



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE ARAGUAÍNA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM LICENCIATURA EM QUÍMICA**

WANDERSON FERREIRA DA SILVA

**ESTUDO QUÍMICO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Plectranthus Ornatus* Codd:
IDENTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS VOLÁTEIS, SÍNTESE E
CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXO DE INCLUSÃO EM β -
CICLODEXTRINA**

ARAGUAÍNA-TO

2021

WANDERSON FERREIRA DA SILVA

**ESTUDO QUÍMICO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Plectranthus Ornatus* Codd:
IDENTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS VOLÁTEIS, SÍNTESE E
CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXO DE INCLUSÃO EM β -
CICLODEXTRINA**

Monografia foi avaliada e apresentada à UFT – Universidade Federal do Tocantins – Campus Universitário de Araguaína, Curso de Licenciatura em Química para obtenção do título de Licenciado Pleno em Química e aprovada em sua forma final pelo Orientador e pela Banca Examinadora.

Orientador: Prof. Dr. Edenilson dos Santos Niculau
Coorientador: Prof. Dr. Daniel Augusto Barra de Oliveira

ARAGUAÍNA-TO

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Tocantins

S586e Silva, Wanderson Ferreira da.

Estudo químico do óleo essencial de *Plectranthus Ornatus* Codd: identificação de compostos voláteis, síntese e caracterização de complexo de inclusão em β -ciclodextrina. / Wanderson Ferreira da Silva. – Araguaína, TO, 2021.

74 f.

Monografia Graduação - Universidade Federal do Tocantins – Câmpus Universitário de Araguaína - Curso de Química, 2021.

Orientador: Edenilson dos Santos Niculau

Coorientador: Daniel Augusto Barra de Oliveira

1. Produtos Naturais. 2. Plantas Medicinais. 3. Composição volátil. 4. Complexos de inclusão. I. Título

CDD 540

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS – A reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por qualquer meio deste documento é autorizada desde que citada a fonte. A violação dos direitos do autor (Lei nº 9.610/98) é crime estabelecido pelo artigo 184 do Código Penal.

Elaborado pelo sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFT com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

WANDERSON FERREIRA DA SILVA

ESTUDO QUÍMICO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Plectranthus Ornatus* Codd:
IDENTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS VOLÁTEIS, SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO
DE COMPLEXO DE INCLUSÃO EM β -CICLODEXTRINA

Monografia foi avaliada e apresentada à UFT – Universidade Federal do Tocantins – Campus Universitário de Araguaína, Curso de Licenciatura em Química para obtenção do título de Licenciado Pleno em Química e aprovada em sua forma final pelo Orientador e pela Banca Examinadora.

Data de aprovação: 12/08/2021

Banca Examinadora:



Prof. Dr. Ednilson dos Santos Niculau, (orientador) UFNT.



Prof. Dr. Daniel Augusto Barra de Oliveira, (coorientador) UFNT.



Profa. Dra. Renata Ferreira Lins da Silva, UFNT.



Prof. Dr. Wesley Faria Gomes, UFS.

Christo Nihil Præponere.
São Cipriano de Cartago

AGRADECIMENTOS

Está sem dúvida é a parte mais difícil deste TCC, pois é o momento do reconhecimento de todas as pessoas que contribuíram não só para a produção desse trabalho, mas também para a conclusão da graduação de Licenciatura em Química.

Primeiramente, agradeço e louvo a Deus por ter me dado a vida, bem como força, disposição, alegria e amparo nos vários momentos difíceis e duros para finalizar este TCC e sobretudo a graduação em química. Também como católico, rendo louvores à Virgem Maria, minha mãe, e aos meus Santos de devoção: São Paulo Apóstolo, Santa Rita de Cássia e Santo Padre Pio, que rogam a Deus por mim, pobre pecador.

À minha mãe, Dona Dejanira, que desde o meu nascimento tem feito de tudo para tornar-me um homem melhor, concedendo-me amor, conselhos e apoio diante dos meus sonhos. Obrigado Mãe! A senhora é a mulher que mais amo! Agradeço a minha família, em especial a minha irmã Dilva e meu irmão Cipriano que me concederam apoio financeiro durante a minha estada em Araguaína-TO e minha irmã Thaís que me acompanhou e cuidou de mim quando adoeci aqui em Araguaína-TO.

Também a meu grande amigo na fé e na vida, padre Orlando Alessandro, que foi o primeiro a apoiar a minha “loucura” de realizar um curso de química longe da cidade natal. Obrigado amigo Orlando, se não são os seus conselhos e motivação para mim naquele momento de decisão, talvez eu não estaria aqui. Deus e Nossa Senhora abençoe o senhor!

Agradeço também a elas, minhas amigas e parceiras de graduação, caso não agradeça, corro sérios riscos de vida (risos). Meu muito obrigado Vitória, Mirella, Duce e Hellem pelos risos, brincadeiras, conversas, ranços, partilhas e lazer. Obrigado por terem feito mais leve e alegre a minha vida acadêmica na UFT, obrigado de coração!

Agradeço ao meu orientador, professor Niculau, por ter me escolhido como orientando de iniciação científica (IC), por ter partilhado os seus inúmeros conhecimentos e experiências para comigo, por ter tido muita paciência e ter me fornecido muito auxílio e apoio nas produções de todos os trabalhos que fizemos durante a IC. Esta é uma experiência que levarei para minha vida toda. Concedo também o meu obrigado aos meus “irmãos de IC” (risos) Marcos Wilson, Natália e Pedro pelas partilhas e companheirismo durante meus dois anos no PIVIC.

Sou grato ao meu coorientador professor Daniel Oliveira (UFNT-Campus Araguaína), não somente pelo auxílio no estudo teórico computacional deste TCC, mas

também pelas conversas sobre filosofia, ciência e religião que foram bastante enriquecedoras. Agradeço a técnica do laboratório de química Karol que desde as práticas da disciplina de Estrutura e Propriedade da Matéria sempre se mostrou prestativa para comigo e mais ainda durante a realização dos experimentos do TCC, Karol você é fera!

Meu muito obrigado também aos professores do Colegiado de Química, em especial a professora Renata Lins, agradeço a senhora por ter compartilhado seus conhecimentos comigo nas aulas de Transformações Químicas e Físico-Química dos Gases. Agradeço ao professor Francisco que fez eu me encantar mais ainda pela Química Inorgânica e a professora Natália Alvarenga, que mesmo em poucos anos no nosso colegiado me trouxe um novo olhar para o Ensino de Química e a Educação. Vocês contribuíram muito para minha formação como futuro professor de química durante esses 4 anos de graduação.

Agradeço também a todo pessoal do Grupo Pet-Ciências Naturais na pessoa do Professor Wagner Mariano. As conversas, decisões, debates, reflexões e produções realizadas durante os 2 anos que estive como PETiano contribuíram bastante na minha vida acadêmica. Meu muito obrigado ao Sid do SIMAE, muito solícito nas minhas dúvidas para inscrições nas bolsas e auxílios financeiros do UFT, essenciais para me manter financeiramente em Araguaína-TO e finalizar o curso de Química. Além disso, meus agradecimentos à Géssica e Laísa, conterrâneas de Araguatins-TO, que me ajudaram na minha mudança e nos meus primeiros meses de adaptação em Araguaína-TO.

Agradeço ao aluno de mestrado Felkerson (UFT-Campus Gurupi), ao Prof. Ms. Alessandro Silva (IFTO- Campus Araguatins) e a Profa. Dra. Juliana Santos por terem realizado a identificação botânica da planta estudada neste TCC, bem como a Profa. Dra. Marilene Oliveira (UNIFESSPA- Campus Marabá) pela análise em FTIR, muito obrigado pela parceria. Também sou grato novamente a Profa. Dra. Renata Lins (UFNT-Campus Cimba) e ao Prof. Dr. Wesley Gomes (UFS) por terem aceito o convite de banca examinadora deste TCC. Para finalizar, agradeço a todos que contribuíram de alguma forma para a produção deste trabalho e para minha conclusão do curso de Licenciatura em Química. Deus e Nossa Senhora abençoem a todos!

RESUMO

Plectranthus ornatus Codd (Lamiaceae), conhecida popularmente como boldo pequeno, é uma planta medicinal utilizada para tratamento de males que afetam o sistema digestivo. Essa planta é de importância econômica, pois o seu óleo essencial apresenta atividade antioxidante, antimicrobiana, além de potencializar o efeito bactericida de antibióticos. No entanto, a bioatividade do óleo essencial de *P. ornatus* (OEPO) pode ser comprometida caso seja exposto à luz ultravioleta, altas temperaturas ou umidade, isso acaba dificultando a sua aplicação na área farmacêutica. Uma das alternativas para contornar essas desvantagens é o encapsulamento de óleos essenciais por β -ciclodextrina (β -CD). Diante disso, este TCC buscou realizar o estudo químico do OEPO, visando o isolamento e a identificação do perfil químico desse óleo essencial, bem como a preparação e caracterização do seu complexo de inclusão em β -CD. Dessa forma, foi isolado o óleo essencial das folhas de *P. ornatus* por meio de hidrodestilação em aparelho clewenger bidestilado, enquanto para caracterizá-lo foi utilizada a técnica de GC-MS. Além disso, com o óleo essencial de *P. ornatus* e a β -CD preparou-se ao todo três complexos de inclusão OEPO/ β -CD por meio do método de mistura física (MF), malaxagem com água (MAA) e malaxagem com água/etanol (MAAE). Esses três complexos de inclusão OEPO/ β -CD, o OEPO e a β -CD foram caracterizados por FTIR, além do que a GC-MS foi utilizada para caracterizar o MAA e MAAE. Também foi realizado o estudo teórico com os quatro compostos principais do OEPO através do método dinâmica molecular (DM), método semiempírico PM6 e método quântico DFT (wb97xd). A análise GC-MS do OEPO resultou na identificação 36 compostos voláteis, sendo que os quatro componentes principais desse óleo essencial foram: β -cariofileno (21,52%), terpinen-4-ol (6,89%), fitol (4,00%) e óxido de cariofileno (3,32%). Acerca dos grupos funcionais presentes no óleo essencial, a maioria foi de sesquiterpenos (48,6%) seguida de monoterpenos (31,4 %). Ademais, a análise em GC-MS indicou que a MAAE encapsulou uma maior quantidade de moléculas do OEPO do que a MAA. Os dados em FTIR apontaram encapsulamento em MAA, MAAE e MF. O estudo por PM6 mostrou que as ligações de hidrogênio são um dos fatores que contribuem para interação dos compostos voláteis principais do OEPO com a β -CD no processo de encapsulamento. Dessa forma, a composição química identificada no OEPO concede suporte ao uso etnobotânico da planta *P. ornatus* pela população do norte do Tocantins. Por fim, faz se necessário a colaboração de grupos de pesquisas para ter resultados mais completos, que

por sua vez possibilitem a proposição dos complexos de inclusão de *P. ornatus* em β -CD como possível alternativa aos fármacos sintéticos.

Palavras chaves: *P. ornatus*. Complexo de inclusão. GC-MS. PM6. Norte do Tocantins.

ABSTRACT

Plectranthus ornatus Codd (Lamiaceae), popularly known as “boldo pequeno”, is a medicinal plant used to treat ailments that affect the digestive system. This plant is of economic importance, because its essential oil presents antioxidant and antimicrobial activity, besides potentiating the bactericidal effect of antibiotics. However, the bioactivity of the essential oil of *P. ornatus* (POEO) can be compromised if exposed to ultraviolet light, high temperatures or humidity, making its application in the pharmaceutical area difficult. One of the alternatives to circumvent these disadvantages is the encapsulation of essential oils by β -cyclodextrin (β -CD). In view of this, this TCC sought to perform the chemical study of POEO, aiming the isolation and identification of the volatile profile of this essential oil, as well as the preparation and characterization of its inclusion complex in β -CD. In view of this, the essential oil was isolated from the leaves of *P. ornatus* by means of hydrodistillation in a bidistilled cleverger apparatus, while to characterize it, the GC-MS technique was used. In addition, with *P. ornatus* essential oil and β -CD a total of three POEO/ β -CD inclusion complexes were prepared by physical mixing (PM), water kneading (KW) and water/ethanol kneading (KWE) methods. These three POEO/ β -CD inclusion complexes, POEO and β -CD were characterized by FTIR, in addition to which GC-MS was used to characterize KW and KWE. Docking was also carried out with the four main compounds of POEO through molecular dynamics (DM) method, PM6 semi-empirical method and quantum DFT method (wb97xd). The GC-MS analysis of POEO resulted in the identification of 36 volatile compounds, and the four main compounds of this essential oil were: β -caryophyllene (21.52%), terpinen-4-ol (6.89%), phytol (4.00%), and caryophyllene oxide (3.32%). About the functional groups present in the essential oil, most were sesquiterpenes (48.6%) followed by monoterpenes (31.4%). Furthermore, GC-MS analysis indicated that KWE encapsulated a greater amount of POEO molecules than KW. The FTIR data showed encapsulation in KW, KWE and PM. The docking by PM6 showed that hydrogen bonds are one of the factors contributing to interaction of the main volatile compounds of POEO with β -CD in the encapsulation process. Thus, the chemical composition identified in the POEO provides support for the ethnobotanical use of the plant *P. ornatus* by the population of northern Tocantins. Finally, it is necessary the collaboration of research groups to have more complete results, which in turn allow the proposition of the inclusion complexes of *P. ornatus* in β -CD as a possible alternative to synthetic drugs.

Keywords: *P. ornatus*. Inclusion complex. GC-MS. PM6. Northern of Tocantins.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - <i>Plectranthus ornatus</i> Codd cultivada em jardim privado localizado em Araguatins-TO.....	19
Figura 2 - Sistema de hidrodestilação para o isolamento de óleo essencial. A: mistura da amostra com água; B: manta aquecedora; C: condensador; D: óleo essencial isolado; E: água floral/hidrolato; F: termômetro.....	20
Figura 3 - Sistema de hidrodestilação com aparelho Clevenger.....	21
Figura 4 - Estrutura química em 2D da α , β e γ -ciclodextrina.....	23
Figura 5 - Conformação em cadeira da molécula de glicopiranosose (a), representação cônica mostrando a cavidade interna externa da ciclodextrina (b) e corte transversal de uma molécula de ciclodextrina que mostra a disposição de uma molécula de glicose (c).....	24
Figura 6 - Representação esquemática da formação do complexo de inclusão em meio aquoso. A molécula hóspede é o metil-benzeno e as moléculas de água são representadas por círculos em azul.....	25
Figura 7 - Fluxograma com as etapas para o isolamento do OEPO de folhas frescas de <i>P. ornatus</i> cultivadas em jardim privado em Araguaína-TO.....	29
Figura 8 - Fluxograma com as etapas para preparação do complexo de inclusão OEPO/ β -CD por meio do método de mistura física (MF), malaxagem com água (MAA) e malaxagem com água/etanol (MAAE).....	30
Figura 9 - Fluxograma com os procedimentos experimentais para extração do óleo total do complexo OEPO/ β -CD preparado pelo método MAA e MAAE.....	32
Figura 10 - Fluxograma com os procedimentos experimentais para extração do óleo adsorvido na superfície do complexo OEPO/ β -CD preparado pelo método MAA e MAAE.....	33
Figura 11 - Cromatograma de íons totais (TIC) dos compostos voláteis do OEPO.....	37
Figura 12 - Estrutura química dos principais compostos voláteis encontrados no óleo essencial de <i>P. ornatus</i> : β -cariofileno (a), óxido de cariofileno (b), terpinen-4-ol (c) e fitol (d).....	39
Figura 13 - Espectros de absorção na região do infravermelho do óleo essencial de <i>P. ornatus</i> (a) e beta-ciclodextrina (b) obtidos pelo método I.....	43

Figura 14 - Espectros de absorção na região do infravermelho da MF(a), MAA (b) e MAAE (c) obtidos pelo método I.....	44
Figura 15 - Espectros de absorção na região do infravermelho do óleo essencial de <i>P. ornatus</i> (a) e MF (b) obtidos pelo método II após secagem em acetato de etila.....	45
Figura 16 - Espectros de absorção na região do infravermelho de MAA (a) e MAAE (b) obtidos pelo método II após secagem em acetato de etila.....	46
Figura 17 - Encapsulamento dos compostos voláteis fitol (a) e terpinen-4-ol (b) pela β -ciclodextrina simulada por dinâmica molecular. À esquerda da seta é mostrado o FIT, TERP e β -CD isolados, já à direita da seta é mostrado o complexo de inclusão. Os compostos voláteis e β -ciclodextrina estão representados pelo modelo vareta.....	48
Figura 18 - Encapsulamento dos compostos voláteis β -cariofileno (a) e óxido de cariofileno (b) pela β -ciclodextrina simulada por dinâmica molecular. À esquerda da seta é mostrado o β -CAR, o O-CAR e a β -CD isolados, já à direita da seta é mostrado o complexo de inclusão. Os compostos voláteis e a β -ciclodextrina estão representados pelo modelo vareta.....	49
Figura 19 - Estrutura otimizada pelo método semiempírico PM6 para o complexo de inclusão TERP/ β -CD em 10 moléculas de água. O TERP e as moléculas de água estão representados em modelo vareta. A β -CD é representada pelo modelo de linha.....	52
Figura 20 - Estrutura otimizada pelo método semiempírico PM6 para o complexo de inclusão FIT/ β -CD em 10 moléculas de água. O FIT e as moléculas de água estão representados em modelo vareta. A β -CD é representada pelo modelo de linha.....	53
Figura 21 - Estruturas otimizadas pelo método semiempírico PM6 para os complexos de inclusão O-CAR/ β -CD-I (a) e O-CAR/ β -CD -II (b) em 10 moléculas de água. O β -CAR está representado em modelo vareta. A β -CD e as moléculas de água estão representadas pelo modelo de linha.....	54
Figura 22 - Estrutura otimizada pelo método semiempírico PM6 para o complexo de inclusão β -CAR/ β -CD em 10 moléculas de água. O β -CAR e as moléculas de água estão representadas em modelo vareta. A β -CD é representada pelo modelo de linha.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Propriedades das ciclodextrinas.....	24
Tabela 2 - Composição química do óleo essencial isolado de folhas frescas da planta <i>Plectranthus ornatus</i> Codd cultivada na região norte do Tocantins.....	37
Tabela 3 - Caracterização do complexo de inclusão OEPO/ β -CD preparado pelo método malaxagem com água (MAA).....	41
Tabela 4 - Caracterização do complexo de inclusão OEPO/ β -CD preparado pelo método malaxagem com água/etanol (MAAE).....	41
Tabela 5 - Energias de interação entre os compostos voláteis principais do OEPO e a β -CD em solvente água e água/etanol calculadas pelo método semiempírico PM6.....	50
Tabela 6 - Energias de interação entre os compostos voláteis principais do OEPO e a β -CD em solvente água calculadas pelo método quântico DFT (wb97xd)	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RM1	Recife Model 1
ATR	Refletância Total Atenuada
CD	Ciclodextrina
CDE	Calorimetria Diferencial Exploratória
CDs	Ciclodextrinas
<i>Cf</i>	Confirmada por foto
CI	Complexos de inclusão
C2	Carbono 2
C2	Carbono 3
C6	Carbono 6
Da	Dalton
DFT	Teoria Funcional de Densidade
DI	Diâmetro
DM	Dinâmica molecular
FIT	Fitol
FTIR	Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier
GC-MS	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
LC ₅₀	Concentração letal média
L	Comprimento
MA	Malaxagem
MAA	Malaxagem com água
MAAE	Malaxagem com água/etanol
MF	Mistura física
MSEM	Métodos semiempíricos
NMR	Ressonância Magnética Nuclear
Ns	Nanosegundos
O-CAR	Óxido de cariofileno

OE	Óleo essencial
OEs	Óleos essenciais
OEPO	Óleo essencial de <i>Plectranthus ornatus</i>
OEPO/ β -CD	Óleo essencial de <i>Plectranthus ornatus</i> em β – ciclodextrina
<i>P.</i>	<i>Plectranthus</i>
PA	Para Análise
PM3	Parametric Method 3
PM6	Parametric Method 6
PMs	Plantas medicinais
RF	Fator de resposta
ssp.	Espécies
TG	Termogravimetria
TERP	Terpinen-4-ol
TIC	Cromatograma de íons totais
β -CAR	β – cariofileno
β -CD	β – ciclodextrina
Å	Ångström

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	OBJETIVOS	28
2.1	Objetivo Geral	28
2.2	Objetivos específicos	28
3	METODOLOGIA	28
3.1	Material vegetal	28
3.2	Isolamento do óleo essencial das folhas de <i>Plectranthus ornatus</i> Codd	29
3.3	Preparação dos complexos de inclusão	30
3.3.1	Mistura física (MF).....	30
3.3.2	Método de malaxagem (MA)	31
3.4	Identificação dos compostos químicos do OEPO por Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS)	31
3.5	Determinação dos compostos voláteis do OEPO inclusos em β-CD por análise de Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS) 31	
3.5.1	Extração do óleo total do complexo de inclusão	31
3.5.2	Extração do óleo adsorvido à superfície do complexo de inclusão.....	32
3.6	Condições para análise por GC-MS	33
3.7	Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) 34	
3.8	Modelagem molecular do complexo de inclusão OEPO/ β-CD	35
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
4.1	Compostos voláteis identificados no OEPO <i>in natura</i> por GC-MS	36
4.2	Análise do complexo de inclusão OEPO/ β-CD por GC-MS	40
4.3	Análise do complexo de inclusão OEPO/ β-CD por FTIR	42
4.4	Estudo teórico computacional do complexo de inclusão OEPO/ β-CD	47
4.4.1	Dinâmica molecular do complexo de inclusão OEPO/ β -CD	47
4.4.2	Energias de complexação entre os principais compostos voláteis do OEPO e β -CD.....	50
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
5.1	Contribuições da monografia	58
5.2	Trabalhos futuros	58
	REFERÊNCIAS	60
	APÊNDICE A - ESPECTRO DE MASSA EXPERIMENTAL DO β-CARIOFILENO	71

**APÊNDICE B - ESPECTRO DE MASSA EXPERIMENTAL DO ÓXIDO
DE CARIOFILENO 72**

**APÊNDICE C - ESPECTRO DE MASSA EXPERIMENTAL DO
TERPINEN-4-OL 73**

**APÊNDICE D - ESPECTRO DE MASSA EXPERIMENTAL DO
FITOL 74**

1 INTRODUÇÃO

As plantas medicinais (PMs) têm sido utilizadas pela população como alternativa terapêutica ao tratamento de doenças desde dos períodos históricos anteriores à Cristo (DUNTRA et al., 2016). Por exemplo, a civilização egípcia elaborou o Papiro Ebers (datado em 1500 a.C.), um registro com mais de 700 drogas utilizadas na medicina do Antigo Egito, sendo a maioria de origem vegetal (BORCHARDT, 2002). Além disso, o trabalho de Huang (1999) considera que em 1100 a.C. a civilização chinesa já fazia uso de plantas medicinais, preparando a partir delas cerca de 52 drogas.

Embora o uso de PMs para o tratamento de doenças pela humanidade seja bem primitivo, a busca pelos constituintes ativos presentes nessas plantas só teve início no século XIX. Nesse sentido, o farmacêutico Friedrich Sertuner em 1806 foi o pioneiro quando isolou o alcaloide morfina da papoula (*Papaver somniferum*), tal evento motivou uma busca contínua por outros medicamentos derivados de plantas (DUNTRA et al., 2016), e por consequência, é estimado que cerca de 30% dos medicamentos terapêuticos são derivados de fontes naturais, isto é, plantas e microrganismos, já em algumas áreas terapêuticas, como oncologia, a quantidade de medicamentos derivados de plantas atinge 60% (CRAGG; NEWMAN, 2013).

O Brasil tem uma biodiversidade extremamente rica espalhada pelos seus biomas (Amazônia e as regiões de Mata Atlântica), e que representa cerca de 20% de todas as espécies vivas conhecidas globalmente (BOLZANI; CASTRO-CAMBOA; SILVA, 2010). Essa rica biodiversidade juntamente com o potencial das plantas medicinais, por consequência, fez a população brasileira adquirir uma longa tradição no uso de PMs para o tratamento de diversas doenças agudas e crônicas (DUNTRA et al., 2016).

Diante desse cenário, existe a planta *Plectranthus ornatus* Codd (sinônimo *Coleus comosus* Hochst) (RIJO et al., 2002) chamada popularmente no nordeste brasileiro como boldo pequeno e boldo gambá (LORENZI; MATOS, 2002), já no norte do Tocantins é conhecida pelo nome sete-dores. Essa planta, é empregada na medicina popular para tratar de males que afetam o sistema digestivo, além disso as infusões das folhas dessa espécie são difundidas no Brasil para o tratamento de gastrites, dores espasmódicas abdominais (LORENZI; MATOS, 2006), dispepsia e insuficiência hepática (PASSINHO-SOARES et al., 2013).

P. ornatus (Figura 1) é uma planta originária da África, sendo introduzida no território brasileiro no século XVI (RIJO et al., 2011). Essa planta medicinal apresenta

folhas pequenas, bastante aromáticas e suculentas, bem como caule fino e herbáceo com raízes adventícias, crescendo amplamente na forma de pequenas ervas (ÁVILA, 2015).

Figura 1 - *Plectranthus ornatus* Codd cultivada em jardim privado localizado em Araguatins-TO



Fonte: Autor (2021).

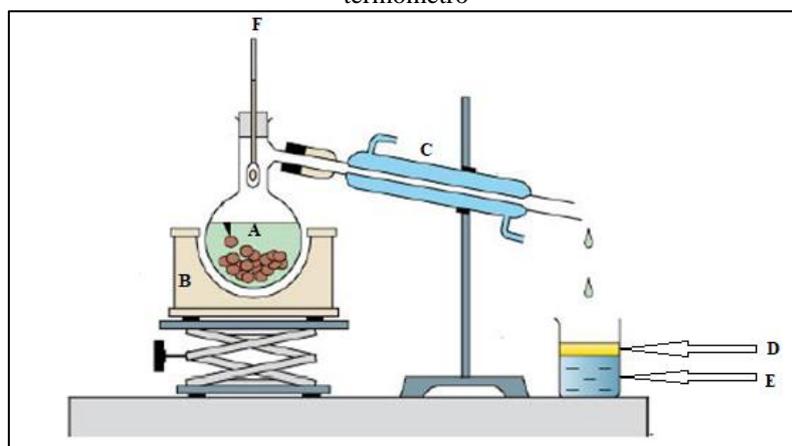
As espécies do gênero *Plectranthus* são de importância econômica, pois são fontes de óleos essenciais aromáticos cujo apresentam diversas atividades biológicas (LUKHOBA; SIMMONDS; PATON, 2005). Nesse sentido, há estudos que apontam para atividade antioxidante alta (ALBUQUERQUE et al., 2006) e baixa do óleo essencial de *P. ornatus* (MOTA et. al., 2014; ALVES et al., 2018), bem como artigos científicos que sustentam a ação antifúngica inibitória em baixas concentrações desse óleo essencial contra cepas de dermatófitos de *Trichophyton rubrum* e *Microsporum canis* (ALVES et. al., 2018). Além disso, Rodrigues et al. (2013) ao estudarem o óleo essencial isolado de folhas de *P. ornatus* verificaram que esse produto natural possui atividade bactericida, bem como melhorou a atividade antibiótica dos medicamentos amicacina, canamicina e gentamicina.

Os óleos essenciais (OEs) são definidos como substâncias aromáticas produzidas por plantas que geralmente pertencem às famílias angiospérmicas, sendo utilizados para diferentes fins em diversas indústrias (PAVELA, 2015). É interessante mencionar que os OEs se acumulam nos diversos órgãos das plantas medicinais, por exemplo folhas, caule, flores, raízes, sementes e casca (VIEIRA, 1999). Logo, foram desenvolvidos métodos com intuito de isolar os óleos essenciais, tais como hidrodestilação, destilação por arraste a vapor, extração de solvente, extração por micro-ondas e super extração de fluido crítico (RIBEIRO-SANTOS et al., 2017).

Dentre os métodos de isolamento de OEs, este trabalho enfatiza a hidrodestilação, pois a sua simplicidade de instalação, seletividade e rendimentos significativos de isolamento do óleo essencial (OE) (ASBAHANI et al., 2015) faz dessa técnica uma das mais utilizadas para isolar OEs de diversas plantas medicinais em escala laboratorial (GOVINDARAJAN et al., 2016; CREVELIN et al., 2015; ANDRADE et al., 2017).

Na hidrodestilação partes das plantas são imersas em água, seguido de aquecimento (TONGNUANCHAN; BENJAKUL, 2014). Segundo Asbahani et al. (2015) esse aquecimento no momento da extração, somado à pressão atmosférica faz a água e as moléculas do óleo essencial formarem uma mistura heterogênea que atinge seu ponto de ebulição em temperaturas próximas a 100 °C, mesmo que para os componentes do óleo essencial esse ponto seja alto, ou seja, a mistura OE/água é destilada simultaneamente como se fosse um único composto. Como a água é imiscível com a maioria dos compostos terpênicos dos OEs, após a condensação os OEs podem ser facilmente separados da água por decantação (Figura 2).

Figura 2 - Sistema de hidrodestilação para o isolamento de óleo essencial. A: mistura da amostra com água; B: manta aquecedora; C: condensador; D: óleo essencial isolado; E: água floral/ hidrolato; F: termômetro

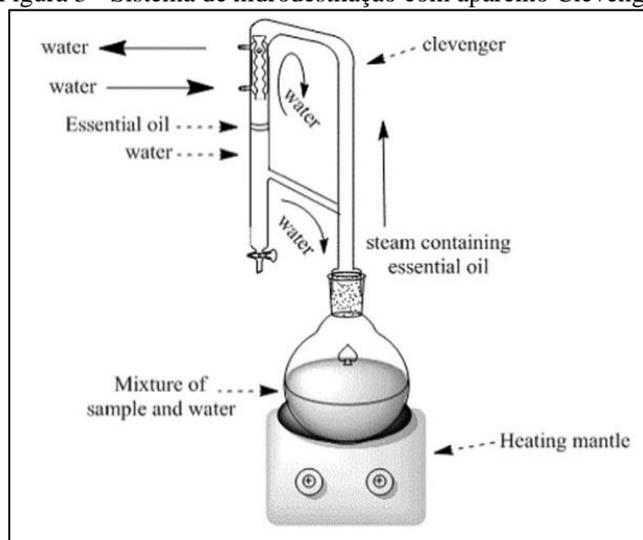


Fonte: Adaptado de HESHAM; NOUR; YUNUS (2016).

Para isolar OEs por hidrodestilação geralmente é utilizado o aparelho Clevenger (Figura 3), uma vez que permite a reciclagem dos condensados por meio de um sistema de coobage, bem como é recomendado pela 3ª edição da Farmacopeia Europeia para determinar rendimentos de OEs (ASBAHANI et al., 2014). Por outro lado, o método de hidrodestilação apresenta desvantagens, tais como: (a) longo tempo de extração (3-6 h, 24 h para as pétalas de rosa); (b) alterações químicas das moléculas terpênicas por contato prolongado com água fervente (hidrólise, ciclização) (BOHRA et al., 1994).

Tão importante quanto os métodos de isolamento dos OEs são as técnicas de analíticas, cujo visam identificar e quantificar os compostos químicos presentes nos óleos essenciais. Uma delas é a GC-MS (Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas), uma técnica indispensável nos campos da ciência ambiental, ciência forense, indústria de aromas e fragrâncias, segurança alimentar, embalagens e muitos outros (SPARKMAN; PENTON; KITSON, 2011).

Figura 3 - Sistema de hidrodestilação com aparelho Clevenger



Fonte: SAMADI et al. (2016) p. 2.

Outro aspecto discutido acerca dos OEs é a sua composição química, ou seja, tais produtos naturais podem ter cerca de 20 a 60 substâncias ativas, por outro lado, existem OEs que podem ser caracterizados por até 3 componentes principais, em uma concentração bastante alta quando comparado com outros compostos presentes no óleo essencial (OE) (BASSOLÉ; JULIANI, 2012).

Em geral existem dois principais grupos de compostos identificados nos OEs: (a) hidrocarbonetos terpênicos, constituídos de monoterpenos e sesquiterpenos, sendo que monoterpenos representam 80% do óleo essencial (ASBAHANI et al., 2015) e (b) compostos oxigenados (álcoois, fenóis, aldeídos e ésteres) sendo menos frequentes no OE que os terpenos (BUCKLE, 2015).

Acerca das propriedades biológicas dos OEs, elas são frequentemente associadas aos componentes principais encontrados nos óleos essenciais (RAVEAU; FONTAINE; SAHRAOUI, 2020), contudo é importante destacar que estudos farmacológicos têm mostrado que a intensidade dos efeitos dos OEs depende não só da concentração dos

componentes majoritários, mas também dos componentes em menores teores, que agem sinergicamente com os compostos em maiores concentrações (MENDES et al., 2010).

Os óleos essenciais exibem um amplo espectro de atividades biológicas tais como antibacteriana, antifúngica, antimofa, antiviral, controle de pragas e repelentes de insetos (ASBAHANI et al., 2014). Por exemplo, no gênero *Plectranthus* o OE da planta *P. amboinicus* demonstrou atividade contra culturas da bactéria *Staphylococcus aureus* (COSTA; PEREIRA; RODRIGUES, 2011). Conforme Mothana et al. (2018) os óleos essenciais de *P. cylindraceus*, *P. barbatus* e *P. asirensis* tiveram atividade antioxidante respectivamente de 75, 68 e 55%, além disso Satongrod e Wanna (2020) indicaram o óleo essencial de *P. amboinicus* como uma alternativa para o controle do inseto *Callosobruchus maculatus*, dentre outros artigos.

Embora os OEs exibam atividades biológicas (antifúngica, antibactericida, fungicida), essas são facilmente comprometidas pela degradação dos componentes químicos dos OEs quando expostos a certas condições ambientais, tais como, luz ultravioleta, altas temperaturas, umidade ou oxidação durante o armazenamento ou processamento do óleo (ASBAHANI et al., 2014). Também os OEs degradam com maior rapidez na natureza do que os compostos sintéticos (MORETTI et al., 2002), além disso apresentam alta volatilidade (MELO, 2018) e, portanto, tais fatores dificultam a aplicação dos OEs como pesticidas verdes (RAVEAU; FONTAINE; SAHRAOUI, 2020) e larvicidas viáveis (MARRETO et al., 2008).

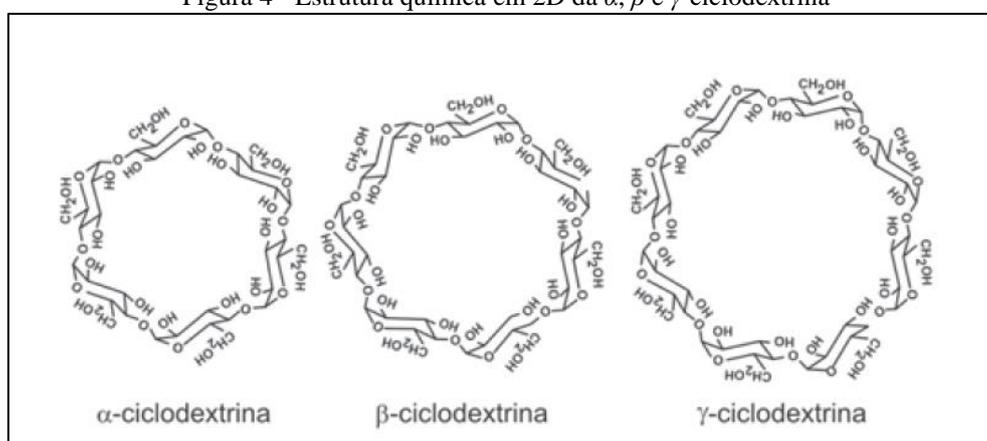
Diante desse cenário, temos a encapsulação do óleo essencial em carreadores, que se apresenta como uma abordagem plausível e eficiente para aumentar a estabilidade física, diminuir a sua volatilidade, aumentar a bioatividade e reduzir a toxicidade do óleo essencial (MOGHIMI et al., 2016), isto é, reduzir as desvantagens que impedem a aplicação dos OEs na agricultura, indústria de alimentos e farmácia. Assim, foi desenvolvido diversas estratégias para encapsular os OEs, sendo uma delas o encapsulamento com ciclodextrinas (DIMA; DIMA, 2015).

Contudo, antes de abordar sobre o processo de encapsulamento realizado pelas CDs é recomendável destacar os aspectos relacionados a esses tipos de compostos químicos. Nesse sentido, as ciclodextrinas (Figura 4) são oligossacarídeos cíclicos (açúcares) que consistem em seis (α -ciclodextrina), sete (β -ciclodextrina), oito (γ -ciclodextrina) ou mais unidades de glicopiranosose unidas por ligações do tipo α -1-4 (DELL VALLE, 2004). Outras características (diâmetro da cavidade interna, volume, ponto de fusão) dessas CDs são mostradas na Tabela 1.

As ciclodextrinas foram descobertas por Villers a partir da digestão de 1000 g de amido com *Bacillus amylobacter* (VILLIERS, 1891). No entanto, foi Schardinger que as caracterizou e determinou que são oligossacarídeos cíclicos, por isso as CDs são também chamadas de dextrinas de Schardinger (MARQUES, 2010).

Dentre as CDs, a β -ciclodextrina (β -CD) é a mais utilizada devido a sua disponibilidade e preço. A β -CD é menos irritante do que α -ciclodextrina pois quantidades muito pequenas (1–2%) são absorvidas no trato intestinal superior após administração oral, bem como não possui nenhum metabolismo no trato intestinal superior e é metabolizada por bactérias no ceco e cólon (DELL VALLE, 2004).

Figura 4 - Estrutura química em 2D da α , β e γ -ciclodextrina



Fonte: VENTURINI et al. (2008) p. 360.

Tabela 1 - Propriedades das ciclodextrinas

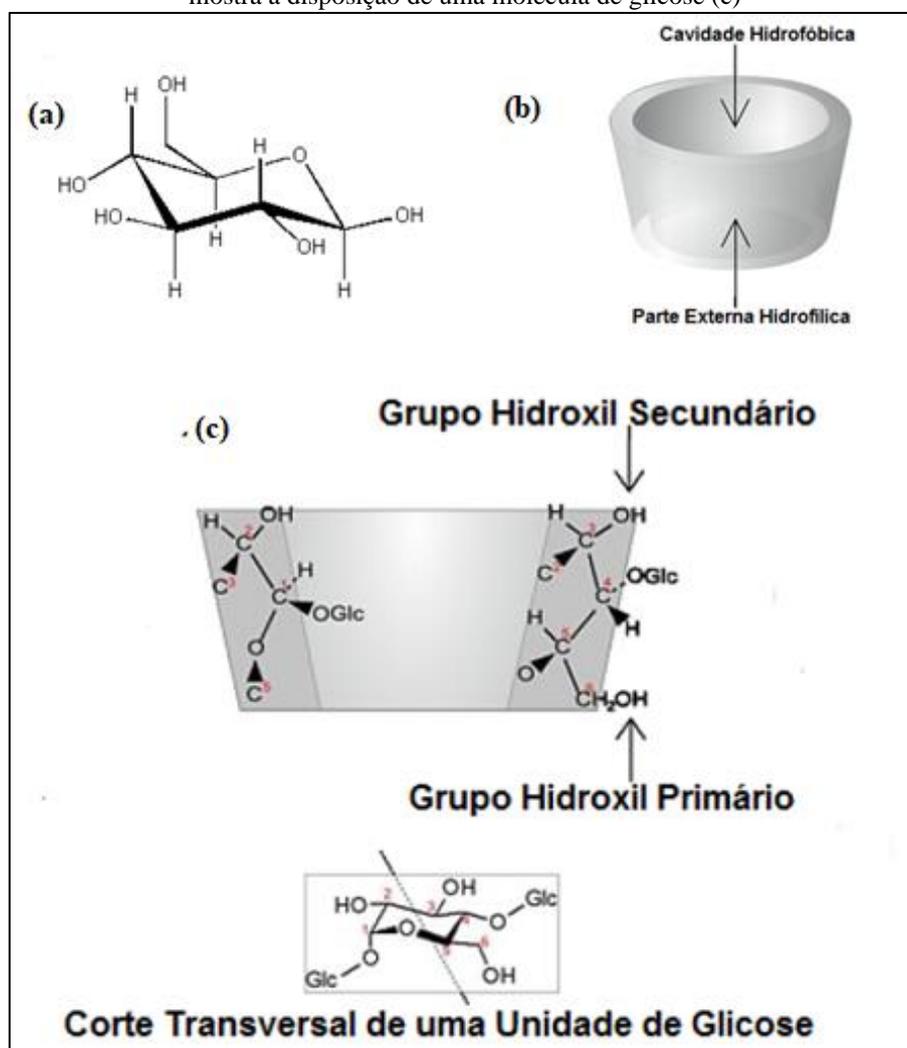
Características	α -ciclodextrina	β -ciclodextrina	γ -ciclodextrina
Nº de unidades de glicose	6	7	8
Peso molecular (Da)	972	1135	1247
Nº de moléculas água na cavidade	6	11	17
Solubilidade em água em 25°C(% g/v)	14,5	1,85	23,2
Início de fusão (°C)	\cong 275	\cong 280	\cong 275
Diâmetro da cavidade central (nm)	0,5-0,6	0,6-0,8	0,8-1,0
Diâmetro da cavidade externa (nm)	1,4-1,5	1,5-1,6	1,7-1,8
Comprimento do cone (nm)	0,8	0,8	0,8

Fonte: Adaptado de MARQUES (2010).

Ademais, as unidades de glicopiranosose presentes nas CDs (Figura 5a) adotam uma conformação cadeira, e isso faz com que as CDs exibam uma forma espacial do tipo cone truncado e oco (RASHEED; ASHOK; SRAVANTHI, 2008) (Figura 5b). Tal conformação estrutural é extremamente rígida, nela os grupos hidroxilas secundários

(OH) dos C2 e C3 estão localizados na extremidade mais larga do cone, enquanto os grupos hidroxilas (OH) dos C6 estão na extremidade mais estreita do cone (MARQUES, 2010). Essa conformação também é responsável pela principal característica das CDs, o caráter anfipático, ou seja, a presença de uma cavidade externa hidrofílica e de uma cavidade interna hidrofóbica, uma vez que os grupos polares OH estão orientados nas extremidades CDs, enquanto o seu interior é “preenchido” apenas por grupos apolares C3-H, C5-H e C-O-C glicosídico (a orientação dos grupos OH são mostrados na Figura 5c) (SONGKRO et al., 2012).

Figura 5 - Conformação em cadeira da molécula de glicopirranose (a), representação cônica mostrando a cavidade interna e externa da ciclodextrina (b) e corte transversal de uma molécula de ciclodextrina que mostra a disposição de uma molécula de glicose (c)



Fonte: SANTOS (2014) p. 15.

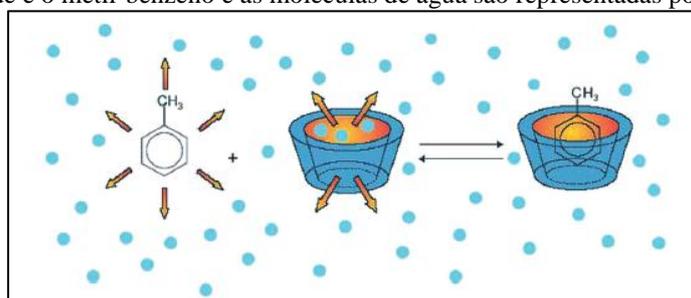
Como resultado desse caráter anfifílico, as CDs podem encapsular uma ampla variedade de moléculas hóspedes hidrofóbicas, formando os chamados complexos de

inclusão (CI) ou também denominados de “complexo hospedeiro-hóspede”, tal nome é porque na complexação as CDs são como moléculas “hospedeiras ou anfitriãs” abrigando ou recebendo “moléculas hóspedes” no interior da sua cavidade hidrofóbica (DELL VALLE, 2004).

O processo de formação de complexo de inclusão é conduzido pela força motriz da complexação, que tem origem na liberação de moléculas de água presentes no interior da CD (Figura 6), ou seja, na complexação as moléculas de água são deslocadas por moléculas hóspedes mais hidrofóbicas presentes na solução, a fim de atingir uma associação apolar-apolar e diminuição da tensão do anel de ciclodextrina, resultando em um estado de baixa energia mais estável (SZETJLI, 1998). Assim, a formação de complexos de inclusão depende diretamente da entrada do substrato hidrofóbico na cavidade da CD e da quebra da rede cristalina de água, o que caracteriza um processo tipicamente de efeito hidrofóbico (SANTOS, 2014).

É importante também dizer que as interações entre CD e moléculas hóspedes não ocorrem por reação química, mas sim por forças intermoleculares, e dependendo de como tais forças se estabelecem é possível a formação do CI em solução ou meio sólido (MURA, 2014). Além disso, Dell Valle (2004) ao falar sobre o encapsulamento pelas CDs, destaca que existem dois fatores chaves nesse processo. O primeiro é o efeito estérico e, portanto, depende do tamanho relativo da CD para o tamanho da molécula hóspede ou certos grupos principais presentes em tais moléculas. O segundo fator são as interações termodinâmicas (forças de Van de Waals, ligações dipolo-dipolo, interações eletrostáticas, transferências de cargas) entre os componentes do sistema (ciclodextrina, molécula hóspede e solvente).

Figura 6 - Representação esquemática da formação do complexo de inclusão em meio aquoso. A molécula hóspede é o metil-benzeno e as moléculas de água são representadas por círculos em azul



Fonte: Adaptado de MARQUES (2010).

Ademais, os métodos para preparar CI com ciclodextrinas são a co-evaporação, o método malaxagem ou pasta, a técnica de evaporação de solvente, o método de

liofilização, dentre outros. Contudo neste trabalho é ressaltado o método de pasta, uma vez que os complexos de inclusão são principalmente sintetizados a partir dessa técnica (WADHWA et al., 2017). Nesse método, a CD é pesada com precisão sendo misturada com água em almofariz e pistilo (porcelana ou ágata), resultando em uma pasta. Em seguida, “o hóspede” nesse caso o OE pode ser incorporado à pasta, tendo uma mistura completa. Por fim, o sólido obtido pode ser lavado com um solvente orgânico adequado e seco em um dessecador a temperatura ambiente (FERNANDES et al., 2004).

Além de preparar os CI é recomendável verificar o sucesso do fenômeno de complexação, isto é, se as moléculas hóspedes estão no interior da cavidade interna da CD. Nesse sentido, existem determinados métodos utilizados para caracterização de complexos de inclusão de CDs, tais como os diagramas de solubilidade de fase, a GC-MS, as técnicas espectroscópicas (Ressonância Magnética Nuclear - NMR e Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier - FTIR), os métodos térmicos (Termogravimetria - TG e Calorimetria Diferencial Exploratória - CDE) (WADHWA et al., 2017) e métodos de química computacional (Parametric Method 3 - PM3, Parametric Method 6 - PM6, dinâmica molecular - DM, Teoria Funcional de Densidade - DFT) (MISIUK; GOVIL, 2010).

Entre os métodos espectroscópicos, este trabalho destaca a FTIR, uma técnica analítica que mede a excitação vibracional dos átomos envolvidos numa ligação química, ou seja, quando certo composto químico é submetido à radiação infravermelha cada ligação dos grupos funcionais (N-H, C-H, O-H, C=O, C-C, C=C, O-H, dentre outras) exibe uma banda de absorção característica no espectro (PAVIA et al., 2010). Consequentemente, isto torna a FTIR uma ferramenta bastante útil na identificação de compostos químicos, uma vez que permite identificar os diferentes grupos funcionais de uma determinada amostra e suas ligações (FERNANDES et al, 2009).

Acerca dos métodos de química computacional, a DM é uma ferramenta amplamente utilizada para verificar o comportamento de átomos e moléculas na área de física dos materiais (LIMA, 2013). A DM é baseada em mecânica molecular, isto significa que o comportamento de um sistema molecular ou mesmo atômico é simulado a partir das equações newtonianas de movimento (NAMBA; SILVA; SILVA; 2008). Dessa forma, a DM acaba tendo dificuldades de encontrar mínimos globais no sistema estudado, e por isso é utilizada na maioria das vezes como técnica complementar a outros métodos de química computacional (FERREIRA et al., 2015).

Dentre os métodos semiempíricos (MSEM) existe o método PM6, e como qualquer método semiempírico, ele combina a física teórica com a física experimental, ou seja, começa propondo a resolução da equação de Schrodinger e então introduz alguns resultados experimentais, a fim de diminuir o tempo de cálculo do sistema molecular estudado (BARREIRO; RODRIGUES, 1997). O método PM6 foi um avanço em relação a outros MSEM anteriores (RM1 e PM3) pois incluiu a parametrização para os orbitais d para os elementos representativos, isto possibilitou a esse método computacional calcular as propriedades de vários sólidos cristalinos orgânicos e inorgânicos (FOSTER; SOHLBERG, 2009).

Por fim, o método computacional DFT é baseado em mecânica quântica (considera a solução analítica da equação de Schrodinger) para estudo de sistemas moleculares, além do que aborda problemas não tratados por métodos quânticos que não consideram relações eletrônicas, como é o caso do Hartree-Fock (SANTOS, 2015). Dessa forma, o método DFT permite o estudo de sistemas de tamanho moderado a grande ($N_{\text{átomos}} \geq 20$) com precisão química aceitável e custo computacional menor em comparação ao Hartree-Fock (MORGON, 2001).

Diante disso, tanto o método PM6 quanto o método DFT têm sido utilizados em determinados trabalhos que visam estudar a complexação de compostos voláteis de OEs em ciclodextrinas (HAIHAEM et al., 2013; LAWTRAKUL; INTHAJAK; TOOCHINDA, 2014; ABDELAAL et al. 2017; SRIHAKULUNG et al., 2018), pois fornecem energias de complexação e podem determinar os tipos de interações físico-químicas entre a “molécula hospede” (OE) e a “molécula hospedeira” (CD), fatores relevantes no fenômeno de inclusão de moléculas no interior da cavidade interna da CD.

Além disso, na literatura consultada existem determinados autores que têm demonstrado a formação de CI entre a β -CD e óleos essenciais, melhorando a sua estabilidade, bioatividade e solubilidade (GALVÃO et al., 2015; ANAYA-CASTRO et al., 2017; ANDRADE et al., 2017; MELO, 2018; MARQUES et al., 2019; SU et al., 2019).

Portanto, diante de tudo que foi exposto anteriormente, o presente trabalho buscou trazer uma contribuição na área de produtos naturais, fornecendo metodologias para o isolamento e caracterização química do óleo essencial de *P. ornatus*, bem como saberes acerca do processo de encapsulamento desse óleo essencial em β -ciclodextrina. Além disso, esse trabalho até o presente momento é o primeiro na literatura consultada que realiza o estudo da complexação do OE de uma planta do gênero *Plectranthus*.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar o estudo químico do óleo essencial de *Plectranthus ornatus* Codd, visando o seu isolamento, a identificação dos compostos voláteis, bem como a síntese e caracterização do seu complexo de inclusão em β -ciclodextrina.

2.2 Objetivos específicos

- Isolar o óleo essencial da planta *P. ornatus*
- Identificar os compostos químicos voláteis no óleo essencial de *P. ornatus* por GC-MS
- Preparar o complexo de inclusão de *P. ornatus* em β -CD por meio do método de mistura física e malaxagem
- Analisar o óleo essencial de *P. ornatus* extraído do complexo de inclusão OEPO/ β -CD por GC-MS
- Analisar o óleo essencial de *P. ornatus* livre, a β -ciclodextrina e os CI de OEPO/ β -CD por FTIR
- Realizar o estudo teórico da formação do complexo de inclusão do óleo essencial de *P. ornatus* em β -CD

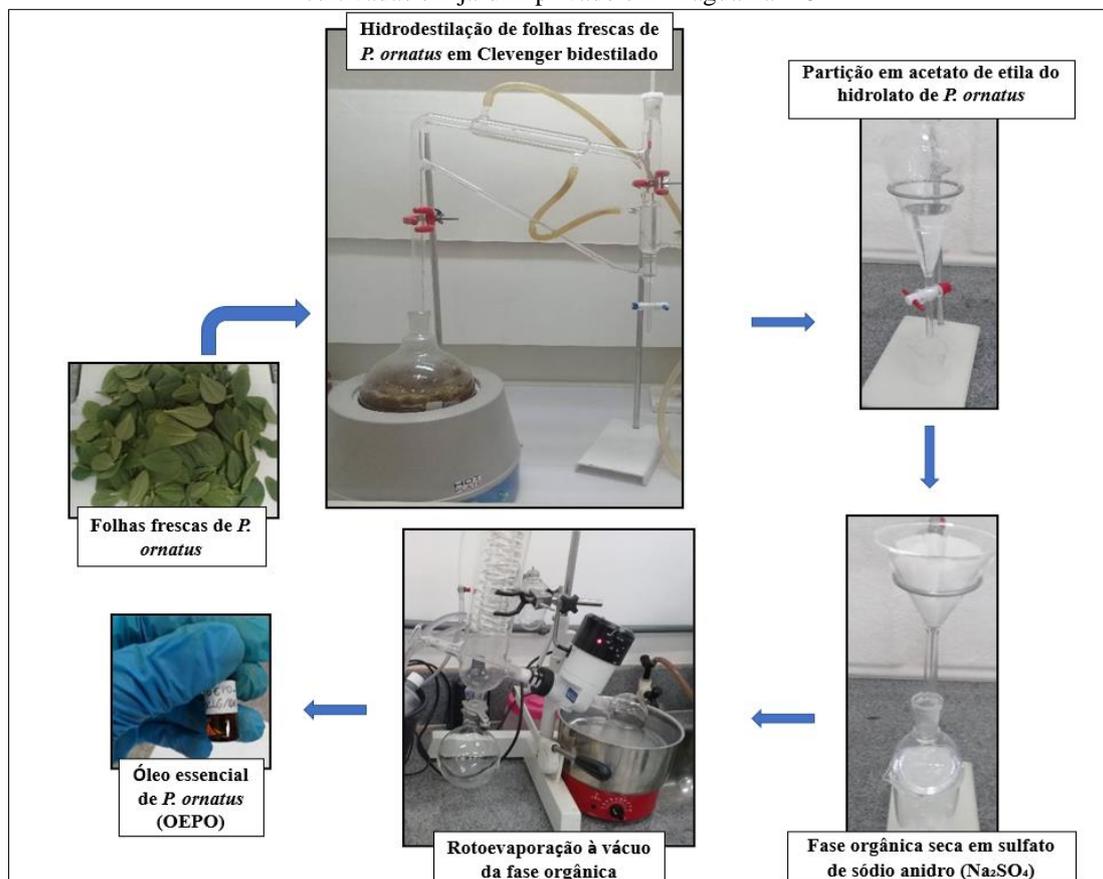
3 METODOLOGIA

3.1 Material vegetal

Primeiramente, as folhas de *P. ornatus* foram coletadas em março de 2021 em um jardim privado em Araguaína, Tocantins, Brasil (S 7°10'10.6"S 48°14'11.9"W). A planta foi identificada pelo Prof. Me. Alessandro Oliveira Silva, botânico do IFTO (Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Tocantins) - Campus Araguatins e confirmada pela Dra. Juliana Santos (UNIBRA) como *Plectranthus cf ornatus* Codd.

Uma exsicata da planta foi depositada no Herbário IFTO no Campus Araguatins com o número de registro 836.

Figura 7 - Fluxograma com as etapas para o isolamento do OEPO de folhas frescas de *P. ornatus* cultivadas em jardim privado em Araguaína-TO



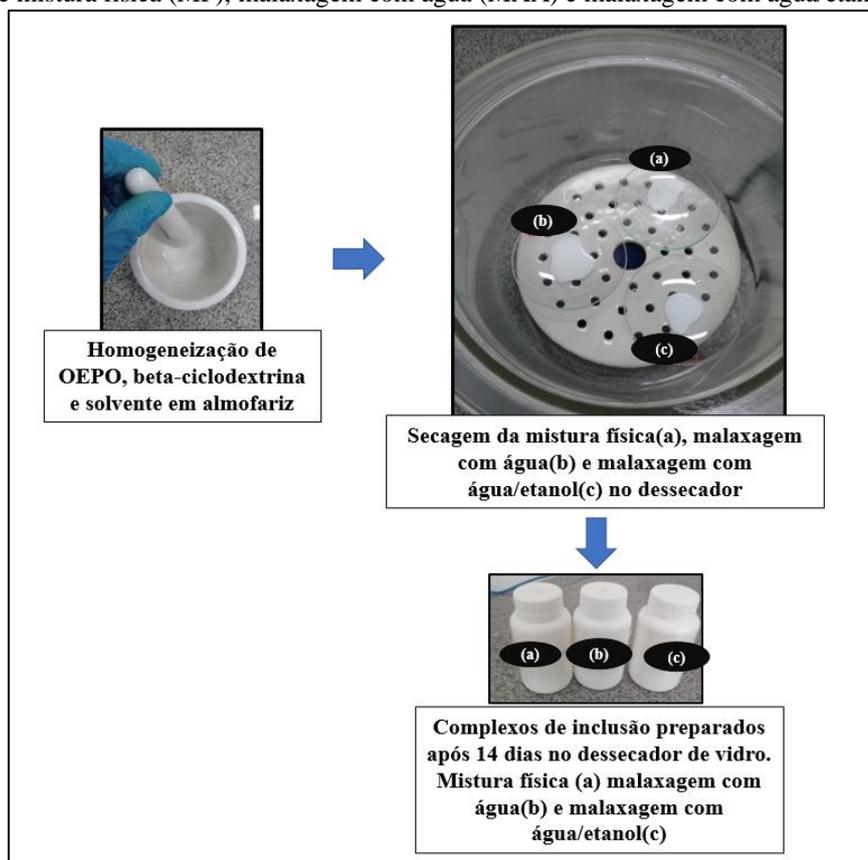
Fonte: Autor (2021).

3.2 Isolamento do óleo essencial das folhas de *Plectranthus ornatus* Codd

Para o isolamento do óleo essencial de *Plectranthus ornatus* (OEPO) (Figura 7), as folhas frescas de *P. ornatus* (163,0 g) imersas em 1000 mL de água destilada foram submetidas à hidrodestilação em um aparelho tipo clevenger bidestilado durante 3 horas, tal processo resultou no hidrolato de *P. ornatus*. Em seguida, realizou-se nesse material duas partições em um funil de separação, sendo utilizado para cada uma 70,0 mL de acetato de etila ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$) padrão HPLC. Após isso, a fase orgânica obtida foi seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) grau PA em um funil simples, sendo o material resultante submetido a um rotoevaporador a vácuo por 60 minutos, a fim de evaporar o solvente. Ao fim da rotoevaporação foi obtido o OEPO, sendo transferido para um vial etiquetado e armazenado em freezer para procedimentos futuros.

O óleo isolado foi submetido a um fluxo de gás nitrogênio (N_2) por 3 min com o intuito de evaporar completamente o solvente acetato de etila que ainda poderia permanecer no OEPO pós rotoevaporação. Além disso, foi preciso isolar por mais três vezes o OEPO das folhas de *P. ornatus*, a fim de obter OE o suficiente para preparação dos CI.

Figura 8 - Fluxograma com as etapas para preparação do complexo de inclusão OEPO/ β -CD por meio do método de mistura física (MF), malaxagem com água (MAA) e malaxagem com água/etanol (MAAE)



Fonte: Autor (2021).

3.3 Preparação dos complexos de inclusão

3.3.1 Mistura física (MF)

Para preparação da MF (Figura 8), em uma balança analítica foi pesado 1135 mg de β -ciclodextrina e 204 mg de OEPO (baseado na massa molecular do β -cariofileno 204 g/mol), a fim de manter a razão molar de 1:1 OEPO/ β -CD. Em seguida, ambos materiais foram misturados no almofariz e pistilo de porcelana sob agitação constante por 10 min. Então transferiu-se essa mistura para um vidro relógio, sendo seca à temperatura ambiente

em um dessecador por 14 dias. Por fim, o material resultante foi triturado em almofariz e pistilo de porcelana e armazenado em frascos adequadamente fechados.

3.3.2 Método de malaxagem (MA)

No método de malaxagem os complexos de inclusão foram preparados com uma proporção molar de 1:1 OEPO/ β -CD (baseado na massa molecular do β -cariofileno 204 g/mol) em água destilada (MAA) ou água destilada/etanol (MAAE). Dessa forma, β -CD (1135 mg) e OEPO (204 mg) foram misturados com auxílio de um almofariz e pistilo de porcelana. Após isso, à essa mistura foi adicionada água destilada (2,0 mL) ou água destilada (1,0 mL) e etanol (1,0 mL; Grau PA), sob agitação manual constante por 10 min. A pasta resultante foi transferida para um vidro relógio, sendo seca à temperatura ambiente em um dessecador por 14 dias. Por fim, o material seco foi triturado em almofariz e pistilo de porcelana e armazenado em frascos adequadamente fechados para procedimentos futuros (Figura 8).

3.4 Identificação dos compostos químicos do OEPO por Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS)

Com uma micropipeta (20-200 μ L) foi adicionado no vial (tipo headspace) pequenas alíquotas de OEPO até se obter 20 mg desse óleo. Em seguida, nesse mesmo vial adicionou-se com outra micropipeta (100-1000 μ L) 1000 μ L do solvente acetato de etila grau HPLC. Por fim, em outro vial foi preparado um branco com 1000 μ L de acetato de etila.

Após isso, OEPO e o branco foram injetadas em um cromatógrafo a gás Agilent Technologies 7890B acoplado a um espectrômetro de massas 5977(GC-MS), assim foi obtido o cromatograma, bem como os espectros de massas para os compostos químicos presentes nessas amostras.

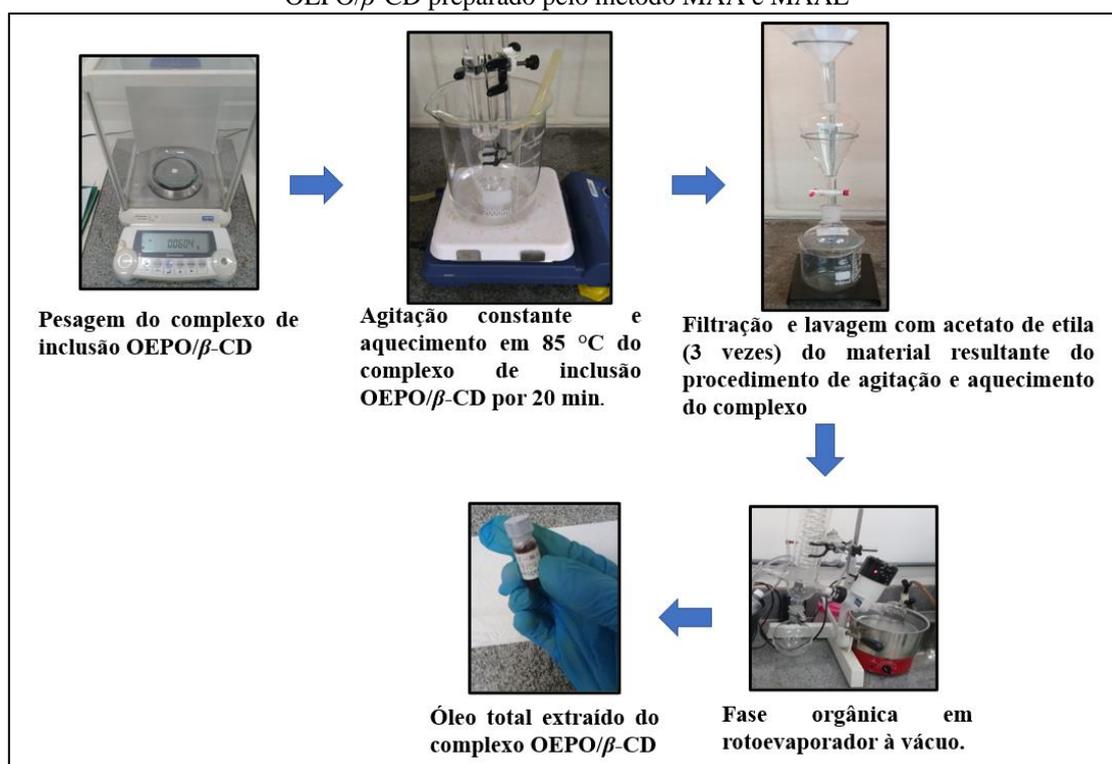
3.5 Determinação dos compostos voláteis do OEPO inclusos em β -CD por análise de Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS)

3.5.1 Extração do óleo total do complexo de inclusão

Para extrair o óleo total dos complexos de inclusão (MAA e MAAE) foi seguido a metodologia de Marreto et al. (2008) com algumas modificações. Assim, água destilada (2,4 mL), acetato de etila (1,2 mL) e o complexo de inclusão (0,06 g) foram colocados em um balão de fundo redondo sob agitação e aquecimento constante à 85 °C por 20 min. Em seguida, o material resultante foi filtrado e o resíduo lavado com acetato de etila (3 mL) por três vezes. Depois foi adicionada à amostra acetato de etila (0,5 mL) e solução de 1mg/ mL de padrão interno timol (0,5 mL), sendo então submetida a rotoevaporação e analisada por GC-MS (Figura 9).

O total de óleo corresponderá a quantidade de óleo essencial complexado na cavidade da β -ciclodextrina mais o óleo adsorvido na superfície da mesma (MARRETO et al., 2008).

Figura 9 - Fluxograma com os procedimentos experimentais para extração do óleo total do complexo OEPO/ β -CD preparado pelo método MAA e MAAE



Fonte: Autor (2021).

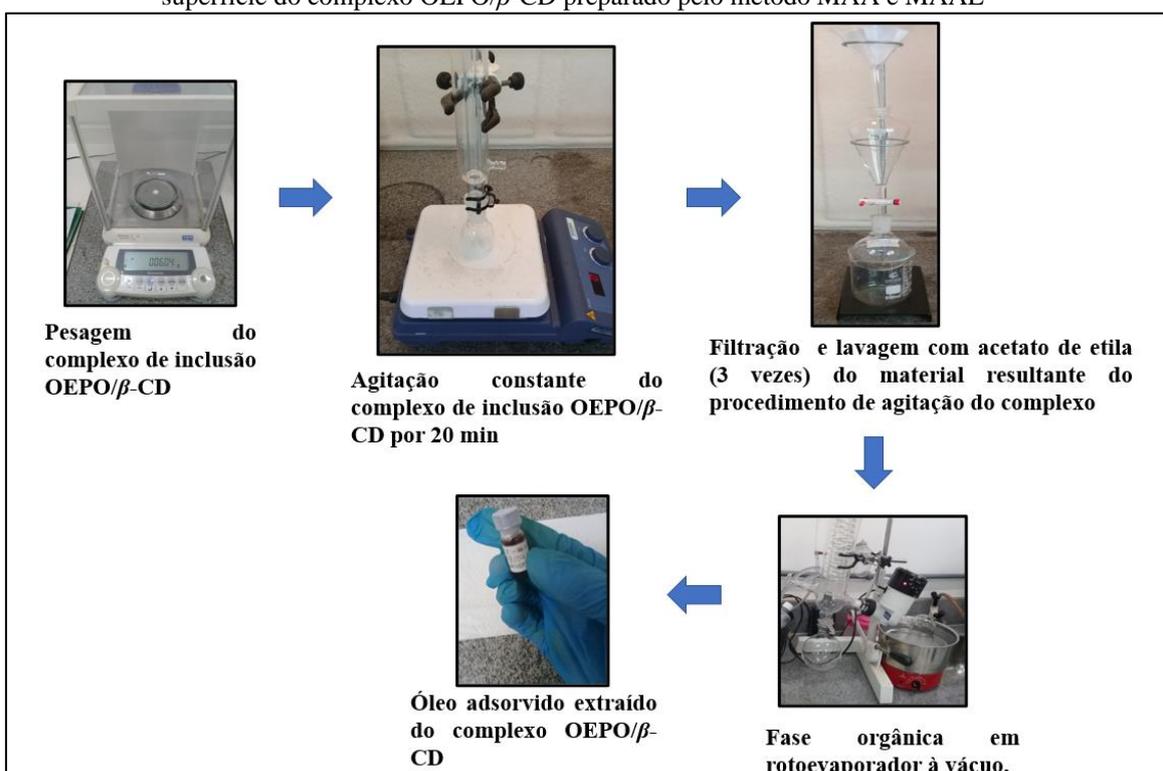
3.5.2 Extração do óleo adsorvido à superfície do complexo de inclusão

Para extrair o óleo adsorvido à superfície dos complexos de inclusão (MAA e MAAE) foi utilizada a metodologia de Marreto et al. (2008) com algumas modificações laboratoriais. Dessa forma, o acetato de etila (2,4 mL) e o complexo de inclusão (0,06 g)

foram colocados em um balão de fundo redondo sob agitação durante 20 min. A suspensão foi filtrada e o resíduo lavado com acetato de etila (3 mL) por três vezes. Em seguida, foi adicionada à amostra acetato de etila (0,5 mL) e solução de 1mg/ mL de padrão interno timol (0,5 mL), sendo submetida a rotoevaporação, e então analisada por GC-MS (Figura 10).

A diferença entre o óleo total e o óleo adsorvido na superfície da beta-ciclodextrina foi utilizada para determinar o teor de complexação do óleo (MARRETO et al., 2008). Lembrando que essa quantificação tem caráter relativo, uma vez que não foi realizada pelo fator de resposta (RF) do padrão interno timol usando a equação de Padukka, Bhandari e D`Arcy (2000), que é uma quantificação absoluta para determinar o teor de substâncias de óleo essencial inclusas na ciclodextrina.

Figura 10 - Fluxograma com os procedimentos experimentais para extração do óleo adsorvido na superfície do complexo OEPO/ β -CD preparado pelo método MAA e MAAE



Fonte: Autor (2021).

3.6 Condições para análise por GC-MS

As amostras (OEPO, MAA, MAAE e branco de acetato de etila) foram analisadas em um cromatógrafo a gás Agilent Technologies 7890B acoplado a um espectrômetro de massas (GC-MS) 5977B. Os cromatógrafos operaram com colunas capilares HP-5MS, L

= 30 m, DI = 0,25 mm e filme = 0,25 μm , sendo que o gás de arraste foi Hélio (99.999%) em um fluxo constante na coluna cromatográfica de 1 mL/ min. As temperaturas do injetor, linha de transferência do massas, quadrupolo e da fonte foram mantidas a 300°C, 250°C, 150 °C e 230 °C, respectivamente. O modo de temperatura do forno foi: Inicial 50 °C por 1 min; uma elevação de temperatura de 1,5 °C/ min até 140 °C por 0 min e uma outra variação de temperatura de 10 °C/min até 250 °C por 40 min.

O tempo total de corrida para cada amostra foi de 76 min, além disso tanto os volumes de amostra injetados quanto o volume para padrão de *n*-alcanos foram de 1,5 μL no modo splitless. A detecção por massas no modo scan, foi realizada num intervalo de 40-500 Da. Os componentes químicos foram identificados através da comparação de seu espectro de massas com espectros existentes na literatura Adams (2007), com espectros do banco de dados (NIST2014) do equipamento, do NIST Web Book e pela comparação dos Índices de Retenção (IR).

Os índices de retenção (IR) foram determinados utilizando uma série homóloga de *n*-alcanos C₉-C₂₄C₂₆ diluída em hexano grau HPLC injetados nas mesmas condições cromatográficas das amostras, utilizando a equação de Van den dool e Kratz (1963). Por fim, a quantificação relativa de cada componente no óleo essencial e no óleo extraído do complexo de inclusão foi calculada a partir da área de integração do cromatograma.

3.7 Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de FTIR em modo de refletância total atenuada (ATR) das amostras (OEPO, β -CD MF, MAA e MAAE) foram registrados em um equipamento AGILENT CARY 630 na faixa de 650 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} com resolução de 2 cm^{-1} . O equipamento encontra-se disponível na UNIFESSPA (Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará) -Campus Marabá, no Laboratório de Análise Química.

Foram realizados dois métodos para obtenção dos espectros de infravermelho das amostras (OEPO, β -CD MF, MAA e MAAE). O método I consistiu somente em adquirir os espectros de infravermelho das amostras diretamente no cristal do aparelho FTIR. No método II, as amostras foram dissolvidas em 200 μL do solvente acetato de etila sobre o cristal do FTIR, assim foi feita a aquisição de espectros com as amostras em solvente e espectros após a completa secagem do solvente. Lembrando também que foi obtido o espectro de infravermelho do branco acetato de etila.

3.8 Modelagem molecular do complexo de inclusão OEPO/ β -CD

Primeiramente, a estrutura da β -ciclodextrina foi obtida no website Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC). Em seguida, o β -cariofileno foi inserido no interior da β -CD por meio de dinâmica molecular durante 2 ns em temperatura ambiente (25 °C). Para realizar a dinâmica utilizou-se o Programa Abalone Versão 2.0.0. Então, a estrutura com β -cariofileno encapsulado por β -CD foi usada para construir dois modelos de solvatação explícita com 10 moléculas e 40 moléculas ao redor do complexo. Em seguida, aplicou a cada modelo molecular de solvatação o método semiempírico PM6 com intuito de otimizar a estrutura do β -cariofileno no interior da β -CD, obtendo assim a estrutura química de equilíbrio para o β -cariofileno e β -ciclodextrina em ambiente aquoso no Programa Gaussian (2009).

Para quantificar a interação entre o β -cariofileno e β -ciclodextrina em água calculou-se a energia de complexação (ΔE) com a seguinte equação 1 (DJILANI et al., 2015):

$$\Delta E = E_{\text{complex}} - (E_{\beta\text{-CAR livre}} + E_{\beta\text{-CD livre}}) \quad (1)$$

Onde, E_{complex} , $E_{\beta\text{-CAR livre}}$ e $E_{\beta\text{-CD livre}}$ são respectivamente energia total do complexo, energia da estrutura do β -CAR não-encapsulado e energia da estrutura β -CD livre do eugenol.

Essas energias (E_{complex} , $E_{\beta\text{-CAR livre}}$ e $E_{\beta\text{-CD livre}}$) foram obtidas pelo método PM6 de maneira remota no ClusterHPE, um supercomputador das dependências da Universidade de Brasília (UnB) com as seguintes especificações: 6 GB de memória RAM, Random Access Memory (Memória de Acesso Aleatório), 2 Processadores Intel (R) Xeon (R) CPU Gold 5120 @ 2.20 GHz 8 Mb de cache, cada Processador possui 14 núcleos, SSD local com capacidade de 500GB e Sistema Operacional CentOS 7.

Os mesmos procedimentos acima foram realizados para o ambiente água/etanol, todavia foi distribuído metade de moléculas de água e etanol para o sistema de 10 moléculas e para o sistema com 40 moléculas ao redor da estrutura do β -cariofileno (β -CAR) inclusa na β -ciclodextrina.

Para uma melhor representatividade da formação do complexo OEPO/ β -CD, também foram calculadas por PM6 as energias de interação entre a β -ciclodextrina e os compostos voláteis terpinen-4-ol (TERP), óxido de cariofileno (O-CAR) e fitol (FIT) em ambiente água e água/etanol, utilizando os mesmos procedimentos descritos anteriormente para o complexo β -CAR/ β -CD. Além disso, foram calculadas as energias

de interação dos compostos voláteis principais do OEPO (β -CAR, TERP, O-CAR e FIT) pelo método quântico DFT com funcional wb97xd, a fim de comparar os resultados obtidos no método PM6. As energias de interação foram comparadas para verificar as interações mais estáveis entre moléculas de óleo essencial e a molécula de β -ciclodextrina em solvente água e água/etanol.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

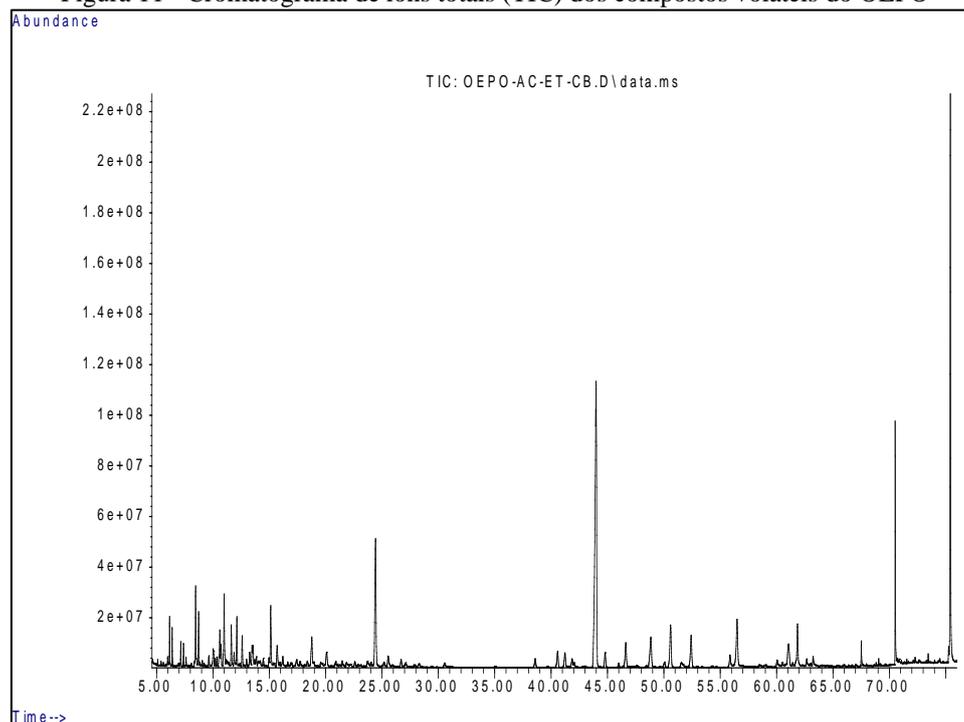
4.1 Compostos voláteis identificados no OEPO *in natura* por GC-MS

O óleo essencial de *P. ornatus* (OEPO) foi caracterizado por um odor agradável, bem como uma coloração amarela tênue. Além disso, o OEPO apresentou um total de 97 compostos voláteis (Figura 11), o que faz dele uma mistura complexa. Contudo, foi possível identificar 36 compostos, que estão demonstrados na Tabela 2 pela sua ordem de eluição na coluna HP-5MS. Embora a quantidade de voláteis identificados tenha sido baixa, tais compostos representaram 68,18% do perfil químico total do óleo. Dessa maneira, o OEPO teve como compostos voláteis principais: β -cariofileno (59; 21,52%), terpinen-4-ol (47; 6,89%), fitol (85; 4,00%) e óxido de cariofileno (69; 3,32%) (Figura 12).

Além disso, dentre os compostos identificados, a maioria pertenceu ao grupo funcional dos sesquiterpenos (48, 6%, sendo 40% de hidrocarbonetos sesquiterpênicos e 8,6 % de sesquiterpenos contendo oxigênio), seguido pela fração de monoterpenos, (31,4 %, sendo 25,7 % de hidrocarbonetos monoterpênicos 5,7 % monoterpenos com oxigênio) outros (17,1 %, que incluem aldeídos, álcoois e cetonas) e diterpenos (2,9 %) (Tabela 2).

A composição química do óleo essencial da espécie *P. ornatus* crescendo na região norte do Tocantins foi diferente da composição dos óleos essenciais anteriormente estudados para espécies cultivadas no nordeste brasileiro e Portugal. Para ficar mais claro, o óleo essencial isolado de folhas e caule de *P. ornatus* na fase vegetativa e de floração cultivadas em Portugal, apresentou como componentes principais: oct-1-en-3-ol (13-31%), β -pineno (11-24%), α -pineno (11-19%) e β -cariofileno (0,2- 11%) (MOTA et al., 2014).

Figura 11 - Cromatograma de íons totais (TIC) dos compostos voláteis do OEPO



Fonte: Autor (2021).

Tabela 2 - Composição química do óleo essencial isolado de folhas frescas da planta *Plectranthus ornatus* Codd cultivada na região norte do Tocantins

Pico	TR (min)	Composto	GC-MS ^a (%)	IR exp. ^b	IR lit. ^c	SI	Referência
		β -butoxietanol ^d		905	904.5	831	Osorio et al. (2006)
11	7,620		0,19				
14	8,470	α -tujeno	2,18	923	924	936	Adams (2007)
15	8,738	α -pineno	1,57	929	932	924	Adams (2007)
19	10,615	Sabineno	1,31	969	969	932	Adams (2007)
20	10,727	β -pineno	0,62	971	974	963	Adams (2007)
21	11,002	1-octen-3-ol	2,28	979	974	909	Adams (2007)
22	11,400	3-octanona	0,07	985	979	839	Adams (2007)
23	11,883	3-octanol	0,51	996	991	951	Adams (2007)
		(3E)-3- acetato de hexenila		1008	1001	926	Adams (2007)
24	12,599		0,92				
26	13,479	<i>o</i> -cimeno	0,54	1021	1022	929	Adams (2007)
28	13,714	Silvestreno	0,17	1024	1025	912	Adams (2007)
		5-isopropil-2-metilbiciclo [3.1.0]		1043	1039	905	Ali et al. (2008)
31	14,978	hex-3-en-2-ol ^d	0,29				
32	15,133	(E)- β -ocimeno	2,21	1045	1044	905	Adams (2007)
33	15,701	γ -terpineno	1,07	1054	1054	881	Adams (2007)
38	19,569	1,3,8- <i>p</i> -mentatrieno	0,19	1110	1108	881	Adams (2007)
47	24,429	terpinen-4-ol	6,89	1172	1174	890	Adams (2007)

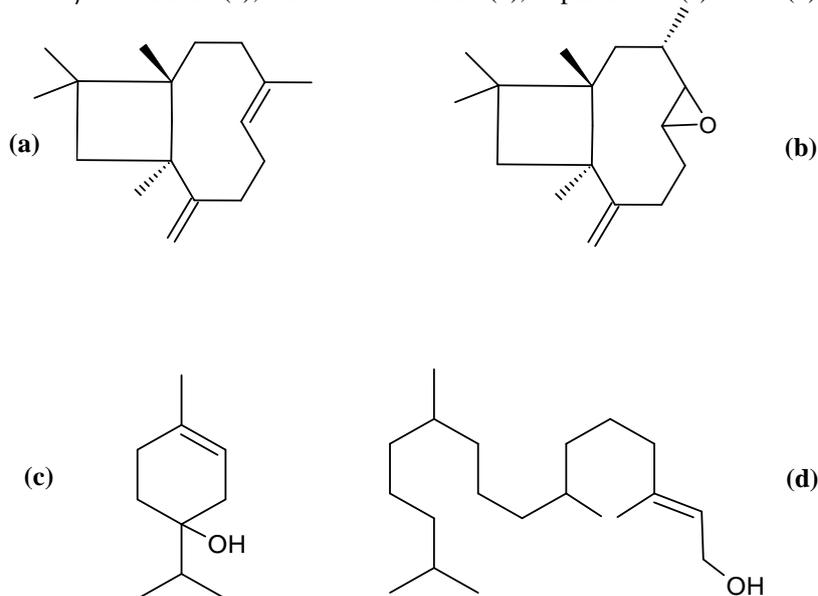
Tabela 2 (Continuação) - Composição química do óleo essencial isolado de folhas frescas da planta *Plectranthus ornatus* Codd cultivada na região norte do Tocantins

Pico	TR (min)	Composto	GC-MS ^a (%)	IR exp. ^b	IR lit. ^c	SI	Referência
50	27,113	Decanal	0,28	1205	1201	856	Adams (2007)
54	38,593	α -cubebeno	0,56	1343	1348	917	Adams (2007)
55	40,581	α -copaeno	1,04	1368	1374	951	Adams (2007)
56	41,227	β -bourboneno	0,91	1375	1387	934	Adams (2007)
57	41,865	β -cubebeno	0,51	1383	1387	904	Adams (2007)
58	42,065	β -elemeno	0,25	1386	1389	884	Adams (2007)
59	43,995	β -cariofileno	21,52	1409	1417	955	Adams (2007)
60	44,791	β -copaeno	0,83	1419	1430	916	Adams (2007)
		D isogermacreno ^d		1435	1439	919	Radulovic et al. (2006)
61	46,001		0,20				
62	46,628	α -cariofileno	1,56	1443	1452	930	Adams (2007)
63	48,848	D germacreno α -amorfen ^d	2,20	1471	1480	942	Adams (2007)
				1486	1490	914	Zarai et al. (2011)
64	50,054	eremofileno ^d	0,34	1493	1503	891	Skaltsa et al. (2003)
65	50,600		2,71				
66	51,552	γ -Cadineno β -Cadineno ^d	0,52	1505	1513	904	Adams (2007)
				1516	1518	916	Skaltsa et al. (2003)
67	52,422		1,99				
69	56,498	óxido de cariofileno	3,32	1570	1582	898	Adams (2007)
70	46,628	α -cariofileno	1,56	1443	1452	930	Adams (2007)
73	61,060	tau-cadinol	2,05	1643	1638	889	Adams (2007)
75	61,857	δ -cadinol	2,38	1658	1644	893	Adams (2007)
85	70,523	Fitol	4,00	2118	2119	956	Adams (2007)
Total			68,18				
Classe dos compostos voláteis identificados							
		Hidrocarbonetos monoterpênicos	25,7				
		Monoterpenos com oxigênio	5,7				
		Hidrocarbonetos sesquiterpênicos	40				
		Sesquiterpenos com oxigênio	8,6				
		Diterpenos	2,9				
		Outros	17,1				

TR = Tempo de retenção em minutos do composto. SI = Índice de similaridade com base no R. Match. (a) = Área percentual dos compostos com base na normalização das áreas por GC-MS. (b) = Índice de retenção experimental calculado usando a equação de Van den Dool e Kratz. (c) = Índice de retenção da literatura baseada na equação de Van den Dool e Kratz. (d) = Identificado pelo NIST Web Book e/ou NIST MS Search 2.0.

Fonte: Autor (2021).

Figura 12 - Estrutura química dos principais compostos voláteis encontrados no óleo essencial de *P. ornatus*: β -cariofileno (a), óxido de cariofileno (b), terpinen-4-ol (c) e fitol (d)



Fonte: Autor (2021).

Já no nordeste brasileiro existe até o momento quatro estudos que abordaram a composição química do OEPO, sendo que três foram realizados com espécies de *P. ornatus* coletadas do jardim de plantas medicinais da Universidade Federal do Ceará (UFC) (Fortaleza-Ceará), enquanto outro, com plantas cultivadas no Jardim de Plantas Medicinais da Universidade Regional de Cariri (Crato-Ceará).

Dentre os três estudos com plantas *P. ornatus* cultivadas em Fortaleza-Ceará, há o trabalho feito por Albuquerque et al. (2006), cujo a partir das folhas de *P. ornatus* coletadas em 4 horários diferentes do dia detectaram a seguinte composição química do óleo essencial: β -cariofileno (10-62%), eugenol (38%), timol (14%) e carvacrol (8%). O segundo estudo foi realizado por Ferreira (2012), que ao isolar o óleo essencial de folhas frescas de *P. ornatus* identificou como compostos voláteis principais: β -cariofileno (27,08%), D germacreno (4,04%), óxido de cariofileno (6,49%) e β -bourboneno (2,42%).

O terceiro estudo foi realizado por Alves et al. (2018), que constataram os seguintes compostos principais no OEPO: óxido de cariofileno (61,74%), β -cariofileno (10,65%), terpinen-4-ol, (6,20%) e β -bourboneno (4,54 %). Por fim Rodrigues et al. (2013), identificaram no óleo essencial de folhas de *P. ornatus* cultivadas em Crato-Ceará os seguintes compostos majoritários: Eugenol (22,9 %), β -cariofileno (18,2%), Timol (16,6 %) e Carvacrol (13,9%).

Segundo Mota et al. (2012) as diferenças nos percentuais da composição química do óleo essencial de *P. ornatus* em determinados países do mundo (Brasil e Portugal) é atribuída aos fatores geográficos e climáticos. O estágio de desenvolvimento da planta, época de colheita e método de isolamento também podem ser responsáveis pelos diferentes perfis químicos de um óleo essencial específico, independentemente das características genéticas da espécie medicinal (FIGUEIREDO et al., 2008)

Embora existam distinções nos perfis químicos do óleo essencial da planta *P. ornatus*, é importante ressaltar que sempre o β -cariofileno aparece como um dos principais compostos voláteis do OEPO nos trabalhos que identificaram a composição química desse óleo (ALBUQUERQUE et al., 2006; FERREIRA, 2012; RODRIGUES et al. 2013; MOTA et al., 2014; ALVES et al., 2018). Além disso, o estudo de Govindarajan et al. (2015) sustenta que o β -cariofileno possui uma maior atividade biológica contra larvas *Anopheles subpictus* ($LC_{50}=41,66 \mu\text{g/mL}$), *Aedes albopictus* ($LC_{50}= 44,77 \mu\text{g/mL}$) e *Culex tritaeniorhynchus* ($LC_{50}=48,17 \mu\text{g/mL}$) comparado ao óleo essencial de *P. barbatus* (β -CAR em 18,42 % da sua composição total) que exibiu uma LC_{50} igual à 84, 20; 87,25 e 94,34 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente nas espécies de mosquitos mencionados acima.

Ademais, o β -cariofileno está presente em maior concentração no óleo essencial da espécie *Alpinia purpurata* (β -CAR em 18,26-15,58 % da sua composição total), bem como é um dos compostos principais no óleo essencial de *Blumea densiflora* (β -CAR em 6, 68% da sua composição total), tais OEs exibiram atividade larvicida contra *Aedes Aegypti* (SANTOS et al., 2012) e *Anopheles anthropophagus*, respectivamente (ZHU; TIAN, 2011). Diante disso, o β -cariofileno pode ser uma alternativa ecologicamente viável para o controle de mosquitos vetores de doenças como a dengue e a malária (GOVINDARAJAN et al., 2015).

4. 2 Análise do complexo de inclusão OEPO/ β -CD por GC-MS

Os compostos voláteis identificados no complexo de inclusão OEPO/ β -CD preparado pelo método MAA e MAAE são mostrados respectivamente na Tabela 3 e Tabela 4. Dessa forma, a análise da Tabela 3 indica que o complexo preparado com solvente água levou a baixa inclusão de moléculas do óleo essencial de *P. ornatus*, pois somente o 1,3,8- ρ -mentatrieno e terpinen-4-ol foram identificados no óleo extraído do método MAA. Uma explicação para tal resultado é que no ambiente aquoso os OEs têm

a tendência a associarem-se a si mesmos, ao invés de interagirem com a ciclodextrina (MARRETO et al., 2008).

Tabela 3 – Caracterização do complexo de inclusão OEPO/ β -CD preparado pelo método malaxagem com água (MAA)

MAA		Extraídos		Diferença de concentração (%) dos extratos de óleo original <i>P. ornatus</i>	
T_R /min	Compostos	Óleo superfície	Óleo total	Teor de complexação (%)	Razão de complexação
19,630	1,3,8- ρ -mentatrieno	-	0,25	0,25	Total
24,487	Terpinen-4-ol	-	0,57	0,57	Total

Fonte: Autor (2021).

Tabela 4 – Caracterização do complexo de inclusão OEPO/ β -CD preparado pelo método malaxagem com água/etanol (MAAE)

MAAE		Extraídos		Diferença de concentração (%) dos extratos de óleo original <i>P. ornatus</i>	
T_R /min	Compostos	Óleo superfície	Óleo total	Teor de complexação (%)	Razão de complexação
19,630	1,3,8- ρ -Mentatrieno	-	1,09	1,09	Total
24,487	Terpinen-4-ol	3,58	1,53	-2,05	Nenhum
43,951	β -cariofileno	-	3,05	3,05	Total
56,498	óxido de cariofileno	0,42	1,80	1,38	1:4,2
61,873	δ -cadinol	-	0,40	0,40	Total
70,523	Fitol	-	0,79	0,79	Total

Fonte: Autor (2021).

Por outro lado, a presença do etanol no método de preparação MAAE melhorou o fenômeno de encapsulamento do óleo de *P. ornatus* pela β -ciclodextrina, uma vez que óleo extraído desse método comparado com o do MAA apresentou uma maior quantidade de moléculas inclusas: 1,3,8- ρ -mentatrieno, β -cariofileno, óxido de cariofileno fitol e δ -cadinol (Tabela 4). Resultado semelhante foi obtido por Galvão et al. (2015), pois relataram que o método malaxagem com água/etanol na proporção 50:50 resultou em uma maior complexação do OE de *Citrus sinensis* comparado ao método malaxagem com somente água destilada.

Diante disso, o maior encapsulamento das moléculas de óleo essencial no método MAAE é explicado pelo fato do etanol como co-solvente favorecer um meio mais hidrofóbico e, por consequência, possibilitar uma maior interação das interações de Van der Waals entre a molécula hóspede e a ciclodextrina (DELL VALLE, 2004).

Ademais o complexo preparado pelo método MAAE acabou encapsulando as moléculas principais do OEPO (β -cariofileno, óxido de cariofileno e fitol) e, portanto, pode exibir atividades biológicas, sobretudo pela inclusão do β -cariofileno, um sesquiterpeno indicado como responsável pela atividade anti-inflamatória e antioxidante de OE de copaíba (*Copaifera reticulata*) em ratos artríticos (AMES-SIBIN et al., 2018) bem como um agente potencializador da atividade antifúngica do cetoconazol (SOBRINHO et al., 2020).

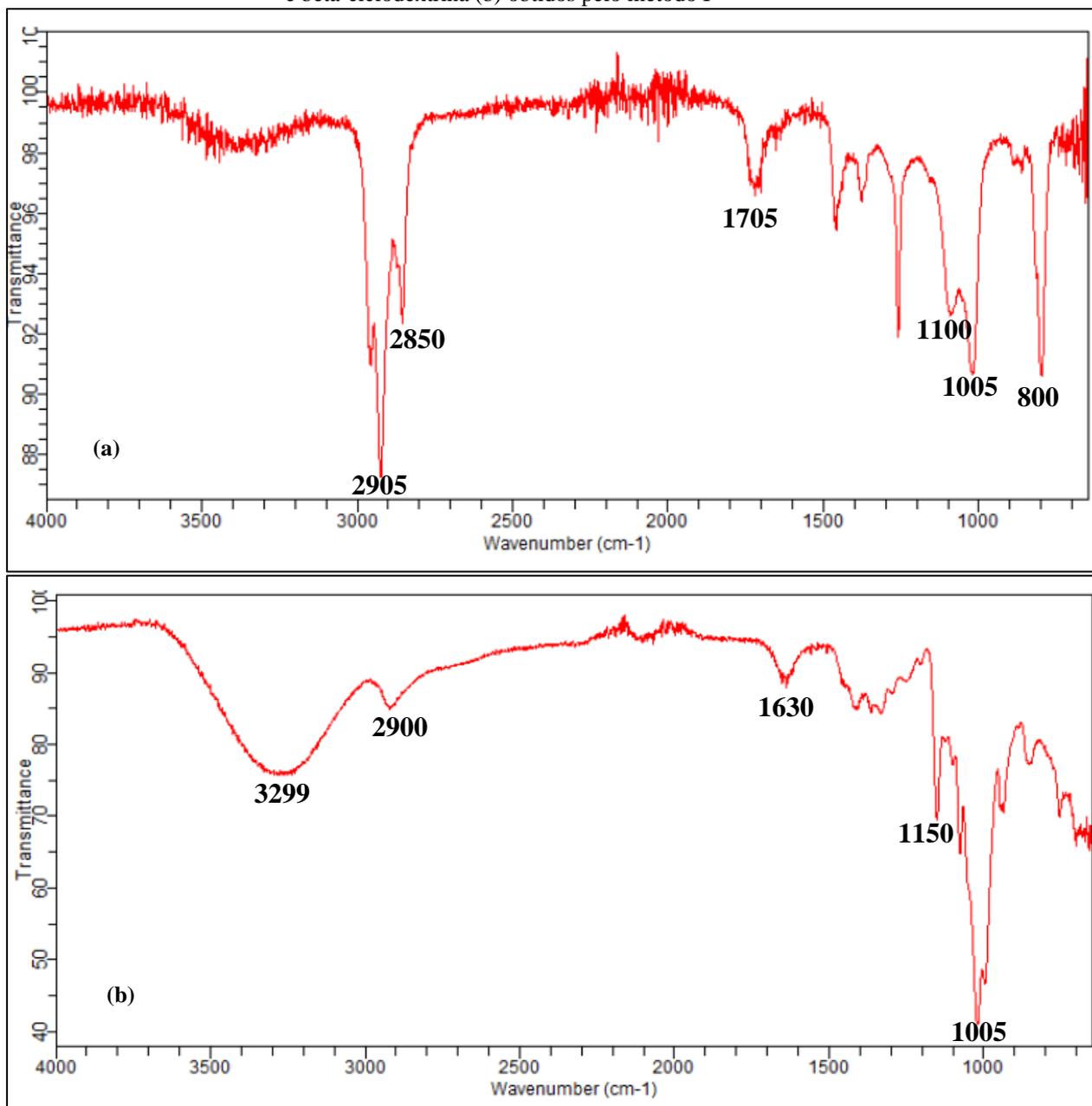
4.3 Análise do complexo de inclusão OEPO/ β -CD por FTIR

A FTIR é uma ferramenta útil para caracterização de CI, ou seja, com essa técnica é possível verificar se os compostos voláteis do óleo essencial estão inclusos na cavidade interna das CDs (SANTOS, 2014). A base das informações sobre a complexação com ciclodextrinas por FTIR surgem a partir da comparação entre os espectros dos complexos e dos seus compostos isolados (CD e óleo essencial), sendo, portanto, analisado as diferenças entre os espectros obtidos (RAJENDIRAN; MOHANDOSS; VENKATESH, 2014).

Em face disso, no espectro do OEPO (Figura 13a) é observado bandas em comprimento de onda 2905, 2850, 1705, 1100, 1005 e 800 cm^{-1} correspondendo aos terpenos presentes no OEPO. Dessa forma, o pico intenso em 2905 cm^{-1} e outro em 2850 cm^{-1} representam o estiramento em C-H de carbono sp^3 . Já a absorção em 1005 e 800 cm^{-1} é devido ao C-H fora do plano. A absorção em 1705 cm^{-1} é por causa do estiramento de carbonila (C=O) dos compostos que compõem o OEPO.

O espectro de infravermelho da β -CD pura (Figura 13b) mostra uma banda larga de 3299 cm^{-1} referente ao estiramento do grupo OH presente na molécula glicopirranose, 2900 cm^{-1} de estiramento C-H (grupo CH_2) e 1630 cm^{-1} devido a deformação angular H-O-H. Além disso, o espectro apresentou absorção em 1150 cm^{-1} de estiramento C-O-C do anel e da ligação glicosídica e absorção intensa em 1005 cm^{-1} devido ao estiramento C-O-C de álcool. Tais resultados são semelhantes aos valores de espectro de absorção encontrados na literatura para β -CD (MARTINS, 2018; TORRES et al., 2018).

Figura 13- Espectros de absorção na região do infravermelho do óleo essencial de *P. ornatus* (a) e beta-ciclodextrina (b) obtidos pelo método I

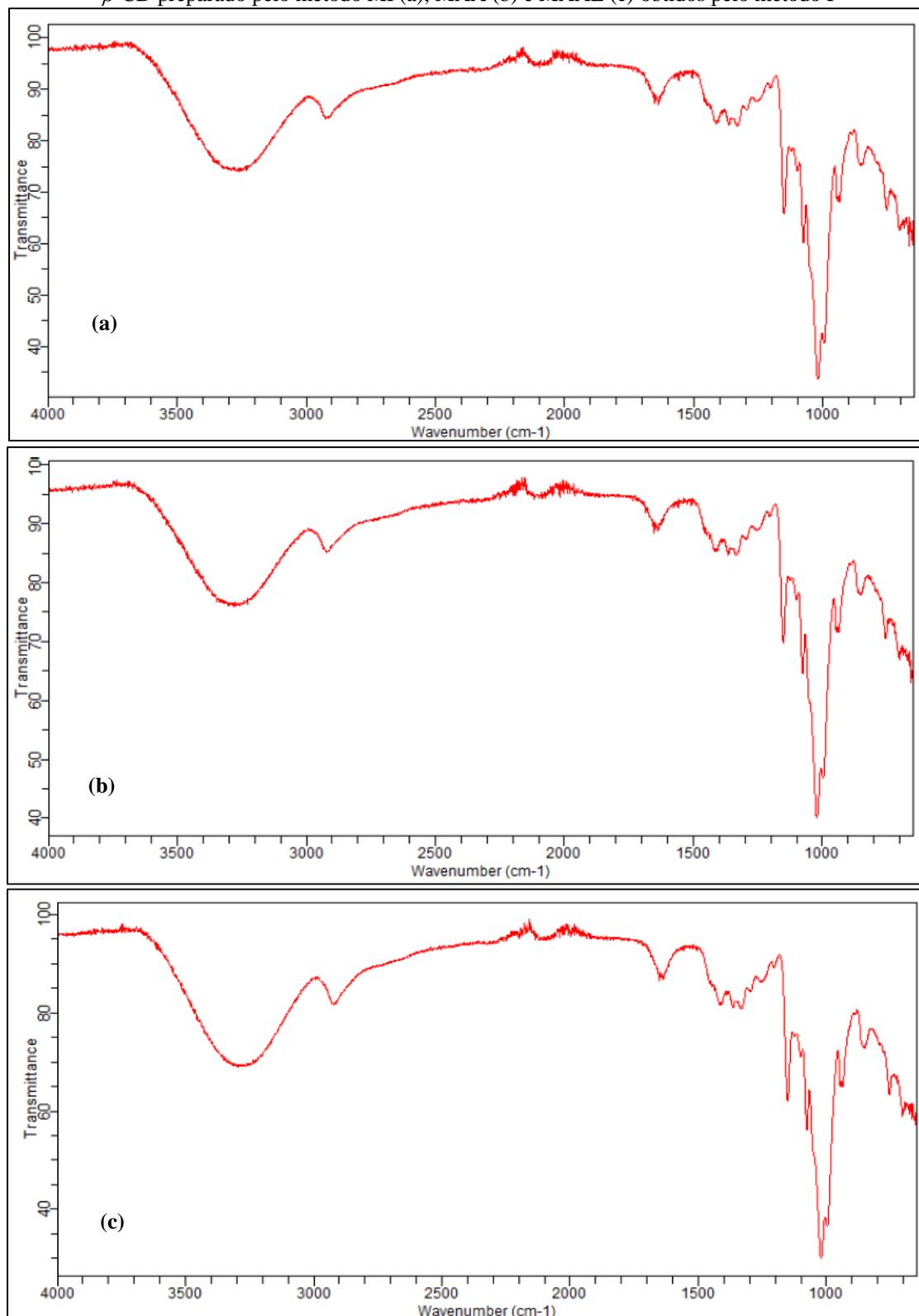


Fonte: Autor (2021).

Comparando os espectros de infravermelho que correspondem aos complexos de inclusão obtidos pelos métodos MF, MAA e MAAE (Figura 14) com a da β -CD fica evidente que ambos são semelhantes, ou seja, a β -CD sobrepõe os espectros dos complexos de inclusão impedindo verificar bandas de absorções do OEPO.

Os espectros de infravermelho obtido pelo método II para o OEPO e a MF são mostrados na Figura 15, enquanto na Figura 16 temos os espectros de absorção do complexo MAA e MAAE obtidos pelo método II.

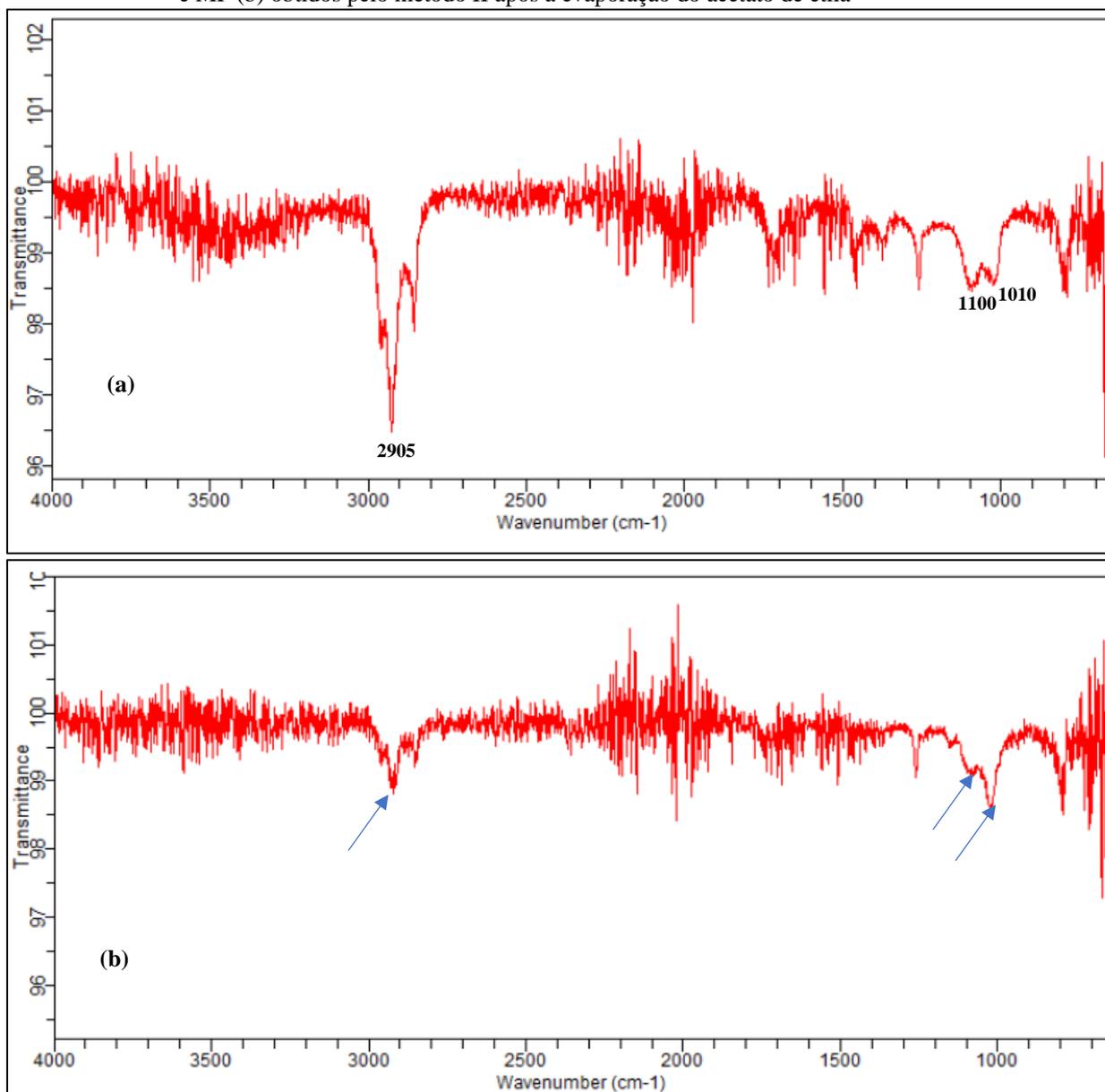
Figura 14 - Espectros de absorção na região do infravermelho do complexo de inclusão OEPO/ β -CD preparado pelo método MF(a), MAA (b) e MAAE (c) obtidos pelo método I



Fonte: Autor (2021).

O espectro de infravermelho do complexo preparado pelo método de MF (Figura 15b) mostrou bandas de absorções em 2905, 1100 e 1010 cm^{-1} (indicadas por setas em azul) que correspondem as bandas de absorções encontradas no espectro do óleo essencial de *P. ornatus* (Figura 15a), isto por sua vez indica o fenômeno de encapsulamento no método de MF.

Figura 15 - Espectros de absorção na região do infravermelho do óleo essencial de *P. ornatus* (a) e MF (b) obtidos pelo método II após a evaporação do acetato de etila

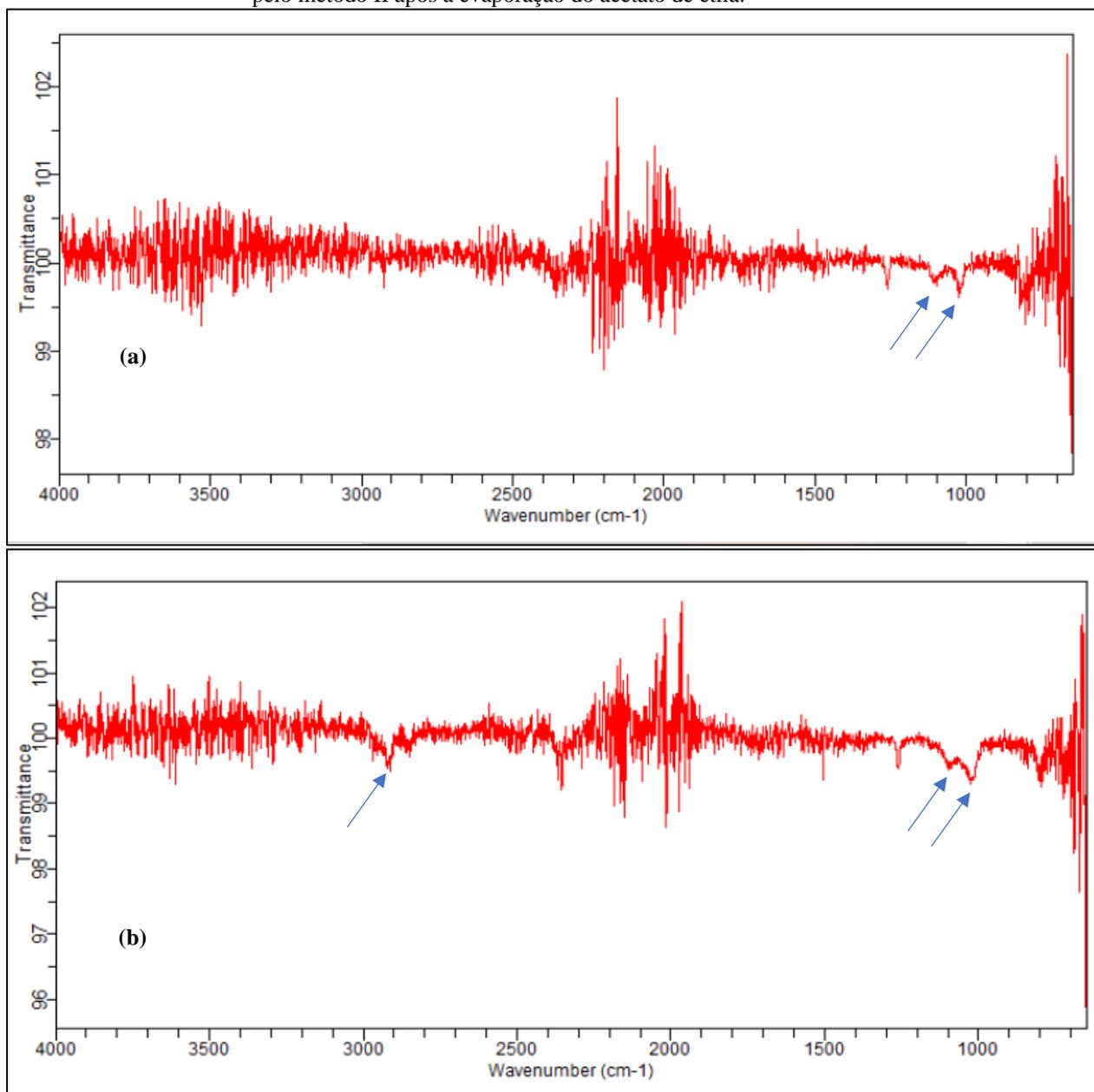


Fonte: Autor (2021).

Na análise dos espectro correspondente ao complexo de inclusão obtido pelo método MAA é percebido bandas de absorções em 1100 e 1010 cm^{-1} (indicadas por seta em azul - Figura16a), enquanto no espectro do complexo MAAE existem bandas de

absorções em 2905, 1100 e 1010 cm^{-1} (indicadas por setas na cor azul - Figura 16b) , assim, o espectro de MAAE apresentou uma banda fraca em 2905 cm^{-1} que desapareceu no espectro MAA, indicando maior teor de moléculas hóspedes no complexo inclusão preparado com água/etanol do que no complexo de inclusão preparado somente com água destilada. Os dados GC-MS confirmam esse resultado do FTIR, pois a análise em GC-MS mostrou que o complexo MAAE apresentou maior capacidade de encapsular as moléculas do óleo essencial de *P. ornatus*.

Figura 16 - Espectros de absorção na região do infravermelho de MAA (a) e MAAE (b) obtidos pelo método II após a evaporação do acetato de etila.



Fonte: Autor (2021).

4.4 Estudo teórico computacional do complexo de inclusão OEPO/ β -CD

O estudo computacional do complexo de inclusão OEPO/ β -CD foi realizado por três métodos teóricos: a dinâmica molecular, método semiempírico PM6 e método quântico DFT. A dinâmica molecular é um método usado para simular a evolução temporal de determinado sistema. Em tese nessa metodologia, a integração das equações de mecânica clássica é utilizada para determinar a posição, velocidade e aceleração das partículas do sistema em um instante específico (PEREIRA, 2004).

Por outro lado, o método PM6 é considerado um tipo de método semiquântico, ou seja, ele em tese é fundamentado na mecânica quântica, embora realize aproximações das integrais, por consequência isso limita a sua precisão, por outro lado o torna mais vantajoso no tempo computacional comparado aos métodos quânticos (SILVA, 2017).

O método DFT ao contrário do PM6 é um método quântico, ou seja, nele é realizada a resolução numérica de integrais da mecânica quântica (SILVA, 2017). Além disso, no DFT é calculado as frequências vibracionais pela aproximação harmônica, isso faz com que as mesmas sejam superestimadas em comparação com os valores experimentais (VESSECCHI et al., 2008).

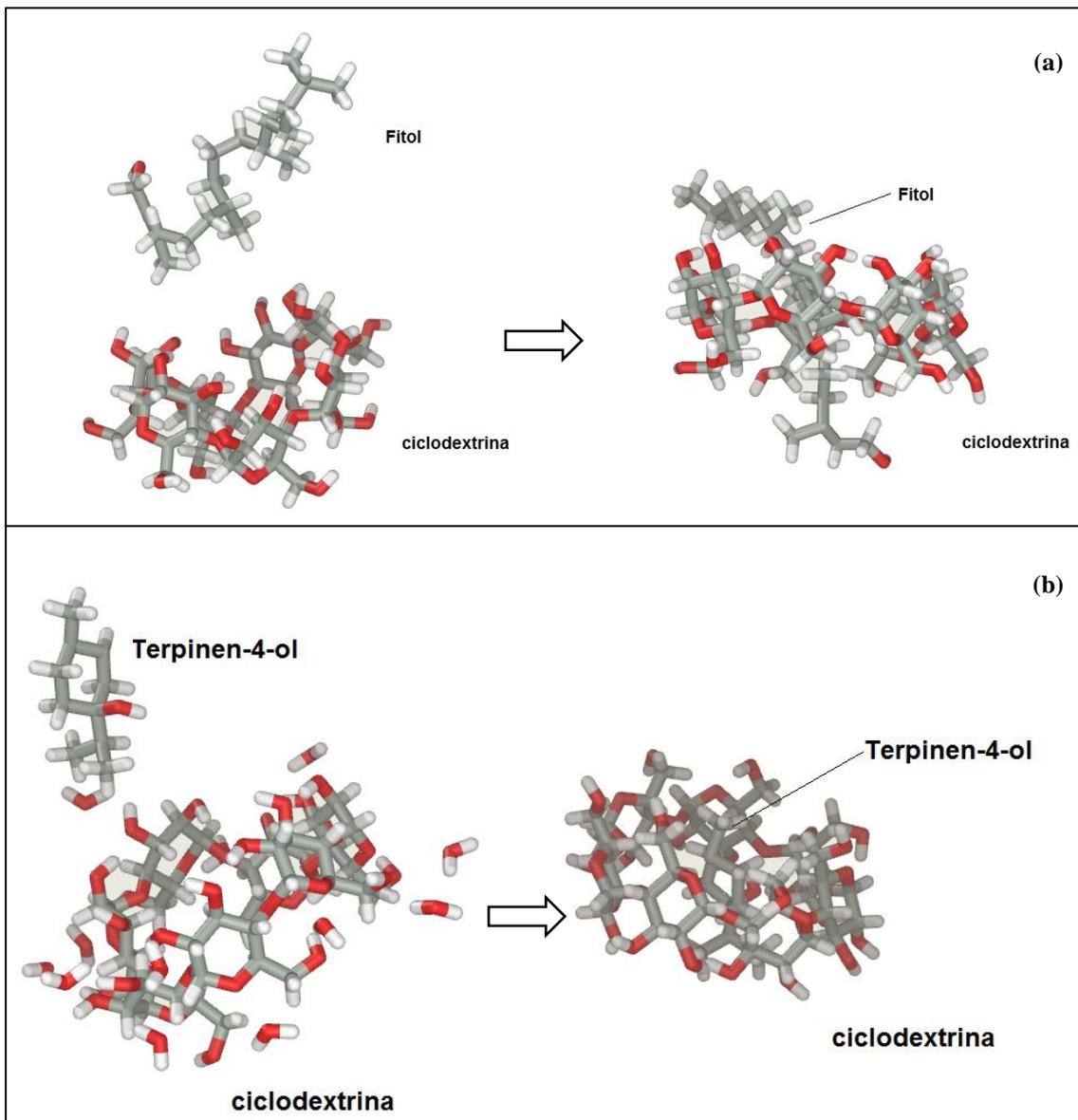
Diante disso, os resultados de tais métodos para os complexos dos quatro compostos principais do OEPO (β -CAR, O-CAR, TERP e FIT) com β -CD são mostrados nas seções seguintes.

4.4.1 Dinâmica molecular do complexo de inclusão OEPO/ β -CD

A dinâmica molecular entre o FIT e a β -CD resultou na entrada do FIT no interior da cavidade interna hidrofóbica da β -CD, sendo que a estrutura do complexo de inclusão estabilizada foi caracterizada por parte da cadeia alifática do FIT permanecer no interior da β -CD (Figura 17a). Isso ocorre, pelo fato de o FIT ser um diterpeno com tamanho molecular significativo a ponto da β -CD não conseguir encapsulá-lo totalmente.

Já na estrutura do complexo de inclusão TERP/ β -CD obtida por dinâmica molecular é demonstrado que o TERP permanece totalmente incluso no interior da cavidade interna da β -CD, como mostrado na Figura 17 b. Isso pode ser atribuído ao efeito estérico, ou seja, o volume molecular do TERP é adequado o suficiente para fazê-lo ser ajustado espacialmente no interior da cavidade interna da β -CD.

Figura 17 - Encapsulamento dos compostos voláteis fitol (a) e terpinen-4-ol (b) pela β -ciclodextrina simulada por dinâmica molecular. À esquerda da seta é mostrado o FIT, TERP e β -CD isolados, já à direita da seta é mostrado o complexo de inclusão. Os compostos voláteis e β -ciclodextrina estão representados pelo modelo vareta



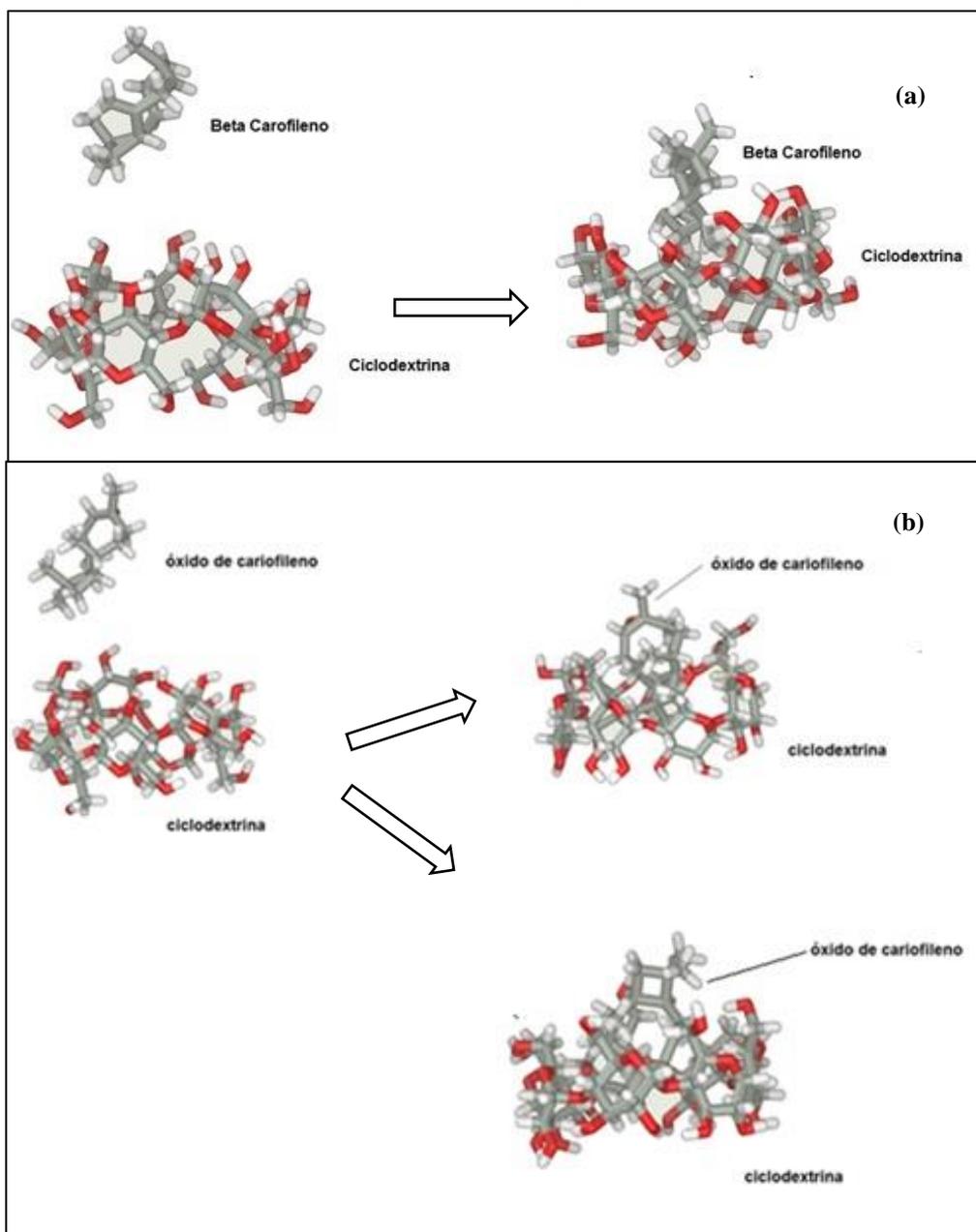
Fonte: Autor (2021).

Ademais, a dinâmica molecular para o β -CAR e a β -CD mostrou que parte desse composto volátil permanece no interior da β -CD, ou seja, na formação do complexo β -CAR / β -CD a entrada do β -CAR na β -CD ocorre pelo seu anel com nove carbonos, sendo que o seu grupo butano fica na parte externa da β -ciclodextrina, como mostrado na Figura 18a.

Para o O-CAR, a dinâmica molecular resultou em duas possíveis entradas desse sesquiterpeno oxigenado no interior da β -CD. Na primeira, essa molécula hóspede entra com seu grupo oxigenado na parte interna da β -CD, resultando em um complexo de

inclusão com a grupo butano para fora da β -CD (Figura 18b). Contrariamente, na segunda forma o O-CAR entra com seu grupo butano no interior da cavidade da β -CD, resultando em um complexo de inclusão em que o grupo oxigenado dessa molécula hóspede fica na parte externa da β -CD, como mostrado na Figura 18b.

Figura 18 - Encapsulamento dos compostos voláteis β -cariofileno (a) e óxido de cariofileno (b) pela β -ciclodextrina simulada por dinâmica molecular. À esquerda da seta é mostrado o β -CAR, O-CAR e a β -CD isolados, já à direita da seta é mostrado o complexo de inclusão. Os compostos voláteis e a β -ciclodextrina estão representados pelo modelo vareta



Fonte: Autor (2021).

Em face disso, as moléculas com tamanho menores, nesse caso o TERP, são mais facilmente inclusas no interior da β -CD, enquanto nas moléculas maiores do OEPO (FIT, β -CAR e O-CAR) estudadas pela dinâmica molecular a interação com a β -CD ocorre com partes ou grupos dessas moléculas hóspedes, uma vez que o tamanho da cavidade da β -CD não é grande o suficiente para envolvê-las totalmente. Portanto, na formação de complexo ocorre uma discriminação estereosseletiva, que emerge das diferenças que a molécula hóspede em potencial apresenta para se adaptar à cavidade da CD, assim o ajuste espacial é considerado um dos fatores para reger o processo de complexação (HARATA, 1998).

4.4.2 Energias de complexação entre os principais compostos voláteis do OEPO e a β -CD

As estruturas dos complexos de inclusão obtidas por dinâmica molecular foram utilizadas como modelos iniciais para os cálculos de energia de interação pelo método PM6. Dessa forma, os valores de energias de interação (ΔE) para os complexos β -CAR/ β -CD, O-CAR/ β -CD- I (grupo butano para dentro da β -CD), O-CAR/ β -CD- II (grupo butano para fora da β -CD) TERP/ β -CD e FIT/ β -CD em solvente água e água/etanol são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5 - Energias de interação entre os compostos voláteis principais do OEPO e a β -CD em solvente água e água/etanol calculadas pelo método semiempírico PM6

Complexo de inclusão	ΔE (kcal/mol) 10 moléculas de água	ΔE (kcal/mol) 5 moléculas de água/ 5 moléculas de etanol	ΔE (kcal/mol) 40 moléculas de água	ΔE (kcal/mol) 20 moléculas de água/20 moléculas de etanol
β -Cariofileno/ β -CD	-16,32	-16,06	-16,38	-16,44
Terpinen-4-ol/ β -CD	-19,89	-20,08	-19,58	-17,12
Óxido de cariofileno/ β - CD- I	-21,71	-21,59	-23,16	-24,28
Óxido de cariofileno/ β - CD-II	-15,81	-15,87	-15,24	-14,99
Fitol/ β -CD	-25,61	-29,03	-27,53	-28,38

Fonte: Autor (2021).

Logo é observado na Tabela 5 que os principais compostos voláteis do OEPO (β -CAR, O-CAR, TERP e FIT) ao interagirem com a β -CD tanto em solvente aquoso quanto

no solvente água/etanol resultam em energias com valores negativos. Isso pode indicar do ponto de vista qualitativo a possibilidade de formação complexos entre cada um desses quatro compostos voláteis com a β -CD, pois as energias de complexação negativas concedem modelos de complexos favorecidos (MADI et al., 2013; LAWTRAKUL; INTHAJAK; TOOCHINDA, 2014).

Os complexos β -CAR/ β -CD, O-CAR/ β -CD-I, O-CAR/ β -CD-II e TERP/ β -CD não mostraram diferenças significativas na energia de interação no modelo de solvatação 10 moléculas de água e no modelo com 5 moléculas de água/5 moléculas de etanol. Para ficar mais claro, o complexo β -CAR/ β -CD no solvente água (10 moléculas de água) apresentou energia igual à -16,32 kcal/mol, enquanto no solvente água/etanol (5 moléculas de água/5 moléculas de etanol) exibiu um ΔE igual à -16,06 kcal/mol, valores que são próximos a nível de estudo teórico.

Além disso, o FIT/ β -CD foi o único dentre os complexos estudados que exibiu alteração significativa na energia de interação, pois no ambiente água apresentou um valor igual à -25,61 kcal/mol, enquanto no solvente água/etanol mostrou energia de interação de -29,03 kcal/mol, uma diferença de 3,42 kcal/mol. Dessa forma, o modelo de solvatação com 10 moléculas de água e 5 moléculas de água/5 moléculas de etanol foi adequado apenas para mensurar o efeito solvente da água e da água/etanol na formação do complexo de inclusão FIT/ β -CD.

Nos modelos de solvatação com 40 moléculas de água e 20 moléculas de água/20 moléculas de etanol não foi verificado alteração significativa na energia de interação dos complexos β -CAR/ β -CD, O-CAR/ β -CD-II e FIT/ β -CD. Por exemplo, o complexo O-CAR/ β -CD-II apresentou energias de interação de -15,24 kcal/mol e -14,99 kcal/mol respectivamente no solvente água (40 moléculas de água) e no solvente água/etanol (20 moléculas de água/20 moléculas de etanol).

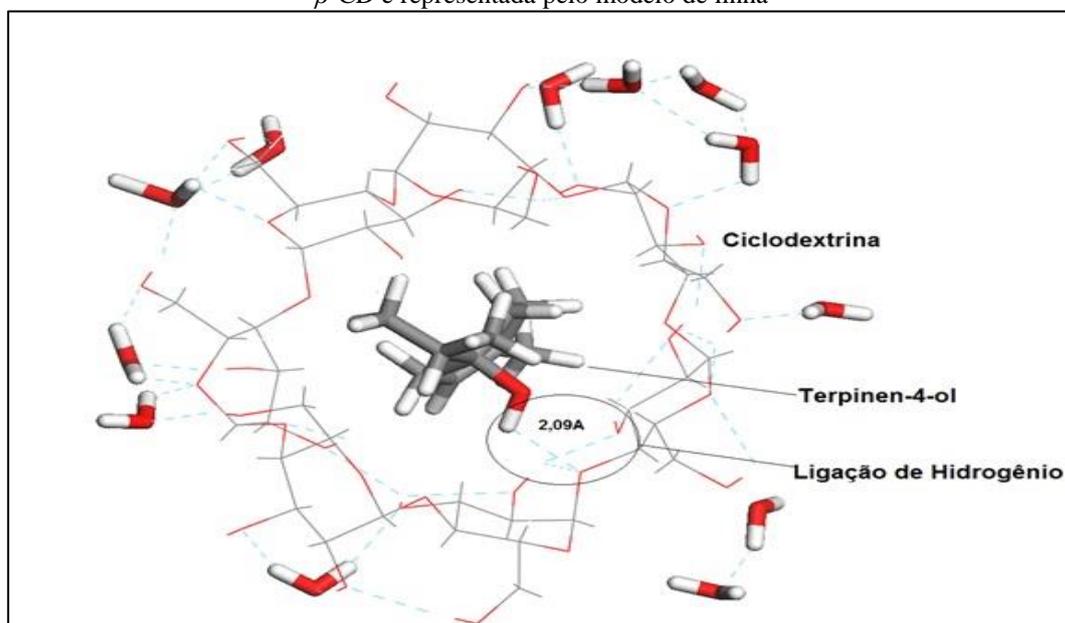
Por outro lado, o complexo TERP/ β -CD exibiu valores de energia de interação com valores diferentes nos dois ambientes, pois em água e água/etanol a energia de interação foi respectivamente igual à -19,58 kcal/mol e -17,12 kcal/mol, uma diferença de 2,46 kcal/mol. Portanto, o modelo de solvatação com 40 moléculas de água e 20 moléculas de água/20 moléculas de etanol foi adequado apenas para mensurar o efeito solvente da água e da água/etanol na formação do complexo de inclusão TERP/ β -CD.

Segundo Srihakulung et al. (2018) quanto mais negativo o valor da energia de complexação (ΔE), mais favorável será o caminho para formação do complexo de inclusão. Diante disso, ao comparar os ΔE entre os complexos de inclusão, é verificado

que o complexo FIT/ β -CD (-25,61kcal/mol - solvatação em 10 moléculas de água) apresentou energia com valor mais negativo, seguido por O-CAR/ β -CD-I (21,71 kcal/mol), TERP/ β -CD (-19,89 kcal/mol), β -CAR/ β -CD (-16,32 kcal/mol) e O-CAR/ β -CD-II (-15,81 kcal/mol). Isso indica que o complexo FIT/ β -CD é o mais estável e, portanto, o FIT a nível de estudo teórico pode ser mais facilmente incluído no interior da cavidade da β -CD durante o encapsulamento do OEPO do que os outros compostos voláteis desse óleo essencial, neste caso o TERP, β -CAR e O-CAR.

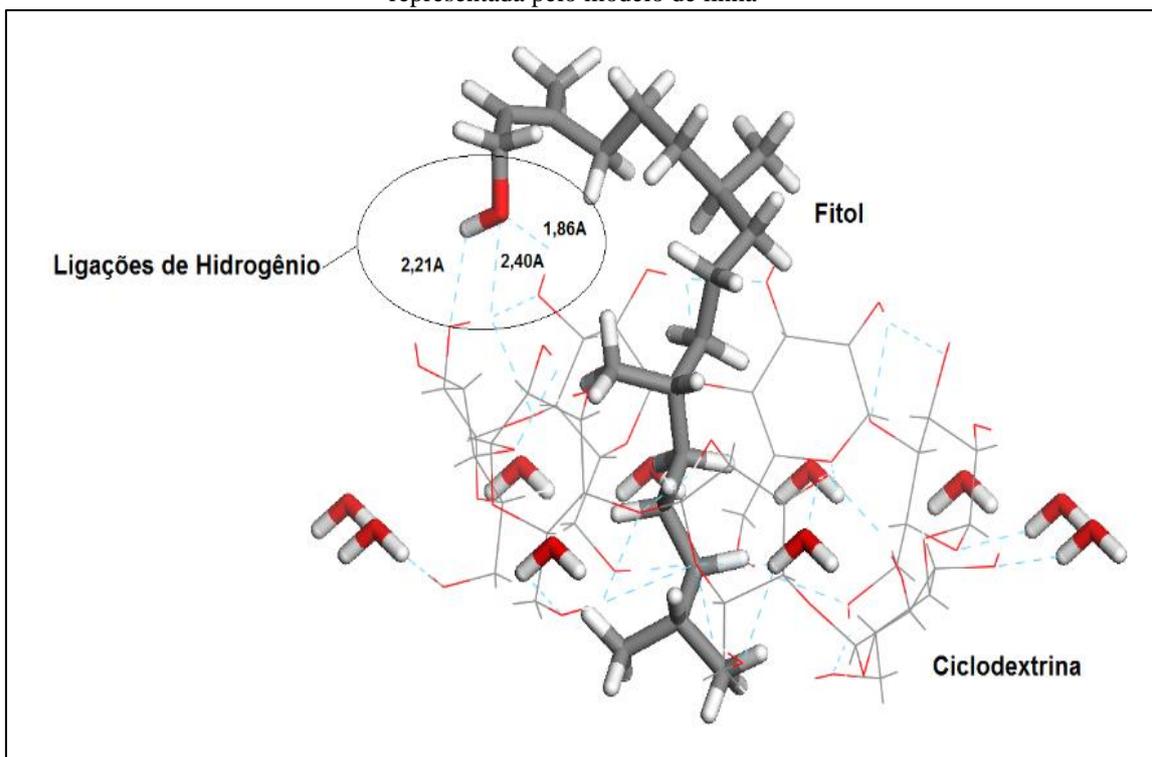
Ademais, a β -CD e as moléculas hóspedes interagem por diversas forças para formar complexos de inclusão, tais como interações dipolo-dipolo, Van der Waals e interações hidrofóbicas (DELL VALLE, 2002; LAWTRAKUL; INTHAJAK; TOOCHINDA, 2014). Neste sentido, na Figura 19 é mostrado que entre o hidrogênio da hidroxila (OH) da molécula terpinen-4-ol e a glicopiranosose da β -CD existe uma ligação de hidrogênio de 2,09 Å de comprimento, também na Figura 20 a hidroxila terminal (OH) do fitol realiza três ligações de hidrogênio (2,21 Å, 2,40 Å e 1,86 Å de comprimento) com a molécula da glicopiranosose da β -CD.

Figura 19 - Estrutura otimizada pelo método semiempírico PM6 para o complexo de inclusão TERP/ β -CD em 10 moléculas de água. O TERP e as moléculas de água estão representados em modelo vareta. A β -CD é representada pelo modelo de linha



Fonte: Autor (2021).

Figura 20 - Estrutura otimizada pelo método semiempírico PM6 para o complexo de inclusão FIT/ β -em 10 moléculas de água. O FIT e as moléculas de água estão representados em modelo vareta. A β -CD é representada pelo modelo de linha



Fonte: Autor (2021).

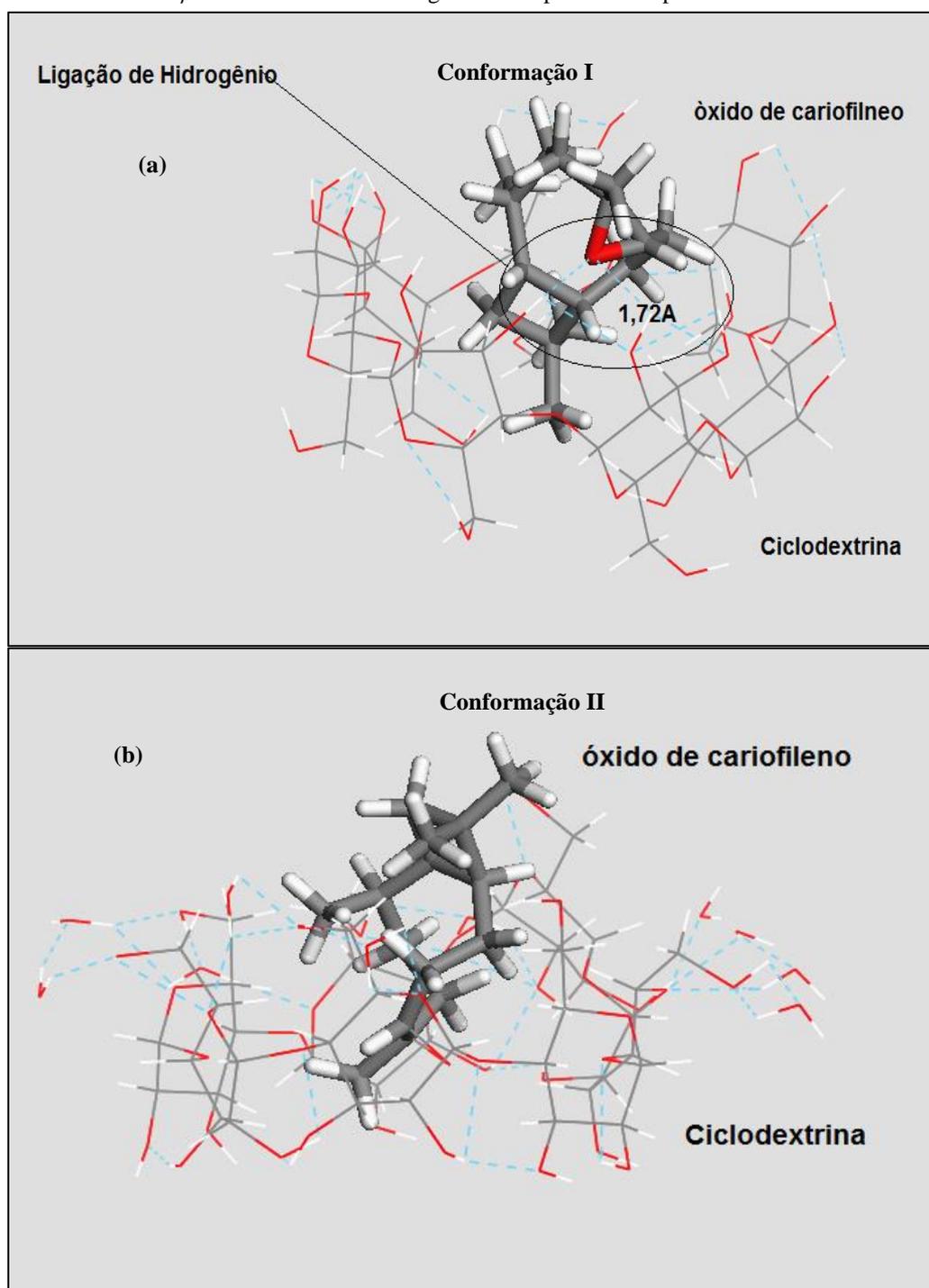
Dentre as duas estruturas para o complexo O-CAR/ β -CD, somente a conformação-I (grupo butano para dentro da β -CD) apresentou ligação de hidrogênio com 1,72 Å de comprimento entre o oxigênio do O-CAR e o átomo de hidrogênio da molécula de glicopiranosose da β -CD (Figura 21 a). Além disso, essa conformação foi mais estável que a conformação-II, pois resultou em uma energia de interação igual à -21,71 kcal/mol (modelo 10 águas de solvatação - Tabela 5), um valor bem mais negativo comparado a conformação-II, que foi de -15,81 kcal/mol (modelo 10 águas de solvatação - Tabela 5).

Acerca do complexo de inclusão β -CAR/ β -CD, o β -cariofileno não realiza ligações de hidrogênio com as moléculas de glicopiranosose da β -CD (Figura 22). Também considerando a estrutura mais estável do complexo O-CAR/ β -CD, o complexo β -CAR/ β -CD dentre os compostos voláteis do OEPO estudados foi o que apresentou energia de interação menos negativa com valor de -16,32 kcal/mol (modelo com 10 moléculas águas de solvatação-Tabela 5).

Diante disso, a presença de ligações de hidrogênio nos complexos FIT/ β -CD, O-CAR/ β -CD-I e TERP/ β -CD são um dos fatores que contribuem para energias de interação mais negativas nesses três complexos quando comparadas com as energias de

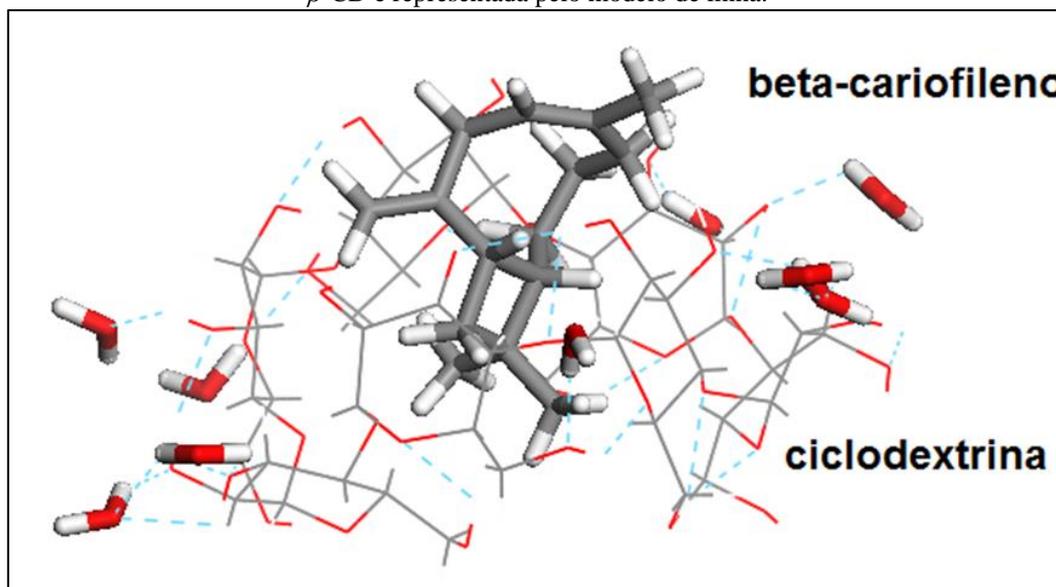
complexação do β -CAR/ β -CD e O-CAR/ β -CD-II, que por sua vez foram menos negativas (Tabela 5).

Figura 21 - Estruturas otimizadas pelo método semiempírico PM6 para os complexos de inclusão O-CAR/ β -CD-I (a) e O-CAR/ β -CD -II (b) em 10 moléculas de água. O β -CAR está representado em modelo vareta. A β -CD e as moléculas de água estão representadas pelo modelo de linha



Fonte: Autor (2021).

Figura 22 - Estrutura otimizada pelo método semiempírico PM6 para o complexo de inclusão β -CAR/ β -CD em 10 moléculas de água. O β -CAR e as moléculas de água estão representadas em modelo vareta. A β -CD é representada pelo modelo de linha.



Fonte: Autor (2021).

Ademais, as energias de complexação para os complexos β -CAR/ β -CD, TERP/ β -CD, O-CAR/ β -CD-I e FIT/ β -CD em ambiente aquoso foram calculadas pelo método DFT com funcional wb97xd. Dessa forma, as energias presentes na Tabela 6 são bem mais negativas do que as energias de interação calculadas pelo método PM6 para os complexos dos quatro compostos voláteis do OEPO e a β -CD, mostradas na Tabela 5. Esta diferença nas energias de interação entre os dois métodos é pelo fato de o DFT ser um estudo de química computacional bem mais completo, pois é baseado em mecânica quântica, ou seja, no cálculo é realizado a resolução numérica de várias integrais que no método PM6 não são resolvidas, mas somente aproximadas para parâmetros experimentais (SILVA, 2017).

Tabela 6 - Energias de interação entre os compostos voláteis principais do OEPO e a β -CD em solvente água calculadas pelo método quântico DFT (wb97xd)

Complexo	ΔE (kcal/mol) 10 moléculas de água
β -Cariofileno/ β -CD	-42,67
Terpinen-4-ol/ β -CD	-49,70
Óxido de cariofileno/ β -CD-I	-61,58
Óxido de cariofileno/ β -CD-II	-42,29
Fitol/ β -CD	-75,46

Fonte: Autor (2021).

Ademais, a ordem de afinidade dos quatro compostos voláteis de OEPO pela β -CD no método quântico DFT convergiu com a do método PM6, ou seja, o complexo FIT/ β -CD foi mais estável, apresentado energia de interação igual à -75,46 kcal/mol, seguido por O-CAR/ β -CD-I (-61,58 kcal/mol), TERP/ β -CD (-49,70 kcal/mol) e β -CAR/ β -CD (-42,67 kcal/mol) O-CAR/ β -CD-II (-42,29 kcal/mol). Tal resultado indica que a nível de método teórico o PM6 é adequado para conceder energias de interação dos compostos principais do OEPO pela β -CD e, portanto, acaba sendo mais vantajoso utilizar esse método semiempírico para a estudar a complexação em β -CD, na medida que tem um custo computacional muito menor comparado ao método quântico DFT.

Quando se compara os dados do estudo teórico PM6 com os dados do estudo experimental (GC-MS) do complexo MAAE, é percebido do ponto de vista qualitativo que ambos métodos convergiram, ou seja, o método semiempírico PM6 exibiu energias de complexação negativas no solvente água/etanol para os complexos β -CAR/ β -CD/, O-CAR/ β -CD e FIT/ β -CD (Tabela 5), indicando por sua vez, o encapsulamento dessas substâncias em β -CD, assim como os dados em GC-MS mostraram que o β -cariofileno, óxido de cariofileno e fitol permanecem no interior da cavidade interna da β -CD (Tabela 4).

Do ponto de vista quantitativo, por outro lado, existem diferenças na ordem de complexação em β -CD entre o estudo teórico PM6 e os resultados experimentais em GC-MS do complexo MAAE. Para ficar mais claro, pelo cálculo PM6 o fitol (-29,03 kcal/mol - Tabela 5) é a molécula hóspede que melhor interage com a β -CD, seguido por óxido de cariofileno (-21,59 kcal/mol - Tabela 5) e o β -cariofileno (-16,06 kcal/mol - Tabela 5), todavia pelos dados em GC-MS o β -cariofileno foi o composto volátil com maior teor de inclusão na cavidade interna da β -CD, seguido por óxido de cariofileno e fitol (Tabela 4).

Diante disso, o estudo teórico adotado neste trabalho convergiu com o dado experimental ao prever que o óxido de cariofileno é a segunda molécula cujo mais interage com a β -CD. Acerca da mudança na ordem de complexação do β -cariofileno entre os dados teóricos e experimentais, provavelmente foi pelo fato da estrutura otimizada em PM6 não ter encontrado ligações de hidrogênio entre essa molécula hóspede e a β -CD (Figura 22), pois caso localizasse essa possibilidade, a energia de interação entre o β -cariofileno e a β -CD se tornaria bem mais negativa, assim como ocorreu na conformação I do complexo óxido de cariofileno e a β -CD.

Por fim, este estudo teórico não considera fatores cinéticos no fenômeno de complexação, isto é, embora a energia de interação entre a β -CD e a molécula FIT seja a

mais negativa (-29,03 kcal/mol - Tabela 5), o fitol é o terceiro composto principal no óleo essencial de *P. ornatus*, fator determinante para esse composto volátil não ser a molécula hóspede que mais encapsula na cavidade interna da β -CD.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A composição química do óleo essencial de *P. ornatus* foi identificada com diferenças químicas qualitativas e quantitativas comparado aos perfis químicos desse óleo em trabalhos anteriores. Isso é consequência do método, lugar de coleta e o órgão da planta empregado para isolar o OEPO. Por outro lado, *a posteriori* é importante aumentar a quantidade de folhas para isolamento numa escala industrial, ou seja, na ordem de quilogramas, a fim de obter um maior número de compostos identificados, além de poder separar o óleo essencial sem necessidade de particionamento com solvente.

Acerca dos complexos de inclusão em β -CD, as análises no GC-MS e no FTIR mostraram que o complexo MAAE encapsulou uma maior quantidade de substâncias do OEPO no interior da β -CD do que o complexo MAA. Contudo, *a posteriori* pode ser buscado outros métodos de preparação de complexos de inclusão, como o método coprecipitação (envolve preparo de CI em temperaturas acima de 25 °C), a fim de obter CI com compostos que estão em menores concentrações no OEPO. Ademais, a análise em GC-MS deve ser realizada na MF, para ter além do FTIR, mais um resultado que corrobora para a possibilidade de encapsulamento do OEPO pela β -CD nesse método de preparação.

As energias de interação calculadas no estudo teórico PM6 do encapsulamento dos compostos voláteis β -cariofileno, óxido de cariofileno, fitol e terpinen-4-ol por β -CD em ambiente água/etanol foram negativas e, portanto, indicam a possibilidade de formação de complexos de inclusão entre esses compostos voláteis e a β -CD. Dentre tais substâncias, somente o terpinen-4-ol não encapsulou no complexo de inclusão MAAE, isto mostra por sua vez que o método teórico PM6 é uma alternativa viável no âmbito qualitativo para prever a possibilidade das moléculas do OEPO encapsularem em β -CD.

Além disso, o método semiempírico PM6 somente convergiu com os dados experimentais do GC-MS ao prever o óxido de cariofileno como segundo composto do óleo essencial de *P. ornatus* que mais interage com a cavidade interna da β -CD. Dessa maneira, a nível de estudo teórico poderia ser considerado além da energia de interação, os fatores cinéticos envolvidos no fenômeno de complexação em β -CD, para então o

estudo teórico ter mais possibilidade de coincidir integralmente do ponto de vista quantitativo com os dados experimentais em GC-MS.

5.1 Contribuições da monografia

A composição química do óleo essencial identificada neste trabalho concede apoio ao uso etnobotânico da planta *P. ornatus* pela população da região norte do Tocantins. Também, o presente trabalho amplia o leque de fontes de consulta para melhor compreensão das mudanças quantitativas e qualitativas no perfil químico que o óleo essencial sofre a depender do território onde a planta *P. ornatus* é cultivada.

Além disso, este trabalho foi o primeiro a realizar na literatura consultada o estudo da complexação de um óleo essencial em β -CD de uma planta que pertence ao gênero *Plectranthus*. Por consequência, pode ser considerado uma fonte de pesquisa e metodologias para trabalhos que desejam estudar o fenômeno de complexação do óleo essencial de outras plantas desse gênero, como a *P. cylindraceus* e a *P. barbatus*.

Este trabalho mostrou que o método semiempírico PM6 consegue no âmbito qualitativo fornecer com uma razoável previsibilidade quais são as moléculas que podem permanecer inclusas na cavidade interna da β -CD. Dessa forma, o método PM6 como outros métodos teóricos de química computacional são possíveis alternativas para verificar a possibilidade de encapsulamento das moléculas de óleos essenciais com a β -CD e, portanto, definir se é viável ou não realizar a preparação dos complexos de inclusão, configurando-se como ferramentas para otimização nas etapas de trabalhos científicos, sobretudo no que tange ao tempo de pesquisa.

5.2 Trabalhos futuros

Ao longo do desenvolvimento deste trabalho, puderam ser identificadas algumas possibilidades de continuação a partir de futuras pesquisas, as quais incluem: (a) trabalhos que envolvam o estudo da interação entre a β -CD com as moléculas em menores concentrações (1,3,8- ρ -mentatrieno e δ -cadinol) do óleo essencial de *P. ornatus*, a fim de obter uma maior representação a nível teórico do fenômeno de encapsulamento pela β -CD, (b) pesquisas que envolvam verificar a atividade biológica do óleo essencial de *P. ornatus* encapsulado por β -CD, bem como determinar se o encapsulamento melhora a atividade biológica do óleo essencial de *P. ornatus* e (c) patentes que visam propor os

complexos de inclusão do óleo essencial de *P. ornatus* em β -CD como alternativa aos produtos farmacêuticos sintéticos.

REFERÊNCIAS

- ABALONE II. Version 2.0.0. Disponível em: <http://www.biomolecular-modeling.com/Abalone/index.html>. Acesso em: 21 jun. 2020.
- ABDELAALI, M.; MADI, F.; LEILA, N.; MERABET, N.; MOUNA, C.; SAKINA, H.; EDDINE, K. D; Computational approach in the study of the inclusion processes of Thymol with β -cyclodextrin. **Journal of Molecular Liquids**, v. 242, p. 714-721, sep. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.07.021>. Acesso em: 14 ago. 2021.
- ADAMS R. P. **Identification of essential oil components by gas chromatography/mass spectrometry**. 4th. Illinois: Allured Publishing Corporation, 2007.
- ALBUQUERQUE, R. L.; SILVA, M. G. V.; MACHADO, M. I. L.; MATOS, F. J. A.; MORAIS, S. M.; NETO, J. S. Chemical composition and antioxidant activity of *Plectranthus grandis* and *P. ornatus* essential oils from north-eastern Brazil. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 22, n. 1, p. 24-26, nov. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ffj.1730>. Acesso em: 21 mar. 2021.
- ALI, N. A. A.; WURSTER, M.; ARNOLD, N.; TEICHERT, A.; SCHMIDT, J.; LINDEQUIST, U.; WESSJOHANN, L. Chemical composition and biological activities of essential oils from the oleogum resins of three endemic *Soqotraen Boswellia* species. **Records of Natural Products**, v. 2, n. 1, p. 6-12, jan. 2008. Disponível em: https://www.acgpubs.org/RNP/2008/Volume%202/Issue%201/RNP07_12_09_.pdf. Acesso em: 21 jul. 2021.
- ALVES, F. A. R.; MORAIS, S. M.; SOBRINHO, A. C. N.; SILVA, I. N. G.; MARTINS, C. G.; SOUSA, A. A.; FONTENELL, R. O. S. Chemical composition, antioxidant and antifungal activities of essential oils and extracts from *Plectranthus* spp. against dermatophytes fungi. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v. 19, n. 1, p. 105-115, mar. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1519-99402018000100010>. Acesso em: 20 mar. 2021.
- AMES-SIBIN, A. P.; BARIZÃO, C. L.; CASTRO-GHIZONI, C. V.; SILVA, F. M. S.; SÁ-NAKANISHI, A. B.; BRACHT, L.; BERSANI-AMADO, C. A.; MARÇAL-NATALI, M. R.; BRANCHT, A.; COMAR, J. F. β -Caryophyllene, the major constituent of copaiba oil, reduces systemic inflammation and oxidative stress in arthritic rats. **Journal of cellular biochemistry**, v. 119, n. 12, p. 10262-10277, jun. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcb.27369>. Acesso em: 20 mar. 2021.
- ANAYA-CASTRO, M. A.; AYALA-ZAVALA, J. F.; MUNÓZ-CASTELLANOS, L.; HERNÁNDEZ-OCHOA, L.; PEYDECASTAING, J. DURRIEU, V. et al. β -Cyclodextrin inclusion complexes containing clove (*Eugenia caryophyllata*) and Mexican oregano (*Lippia berlandieri*) essential oils: Preparation, physicochemical and antimicrobial characterization. **Food Packaging and Shelf Life**, v. 14, p. 96-101, oct. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fpsl.2017.09.002>. Acesso em: 06 jun. 2021.

ANDRADE, T. A. FREITAS, T. S.; ARAÚJO, F. O.; MENEZES, P. P.; DÓRIA, G. A. A.; RABELO, A. S.; QUINTANS-JÚNIOR, L.; SANTOS, M. R. V.; BEZERRA, D. P.; SERAFINI, M. R.; MENEZES, I. R. A.; NUNES, P. S.; ARAÚJO, A. A. S.; COSTA, M. S.; CAMPINA, F. F.; SANTOS, A. T. L.; SILVA, A. R. P.; COUTINHO, H. D. M. Physico-chemical characterization and antibacterial activity of inclusion complexes of *Hyptis martiusii* Benth essential oil in β -cyclodextrin. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 89, p. 201-207, may. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.01.158>. Acesso em: 04 jun. 2021.

ASBAHANI, A. E. I.; MILANDI, K.; BADRI, W.; SALA, M.; ADDI, E. H. A.; CASABIANCA, H.; MOUSADIK, A. E. I.; HARTMANN, D.; JILALE, A.; RENAUD, F. N. R.; ELAISSARI, A. Essential oils: From extraction to encapsulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 483, n. 1, p. 220-243, feb. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.12.069>. Acesso em: 03 jun. 2021.

ÁVILA, F. N. **Contribuição ao conhecimento químico DE *Plectranthus ornatus* Codd.** 2015. 151 f. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) - Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2015. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/23729>. Acesso em: 02 jun. 2021.

BARREIRO, E. J.; RODRIGUES, C. R. Modelagem molecular: uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal. **Química Nova**, v. 20, n. 1, p. 1-11, fev. 1997.

BASSOLÉ, I. H. N.; JULIANI, H. R. Essential oils in combination and their antimicrobial properties. **Molecules**, v. 17, n. 4, p. 3989-4006, apr. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules17043989>. Acesso em: 29 mai. 2021.

BOHRA, P. M.; VAZE, A. S.; PANGARKAR, V. G.; TASKAR, A. Adsorptive recovery of water soluble essential oil components. **Journal of Chemical Technology & Biotechnology**, v. 60, n. 1, p. 97-102, may. 1994. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jctb.280600115>. Acesso em: 05 jun. 2021.

BOLZANI, V. S.; CASTRO-GAMBOA, I.; SILVA, D. H. S. Plant Diversity from Brazilian Cerrado and Atlantic Forest as a Tool for Prospecting Potential Therapeutic Drugs. In: MANDER, Lewis; LIU Hung-Wen. **Comprehensive Natural Products II Chemistry and Biology: Development & Modification of Bioactivity**. 1 ed. v. 3. Amsterdam: Elsevier Science, 2010. 1315 p. (Cap.3.05)

BORCHARDT, J. K. The Beginnings of Drug Therapy: Ancient Mesopotamian Medicine. **Drug News Perspect**, v. 15, n. 3, p. 187-192, apr. 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12677263/>. Acesso em: 31 mai. 2021.

BUCKLE, J. Basic Plant Taxonomy, Basic Essential Oil Chemistry. In: BUCKLE, J. **CLINICAL AROMATHERAPY: Essential oils in Healthcare**. 3 ed. Saint Louis: Elsevier Health Sciences, 2015. p.37-72.

CCDC. Cambridge Crystallographic Data Center. England, University of

Cambridge. Disponível em: <https://www.cdc.cam.ac.uk/>. Acesso em: 22 jun. 2021. base de dados.

COSTA, J. G. M.; PEREIRA, K. B.; RODRIGUES, F. F. G. Chemical Composition, Antibacterial and Fungicidal Activities of Leaf Oil of *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng. **Journal of Essential Oil Research**, v. 22, n. 2, p. 183-185, dec. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10412905.2010.9700298>. Acesso em: 06 jun. 2021.

CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J. Natural products: A continuing source of novel drug leads. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1830, n. 6, p.3670-3695, feb. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.02.008>. Acesso em: 29 mai. 2021.

CREVELIN, E. J.; CAIXETA, S. C.; DIAS, H. J.; GROppo, M.; CUNHA, W. R.; MARTINS, C. H. G.; CROTTI, E. M. Antimicrobial activity of the essential oil of *Plectranthus neochilus* against cariogenic bacteria. Evidence-Based. **Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, jun. 2015. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2015/102317/>. Acesso em: 04 jun. 2021.

DEL VALLE, E. M. M. Cyclodextrins and their uses: a review. **Process Biochemistry**, v. 39, n. 9, p. 1033-1046, may. 2004. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0032-9592\(03\)00258-9](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(03)00258-9). Acesso em: 25 mai. 2021.

DJILANI, I.; MADI, F.; NOUAR, L.; HAIHAHEM, S.; RAHIEM, M.; KHATMI, D. E.; BOUHADIBA, A. Theoretical investigation to characterize the inclusion complex of α -lipoic acid and β -cyclodextrin. **Comptes Rendus Chimie**, v. 18, p. 170-177, jan. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.crci.2014.05.003>. Acesso em: 19 jun. 2021.

DIMA, C.; DIMA, S. Essential oils in foods: extraction, stabilization, and toxicity. **Current Opinion in Food Science**, v. 5, p. 29-35, oct. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2015.07.003>. Acesso em: 25 mai. 2021.

DUNTRA, R. C.; CAMPOS, M. M.; SANTOS, A. R. S.; CALIXTO, J. B.; Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 18, p. 4-29, oct. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26812486/>. Acesso em: 30 mai. 2021.

FERNANDES, L.; OLIVEIRA, W. P.; SZTATISZ, I. M.; SZILÁGYI, I. M.; NOVÁK, C. S. Solid state studies on molecular inclusions of *Lippia sidoides* essential oil obtained by spray drying. **Journal of thermal analysis and calorimetry**, v. 95, n. 3, p. 855-863, nov. 2009. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10973-008-9149-1>. Acesso em: 30 jul. 2021

FERNANDES, L. P.; ÉHEN, Z. S.; MOURA, T. F.; NOVÁK, C. S.; SXTATISZ. Characterization of *Lippia sidoides* oil extract- β -cyclodextrin complexes using combined thermoanalytical techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 78, n. 2, p. 557-573, nov. 2004. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1023/B:JTAN.0000046119.33278.9f>. Acesso em: 05 jun. 2021.

FERREIRA, E. B. **Avaliação da composição química e atividades biológicas de sete espécies de plantas cultivadas no nordeste do Brasil**. 2012. 107 f. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) - Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2012. Disponível em:

http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/13710/1/2012_dis_ebferreira.pdf. Acesso em: 22 mai. 2021.

FERREIRA, L. G.; SANTOS, R. N.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. D.; Molecular docking and structure-based drug design strategies. **Molecules**, v. 20, n. 7, p. 13384-13421, jul. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>. Acesso em: 15 ago. 2021.

FIGUEIREDO, A. C.; BARROSO, J. G.; PEDRO, L. G.; SCHEFFER, J. C. Factors affecting secondary metabolite production in plants: volatile components and essential oils. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 23, n. 4, p. 213-226, feb. 2008. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ffj.1875>. Acesso em: 24 mar. 2021.

FOSTER, M. E.; SOHLBERG, K. Empirically corrected DFT and semi-empirical methods for non-bonding interactions. **Physical chemistry chemical physics**, v. 12, p. 307-322, nov. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/B912859J>. Acesso em: 15 ago. 2021.

GALVÃO, J. G.; CERPE, P.; SANTOS, D. A.; GONSALVES, J. K. M. C.; SANTOS, A. J.; NUNES, R. K. V.; LIRA, A. A. M.; ALVES, P. B.; LA CORTE, R.; BLANK, A. F.; SILVA, G. F.; CAVALCANTI, S. C. H.; NUNES, R. S. *Lippia gracilis* essential oil in β -cyclodextrin inclusion complexes: an environmentally safe formulation to control *Aedes aegypti* larvae. **Pest Management Science**, v. 75, n. 2, p. 452-459, jul. 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ps.5138>. Acesso em: 06 jun. 2021.

GALVÃO, J. G.; SILVA, V. F.; FERREIRA, S. G.; FRANÇA, F. R. M.; SANTOS, D. A.; FREITA, L. S.; ALVES, P. B.; ARAÚJO, A. A. S.; CAVALCANTI, S. C. H.; NUNES, R. S. β -cyclodextrin inclusion complexes containing *Citrus sinensis* (L.) Osbeck essential oil: An alternative to control *Aedes aegypti* larvae. **Thermochimica Acta**, v. 608, p. 14-19, apr. 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004060311500129X>. Acesso em: 12 jul. 2020.

GAUSSIAN 09. Version 5.0.9. Disponível em: <https://gaussian.com/products/0>. Acesso em: 21 jun. 2020.

GOVINDARAJAN, M.; RAJESWARY, M.; HOTI, S. L.; BHATTACHARYYA, A.; BANELLI, G. Eugenol, α -pinene and β -caryophyllene from *Plectranthus barbatus* essential oil as eco-friendly larvicides against malaria, dengue and Japanese encephalitis mosquito vectors. **Parasitology Research**, v. 115, n. 2, p. 807-815, feb. 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00436-015-4809-0>. Acesso em: 04 jun. 2021.

HAIHAHEM, S.; NOUAR, L.; DJILANI, I.; BOUHADIBA, A.; MADI, F.; KHATMI, D. E. Host-guest inclusion complex between β -cyclodextrin and paeonol: A theoretical approach. **Comptes Rendus Chimie**, v. 16, n. 4, p. 372-379, apr. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.crci.2012.11.008>. Acesso em: 15 ago. 2021.

HARATA, K. Structural Aspects of Stereodifferentiation in the Solid State. **Chemical reviews**, v. 98, n. 5, p. 1803-1828, jul. 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/cr9700134>. Acesso em: 17 jul. 2021.

HESHAM, H. A. R.; NOUR, A. H.; YUNUS, R. M. Techniques for extraction of essential oils from plants: a review. **Australian Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 10, n. 16, p. 117-127, 2016. Disponível em: <http://www.ajbasweb.com/old/ajbas/2016/November/117-127.pdf>. Acesso em: 06 jun. 2021.

HUANG, K. C. **The Pharmacology of Chinese Herbs**. 2th. Washington: CRC Press, 1999. 479 p.

LAWTRAKUL, L.; INTHAJAK, K.; TOOCHINDA, P. Molecular calculations on -cyclodextrin inclusion complexes with five essential oil compounds from *Ocimum basilicum* (sweet basil). **Science Asia**, v. 40, n.1, p. 145-151, apr. 2014. Disponível em: <http://www.scienceasia.org/content/viewabstract.php?ms=4161>. Acesso em: 11 jul. 2021.

LIMA, A. L. **Simulações de dinâmica molecular de dobras de grafeno**. 2013. 83f. Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós-graduação em Ciências, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2013. Disponível em: <http://www.repositorio.ufop.br/jspui/handle/123456789/3471>. Acesso em: 13 ago. 2021.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas Mediciniais no Brasil – nativas e exóticas**. 2 ed. Rio de Janeiro: Plantarum, 2002. 576 p.

LUKHOBBA, C. W.; SIMMONDS, M. S. J; PATON, A. J. *Plectranthus*: A review of ethnobotanical uses. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 103, n. 1, p. 1-24, sep. 2005. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(02\)01445-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(02)01445-0). Acesso em: 24 mar. 2021.

MADI, F.; LARGATE, L.; LEILA, N.; EDDINE, K. D. Computational study on the encapsulation of ethylparaben into β -cyclodextrin. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 76, n. 3-4, p. 379-384, jul. 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10847-012-0209-6>. Acesso em: 05 jul. 2021.

MARQUES, C. S.; CARVALHO, S. G.; BERTOLI, L. D.; VILANOVA, J. C. O.; PINHEIRO, P. F.; SANTOS, D. C. M.; YOSHIDA, M. I.; FREITIAS, J. C. C.; CIPRIANO, D. F.; BERNARDES, P. C. β -Cyclodextrin inclusion complexes with essential oils: Obtention, characterization, antimicrobial activity and potential application for food preservative sachets. **Food Research International**, v. 119, p. 499-509, may. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S096399691930016X>. Acesso em: 06 jun. 2021.

MARQUES, H. M. C. A review on cyclodextrin encapsulation of essential oils and volatiles. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 25, n. 5, p. 313-326, sep. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ffj.2019>. Acesso em: 25 mai. 2021.

MARRETO, R. N.; ALMEIDA, E. E. C. V.; ALVES, P. B.; NICULAU, E. S.; NUNES, R. S.; MATOS, C. R. S.; ARAÚJO, A. A. S. Thermal analysis and gas chromatography coupled mass spectrometry analyses of hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex containing *Lippia gracilis* essential oil. **Thermochimica Acta**, v. 475, n. 1-2, p. 53-58, jul. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tca.2008.06.015>. Acesso em: 21 mai. 2021.

MARTINS, L. N. S. B. **Complexo de inclusão entre óleo essencial de *Callistemon viminalis* e β -ciclodextrina: preparação, caracterização, atividade antibacteriana, antifúngica e testes de toxicidade**. 2018. 108f. Tese (Doutorado) Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2018. Disponível em: <http://repositorio.ufla.br/jspui/handle/1/29718>. Acesso em: 22 jul. 2021.

MELO, A. J. O. **Caracterização e efeito do complexo de inclusão contendo óleo essencial de *epilingiella fruticosa* (Lamiaceae) em β -ciclodextrina sobre a dor crônica musculoesquelética em roedores**. 2018. 58f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Sergipe, São Cristovão, 2018. Disponível em: <https://ri.ufs.br/jspui/handle/riufs/9128>. Acesso em: 02 jun. 2021.

MENDES, S. S.; BOMFIM, R. R.; JESUS, H. C. R.; BLANK, A. F.; ESTEVAM, C. S.; ANTONIOLLI, A. R.; THOMAZZI, S. M. Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of the essential oil of *Lippia gracilis* leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 129, n. 3, p. 391–397, jun. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.04.005>. Acesso em: 21 mai. 2021.

MISIUK, W.; GOVIL, J. N. Cyclodextrins, Structures, Properties Useful for Treating Diseases and Revitalizing Body Systems. In: GOVIL, J. N.; SINGH, V. K. **Recent Progress in Medicinal Plants: Drug Plants III**. 1th. v. 29. Houston: Studium Press LLC, 2010. 439 p. (Cap. 10).

MOGHIMI, R.; GHADERI, L.; RAFATI, H.; MADI, A. A.; MCCLEMENTS, J. D. Superior antibacterial activity of nanoemulsion of *Thymus daenensis* essential oil against *E. coli*. **Food Chemistry**, v. 194, p. 410–415, mar. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.07.139>. Acesso em: 21 mai. 2021.

MORGON, N. H.; CUSTODIO, R. Teoria do funcional de densidade. **Química Nova**, v. 18, n. 1, p. 44-55, 1995. Disponível em: http://quimicanova.sbq.org.br/detalhe_artigo.asp?id=4792. Acesso em: 22 mai. 2021.

MORETTI, M. D.L.; SANNA-PASSINO, I.; DEMONTIS, S.; BAZZONI, E. Essential oil formulations useful as a new tool for insect pest control. **AAPs PharmSciTech**, v. 3, n. 2, p. 64-74, jun. 2002. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1208/pt030213>. Acesso em: 21 mai. 2021.

MORGON, N. H. Computação em química teórica: informações e técnicas. **Química Nova**, v. 24, n. 5, p. 676–682, out. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422001000500015>. Acesso em: 15 ago. 2021.

MOTA, L.; FIGUEIREDO, A. C.; PEDRO, L. G.; BARROSO, J. G.; MIGUEL, M. G.; FALEIRO, M. L.; ASCENSÃO, L. Volatile-Oils Composition, and Bioactivity of the Essential Oils of *Plectranthus barbatus*, *P. neochilus*, and *P. ornatus* Grown in Portugal. **Chemistry & biodiversity**, v. 11, n. 5, p. 719-732, may. 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbdv.201300161>. Acesso em: 21 mar. 2021.

MOTHANA, R. A.; KHALED, J. M.; NOMAN, O. M.; KUMAR, A.; ALAJIMI, M. F.; AL-REHAILY, A. J.; KURKCUOGLU, M. Phytochemical analysis and evaluation of the cytotoxic, antimicrobial and antioxidant activities of essential oils from three *Plectranthus* species grown in Saudi Arabia. **Complementary and Alternative Medicine (BMC)**, v. 18, n. 1, p. 1-10, aug. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2302-x>. Acesso em: 06 jun. 2021.

MURA, P. Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in aqueous solution: a review. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 101, p. 238-250, dec. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.02.022>. Acesso em: 05 jun. 2021.

NAMBA, A. M.; SILVA, V. B.; SILVA, C. H. T. P. Dinâmica molecular: teoria e aplicações em planejamento de fármacos. **Eclética Química**, v. 33, p. 13-24, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-46702008000400002>. Acesso em: 14 ago. 2021.

NIST (National Institute of Standards and Technology) CHEMISTRY WEBBOOK. Disponível em: <https://doi.org/10.18434/T4D303>. Acesso em: 01 jun. 2021. base de dados.

SOBRINHO, A. C. N.; MORAIS, S. M.; SOUZA, E. B.; ALBUQUERQUE, M. R. J. R.; SANTOS, H. S.; CAVALCANTE, C. S. P.; SOUSA, H. A.; FONTENELLE, R. O. S. Antifungal and antioxidant activities of *Vernonia chalybaea* Mart. ex DC. essential oil and their major constituent β -caryophyllene. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 63, e20190177, feb. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4324-2020190177>. Acesso em: 15 jul. 2021.

OSORIO, C.; ALARCON, M.; MORENO, C.; BONILLA, A.; BARRIOS, J.; GARZON, C.; DUQUE, C. Characterization of odor-active volatiles in Champa (*Campomanesia lineatifolia* R. & P.). **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 54, n. 2, p. 509-516, dec. 2006. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf052098c>. Acesso em: 20 jul. 2021.

PADUKKA, I.; BHANDARI, B.; D'ARCY, B. Evaluation of various extraction methods of encapsulated oil from β -cyclodextrin-lemon oil complex powder. **Journal of food composition and analysis**, v. 13, n. 1, p. 59-70, feb. 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1006/jfca.1999.0820>. Acesso em: 17 jul. 2021.

PASSINHO-SOARES, H. C.; MEIRA, P. R.; DAVID, J. P.; MESQUITA, P. R. R.; VALE, A. E.; PEREIRA, P. A.; SANTANA, J. R. F.; OLIVEIRA, F. S.; ANDRADE, J. B.; DAVID, J. M. Volatile organic compounds obtained by in vitro callus cultivation of *Plectranthus ornatus* Codd. (Lamiaceae). **Molecules**, v. 18, n. 9, p. 10320-10333, aug. 2013. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/18/9/10320>. Acesso em: 22 mai. 2021.

PAVELA, R. Industrial Crops and Products Essential oils for the development of eco-friendly mosquito larvicides: A review. **Industrial Crops and Products**, v. 76, p. 174-187, dec. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.06.050>. Acesso em: 23 mai. 2021.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia**. Tradução Paulo Sergio Ramos. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010. 700 p.

PEREIRA, C. S. **Estudo de estruturas, interações e reconhecimento molecular em carboidratos utilizando simulação computacional**. 2004.134f. Tese (Doutorado em Físico-química) - Programa de Pós-graduação em Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2004. Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/6356?show=full>. Acesso em: 07 jul. 2021.

RADULOVIĆ, N.; LAZAREVIĆ, J.; RISTIĆ, N.; PALIĆ, R. Chemotaxonomic significance of the volatiles in the genus *Stachys* (Lamiaceae): Essential oil composition of four Balkan *Stachys* species. **Biochemical systematics and ecology**, v. 35, n. 4, p. 196-208, oct. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bse.2006.10.010>. Acesso em: 17 jul. 2021.

RAJENDIRAN, N.; MOHANDOSS, T.; VENKATESH, G. Investigation of inclusion complexes of sulfamerazine with α and β -cyclodextrins: An experimental and theoretical study. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**. v.124, p.441–450, jan. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2014.01.057>. Acesso em: 23 mai. 2021.

RASHEED, A.; ASHOK, K. C. K.; SRAVANTHI, V. V. N. S. S. Cyclodextrins as drug carrier molecule: a review. **Scientia Pharmaceutica**, v. 76, n. 4, p. 567-598, nov. 2008. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-0532/76/4/567#cite>. Acesso em: 25 mai. 2021.

RAVEAU, R.; FONTAINE, J.; SAHRAOUI, A. L. H. Essential Oils as Potential Alternative Biocontrol Products against Plant Pathogens and Weeds: A Review. **Foods**, v. 365, n. 9, p.1-31, mar. 2020. <https://doi.org/10.3390/foods9030365>. Acesso em: 22 mai. 2021.

RIBEIRO-SANTOS, R.; ANDRADE, M.; SANCHES-SILVA, A.; MELO, N. R. Essential Oils for Food Application: Natural Substances with Established Biological Activities. **Food Bioprocess Technol**, v. 11, n. 1, p. 43–71, jul. 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11947-017-1948-6> Acesso em: 03 jun. 2021.

RIJO, P.; GASPAR-MARQUES, C.; SIMÕES, M. F.; DUARTE, A.; APREDA-ROJAS, M. D. C.; CANO, F. H.; RODRÍGUEZ, B. Neoclerodane and Labdane Diterpenoids from *Plectranthus ornatus*. **Journal of Natural Products**, v. 65, n. 10, p. 1387-1390, aug. 2002. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/np020203w>. Acesso: 21 mai. 2021.

RIJO, P.; RODRIGUEZ, B.; DUARTE, A.; SIMÕES, M. F.; Antimicrobial Properties of *Plectranthus ornatus* Extracts, 11-acetoxyhalima- 5,13-dien-15-oic Acid Metabolite and its Derivatives. **The Natural Products Journal**, v. 1, n. 1, p. 57-64, jul. 2011.

RODRIGUES, F. F. G.; COSTA, J. G. M.; RODRIGUES, F. F. G.; CAMPOS, A. R.; Study of the Interference between *Plectranthus* Species Essential Oils from Brazil and Aminoglycosides. **Hindawi Publishing Corporation**, p. 1-7, mar. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2013/724161>. Acesso em: 02 jun. 2021.

SAMADI, M.; YUNUS, R.; BIAK, D. R. A.; YOSHIDA, H.; LOK, E. H. Assessing the kinetic model of hydro-distillation and chemical composition of *Aquilaria malaccensis* leaves essential oil. **Chinese Journal of Chemical Engineering**, v. 25, n. 2, p. 216-222, feb. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cjche.2016.09.006>. Acesso em: 06 jun. 2021.

SANTOS, E. C. **Mecanismo de oxidação da pirita: uma abordagem através de cálculos DFT**. 2016. 82f. Dissertação (Mestrado)- Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2016. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/SFSA-A7EJAD>. Acesso em: 14 ago. 2021.

SANTOS, G. K.; DUTRA, K. A.; BARROS, R. A.; DA CÂMARA, C. A.; LIRA, D. D.; GUSMÃO, N. B.; NAVARRO, D. M. Essential oils from *Alpinia purpurata* (Zingiberaceae): chemical composition, oviposition deterrence, larvicidal and antibacterial activity. **Industrial Crops and Products**, v. 40, p. 254-260, mar. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.03.020>. Acesso em: 16 ago. 2021.

SANTOS, P. B. P. **Preparação e caracterização físico-química de complexos de inclusão de limoneno em α e β -ciclodextrina**. 2014. 123f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2014. Disponível em: <https://ri.ufs.br/jspui/handle/riufs/3943>. Acesso em: 02 jun. 2021.

SATONGROD, B.; WANNA, R. Chemical composition and bioactivity of essential oil from Indian borage (*Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng) against *Callosobruchus maculatus* (F.). **International Journal of Agricultural Technology**, v. 16, n. 5, p. 1243-1256, may. 2020. Disponível em: <http://www.ijat-aatsea.com>. Acesso em: 21 mai. 2021.

SILVA, D. A. **Implementação de uma correção de dispersão empírica aos métodos semiempíricos RM1 (Recife Model 1) e PM6 (Parametric method 6)**. 2017. 121f. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-graduação em Química, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2017. Disponível em: <https://ri.ufs.br/jspui/handle/123456789/6653>. Acesso em: 21 mai. 2021.

SKALTSA, H. D.; DEMETZOS, C.; LAZARI, D.; SOKOVIC, M. Essential oil analysis and antimicrobial activity of eight *Stachys* species from Greece. **Phytochemistry**, v. 64, n. 3, p. 743-752, may. 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(03\)00386-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(03)00386-8). Acesso em: 07 jun. 2021.

SONGKRO, S.; HAYOOK, N.; JAISAWANG, J.; MANEENUAN, D.; CHUCHOME, T.; KAEWNOPPART, N. Investigation of inclusion complexes of citronella oil, citronellal and citronellol with β -cyclodextrin for mosquito repellent. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 72, n. 3, p. 339-355, 2012. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10847-011-9985-7>. Acesso em: 05 jun. 2021.

SPARKMAN, D.; PENTON, Z. E.; KITSON, F. G. **Gas chromatography and mass spectrometry: a practical guide**. 2 ed. Oxfordshire: Elsevier Inc, 2011. 611 p.

SRIHAKULUNG, O. MAEZONO, R.; TOOCHINDA, P.; KONGPRAWECHNON, W.; INTARAPANICH, A.; LAWTRAKUL, L. Host-Guest Interactions of Plumbagin with β -Cyclodextrin, Dimethyl- β -Cyclodextrin and Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin: Semi-Empirical Quantum Mechanical PM6 and PM7 Methods. **Scientia Pharmaceutica**, v.86, n. 20, p. 1-11, may. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/scipharm86020020>. Acesso em: 18 jul. 2021.

SU, Z.; QIN, Y.; ZHANG, K.; BI, Y.; KONG, F. Inclusion complex of *Exocarpium Citri Grandis* essential oil with β -Cyclodextrin: characterization, stability, and antioxidant activity. **Journal of Food Science**, v. 84, n. 6, p. 1592-1599, jun. 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1750-3841.14623>. Acesso em: 06 jun. 2021.

SZEJTLI, J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. **Chemical Reviews**, v. 98, n. 5, p. 1743-1754, jun.1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/cr970022c>. Acesso em: 05 jun. 2021.

TONGNUANCHAN, P.; BENJAKUL, S. Essential oils: extraction, bioactivities, and their uses for food preservation. **Journal of Food Science**, v. 79, n. 7, p. R1231-R1249, jun. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12492>. Acesso em: 04 jun. 2021.

TORRES, L. H.; CARVALHO, M. Z.; MELO, P. S.; SACZK, A. A.; PINTO, L. M. A. Characterization and cytotoxicity of a benzocaine inclusion complex. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 91, n. 1, p. 9-15, feb. 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10847-018-0791-3>. Acesso em: 20 jul. 2021.

VAN DEN DOOL, H.; KRATZ, P. D. J. A generalization of the retention index system including linear temperature programmed gas-liquid partition chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 11, p. 463-471, dec. 1963. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(01\)-80947-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(01)-80947-X). Acesso em: 22 mai. 2021.

VENTURINI, C. G.; NICOLINI, J.; MACHADO, C.; MACHADO, V. G. Propriedades e aplicações recentes das ciclodextrinas. **Química Nova**, v. 31, n. 2, p. 360-368, fev. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422008000200032>. Acesso em: 06 jun. 2021.

VESSECCHI, R.; GALEMBCK, S. E.; LOPES, N. P.; NASCIMENTO, P. G. B. D.; CROTTI, A. E. M. Aplicação da química quântica computacional no estudo de processos químicos envolvidos em espectrometria de massas. **Química Nova**, v. 31, p. 840-853, mar. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/nbdWtm3HWT3D49WyDDbRZWw/?lang=pt>. Acesso em: 06 jun. 2021.

VIEIRA, R. F. Conservation of medicinal and aromatic plants in Brazil. In: JANICK, J. **New crops and new uses: biodiversity and agricultural sustainability**. Alexandria: ASHS press. p. 152-159, 1999. Disponível em: <https://hort.purdue.edu/newcrop/proceedings1999/pdf/v4-152.pdf>. Acesso em: 12 ago. 2021.

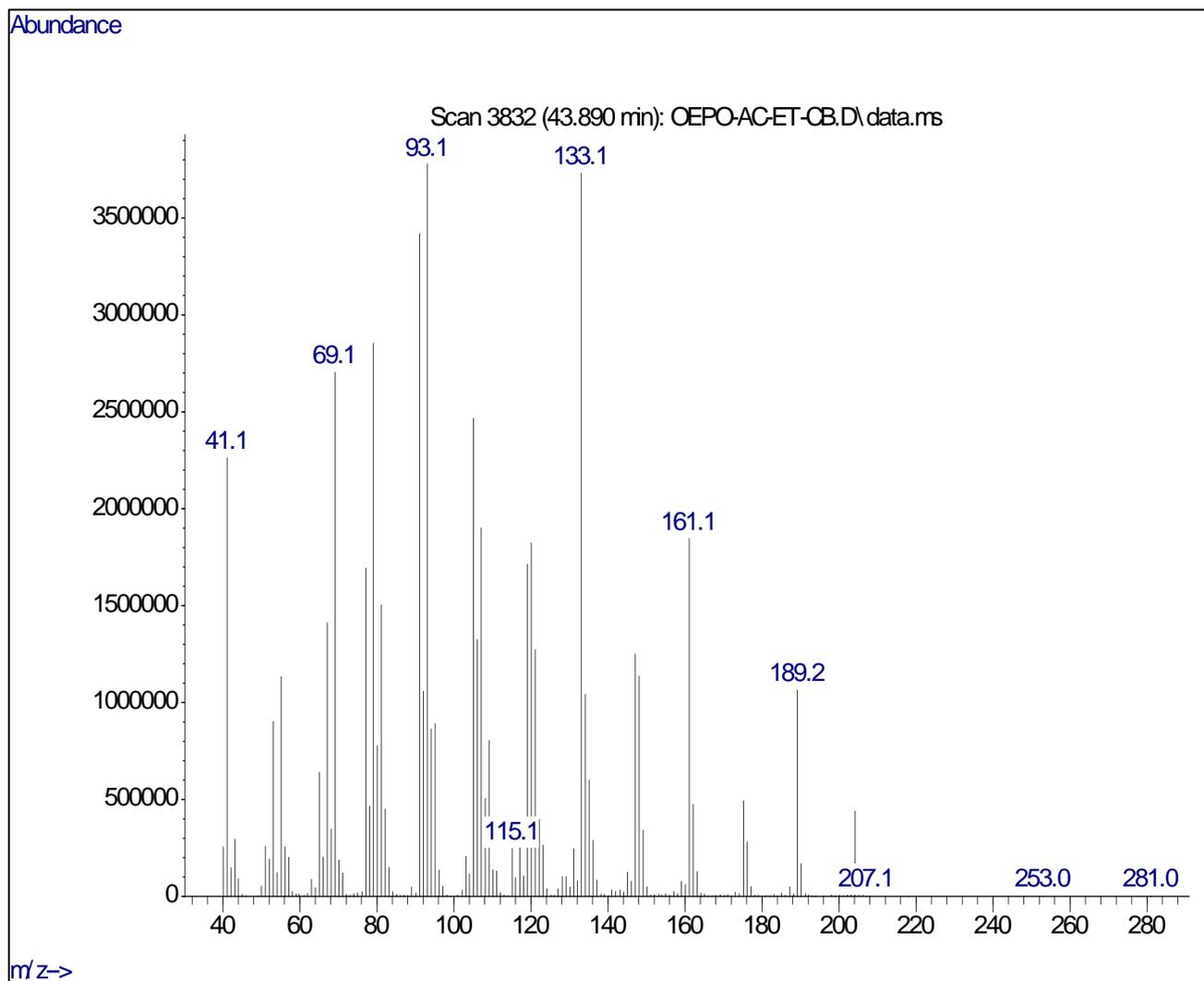
VILLIERS, A. Sur la fermentation de la fécule par l'action du ferment butyrique. **Compt. Rend. Acad. Sci.**, v. 112, p. 536-538, 1891.

WADHWA, G.; KUMAR, S.; CHHABRA, L.; MAHANT, S.; RAO, R. Essential oil-cyclodextrin complexes: An updated review. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, v. 89, n. 1, p. 39-58, aug. 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10847-017-0744-2>. Acesso em: 05 jun. 2021.

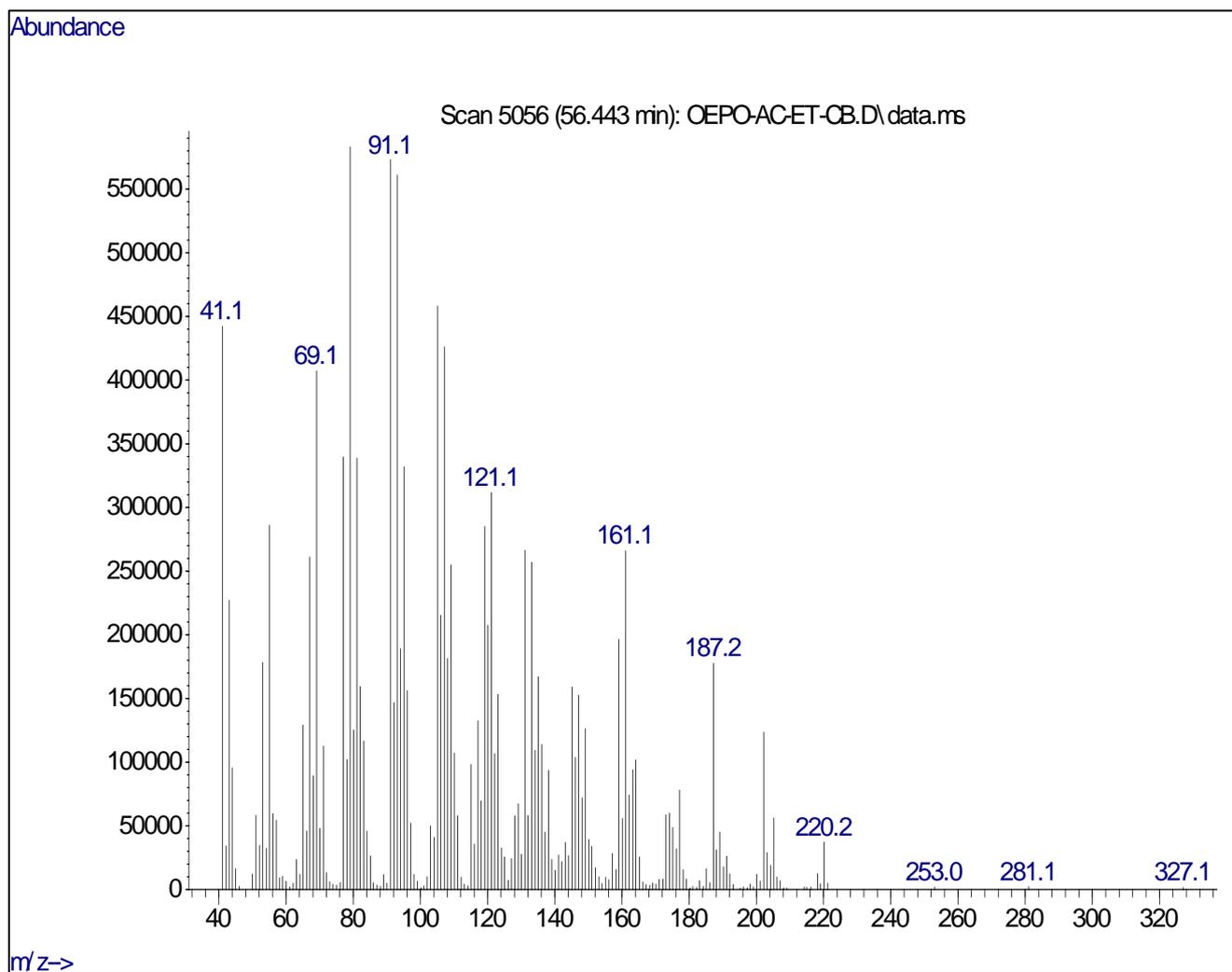
ZARAI, Z.; KADRI, A.; CHOBBA, I. B.; MANSOUR, R. B.; BEKIR, A.; MEJDOUB, H.; GHARSALLAH, N. The in-vitro evaluation of antibacterial, antifungal and cytotoxic properties of *Marrubium vulgare* L. essential oil grown in Tunisia. **Lipids in health and disease**, v. 10, n. 1, p. 1-8, sep. 2011. Disponível em: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-511X-10-161>. Acesso em: 07 jun. 2021.

ZHU, L.; TIAN, Y. Chemical composition and larvicidal activity of *Blumea densiflora* essential oils against *Anopheles anthropophagus*: a malarial vector mosquito. **Parasitology research**, v. 109, n. 5, p. 1417-1422, may. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21556689/>. Acesso em: 16 ago. 2021.

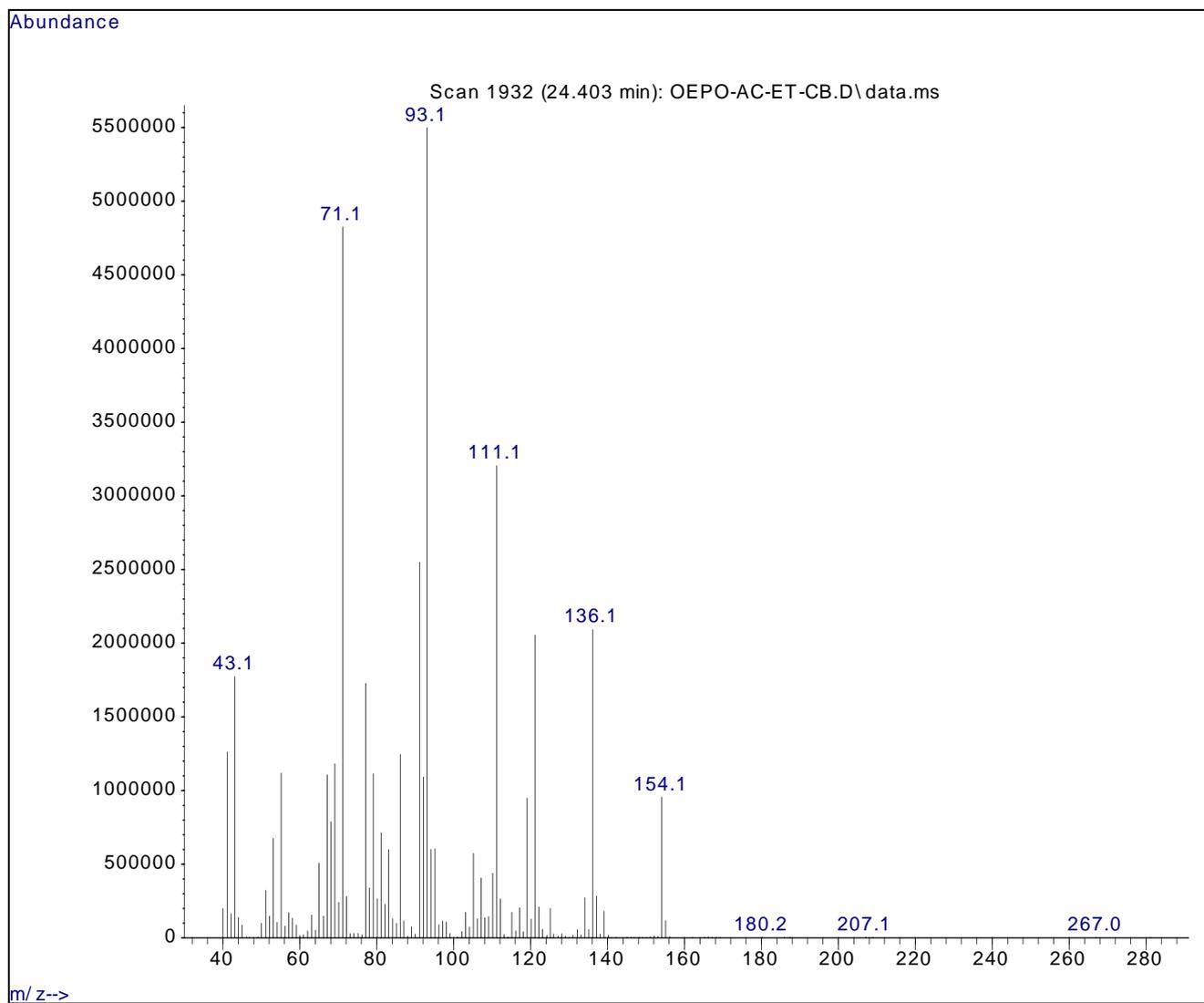
APÊNDICE A - ESPECTRO DE MASSA EXPERIMENTAL DO β -
CARIOFILENO



APÊNDICE B - ESPECTRO DE MASSA EXPERIMENTAL DO ÓXIDO DE CARIOFILENO



APÊNDICE C - ESPECTRO DE MASSA EXPERIMENTAL DO TERPINEN-4-OL



APÊNDICE D - ESPECTRO DE MASSA EXPERIMENTAL DO FITOL

