



APLICAÇÃO DE ROTAS SINTÉTICAS NO DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE MOLÉCULAS POTENCIALMENTE BIOATIVAS

Gabriela Cotta¹
Lara Magueta^{1*}
Laura Tomaz¹
Micael Schettine
Prof. Dr. Fábio Rizzo Aguiar

RESUMO

Devido a constante busca por moléculas com potencial biológico na produção de fármacos e insumos para as indústrias, o estudo e desenvolvimento de metodologias para obtenção e caracterização desses compostos cresceu gradativamente ao longo dos anos. Tendo em vista essa importância, o presente trabalho teve como objetivo sintetizar, purificar e caracterizar compostos acetato de benzila, benzoato de etila, dibenzalacetona e acetato de mentila, aplicando as *vias* de síntese esterificação de Fischer, condensação aldólica e resolução enzimática. Os compostos foram analisados via cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), cromatografia gasosa (CG-MS) e espectrofotometria de absorção molecular (EAM). A eficiência das metodologias foi comprovada a partir dos resultados satisfatórios obtidos na caracterização quando comparados com a literatura.

Palavras-chave: Síntese orgânica, caracterização, moléculas biologicamente ativas.

ABSTRACT

Due to the constant search for molecules with biological potential in the production of drugs and inputs for the industries, the study and development of methodologies to obtain and characterize these compounds has grown gradually over the years. The objective of this study was to synthesize, purify and characterize the benzyl acetate, ethyl benzoate, dibenzalacetone and mentila acetate compounds by applying the Fischer esterification, aldol condensation and enzymatic Resolution. The compounds were analyzed by high performance liquid chromatography (HPLC), gas chromatography (GC-MS) and molecular absorption spectrophotometry (MAS). The efficiency of the methodology was proven the leave of the results satisfactory obtained in the characterization when compared with the literature scientific available.

Keywords: Organic synthesis, characterization, biologically active molecules.

¹ Curso Técnico em Química – ETEC Irmã Agostina
Av. Feliciano Correa s/n – Jardim Satélite - CEP 04815-240 - São Paulo – Brasil
* lara.magueta@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A síntese orgânica, desde o século passado, vem se desenvolvendo progressiva e rapidamente dadas as diversas necessidades da sociedade moderna e o crescente interesse econômico em determinadas moléculas. A facilidade de obtenção dos substratos e a descoberta de novas reações de formação da ligação C-C, possibilitou a consolidação de novas metodologias que permitem a obtenção de novas substâncias (ROCHA, 2008).

As moléculas bioativas se encontram entre as mais sintetizadas em laboratórios e as que mais demandam vias de sínteses com alto nível de rendimento e especificidade, como as reações estereosseletivas de obtenção das substâncias enantiomericamente puras, as SEP (BARREIRO, 1997).

A quiralidade destas moléculas é uma característica importante ao se tratar de agentes biológicos ativos, devido ao reconhecimento seletivo dos isômeros configuracionais nos receptores biológicos presentes nos organismos vivos, interagindo diferentemente com cada um dos enantiômeros, resultando em diferentes respostas fisiológicas. (JUNIOR, et al, 2006).

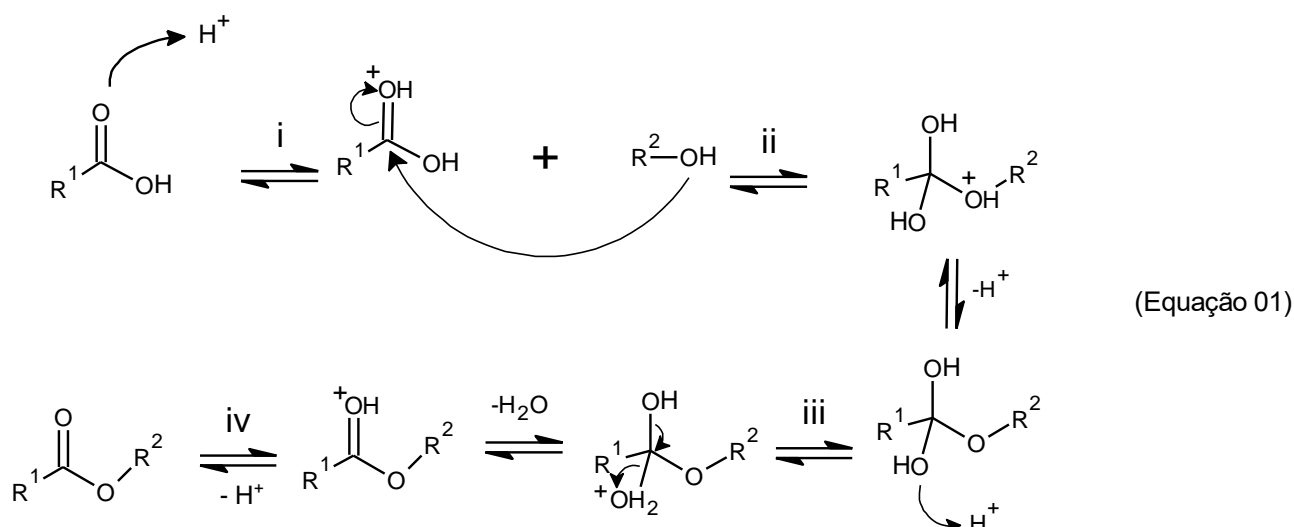
O presente trabalho teve dois objetivos principais: a obtenção do mentol enantiomericamente puro e a síntese, purificação e caracterização de outros compostos potencialmente bioativos. Estando descritas as metodologias de síntese dos compostos benzoato de etila, acetato de benzila, dibenzalacetona e acetato de mentila, através das metodologias de esterificação de Fischer, condensação aldólica e resolução enzimática, respectivamente, bem como as técnicas instrumentais utilizadas para análise.

1.1. Esterificação de Fischer

Os ésteres constituem uma das classes de substâncias químicas mais encontradas na natureza. São associados aos aromas e sabores agradáveis exalados por flores e frutos, além de estarem presentes em alguns óleos e gorduras e na composição de diversos polímeros.

A principal reação de obtenção de ésteres é conhecida como esterificação de Fischer, sendo aplicada em larga escala pelos diversos tipos de indústria. Esta reação reversível é facilitada com o aumento da temperatura, em presença de catalisador ácido sulfúrico, que permanece dissolvido no meio reacional, formando água como um dos produtos (OLIVEIRA, 2013). O mecanismo da reação baseia-se na ativação, *via* protonação do oxigênio do grupo carbonila (*i*), aumentando o caráter eletrofílico do átomo de carbono, seguido de um ataque nucleofílico promovido pelos pares de elétrons não-ligantes do átomo de oxigênio da hidroxila alcóolica (*ii*) resultando num intermediário tetraédrico instável (*iii*) que sofre rearranjo intermolecular por eliminação de uma molécula de água (*iv*) para fornecer o éster desejado (Equação 1). Para controlar a reversibilidade da reação e deslocar o equilíbrio para a formação dos produtos, pode-se promover a adição de um dos reagentes em excesso ou a remoção de um dos produtos, uma vez que a remoção da água evita a hidrólise do éster (CAVALVANTE, et al., 2015). Neste trabalho, optou-se pela adição dos álcoois em excesso, para que a dissolução dos ácidos ocorresse.

A partir desse método, foram sintetizados os compostos acetato de benzila e benzoato de etila.



1.1.1. Acetato de benzila

O derivado do álcool benzílico e ácido acético, é encontrado naturalmente em flores e é o responsável pelos aromas e sabores de cereja e morango em medicamentos, além de ser servir como solvente para plásticos e resinas (Figura 1) (OLIVEIRA, 2014).

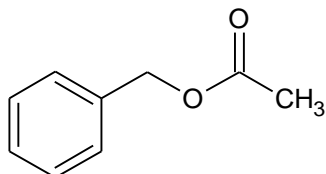


Figura 1: Representação estrutural do acetato de benzila (FONTE: do próprio autor, 2018)

1.1.2. Benzoato de etila

O produto da reação entre o ácido benzoico e o álcool etílico é um importante constituinte de diversas sínteses orgânicas e na fabricação de solventes (Figura 2).

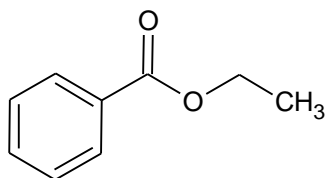


Figura 2: Representação estrutural do benzoato de etila (FONTE: do próprio autor, 2018).

1.2. Condensação Aldólica

A reação aldólica é uma das técnicas mais utilizadas para a construção de ligações C-C. Baseia-se na formação de um íon enolato e na sua subsequente reação com uma molécula de um aldeído ou cetona, originando num β -hidroxialdeído ou uma β -hidroxicetona (*i* – Equação 2), respectivamente (também chamados de aldóis). Nesses grupos funcionais, a reação pode ocorrer em duas regiões: no oxigênio ligado da carbonila ou no carbono vizinho a este grupo funcional, carbono *alfa*, formando um alcóxido. O produto formado sofre eliminação por desidratação (*ii* – Equação 2), formando o composto com sistemas de ligação dupla conjugadas (FERREIRA, 2010).

1.2.1. Dibenzalacetona

A dibenzalacetona (Figura 3) um dos principais constituintes dos protetores solares e usada como ligante na química de organometálicos, é facilmente obtida por meio da condensação aldólica mista ou cruzada, pois ocorre entre dois compostos carbonílicos diferentes, pois é necessário que um dos reagentes não condense

com ele mesmo, formando outro íon enolato em meio básico. Como é o caso do benzaldeído, por não possuir carbono alfa ligado ao grupo carbonila. (MARTINS, 2009; NETO, 2014).

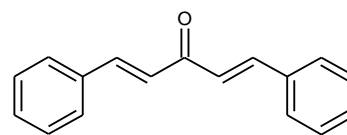
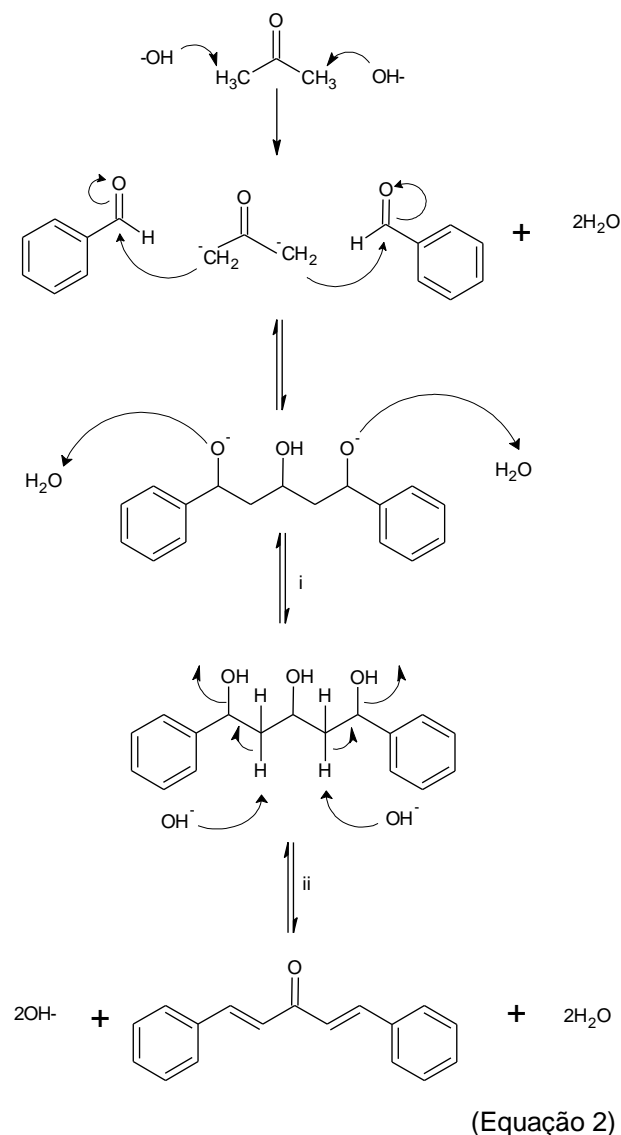


Figura 3: Representação estrutural da dibenzalacetona (FONTE: do próprio autor, 2018)

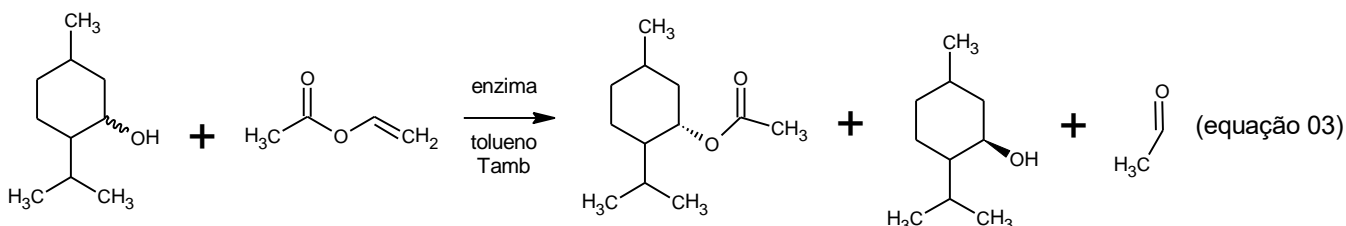
A formação da dibenzalacetona (Equação 2), por uma molécula de acetona com duas de benzaldeído, ocorre espontaneamente sob forte agitação mesmo à temperatura ambiente e em meio básico, pois a presença de das ligações duplas e do grupo fenil provoca a estabilização por ressonância (FERREIRA, 2010).



1.3. Resolução Enzimática

Desde as últimas décadas, as substâncias enantiomericamente puras (SEP) vem sendo alvo de constante interesse na indústria e comunidade científica, seja pela especificidade de suas moléculas ou quanto aos métodos de sua obtenção (BARREIRO, 1997).

Um dos principais métodos para obtenção de SEP é através da resolução enzimática (Equação



1.3.1.1. Acetato de mentila

A importância da separação enantiomérica do (*R,S*)-mentol se deve a sua larga utilização na indústria como um refrescante flavonoide proveniente do (*R*)-mentol, enquanto o sabor desagradável do (*S*)-mentol se torna um fator indesejável (BAI, et al, 2005).

Comumente encontrado na composição do óleo essencial *Mentha piperita L.*, o acetato de mentila (Figura 4) é um composto de comum interesse entre as indústrias farmacêuticas, alimentícia e cosmética. Sua ação antimicrobiana na conservação de alimentos e sua presença na produção de medicamentos (LIMA, 2002) para o sistema gastrointestinal são a fonte do interesse e importância biológica dessa molécula (FORD, 2008).

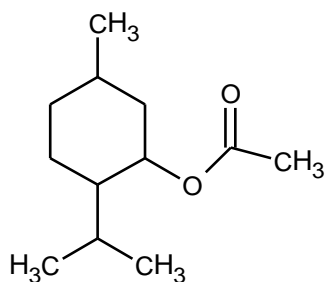


Figura 4: Representação estrutural do acetato de mentila (FONTE: do próprio autor, 2018).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Nesta seção encontram-se todos os reagentes, materiais e procedimentos utilizados durante o trabalho.

3), um tipo de síntese assimétrica que utiliza lipases como catalisadores da hidrólise de ligações éster. O efeito catalítico das enzimas ocorre com base na diferença da energia de ativação dos substratos enantioméricos, ou seja, um enantiômero será transformado mais rapidamente que o outro. Tais enzimas podem garantir maior rendimento de reação em temperaturas próximas a 20 °C e reduzir a ocorrência de subprodutos. (RICHETTI, 2009).

2.1. Materiais

Os reagentes utilizados durante todos os procedimentos estão descritos na Tabela 1, com suas respectivas fórmulas químicas e fabricantes.

Tabela 1: reagentes e suas respectivas fórmulas químicas e marcas comerciais.

Reagente	Fórmula	Fabricante
Acetato de etila	C ₄ H ₈ O ₂	Labsynth
Acetato de vinila	C ₄ H ₆ O ₂	Doação
Ácido acético	CH ₃ COOH	Labsynth
Ácido benzoico	C ₇ H ₆ O ₂	Labsynth
Ácido salicílico	C ₇ H ₆ O ₃	Labsynth
Ácido sulfúrico	H ₂ SO ₄	Labsynth
Álcool benzílico	C ₆ H ₅ CH ₂ OH	Doação
Benzaldeído	C ₇ H ₆ O	Labsynth
Etanol P.A.	C ₂ H ₅ OH	Labsynth
Hidrogenocarbonato de sódio	NaHCO ₃	Labsynth
Lipase Candida <i>Rugosa</i>	-	Doação
Propanona	C ₃ H ₆ O	Labsynth
Mentol	C ₁₀ H ₂₀ O	Labsynth
Metanol P.A.	CH ₃ OH	Labsynth
Metanol (grau HPLC)	CH ₃ OH	Sigma-Aldrich

FONTE: do próprio autor, 2018.

2.2. Equipamentos

Foram utilizados béqueres de 100 mL e 250 mL, tubos de ensaio, balões volumétricos de 5 mL, 10 mL e 100 mL, pipetas pasteur, pipetas graduadas de 1 mL, bastões de vidro, espátulas, termômetro, chapa de aquecimento, agitador magnético, câmara cromatográfica, placa de sílica para CCD fluorescente, suporte universal e pipeta automática de 200 µm, em quantidades suficientes para as realizações de cada procedimento. As análises instrumentais foram realizadas em um cromatógrafo líquido de alta eficiência (Jasco) acoplado a um detector UV (Jasco, modelo UV-4070) e em um espectrofotômetro de absorção molecular na região UV e Vis (NOVA 1600 UV), ambos equipamentos disponíveis no LAI da ETEC Irmã Agostina e em um cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massas na UNIFESP.

2.3. Metodologia

Abaixo estão descritas detalhadamente todas as metodologias utilizadas durante o trabalho.

2.3.1. Acetato de benzila

Para sua preparação, adicionou-se 0,014 mol de ácido acético glacial (CH₃COOH) e 0,014 mol de álcool benzílico (C₆H₅CH₂OH), em um balão de fundo redondo sob um sistema de agitação magnética. Acidificou-se a mistura com 3 gotas de ácido sulfúrico (H₂SO₄) concentrado. Resfriou-se o sistema em banho de gelo e neutralizou-se o meio com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (NaHCO₃), resultando na formação de duas fases. A mistura foi transferida para um funil de decantação, onde adicionaram-se 10 mL de acetato de etila (C₄H₈O₂), a fase aquosa desprezada e a fase orgânica foi reservada para posteriores análises *via* espectrofotometria de absorção molecular (EAM) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE ou HPLC).

2.3.2. Benzoato de etila

Separaram-se dois tubos de ensaio em um suporte. Em um dos tubos foi adicionado 0,012 mol de ácido benzoico (C₇H₆O₂) e no outro 0,027 mol de álcool etílico (C₂H₅OH). Acidificou-se o álcool com 6 gotas de ácido sulfúrico (H₂SO₄), os conteúdos de ambos os tubos foram reunidos e o

sistema resultante foi aquecido em banho maria até os 70 °C. Após completa dissolução do ácido, resfriou-se em um sistema de banho de gelo e neutralizou-se o meio com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio (NaHCO₃) saturado, resultando na formação de duas fases que foram extraídas com acetato de etila (C₄H₈O₂). A fase aquosa foi desprezada e a fase orgânica reservada para posteriores análises *via* espectrofotometria de absorção molecular (EAM) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE ou HPLC).

2.3.3. Dibenzalacetona

Em um tubo de ensaio, foi adicionado 0,006 mol de benzaldeído (C₇H₆O), 0,003 mol de acetona (C₃H₆O) e 0,051 mol de álcool etílico (C₂H₅OH) 95%. O tubo foi agitado até completa homogeneização. Logo em seguida, foi adicionado 0,1 mol de NaOH (10% m/V). Agitou-se o sistema vigorosamente por cerca de 20 minutos até que se observasse a precipitação de um sólido amarelo. O sistema foi resfriado em banho de gelo, por 10 minutos, sendo, logo após filtrado, lavado com água gelada e o sólido obtido foi recristalizado com etanol. E reservado para análises *via* espectrofotometria de absorção molecular (EAM) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE ou HPLC).

2.3.4. Acetato de mentila

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, sob um sistema de agitação magnética, foi adicionado 0,003 mol de mentol (C₁₀H₂₀O), 0,006 mol de acetato de vinila (C₄H₆O₂), 40 mg de lipase produzida por bactérias da espécie *Candida rugosa*, imobilizada em matriz polimérica, e 0,188 mol de tolueno (C₇H₈). Foram realizados três ensaios, variando-se o tempo entre 2 h, 24 h e 120 h. Após o período, a solução foi filtrada, a fim de recuperar as enzimas e o extrato reacional enviado para análises de CG-MS.

2.3.5. Caracterização

A caracterização dos compostos foi feita através das técnicas de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), espectrofotometria de absorção molecular (EAM) e cromatografia gasosa (CG-MS).

As análises *via* EAM foram executadas através da análise dos valores de absorbância em função dos valores de comprimento de onda nas regiões do UV e visível do espectro eletromagnético.

As análises através do HPLC foram realizadas em uma coluna C-18, de fase reversa e 15 cm de comprimento, o volume de injeção das amostras foi de 20 μ L que foram eluídos com uma mistura de metanol:água:ácido fosfórico (65:35:0,1) com fluxo de 1 mL/min, as frações eluídas foram detectadas em 242 nm.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A dibenzalacetona foi caracterizada por espectrofotometria UV-VIS, apresentando espectro coincidente ao coletado da literatura (Figuras 5 e 6) com um pico de máxima absorção aos 325 nm, característicos aos compostos contendo anéis aromáticos ou sistemas π conjugados.

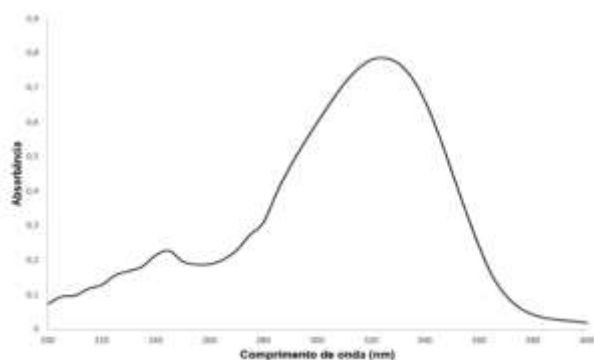


Figura 5: Espectro de UV da dibenzalacetona (FONTE: do próprio autor, 2018).

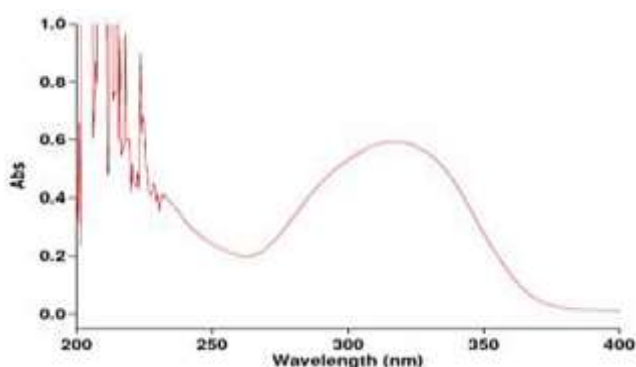


Figura 6: Espectro de UV da dibenzalacetona (FONTE: NETO, 2014).

Os dados exploratórios foram comparados com o espectro de obtido na análise do benzaldeído, que apresentou pico de máxima absorção em 350 nm (Figura 7). Considerando que

Nas análises *via* HPLC, foi possível observar um sinal cromatográfico com tempo de retenção de 3,92 min, um pouco maior do que o do padrão de benzaldeído, 3,86 min. Os cromatogramas obtidos

2.3.5.1. Preparo das soluções

Foram realizadas soluções padrão de álcool benzílico 812 ppm, ácido benzoico 208 ppm, benzaldeído 40 ppm, benzoato de etila 700 ppm, acetato de benzila 700 ppm, e dibenzalacetona 20 ppm, em metanol, para serem utilizadas nas análises futuras. As concentrações foram escolhidas a fim de não ultrapassarem o limite de detecção das técnicas instrumentais utilizadas.

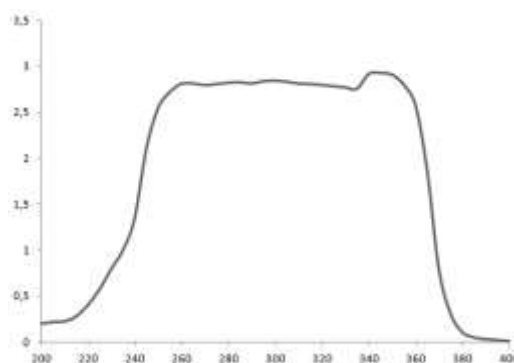


Figura 7: Espectro de UV do benzaldeído (FONTE: do próprio autor, 2018).

este foi o composto de partida para a síntese, pela diferença do perfil exploratório do benzaldeído e da dibenzalacetona, pôde-se confirmar a formação do composto desejado.

(Figura 8) evidenciam a formação do composto desejado dado que o tempo de retenção é maior devido à menor polaridade da molécula de benzaldeído.

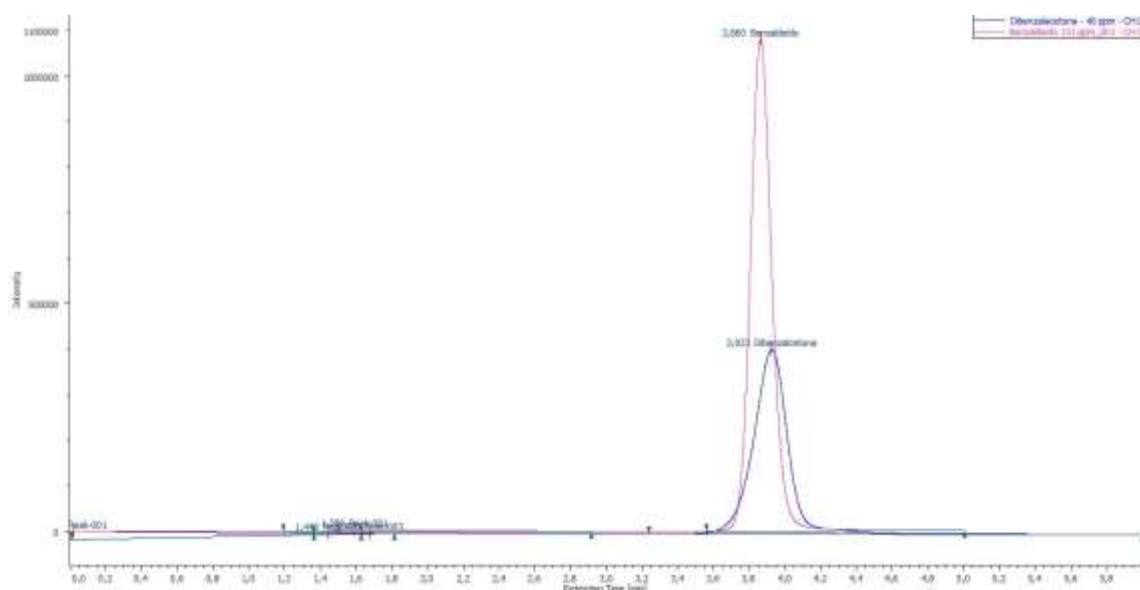


Figura 8: Cromatograma da dibenzilacetona e do benzaldeído (FONTE: do próprio autor, 2018).

Na reação do acetato de benzila, ao ser adicionado ácido sulfúrico, observou-se a formação de um sólido gelatinoso laranja e manteve-se o sistema até a sua dissolução, aproximadamente, 20 min, à temperatura ambiente.

O acetato de benzila e o benzoato de etila foram analisados *via* HPLC utilizando as soluções

de ácido benzoico, álcool benzílico e benzaldeído como padrões de comparação. A partir dos cromatogramas obtidos (Figura 9) com as soluções de partida, espera-se que os ésteres sintetizados apresentem sinais com tempos de retenção maiores devido à maior polaridade dos ésteres em relação aos seus compostos de partida.

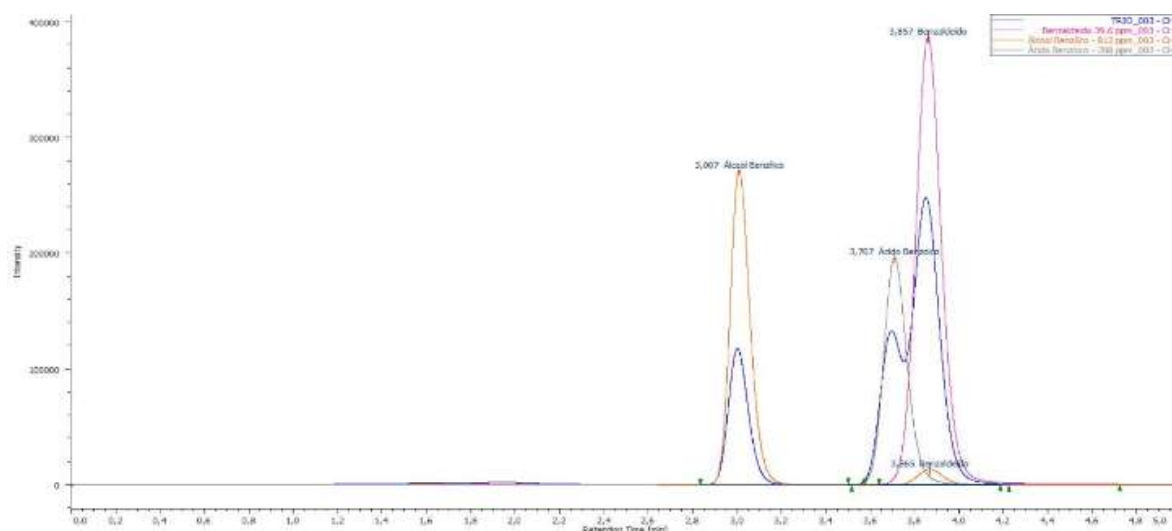


Figura 9: Cromatograma dos padrões de ácido benzoico, álcool benzílico e benzaldeído juntamente com a solução dos três compostos (do próprio autor, 2018).

O acetato de benzila apresentou sinal cromatográfico com tempo de retenção de 3,92 min, maior do que o padrão de álcool benzílico, 3,04 min (Figura 10). O cromatograma evidencia a

formação do éster, considerando que suas moléculas deveriam apresentar tempos de retenção maiores graças a maior polaridade do éster em relação ao álcool.

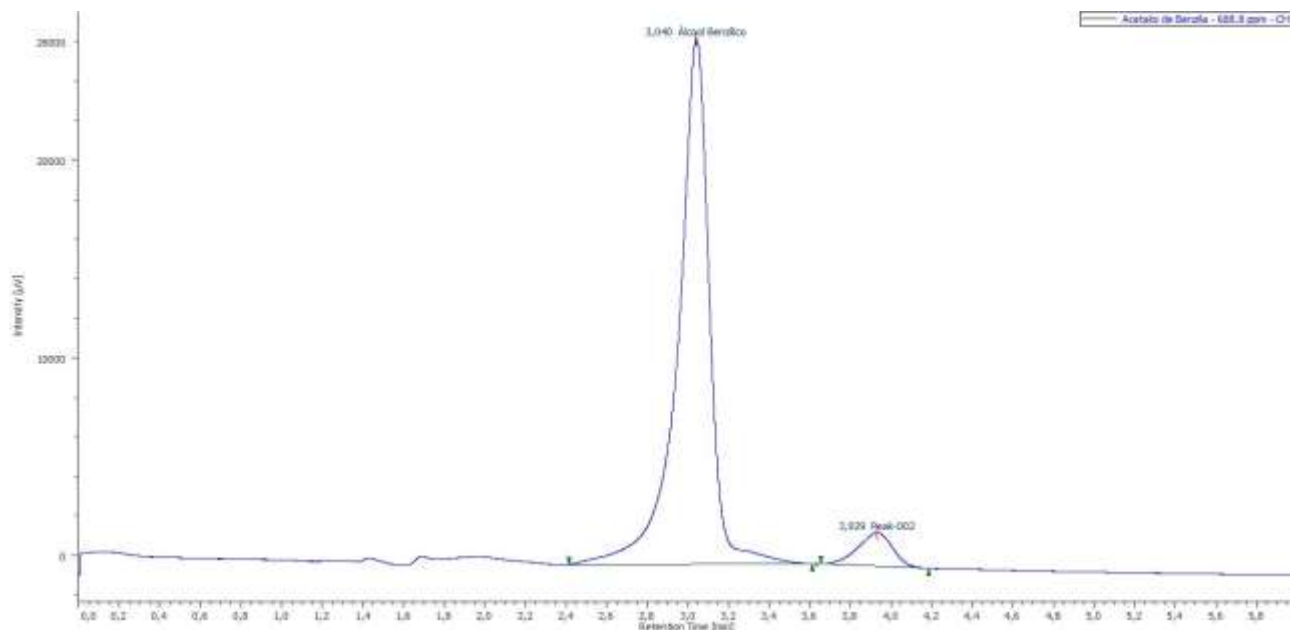


Figura 10: Cromatograma do padrão de álcool benzílico e do acetato de benzila obtido (do próprio autor, 2018).

Nas análises *via* HPLC do benzoato de etila, um sinal com tempo de retenção aos 1,23 min, e demais impurezas, impossibilitaram a conclusão

sobre a obtenção do éster desejado, uma vez que o tempo de retenção, comparado com o do padrão, 3,70 min, contraria as expectativas (Figura 11).

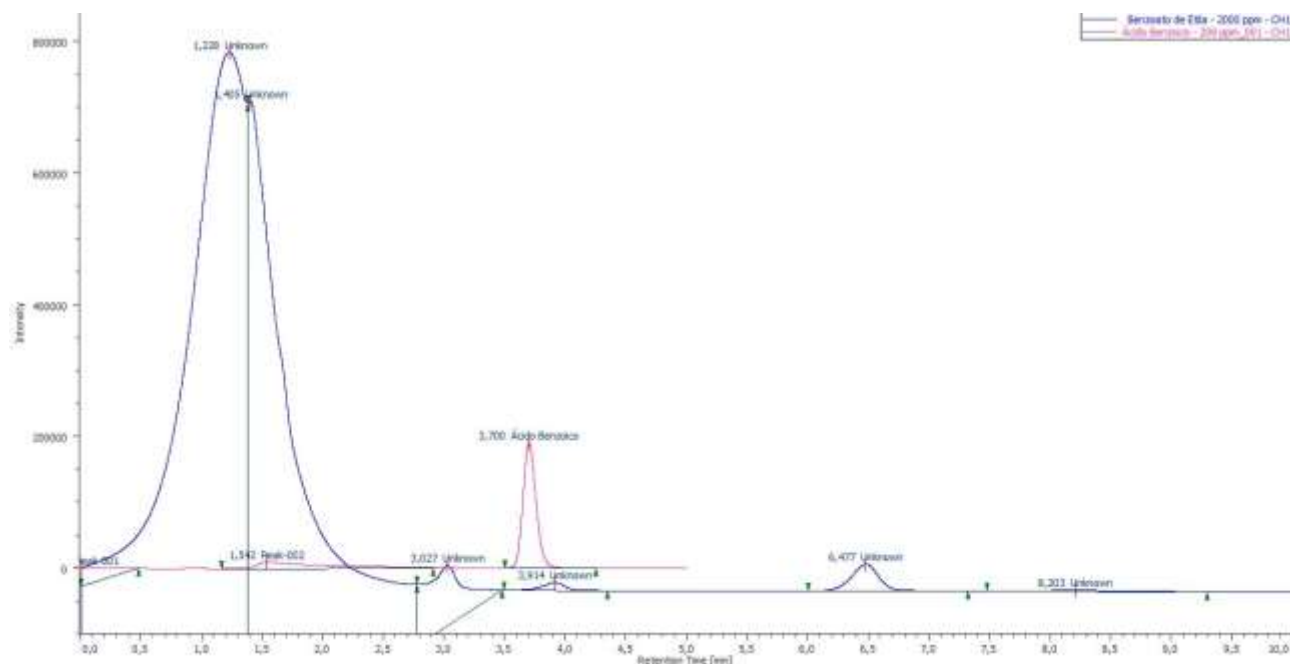


Figura 11: Cromatograma do padrão de ácido benzoico e do benzoato de etila obtido (do próprio autor, 2018).

As amostras de acetato de benzila e benzoato de etila também foram analisadas *via* EAM. O acetato de benzila apresentou pico de máxima absorção aos 265 nm (Figura 12) e o

benzoato de etila aos 270 nm (Figura 13) característicos aos compostos carbonilados ou com sistemas π conjugados.

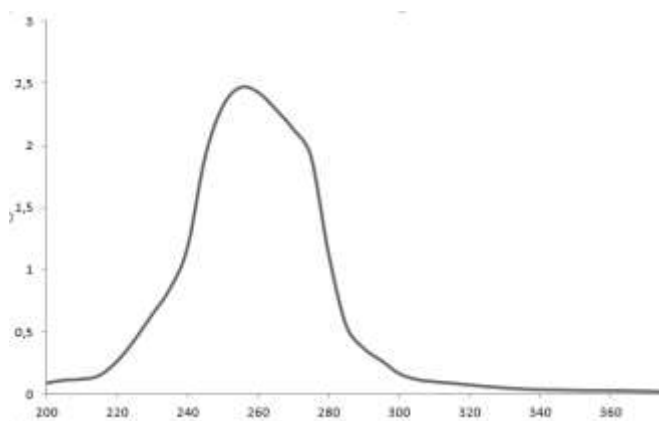


Figura 12: Espectro de UV do acetato de benzila (FONTE: do próprio autor, 2018).

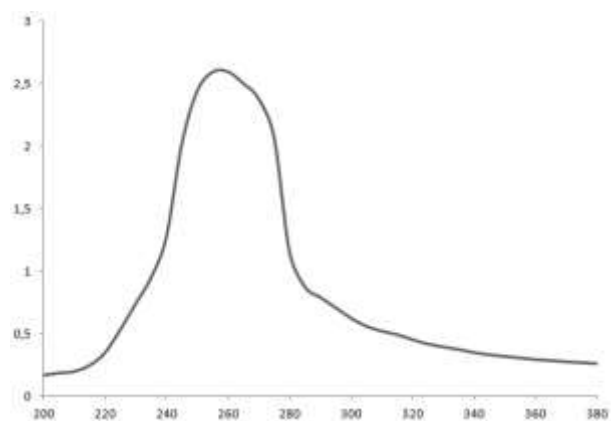


Figura 13: Espectro de UV do benzoato de etila (FONTE: do próprio autor, 2018).

O extrato reacional da resolução enzimática foi analisado no CG-MS, apresentando tempo de retenção de 6,310 min para o acetato de mentila (Figura 14). A molécula possui a razão da massa sobre a carga (m/z) 198. Seus fragmentos são o valor $m/z = 43$, característico do íon acetato e o ramo isopropil ligados a molécula (possui este pico de alta intensidade por conta que são duas ramificações com m/z de mesmo valor); $m/z = 55$,

característico do ramo isobutil, após a cadeia ciclohexano ser aberta por conta da fragmentação; $m/z = 95$, característico do íon ciclo-hexano ligado ao grupo alcóxido; $m/z = 138$, característico do íon 5-metil-2-isopropilciclohexano. O perfil de fragmentação foi comparado com a literatura, confirmando a formação do éster, dada semelhança dos picos (Figura 15).

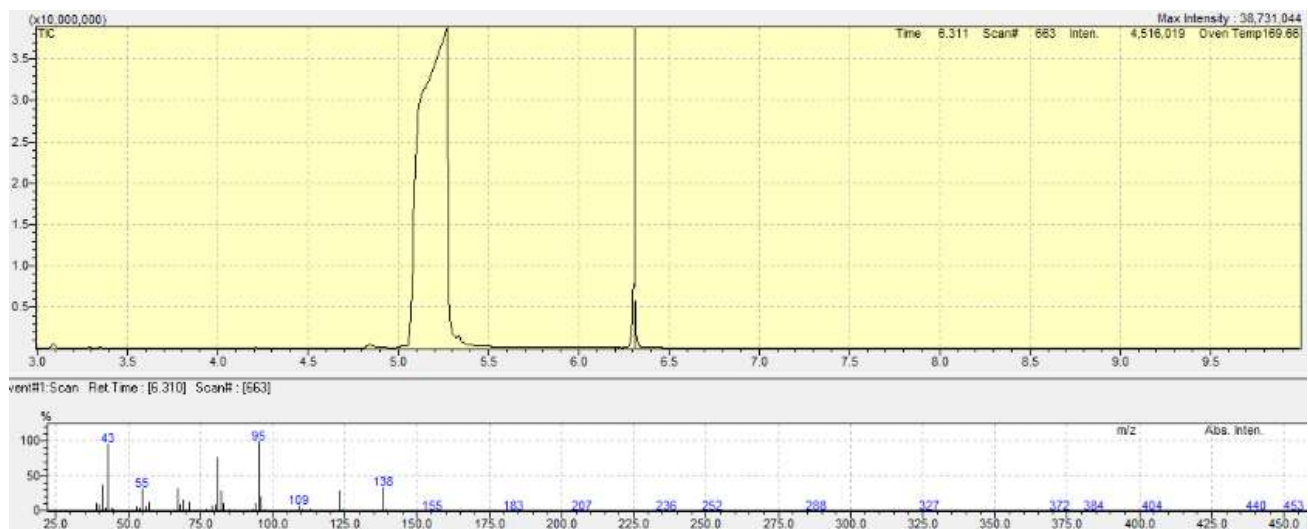


Figura 14: Cromatograma de CG-MS do acetato de mentila (do próprio autor, 2018).

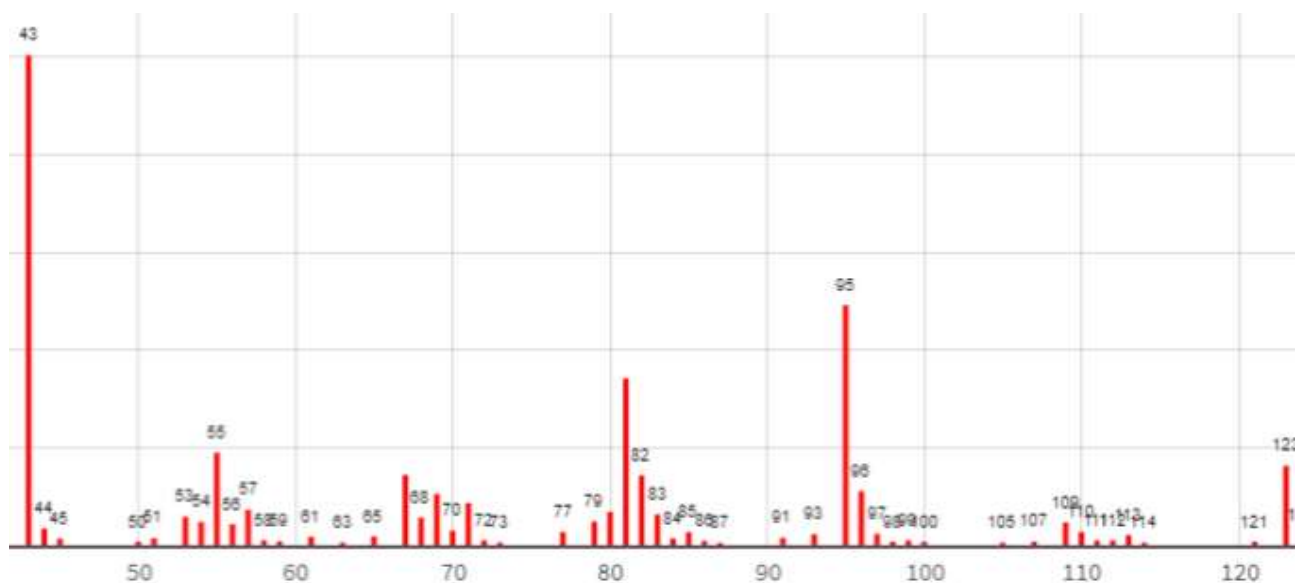


Figura 15: perfil de fragmentação do acetato de mentila (NIST, 2014).

O mentol apresentou tempo de retenção de 5,220 min e possui $m/z = 155$ (Figura 16). A fragmentação da molécula apresentou grande intensidade nos picos $m/z = 71$, característico do íon butano ligado ao grupo alcóxido (cadeia aberta); $m/z = 81$, característico do ciclohexano;

$m/z = 95$, característico do ciclohexano ligado ao grupo alcóxido e $m/z = 41$, característico do grupo isopropil. A comparação do perfil de fragmentação do mentol com a literatura, também evidenciou a presença do composto no extrato reacional. (Figura 17).

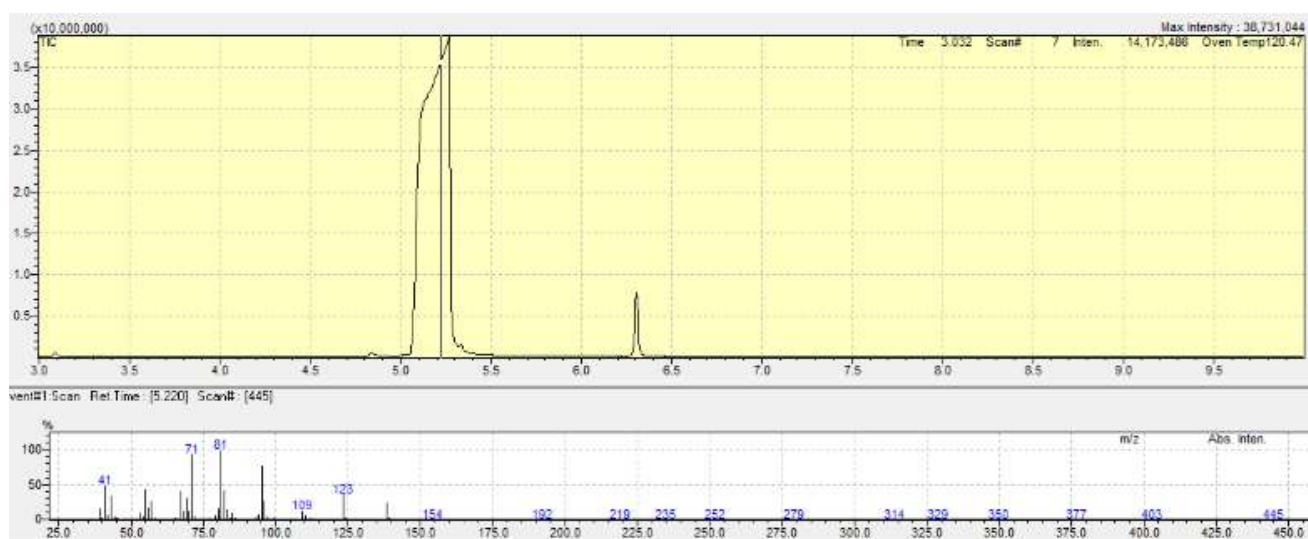


Figura 16: Cromatograma de CG-MS do acetato de mentila (do próprio autor, 2018).

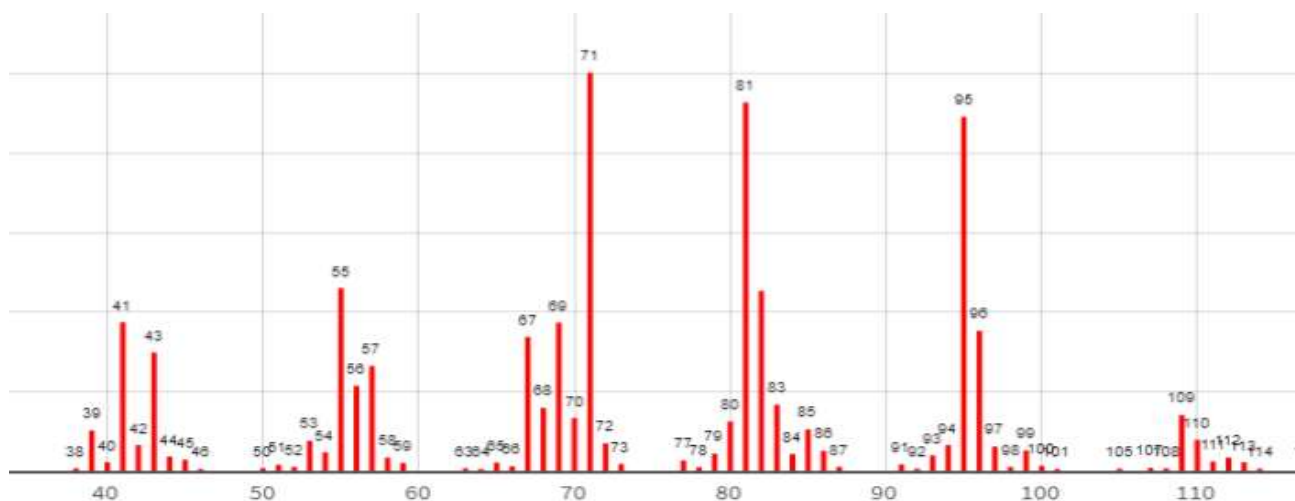


Figura 17: perfil de fragmentação do mentol (NIST, 2018).

Apesar da reação ter permanecido por um longo tempo de reação, o tamanho do pico do acetato de mentila indica que a porcentagem de formação do éster foi baixa, ainda que a reação tenha permanecido por um longo período de tempo. Entretanto, os perfis de fragmentação obtidos, comparados com a literatura, confirmam a formação do éster.

4. CONCLUSÃO

Analisando os dados obtidos nas caracterizações dos compostos, pôde-se confirmar a eficiência das sínteses na obtenção dos compostos orgânicos, classificando-os como metodologias aplicáveis para o setor acadêmico em estudos e pesquisas.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Fábio Rizzo Aguiar, pela orientação a nós prestada, nos direcionando e apoiando em todo o desenvolvimento do trabalho com profissionalismo, paciência e competência. À Profa. Dra. Aline Ramos pelas valiosas sugestões e fornecimento das enzimas da resolução enzimática. Ao Prof. Dr. Alexandre Barros pela obtenção dos cromatogramas de CG-MS. A todo o corpo docente e funcionários da ETEC Irmã Agostina, familiares e colegas pelo auxílio, compreensão e vivência para que esse trabalho fosse realizado.

REFERÊNCIAS

BARREIRO, E. J., et al. 1997. **Substâncias enantiomericamente puras (SEP): a questão dos fármacos quirais**. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

BAI, S.; GUO, Z.; LIU, W.; SUN, Y. **Resolution of (\pm)-menthol by immobilized *Candida rugosa* lipase on superparamagnetic nanoparticles**. Food Chemistry. China, 2005.

CAVALCANTE, P; SILVA, R; FREITAS, J. J; FREITAS, J.C; FILHO, J. **Proposta de preparação e caracterização de ésteres: um experimento de análise orgânica na graduação**. 2015. Rev. Educacion Química, p. 319-329, 2015.

COSTA, E.P. **Explorando a reatividade dos compostos carbonílicos com uma proposta para o ensino de química orgânica**. 2015. Monografia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal. 2015.

FERREIRA, L **Síntese da dibenzalacetona**. 2010. Universidade Estadual de Goiás. Disponível em: <<https://pt.scribd.com/doc/116529488/sintese-da-dibenzalacetona>>. Acesso em 19 de junho de 2018.

FORD, A.C. **Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis**. 2008.

JUNIOR, I., J., S.; VEREDAS, V.; SANTOS, M., A., G.; SANTANA, C., C.; CARPES, M., J., S.; CORREIA, C., R., D. **Cromatografia em leito móvel simulado na produção de substâncias enantiomericamente puras ou enriquecidas em larga escala**. Quim. Nova, Vol. 29, No. 5, 1027-1037, 2006. Universidade Estadual de Campinas, São Paulo.

LIMA, E. **Plantas e suas propriedades antimicrobianas: uma breve análise histórica.**

Chapecó: Agros, 2002. p. 482-501.

MARTINS, D. **Reações Aldólicas.** Rev. Virtual de Química, p. 186-211, v. 1, n.3, 2009.

NETO, R; NASCIMENTO, L; CALDAS, E; MAFRA, J; LIN, W. **Síntese de derivados da dibenzalacetona: potenciais fotoprotetores contra a radiação solar UVA.** 2014, Departamento de Química, UNIGRANRIO.

National Institute of Standards and Technology – NIST. **Cyclohexanol, 5-methyl-2-(1-methylethyl)-Mass Spectrum.** Disponível em: <<https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C1490046&Mask=200>>. Acesso em 19 de junho de 2018.

National Institute of Standards and Technology – NIST. **Menthyl acetate Mass Spectrum.** Disponível em: <<https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C89485&Mask=200#MassSpe>>. Acesso em 19 de junho de 2018.

OLIVEIRA, C; SOUZA, A; SANTOS, A; SILVA, B; LACHTER, E; PINTO, A. **Síntese de Ésteres de Aromas de Frutas: Um Experimento para Cursos de Graduação dentro de um dos Princípios da Química Verde.** Rev. Virtual de Química, p. 152-167, v. 6, n.1, 2013.

RICHETTI, A. **Esterificação de palmitato de 2-etilexila em sistema livre de solvente.** Dissertação de Mestrado. UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Engenharia Química, Rio de Janeiro, RJ – Brasil, 2009.

ROCHA, D.R., et al. 2008. **Aspectos da Síntese Orgânica no Desenvolvimento de Métodos e de Moléculas Biologicamente Ativas.** Rev. Processos Químicos, Goiânia, 2008, v.2, n.3, p. 09-20.