Cafeato de α -Terpineol. Ampliação de 3,2 a 0,0 ppm.



5.9 Considerações Finais

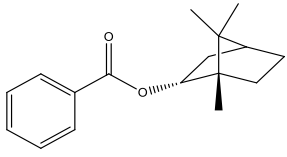
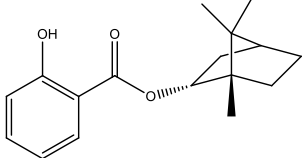
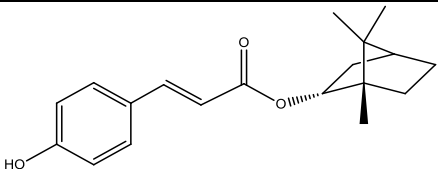
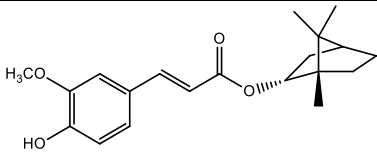
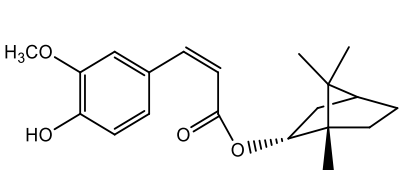
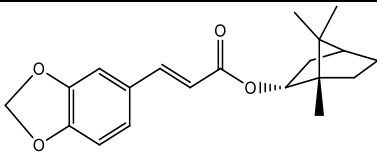
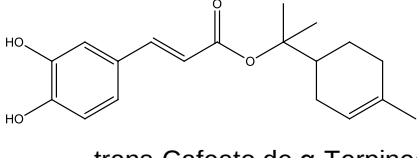
Avaliando o rendimento das reações de Dartzen, Shotten-Baumann e Wittig-Horner (Tabela 9) é possível afirmar que são técnicas adequadas para a síntese de ésteres fenilpropanóicos de álcoois monoterpênicos.

Estas metodologias são vantajosas porque evitam o desperdício dos custosos ácidos fenilpropanóicos, uma vez que empregamos os econômicos cloreto de cloroacetila ou cloreto de tionila que podem ser usados em excesso, podendo ao fim do processo ser facilmente eliminados. Outro benefício consiste em evitar a presença de hidroxilas fenólicas no momento da esterificação, uma vez que ela é conduzida na presença apenas do cloreto de ácido e do álcool correspondente.

As reações de Wittig-Horner utilizadas para sintetizar o trans-Ferulato de Bornila e trans-Cafeato de α -Terpineol, demonstraram ser adequadas para esterificações, mesmo com rendimentos menores, quando utiliza-se um álcool terciário. Há necessidade de futuros estudos para otimizar os procedimentos

laboratoriais para estas reações ou mesmo buscar novas metodologias para esterificação de álcoois terciários.

Tabela 9 - Substancias Sintetizadas, Metodologia, massa obtida / rendimento.

Produto	Metodologia	Massa obtida/Rendimento
 Benzoato de Bornila	Shotten-Baumann	2,1g / 81%
 Salicilato de Bornila	Dartzen e Shotten-Baumann	2,3g / 84%
 <i>p</i> -Cumarato de Bornila	Dartzen e Shotten-Baumann	0,9g / 60%
 trans-Ferulato de Bornila	Wittig-Horner	0,42g / 40%
 cis-Ferulato de Bornila	Wittig-Horner	0,1g / 10%
 3,4-metilenodioxitrans-Cinamato de Bornila	Dartzen e Shotten-Baumann	0,85g / 52%
 trans-Cafeato de α -Terpineol	Wittig-Horner	0,2 / 20%

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Neste trabalho foram sintetizadas sete substancias. Dois ésteres aromáticos: Benzoato de Bornila e Salicilato de Bornila e cinco ésteres fenilpropanóicos foram sintetizados: *p*-Cumarato de Bornila, trans-Ferulato de Bornila, cis-Ferulato de Bornila, 3,4-metilenodioxitrans-Cinamato de Bornila e o trans-Cafeato de α -Terpineol.

O trabalho demonstrou que com o uso das reações de Dartzen, Shotten-Baumann e Wittig-Horner é possível sintetizar ésteres com o (-)-Borneol e o α -Terpineol, apesar de seus impedimentos estéricos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.C.; ALLEN-JR, L. V. **Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos**. São Paulo, Premier, 6ª ed, cap. 10, p. 397-437, 2000.

ARANHA, I. B.; LUCAS, E. Poli (Álcool Vinílico) Modificado com Cadeias Hidrocarbônicas: Avaliação do Balanço Hidrófilo/Lipófilo. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, Rio de Janeiro, v. 11, nº 4, p. 174-181, 2001.

ASAOKA, S.; HORIGUCHI, H.; WAKA, T.; INOUE, Y. Enantiodifferentiating photocyclodimerization of cyclohexene sensitized by chiral benzenecarboxylates. **Journal of Chemical Society**, Cambridge, v. 2, Fev. 2000.

BAKOS, L.; MASTROENI S.; BONAMIGO, R. R.; MELCHI F.; PASQUINI, P.; FORTES, C. A melanoma risk score in a Brazilian population. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 88, n. 2, Apr. 2013.

BARBOSA-FILHO, J. M. **Farmacognosia: Da Planta ao Medicamento**. Florianópolis, Editora da UFSC, 6ª ed, cap. 22, p. 557-575, 2010.

BARREIRO, Eliezer J. A Importância da Síntese de Fármacos na Produção de Medicamentos. **Química Nova**, São Paulo, v. 14, 179-189, 1991.

BERTHELOT, K.; ESTEVEZ, Y.; DEFFIEUX, A.; PERUCH, F. Isopentenyl diphosphate isomerase: A checkpoint to isoprenoid biosynthesis. **Biochimie**, Bordeaux, v. 94, 1621-1634, 2012.

CORRÊA, P. R. C.; MIRANDA R. R. S.; DUARTE L. P.; SILVA, G. D. F.; VIEIRA-FILHO S. A.; OKUMA, A. A.; CARAZZA, F.; MORGADO-DÍAZ J. A.; PINGE-FILHO, P.; YAMAGUCHI L. M.; NAKAMURA, C. V.; YAMADA-OGATTA, S. F. "Antimicrobial activity of synthetic bornyl benzoates against *Trypanosoma cruzi*." **Pathogens and Global Health**. London, v. 106, n. 2, 2012.

COSTA, V. C. O.; **Constituintes Químicos das folhas de *Rollinia leptopetala* R. E. Fries** 2009. 58-73p. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2009.

COSTA, V. C. O.; TAVARES, J.F.; QUEIROGA, C. S.; CASTELLO-BRANCO, M. V. S.; DINIZ, M. F. F. M.; LIMA, C. U. G. B.; SANTOS, B. V. O.; PITA, J. C. L. R.; SILVA, M. S. Chemical constituents of the leaves from *Rollinia leptopetala* R. E. Fries. **Química Nova**, São Paulo, v. 35, n. 1, 2012.

DOURADO, D.; PEREIRA, N. P, Prospecção Tecnológica: Protetores solares anti-UVA e UVB. **Revista Geintec**, São Cristovão, v. 4, n. 1, 2014.

FERNANDES, J. P. S, **Síntese e atividade antimicobacteriana de ésteres do ácido pirazinóico e quinolonas**. 2006. 141f. Tese (Mestrado em Fármacos e Medicamentos) Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

FUNASAKI, M. **Estruturas, atividade biológica e biossíntese de metabólitos secundários de *Ocotea catharinensis* Mez. Lauraceae**. 2006. 35-41p. Tese (Doutorado em Química) Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

JÖRG, M.; SHONBERG, J.; MAK, F. S.; MILLER, N. D.; YURIEV, E.; SCAMMELS, P. J.; CAPUANO, B. Novel adenosine A2A receptor ligands: A synthetic, functional and computational investigation of selected literature adenosine A2A receptor antagonists for extending into extracellular space. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v. 23, p. 3427-3433, 2013.

JOUD, C. H. **Towards a new pathway for synthesis of taxol and its analogs**. 2005. Dissertação (Mestrado em Ciências) Florida State University College of Arts and Sciences, Tallahassee, 2005.

LU, Y.; LI, X.; MU, H.; HUANG, H.; LI, G. HU, Q. Bioactive Phenilpropanoids from *Daphne feddei*. **Brazilian Journal of Chemical Society**. v. 23, n. 4, p.656-660, 2012

MENEZES, J. C. J. M. D. S. **Synthesis of Natural Products and their analogues**. 2008. 86-87p. Tese (Doutorado em Química) Goa University, Goa, 2008.

MONTE, L. O. **Efeito Antinociceptivo do salicilato de Borneol em camundongos**. 2014. 66p. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2014.

OGUNGBE, I. V.; Crouch, R. A.; HABER, W. A.; SETZER, W. N. Phytochemical investigation of *Verbesina turbacensis* kunth: trypanosome cysteine protease inhibition by (-)-bornyl esters. **Natural Product Communications**. Westerville, v. 5, n. 8, 1161-1166, 2010.

PAPADOPOULOS, C. J.; CARSON, C. F.; HAMMER, K. A.; RILEY, T. V. Susceptibility of pseudomonads to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and components. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. Oxford, v. 58, n. 2, p. 449-451, 2006.

PAULA, J. A. M.; REIS, J. B.; FERREIRA, L. H. M.; MENEZES, A. C. S.; PAULA, J. R. Gênero *Pimenta*: aspectos botânicos, composição química e potencial farmacológico. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**. Botucatu, v.12, n.3, p.363-379, 2010.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à Espectroscopia**. 4ª ed. São Paulo, Cengage Learning cap. 3-6, 2010 p. 101-363.

PINTO-ZERVALOS, D. M.; MARTINS, C. B. C.; PELLEGRINO, A. C.; ZARBIN, P. H. G.; Compostos orgânicos voláteis na defesa induzida das plantas contra insetos. **Química Nova**, São Paulo, v. 36 n. 9, p. 1395-1405, 2013.

QUI, J.; OJIKI, M.; SAKAGAMI, Y. Differentiation in Rat PC12 cell line induced by Ostruthin and (-)-Bornyl Ferulate, constituents of Chinese herbal medicine. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**. Nagoya, v. 63, n. 8, p. 1501-1502, 1999.

ROBBINS, S. L.; CROATAN, R. S.; FAUSTO, N.; ABBAS, A. K.; KUMAR, V. **Bases Patológicas das Doenças**. Rio de Janeiro, Elsevier, 7ª ed., p. 70-73, 2005.

ROSOCHA, G.; BATEY, R. A. Syntesis of 2-bromo-1-aryl-1-H-indenes via Ag(I) promoted domino 2π -eletrocyclic ring-opening/ 4π -eletrocyclization reaction of 1,2-diaryl substituted *gem*-dibromocyclopropanes. **Tetrahedron**. Filadelfia, v. 69, p. 8758-8768, 2013.

SANTOS, R. I. **Farmacognosia**: Da Planta ao Medicamento. Florianópolis, SC, 2010: Editora da UFSC, 6ª Ed, cap. 16, p. 403-434, 2010.

BORGES, F.V.P.

SILVEIRA, J. H. Uso da biodiversidade para produção de medicamentos. **Gazeta Mercantil**, São Paulo, 25 jun. 2003.

SOUSA, V. A.; NAKAMURA, C. V.; CORRÊA, A. G. Atividade antichagásica de lignanas e neolignanas. **Revista Virtual de Química**. v. 4, n. 3, p. 100-107, 2012

STEVERDING, D.; MORGAN, E.; TKACZYNSKI, P.; WALDER, F.; TINSLEY, R. Effect of Australian tea tree oil on Gyrodactylus spp. infection of the three-spined stickleback *Gasterosteus aculeatus*. **Diseases of Aquatic Organisms**. v. 66, n. 1, p. 29-32, 2005.

WU, D.; NAIR, M. G.; DEWITT, D. L. Novel compounds from *Piper methisticum* Forst (Kawa-Kawa) roots and their effects on cyclooxygenase enzymes. **Journal of Food and Chemistry**. v. 50, n. 4, p. 701-705, 2002.