

Aqui Tem Química: parte IV. Terpenos na Perfumaria

There is Chemistry Here: Part IV. Terpenes in perfumery

Luana S. M. Forezi,^a Patrícia G. Ferreira,^b Cristina M. Hüther,^b Fernando de C. da Silva,^a Vitor F. Ferreira^{b,*}

^aUniversidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, CEP 24020-150, Niterói-RJ, Brazil.

^bUniversidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, Departamento de Tecnologia Farmacêutica, CEP 24241-000, Niterói-RJ, Brazil.

*E-mail: vitorferreira@id.uff.br

Recebido em: 1 de Julho de 2021

Aceito em: 24 de Janeiro de 2022

Publicado online: 24 de Março de 2022

Since the beginning of the *sapiens* species, hunter-gatherers used the fragrances and flavors available from natural sources for their survival. Until the 19th century, humanity expanded this knowledge and used fragrances for different purposes. With the development of modern synthetic organic chemistry in the early 19th century, synthetic fragrances began to expand, but did not entirely replace natural ones, and today the public prefers renewable products from natural sources. Despite the lower cost of fragrances from artificial sources, natural sources continue to provide fragrances that are unique, especially with regard to essential oils. In the composition of fragrances, chemical compounds of the terpene class stand out, more specifically the more volatile and aromatic monoterpenes and sesquiterpenes. Natural sources of fragrances range from plants that grow in the backyard to plants that grow in the most distant places on earth. The production methods vary from the traditional harvest of wild crops, distillations and fermentation of natural substrates using the most modern chemical and biotechnological techniques. This article aims to show how much chemistry is present in the area of natural and synthetic fragrances and their applications in commercial products that continuously involve our sense of smell and often our taste. The increase in our understanding and appreciation of these substances and an activity that is eminently linked to the activities of the chemists.

Keywords: Perfume industry; fragrance; cosmetic; essential oil; terpenes.

1. Introdução

Há na Alma de cada um de nós, personalidades
que desconhecemos
através do nosso intelecto e razão.
A Alma é uma flor brotada da fonte Divina,
portanto, só Deus conhece o perfume
que exala dessa flor!
Elias Akhenaton

A perfumaria é uma arte milenar mundial e sempre foi uma mistura de ciência, tecnologia e intuição dos perfumistas, pois o olfato é o meio mais antigo para se obter informações sobre o que está disperso no ambiente. No homem, o olfato é uma sensação menos apurada, diferentemente dos animais e insetos que são dependentes das sensações causadas pelos sabores e aromas. Odores agradáveis e ruins são fontes de informações importantes para sobrevivência das espécies. Os insetos são mestre em utilizar odores, chamados de feromônios, para o acasalamento, aglutinação, alarme e defesa. Em realidade os odores gravam as sensações em nosso cérebro e os aromas podem causar fortes respostas emocionais, como trazer alegria, saudade e até mesmo tristeza. As concepções das sensações causadas pelos odores mudaram consideravelmente no Ocidente moderno desde a antiguidade até o presente.¹ O início da era dos perfumes se deu com a utilização dos óleos essenciais naturais e substâncias aromáticas provenientes das plantas para diversos fins, pois as plantas produzem um amplo espectro de compostos orgânicos voláteis biogênicos em vários tecidos, acima e abaixo do solo para se comunicarem com outras plantas e organismos.²

A aromaterapia envolve o uso de óleos essenciais nas massagens corporais, inalações, banhos aromáticos, compressas, preparações cosméticas para alívio de dores, depressão e ansiedade e, também para promover a saúde e a beleza. Até os dias atuais a visão predominante é que as fragrâncias modulam o odor corporal de um indivíduo e melhoram sua aceitação pelos pares. Em realidade, o uso de fragrâncias vai além dos simples efeitos de mascaramento, mas as pessoas escolhem perfumes que interagem bem com seu próprio odor.³

É importante neste momento inicial diferenciar dois termos que se entrelaçam, mas que são diferentes. As fragrâncias são substâncias puras ou misturas complexas de compostos que produzem efeitos fisiológicos agradáveis; perfume é um produto comercial que pode conter dezenas de produtos químicos diferentes, ou seja, diversas fragrâncias.^{4,5}

A grande maioria dos óleos essenciais são obtidos das folhas de plantas por meio destilação por arraste de vapor, hidrodestilação térmica ou sob irradiação de micro-ondas e extração por solventes. Em escala comercial, a destilação a vapor é o método preferido para a extração dos óleos essenciais que são misturas complexas de compostos químicos de baixo peso molecular, geralmente menos de 500 daltons.⁶ Os terpenoides, moléculas derivadas ou modificadas dos terpenos, e fenilpropanoides formam os principais constituintes dos óleos essenciais. Os monoterpenos (C10) e sesquiterpenos (C15) representam o maior grupo de entidades químicas que combinados com fenóis aromáticos, óxidos, éteres, álcoois, ésteres, aldeídos e cetonas determinam o aroma e odor característicos das plantas.⁷ A produção dessas substâncias está ligada as interações bióticas, como as interações nocivas entre plantas, patógenos e herbívoros, sendo que os níveis constitutivos de compostos secundários são mais elevados em folhas jovens em desenvolvimento do que nos tecidos mais velhos, pois de acordo com a hipótese da defesa ótima, o suprimento limitado de compostos de defesa está concentrado onde é mais necessário para maximizar a adequação ao ambiente. Como as folhas maduras sofrem senescência mais cedo do que as folhas mais jovens e têm menos valor, a hipótese prevê que as concentrações de metabólitos secundários devem ser maiores nas folhas mais jovens.⁸

Os sabores e as fragrâncias naturais e/ou sintéticas, são componentes que podem ser encontrados em uma ampla variedade de bens de consumo, que vão dos alimentos aos cosméticos. O valor do mercado global de aromas e fragrâncias totalizou cerca de US\$ 20 bilhões em 2018 e está projetado para chegar a US\$ 30 bilhões em 2025. Com o avanço da química orgânica sintética foram preparados centenas de compostos que também são empregados em uma variedade de produtos para transmitir sabores e aromas agradáveis, podendo ser copiados, modificados e adaptados da natureza. Cerca de 3000 óleos essenciais produzem 40.000-60.000 toneladas/ano de óleos usando pelo menos 2.000 espécies de plantas, das quais 300 são importantes do ponto de vista comercial na cadeia de produção.⁹ Mais recentemente, a empresa Grand View Research estimou que o mercado global de óleos essenciais foi de 247,08 quilotoneladas em 2020 e que deve aumentar numa taxa anual 7,5% entre 2020 a 2027.¹⁰

As espécies de plantas aromáticas com suas fragrâncias e sabores distintos continuam tendo um enorme impacto na vida das pessoas em seus usos culturais e rituais religiosos. Incensos e fumaças eram usados por sacerdotes, como oferenda, proveniente da queima de ervas aromáticas e essa prática continua até os dias atuais, em muitas religiões.¹¹

Essas plantas produtoras de substâncias especializadas são encontradas em todas as regiões temperadas, subtropicais e tropicais da Terra e foram importantes inclusive para o processo de evolução recíproca de muitos animais, pois muitos insetos desenvolveram mecanismos e estratégias para anular as defesas vegetais, demonstrando um nível de evolução muito sensível e sofisticado.

Apesar da origem do uso de fragrâncias em perfumes ter iniciada no Egito e na Índia, a palavra perfume deriva do latim “*per fumum*”, que significa através do fumo. O uso de perfumes se expandiu para pessoas durante o Renascimento, na Itália, e a partir de então, é uma das indústrias que mais cresce no mundo. Essa arte evoluiu bastante com os persas e os romanos, florescendo com revolução industrial, que trouxe a revelação do perfume para o resto da humanidade.

As fragrâncias estão presentes em vários cosméticos regulamentados pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) que é a agência regulatória responsável por autorizar a comercialização desses produtos. Para os cosméticos importados a ANVISA através da RDC nº 432/2020 dispõe sobre a obrigatoriedade de descrever na rotulagem todos os ingredientes da composição de um perfume.¹² A ANVISA define cosméticos como sendo produtos para uso externo, destinados à proteção ou ao embelezamento das diferentes partes do corpo, como pós faciais, talcos, cremes de beleza, bronzeadores e maquiagem. Desta forma, são exemplos de produtos de fragrâncias, os cosméticos, que estão dentro das classes dos perfumes, colônias, loção pós-barba, hidratantes de pele, cremes faciais, xampus, géis de banho, cremes de barbear, loções corporais, desodorantes, produtos para vaporização ambiental, inaladores, óleos para massagens e hidratantes. Mesmo alguns produtos rotulados como “sem perfume” podem conter nos seus ingredientes de fragrâncias apenas o suficiente para mascarar o cheiro desagradável. Na classe dos cosméticos não se enquadram produtos para usos terapêuticos, produto de aromaterapia e medicamentos para tratar ou prevenir doenças, mesmo que tenham em seus ingredientes algum tipo de fragrância. Também não se enquadram produtos com fragrâncias detergentes para a roupa, amaciantes de roupa, purificadores de ambientes em geral.

Muitos acreditam que somente os produtos naturais deveriam ser usados em perfumaria e cosméticos, mesmo tendo o conhecimento que muitos produtos naturais apresentam toxicidade em grau variado. Entretanto, há muitas sínteses que salvam plantas e animais da extinção. No passado, cervos almíscarados selvagens eram mortos para retirar as suas glândulas odoríferas que produzem o almíscar aromático contendo a substância muscona. A síntese dessa substância e de outros almíscares sintéticos ajudou a salvar o cervo almíscarado da extinção.¹³ Também levou a casos de risco de extinção de espécies vegetais, como o exemplo, pau-rosa, *Aniba rosaeodora* árvore nativa da Floresta Amazônica, cujo óleo essencial é extraído de sua madeira.¹⁴

Esse artigo pretende mostrar que tem muita química na área da perfumaria, mas como o campo é extremamente extenso, pretendemos mostrar apenas como a classe dos monoterpenos e sesquiterpenos naturais contribuíram para esse campo do setor industrial/comercial. Assim, nem todos os terpenos são utilizados como fragrância, principalmente os de maiores massas moleculares. Os mais relevantes são aqueles voláteis, que apresentam odor agradável, encontrados principalmente nos óleos essenciais. Este texto não é abrangente, mas é sistemático para terpenos de C10 e C15 em perfumaria, pois não inclui o grande campo dos di-, tri- e tetraterpenos e esteroides, apesar de sua relação biogenética na família dos terpenos.

2. Generalidades Sobre Terpenos

Os terpenos são o maior e mais diversificado grupo de compostos orgânicos naturais, com mais de 80.000 terpenoides identificados.¹⁵ São compostos constituídos por unidades isoprênicas (C5) e são biossintetizados a partir de apenas dois isômeros: difosfato isopentenila (C5-OPP) e o difosfato dimetilalila (DMAPP). Esses precursores universais podem ser produzidos por uma das vias biossintéticas - Mevalonato (MEV) ou Desoxixilulose 5-fosfato (DXP), também conhecida pela via Metileritritol-fosfato (MEP),¹⁶ sendo que animais e fungos utilizam exclusivamente via MEV. Bactérias, algas e plantas empregam ambas as vias biossintéticas.¹⁷

Os terpenos são hidrocarbonetos cíclicos ou acíclicos e alguns oxigenados. Os de menores massas moleculares são os componentes odoríferos das plantas. Os mais voláteis são separados por uma destilação de arraste de vapor e são conhecidos como óleos essenciais. Na natureza ocorrem predominantemente como hidrocarbonetos, álcoois, éteres, aldeídos, cetonas, ácidos carboxílicos e ésteres.

Existem diversas classes de terpenos em função do número de unidades isoprênicas sendo os mais comuns são os monoterpenos (C10), sesquiterpenos (C15) e diterpenos (C20). Os terpenos que apresentam baixas massas moleculares e desempenham um papel importante como fragrâncias em perfumaria, constituintes de sabores para tempero de alimentos, compostos de atração ecológica para prender insetos prejudiciais (apresentando imitações de seus próprios feromônios) e como medicamentos. Existem mais de 30 mil tipos de terpenos oriundos do metabolismo especial e suas funções biológicas estão em constante esclarecimentos, pois desempenham diversificadas funções fisiológicas e ecológicas.^{8,18,19}

Os terpenoides foram fundamentais para a sobrevivência e evolução das plantas superiores e servem à humanidade nas indústrias farmacêuticas, de fragrâncias, alimentos e biocombustíveis.²⁰⁻²³ Os terpenos naturais apresentam diversas aplicações, que vão desde sabores, fragrâncias, especiarias, cosméticos e aditivos alimentares. Além disso, existem inúmeros terpenoides bioativos com ação anti-

inflamatória,²⁴ antifúngica, antibacteriana, antioxidante, antiagregante, anticoagulante, antitumoral, antiespasmódica e analgésica.^{25,26}

A primeira substância de origem terpênica a ser isolada foi um triterpeno, chamado de betulina, em 1788 (Figura 1). O termo terpenos origina-se da resina dos pinheiros chamada terebintina que é o material viscoso e de cheiro agradável que escorre ao cortar a casca de diversas espécies de pinheiros. O nome foi criado por Friedrich August Kekulé von Stradonitz (1829-1896), em torno de 1866, originado da palavra inglesa “terpene” ou alemã “terpen”. Desde então, se originaram os termos “turpentin” em alemão, terebenthine em francês e terebintina em português, que representam o óleo de pinho (*Pinus palustris*). Apesar desta contribuição do Kekulé, coube ao seu assistente Otto Wallach (Nobel em 1910) estudar mais profundamente os óleos voláteis contendo terpenos, chegando em 1909 com mais de 1000 publicações sobre o tema. Foi o primeiro a tentar encontrar unidades estruturais para os terpenos e criou o termo terpano (Figura 1) para a unidade carbocíclica de 10 átomos de carbono.

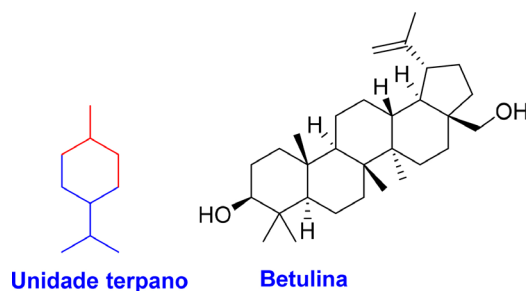


Figura 1. Unidade terpano e estruturas da betulina

Um óleo essencial é um líquido que contém compostos químicos voláteis de ocorrência natural, encontrados nas sementes, cascas, caules, raízes, flores e outras partes das plantas e podem ter, ao mesmo tempo, fragrâncias agradáveis e potentes. A ISO 9235:2013 define óleo essencial como o produto obtido a partir de uma matéria-prima de origem vegetal, por destilação com água ou vapor d'água, ou ainda por destilação a seco, ou por prensagem mecânica quando se tratar de frutas cítricas.^{27,28} Além do uso em perfumaria, alguns desses óleos possuem atividades medicinais e aplicações que incluem produção de sorvetes, sopas, chocolates, balas, molhos, perfumes, cosméticos, talcos, sabonetes, xampus, dentifrícios, refrigerantes, sucos, vinhos, cigarros, desinfetantes, tintas, inseticidas e detergentes. Um dos mais conhecidos perfumes é o Chanel No 5 Parfum da Maison Chanel; sua composição exata nunca foi revelada e seu lançamento ocorreu em 1921 pelo perfumista Ernest Beaux. As “notas”²⁹ usadas na perfumaria são geralmente agrupadas numa pirâmide em três categorias com base na fonte botânica dos óleos originais que tipificam essa nota e o tempo de permanência no corpo. No Chanel N° 5 as notas de topo ou nota de saída são aldeídos, Ylang, Nérolí, as notas do meio ou de coração são rosa de maio, jasmim

ou Lírio Florentino e Lírio-do-vale, as notas de saída ou de fundo são sândalo, vetiver, almíscar, baunilha, civeta e musgo de carvalho. Esse perfume foi um grande sucesso e criou uma moda para notas de topo aldeídicas e esta é agora uma classe dominante de ingredientes de fragrâncias.^{30,32}

A carvona é um monoterpene volátil, encontrada naturalmente em muitos óleos essenciais, que existe na natureza como dois enantiômeros: (*R*)-(-)-carvona e (*S*)-(+)-carvona (Figura 2). Essas duas substâncias demonstram claramente o efeito da estereoquímica nas propriedades organoléptica produzidas. Eles possuem aromas diferentes: a (*R*)-(-)-carvona que possui o aroma de hortelã-pimenta (*Mentha spicata*) e a forma (*S*)-(+)-carvona possui um odor e sabor típicos de cominho ou alcarávia (*Carum carvi*).

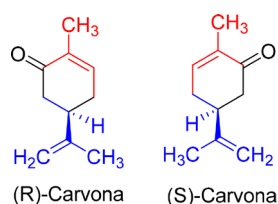


Figura 2. Estrutura da carvona

Viegas e colaboradores afirmaram que “A natureza sempre despertou no homem um fascínio encantador, não só pelos recursos oferecidos para sua alimentação e manutenção, mas por ser sua principal fonte de inspiração e aprendizado”.³³ A maioria dos fármacos complexos em uso clínico ou são de origem natural ou foram desenvolvidos por química orgânica sintética a partir de produtos naturais³⁴, tarefa que exige uma boa dose de criatividade, inteligência e perseverança.³⁵ Dentro dessa linha, onde a inspiração é um elemento importante para a descoberta de novos fármacos, se destacam três terpenos complexos, que foram isolados de fontes naturais, que movimentam milhões de dólares e também produziram novos derivados sintéticos com muita importância farmacêutica (Figura 3). Trata-se de dois dos mais renomados medicamentos à base de terpenos e um importante hormônio de crescimento de plantas. O primeiro terpeno complexo a ser destacado é o paclitaxel, comercializado como taxol®, um diterpenoide que possui um esqueleto taxano incomum isolado da árvore *Taxus brevifolia* Nutt.^{36,37} Esse composto é o único com esse tipo de esqueleto encontrado na família Taxaceae e que atualmente está em uso clínico como paclitaxel no tratamento de câncer de ovário e de mama.

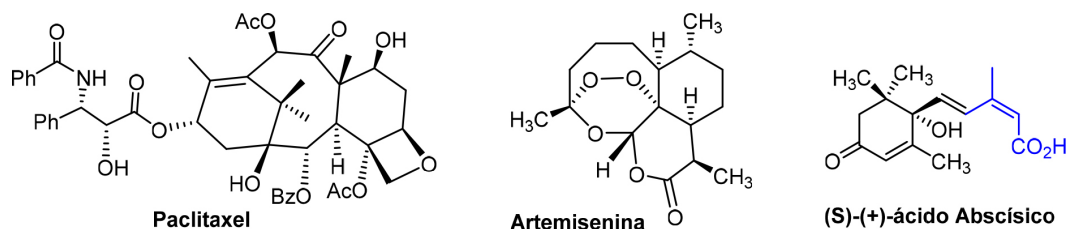


Figura 3. Estruturas de terpenos isolados de fontes naturais

O paclitaxel possui uma via semi-sintética, na qual é utilizado a 10-desacetilbacatina III, presente em maiores quantidades nas folhas de *T. baccata* L. para sua síntese, justamente devido a quantidade de taxol ser encontrado em concentrações muito baixas na *Taxus brevifolia* Nutt e isto encarecer muito sua utilização comercial. Já a artemisenina e seus derivados são potentes agente antimaláricos, especialmente para parasitas resistentes a multi-drogas, extraído da planta chinesa *Artemisia annua* L.^{38,39} Esse composto pertence a família dos sesquiterpenos especial com um segmento único de 1,2,4-trioxano que se tornou um fármaco para medicamentos capazes de matar os parasitas mais jovens dos protozoários *Plasmodium*, agentes etiológicos causadores da malária, evitando assim seu desenvolvimento para estágios mais maduros e patológicos. Finalmente, destaca-se o (*S*)-(+)-ácido abscísico (ABA) que é um hormônio vegetal com estrutura de um sesquiterpeno altamente importante no metabolismo das plantas.⁴⁰ Ele ocorre em todas as plantas, mas há na literatura alguns destaques como em repolho, batata, rosas e algodão, atuando como antagonista dos hormônios de crescimento das plantas em determinadas épocas do ano, aumenta a tolerância à desidratação e ao frio, controle da floração, síntese de proteínas de armazenamento de sementes e lipídios, queda de frutos e folhas.⁴¹ Sua participação no metabolismo vegetal como antagonista de outros hormônios se deve muito a teoria do balanço dos hormônios, que segundo essa hipótese a dormência e a germinação da semente são reguladas pelo ABA e giberelina que pertence a um grupo grande de hormônios vegetais quimicamente relacionados, sintetizados também por um ramo da rota de terpenoides e associados à promoção do crescimento do caule, especialmente em plantas anãs ou em roseta, à germinação de sementes e a muitas outras funções.⁸ O ABA é um produto de alta especificidade e de custo elevado, por exemplo, a empresa Zhengzhou Panpan Chemical Co. Ltd., que o comercializa por US\$ 80.00-125.00 por kg.

3. Óleos Essenciais Abundantes

As frutas cítricas estão em primeiro lugar no *ranking* mundial de produção de frutas, sendo a laranja a mais favorita em todo o mundo, cerca de 65%.⁴² O Brasil é o maior produtor mundial de laranja e o maior exportador de seu suco, com alta de 16% nos 11 meses da safra 2019/2020 em comparação com o igual período anterior, saindo de

858.904 toneladas para 998.788 toneladas.⁴³ A extração do suco deixa para trás resíduos que são preciosos para outros fins. A casca residual representa 50% em peso da fruta sendo composta por 20% de matéria seca e 80% de água.⁴⁴ Todo o bagaço da laranja é aproveitado constituindo-se de uma das maiores cadeias produtivas de resíduos de biomassa renováveis. Um dos produtos obtidos da casca das diversas espécies de laranja são seus óleos essenciais, cerca de 1% do peso médio dos frutos. Esse é o óleo de maior produção dentre os óleos essenciais, sendo de grande importância para a economia do Brasil, pois é produzido em grande escala.

O componente principal do óleo essencial da laranja, assim como do limão, tangerina, lima e toranja, é o limoneno. Na Tabela 1 encontram-se os principais componentes do óleo da laranja doce e do óleo de limão, que são muito semelhantes em termos de componentes, mas diferentes em termos de composição. O óleo de laranja pode ser aplicado em produtos de higiene, cosméticos, perfumes e diretamente nos cabelos e/ou pele ou ainda, misturado aos cremes, ideal para massagens terapêuticas e estéticas, e também pode ser usado na alimentação humana em substituição ao azeite de oliva. O óleo essencial de limão possui ação esfoliante, estimula a regeneração celular, ajuda no tratamento de manchas na pele, tonifica e remove a oleosidade excessiva.⁴⁵⁻⁴⁷

4. Detalhamento das Subestruturas Isoprênicas nos Terpenos

Coube ao pesquisador Ruzicka Leopold Stephen (1887-1976, Prêmio Nobel em 1939) demonstrar que os terpenos são constituídos de unidades isoprênicas (2-metil-1,3-butadieno), que estão ligadas entre si através de um encadeamento chamada de cabeça-cauda (Figura 4).⁴⁸ Os terpenos têm uma estrutura bastante peculiar, pois segue um padrão de subunidades isoprênicas ligadas de maneira bem específica. Dependendo do número de subunidades pode-

Tabela 1. Principais componentes do óleo de laranja doce e óleo de limão

Substância	Óleo de Laranja (%)	Óleo de Limão (%)
Limoneno	94,69	69,64
Mirceno	2,49	1,67
α -Pinenos	0,71	1,86
Sabineno	0,42	11,18
Linalol	0,32	0,11
Citronelal	0,04	0,14
Terpinoleno	0,04	0,38
Geranial	0,05	1,43
α -Terpineol	0,05	0,13
γ -terpineno	0,04	9,01
Total	98,80 (monoterpenos)	94,72 (monoterpenos)

se diferenciar entre monoterpenos (C10), sesquiterpenos (C15), diterpenos (C20), sesterterpenos (C25), triterpenos (C30), tetraterpenos (C40) e politerpenos com n de unidade (C5) superior a 8. Em mono-, sesqui-, di- e sesterterpenos, as unidades de isopreno estão ligadas umas às outras da cabeça à cauda; tri- e tetraterpenos contêm uma conexão cauda-a-cauda no centro.

Monoterpenos (C10), sesquiterpenos (C15), diterpenos (C20) e triterpenos (C30) foram extensivamente investigados em níveis bioquímicos e moleculares nas últimas duas décadas, mas os sesterterpenos (C25), um grupo de terpenoides pouco estudados, foram recentemente descritos em nível molecular.¹⁶ A literatura descreve amplamente o detalhamento desses terpenos economicamente atraentes que são extraídos de diversos óleos essenciais e que podem ser obtidos em grande escala através de síntese orgânica. Por exemplo, do óleo de palmarosa é possível se obter o geraniol que é o isômero *trans* e do óleo de néroli, obtido das flores da laranjeira amarga, se isola o isômero *cis* chamado de nerol, cujo preço de 2mL é de R\$ 208,00 (Figura 5).⁴⁹⁻⁵¹

O citral é uma mistura de compostos que é muito utilizada em perfumaria (Figura 5). Em realidade o óleo

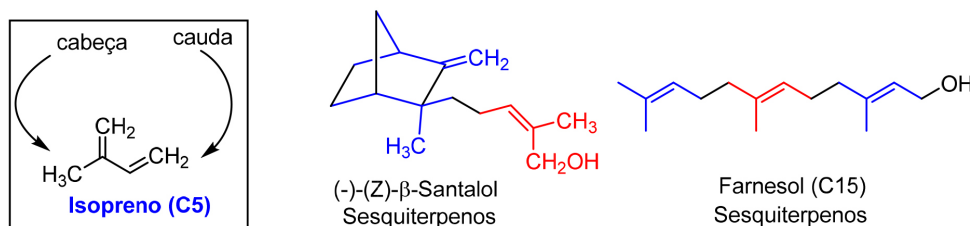


Figura 4. Exemplos de terpenos e encadeamentos das unidades isoprênicas

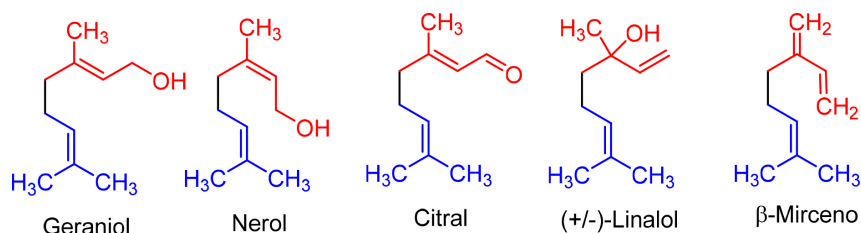


Figura 5. Estruturas do geraniol, nerol, citral, linalol e mirceno

citral é uma mistura de dois componentes isoméricos: E (geranial) e Z (neral). Esses aldeídos terpênicos ocorrem no óleo de capim-limão (*Cymbopogon flexuosus*) muito comum em diversos países. As folhas dessa planta têm um cheiro agradável e parecido com o aroma da casca de limão, e podem ser utilizadas como chá para diversos fins terapêuticos. Outra espécie deste mesmo gênero, que apresenta grande quantidade de óleo essencial é a *C. nardus* Rendle. Seu óleo é muito utilizado para a produção de repelentes devido à duração da volatilidade das substâncias encontradas em sua composição, como eugenol e geraniol.^{52,53} O β -mirceno é um componente dos óleos essenciais de várias plantas, incluindo manjeriço, erva cidreira, tomilho, salsa, cardamomo e lúpulo (Figura 5). Ele pode ser obtido em alta pureza por ciclorreversão térmica a partir do β -pineno, que é um subproduto da indústria de papel que utiliza os pinheiros (*Pinus caribaea*, *P. palustris*, *P. pinaster*).

O β -mirceno sintético pode ser transformado em outros terpenos, como o (R)-citronelal e este em isopulegol.⁵⁴ O linalol é geralmente encontrado na natureza na forma de uma mistura racêmica, mas (-)-linalol é mais comum por ser um dos principais componentes voláteis de óleos essenciais em mais de 200 espécies de plantas aromáticas, como manjeriço (*Ocimum basilicum*), hortelã (*Mentha spicata*), canela (*Cinnamomum zeylanicum* Blume), louro (*Laurus nobilis*) e frutas cítricas, mas ocorre em 85% no óleo de pau-rosa (*Aniba rosaeodora* Ducke), como linalol (Figura 5).

O (-)-linalol é o óleo essencial que contém esse monoterpeno e é muito apreciado nas indústrias perfumes devido ao seu aroma forte, meio cítrico, que se sobrepõe aos outros aromas. É o principal componente do perfume Chanel Nº 5, também podendo ser usado em formulações cosméticas, em aromas de alimentos, larvicida contra *Aedes aegypti*,⁵⁵ e efeitos sobre o estresse, bem como também, no sistema cardiovascular de humanos.⁵⁶ Os isômeros ópticos (+) e (-)-linalol tem efeitos diferenciados sobre a pressão arterial e frequência cardíaca quando administrados por inalação. Curiosamente, os resultados mostraram que os isômeros ópticos tiveram efeitos opostos; (+)-linalol tem efeito estimulante no sistema cardiovascular e o (-)-linalol tem efeito depressor.⁵⁷ O óleo pau-rosa é rico em linalol e, portanto, de grande valor econômico como fixador de perfumes pela indústria de perfumaria mundial, chegando a custar US\$ 100,00 o litro. A produção desse óleo fez com que as árvores de pau-rosa entrassem em rota de extinção devido ao corte de mais de 900 mil árvores.⁵⁸ Para se obter uma tonelada do linalol é necessário derrubar de 25 a 50 árvores.^{59,60}

Em 2007, o Conselho Estadual de Meio Ambiente do Estado do Pará colocou o pau-rosa como espécie em perigo e ameaçada, através da Resolução COEMA nº 54 de 24/10/2007. Anteriormente, em abril de 1992 Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (Ibama) também já havia incluído na lista das

espécies em perigo de extinção. Um óleo essencial que é rico em linalol e pode apresentar interesse econômico é o óleo de petitgrain que é extraído das folhas e galhos laranja azeda (*Citrus aurantium* var. Amara).⁶¹

Outro óleo essencial bastante atrativo comercialmente, é o óleo da lavanda,⁶² uma planta muito cultivada em diversos países. Esse óleo foi usado por egípcios e romanos em banhos por causa de seu aroma agradável, calmante e efeito relaxante. Ainda hoje, continua tendo grande aplicação em produtos comerciais, como perfumes, cosméticos e alimentos.⁶³ Esse óleo essencial é principalmente extraído da lavanda (*Lavandula angustifolia* Miller)⁶⁴ por hidrodestilação, mas também ocorre nas espécies *L. latifolia*, *L. stoechas* e *L. x intermedia*. Os maiores produtores desse óleo são a França, a Hungria e a China e estima-se que o mercado mundial de óleo essencial de lavanda seja em torno de 200 mil toneladas anuais.⁶⁵ É uma planta de fácil cultivo e o óleo é uma fonte renovável que chega a custar no mercado nacional R\$ 500,00/L. Dependendo da origem da planta, esse óleo contém linalol (20-60%), acetato de linalila (15-50%), cânfora (5-15%) e 1,8-cineol (5-25%). Esse óleo pode ser usado por via oral em produtos de panificação, bebidas alcoólicas e não-alcoólicas e pudins. Também pode ser usado em cosmético para a pele, com a finalidade de reduzir acnes e rugas e, sob forma de aroma para reduzir o estresse para dormir, antidepressante e para a saúde hormonal e, ainda em diversos produtos para limpeza doméstica.

O linalol é uma molécula simples e com poucas funcionalidades, mesmo assim pode ser transformada em outros produtos com propriedades aromáticas e interesse comercial. Na presença de ácidos, o linalol se isomeriza numa mistura de geraniol, nerol e α -terpineol, e sua oxidação com ácido crômico produz o citral. A hidrogenação das olefinas produz um álcool terciário C10, saturado, levemente aromático e mais fresco que o do linalol e que por serem inertes em relação ao hipoclorito podem ser usados em produtos contendo alvejante.⁶⁶

A madeira da árvore *Santalum album* (Santalaceae) produz um óleo conhecido como sândalo. Essa espécie é cultivada comercialmente em diversas partes mundo e dela se obtêm óleos voláteis que são usados em perfumaria e rituais religiosos, possuindo um odor amadeirado, doce e balsâmico. Esse óleo é composto de sesquiterpenos com esqueleto básico da classe santalano.

5. Monoterpenos e Aromas

Os monoterpenos são os metabólitos secundários naturais mais abundantes nas plantas. Suas estruturas são compostas de subestruturas isoprênicas encadeadas por conexão cabeça-cauda. Eles podem ser divididos em três subgrupos: acíclicos, monocíclicos e bicíclicos. Não é fácil localizar essas subestruturas, pois muitos destes são originados de rearranjo do esqueleto carbônico. Na grande maioria do monoterpenos cíclicos ou acíclicos

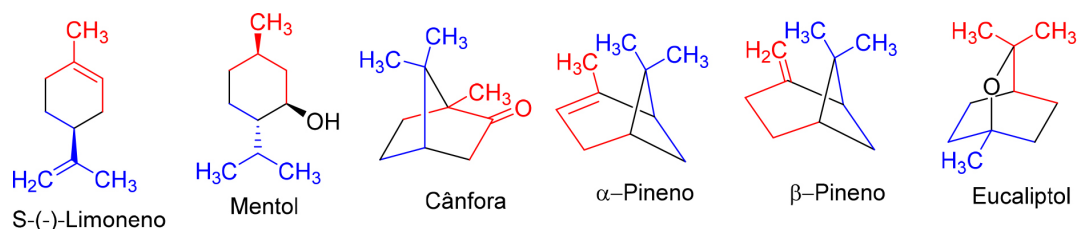


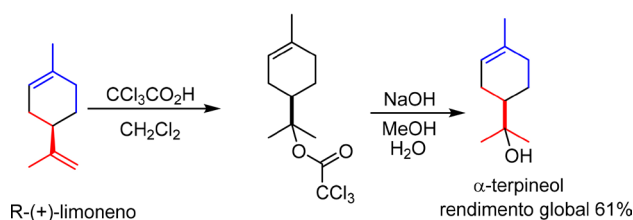
Figura 6. Importantes monoterpenos cíclicos

é relativamente fácil localizar as unidades terpênicas. Alguns exemplos de importantes monoterpenos cíclicos que têm relevância econômica nas áreas da perfumaria, em produtos farmacêuticos e em aplicações industriais estão apresentados na Figura 6.⁶⁷⁻⁶⁹ É importante destacar que muitos monoterpenos que podem apresentar isomeria ótica são encontrados enantiomericamente puros em diferentes plantas. Por exemplo, o isômero (+)-cânfora pode ser obtido da sálvia (*Salvia officinalis*) e o isômero (-)-cânfora em tansia (*Tanacetum vulgare*). A (+)-carvona, como já mostrado, é encontrada em cominho (*Carum carvi*) e a (-)-carvona em hortelã (*Mentha spicata*).

O limoneno é o componente principal de vários óleos essenciais cítricos, como laranja, limão, tangerina, lima e toranja. Ele pode ter duas formas enantioméricas, sendo que a forma R-(+)-limoneno é a que ocorre em maior proporção nos óleos essenciais. No óleo de laranja (+)-limoneno está na concentração de 95% e sua pureza pode ser aumentada por destilação.⁷⁰ O limoneno racêmico também tem aplicações e podem ser produzidos por hidratação da terebintina.

A destilação de óleo de *Eucalypto sfyriana* produz S(-)-limoneno. As utilidades desse composto isoladamente ou nos óleos essenciais tem atraído diversas novas aplicações. É um monoterpene de baixo risco mutagênico, carcinogênico ou nefrotóxico para humanos.⁷¹ Na laranja seu teor varia no óleo essencial em até 94% e o mercado global de D-limoneno deve registrar um aumento de 4,5% no período entre 2019-2026.⁷² Ele tem muitas aplicações em alimentos, sucos de frutas, refrigerantes, assados, sorvete, pudim, indústrias de limpeza e mobiliário, produtos de tratamento de ar, fabricação de polímeros, adesivos e produtos farmacêuticos.⁷³ O R-(+)-limoneno é o produto natural quiral mais abundante e pode ser usado em síntese orgânica, como no caso da síntese do α-terpineol, um monoterpene de odor agradável encontrado em uma grande variedade de óleos essenciais, tais como óleo de cajuput (*Melaleuca cajuput*), óleo de pinho (*Pinus longifolia*, *P. palustris*), óleo de petitgrain (óleo das folhas de plantas cítricas) (Esquema 1). Ele tem vasta aplicação na perfumaria como constituinte de sabonetes e cosméticos, em indústrias de produtos de limpeza, como repelente de insetos,⁷⁴ desinfetante e aromatizante, em indústrias farmacêuticas, como antifúngico e anti-séptico e em indústrias de processamento de minerais, como agente de flotação.⁷⁵ Modificações no R-(+)-limoneno resulta em um álcool monoterpene, o α-terpineol, isolado de uma variedade de fontes, tais como óleo de cajuput, óleo de pinho, e óleo de

petitgrain. A adição segundo a orientação Markovnikov do ácido tricloroacético⁷⁶⁻⁷⁸ à dupla ligação, seguido de hidrólise do éster com solução de hidróxido de sódio em uma mistura metanol/água, produz o α-terpineol em 61% (Esquema 1).



Esquema 1. Síntese do α-terpineol a partir do R-(+)-limoneno

Devido ao seu aroma agradável, sabor picante, aromatizante e intensificador de sabor, o eucaliptol é um terpene com muitas aplicações no setor alimentício e é aprovado pela ANVISA e FDA para preparação de alimentos com intuito de melhorar o odor e o sabor de bolos, cremes e cremes dentais (Figura 4). Além disso, deprime a contratilidade miocárdica de uma forma dependente da concentração.⁷⁹ O eucaliptol é um constituinte natural do óleo essencial de árvores de várias espécies aromáticas como *Eucalyptus polybractea*, *Eucalyptus globulus*⁸⁰ e *Rosmarinus officinalis*.⁸¹ O óleo de eucalipto tem muitas aplicações, predominantemente como fragrâncias e produtos farmacêuticos. O eucaliptol é um monoterpene que tem esqueleto carbônico da família dos *p*-mentanos, contendo uma ponte de oxigênio que pode ser obtido por síntese via isomerização do α-terpineol.⁸² Extratos oleosos das espécies *Eucalyptus citriodora*, *E. tereticornis* e *E. globulus* são antioxidantes utilizados na medicina popular para o tratamento enfermidades como resfriado, gripe, febre, infecções brônquicas, analgésicos e anti-inflamatórios.⁸³

A cânfora (Figura 6), uma cetona da família dos monoterpenos, é conhecida desde a antiguidade e se apresenta sob a forma de dois enantiômeros. Esse produto natural ocorre na árvore *Cinnamomum camphora*, nas raízes de *Curcuma aromática*, nas folhas do alecrim (*Rosmarinus officinalis*) e sálvia (*Salvia officinalis*). A produção industrial do racemato é feita sinteticamente em quatro etapas, a partir do α-pineno, que é o principal componente da terebintina, produzida pela indústria de celulose. A cânfora possui um forte odor, tendo diversas aplicações em medicamentos para aumentar o fluxo de fluidos excretados na respiração, repelente de insetos, na culinária, aromatizante, plastificante, conservante e em cerimônias religiosas, além do uso como

reagente inicial para outras sínteses. O mercado da cânfora sintética tem um aumento previsto de 5,9% entre 2019-2027, podendo inclusive atingir US\$ 367,0 milhões.

6. Sesquiterpenos e Aromas

Nos sesquiterpenos, as variedades estruturais são maiores devido aos diversos tipos de rearranjos que ocorrem, sendo mais difícil de se localizar as unidades isoprênicas. Desta vasta classe de terpenos naturais, destacamos o (-)- β -santaleno, que é um dos componentes do óleo de sândalo, a periplanona A, que é o principal componente do feromônio sexual da barata americana fêmea (Figura 7).⁸⁴ Dentre os milhares de sesquiterpenos que existem, alguns farnesanos possuem anel heterocíclico furânico no final da cadeia, como a dendrolasina, que foi isolada pela primeira vez da formiga *Lasius (Dendrolasius) fuliginosus* Latr (Figura 7).⁸⁵ O papel biológico da dendrolasina ainda não foi definitivamente estabelecido, mas sugere-se que ela pode ser um feromônio de defesa ou alarme. Subsequentemente essa foi isolada do óleo de fúsel de batata-doce e de animais marinhos. Além disso, sua síntese é relativamente simples.⁸⁶

O óleo de vetiver é obtido das raízes da espécie tropical (*Vetiveria zizanioides*) e é utilizado em formulações medicinais, de cosméticos, perfumaria, alimentos e bebidas. Na perfumaria é usado como fixador, pois é um dos óleos mais viscosos que apresenta uma baixa taxa de volatilidade, permitindo que os princípios ativos permaneçam em contato com as células da pele por períodos mais longos. O capim-vetiver é cultivado e comercializado em diversos países e os óleos diferem em sua composição,⁸⁷ como o óleo de vetiver haitiano que tem mais de 155 componentes.⁸⁸ O sesquiterpeno (+)-isonootkateno (Figura 7) é o principal constituinte do óleo de vetiver que se caracteriza pela unidade decalina em sua estrutura, mais rearranjado em relação as unidade isoprênicas. O comércio mundial anual do óleo de vetiver foi estimado em 408,8 toneladas em 2019, com estimativa de uma expansão de 7,8% entre 2020 a 2027.⁸⁹ Outros compostos aromáticos da família dos eremofilanos podem ser extraídos da valeriana (*Valeriana*

officinalis), óleo de toranja (*Citrus paradisi*) e o cipreste nootka (*Chamaecyparis nootkatensis*).

O óleo de patchouli é extraído das folhas fermentadas do arbusto de patchouli que são nativos do Sul da Ásia (*Pogostemon patchouli* ou *Pogostemon cablin*) por diversos métodos: extração com solventes, hidrodestilação ou hidrodestilação promovida por micro-ondas,⁹⁰ e têm sido utilizados por séculos na perfumaria.^{91,92} Esse óleo tem um grande valor comercial, pois é muito utilizado em pelos perfumistas devido sua fragrância amadeirada agradável e fixadora do óleo essencial na pele, sendo muito apreciado pelos homens. Ele também pode ser misturado com muitos outros óleos essenciais, adicionando assim propriedades especiais terrosas à mistura. Em termos de bioatividades, o óleo de patchouli tem propriedades antidepressiva, anti-séptica, antifúngica e anti-inflamatória. Os componentes responsáveis pelo aroma estão numa combinação de muitos compostos da família dos cicloguaianos, como (-)-patchoulol e (-)- β -patchoulene. O (-)-patchoulol confere ao óleo natural uma nota aromática terrosa que se assemelha ao aroma da cânfora. Porém, seu enantiômero (+)-patchoulol produzido sinteticamente tem aroma fraco que não se assemelha ao óleo natural (Figura 7). O óleo essencial de patchouli possui muitos sesquiterpenos em sua composição, mas o principal é (-)-patchoulol (28-32%). A biossíntese do (-)-patchoulol começa com o farnesil-difosfato que é transformado no cátion humulil que, então, se transforma no sesquiterpeno guaiol (Figura 7). A partir deste forma-se o sesquiterpeno tricíclico (-)-patchoulol, composto majoritário no óleo essencial desta espécie.⁹³

7. Óleo Essencial de Sassafrás e a Produção do Safrol

Nem todo óleo essencial comercialmente importante tem sua composição baseada em mono ou sesquiterpenos. O óleo de sassafrás, que é o nome genérico dado aos óleos essenciais em que o safrol é o principal produto natural, é um bom exemplo (Figura 8). O safrol têm ampla aplicação na indústria química como precursor sintético de butóxido

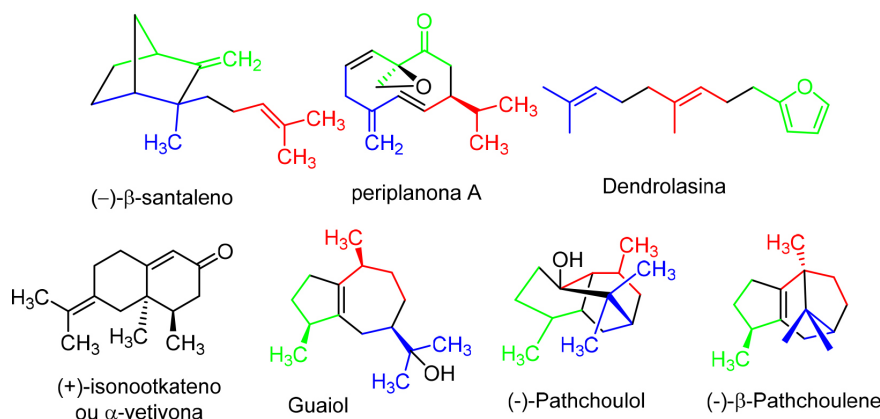
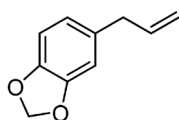


Figura 7. Importantes sesquiterpenos

de piperonila, piperonal e drogas como tadalafil, cinoxacina e levodopa.⁹⁴ A distribuição do safrol é de natureza diversa entre diferentes espécies de plantas e seus vários tecidos (casca, madeira, folhas e outras partes aéreas), com uma grande variação em sua abundância, cerca de 95%. As espécies das famílias Lauraceae, Piperaceae e Aristolochiaceae foram relatadas como possuidoras de maior conteúdo de safrol em seus óleos essenciais. Seu aroma suave é parecido com uma “confeitaria”, sendo abundante na natureza entre diversos gêneros de plantas, como *Sassafras*, *Ocotea*, *Cinnamomum*, *Myristica* e *Piper*. A árvore canela-de-sassafrás (*Sassafras albidum*), nativa do leste dos EUA, é uma fonte comercial bem conhecida de safrol, pois contém cerca de 85% de safrol como o principal constituinte do óleo essencial, extraído principalmente de sua casca. Ele está presente em 90,3% do óleo extraído da folha do *Cinnamomum parthenoxylon*.⁹⁵ No Brasil, esse óleo pode ser obtido da planta *Ocotea pretiosa* Benth, que produz um óleo rico em safrol (71-92%). O Brasil já chegou a produzir 1.500 t/ano desse óleo, porém atualmente se tornou importador devido à exploração predatória por mais de um século para outros países, que transformaram o safrol em outros produtos valiosos da química fina, essencialmente piperonal e butóxido de piperonila, eugenol, vanilina e muitos outros.⁹⁶ Atualmente, a principal fonte do safrol no Brasil é a pimenta longa *Piper hispidinervium* com conteúdo entre 83-93%.⁹⁷ Como o safrol é um produto natural abundante, ele foi utilizado em muitas sínteses orgânicas para a produção de novos compostos bioativos, mas também é o precursor sintético da droga ilícita Ecstasy (3,4-metilenodioximetamfetamina). Também é muito usado como matéria-prima biodegradável na indústria de fragrâncias, alimentícias, bebidas alcoólicas, refrigerantes, cosméticos, agroquímicos, produtos de limpeza e inseticidas. Na indústria de alimentos serve como agente aromatizante em cerveja, carne e refrigerantes.⁹⁸⁻¹⁰³



Safrol
classe dos fenilpropanóides

Figura 8. Estrutura do principal componente do óleo essencial sassafrás

8. Mirra, Incenso, Perfumaria e Defesa das Plantas

As notas amadeiradas e balsâmicas que são produzidas pelas plantas são geralmente compostos químicos usados para sua defesa. Nas plantas, as exsudações naturais (resinas) são como um mecanismo de defesa contra o estresse causado por injúrias físicas ou ataque de patógenos, formando uma barreira protetora, tanto física quanto química, contribuindo assim para evitar a entrada de, principalmente, fungos e bactérias. As plantas também podem ser estimuladas a

produzir, geralmente aplicando estresses abióticos e/ou bióticos nessas plantas, mas de um modo bem planejado e dimensionado, com fins comerciais. Inicialmente são produzidos pelo vegetal sob a forma de um líquido espesso, mas ao perderem os seus componentes mais voláteis (óleos essenciais) por evaporação ou destilação, deixam um resíduo sólido pouco duro (a resina), insolúvel em água, mas solúvel em álcool e em hidrocarbonetos, que com o tempo, devido à oxidação e polimerização de alguns dos seus componentes, vai se tornando mais duro e insolúvel.¹⁰⁴

Essas gomas de exsudato têm sido usadas há séculos, em uma variedade de campos devido à sua capacidade de serem hidratadas em água quente ou fria, seja por formação de um gel ou sistemas de emulsão estabilizadora. Existem vários tipos de exsudatos, como resinas, gomas, óleos e lacas que são amplamente extraídos para usos industriais para emulsificação, espessamento e estabilização de formulações de alimentos, produtos farmacêuticos, cosméticos e têxteis. As gomas arábica (*Acacia Senegal* e *Acacia seyal*),¹⁰⁵ tragacanta (*Astragalus gummifer*, *Astragalus gossypinus*, *Astragalus microcephalus*),¹⁰⁶ karaya (*Sterculia urens* L.)^{107,108} e guar (*Cyamopsis tetragonolobus*)¹⁰⁹ são alguns exemplos conhecidos e seguros para consumo humano, com base em uma longa história e estudos toxicológicos.

Nem todo exsudato resinoso de plantas tem uma parte aromática, pois a maioria tem em sua composição misturas de polissacarídeos. Por exemplo, a mirra é uma secreção da árvore *Commiphora abyssinica* e *Commiphora myrrha* coletada se fazendo incisões na casca das árvores, causando a exsudação de uma resina amarelada, que serve para selar a lesão e que quando exposta seca por polimerização catalisada pelo ar, endurece e torna-se um sólido vítreo marrom-avermelhado. Outros tipos de óleos de mirra, com composições diferentes são obtidas de outras espécies. Como via de defesa, a secreção contém uma série de substâncias químicas voláteis, como o sesquiterpenoide que tem propriedades antibacterianas e antifúngicas. Essa goma exsudada é obtida das árvores de certas espécies *Commiphora* (*commiphora opobalsamum*, *Commiphora habessinica*) da família Burseraceae para uso como remédio (feridas e inchaço), curativo, rituais de saúde e purificação, desde os tempos bíblicos. Essas árvores são nativas do nordeste da África e da Península Arábica. A Somália é a maior produtor dessa goma para uso em medicamentos tradicionais e o incenso aromático.¹¹⁰ A mirra consiste de uma mistura de uma goma e um óleo volátil, que é solúvel em água e em álcool. Os compostos responsáveis pela aparência resinosa são polissacarídeos e proteínas, enquanto o óleo volátil é composto por esteroides, esteróis e terpenos. O odor característico da mirra é oriundo diversos furano sesquiterpenos voláteis.¹¹¹

As composições químicas dos óleos das espécies do gênero *Commiphora* começaram a ser investigados no início do século 20 e muito produtos, a partir de então, foram isolados. Dependendo da espécie há variações nas

composições dos óleos, que variam de monoterpênicos, sesquiterpênicos e esteroides. A espécie *Commiphora myrrha* tem diversos terpenos em sua composição que confere suas propriedades em proporções variadas.¹¹² Na Figura 9 encontram-se alguns exemplos de sesquiterpênicos furânicos que foram obtidos dessa espécie dentre muitos outros terpenos.¹¹³

Algumas substâncias contêm apenas parte das unidades isoprênicas em combinação com esqueletos carbônicos vindo de outras rotas biossintéticas, como as vitaminas, furocumarinas, alcaloides, rotenoides e compostos fenólicos (Figura 10). Também há casos onde proteínas são modificadas ligando cadeias de isopreno nos resíduos de cisteína, aumentando sua lipofilicidade. Os fragmentos intermediários de terpenos C5 e C10 são unidades únicas que estão disponíveis para muitas biossínteses de terpenoides, também referidos como “meroterpenoides”. A Figura 10 destaca as vitaminas K, onde a cadeia lateral é isoprênica e o núcleo uma benzoquinona. O lapachol também apresenta uma cadeia isoprênica e os tocoferóis, constituídos de uma cadeia diterpênica saturada ligada a um anel aromático fenólico. A vitamina E ou α -tocoferol é o mais importante membro desta família. Recentemente, avanços significativos foram feitos em relação a compreensão da sua biossíntese, transporte e função fisiológica em plantas.¹¹⁴ De modo geral, são envolvidos na proteção de componentes insaturados dos tecidos, contra oxidação, ou seja, funciona como um agente antioxidante, na proteção contra o estresse oxidativo da célula, sendo assim, essenciais para o desenvolvimento das plantas e na contribuição ao fornecer respostas mais adequadas a uma série de estresses ambientais. Embora a elucidação da biossíntese e outros aspectos tenham sido amplamente estudadas em folhas, sua ocorrência e função

em tecidos subterrâneos, como raízes e nódulos, são pouco compreendidas. Entretanto, já se sabe que os nódulos de plantas de leguminosas apresentaram maiores concentrações de α -tocoferol do que as raízes, mas menores do que as folhas. Também foi verificado que o conteúdo de α -tocoferol aumenta com a escassez de água em nódulos, raízes e folhas de soja e alfafa.¹¹⁵

9. Mecanismo Proposto para a Biossíntese dos Terpenos

A biossíntese é a área que estuda a formação de substâncias químicas nos organismos vivos através do uso catalisadores enzimáticos. Estes catalisadores são proteínas globulares que contêm cavidades que aproximam seletivamente as espécies reagentes e, portanto, reduz a energia de ativação. Muitas enzimas utilizam pequenas moléculas chamadas de cofatores como reagentes ou como fonte de energia. Três cofatores são particularmente importantes na biossíntese de terpenos: o trifosfato de adenosina (ATP) cuja função tri-éster tem alta energia, fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NADP) que pode ser reduzido ao NADPH com um ânion hidreto (H^-) e acetilcoenzima A.¹¹⁶

A origem biossintética dos terpenos pode ser explicada por dois caminhos diferentes e independentes.¹¹⁷ Na rota mais antiga (1958)¹¹⁸ a cascata biossintética ocorre via ácido mevalônico¹¹⁹ e a rota mais recente pela via fosfato de desoxixilulose.^{120,121} Ambas vias fornecem as unidades de isopreno para a biossíntese dos terpenos e terpenoides. Muitos organismos são capazes de usar essas vias simultaneamente em diversos compartimentos, como

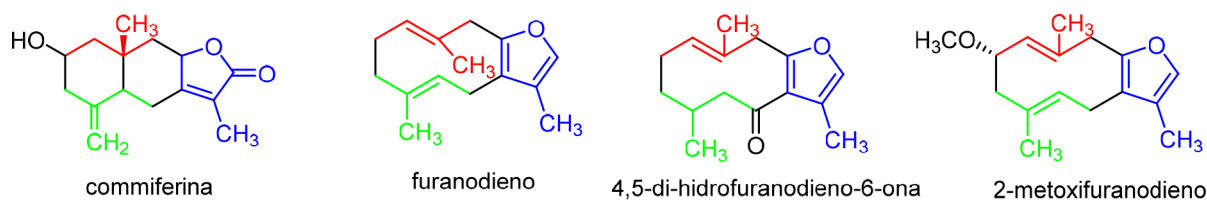


Figura 9. Alguns sesquiterpenos presentes em *Commiphora myrrha*

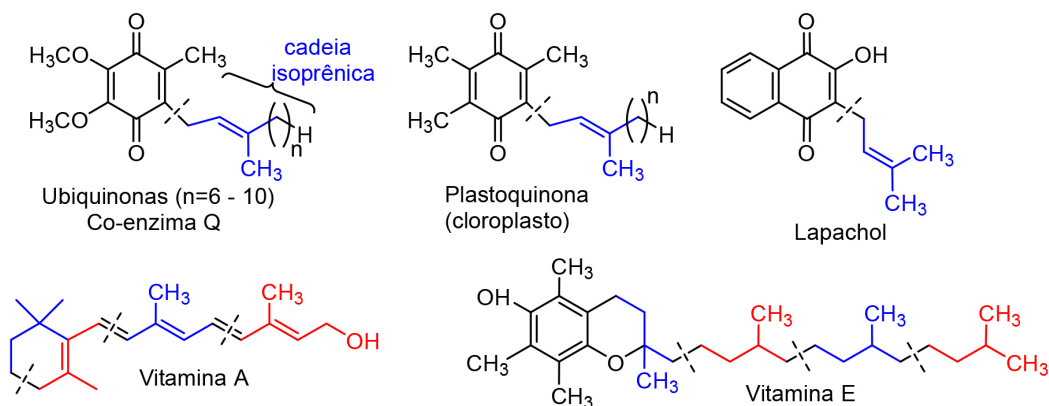


Figura 10. Exemplos de meroterpenoides

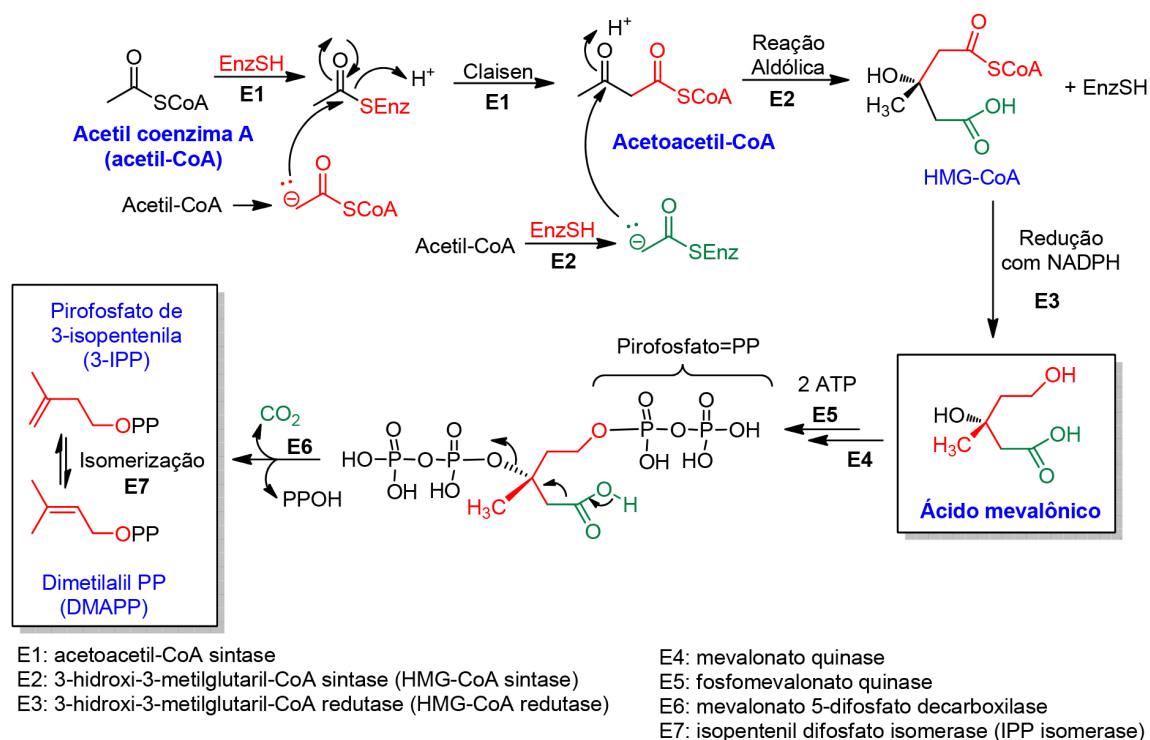
citossol, retículo endoplasmático e nos peroxissomos.¹²²O ácido mevalônico é biossintetizado pela condensação de três moléculas de acetoacetil coenzima A (acetil-CoA). Até este ponto, o mecanismo é o mesmo para a formação dos lipídios, que tem números pares de carbonos na cadeia. Inicialmente, duas moléculas acetil-CoA se combinam via condensação de Claisen formando o acetoacetil-CoA. Em seguida, uma terceira unidade de acetil-CoA, ligada a enzima por um grupo cisteína, é incorporada por meio de uma adição de aldol, fornecendo o éster de cadeia ramificada β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA (HMG-CoA), que então, é convertido em ácido mevalônico através de uma redução catalisada por HMG-CoA redutase. O ácido mevalônico é fosforilado e descarboxilado para gerar o pirofosfato 3-isopentenila (3-IPP) que pode ser isomerizado enzimaticamente em pirofosfato de prenila (Esquema 2). Esses são os dois principais blocos de construção da família dos terpenoides.¹²³

A rota biossintética via ácido mevalônico é usada pela grande maioria dos organismos que biossintetizam terpenoides, mas algumas espécies têm rota biossintética que não envolve o ácido mevalônico. A formação da ligação C-C entre o pirofosfato de isopentenila e pirofosfato de prenila pode ocorrer, pois o pirofosfato de 3-isopentenila pode estar em equilíbrio com o pirofosfato de 2-isopentenila. O encadeamento destas duas unidades pode se dar através de dois possíveis mecanismos diferentes (Esquema 3). É por essas rotas que se originam todos os monoterpênicos que levaram a essa grande família de terpenos. O pirofosfato de 3-isopentenila é desprotonado pela base com ativação enzimática deslocando o pirofosfato do pirofosfato prenila,

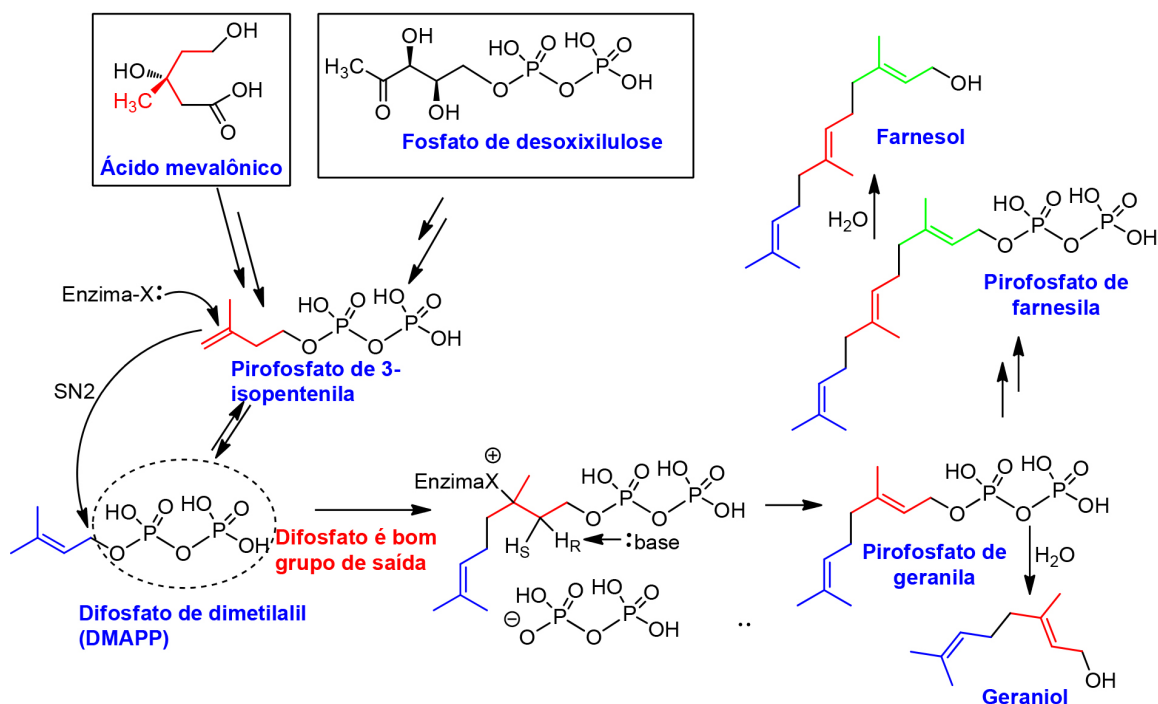
resultando no pirofosfato de geranila que leva ao geraniol e ao farnesol.¹¹⁷⁻¹¹⁹

A outra rota envolve a ionização sincronizada do pirofosfato do prenila formando um cátion alílico que sofre adição por pirofosfato de isopentenila no carbono menos impedido sob catalise básica, formando o pirofosfato de geranila, que pode produzir uma série de monoterpênicos ou ainda servir de substrato para um novo encadeamento gerando uma unidade pirofosfato de farnesila (C-15) (Esquema 4). Esta por sua vez, pode hidrolisar ou ciclizar de diversas maneiras produzindo uma nova série de sesquiterpenos. Essa proposta mecanística foi comprovada ser a mais adequada através de experimentos de incubação com o fosfato de isopentenila fluorado na posição 2. O isômero fosfato R-2F-isoprenila liga-se irreversivelmente na enzima e reduz sua atividade, mostrando que este deve ser o caminho.^{117,120,121}

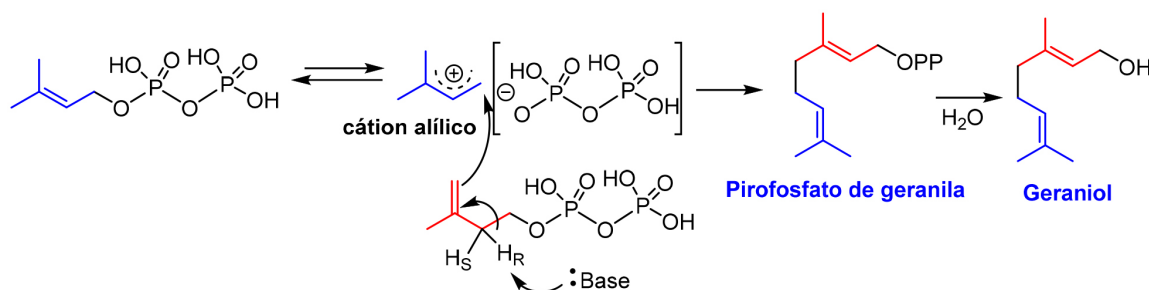
A grande variedade de monoterpênicos pode ser explicada devido à facilidade de formação de vários tipos de esqueletos carbônicos derivados das ciclizações e subsequente reação com água, perda de próton ou rearranjo de Wagner-Meerwein (Esquema 5). As reações de ciclização ampliam a diversidade dos compostos contendo um monocíclico ou um sistema bicíclico. Essas ciclizações só são possíveis a partir difosfato de nerila que tem a estereoquímica Z da ligação dupla favorável para a formação de um carbocátion com o esqueleto de mentano. As famílias de compostos gerados por estas rotas biossintéticas são conhecidas pelos nomes dos esqueletos básicos. A seguir encontram-se alguns dos principais esqueletos terpênicos gerados a partir dos pirofosfatos de geranila e nerila.¹¹⁷⁻¹²¹



Esquema 2. Rota biossintética via ácido mevalônico



Esquema 3. Rota biossintética resumida para dois monoterpenos via ácido mevalônico

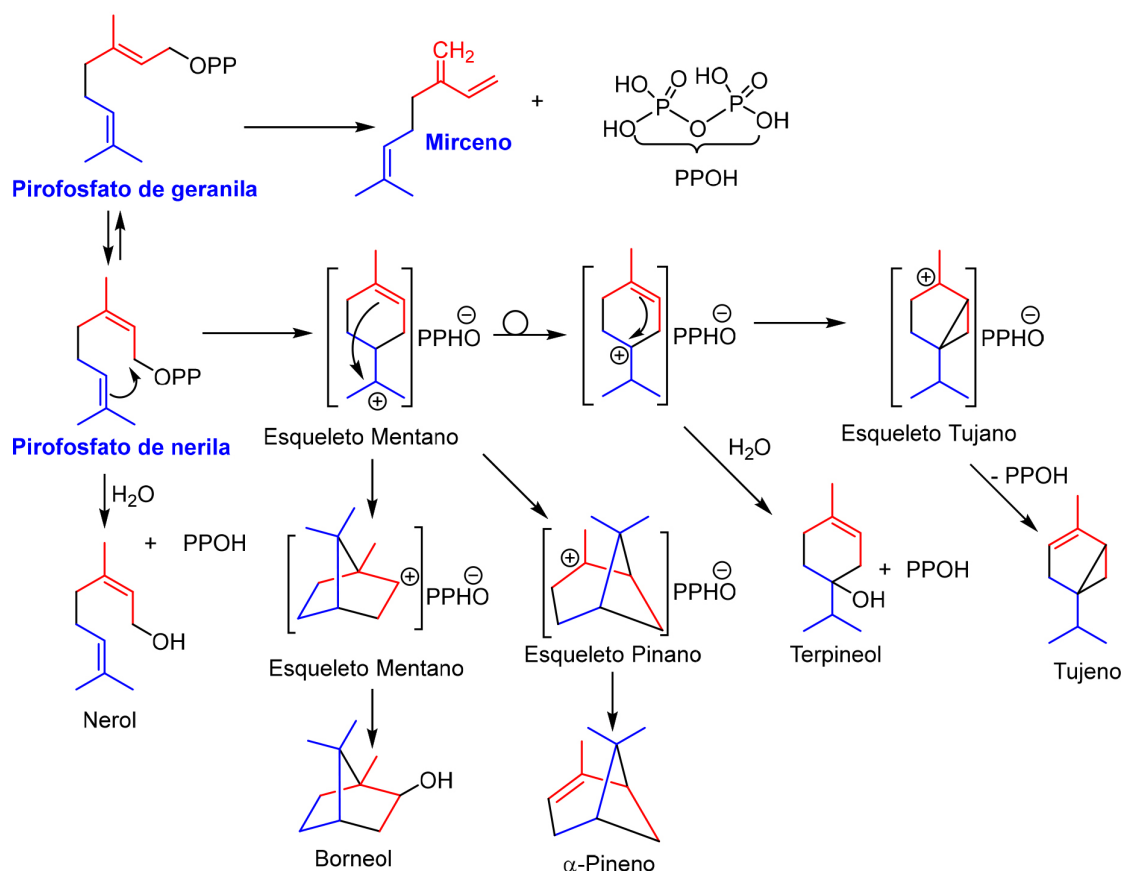


Esquema 4. Rota biossintética envolvendo a formação de um cátion alílico isoprênico

A volatilidade dos monoterpenos é universal entre as plantas e pode ser perceptível nos aromas da floresta. Entretanto, algumas plantas emitem o gás isopreno (C5) em grande quantidade na biosfera, ao longo das estações do ano, que afeta a química da atmosfera. Esse composto é produzido pelo mesmo mecanismo de biossíntese dos terpenos. O efeito do isopreno na atmosfera é positivo, pois reage muito rapidamente com os radicais hidroxila na atmosfera, formando hidropéroxidos que podem aumentar a formação de ozônio. Além disso, as plantas que emitem isopreno são mais capazes de tolerar estresses como altas e baixas temperaturas,² além de que, alguns fatores abióticos podem levar ao aumento da emissão desta substância, como rápido aquecimento das folhas induzido pela luz solar, poluição atmosférica, como o ozônio e esses desencadeiam o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio que levará a sinalização, via óxido nítrico, promovendo diferentes respostas, sendo uma delas a indução de hormônios vegetais (ácidos jasmônico, salicílico e algumas vezes o etileno), sendo que esses hormônios e os compostos sinalizadores desencadeiam de forma direta ou

indireta a biossíntese de voláteis.^{2,8} Há indicações de que a capacidade de emissão de isopreno evoluiu muitas vezes nas plantas, provavelmente como um mecanismo para lidar com manchas de calor. As espécies capazes de emitir isopreno ou monoterpenos tendem a emitir um ou outro e este padrão muda dependendo do desenvolvimento da folha, ataque por patógenos, fermentos e fatores de estresse abiótico.^{124,125}

Os sesquiterpenos são formados biossinteticamente a partir de três unidades de isopreno ou são sintetizados industrialmente a partir de matérias-primas de monoterpenos abundantes. São compostos bioativos presentes em diversas plantas medicinais, com diversas propriedades biológicas. Para a formação dos sesquiterpenos é necessário a adição de mais uma unidade de pirofosfato de isopentenila (C5-OPP) a partir pirofosfato geranila (C10-OPP). Esta é a extensão da rota dos monoterpenos levando a uma cadeia maior pelo mesmo mecanismo de elongação. O precursor fundamental para a biossíntese dos sesquiterpeno é o pirofosfato de *trans-trans*-farnesila (Esquema 6). A partir desse intermediário se dá a formação de sesquiterpenos lineares e cíclicos e devido ao aumento da cadeia e da ligação dupla adicional,

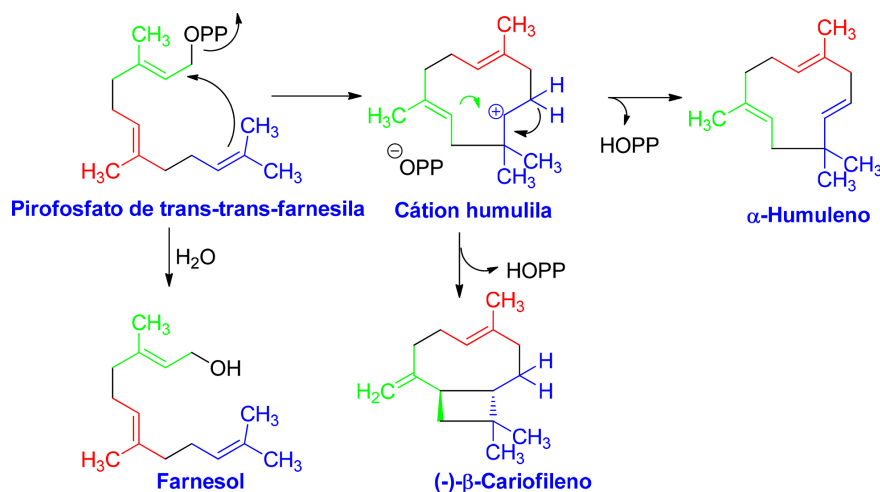


Esquema 5. Rotas biossintéticas para alguns monoterpênos

o número e modos de ciclização possíveis também aumenta proporcionalmente, levando a compostos com estruturas mono-, bi- e tri-cíclicas. Na rota mais simples, a ionização inicial do pirofosfato ocorre sem a necessidade de isomerização da ligação dupla do resíduo farnesila. A ciclização deste intermediário leva ao cátion humulila, gerando substâncias da série dos humulenos e outros derivados (cariofilenos, epóxidos, diepóxidos, humulenol, humulol e humuladienona). No Esquema 6 foram destacados dois sesquiterpenos: o (-)-*trans*-cariofileno e o α-humuleno. O (-)-*trans*-cariofileno tem um sabor aromático fraco com tons de ameixa e, devido a isso, é utilizado comercialmente como um aditivo alimentar e em cosméticos. É encontrado em muitas plantas e nos óleos de cravo-da-Índia (*Syzygium aromaticum* com cerca de 20% de cariofileno),¹²⁶ canela (*Cinnamomum zeylanicum*),¹²⁷ copaíba,¹²⁸ erva-baleeira (*Varronia curassavica* Jacq.),¹²⁹ gengibre (*Zingiber officinale* Rosco com 26,9% de β-cariofileno, e 19,6% de α-humuleno)¹³⁰ e de cânhamo (*Cannabis sativa*).¹³¹ Ele contribui para o sabor da pimenta-do-reino (*Piper nigrum* L. com 13,2% de cariofileno e 1,6% de α-humuleno),¹³² orégano (*Origanum vulgare* L.),¹³³ alecrim (*Lippia graveolens*)¹³⁴ e lúpulo (*Humulus lupulus*).¹³⁵ Normalmente, o α-humuleno ocorre em menor proporção junto com o cariofileno nas mesmas plantas, mas no lúpulo ele é o responsável pelo aroma das cervejas. Esses dois sesquiterpenos estão presentes em vários óleos essenciais e têm diversificadas atividades

biológicas, principalmente no que diz respeito às atividades anti-inflamatórias. O óleo essencial de *Cordia verbenácea* tem esses sesquiterpenos que tem pronunciados efeitos anti-inflamatórios por administração oral que provavelmente estão relacionadas a inibição da ativação e/ou liberação de diferentes mediadores inflamatórios.¹³⁶

As rotas biossintéticas que são iniciadas por solvólise, assistida por enzimas específicas, do grupo pirofosfato, podem ser seguidas de diversas outras rotas de ciclização. Dentre as diversas alternativas de ciclização do intermediário *trans-trans*-farnesila, há uma rota em que inicialmente envolve a isomerização do pirofosfato de *trans-trans*-farnesila no pirofosfato de *cis,trans*-farnesila. A ciclização desse novo intermediário pelo deslocamento nucleofílico do difosfato pela olefina do meio da cadeia leva ao cátion bisabolil, que posteriormente forma vários outros sesquiterpenos que são essencialmente variantes dos monoterpênos, mas menos voláteis (Esquema 7). Os sesquiterpenos mais simples a partir do cátion bisabolil são o α-bisabolol, produzido por reação do com água, e os α-, β-, e γ-bisabolenos por perda de um próton. O α-bisabolol pode ser extraído originalmente de um óleo essencial das flores da camomila (*Matricaria recutita*, 50-90%), do tronco da árvore Candeia (*Eremanthus erythropappus*, 80%) e diversas outras plantas, mas também pode ser obtido por síntese orgânica ou processo biotecnológico. Esse sesquiterpeno é usado como ingrediente em formulações dermatológicas e cosméticas,

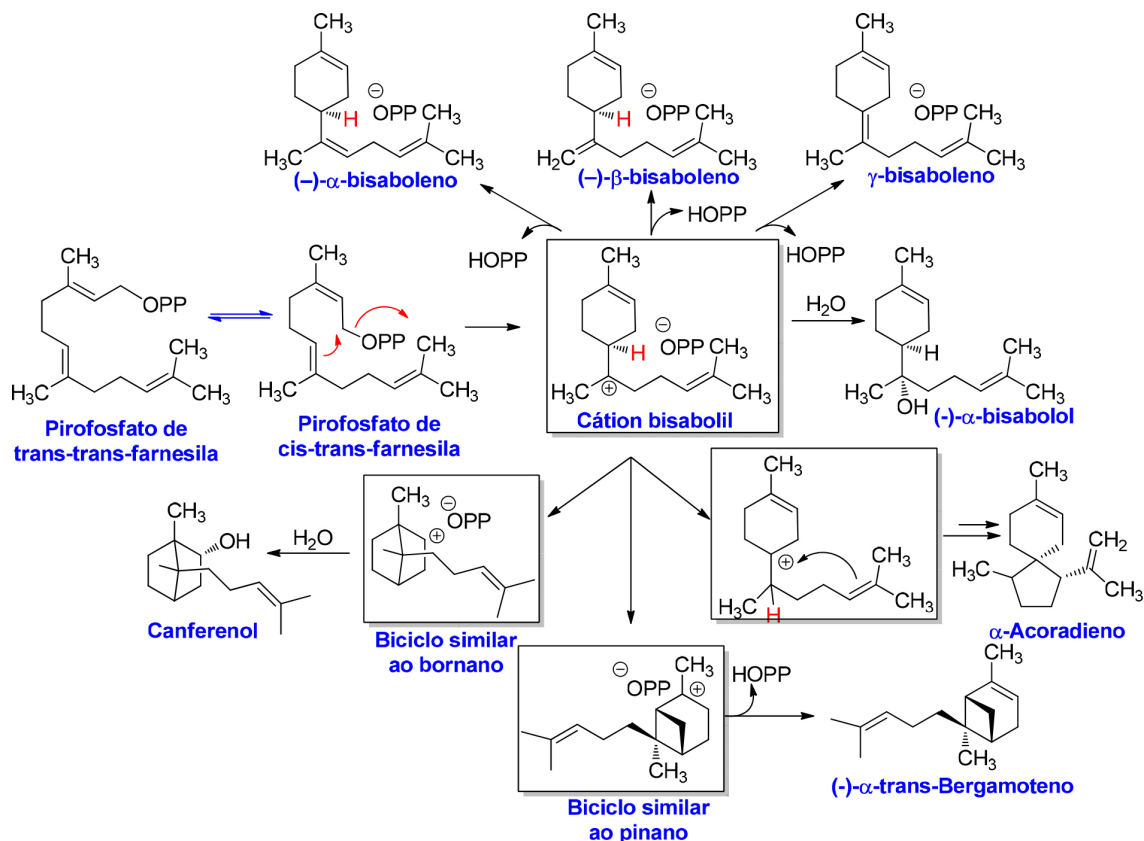


Esquema 6. Rota biossintética para sesquiterpenos monocíclicos

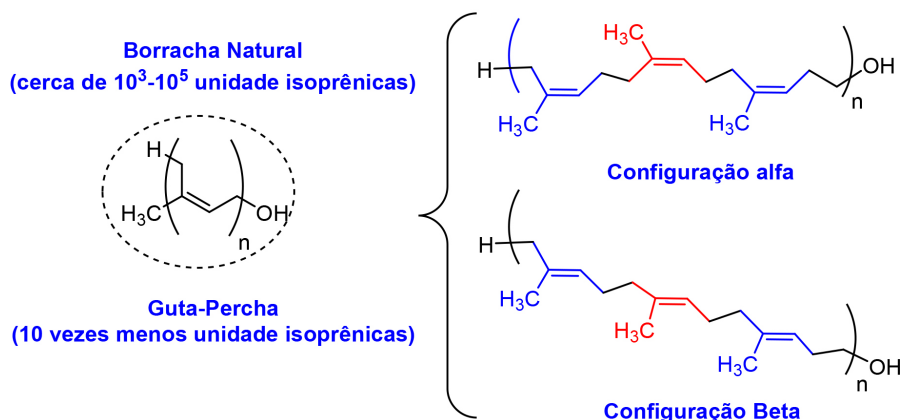
como cremes pós-barba, loções para as mãos e corpo, desodorantes, fragrâncias finas, água de colônia, xampus, batons, *spray* de cabelo, detergentes, produtos de proteção solar, produtos de limpeza, produtos para bebês e cremes esportivos devido a sua baixa toxicidade.^{137,138} Além disso, apresentam aplicações biológicas como antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante e analgésica.¹³⁹ A ciclização para sesquiterpenos bicíclicos envolve o ataque nucleofílico da ligação dupla do anel ao cátion bisabolil levando a outros dois cátions. No Esquema 7 estão destacados dois importantes sesquiterpenos oriundos desses dois esqueletos:

canferenol e (-)- α -bergamoteno, respectivamente. O canferenol é um sesquiterpeno raro na natureza, mas que pode ser encontrado nas folhas e galhos de *Acrtopappus micropappus*. O α -bergamoteno está presente nos óleos essenciais de uma grande variedade de plantas, como limão e bergamota (tangerina) (*Citrus bergamia* Risso). Ele também pode ser encontrado nos componentes voláteis das flores frescas de *Robinia Pseudoacacia* L. em 8,9%.^{140,141}

A biossíntese dos diterpenos se inicia com a incorporação de mais uma unidade isoprênica ao pirofosfato de farnesila, levando ao pirofosfato de *trans, trans*-geranil-geranila



Esquema 7. Rotas biossintéticas para alguns sesquiterpenos



Esquema 8. Estruturas da Borracha natural e Guta-Percha

(C-20-OPP). Este pode levar a uma grande quantidade de terpenos com anéis bicíclicos e triciclos, principalmente nos sistemas biciclo *trans*-decalina. Para a biossíntese dos triterpenos o caminho metabólico toma um caminho diferente. Ao invés de ir incorporando unidades isoprênicas (C-5) até chegar a 30 carbonos, duas unidades de pirosofato de farnesila se unem cauda-cauda para formar o esqualeno. Esta substância foi isolada em 1920 do óleo de fígado de tubarão e, demonstrou-se como intermediário-chave na biossíntese de triterpenos e esteroides. Estes terpenos não são voláteis e não tem uso em perfumaria, mas apresentam uma ampla diversidade de atividades biológicas.¹⁴⁰

10. Poli-Isoprenoides: Látex e Guta-Percha

Dentre os diversos derivados isoprênicos com grande importância econômica podemos destacar os poli-isoprenoides látex e guta-percha. A fonte comercial do látex da borracha é a árvore *Hevea brasiliensis* e da guta-percha a *Palagium gutta* e *Parthenium argentatum*. O látex é acumulado em estruturas anatômicas especializadas, como laticíferos (células produtoras de látex).⁸ Esses polímeros têm diferenças significativas no peso molecular e conseqüentemente nas suas aplicações. As propriedades físicas desses materiais poliméricos são resultantes das ligações de Van Der Waals entre as cadeias individuais. Na natureza, esses poli-isoprenoides ficam numa configuração *alfa*, mas sob aquecimento se transformam em um produto de configuração *beta*, com cristalinidade diferente (Esquema 8).¹⁴²

A história da guta-percha remonta ao uso pelos chineses e malaios antes desse material chegar ao ocidente, levada por viajantes. A forma *beta* da guta-percha apresenta melhor estabilidade, dureza e viscosidade reduzida. O fato é que rapidamente se verificou sua importância para a fabricação de rolhas, cabos de facas, bengalas, joias, bolas de golfe, isolantes, cimentos, fio, instrumentos cirúrgicos, roupas, tubos e navios. Além disso, tem sido empregada em odontologia como material restaurador e em preenchimentos endodônticos. Cabe ressaltar que, a borracha é um produto sintético obtido a partir do látex pelo processo Goodyear

(ou vulcanização) que envolve a formação de ligações cruzadas das unidades isoprênicas com enxofre (pontes de dissulfeto).^{143,144}

11. Considerações Finais

Este artigo faz parte de uma série de trabalhos que foram aceitos, mas ainda não publicados, na Revista Virtual de Química. O artigo demonstra que a química existente na área da perfumaria é um campo extremamente extenso. Foi abordado as principais características e aspectos biossintéticos para a obtenção dos terpenos, componentes majoritários das fragrâncias, mais especificamente, os monoterpênicos e sesquiterpênicos naturais, que representam o maior grupo de entidades químicas que combinados com fenóis aromáticos, óxidos, éteres, álcoois, ésteres, aldeídos e cetonas determinam o aroma e odor característicos das plantas. Além disso, foi abordado como a classe dos monoterpênicos e sesquiterpênicos naturais, contribuíram para esse campo do setor industrial/comercial. Os terpenos mais relevantes são aqueles voláteis, que apresentam odor agradável, encontrados principalmente nos óleos essenciais.

Com o avanço da química orgânica sintética, apesar de não serem abordados neste artigo, foram preparados centenas de compostos que também são empregados em uma variedade de produtos adaptados da natureza, com intuito de transmitir sabores e aromas agradáveis. Apesar de muitos acreditarem que somente os produtos naturais devessem ser usados na indústria de cosméticos, há muitas sínteses que salvaram plantas e animais da extinção, o que demonstra a grande importância dessa área.

Referências Bibliográficas

1. Classen, C.; Howes, D.; Synnott, A.; *The cultural history of smell*, Ed. Routledge: Londres, 1994.
2. Loreto, F., Schnitzler, J. P.; Abiotic stresses and induced BVOCs. *Trends in Plant Science* **2010**, *15*, 154. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

3. Lenochová, P.; Vohnoutová, P.; Roberts, S. C.; Oberzaucher, E.; Grammer, K.; Havlíček, J.; Psychology of fragrance use: perception of individual odor and perfume blends reveals a mechanism for idiosyncratic effects on fragrance choice. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e33810. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
4. Craveiro, A. A.; Queiroz, D. C.; Óleos Essenciais e a Química Fina. *Quím. Nova* **1993**, *16*, 224. [[Crossref](#)]
5. Bauer, K.; Garbe, D.; Surburg, H.; *Common Fragrance and Flavor Materials: Preparation, Properties and Uses*, 2a. ed., VCH Verlagsgesellschaft mbH: Weinheim, 1990.
6. Masango, P.; Cleaner production of essential oils by steam distillation. *Journal of Cleaner Production* **2005**, *13*, 833. [[Crossref](#)]
7. Maekawa, K.; Kodama, M.; Kushii, M.; Mitamura, M.; Essential Oils of Some Orange Peels. *Agricultural and Biological Chemistry* **1967**, *31*, 373. [[Crossref](#)]
8. Taiz, L.; Zeiger, E.; Møller I. M., Murphy A.; *Fisiologia e Desenvolvimento Vegetal*, 6a. ed., Artmed: Porto Alegre, 2017.
9. Raut, J. S.; Karuppaiyil, S. M.; A status review on the medicinal properties of essential oils. *Industrial Crops and Products* **2014**, *62*, 250. [[Crossref](#)]
10. Essential Oils Market Size, Share & Trends Analysis Report 2020-2027. Report ID: 978-1-68038-549-6. Disponível em: <<https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/essential-oils-market>>. Acesso em: 30 junho 2021.
11. Dias, S. M.; Silva, R. R.; Perfumes: uma Química inesquecível. *Química Nova na Escola* **1996**, *3*. [[Link](#)]
12. Sítio da ANVISA. Nota Técnica nº 05/2021/SEI/CCOSM/GHCOS/DIRE3/ANVISA; Esclarecimentos sobre a descrição de Ingredientes em Português na Rotulagem de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sectorregulado/regularizacao/cosmeticos/notas-tecnicas/sei_anvisa-1306482-nota-tecnica-lingua-portuguesa.pdf/view>. Acesso em: 30 junho 2021.
13. Frey, C.; Em *Natural Flavors and Fragrances: Chemistry, Analysis, and Production*; Frey, C.; Rouseff, R., eds.; American Chemical Society, Oxford University Press, 2005, cap. 1. [[Crossref](#)]
14. Fidelis, C. H. V.; Sampaio, P. T. B.; Krainovic, P. M.; Augusto, F., Barata, E. S.; Correlation between maturity of tree and GC×GC–qMS chemical profiles of essential oil from leaves of Aniba rosaeodora Ducke. *Microchemical Journal* **2013**, *109*, 73. [[Crossref](#)]
15. Christianson, D. W.; Structural and chemical biology of terpenoid cyclases. *Chemical Reviews* **2017**, *117*, 11570. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Chen, Q.; Li, J.; Ma, Y.; Yuan, W.; Zhang, P.; Wang, G.; Occurrence and Biosynthesis of Plant Sesterterpenes (C25), A New Addition to Terpene Diversity. *Plant Communications* **2021**, 100184. [[Crossref](#)]
17. Kirby, J.; Keasling, J. D.; Biosynthesis of Plant Isoprenoids: Perspectives for Microbial Engineering. *Annual Review of Plant Biology* **2009**, *60*, 335. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Toffolatti, S. L.; Maddalena, G.; Passera, A.; Casati, P.; Bianco, P. A.; Quaglino, F.; Em *Biocontrol Agents and Secondary Metabolites Applications and Immunization for Plant Growth and Protection*; Jogaiah, S., ed.; Woodhead Publishing: Duxford, 2021, cap. 16. [[Crossref](#)]
19. Cho, K. S.; Lim, Y.-R.; Lee, K.; Lee, J.; Lee, J. H.; Lee, I.-S.; Terpenes from Forests and Human Health. *Toxicological Research* **2017**, *33*, 97. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Li, Y.; Fabiano-Tixier, A.-S.; Chemat, F.; Em *Essential Oils as Reagents in Green Chemistry*, SpringerBriefs in Molecular Science. Springer, Cham., 2014. [[Crossref](#)]
21. Tetali, S. D.; Terpenes and isoprenoids: a wealth of compounds for global use. *Planta* **2019**, *249*, 1. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Mewalal, R.; Rai, D. K.; Kainer, D.; Chen, F.; Külheim, C.; Peter, G. F.; Tuskan, G. A.; Plant-Derived Terpenes: A Feedstock for Specialty Biofuels. *Trends in Biotechnology* **2017**, *35*, 227. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Meylemans, H. A.; Quintana, R. L.; Harvey, B. G.; Efficient conversion of pure and mixed terpene feedstocks to high density fuels. *Fuel* **2012**, *97*, 560. [[Crossref](#)]
24. Heras B. D. L.; Rodriguez B.; Bosca L.; Villar A. M.; Terpenoids: sources, structure elucidation and therapeutic potential in inflammation. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2003**, *3*, 171. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Wang, G.; Tang, W.; Bidigare, R. R.; Em *Natural Products*; Zhang, L.; Demain, A. L., eds.; Humana Press: Totowa, 2005. [[Crossref](#)]
26. Santos, M. R. V.; Moreira, F. V.; Fraga, B. P.; de Souza, D. P.; Bonjardim, L. R.; Quintans-Junior, L. J.; Cardiovascular effects of monoterpenes: a review. *Revista Brasileira de Farmacognosia* **2011**, *21*, 764. [[Crossref](#)]
27. Bicchi, C.; Chaintreau, A.; Joulain, D.; Identification of flavour and fragrance constituents. *Flavour and Fragrance Journal* **2018**, *33*, 201. [[Crossref](#)]
28. Durello, R. S.; Silva, L. M.; Bogusz Jr., S.; Química do Lúpulo. *Química Nova* **2019**, *42*, 900. [[Crossref](#)]
29. Notas é o termo que se utiliza para mostrar a composição principal do perfume.
30. Sell, C. S.; *Fundamentals of Fragrance Chemistry*, Wiley-VCH: Weinheim, 2019.
31. Sítio Fragantia. Disponível em: <<https://www.fragrantica.com.br/perfume/Chanel/Chanel-No-5-Parfum-28711.html>>. Acesso em: 30 junho 2021.
32. Rezende, C. M. Há Algo no ar: A química e os perfumes. Disponível em: <<https://cienciahoje.org.br/artigo/ha-algo-no-ar/>>. Acesso em: 30 junho 2021.
33. Viegas Jr., C., Bolzani, V. S., Barreiro, E. J.; Os produtos naturais e a química medicinal moderna. *Química Nova* **2006**, *29*, 326. [[Crossref](#)]
34. Barreiro, E. J.; Bolzani, V. S.; Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. *Química Nova* **2009**, *32*, 679. [[Crossref](#)]
35. Correia, C. R. D.; Costa, P. R. R.; Ferreira, V. F.; Vinte e cinco anos de reações, estratégias e metodologias em química orgânica. *Química Nova* **2002**, *25*, 74. [[Crossref](#)]
36. Suffness, M.; Em *Annual Reports in Medicinal Chemistry*; Bristol, J. A., ed.; Academic Press 1993, cap. 32. [[Crossref](#)]
37. Corrêa, A. G.; Taxol: da Descoberta ao Uso Terapêutico. *Química Nova* **1995**, *18*, 460. [[Link](#)]

38. White, N. J. Qinghaosu (Artemisinin): The Price of Success. *Science* **2008**, 320, 330. [Crossref] [PubMed]
39. Li, Y.; Huang, H.; Wu, Y.-L.; Em *Medicinal Chemistry of Bioactive Natural Products*, Liang, X.-T.; Fang, W.-S., eds.; John Wiley & Sons: New Jersey, 2006.
40. Milborrow, B. V.; The Chemistry and Physiology of Abscisic Acid. *Annual Review of Plant Physiology* **1974**, 25, 259. [Crossref]
41. Finkelstein, R. R.; Gampala, S. S. L.; Rock, C. D.; Abscisic Acid Signaling in Seeds and Seedlings. *The Plant Cell* **2002**, 14, S15. [Crossref] [PubMed]
42. Sawamura, M.; *Citrus essential oils: flavor and fragrance*, Wiley: Singapore, 2010.
43. Sítio Canal Rural. Disponível em: <<https://www.canalrural.com.br/radar/exportacao-de-suco-de-laranja-cresce-16-em-11-meses-da-safra-19-20/>>. Acesso em: 23 março 2021.
44. Bampidis, V. A.; Robinson, P. H.; Citrus by-products as ruminant feeds: A review. *Animal Feed Science and Technology* **2006**, 128, 175. [Crossref]
45. Balu, A. M.; Budarin, V.; Shuttleworth, P. S.; Pfaltzgraff, L. A.; Waldron, K.; Luque, R.; Clark, J. H.; Valorisation of Orange Peel Residues: Waste to Biochemicals and Nanoporous Materials. *ChemSusChem* **2012**, 5, 1694. [Crossref] [PubMed]
46. Verzera, A.; Trozzi, A.; Dugo, G.; Di Bella, G.; Cotroneo, A.; Biological lemon and sweet orange essential oil composition. *Flavour and Fragrance Journal* **2004**, 19, 544. [Crossref]
47. Sítio Gran Oils Brazil. Propriedades dos Óleos: Óleo de Laranja. Disponível em: <<https://www.granoils.com.br/loja/propriedades-dos-oleos>>. Acesso em: 23 março 2021.
48. Ruzicka, L.; Hystory of isoprene rule. *Proceedings of the Chemical Society* **1959**, 341. [Crossref]
49. Chen, W.; Viljoen, A. M.; Geraniol-A review of a commercially important fragrance material. *South African Journal of Botany* **2010**, 76, 643. [Crossref]
50. Bizzo, H. R.; Hovell, A. M. C.; Rezende, C. M.; Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. *Química Nova* **2009**, 32, 588. [Crossref]
51. Sítio Harmonie Aromaterapia. Disponível em: <<https://harmoniearomaterapia.com.br/oleos-essenciais/547-oleo-essencial-de-neroli-2ml.html>>. Acesso em: 30 junho 2021.
52. Venter, G. J.; Labuschagne, K.; Boikanyo, S. N.; Morey, L.; Assessment of the repellent effect of citronella and lemon eucalyptus oil against South African Culicoides species. *Journal of the South African Veterinary Association* **2014**, 85, e1. [Crossref] [PubMed]
53. Daffon, T. M.; Hüther, C. M.; Santos, C. M. P. P.; Carvalho, L. F.; Correa, N. P. C.; Correia, D. M.; Pereira, C. R.; Machado, T. B.; Incrementos na produção de biomassa total de citronela por estresse severo no sistema radicular. *Brazilian Journal of Environmental Sciences* **2019**, 51, 95. [Crossref]
54. Chuah, G. K.; Liu, S. H.; Jaenicke, S.; Harrison, L. J.; Isopulegol Cyclisation of Citronellal to Isopulegol Catalysed by Hydrous Zirconia and Other Solid Acids. *Journal of Catalysis* **2001**, 200, 352. [Crossref]
55. Pereira, A. I. S.; Pereira, A. G. S.; Sobrinho, O. P. L.; Cantanhede, E. K. P.; Siqueira, L. F. S.; Atividade antimicrobiana no combate as larvas do mosquito *Aedes aegypti*: Homogeneização dos óleos essenciais do linalol e eugenol. *Educación Química* **2014**, 25, 446. [Crossref]
56. Peana, A. T.; Rubattu, P.; Piga, G. G.; Fumagalli, S.; Boatto, G.; Pippia, P.; de Montis, M. G.; Involvement of adenosine A1 and A2A receptors in (-)-linalool-induced antinociception. *Life Sciences* **2006**, 78, 2471. [Crossref] [PubMed]
57. Menezes, I. A. C.; Barreto, C. M. N.; Antonioli, A. R.; Santos, M. R. V.; de Sousa, D. P.; Hypotensive activity of terpenes found in essential oils. *Zeitschrift für Naturforschung C* **2010**, 65, 562. [Crossref]
58. Sítio Centro Nacional de Conservação da Flora. *Aniba rosaeodora* Ducke, Informações da avaliação de risco de extinção. Disponível em: <<http://cncflora.jbrj.gov.br/portal/pt-br/profile/Aniba%20rosaeodora>>. Acesso em: 30 junho 2021.
59. Sítio revista FAPESP. Pau-rosa nº 5: Folhas de árvore da Amazônia garantem a continuidade da produção do perfume Chanel. Disponível em: <<https://revistapesquisa.fapesp.br/pau-rosa-n5/>>. Acesso em: 30 junho 2021.
60. Sampaio, P. T. B.; Santos, M. C.; Vieira, G.; Spironello, W. R.; Useche, F. L.; Bruno, F. M. S.; Avaliação rebrota da copa das árvores de pau-rosa (*Aniba rosaeodora* Ducke) em sistema de podas sucessivas. *Acta Amazonica* **2007**, 37, 55. [Crossref]
61. Pauletti, G. F.; Silvestre, W. P.; Óleo essencial cítrico: produção, composição e fracionamento; Citricultura do Rio Grande do Sul: indicações técnicas. Publicado pela Secretaria da Agricultura, Pecuária e Irrigação, 2018. [Link]
62. Cavanagh, H. M. A.; Wilkinson, J. M.; Lavender essential oil: a review. *Australian Infection Control* **2005**, 10, 35. [Crossref]
63. Cavanagh, H. M. A.; Wilkinson, J. M.; Biological activities of Lavender essential oil. *Phytotherapy Research* **2002**, 16, 301. [Crossref] [PubMed]
64. Jianu, C.; Pop, G.; Gruia, A. T.; Horhat, F. G.; Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oils of Lavender (*Lavandula angustifolia*) and Lavandin (*Lavandula x intermedia*) Grown in Western Romania. *International Journal of Agriculture and Biology* **2013**, 15, 772. [Link]
65. Basílio, L. S. P.; Lavanda - Lavoura colorida, perfumada e rentável. Disponível em: <<https://revistacampoenegocios.com.br/lavanda-lavoura-colorida-perfumada-e-rentavel/>>. Acesso em: 30 junho 2021.
66. Surburg, H.; Panten, J.; *Common Fragrance and Flavor Materials Preparation, Properties and Uses*, 5a. ed., Wiley-VCH: Nova Iorque, 2006.
67. Zwenger, S.; Basu, C.; Plant terpenoids: applications and future potentials. *Biotechnology and Molecular Biology Reviews* **2008**, 3, 1. [Link]
68. Loza-Tavera H.; Monoterpenes in essential oils-biosynthesis and properties. *Advances in Experimental Medicine and Biology* **1999**, 464, 49. [Crossref] [PubMed]
69. Garcia, R.; Alves, E. S. S.; Santos, M. P.; Aquije, G. M. F. V.; Fernandes, A. A. R.; Santos, R. B.; Ventura, J. A.; Fernandes, P. M. B.; Antimicrobial activity and potential use of monoterpenes as tropical fruits preservatives. *Brazilian Journal of Microbiology* **2008**, 39, 163. [Crossref] [PubMed]
70. Greenberg, F. H.; Natural products isolation - orange oil: An undergraduate organic experiment. *Journal of Chemical Education* **1968**, 45, 537. [Crossref]

71. Sun, J. D-limonene: safety and clinical applications. *Alternative Medicine Review* **2007**, *12*, 259. [Link]
72. Sítio Data Bridge. Disponível em: <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-d-limonene-market#:~:text=Market%20Analysis%3A%20Global%20D%2Dlimonene,the%20growth%20of%20this%20market>. Acesso em: 28 março 2021.
73. Thomas, A. F.; Bessière, Y. Limonene.; *Natural Product Reports* **1989**, *6*, 291. [Crossref]
74. Ansaria, M. A.; Mittal, P. K.; Razdana, R. K.; Sreeharia, U.; Larvicidal and mosquito repellent activities of Pine (*Pinus longifolia*, Family: Pinaceae) oil. *Journal of Vector Borne Diseases* **2005**, *42*, 95. [Link] [PubMed]
75. Baptistella, L. H. B.; Imamura, P. M.; de Melo, L. V.; Castello, C.; Preparação do (+)- α -terpineol a partir do (+)-limoneno: monoterpenos de odor agradável em um projeto para química orgânica experimental. *Química Nova* **2009**, *32*, 1069. [Crossref]
76. de Matos, M.; Coelho, R. B.; Sanseverino, A. M.; Chemospecific Preparation of Both Enantiomers of α -Terpinyl Trifluoroacetate. *Synthetic Communications* **2004**, *34*, 541. [Crossref]
77. Yuasa, Y.; Yuasa, Y.; A Practical Synthesis of d- α -Terpineol via Markovnikov Addition of d-Limonene Using Trifluoroacetic Acid. *Organic Process Research & Development* **2006**, *10*, 1231. [Crossref]
78. Trishin, Y. G.; Shafeeva, M. V.; Addition of trifluoroacetic acid to (R)-(+)-Limonene in the presence of Mo₂(OOCFF₃)₄. *Russian Journal of General Chemistry* **2014**, *84*, 2457. [Crossref]
79. Soares, M. C.; Damiani, C. E.; Moreira, C. M.; Stefanon, I.; Vassallo, D. V.; Eucalyptol, an essential oil, reduces contractile activity in rat cardiac muscle. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* **2005**, *38*, 453. [Crossref] [PubMed]
80. Sítio Ministério da Saúde. Monografia da Espécie *Eucalyptus globulus* Labill (Eucalipto). 2015. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/05/Monografia-Eucalyptus.pdf>. Acesso em: 30 junho 2021.
81. Bhowal, M.; Gopal, M.; Eucalyptol: Safety and Pharmacological Profile. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2015**, *5*, 125.
82. Leão, L. E. J.; da Silva, R. K.; Kozhevnikov, I. V.; Gusevskaya, E. V.; Synthesis of 1,8-cineole and 1,4-cineole by isomerisation of α -terpineol catalyzed by heteropoly acid. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2006**, *259*, 99. [Crossref]
83. Lee, K. G.; Shibamoto, T.; Antioxidant activities of volatile components isolated from *Eucalyptus* species. *Journal of the Science of Food and Agriculture* **2001**, *81*, 1573. [Crossref]
84. Okada, K.; Mori, M.; Shimazaki, K.; Chuman, T.; Behavioral responses of male *Periplaneta americana* L. to female sex pheromone components, periplanone-A and periplanone-B. *Journal of Chemical Ecology* **1999**, *16*, 2605. [Crossref] [PubMed]
85. Quilico, A.; Piozzi, F.; Pavan, M.; The structure of dendrolasin. *Tetrahedron* **1957**, *1*, 177. [Crossref]
86. Belardini, M.; Lanzetta, R.; A Facile Synthesis of Dendrolasin. *Journal of Natural Products* **1983**, *46*, 481. [Crossref]
87. Martinez, J.; Rosa, P. T.; Menut, C.; Leydet, A.; Brat, P.; Pallet, D.; Meireles, M. A. A.; Valorization of brazilian vetiver (*Vetiveria zizanioides* (L.) nash ex small) oil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2004**, *52*, 6578. [Crossref] [PubMed]
88. Weyerstahl, P.; Marschall, H.; Splittgerber, U.; Wolf, D.; Surburg, H.; Constituents of Haitian vetiver oil. *Flavour and Fragrance Journal* **1999**, *4*, 284. [Crossref]
89. Sítio Gran View Research. Disponível em: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/vetiver-oil-market>. Acesso em: 30 junho 2021.
90. Kusuma, H. S.; Mahfud, M.; The extraction of essential oils from patchouli leaves (*Pogostemon cablin* Benth) using a microwave air-hydrodistillation method as a new green technique. *RSC Advances* **2017**, *7*, 1336. [Crossref]
91. Storck, R. C.; Deschamps, C.; Mógor, A. F.; Coccò, L. C.; Scheer, A. P.; Yamamoto, C. I.; Desenvolvimento vegetativo e produção de óleo essencial de patchouli (*Pogostemon cablin* (Blanco) Benth.) após a aplicação de ácido giberélico e extrato de alga marinha. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais* **2013**, *15*, 391. [Crossref]
92. Rahmayanti, D.; Hadiguna, R. A.; Santosa, S.; Nazir, N.; Determining the Profit Margin of "Patchouli Oil" Supply Chain: A Case Study in Indonesia. *International Journal on Advanced Science, Engineering and Information Technology* **2018**, *8*, 483. [Crossref]
93. Deguerry, F.; Pastore, L.; Wu, S.; Clark, A.; Chappell, J.; Schalk, M.; The diverse sesquiterpene profile of patchouli, *Pogostemon cablin*, is correlated with a limited number of sesquiterpene syntheses. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **2006**, *37*, 123. [Crossref] [PubMed]
94. Lima, L. M.; Safrole and the Versatility of a Natural Biophore. *Revista Virtual de Química* **2015**, *7*, 495. [Crossref]
95. Dung, N. X.; Moi, L. D.; Hung, N. D.; Leclercq, P. A.; Constituents of the essential oils of *Cinnamomum parthenoxylon* (Jack) Nees from Vietnam. *Journal of Essential Oil Research* **1995**, *7*, 53. [Crossref]
96. Maar, J. H.; Rosenbrock, L. C. C.; A química fina que poderia ter sido: a extração de óleo de sassafrás e de safrol no alto e médio vale do Itajaí. *Scientiae Studia* **2012**, *10*, 799. [Crossref]
97. Sauter, I. P.; Rossa, G. E.; Lucas, A. M.; Cibulski, S. P.; Roehle, P. M.; da Silva, L. A. A.; Rott, M. B.; Vargas, R. M. F.; Cassel, E.; Poser, G. L.; Chemical composition and amoebicidal activity of *Piper hispidinervum* (Piperaceae) essential oil. *Industrial Crops and Products* **2012**, *40*, 292. [Crossref]
98. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; A utilização do safrol, principal componente químico do óleo de sassafráz, na síntese de substâncias bioativas na cascata do ácido araquidônico: anti-inflamatórios, analgésicos e anti-trombóticos. *Química Nova* **1999**, *22*, 744. [Crossref]
99. Lima, P. C.; Lima, L. M.; da Silva, K. C. M.; Léda, P. H. O.; de Miranda, A. L. P.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Synthesis and analgesic activity of novel N-acylarylhydrazones and isomers, derived from natural safrole. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, *35*, 187. [Crossref] [PubMed]
100. de Lima, M. E. F.; Gabriel, A. J. A.; Castro, R. N.; Synthesis of a New Strigol Analogue from Natural Safrole. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2000**, *11*, 371. [Crossref]
101. Barreiro, E. J.; Lima, M. E. F.; The Synthesis and Anti-inflammatory Properties of a New Sulindac Analogue Synthesized from Natural Safrole. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1992**, *81*, 1219. [Crossref] [PubMed]

102. Costa, P. R. R.; Safrole and eugenol: study of the chemical reactivity and use in the synthesis of biologically active natural products and its derivatives. *Química Nova* **2000**, *23*, 357. [[Crossref](#)]
103. Kemprai, P.; Mahanta, B. P.; Sut, D.; Barman, R.; Banik, D.; Lal, M.; Saikia, S. P.; Haldar, S.; Review on safrole: identity shift of the “candy shop” aroma to a carcinogen and deforester. *Flavour and Fragrance Journal* **2019**, *35*, 5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
104. Gigante, B.; Resinas Naturais. *Conservar Património* **2005**, *1*, 33. [[Crossref](#)]
105. Williams, P. A.; Phillips, G. O.; Em *Handbook of Hydrocolloids*; Phillips, G. O.; Williams, P. A., eds.; 3a. ed., Elsevier: Amsterdam, 2021, cap. 1. [[Crossref](#)]
106. Zare, E. N.; Makvandi, P.; Tay, F. R.; Recent progress in the industrial and biomedical applications of tragacanth gum: A Review. *Carbohydrate Polymers* **2019**, *212*, 450. [[Crossref](#)]
107. Galla, N. R.; Dubasi, G. R.; Chemical and functional characterization of gum karaya (*Sterculia urens* L.) seed meal. *Food Hydrocolloids* **2010**, *24*, 479. [[Crossref](#)]
108. Dhiman, M.; Singh, A.; Sharma, M. M.; A review on *Sterculia urens* roxb.: A boon to the livelihood for tribal people and industry. *Industrial Crops and Products* **2019**, *130*, 341. [[Crossref](#)]
109. Todd, P. A.; Benfield, P.; Goa, K. L.; Guar Gum. A Review of its Pharmacological Properties, and Use as a Dietary Adjunct in Hypercholesterolaemia. *Drugs* **1990**, *39*, 917. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
110. Thulin, M.; Ten new species of Commiphora (Bursaceae) from Somalia. *Nordic Journal of Botany* **2000**, *20*, 395. [[Crossref](#)]
111. Jones, J. K. N.; Nunn, J. R.; The Constitution of Gum Myrrh. Part II. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1955**, 3001. [[Crossref](#)]
112. Hanaš, L. O.; Řezanka, T.; Dembitsky, V. M.; Moussaief, A.; Myrrh - Commiphora Chemistry. *Biomedical Papers* **2005**, *149*, 3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
113. Maradufu, A.; Warthen, J. D.; Furanosesquiterpenoids from Commiphora myrrh oil. *Plant Science* **1988**, *57*, 181. [[Crossref](#)]
114. Muñoz, P.; Munné-Bosch, S.; Vitamin E in Plants: Biosynthesis, Transport, and Function. *Trends in Plant Science* **2019**, *24*, 1040. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
115. Soba, D.; Müller, M.; Aranjuelo, I.; Munné-Bosch, S.; Vitamin E in legume nodules: Occurrence and antioxidant function. *Phytochemistry* **2020**, *72*, 112261. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
116. Bicas, J. L.; Dionísio, A. P.; Pastore, G. M.; Bio-oxidation of Terpenes: An Approach for the Flavor Industry. *Chemical Reviews* **2009**, *109*, 4518. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
117. Mann, J.; *Chemical Aspects of Biosynthesis*, Oxford University Press: Oxford, 1999.
118. Eggerer, H.; Henning, U.; Kessel, I.; Farnesyl-pyrophosphat und 3-Methyl- Δ^3 -butenyl-1-pyrophosphat, die biologischen Vorstufen des Squalens. Zur Biosynthese der Terpene; *Angewandte Chemie* **1958**, *70*, 738. [[Crossref](#)]
119. Henning, U.; Möslin, E. M.; Lynen, F.; Biosynthesis of terpenes. V. Formation of 5-pyrophosphomevalonic acid by phosphomevalonic kinase. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **1959**, *83*, 259. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
120. Dewick, P. M.; *Medicinal Natural Products - A Biosynthetic Approach*, 2a. ed., Wiley: New York, 2005.
121. Arigoni, D.; Some studies in the biosynthesis of terpenes and related compounds. *Pure and Applied Chemistry* **1968**, *17*, 331. [[Crossref](#)]
122. Singh, B.; Sharma, R. A.; Plant terpenes: defense responses, phylogenetic analysis, regulation and clinical applications. *3 Biotech* **2015**, *5*, 129. [[Crossref](#)]
123. Pulido, P.; Perello, C.; Rodriguez-Concepcion, M.; New insights into plant isoprenoid metabolism. *Molecular Plant* **2012**, *5*, 964. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
124. Sharkey, T. D.; Wiberley, A. E.; Donohue, A. R.; Isoprene emission from plants: why and how. *Annals of Botany* **2008**, *101*, 5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
125. de Souza, V. F.; Niinemets, Ü.; Rasulov, B.; Vickers, C. E.; Duvoisin Júnior, S.; Araújo, W. L.; Gonçalves, J. F. C.; Alternative Carbon Sources for Isoprene Emission. *Trends in Plant Science* **2018**, *23*, 1081. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
126. Hamad, A.; Mahardika, M. G. P.; Yuliani, I.; Hartanti, D.; Chemical constituents and antimicrobial activities of essential oils of *Syzygium polyanthum* and *Syzygium aromaticum*. *Rasayan Journal of Chemistry* **2017**, *10*, 564. [[Crossref](#)]
127. Kumar, S.; Kumari, R.; Misha, S.; Pharmacological properties and their medicinal uses of Cinnamomum: a review. **2019**, *71*, 1735. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
128. Borges, V. R. A.; Ribeiro, A. F.; de Souza, C.; Cabral, A. L. M.; de Sousa, V. P.; Development of a high performance liquid chromatography method for quantification of isomers β -caryophyllene and α -humulene in copaiba oleoresin using the Box-Behnken design. *Journal of Chromatography B* **2013**, *940*, 35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
129. Queiroz, T. B.; Mendes, A. D. R.; Silva, J. C. R. L.; Fonseca, F. S. A.; Martins, E. R.; Teor e composição química do óleo essencial de erva-baleeira (*Varronia curassavica* Jacq.) em função dos horários de coleta. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais* **2016**, *18*, 356. [[Crossref](#)]
130. Ataíde, J. O.; Pratisoli, D.; Fragoso, D. F. M.; Pinheiro, P. F.; Caracterização e atividade inseticida do óleo essencial de *Zingiber officinale* Roscoe - Zingiberaceae sobre *Duponchelia fovealis* Zeller, 1847 (Lepidoptera: Crambidae). *Revista em Agronegócios e Meio Ambiente* **2020**, *13*, 693. [[Crossref](#)]
131. Gertsch, J.; Leonti, M.; Raduner, S.; Racz, I.; Chen, J.-Z.; Xie, X.-Q.; Altmann, K.-H.; Karsak, M.; Zimmer, A.; Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2008**, *105*, 9099. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
132. Menon, A. N.; Sasidharan, I.; Comparative chemical composition and antimicrobial activity of berry and leaf essential oils of *Piper nigrum* L. *International Journal of Biological & Medical Research* **2010**, *1*, 215. [[Link](#)]
133. de Falco, E.; Mancini, E.; Roscigno, G.; Mignola, E.; Tagliatalata-Scafati, O.; Senatore, F.; Chemical Composition and Biological Activity of Essential Oils of *Origanum vulgare* L. subsp. *vulgare* L. under Different Growth Conditions. *Molecules* **2013**, *18*, 14948. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

134. Calvo-Irabién, L. M.; Parra-Tabla, V.; Acosta-Arriola, V.; Escalante-Erosa, F.; Díaz-Vera, L.; Dzib, G. R.; Peña-Rodríguez, L. M.; Phytochemical diversity of the essential oils of Mexican oregano (*lippia graveolens* KUNTH) populations along an edapho-climatic gradiente. *Chemistry & Biodiversity* **2014**, *11*, 1010. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
135. Nance, M. R.; Setzer, W. R.; Volatile components of aroma hops (*Humulus lupulus* L.) commonly used in beer brewing. *Journal of Brewing and Distilling* **2011**, *2*, 16. [[Link](#)]
136. Fernandes, E. S.; Passos, G. F.; Medeiros, R.; da Cunha, F. M.; Ferreira, J.; Campos, M. M.; Pianowski, L. F.; Calixto, J. B.; Anti-inflammatory effects of compounds alpha-humulene and (-)-trans-caryophyllene isolated from the essential oil of *Cordia verbenácea*. *European Journal of Pharmacology* **2007**, *569*, 228. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
137. Kamatou, G. P. P.; Viljoen, A. M.; A Review of the Application and Pharmacological Properties of α -Bisabolol and α -Bisabolol-Rich Oils. *Journal of the American Oil Chemists Society* **2010**, *87*, 1. [[Crossref](#)]
138. Gomes-Carneiro, M. R.; Dias, D. M. M.; de-Oliveira, A. C. A. X.; Paumgarten, F. J. R.; Evaluation of mutagenic and antimutagenic activities of α -bisabolol in the Salmonella/microsome assay. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* **2005**, *585*, 105. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
139. Bhatia, S. P.; McGinty, D.; Letizia, C. S.; Api, A. M.; Fragrance material review on α -bisabolol. *Food and Chemical Toxicology* **2008**, *46*, S72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
140. Guedes, V. R.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal da Bahia, 2004. [[Link](#)]
141. Xie, J.; Sun, B.; Yu, M.; Constituents of top fragrance from fresh flowers of *Robinia Pseudoacacia* L. occurring in China. *Flavour and Fragrance Journal* **2006**, *21*, 798. [[Crossref](#)]
142. Leeper, H. M.; Schlesinger, W. Gutta. II. Interconversion of Alpha and Beta Forms. *Journal of Polymer Science* **1953**, *11*, 307. [[Crossref](#)]
143. Goodman, A.; Schilder, H.; Aldrich, W.; The thermomechanical properties of gutta-percha. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* **1974**, *37*, 954. [[Crossref](#)]
144. Friedman, C. M.; Sandrik, J. L.; Heuer, M. A.; Rapp, G. W.;3 Composition and Mechanical Properties of Gutta-Percha Endodontic Points. *Journal of Dental Research* **1975**, *54*, 921. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]